



ALTRI ASPETTI DEL PROBLEMA

OTHER RELATED TOPICS

I capitoli in questa Sezione sono basati su fonti di dati esterne ad AIRTUM e AIEOP.
I testi riflettono unicamente le opinioni degli autori

Articles in this Section do not make use of data collected by AIRTUM or AIEOP.
The authors alone are responsible for the views expressed

SEZIONE 3



Capitolo 3.1

La mortalità per tumore in età pediatrica (0-19 anni) in Italia dal 1970 al 2008

Childhood (0-19 years) cancer mortality in Italy, 1970-2008

Gemma Gatta,¹ Massimiliano Caldora,² Fabio Galati,³ Riccardo Capocaccia²

¹ Unità di epidemiologia valutativa, Fondazione IRCCS, Istituto nazionale tumori, Milano

² Centro nazionale di epidemiologia, sorveglianza e promozione della salute (CNESPS), Istituto superiore di sanità, Roma

³ Centro di tecnologia informatica, Istituto superiore di sanità, Roma

Introduzione

Il tasso di mortalità rappresenta un indicatore sintetico di outcome che comprende l'effetto dell'incidenza e della sopravvivenza, entrambe influenzate dalla prevenzione primaria, dalla diagnosi precoce e dal trattamento.

La classificazione adottata dall'Istituto nazionale di statistica (ISTAT) raggruppa le neoplasie secondo un criterio prevalentemente topografico, non ottimale per le neoplasie in età pediatrica. Per i tumori infantili è stato considerato il gruppo delle leucemie senza distinzione alcuna, così come per i tumori maligni dell'SNC. Tuttavia, per questi tumori i dati di mortalità rimangono ancora altamente informativi nell'interpretazione delle variazioni di incidenza e sopravvivenza.

L'articolo più recente sulla mortalità per cancro in età pediatrica nei Paesi europei riportava una riduzione della mortalità negli ultimi 15 anni.¹ In Italia, una riduzione statisticamente significativa veniva descritta per il periodo 1970-2002 per l'insieme di tutti i tumori e per le leucemie. La riduzione per i tumori maligni dell'SNC, invece, iniziava a osservarsi negli ultimi anni Settanta.²

Questo fenomeno era ancor più rilevante se si considera che l'incidenza mostrava un incremento medio annuale dell'1%.² Al contrario, la sopravvivenza per tumore in età pediatrica ha visto un clamoroso miglioramento a partire dagli anni Ottanta. La leucemia, responsabile di un decesso su quattro,¹ era la neoplasia che mostrava i miglioramenti più marcati;^{3,4} tale successo veniva attribuito alla diffusione di sempre più efficaci protocolli terapeutici. Il presente studio aggiorna l'andamento della mortalità in età pediatrica al 2008. Il trend di mortalità per tutti i tumori, le leucemie e i tumori maligni dell'SNC vengono descritti dal 1970 al 2008.

Materiali e metodi

Sono stati analizzati i dati relativi alle cause di morte dei bambini di età 0-14 anni e degli adolescenti di età 15-19 dell'ar-

Introduction

Mortality rate is a synthetic indicator of outcome which includes the impact of both incidence and survival, and therefore represents factors related to primary prevention and care. For neoplastic diseases, unfortunately, mortality data do not record the morphology code of the tumour that caused death, and histological information is only reported when it is expressed in broad ICD classification items. For childhood cancer, reliable mortality data can thus be analyzed only for leukaemias and central nervous system tumours. However, study of mortality data for these cancers is highly informative, providing more effective understanding of survival and incidence patterns.

The last updated report on childhood cancer mortality in European countries showed a continuing decline in mortality from childhood neoplasms over the last 15 years.¹ In Italy, a statistically significant reduction was observed during the entire period 1970-2002, both for all childhood cancers combined and leukaemia. The decline in CNS tumours, on the other hand, began in the late 1970s.² These results on mortality are even more relevant when considering that incidence rates in the same period were rising, with an annual average increase of about 1%.² By contrast, survival for all childhood malignancies dramatically improved since the 1980s. Leukaemia, which was responsible for one out of four deaths, was the neoplasm that showed the largest improvement in survival,^{3,4} widely attributed to the effect of continuously improving therapies.

In order to analyze recent patterns in childhood cancer mortality in Italy, we updated analysis of mortality time trends with data up to 2008, and provided an overview of trends for all childhood cancers combined, leukaemia, and CNS tumours since 1970.

Material and methods

Analyses were carried out on the database of the National Archive of Death Certificates, maintained by the Italian National Institute of Statistics (ISTAT). Individual death records

chivio nazionale dei certificati di morte. Essi sono raccolti dall'Istituto nazionale di statistica (ISTAT) in base alle procedure standard dell'Organizzazione mondiale della sanità, disponibili per le analisi statistiche e la loro diffusione in forma aggregata presso l'Ufficio di statistica dell'Istituto superiore di sanità.⁵ Le cause di morte sono codificate secondo la Classificazione internazionale delle malattie, nello specifico secondo la nona revisione (ICD-9) per il periodo 1980-2002 e secondo la decima revisione per il 2003-2008.^{6,7} I risultati di mortalità per gli anni 2004 e 2005 non sono disponibili a causa di un'interruzione della procedura di codifica nel sistema italiano di registrazione della mortalità.

I dati sono presentati come tassi di mortalità standardizzati (riferimento: popolazione europea) per anno di calendario (dal 1970 al 2008), sesso, area di residenza (Nord-Ovest, Nord-Est, Centro e Sud) e causa di morte. Quest'ultima è stata analizzata in tre categorie: tutti i tumori, leucemie (ICD-9: 204.0-208.9; ICD-10: C91.0-C96.9) e tumori del sistema nervoso centrale (ICD-9: 191.0-192.9; ICD-10: C71.0-C72.9).

Gli andamenti temporali dei tassi standardizzati per le tre categorie nosologiche considerate, sesso e area sono stati inoltre analizzati per mezzo della tecnica joinpoint.⁸ Questo metodo è utilizzato per interpolare i trend osservati per mezzo di una serie di segmenti lineari tra punti di cambiamento di pendenza, o nodi, identificati sulla base dei dati. Le pendenze dei singoli segmenti definiscono le variazioni percentuali annue (Average Percent Change – APC) per il periodo complessivo e per ognuno degli eventuali segmenti identificati dalla procedura.

Risultati

La figura 1 mostra la mortalità per l'insieme dei tumori maligni nei bambini per anno di decesso, separatamente per maschi e femmine.

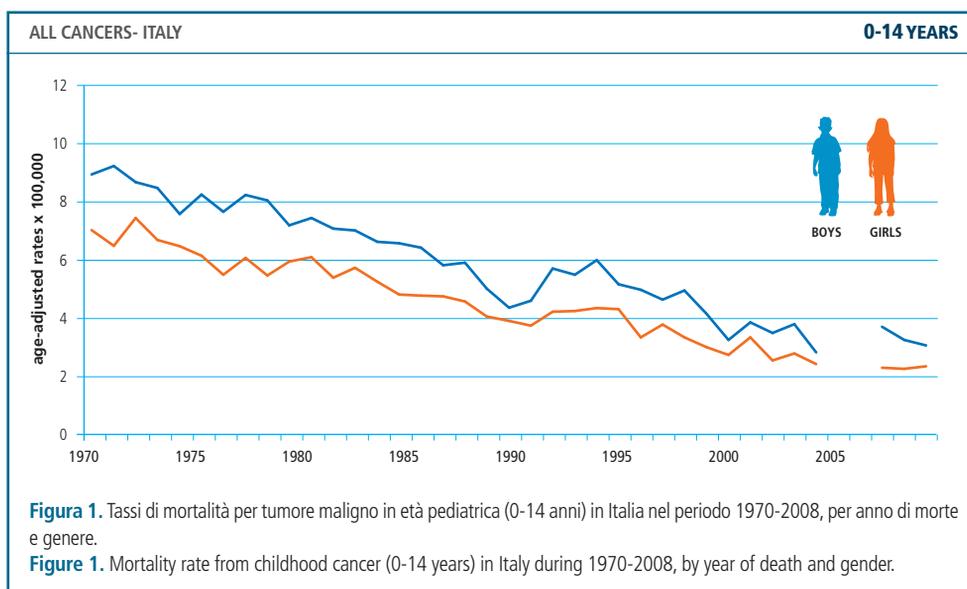
are collected for all deaths in the Country according to WHO standard methodology and recommendations, and stored at the Statistical Office of the Italian National Institute of Health (Istituto Superiore di Sanità – ISS).⁵ They are made available for analysis on the condition that they only be published in aggregated form.

Causes of deaths were coded by the ISTAT, according to the International Classification of Diseases in use for the year: ICD-9 for 1980-2002, and ICD-10 for 2003-2008.^{6,7} Cause-specific mortality data are missing in Italy for the years 2004 and 2005. We calculated age-adjusted mortality rates by calendar year for the period 1970-2008, gender, and area of residence for all childhood cancers combined and two major categories: leukaemia (ICD-9: 204.0-208.9; ICD-10: C91.0-C96.9) and central nervous system tumours (ICD-9: 191.0-192.9; ICD-10: C71.0-C72.9).

Rates were age-adjusted to the European standard population. Time trends of age-adjusted rates for the three cancer groups, by sex and area, were analyzed using joinpoint software.⁸ This assumes linear regression on the log scale and estimates the Annual Percent Change (APC) for the entire period, as well as for sub-periods when break points were identified.

Results

Figure 1 shows mortality for **all malignant neoplasms** occurring in children, by year of death and gender. On average there were, in the period 2000-2008, 244 cancer deaths per year, corresponding to an annual rate of 35 per million per year. The log-linear reduction in mortality throughout 1970-2008 was statistically significant, with a marked deficit of deaths with respect to the regular decreasing trend during the years 1988-1990, particularly in boys. Furthermore, mortality rates of both genders appeared to level off in the last three years of observation, although the break in the general trend was not statistically significant.



La figura mostra un'importante e statisticamente significativa riduzione della mortalità nel periodo 1970-2008, con un marcato deficit di decessi, rispetto all'andamento medio, limitatamente al triennio 1988-1990 ed evidente soprattutto nei maschi. Per il periodo 2000-2008, si sono registrati mediamente 244 morti l'anno, corrispondenti a un tasso annuale di 3,5 per 100.000. I tassi di mortalità si stabilizzano, per entrambi i sessi, negli ultimi tre anni di osservazione, anche se il cambiamento di pendenza non è statisticamente significativo. La stima dell'APC per l'intero periodo 1970-2008 (tabella 1) è simile per maschi e femmine: -2,8% (IC95% -3,1;-2,5) e -2,9% (IC95% -3,2;-2,7), rispettivamente. L'analisi per area di residenza mostra risultati simili al trend nazionale. Non ci sono differenze tra le aree italiane (tabella 2). I tassi di mortalità sono mediamente del 30% più alti nei maschi rispetto alle femmine.

Anche per gli adolescenti di età 15-19 anni la mortalità per cancro si riduce linearmente (figura 2): da 9 per 100.000 nei primi anni Settanta a 5 negli ultimi anni Duemila nei maschi, e da 6 a 3 nelle femmine.

La figura 3 illustra il trend di mortalità per la leucemia infantile per sesso. L'andamento è simile a quanto osservato per l'insieme

	BOYS		GIRLS	
	PERIOD	APC (95% CI)	PERIOD	APC (95% CI)
All tumours	1970-2008	-2.8 (-3.1; -2.5)	1970-2006	-2.9 (-3.2; -2.7)
Leukaemia	1970-2008	-3.8 (-4.1; -3.5)	1970-2006	-4.4 (-4.8; -4.0)
CNS tumours	1970-1977	4.6 (-0.5; +10.1)	1970-1977	6.3 (1.8; 11.0)
	1977-2008	-2.3 (-3.0; -1.6)	1977-2008	-2.6 (-3.2; -2.0)

Tabella 1. Analisi joinpoint dei tassi, standardizzati per età, di mortalità per cancro in età pediatrica: differenze percentuali nei periodi studiati per tumore nei due generi.

Table 1. Joinpoint analysis of age-adjusted mortality rates of Italian children: considered period, estimated annual percent change (APC) and corresponding confidence intervals, by cancer and gender.

The estimated APC of mortality rates over the whole period 1970-2008 (table 1) was similar for boys and girls: -2.8% (95%CI -3.1;-2.5) and -2.9% (95%CI -3.2;-2.7), respectively. Analysis by region of residence showed similar results to national trends, no relevant differences across the Italian areas were observed (table 2). Rates were on average about 30% higher in boys than in girls.

		ALL TUMOURS		LEUKAEMIA		CNS TUMOURS	
		Rate	S.E.	Rate	S.E.	Rate	S.E.
GENDER	Boys	3.01	0.26	1.09	0.16	0.53	0.11
	Girls	2.28	0.24	0.76	0.14	0.57	0.12
	Total	2.66	0.18	0.93	0.11	0.55	0.08
AREA	North-West	2.34	0.33	0.71	0.18	0.42	0.14
	North-East	2.69	0.42	0.95	0.25	0.58	0.19
	Centre	2.94	0.43	1.01	0.25	0.65	0.21
	South and Islands	2.66	0.29	1.01	0.18	0.56	0.13

Tabella 2. Tassi di mortalità standardizzati per tumore maligno in età pediatrica in Italia nel 2008, per genere e area geografica.

Table 2. Age-standardized mortality rates of childhood cancer (0-14 years) in Italy, 2008, by gender and geographical area.

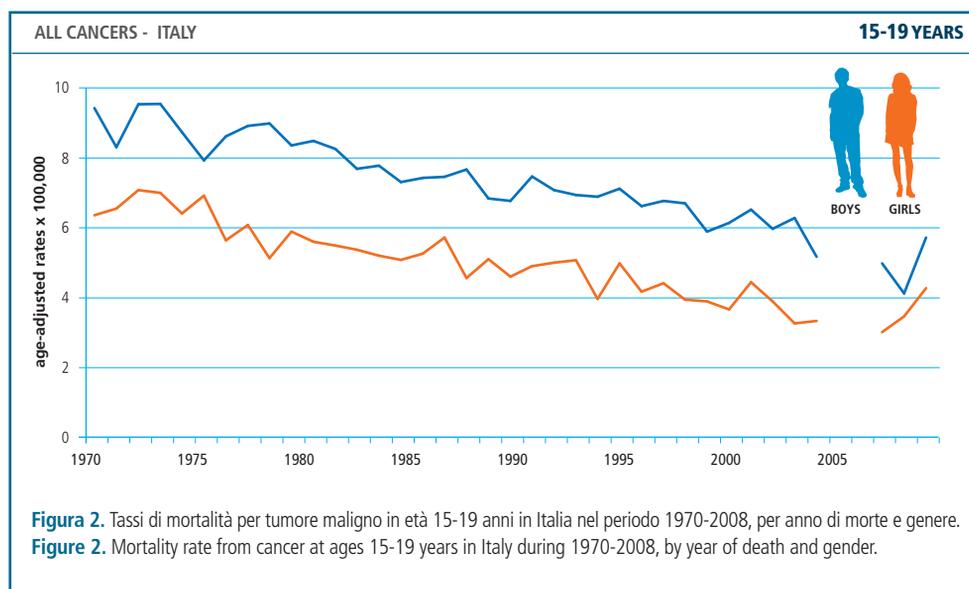
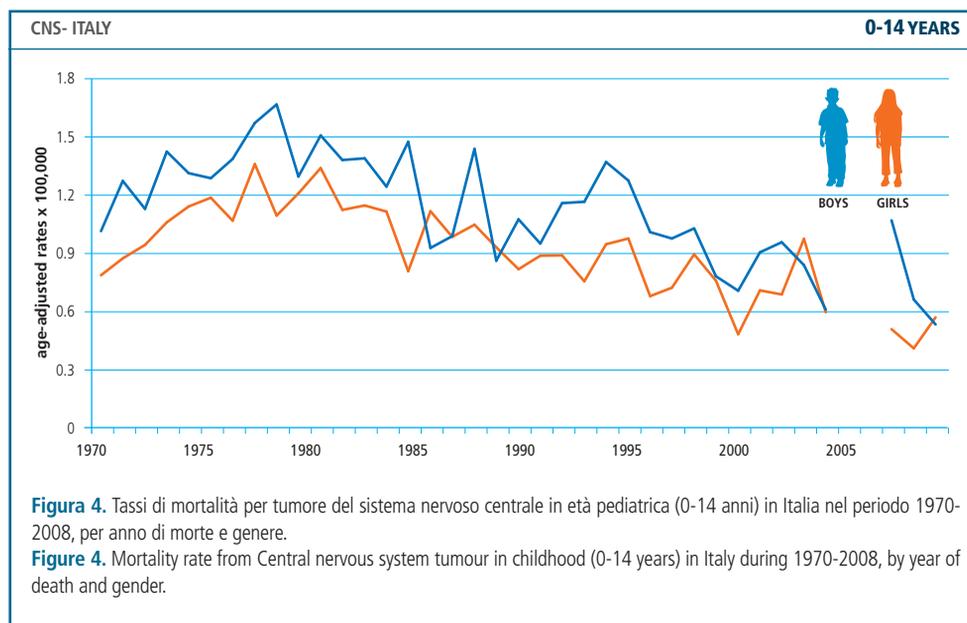
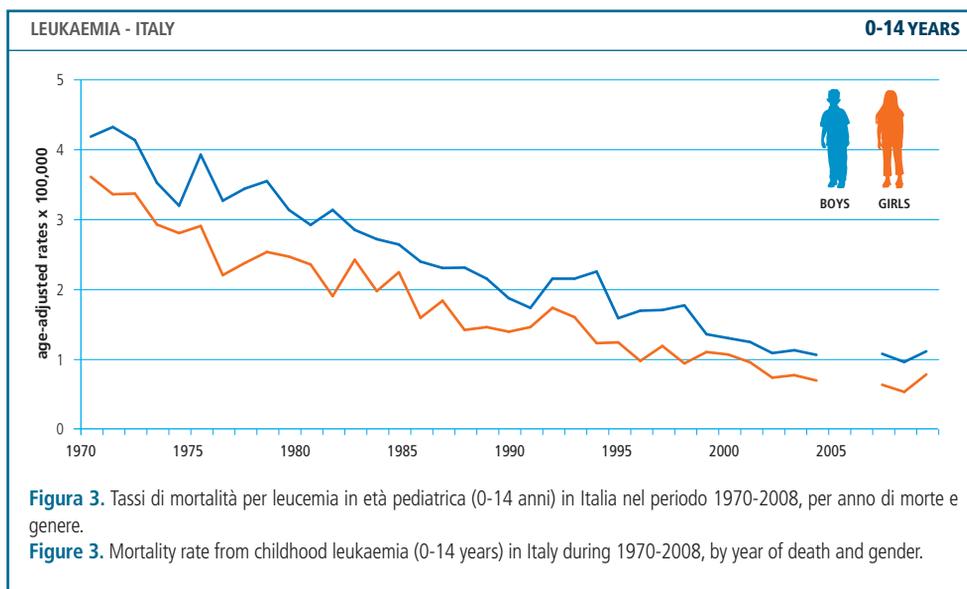


Figura 2. Tassi di mortalità per tumore maligno in età 15-19 anni in Italia nel periodo 1970-2008, per anno di morte e genere.

Figure 2. Mortality rate from cancer at ages 15-19 years in Italy during 1970-2008, by year of death and gender.



di tutti i tumori, sia nei maschi sia nelle femmine. Per il periodo 2000-2008, si sono registrati mediamente 75 morti l'anno per leucemia, che corrispondono a un tasso annuale di 1 per 100.000. La stima dell'APC per il periodo 1970-2008 era di -3,8% (IC95% -4,1;-3,5) nei maschi e -4,4% (IC95% -4,8;-4,0) nelle femmine (tabella 1). La mortalità per leucemia era del 39% più alta nei maschi rispetto alle femmine. Tra le diverse aree italiane, si osservano livelli di mortalità simili.

La mortalità per cancro dell'SNC nei bambini (figura 4) aumentava tra il 1970 e il 1977, per poi decrescere costantemente fino al 2008, allo stesso modo per maschi e femmine. L'APC del primo periodo è stato stimato del 4,6% (IC95%: -0,5;10,1) e 6,3% (IC95% 1,8;11,0) (tabella 1), con una significatività borderline tra maschi e femmine. Nel periodo successivo (1977-2008), l'APC era -2,3% (IC95% -3,0;-1,6) nei maschi

All-cancer mortality trends were decreasing for the 15-19 years age group, usually referred to as adolescents. Age-specific cancer mortality dropped linearly, from about 9 per 100,000 in the early 1970s to around 5 in the late years 2000s for boys, and from around 6 to around 3 for girls.

Figure 3 shows time trends of mortality rates for childhood leukaemia, by gender. The pattern is similar to that observed for all cancers combined, in both boys and girls. In 2000-2008, on average there were 75 deaths per year due to leukaemia, corresponding to a mortality rate of 10.4 per million-year. The average APCs were -3.8% (95%CI -4.1;-3.5) for males and -4.4% (95%CI -4.8;-4.0) for females (table 1), with no significant change of slope in the period. Mortality rates for leukaemia were on average 39% higher in boys than in girls. Similar mortality levels were observed in 2008 in the four Italian areas (table 2).

e -2,6% (IC95% -3,2;-2,0) nelle femmine, per entrambi altamente significativa. Si calcolava un tasso medio di mortalità per cancro dell'SNC di 0,83 per 100.000 durante il periodo 2000-2008, con un numero medio di 59 decessi l'anno. I tumori dell'SNC erano più frequenti nei maschi che nelle femmine, con un tasso del 24% più alto. I tassi di mortalità per area geografica (non mostrati) erano simili nelle quattro aree analizzate.

Discussione

Questo lavoro mostra una marcata e costante riduzione della mortalità per cancro in età infantile e adolescenziale in Italia. L'interpretazione di questo fenomeno richiede la conoscenza dell'andamento dell'incidenza e della sopravvivenza per cancro nella popolazione infantile e adolescenziale. La sopravvivenza per l'insieme di tutti i tumori, la leucemia linfatica acuta e i tumori dell'SNC migliora nel periodo studiato. I progressi più importanti si osservavano nei primi anni Settanta per la leucemia e alla fine degli anni Settanta per i tumori dell'SNC. Il progresso è stato attribuito ai brillanti avanzamenti dei protocolli terapeutici chemioterapici e di supporto.⁹ Per la mortalità in età adolescenziale (15-19), invece è difficile valutare quanto della riduzione di mortalità in questa classe di età dipenda da un miglioramento dei protocolli utilizzati per gli adolescenti e quanto sia dovuto a una migliore sopravvivenza a lungo termine dei pazienti affetti da tumori diagnosticati in fasce d'età precedenti.

Nelle aree coperte dai registri tumori si rileva un aumento dell'incidenza, in Italia come in Europa.¹⁰ Per il Sud Europa, i tassi di incidenza dei registri tumori, compresi quelli italiani, segnalano un aumento dei tumori infantili a partire dal 1978. Il capitolo dedicato ai tumori infantili all'interno del Rapporto AIRTUM del 2011² mostrava un aumento per l'insieme dei tumori maligni, delle leucemie e dei tumori maligni dell'SNC per il periodo 1987-2002.

La riduzione dei tassi di mortalità è l'effetto di due fenomeni divergenti: il miglioramento della sopravvivenza e l'aumento dell'incidenza. Sfortunatamente non è stata data spiegazione all'aumento delle diagnosi di tumore in età pediatrica. Esiste un'ampia letteratura sui fattori di rischio per questi tumori; per alcuni di essi esiste un accordo, ma per molti di essi gli studi danno risultati contrastanti.⁹ Non entriamo nel dettaglio dell'eziologia di questi tumori, poiché questo lavoro monografico prevede uno specifico capitolo sull'argomento.¹¹

In generale, ci sembra importante sostenere il principio per cui importanti impegni debbano essere presi nei confronti della popolazione suscettibile di ammalarsi di tumore in età pediatrica, riducendo o addirittura eliminando l'esposizione a fattori di rischio noti e sospetti. La mortalità per cancro in età pediatrica potrebbe, quindi, ridursi ulteriormente se si realizzassero programmi di prevenzione primaria rivolti ai bambini e alla popolazione in età fertile.

Mortality for CNS tumours in children (figure 4) increased from 1970 to 1977, and decreased constantly thereafter up to 2008, similarly in boys and girls. The APC for the first period was estimated to be (table 1) 4.6% (95%CI -0.5;+10.1) and 6.3% (95%CI 1.8;11.0), with borderline significance, in boys and girls, respectively. In the following period, 1977-2008, estimated APCs of age-adjusted mortality rates were -2.3% (95%CI -3;-1.6) in boys and -2.6% (95%CI -3.2;+2.0) in girls, both highly significant. We calculated an average mortality rate for CNS tumours of 8.3 per million/year, during the period 2000-2008, with 59 deaths occurring annually. CNS tumours were more common in boys than in girls, with a 24% higher mortality rate. Mortality rates (table 2) and their trends (not shown) were similar in the four Italian areas.

Discussion

This paper outlines a dramatic and steady decrease in mortality rates for childhood and adolescent cancers. To interpret this phenomenon, incidence and survival trends need to be considered. Survival improved during the study period for all childhood cancers combined, acute lymphatic leukaemia, and CNS tumours. Major prognostic progress occurred starting in the early Seventies for leukaemia and the late Seventies for brain tumours, mainly thanks to the improvement in protocols for both supportive care and cytotoxic treatment.⁹ Survival analyses were generally limited to deaths occurring in age 0-14 and therefore changes in mortality rates due to improved cure proportion cannot be separated from changes due to postponement of death after age 14.

Unfortunately, incidence increased, in Italy as in Europe, in the regions and Countries covered by cancer registration.¹⁰ For the Southern European region, which includes Italy, cancer registry data show an incidence rise starting in 1978. The same was reported by the Italian study on childhood cancer² for the period 1987-2002 for all cancers combined, leukaemias, and CNS tumours. Therefore the reduction in mortality rates is a result of two diverging contributions: an improving survival trend and an increasing incidence trend. The latter phenomenon has yet to be fully understood. Several factors have been studied; a number of them are agreed to contribute as risk factors or preventive factors, whereas the role of many others is controversial.⁹ We shall not go into details on this point, since an important contribution appearing in this same monograph¹¹ specifically presents the state of the art of childhood cancer aetiology. As a general indication, we find it important to stress the principle that efforts should be undertaken to reduce exposure of the susceptible population to both established and suspected risk factors. Childhood cancer mortality rates could further be reduced by implementation of a childhood cancer prevention plan toward children and childbearing population.

BIBLIOGRAFIA/REFERENCES

1. Bosetti C, Bertuccio P, Chatenoud L, Negri E, Levi F, La Vecchia C. Childhood cancer mortality in Europe, 1970-2007. *Eur J Cancer* 2010;46(2):384-94. Epub 2009 Oct 7.
2. AIRTUM Working Group. Malignant neoplasms in children and adolescents. In: AIRTUM Working Group. Italian cancer figures – Report 2011: Survival of cancer patients in Italy. *Epidemiol Prev* 2011;35(5-6) Suppl 3:39-47.
3. Coebergh JW, Pastore G, Gatta G, Corazziari I, Kamps W; EURO-CARE Working Group. Variation in survival of European children with acute lymphoblastic leukaemia, diagnosed in 1978-1992: the EURO-CARE Study. *Eur J Cancer* 2001;37(6):687-94.
4. Gatta G, Zigon G, Capocaccia R et al; EURO-CARE Working Group. Survival of children and young adults with cancer diagnosed 1995-2002. *Eur J Cancer* 2009;45(6):992-1005.
5. <http://www.iss.it/site/mortalita/>
6. World Health Organization. *Manual of the 34th international classification of diseases, injuries, and causes of death, based on the recommendations of the ninth revision conference, 1975, and adopted by the twenty-ninth World Health Assembly*. WHO, Geneva, 1977.
7. World Health Organization. *Report of the 41st international conference for the tenth revision of the international classification of diseases, September 26-October 2, 1989*. WHO, Geneva, 1986. Available at: WHO/ICD10/Rev. Conf./89.19.
8. Kim HJ, Fay MP, Feuer EJ, Midthune DN. Permutation tests for joint-point regression with applications to cancer rates. *Stat Med* 2000;19(3):335-51. Erratum in: *Stat Med* 2001;20(4):655.
9. Kaatsch P, Steliarova-Foucher E, Crocetti E, Magnani C, Spix C, Zambon P. Time trends of cancer incidence in European children (1978-1997): report from the Automated Childhood Cancer Information System project. *Eur J Cancer* 2006;42(13):1961-71.
10. AIRTUM Working Group. Italian cancer figures, report 2011: Survival of cancer patients in Italy. *Epidemiol Prev* 2011;35(5-6) Suppl 3:1-200.
11. Pisani P, Parodi S, Magnani C. Causes and risk factors for childhood cancer. In: Airtum Working Group and AIEOP Working Group. Italian cancer figures – Report 2012: Cancer in childhood and adolescents. *Epidemiol Prev* 2013;37(1):234-54.

Capitolo 3.2

Le cause e i fattori di rischio delle neoplasie pediatriche

Causes and risk factors for childhood cancer

Paola Pisani,¹ Stefano Parodi,² Corrado Magnani³

¹ Registro tumori infantili del Piemonte, Torino

² Unità di epidemiologia clinica, IRCSS AOU San Martino-IST, Genova

³ Unità di epidemiologia dei tumori, Dipartimento di medicina traslazionale, Centro per la prevenzione oncologica del Piemonte e Università Piemonte Est, Novara

Introduzione

Scopo di questo articolo è dare una panoramica delle attuali conoscenze su cause e fattori di rischio per i tumori dei bambini e degli adolescenti che aiuti a interpretare le statistiche descrittive presentate in questo volume. Intendiamo descrivere cosa sappiamo e cosa non sappiamo spiegare dell'incidenza della malattia e condividere lo stato delle conoscenze con il pubblico e i genitori dei bambini affetti da tumore che chiedono: «Perché mio figlio?».

Una revisione sistematica ed esaustiva della letteratura scientifica sull'argomento va oltre lo scopo di questo articolo e di questa monografia; ci limitiamo dunque a riassumere le conoscenze rimandando il lettore che voglia approfondire la discussione sulla natura causale delle associazioni descritte a revisioni e articoli recenti su argomenti specifici.

Un obiettivo di questo lavoro è distinguere i fattori (esposizioni) che costituiscono cause riconosciute di neoplasie pediatriche dai fattori che sono stati associati e studiati come possibili cause di queste malattie o che sono stati proposti come possibili cause, ma per i quali a tutt'oggi non c'è evidenza chiara di causalità.

La valutazione della natura causale di un'associazione fra esposizione e malattia è un'operazione complessa, che si basa sull'esame di tutta l'evidenza scientifica esistente (sia di natura epidemiologica sia sperimentale) attuata con un approccio sistematico mediante l'applicazione di regole ben definite ed esplicite, che ne fanno un'attività specializzata. L'Agenza internazionale per la ricerca sul cancro (IARC) dell'Organizzazione mondiale della sanità (OMS) fornisce questo servizio attraverso il programma *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*¹ che costituisce una referenza molto autorevole. In questo articolo utilizzeremo il termine «causa» (di tumore pediatrico) solo per le esposizioni per le quali le Monografie IARC esprimono una valutazione di

Introduction

The purpose of this article is to give an overview of current knowledge on risk factors and known causes of childhood cancer to help interpret the descriptive data that are the subject of the book. The ultimate aim is to describe what we can and what we cannot explain about the occurrence of the disease, and provide a response, albeit not an answer, to parents' question «why my child?» and community demands for preventive interventions.

*A systematic review of the relevant scientific literature is beyond the scope of this monograph and this particular article; we will summarize current evidence on disease risk associated with factors that have been investigated, referring the reader to reviews or recent articles for a more extensive discussion of the nature of the association. A central aim of this article is to distinguish factors (exposures) that are established causes of cancer in children from factors that have been associated with the disease in research studies or have been proposed as possible causes, but for which evidence of a causal link is still lacking. The process of recognizing associations genuinely causal is complex, and requires several types of evidence and a systematic approach following well-defined criteria and methods that make it a specialized activity. The International Agency for Research on Cancer of the World Health Organization provides this service through the programme called *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*,¹ a highly authoritative reference. In this article we refer to risk factors as causes of childhood cancer when the *IARC Monographs* evaluation reaches the level of 'sufficient evidence' of carcinogenicity (see *IARC Monograph Preamble for definitions, methods, and procedure*),² with specific reference to cancer in children. For most of the risk factors described in this paper, however, there is no formal evaluation; we will therefore summarize the scientific literature, offering our considerations on the potential public health impact of the factors examined.*

«sufficiente evidenza» di cancerogenicità² riferita specificamente all'esposizione nei bambini. Purtroppo per molti dei fattori di rischio esaminati non è ancora stata effettuata una valutazione formale; per questi fattori diamo un riassunto della letteratura e una nostra valutazione del possibile impatto sull'incidenza in popolazione.

Breve premessa metodologica

Per chi non ha familiarità con i metodi di studio dell'epidemiologia vorremmo premettere alcune considerazioni metodologiche utili a comprendere almeno in parte perché, dopo decenni di indagini, i ricercatori non sono in grado di spiegare le cause della maggior parte dei tumori infantili. Come ripetuto più volte in questa monografia, i tumori infantili sono eventi rari, specialmente quando si considerano i sottotipi (vd. capitoli dedicati all'incidenza, pp. 164-174). La rarità della malattia costituisce una difficoltà nella progettazione di studi epidemiologici, difficoltà che aumenta quando anche l'esposizione di interesse è rara.

La necessità di raggiungere numerosità significative di casi ha portato a privilegiare il disegno caso-controllo ove, attraverso interviste ai genitori, l'esposizione viene accertata in modo retrospettivo in bambini affetti da tumore (casi) e in un campione appropriato di bambini sani (controlli). Le conoscenze attuali si basano soprattutto su questo tipo di studi analitici insieme a studi ecologici descrittivi e all'analisi di cluster (vd. questo capitolo, p. 245).

Fino ad anni recenti, il disegno di studio prospettico o di coorte, in cui l'esposizione viene accertata prima dell'insorgenza della malattia, ha avuto applicazioni molto limitate, perché per essere informativo richiede l'accumulo di milioni di anni-persona d'osservazione. Le eccezioni sono costituite da coorti di bambini irradiati a scopo terapeutico o trattati con alchilanti e altri chemioterapici, e la coorte dei bambini giapponesi sopravvissuti alla bomba atomica.

Queste considerazioni metodologiche sono importanti, perché oggi appare chiaro che due possibili fattori di distorsione del disegno retrospettivo sono particolarmente insidiosi nello studio di patologie pediatriche:

- il *recall bias*: diverso grado di accuratezza nello stabilire esposizioni passate in casi e controlli, e

- il *bias di selezione*: differenze di rischio fra chi partecipa e chi non partecipa a uno studio caso-controllo.³

Nel corso della discussione faremo più volte riferimento a questi aspetti del disegno.

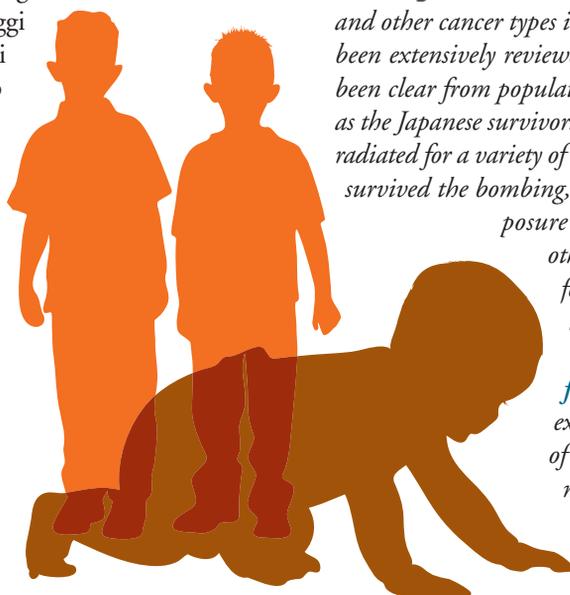
Methodological introduction

For non-technical readers we would like to consider some methodological issues that may in part explain why three decades of research leave most paediatric cancers unexplained. As pointed out in other chapters of this book, the disease is rare, particularly when one considers specific types of cancer (see chapters about incidence, pp. 164-174). Research on causes of rare diseases in humans is a well-known challenge to epidemiologists, more so when the exposures of interest are also uncommon in the population. The need to assemble a meaningful number of cases to ensure sufficient statistical power has historically dictated the case-control design, where exposure is assessed retrospectively (often by interviewing parents) in cancer cases and a suitable sample of unaffected children (controls). In addition to case-control studies, descriptive ecological investigations and the study of 'clusters' (see in this chapter, pp. 245) have also contributed substantially to current knowledge. Until recently cohort studies (where exposure is assessed before the disease is diagnosed) have had very limited applications because they require millions of person-years of observation to be informative. The exceptions are studies of cohorts of children exposed to radiation, alkylating agents and combination chemotherapy for medical reasons, and the cohort of Japanese children who survived the A-bomb blasts. These methodological considerations are important, as it is now clear that recall and selection biases that may occur in retrospective case-control studies³ are of particular concern when applied to cancer in children.

Highlights on literature

The list of putative environmental risk factors that have been investigated in paediatric cancers is long.⁴ We will concentrate on factors that have been evaluated by IARC, have been the object of intense research whatever the outcome, or are currently under scrutiny.

Ionizing radiation is a well-established cause of leukaemia and other cancer types in adults and children. The subject has been extensively reviewed by IARC.^{5,6} The evidence has long been clear from population groups exposed to high doses, such as the Japanese survivors to the **atomic bombs** and patients irradiated for a variety of diseases. Among Japanese children who survived the bombing, leukaemia peaked 6-8 years after exposure and declined thereafter. The risk of other cancers began to rise later, persisted for decades and was greater the younger the age at exposure. In cohorts of children irradiated to treat tinea capitis, a **fungal infection**, there were significant excesses of leukaemia and malignancies of the thyroid,⁷ brain⁸ including benign meningioma, and non-melanoma skin cancer that persisted 29 to 39 years after exposure.⁹ In children irradiated



Sintesi della letteratura

I possibili fattori di rischio non ereditari che sono stati studiati, più o meno intensamente, sono molti⁴ ed è quindi difficile essere esaustivi. In questa revisione prendiamo in considerazione esposizioni valutate dalla IARC, fattori che sono stati oggetto di diversi studi e che hanno generato dibattito scientifico, e fattori che sono attualmente oggetto di ricerca o di ipotesi di studio.

Radiazioni ionizzanti

È ben documentato che l'esposizione a radiazioni ionizzanti è causa di leucemie e tumori solidi in adulti e bambini e che il rischio di tumore dipende da vari parametri: dose cumulativa, frazionamento, tipo di radiazioni, età all'esposizione e altri ancora. L'argomento è trattato in modo esaustivo in due monografie IARC,^{5,6} dove sono descritti con maggior dettaglio e referenziati gli studi che riassumiamo di seguito. Gran parte di ciò che sappiamo sull'effetto delle radiazioni deriva dallo studio di coorti esposte a dosi concentrate ed elevate. Nella coorte dei bambini giapponesi sopravvissuti alla **bomba atomica** l'incidenza di leucemie è aumentata fino a raggiungere un picco intorno a 6-8 anni dall'esposizione ed è calata successivamente. L'incidenza di altri tumori ha iniziato ad aumentare più tardi, ma l'eccesso di rischio persiste per decenni dall'esposizione ed è tanto maggiore quanto più giovani erano i soggetti al tempo dell'esposizione. In coorti di bambini irradiati per **curare l'infezione da fungo tinea capitis** si sono osservati eccessi di leucemie e tumori maligni di tiroide,⁷ encefalo⁸ e pelle (carcinomi) e benigni delle meningi fra 29 e 39 anni dopo l'esposizione.⁹ In bimbi irradiati per **curare malattie benigne del timo** si è osservato un aumento di tumori della tiroide, mammella e pelle fino a 29 anni dopo il trattamento.^{10,11}

Sono stati condotti anche studi su altri casi di esposizione a radiazioni di tipo non intenzionale che includono la ricaduta radiotattiva da test nucleari, incidenti nella manifattura e nel trasporto di armi nucleari e in centrali nucleari per la produzione di energia elettrica.⁶ I tumori della tiroide sono aumentati in modo drammatico nei bambini residenti nell'area contaminata dalla fuoriuscita di materiale radioattivo in seguito all'**incidente della centrale di Chernobyl**, Ucraina, del 1986.^{12,13} Lo studio ECLIS¹⁴ è stato il più ampio a valutare una possibile relazione fra variazioni di incidenza di leucemie e linfomi in età pediatrica in Europa e intensità della contaminazione radioattiva per area geografica dovuta all'incidente. Lo studio non ha trovato eccessi di incidenza correlati alle stime di esposizione ambientale per area geografica nei cinque anni successivi all'incidente. Il risultato negativo potrebbe essere in parte spiegato dalla natura ecologica del disegno di studio e dal breve follow-up, ma non sono stati condotti studi di aggiornamento successivi.

Gli studi sull'effetto della contaminazione ambientale da **test nucleari**, condotti soprattutto negli anni Cinquanta e

*to treat benign diseases of the thymus, an increase was observed in cancers of the thyroid, breast and skin up to 29 years after exposure.^{10,11} Other instances that have been investigated include unintended exposures from the fall-out of nuclear testing and radioactive releases following accidents in nuclear power plants, systematically reviewed in IARC Monograph Volume 100D.⁶ Clear evidence of a dramatic increase in thyroid cancer after exposure in childhood was documented among people living in the contaminated areas following the Chernobyl accident.^{12,13} The largest and most comprehensive study of the effects of the **Chernobyl accident** on childhood leukaemia and lymphoma in Europe (ECLIS study) found no evidence of a radiation-related increase in the incidence of these malignancies in European Countries in the 5 years following the accident;¹⁴ no updates of this study with a longer follow-up have been published. Studies of the effects of fallout radiation following **nuclear testing** were uninformative with respect to children (too small numbers exposed). Leukaemia clusters or excesses have been reported among children living in the vicinity of **nuclear power plants** in the US,¹⁵ France,¹⁶ Germany,¹⁷ Canada,¹⁸ while no excess was found for leukaemia or other paediatric cancers in Switzerland, Finland,¹⁹ Sweden,²⁰ the UK,²¹ and Italy.²² In a re-analysis of the German data Kinlen²³ noted that the reported excess was confined to one installation, that the excess was already known,²⁴ and was compatible with the 'population mixing' hypothesis (see paragraph «Infectious causes», p. 242. For the purpose of understanding the occurrence of cancer in children, it is worth noting that cohort studies of irradiated children suggest that most of the effect occurs in adolescence and adulthood. For **prenatal exposure**, based on the cohort of A-bomb survivors, IARC's recent update on the effects of radiation⁶ concluded that "there is substantial evidence that suggests a causal association between exposure to diagnostic radiation in utero and childhood cancers. This indicates that the increased*



Sessanta in aree poco popolate, non sono informativi per quanto riguarda l'età pediatrica data l'esiguità del numero di bambini esposti.

In anni più recenti l'attenzione si è spostata su possibili effetti sulla salute delle popolazioni residenti nelle vicinanze delle **centrali nucleari** per la produzione di energia elettrica in condizioni di normale funzionamento. Eccessi di leucemie pediatriche in queste popolazioni sono stati osservati in Stati Uniti,¹⁵ Francia,¹⁶ Germania¹⁷ e Canada,¹⁸ mentre hanno dato risultati negativi studi simili in Finlandia,¹⁹ Svezia,²⁰ Gran Bretagna²¹ e Italia.²² Kinlen²³ ha notato che l'eccesso dello studio tedesco, risultato della media di tutte le centrali presenti sul territorio nazionale, è spiegato da un eccesso già noto verificatosi nell'area di una delle prime installazioni²⁴ e ha osservato che questo fenomeno è compatibile con l'ipotesi infettiva detta di "mescolanza di popolazione" ripresa in questo capitolo al paragrafo «Cause infettive», p. 243.

Al fine di comprendere il rapporto tra esposizione e insorgenza di tumori in età pediatrica, è importante tenere presente che l'effetto dell'esposizione si manifesta dopo un certo periodo di latenza; gli studi su coorti di bambini irradiati suggeriscono, infatti, che buona parte dell'effetto si verifica quando gli esposti hanno raggiunto l'adolescenza e l'età adulta. Per **esposizioni prenatali in utero**, basandosi soprattutto sulla coorte dei sopravvissuti alla bomba atomica, la IARC⁶ conclude che «c'è sostanziale evidenza che suggerisce un'associazione causale fra esposizione a radiazioni di origine diagnostica nel feto e tumori infantili. Tale evidenza indica che l'aumento di rischio dovuto a esposizione a radiazioni in utero comincia nell'infanzia e persiste a lungo nell'età adulta». Questa affermazione è corroborata da uno studio caso-controllo pubblicato successivamente su rhabdomyosarcomi in età pediatrica (i sarcomi dei tessuti molli più comuni nei bambini) che ha trovato un rischio 5 volte più elevato di queste malattie in bimbi esposti a raggi X in utero nel primo trimestre di gravidanza.²⁵ Il rischio per tumori di tipo embrionale determinato da esposizione nel primo trimestre era ancora più elevato. L'ordine di grandezza della proporzione di tumori infantili associabile a radiazioni diagnostiche in gravidanza può essere stimata sulla base dello studio SETIL,²⁶ il più grande studio caso-controllo su neoplasie infantili condotto in Italia. Nel gruppo di controllo, su 1.044 madri intervistate, 27 hanno riportato esami radiografici in gravidanza (2,6%), di questi uno solo ha interessato l'addome (0,5%). Data la rarità dell'esposizione, anche assumendo che il rischio relativo di 5 dello studio sul rhabdomyosarcoma valga per tutte le neoplasie, questo fattore spiegherebbe meno del 10% dell'incidenza dei tumori in età pediatrica. Va osservato che la maggior parte delle situazioni esaminate negli studi storici sopra descritti hanno comportato livelli di esposizione molto elevati e da questi, per molto tempo, sono state estrapolate stime del rischio a basse dosi. Inoltre, tolte le esposizioni a fini terapeutici, anche le circostanze in

risk of cancer following in utero exposure to radiation starts in childhood, and persists long into adulthood". Corroborating IARC's statement on the role of in utero diagnostic radiation, a subsequently published case-control study of rhabdomyosarcoma (the most common type of soft tissue sarcoma in children) found a 5-fold increased risk for x-ray exposure during the first trimester of pregnancy.²⁵ The association was stronger for embryonal rhabdomyosarcoma and first trimester exposure. Based on the control series of the Italian SETIL study,²⁶ out of 1,044 interviewed mothers, 27 reported a radiographic examination during pregnancy (2.6%), of which only one involved the abdomen (0.5%). Even assuming that the relative risk of 5 applies to all types of neoplasms, this factor would explain less than 10% of all paediatric cases.

*The study cases described entail exceptionally high or very uncommon exposures in terms of external dose and rate of radiation. Besides therapeutic applications, the circumstances of exposure were also abnormal – war, accident, experimental nuclear testing between 1945 and 1980, now rejected and banned in most countries. Nowadays, sources of man-made radiation can be divided into industrial/occupational and medical sources. Among industrial applications **nuclear power-production** installations attract much of radiation-related public concern. Environmental contamination by nuclear plants is closely monitored, at least in the West, where levels of contamination in normal operational conditions are below ubiquitous natural background radiation^{27,28} except, of course, in case of accident or illegal practices. Typical annual effective doses to the public living within 40 km of nuclear power generating plants in UK, France, Germany and Switzerland are in the range 0.01–0.1 mSv;²⁹ for comparison, the typical average annual dose from natural sources in Europe is mSv 2.2.³⁰*

*Nowadays, **medical diagnostic radiography** and **radiotherapy** are the most relevant man-made source of exposure for significant portions of the population in terms of number of people exposed and cumulative dose. The rates of exposure from medical uses of radiation are much lower than those experienced by the cohorts that led to the risk estimates described above.³¹ Authoritative protection agencies are consistent in estimating that over 90% of average individual exposure is due to natural radiation and radiation for medical uses, with a variable share between them depending on the country considered. Man-made sources other than medical uses account for less than 5% of public exposure.^{28,32,6} Nonetheless, a recent cohort study completed after the publication of the IARC Monograph documented a linear dose-dependent relationship between radiation exposure from computerized tomography (CT) scans (the technique with the highest radiation dose among diagnostic procedures) received when younger than 22 years of age and subsequent risk of leukaemia and brain tumours, even at low doses.³³ Although cases diagnosed in the years immediately following the first scan had to be excluded to prevent bias by indication, it is worth noting that half of the brain tumours and one third of the leukaemia cases occurred at age*

cui si sono verificate le esposizioni erano eccezionali – guerra, incidenti, test nucleari per armi atomiche dal 1945 agli anni Ottanta, ora banditi in gran parte dei Paesi.

Oggi le fonti non naturali di esposizione a radiazioni ionizzanti sono di tipo industriale (e quindi occupazionale) o terapeutico. Fra le applicazioni industriali, la produzione di energia elettrica che sfrutta **energia nucleare** genera tuttora ampio dibattito e preoccupazione nella popolazione. La possibile contaminazione dell'ambiente da parte di centrali nucleari nei Paesi occidentali è monitorata costantemente secondo le regolamentazioni vigenti, e i livelli di contaminazione dell'ambiente sono normalmente inferiori ai livelli di radiazione da fonti naturali,²⁷⁻²⁸ tranne, evidentemente, in caso di incidente o di pratiche illegali. I livelli di esposizione annuali dei residenti entro 40 km da centrali nucleari in Francia, Gran Bretagna e Svizzera sono fra 0,01-0,10 mSv,²⁹ inferiori alla media europea della dose annuale da fonti naturali che è di 2,2 mSv.³⁰ Per buona parte della popolazione la fonte d'esposizione non naturale più importante è rappresentata da **esami radiografici** a fine diagnostico e dalla **radioterapia**. Le agenzie governative specializzate sono coerenti nello stimare che il 90% dell'esposizione individuale media è dovuta alla somma di radiazioni naturali e per scopo sanitario.³¹ La quota di ognuna varia da Paese a Paese a seconda della maggiore o minore attitudine a utilizzare metodi diagnostici radiografici. Fonti non naturali diverse dall'uso medico spiegano meno del 5% dell'esposizione media in una popolazione^{28,32,6} ove esami diagnostici sono mediamente rari e occasionali. Negli esposti, invece, il rischio aumenta con l'accumularsi dell'esposizione dovuta a esami ripetuti. Uno studio prospettico inglese pubblicato dopo l'ultima revisione della IARC ha documentato un aumento di incidenza di leucemie e tumori cerebrali proporzionale alla dose cumulativa di radiazioni derivate da ripetuti esami via tomografia computerizzata (TC) eseguiti prima dei 22 anni d'età.³³ La TC è la tecnica che comporta il più alto livello di esposizione fra i metodi diagnostici per immagini. Pur tenendo conto del fatto che i casi diagnosticati entro i primi anni dall'esecuzione della prima TC sono stati esclusi per evitare un *bias* da indicazione diagnostica (ovvero che la presenza del tumore fosse la causa dell'esame e non il contrario), è interessante notare che metà dei tumori cerebrali e un terzo delle leucemie si sono verificati dopo i 20 anni d'età; vista la rarità dell'evento TC nella popolazione, ciò indica che questo fattore spiega solo una piccola parte dell'incidenza complessiva. Oggi ci sono procedure diagnostiche per immagini che non richiedono esposizione a radiazioni ionizzanti, quali per esempio metodiche basate su ultrasuoni e risonanza magnetica, che in molti casi costituiscono valide alternative. La scelta della metodica dipende comunque dalle condizioni e dalle necessità cliniche di ogni singolo caso. Infine, va menzionato che le radiazioni ionizzanti non hanno un chiaro effetto sul rischio di linfomi sia Hodgkin che non-Hodgkin.^{5,6}

20+ years. Medical radiography, therefore, is likely to account for a small part of all paediatric cancers. Diagnostic procedures that do not involve ionizing radiation such as ultrasound and magnetic resonance are now valid alternatives in many instances, though the choice of diagnostic procedure must be driven by clinical considerations of expected benefit against potential harm. To complete this section we should mention that neither Hodgkin nor non-Hodgkin lymphoma have been linked to ionizing radiation.^{5,6}

Extremely low-frequency (ELF) electromagnetic fields (EMF) in the range 10-100 Hz (with modal value of 50 Hz in Europe and 60 Hz in America and Asian countries, depending on characteristics of the electrical networks) have been the subject of intense research since the first study suggesting an association of ELF-EMF with leukaemia was published in 1979.³⁴ Evidence from analytical studies is summarized in three analyses of data pooled from several case-control studies. Ahlbom et al.³⁵ pooled data from nine studies and Greenland et al.³⁶ expanded it to twelve published investigations. The analyses consistently found no excess risk for exposures below 0.3 and 0.4 microTesla (μT), while significant relative risks of 2.0 and 1.7 respectively were found for exposures above those thresholds. Kheifets et al.³⁷ analysed seven studies published after 2000 that were not included in the previous two reviews. They found a non-significant relative risk of 1.4 for residential exposures of 0.3+ μT . Bias and residual confounding could not be excluded; the reviews, therefore, could not conclude that the association was causal. Evidence on a putative leukaemogenic effect of radiofrequency (RF) electromagnetic fields is inconclusive. Some clusters or local excesses have been reported in relation to radio-towers³⁷⁻⁴² but confirmatory studies when conducted gave negative results.^{41,43} A nationwide study done in Germany was negative,⁴⁴ while a similar study in Korea found an excess of leukaemia, but not of brain tumours, in children living within 2 km of radio transmitters having a power of 20 kW or greater.⁴⁵

Based on the small excess risk for the highest exposure level observed in some studies, IARC³⁷ concluded that there was limited evidence in humans for the carcinogenicity of extremely low-frequency magnetic fields in relation to childhood leukaemia (group 2B). There is inadequate evidence in humans for the carcinogenicity of extremely low-frequency magnetic fields, static electric or magnetic fields and extremely low-frequency electric fields in relation to all other cancers (group 3). In summary, concern remains for exposures to levels greater than 0.3 μT , which occur rarely: in the Italian SETIL study²⁶ the proportion of controls aged 0-10 years exposed at 0.3 μT or higher (geometric mean) was 1.44%. Even if the excess risk obtained by meta-analyses was caused by EMF, the proportion of cases explained would be less than 5% in most countries.⁴⁸ In the uncertainty, persistent sources of exposure to levels greater than 0.3 μT should be avoided.

Italian regulations, based on the application of the precautionary

Campi elettrici e magnetici

Gli effetti sulla salute dei campi elettrici e magnetici (EMF) a frequenza estremamente bassa (ELF) (10-100 Hz, con valore modale 50 Hz in Europa e 60 Hz in America e nei Paesi asiatici, in relazione alle caratteristiche delle reti elettriche) sono oggetto di ricerca dal primo studio, pubblicato nel 1979, che ha suggerito un'associazione fra EMF e leucemia.³⁴ Gli studi epidemiologici basati su misure ambientali sono riassunti in tre studi *pooled* che hanno accorpato e rianalizzato diversi studi caso-controllo. Il primo include nove studi,³⁵ che nel secondo sono stati portati a 12.³⁶ Le due analisi non trovano un rischio aumentato sotto livelli di 0,3 e 0,4 microTesla (μT), mentre per esposizioni superiori i rischi relativi rispettivamente di 2,0 e 1,7 sono risultati significativi. Il terzo studio³⁷ include sette lavori pubblicati successivamente e non inclusi nelle precedenti analisi e trova un rischio relativo di 1,4, statisticamente non significativo, per esposizioni abitative di 0,3 μT o superiori. Gli autori osservano che data la bassa adesione a misure ambientali domestiche non si possono escludere *bias* di selezione e confondimento residuo e che non si possono trarre conclusioni definitive sulla natura causale dell'associazione. Gli studi su leucemie e campi elettromagnetici da radiofrequenze (RF) sono inconcludenti. Alcuni eccessi di incidenza sono stati segnalati nelle vicinanze di torri trasmettenti,³⁸⁻⁴² ma studi di approfondimento, quando condotti, hanno dato risultati negativi.^{41,43} Anche uno studio tedesco su scala nazionale ha fornito risultati negativi,⁴⁴ mentre uno studio simile in Corea ha trovato un eccesso di leucemie ma non di tumori cerebrali in bambini residenti entro 2 Km da radiotrasmettitori con potenza superiore a 20 kW.⁴⁵ Le norme italiane in vigore stabiliscono limiti per i campi elettrici di 20 V/m all'aperto in zone residenziali e di 6 V/m in ambiente chiuso, limiti che sono inferiori a quelli raccomandati da una commissione governativa internazionale.⁴⁶

Sulla base del piccolo eccesso di rischio per esposizioni elevate osservato in alcuni studi, secondo la IARC⁴⁷ c'è evidenza limitata che campi magnetici a bassa frequenza causino leucemia nei bambini (gruppo 2B). Per quanto riguarda altre neoplasie pediatriche ed esposizione a campi elettrici e magnetici anche statici, l'evidenza è inadeguata (gruppo 3). Quindi permangono dubbi per esposizioni di intensità elevate che sono peraltro rare. Nello studio italiano SETIL²⁶ la proporzione di controlli in età 0-10 anni esposta a livelli medi di 0,3 μT o superiori (media geometrica) è risultata di 1,4%. Quindi, assumendo che i rischi relativi misurati nelle metanalisi siano causati da esposizione a EMF, la proporzione di casi spiegata sarebbe inferiore al 5% come nella maggior parte dei Paesi occidentali.⁴⁸ Nell'incertezza, fonti persistenti d'esposizione d'intensità superiore a 0,3 μT dovrebbero essere eliminate.

Per quanto riguarda l'esposizione a campi elettromagnetici da radiofrequenze, si è in attesa della valutazione dettagliata della Monografia 102 della IARC (<http://www.iarc.fr/en/media-centre/pr/2011/index.php>), che ha concluso con un giu-

principle, enforce reference limits of 20 V/m outdoor in residential areas and 6 V/m indoor, which are lower than the limit proposed by the International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection (1998); unusual situations of higher levels, particularly if close to densely populated areas, should be removed.

Radiofrequency electromagnetic fields were reviewed by IARC in 2011 (<http://www.iarc.fr/en/media-centre/pr/2011/index.php>) and the conclusion was that there is limited evidence of carcinogenicity in humans (group 2B), based on epidemiological studies linking the use of mobile phones to brain tumours. The risk is small, but a pragmatic precautionary attitude would recommend that hands-free devices be used, especially by children. The same review found evidence of an association between radiofrequency fields from telecommunication transmitters inadequate for evaluation.

Parental tobacco smoking

Active and passive exposure to tobacco smoke is the single cause of human cancer that accounts for the largest burden, at least in affluent Western countries, and parental smoking is the main source of exposure in childhood. A large number of studies has evaluated the risk of childhood cancer associated with parental smoking. Methodological limitations of many investigations include recall bias, small study size for specific types of cancer and other aspects of study design. The first IARC systematic review of the effects of involuntary smoking⁴⁹ evaluated the role of the parental habit on risk of all paediatric neoplasms, leukaemia, brain tumours, lymphomas, and other cancers, concluding that findings are inconsistent and likely to be affected by bias. The subject was re-evaluated recently in IARC monograph 100F⁵⁰ to take into account good quality studies published since 2002. The review confirmed heterogeneity of findings overall and for most types of childhood neoplasms, but concluded that there is sufficient evidence for the carcinogenicity of parental smoking causing hepatoblastoma in children, based on five new studies published after 2002, and limited evidence that it causes leukaemia.

Environmental chemicals, dusts and pollutants

Studies of children's exposure to environmental pollutants have covered a large range of proxy indicators of exposure to chemicals; parental occupation in the preconception period, during pregnancy, around and after birth have been the potential source of carcinogens most intensely investigated. Proxies of specific exposures, such as living on a farm for pesticides or living in urban areas for exposure to hydrocarbons and diesel exhausts, have also been considered in case-control and ecological studies. Studies that assessed specific exposures directly in children are rare.

Diesel and gasoline engine exhausts, road traffic pollution, organic solvents and paints

IARC has recently classified diesel engine exhausts as carcinogenic to humans and gasoline engine exhausts as possibly carcinogenic

dizio di evidenza limitata di cancerogenicità per l'uomo (gruppo 2B), basata in particolare sugli studi epidemiologici su uso di telefoni cellulari e rischio di tumori cerebrali. Un atteggiamento precauzionale e pragmatico raccomanda quindi l'uso dell'auricolare soprattutto nei bambini.

Esposizione a fumo di tabacco

Il fumo di tabacco è la causa di tumore responsabile del più grande numero di casi nei Paesi industrializzati e l'abitudine al fumo dei genitori è la principale fonte di esposizione dei bambini; l'effetto sul rischio di tumore nei bambini è stato valutato in un gran numero di studi soprattutto di tipo caso-controllo. La prima valutazione IARC⁴⁹ su fumo passivo e neoplasie pediatriche, leucemie, tumori dell'encefalo, linfomi e altri tumori osserva risultati contraddittori e riconosce elementi che suggeriscono la presenza in molti studi di *bias* di informazione e di selezione insieme ad altri limiti metodologici. La recente rivalutazione IARC⁵⁰ si avvale di studi di buona qualità pubblicati dal 2002 e valuta che c'è sufficiente evidenza che il fumo passivo causi epatoblastomi nei bambini esposti, e limitata evidenza che causi leucemie. Per altri tipi di neoplasie conferma l'eterogeneità dei risultati che non permettono di concludere per un nesso causale.

Esposizione a inquinamento chimico e da polveri

Un limite importante degli studi sull'effetto di esposizione a inquinanti ambientali nei bambini è costituito dal fatto che sono basati soprattutto su una varietà di indicatori indiretti di esposizione a sostanze specifiche, fra cui quello più utilizzato come possibile fonte di esposizione a cancerogeni è l'occupazione dei genitori (prima del concepimento, durante la gravidanza e dopo la nascita).

Altri esempi di indicatori di possibili esposizioni specifiche utilizzati sia in studi caso-controllo sia in studi di tipo ecologico sono:

- vivere in una zona agricola, per l'esposizione a pesticidi;
- vivere in una zona urbana, per l'esposizione a idrocarburi e gas di scarico di motori diesel.

Gli studi che hanno potuto misurare in modo diretto e specifico l'esposizione nei bambini sono rari.

Inquinamento da traffico autostradale, emissioni da motori diesel, solventi organici e vernici

La IARC ha recentemente classificato i gas di scarico di motori a benzina e diesel come possibili cancerogeni per l'uomo.⁵¹ Questi gas di scarico sono miscele complesse che contengono, fra l'altro, idrocarburi aromatici policiclici, ossidi d'azoto, solventi organici, benzene e formaldeide. Il nesso causale è stato stabilito per il tumore del polmone nell'adulto. Nei bambini è ben stabilita un'associazione fra particolato atmosferico, come indicatore di inquinamento da traffico e bronchite cronica, infezioni respiratorie e patologia asma-

*to humans.*⁵¹ Diesel exhausts are complex mixtures including polycyclic aromatic hydrocarbons (PAH), nitrogen oxides, organic solvents, benzene, and formaldehyde. A causal association has been established for lung cancer in adults. In children, while a large body of epidemiological work has shown consistent associations between particulate matter in ambient air as an index of pollution from road traffic and chronic bronchitis, respiratory infections, and exacerbation of asthma,⁵² studies on paediatric cancer are less consistent. Raaschou-Nielsen et al.⁵³ reviewed traffic-related environmental pollution as a possible cause of paediatric cancer (all and specific types), noting heterogeneity in study quality, with a tendency of large well-conducted investigations to show no association. A large case-control study conducted in France published a few years later⁵⁴ reported a positive association with childhood leukaemia. A large case-control study found a higher risk of neuroblastoma among children whose fathers were occupationally exposed to hydrocarbons.⁵⁵ Occupational parental exposure to solvents and/or paints has been investigated mainly as a possible cause of leukaemia or lymphoma.^{26,56,57} The results appear more consistent for myeloid leukaemia (the less common type in children) showing a small excess risk, in agreement with the established causal association in adults of benzene and myelogenous leukaemia.⁵⁸ IARC evaluation of studies in children established that there is limited evidence for a causal association between maternal exposure to paint (including in the preconception period and during pregnancy) and childhood leukaemia in the offspring (IARC 2012c). Finally, a review of environmental factors and childhood haematopoietic malignancies that restricts analysis to studies published since 1998 noted a possible association of paediatric non-Hodgkin lymphoma with direct or parental exposure to solvents.⁵⁹

Pesticides

Pesticides encompass a variety of substances used to protect crops from insects, bacteria, fungi, and weeds. Interest in a possible



tica.⁵² Gli studi su neoplasie pediatriche, invece, non sono coerenti, come messo in evidenza dalla revisione di Raaschou-Nielsen et al.⁵³ che osserva una tendenza degli studi più grandi e con minori limiti metodologici a dare risultati negativi. A questa revisione va aggiunto uno studio francese pubblicato successivamente⁵⁴ che trova un'associazione con le leucemie. Un grande studio caso-controllo ha trovato un aumentato rischio di neuroblastoma in bambini il cui padre era esposto a idrocarburi sul luogo di lavoro.⁵⁵ L'esposizione occupazionale a solventi e/o vernici è stata studiata soprattutto in relazione a leucemie e linfomi.^{26,56,57} L'aumento di rischio riscontrato in questi studi appare più omogeneo per la leucemia mieloide (il tipo meno comune nei bambini) e sarebbe coerente con lo stabilito nesso causale fra benzene e leucemie mieloidi nell'adulto.⁵⁸ Secondo le valutazioni della IARC, c'è evidenza limitata di un'associazione causale fra leucemia in età pediatrica ed esposizione a vernici della madre, pre-concepimento e durante la gravidanza.⁵⁸ Infine, una revisione su neoplasie pediatriche del sistema emolinfopoietico e inquinanti ambientali che restringe l'analisi a studi pubblicati dopo il 1998, ritenuti metodologicamente più validi, trova un'associazione fra linfomi non-Hodgkin ed esposizione a solventi dei genitori.⁵⁹

Pesticidi

Con il termine «pesticidi» si indica una varietà di sostanze utilizzate per proteggere le colture dai danni provocati da insetti, batteri, funghi e piante infestanti. Negli anni Settanta, alcune segnalazioni di un'incidenza più elevata di leucemia pediatrica in zone rurali rispetto ad aree urbane hanno stimolato l'ipotesi che i pesticidi possano essere una causa di questa malattia; inoltre, il fatto che i pesticidi abbiano una specifica attività biologica rende l'ipotesi plausibile. Alcuni studi analitici hanno trovato un'associazione fra vivere in un'azienda agricola o avere il padre occupato in agricoltura e rischio di tumori del sistema nervoso centrale.⁶⁰⁻⁶⁷ L'associazione è stata riportata anche in uno studio sul sarcoma di Ewing⁶⁸ e in due studi sul tumore di Wilms,^{63,69} ma altre indagini non hanno trovato alcuna associazione.^{70,71} Una revisione sistematica con metanalisi dei molti studi epidemiologici sulle leucemie ha trovato associazioni positive fra esposizione a pesticidi (da varie fonti, incluso l'uso domestico) durante la gravidanza o in età pediatrica, con un'associazione più marcata per gli insetticidi.⁷² Uno studio caso-controllo canadese ha riportato un rischio relativo di tumore cerebrale di 2,3 associato all'uso domestico di insetticidi,⁷³ mentre uno studio tedesco ha trovato un eccesso di rischio dello stesso ordine di grandezza per linfomi e uso domestico di pesticidi, che invece non sono risultati associati a leucemia o tumori solidi.⁷⁴ Un piccolo eccesso di rischio di astrocitoma (un tipo di tumore dell'encefalo), associato a esposizione a pesticidi nei genitori, è stato segnalato in uno studio⁷⁵ e confermato per esposizione residenziale a erbicidi in una se-

role of pesticides in the aetiology of childhood cancer was stimulated in the 1970s by claims of higher incidence of leukaemia in rural than urban areas and pesticides' peculiar biological activity, which makes a causal association plausible. In analytical studies, living on a farm or parental involvement in farming have been associated with tumours of the central nervous system (CNS),⁶⁰⁻⁶⁷ an association has also been reported with Ewing sarcoma⁶⁸ and Wilms tumours.^{63,69} but other studies were negative.^{70,71} Leukaemia is the most intensely investigated childhood neoplasm. A systematic review and meta-analysis⁷² found positive associations between exposure to residential pesticides in childhood or during pregnancy and childhood leukaemia, with the strongest associations observed for insecticides. A case-control study of brain tumours in Canada found that use of insect extermination was 2.3 times more common in homes of cases than population controls.⁷³ A German study found excess risk of that magnitude for lymphoma but not leukaemia or solid tumours associated with use of residential insecticides.⁷⁴ The risk of astrocytoma was slightly increased in children whose parents were exposed to pesticides.⁷⁵ A two-fold excess risk for residential exposure to herbicides was confirmed in a second investigation.⁷⁶ A possible role of parental exposure to pesticides in the aetiology of neuroblastoma has been reported in some studies,⁷⁷ but a recent meta-analysis failed to find an association.⁷⁸ A meta-analysis including studies of any cancer type found no excess of paediatric cancers in prospective studies, but a 50% excess of lymphoma and leukaemia for prenatal maternal exposure to pesticides, based on retrospective studies.⁷⁹ Overall, a pattern of increased risk of various malignancies in children associated with farming (residential or through parental occupation) emerges from a large body of literature. However, results are not consistent with respect to even broadly defined classes of pesticides and no specific agent or class of agents has been convincingly linked to any type of paediatric cancer. Poor characterisation of exposure in most studies and methodological limitations (retrospective interviews in case-control studies) may explain incongruous findings. Recall bias with respect to parental occupational exposure or residential use of pesticides has, in fact, been documented in two large studies.^{80,81} Moreover, hypotheses alternative to chemical carcinogenesis such as the possibility that 'farming' could indicate an infectious aetiology from exposure to animals or population mixing (see Kinlen's hypothesis, p. 243) cannot be dismissed. A new generation of studies with higher design sensitivity and reliable assessment of exposures is needed to shed light on the 'farming' hypothesis.

N-nitroso compounds (NOC)

Finally, we would like to cover in this section the hypothesis that N-nitroso compounds (NOC), including nitrosamines, which are highly carcinogenic organic compounds, are a cause of paediatric cancer. Since the 1970s, experimental investigations in laboratory animals showed that transplacental exposure to certain NOCs produces brain tumours in the offspring.⁸² The observation prompted a number of epidemiological investigations to assess

conda indagine.⁷⁶ Alcuni studi hanno suggerito un possibile ruolo giocato dall'esposizione dei genitori a pesticidi nell'eziologia del neuroblastoma,⁷⁷ ma una metanalisi recente non trova alcuna associazione.⁷⁸ Un'altra metanalisi di studi riguardanti tutti i tipi di neoplasie pediatriche, che analizza separatamente i pochi studi prospettici e i molti studi caso-controllo, non trova rischi elevati associati a pesticidi nel complesso delle coorti, ma trova un eccesso di rischio del 50% per linfomi e leucemie associato a esposizione materna prenatale sulla base degli studi retrospettivi.⁷⁹

Nel complesso la letteratura epidemiologica suggerisce un aumentato rischio di diverse neoplasie pediatriche associate con attività agricole non meglio precisate (attraverso la residenza o l'occupazione dei genitori). Tuttavia, i risultati degli studi epidemiologici sono spesso contraddittori e nessun agente chimico specifico o classe di pesticidi è stato associato in modo convincente a neoplasie pediatriche. L'incongruenza dei risultati può essere dovuta ancora una volta a limiti metodologici nell'accertare l'esposizione in modo retrospettivo, come suggerito da due studi che hanno documentato la presenza di *bias* d'informazione nell'accertamento di esposizioni occupazionali dei genitori o sull'uso domestico di pesticidi.^{80,81} Inoltre, non vanno ignorate ipotesi alternative, in particolare la possibilità che la generica esposizione ad "ambiente agricolo" sia un indicatore di eziologia virale di origine animale o da influsso di gruppi di popolazione migranti (vd. ipotesi di Kinlen in questo capitolo, p. 245).

Per far luce sul significato eziologico dell'esposizione ad attività agricole saranno necessari studi epidemiologici più sensibili e specifici per disegno e caratterizzazione dell'esposizione, che superino i limiti degli studi tradizionali.

N-nitroso composti (NOC)

In questo paragrafo vogliamo anche menzionare l'ipotesi che N-nitroso composti (NOC) – fra cui le nitrosammine, che sono composti organici potenti cancerogeni – causino tumori nei bambini. Negli anni Settanta, studi su animali di laboratorio hanno mostrato che l'esposizione transplacentare ad alcuni NOC produceva tumori cerebrali nella progenie.⁸² L'osservazione ha motivato diversi studi epidemiologici sull'associazione fra esposizione a NOC in gravidanza e rischio di tumore cerebrale e altre neoplasie nei bambini. Le fonti di esposizione a NOC per l'uomo sono molte e di varia natura, sono presenti nel fumo di tabacco, in certi alimenti, medicinali e sostanze chimiche utilizzate in agricoltura. Si possono inoltre formare nel corpo umano da reazioni chimiche, per esempio nel metabolismo di nitrati e nitriti presenti in molti alimenti, in particolare le verdure. E' quindi molto difficile stimare in un individuo una misura dell'esposizione media a NOC (di origine esogena ed endogena), così come è difficile stabilire quali sono le fonti d'esposizione principali da valutare in studi epidemiologici, poiché queste variano da individuo a individuo. Molti studi hanno concentrato l'attenzione sulle abitudini

the association between NOC exposure during pregnancy and risk of brain tumours and other malignancies in the offspring. Humans are exposed to pre-formed NOC from a variety of external sources (tobacco smoke, food and beverages, drugs, chemicals used in agriculture); NOC are also formed by endogenous reactions involving nitrogen-containing compounds. Most investigations relied on mothers' interviews and concentrated on dietary intake of red meat and cured meat as sources of NOC. Two reviews of the epidemiological evidence, one on all cancer types,⁸³ and one on CNS tumours⁸⁴ concluded that a causal association cannot be excluded: several studies found positive associations, but most did not reach statistical significance, and bias and confounding could account for the reported results. Given the potential for recall bias (most were case-control studies) the hypothesis remains unproven. Definitive progress would be expected from new studies that overcome previous methodological limitations by using bio-markers of endogenous NOC levels during pregnancy in a prospective design.

Infectious agents

*Certain infectious agents can cause cancer in humans, with an overall public health impact that is second only to tobacco smoking worldwide: they account for about 7% of all cases, all ages, in rich countries.^{85,86} According to IARC⁸⁷ sufficient evidence of carcinogenicity in children has been established for the **Epstein-Barr virus** (a highly prevalent human herpesvirus, ubiquitous worldwide), which causes the majority of African Burkitt's lymphomas and about one quarter of Burkitt's lymphomas in Western countries, Hodgkin lymphoma (of which it causes about one third of global cases) and nasopharyngeal cancer, a generally rare malignancy with localized exceptions in Eastern Asia, Northern Africa, Greenland, and Alaska. **Hepatitis B and C viruses** (HBV, HCV) in chronic carriers cause cirrhosis and liver cancer. Proof of a causal link even in children comes from the HBV vaccination program of infants launched in Taiwan (China) in 1984, which resulted in a reduction of the prevalence of HBV infection to approximately one-tenth,⁸⁸ and a significant fall in the incidence of hepatocellular carcinoma in childhood and early adulthood.⁸⁹ Childhood infection with hepatitis viruses is rare in rich countries, including Italy, as are hepatoblastoma and hepatocellular carcinoma before age 15 years. Direct assessments of the fraction of paediatric liver cancers possibly linked to infection with HBV or HCV in Italy have not been published. Children infected with the **Human Immunodeficiency Virus-1 (HIV-1)** are at increased risk of developing several infection-related cancers – hepatocellular carcinoma, Kaposi sarcoma – and haematopoietic malignancies.⁸⁷ Mother-to-child transmission of the virus in Italy⁹⁰ and most Western countries has fallen dramatically since mothers receive anti-retrovirus therapy and pregnancy and delivery of infected mothers are managed appropriately.⁹¹ Of the several other viruses evaluated as carcinogenic to humans by IARC, none have been specifically linked to childhood cancer; nonetheless, many descriptive and analytical observations suggest*

alimentari delle madri e sul consumo di carni rosse e salumi come principali fonti d'esposizione. Questi studi sono stati riassunti ed esaminati in due lavori, di cui il primo ha considerato tutti i tipi di tumore,⁸³ mentre il secondo i tumori del sistema nervoso centrale.⁸⁴ Entrambi concludono che, nel complesso, gli studi che trovano un piccolo eccesso di rischio sono più degli studi negativi, anche se molti non raggiungono la significatività statistica, e che non si può escludere un nesso causale. I noti problemi di *bias* e confondimento (si tratta per lo più di studi caso-controllo) e la misura molto indiretta e parziale dell'esposizione, però, non permettono alcuna conclusione definitiva.

Anche su questa ipotesi è necessario un salto di qualità nel disegno dello studio che includa misure biologiche dell'esposizione individuale, per esempio sulle urine.

Cause infettive

Alcuni agenti infettivi sono causa di tumori nell'uomo. Il complesso degli agenti patogeni noti causa nel mondo un numero di tumori che è secondo solo a quello determinato dal fumo di tabacco; nei Paesi ricchi, considerando tutte le fasce di età, sono responsabili di circa il 7% di tutti i tumori maligni.^{85,86} La IARC⁸⁷ valuta esservi sufficiente evidenza di cancerogenicità in età pediatrica per l'**Epstein-Barr virus**, un herpesvirus umano molto diffuso in tutto il mondo, che causa la maggior parte dei linfomi di Burkitt in Africa e circa un quarto di questi nei Paesi occidentali, circa un terzo dei linfomi di Hodgkin ed è implicato in quasi tutti i carcinomi del nasofaringe, una neoplasia generalmente rara sia nei bambini sia negli adulti, con note eccezioni in Asia occidentale, in Nord Africa e nelle popolazioni native di Groenlandia e Alaska.

L'infezione cronica da **virus dell'epatite B e C** causa cirrosi e carcinomi del fegato. La prova che queste infezioni spiegano un'alta proporzione di tumori del fegato anche nei bambini in zone ove l'infezione è diffusa viene dall'esperienza della Repubblica di Cina (nota come Taiwan), dove nel 1984 è stata introdotta la vaccinazione di tutti i neonati contro l'epatite B. A seguito dell'intervento, la prevalenza dell'infezione si è ridotta a un decimo del tasso pre-esistente,⁸⁸ e negli anni successivi si è registrato un calo significativo dell'incidenza di tumori epatocellulari del fegato in bambini e adolescenti.⁸⁹ L'infezione da virus dell'epatite B e C nei Paesi ricchi, inclusa l'Italia, è rara nei bambini, così come lo sono gli epatoblastomi e i carcinomi epatocellulari; non siamo a conoscenza di stime della proporzione di queste neoplasie in Italia che potrebbero essere ricondotte a questa causa.

I bimbi infetti da **virus dell'immunodeficienza umana** (HIV) hanno un maggior rischio di sviluppare tumori legati ad altre infezioni – carcinoma epatocellulare, sarcoma di Kaposi – e neoplasie del sistema emolinfopoietico.⁸⁷ L'infezione da HIV in età pediatrica deriva quasi esclusivamente dalla trasmissione madre-figlio da madri infette. In Italia e in molti Paesi occidentali la trasmissione è efficacemente

*a possible infectious aetiology of different types of paediatric cancer; the subject, therefore, remains an important area of research, especially for haematopoietic malignancies, CNS tumours, and embryonal tumours. Of the whole body of epidemiological work conducted on the subject, we will concentrate on two etiological hypotheses for childhood leukaemia that have deeply influenced research and are still regarded as the plausible explanations of characteristic aspects of the epidemiology of the disease, such as age distribution, which peaks at 3-4 years, its greater incidence in affluent countries compared to developing countries, and a history of clustering. The characteristic age distribution is observed in high- as well as low-income countries. The greater incidence in affluent countries has been related to a negative effect on immunity of the better sanitation and hygiene conditions in these countries. However, a large literature shows an inconsistent association between socio-economic level and risk of leukaemia within countries; recent studies in fact do not support the existence of a socio-economic determinant of the disease.*⁹²

In 1988,⁹³ Greaves formulated his 'delayed infection' hypothesis for the aetiology of acute lymphoblastic leukaemia, and further developed it in 1997,⁹⁴ with specific reference to the incidence peak. The hypothesis states that a first "hit" (gene mutation) occurs in prenatal life, and a promoting effect occurs later as an abnormal immune response to common infections. An immature immune system – due to lack of infectious challenges in early life – would promote the unusual response. This theory was supported by the observation of the clonal origin of childhood leukaemia, with the demonstration of mutated clones at birth, well before the disease onset.⁹⁵ Numerous case-control studies have shown lower risk of the disease in children with more frequent and varied human contacts, e.g., having siblings and attending nursery day care, but also less prone to acquire infections (which would indicate immune competence) as assessed through mothers' interviews.⁹⁶ These have been interpreted as supportive of Greaves's hypothesis. However, the possibility that such associations could be due to recall bias (cases' mothers are more likely to recall adverse events) was shown in the re-analysis of the large UKCCS case-control study when information on infections and social life preceding diagnosis was retrieved from paediatricians' records:⁹⁷ the protective associations with infectious diseases and nursery day care attendance found based on mothers' interviews were reversed, showing instead excess risk of leukaemia. Similarly, studies relying on medically diagnosed infections show that ALL cases have a higher incidence of infectious diagnoses in the first year of life and that sibling order or preschool activity are not associated with the disease,^{98,99} contradicting the hygiene hypothesis.

Following the observation of two episodes of excesses of leukaemia in rural areas in association with population influxes, Kinlen^{100,101} advanced the hypothesis that childhood leukaemia might be caused by a specific infectious agent that gives rise to disease excess under certain conditions of population mixing. He noted that excesses (clusters) occur in previously isolated communities after the massive influx of incomers brought in by job

prevenuta sia dal trattamento antiretrovirale delle donne in gravidanza, sia da procedure specifiche adottate durante il parto.^{90,91}

Nessuno dei rimanenti patogeni valutati come cancerogeni per l'uomo dalla IARC è stato associato specificamente a neoplasie pediatriche. Tuttavia, molte osservazioni epidemiologiche suggeriscono la possibile esistenza di una causa di origine infettiva per diversi tipi di neoplasie e, anche se la ricerca in questo campo non ha identificato agenti o meccanismi infettivi associati alla patologia, rimane un'area di ricerca importante soprattutto per leucemie e linfomi, tumori del sistema nervoso centrale e tumori di tipo embrionale. Dell'ampia letteratura epidemiologica sull'argomento descriviamo **due ipotesi eziologiche per la leucemia linfatica** nel bambino che hanno profondamente influenzato la ricerca e sono tuttora considerate spiegazioni plausibili di alcuni aspetti caratteristici dell'epidemiologia della malattia: il picco intorno ai 3-4 anni d'età, l'incidenza più elevata nei Paesi ricchi e una lunga storia di episodi di micro-epidemie (dette cluster), spesso aneddotici. La caratteristica distribuzione per età si osserva sia nei Paesi ricchi sia in quelli poveri. L'incidenza più elevata nei Paesi ricchi ha suggerito l'ipotesi di un effetto negativo sul sistema immunitario di una bassa stimolazione da agenti infettivi in seguito ad alti livelli d'igiene prevalenti in queste popolazioni. Tuttavia, all'interno di singoli Paesi, la classe socioeconomica non è associata in modo chiaro all'incidenza di leucemia, e gli studi più recenti e di migliore qualità non trovano conferma di un gradiente socioeconomico del rischio.⁹²

Nel 1988, Greaves⁹³ ha formulato l'ipotesi che la leucemia linfoblastica acuta (LLA) sia il risultato del ritardo nel contrarre malattie infettive dovuto a migliorate condizioni igieniche e riduzione di condizioni di affollamento nell'infanzia (**ipotesi dell'igiene**). Nel 1997⁹⁴ ha ulteriormente sviluppato l'ipotesi con riferimento al picco d'incidenza per età descritto. La malattia sarebbe il risultato di due fattori, dei quali il primo si verifica durante la gestazione (mutazione genetica), mentre il secondo promuove la trasformazione in seguito a una risposta anomala del sistema immunitario a stimoli da infezioni comuni e non specifiche. Un sistema immunitario immaturo a causa della mancanza di stimoli dovuta all'igiene aumenterebbe la probabilità della risposta anomala. La natura clonale della LLA insieme alla dimostrazione della presenza già alla nascita di mutazioni clonali ben prima dell'insorgenza della malattia⁹⁵ hanno avvalorato questa teoria. Numerosi studi caso-controllo hanno trovato un rischio di LLA inferiore in bambini più esposti a contatti umani (che hanno fratelli o frequentano la scuola d'infanzia) e meno suscettibili di contrarre malattie infettive, che indicherebbe immu-

opportunities. He found corroboration to the hypothesis in several instances that presented extreme rural-urban mixing.¹⁰²⁻¹⁰⁸ A disease cluster can be defined as an unusual space-time concentration of cases of the disease. For an infectious disease caused by a known biological agent, it would be called an epidemic, but in the absence of a known common causative agent, the cluster indicates just the abnormal occurrence of cases sharing proximity in space and time. Rare events such as cancer in children are more prone to draw attention to clusters precisely because they are rare in everyone's experience; yet, occasional excesses may occur just by chance. Much of the difficulty in interpreting clusters, therefore, rests on establishing whether the excess is compatible with chance variation or is more likely a real one, pointing therefore to shared aetiology. Childhood leukaemia has a long history of cluster episodes, dating back to the 19th century, when it was considered an infectious disease.^{109,110} Many putative clusters may have never gained scientists' attention, but some have generated extensive epidemiological research, mainly directed towards the identification of local chemical and physical pollutants, and putative point sources of exposure. Two emblematic examples are the Sellafield cluster in the UK,¹¹¹ brought to public attention in the 1980s, and the Fallon cluster, USA, the onset of which was in the late 1990s.¹¹² The first occurred in a rural area that was developed into a nuclear power-generating site. In the Fallon case, there were no obvious sources of environmental physical hazards to attract attention, except for the massive influx around 2000 of temporary personnel to a local military base. Comprehensive cross-sectional exposure assessments have been carried out, along with case-control epidemiological studies investigating a broad spectrum of possible exposures in leukaemia cases, population controls, and their parents. A few associations emerged, but they were either not confirmed in subsequent more stringent studies in the Sellafield case,¹¹³ or unlikely to explain an 'acute' phenomenon in the Fallon case.¹¹⁴ In reviewing all the research generated by the Sellafield episode, Doll¹¹⁵ concluded that the 'population mixing' hypothesis is the most convincing explanation of the cluster.



nocompetenza, secondo l'informazione ottenuta dalle madri.⁹⁶ Queste osservazioni sono state interpretate come conferme dell'ipotesi di Greaves. Tuttavia, la possibilità che i risultati fossero influenzati da recall *bias* è stata documentata nella re-analisi del grande studio inglese UKCCS quando l'informazione è stata ottenuta dagli archivi dei pediatri di casi e controlli:⁹⁷ la protezione da infezioni pregresse e l'intensità di contatti umani trovata sulla base delle interviste è stata ribaltata e questi fattori sono risultati associati a un aumento di rischio di LLA.⁹⁷ Studi più recenti, che hanno preso in considerazione solo malattie infettive confermate da diagnosi medica, hanno trovato che i casi di LLA hanno una maggiore incidenza di malattie infettive nel primo anno di vita e che l'aver fratelli maggiori o minori o il frequentare scuole d'infanzia non modificano il rischio di malattia,^{98,99} in contraddizione con l'ipotesi dell'igiene.

Un'ipotesi alternativa avanzata da Kinlen^{100,101} è che la LLA sia causata da un virus specifico che dà luogo a episodi epidemici in particolari condizioni di **fusione fra gruppi di popolazioni**. Kinlen formulò l'ipotesi in seguito all'osservazione di due episodi di eccessi di leucemia in zone rurali inizialmente poco popolate, dopo l'influsso massivo di nuovi residenti, e ha documentato diversi altri eccessi localizzati (cluster) in situazioni di rapida urbanizzazione di aree precedentemente poco popolate.¹⁰²⁻¹⁰⁸

Un cluster di malattia può essere definito come il verificarsi di un eccesso anomalo di casi concentrati nello spazio e nel tempo. Nel caso di malattie infettive causate da un agente patogeno noto, lo si chiama epidemia, ma in assenza di una causa identificata che spieghi il fenomeno i casi hanno in comune solo la vicinanza geografica e temporale. Eventi rari, come il cancro nei bambini, attirano più facilmente l'attenzione su presunti cluster, proprio perché l'evento è raro nell'esperienza di ognuno. Tuttavia, apparenti eccessi di rischio si possono occasionalmente verificare anche in seguito a semplici fluttuazioni casuali; la difficoltà nell'interpretare un episodio di cluster, quindi, è stabilire se è compatibile con variazioni casuali dell'incidenza o se è più probabile che sia il risultato di un fattore che ha causato l'eccesso. La leucemia infantile ha una lunga storia di segnalazioni di cluster fin dalla fine dell'Ottocento quando era considerata una malattia infettiva.^{109,110} Probabilmente molti episodi di cluster non sono mai stati valutati epidemiologicamente, ma alcuni hanno avuto una grande risonanza pubblica che ha promosso indagini epidemiologiche volte a individuarne una causa ambientale locale. Due esempi emblematici sono il cluster di Sellafeld in Gran Bretagna,¹¹¹ portato all'attenzione pubblica negli anni Ottanta, e il cluster di Fallon, Nevada, Stati Uniti, alla fine degli anni Novanta.¹¹² Il primo si verificò in una zona rurale dove erano state installate centrali nucleari per la produzione di energia elettrica su cui si è concentrata l'attenzione. Nel caso di Fallon, invece, non c'erano potenziali fonti di inquinanti ambientali evidenti, ma si era registrato l'afflusso massiccio di residenti temporanei af-

In general, studies found evidence of a population-mixing effect on the incidence of childhood leukaemia inconsistent, but most such studies do not actually reflect the conditions of Kinlen's hypothesis – a sparse isolated community that is rapidly populated by massive immigration. Conversely, studies that do account for initial low population density and growth rate corroborate the hypothesis.¹¹⁶⁻¹¹⁹

Failure of early microbiology studies to identify a virus or other transmissible agent associated with childhood leukaemia favoured Greaves's hypothesis. Nonetheless, we should acknowledge that it is very difficult to identify a pathogen that is widespread in the population and causes disease only under rare conditions. Two observations may help advance research in this direction: Greaves found an increased risk of developing leukaemia associated with the TEL-AML mutation and showed that the mutation is present at birth.⁹⁵ Similarly, a recent study examining the neonatal cytokine profile of leukaemia cases and controls found a 25-fold increased risk of the disease associated with a deficit of interleukine 10, an inhibitor of specific immune responses.¹²⁰ Both conditions are substantially more common in the population than the cumulative risk of leukaemia by age 15 years (up to 1% of newborns present the TEL-AML mutation, and 30% are IL-10 deficient); yet, the observations prove that some form of 'susceptibility' is present at birth, contradicting the hygiene hypothesis which predicts the acquisition of a predisposing state in the early years of life following lack of immunological challenges. What triggers the rare pathologic response leading to acute lymphoblastic leukaemia remains to be identified. Members of the human herpesvirus and human polyomavirus families are currently plausible candidates under scrutiny.^{121,122}

Inheritable and genetic factors

Cancer in children has been consistently associated with a number of congenital diseases. Down's syndrome, neurofibromatosis type I (NF1),^{123,124} ataxia telangiectasia, and Fanconi's anaemia increase susceptibility to leukaemia and lymphoma by manifold in children.¹²⁴ NF1 is also a risk factor for tumours of the CNS and rhabdomyosarcoma,¹²⁵ as is Turcot's syndrome (CNS tumours associated with familial polyposis of the colon).¹²⁶ The highly consistent association between neuroblastoma and some specific neurocristopathies (Hirschsprung's disease and the congenital central hypoventilation syndrome) strongly support a role of mutations in the paired-like homeobox 2b (PHOX2B) gene in neuroblastoma onset.^{127,128} Moreover, recent investigations have identified the anaplastic lymphoma kinase (ALK) oncogene as the one responsible for familial neuroblastoma.¹²⁹ Certain congenital anomalies and genetic conditions are the strongest known risk factors for soft tissue sarcoma, namely Li-Fraumeni syndrome (associated with P53 mutations) and, again, NF1.¹²⁵ In an autopsy study, 32% of children and adolescents who died from rhabdomyosarcoma had at least one congenital anomaly¹³⁰ suggesting a possible link with prenatal events.

Though certain genetic syndromes and congenital anomalies

ferenti a una base d'addestramento militare locale. Furono condotte misurazioni ambientali a largo raggio e studi caso-controllo sui casi di leucemia e bambini sani, da cui emersero alcune associazioni, che però nel caso di Sellafield non sono state confermate in studi più accurati condotti successivamente,¹¹³ mentre nel caso di Fallon sono risultate incompatibili con un fenomeno "acuto".¹¹⁴ Nel commentare tutta la ricerca prodotta dall'episodio di Sellafield, Doll¹¹⁵ concluse che l'ipotesi del mix di popolazione spiegava il cluster in modo più convincente di altre ipotesi. In generale, i risultati degli studi epidemiologici volti a valutare l'effetto di mescolanza di gruppi di popolazione di diversa provenienza sono poco coerenti. Va riconosciuto, però, che molti di questi studi non riflettono le condizioni dell'ipotesi di Kinlen, ovvero il rapido incremento di residenti provenienti dall'esterno in una zona precedentemente scarsamente popolata. Gli studi che tengono conto di densità di popolazione e tasso di crescita sembrano invece corroborare l'ipotesi di Kinlen.¹¹⁶⁻¹¹⁹

Le ipotesi di Greaves e Kinlen sono state presentate per molto tempo come alternative. Gli studi di microbiologia volti a identificare un virus o altro fattore trasmissibile associato alla LLA sono stati negativi, e questo ha certamente favorito l'ipotesi di Greaves. Va riconosciuto, peraltro, che è molto difficile identificare un agente patogeno probabilmente molto diffuso in popolazione che è causa di malattia solo in circostanze che si verificano raramente. Due osservazioni di biologia molecolare suggeriscono nuove linee di ricerca: Greaves ha dimostrato che traslocazioni cromosomiche più frequenti in casi di LLA (mutazione TEL-AML) sono presenti già alla nascita;⁹⁵ uno studio caso-controllo che ha esaminato il profilo immunitario alla nascita ha trovato un rischio 25 volte più elevato di sviluppare LLA in bambini che presentavano un deficit di interleuchina 10 (IL-10), un inibitore di specifiche risposte immunitarie.¹²⁰ Entrambe le condizioni sono molto più frequenti nella popolazione che l'incidenza di leucemia fra 0 e 14 anni (l'1% dei nuovi nati presenta la mutazione TEL-AML, e il 30% presenta un deficit di IL-10), quindi non sono condizioni sufficienti a sviluppare malattia. Tuttavia, le osservazioni provano che esiste una forma di suscettibilità alla malattia presente già alla nascita in conflitto con l'ipotesi dell'igiene, che attribuisce alla mancanza di stimoli antigenici nei primi anni di vita l'acquisizione successiva di tale stato di suscettibilità alla trasformazione neoplastica. Cosa induca la rara risposta immunitaria che porta alla leucemia acuta rimane un'incognita. Alcuni tipi di virus appartenenti alle famiglie dell'herpesvirus e del poliomavirus umani sono stati proposti come possibili candidati.^{121,122}

Fattori genetici ereditari

Alcune malattie congenite aumentano il rischio di diverse neoplasie infantili. I bambini affetti da sindrome di Down hanno un rischio elevato di sviluppare leucemia; l'incidenza di leucemie e linfomi è molto elevata in portatori di neu-

*are among the few established risk factors for paediatric cancer, they account for a tiny proportion of cases (<5%). The only exception is retinoblastoma, where half of the cases inherit from their parents the first of two mutations that cause the disease.*¹³¹

Maternal reproductive history, illnesses and related medication, perinatal factors

A variety of maternal medical and reproductive factors have been investigated in relation to different types of childhood cancer, particularly those with the highest incidence in the early years of life, under the assumption that high risk at birth indicates a possible role of maternal exposures during pregnancy.

*Diethylstilbestrol is a drug that was used during pregnancy to prevent abortion until the 1970s, when evidence accumulated that it causes clear-cell carcinoma of the vagina and cervix in girls exposed in utero.*¹³² *The use of the drug for that purpose was then prohibited in many countries. No consistent association has emerged with a history of oral contraception or threatened miscarriage and leukaemia or other cancers, although these have been little investigated.*¹³² *Lightfoot et al.*¹³³ *discuss biological evidence that makes a link between assisted reproductive technologies (ART) and childhood cancer plausible. They summarize the results of six cohort studies of children born after ART that are reassuringly negative, although most were based on small numbers. ART procedures were not associated with the risk of childhood leukaemia in the large ESCALE case-control study,*¹³⁴ *which, however, found a significant relative risk of 2.6 associated with ovulation induction, as assessed from mothers' interviews. These results need to be confirmed in cohort studies able to provide robust measures of the risk based on documented exposures and procedures.*¹³⁵

*The only characteristics of mother and child that have been consistently associated with paediatric cancer in several studies are mothers' older age at delivery*¹³⁶ *and babies' high birth weight,*^{137,138} *both associated with increased risk, but the underlying mechanism remains to be elucidated. A strong excess risk of both Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma associated with a family history of lymphoma (siblings or parents) has been recently reported in a Swedish national cohort study.*^{139,140} *Finally, the incidence of paediatric cancers is significantly increased in the follow-up of children with birth defects. The most recent of such studies found a 3-fold increased incidence of all cancer types in a cohort of 115,686 children with birth defects. In type-specific analyses statistically significant excess risk was found for germ cell tumours, retinoblastoma, soft-tissue sarcoma, and leukaemia.*¹⁴¹

*In a meta-analysis of 21 case-controls studies*¹⁴² *maternal alcohol consumption during pregnancy was associated with increased risk for their offspring to develop acute myeloid leukaemia, the least common leukaemia sub-type in children, but not other leukaemias. The most up-to-date review by IARC*⁵⁰ *confirmed the association of maternal alcohol intake during pregnancy and non-lymphoid leukaemia, while it found no overall association*

rofibromatosi di tipo 1 (NF1), ataxia telangectasia e anemia di Fanconi.^{123,124} La NF1 è un fattore di rischio anche per i tumori del sistema nervoso centrale e il rhabdomyosarcoma,¹²⁵ e la sindrome di Turcot, associata a poliposi adenomatosa familiare del colon, aumenta il rischio di neoplasie del sistema nervoso centrale.¹²⁶ La chiara associazione esistente fra neuroblastoma e alcune patologie congenite a carico delle cellule embrionali derivate dal tubo neurale, in particolare associate a mutazioni nel gene PHOX2B (malattia di Hirschsprung), suggeriscono un ruolo di questo gene anche nell'eziologia della neoplasia.^{127,128} Tale ipotesi è inoltre fortemente rafforzata dalla presenza di un rischio elevato di neuroblastoma in pazienti affetti da sindrome da ipoventilazione centrale congenita (sindrome di Ondine), una patologia causata nel 90% dei casi da una mutazione eterozigote del gene PHOX2B.¹²⁸ Inoltre, studi recenti hanno identificato l'oncogene ALK espresso nel linfoma anaplastico a grandi cellule come responsabile di casi familiari di neuroblastoma.¹²⁹ La sindrome di Li-Fraumeni, associata a mutazioni nella proteina P53, e di nuovo la NF1¹²⁵ sono i fattori di rischio noti più importanti per il sarcoma dei tessuti molli. In uno studio autoptico sono state osservate anomalie congenite nel 32% di bambini e adolescenti deceduti per rhabdomyosarcoma,¹³⁰ che suggerisce l'importanza di eventi prenatali. In conclusione, alcune sindromi ereditarie sono fra i pochi fattori di rischio ben stabiliti per i tumori infantili; tuttavia queste spiegano meno del 5% dei casi, con l'unica eccezione del retinoblastoma, per il quale circa metà dei casi hanno una storia di familiarità per la malattia ed ereditano dai genitori la prima di due mutazioni che ne sono la causa.¹³¹

Malattie della madre, medicinali e fattori perinatali

Una varietà di fattori legati alla salute della madre e ai trattamenti correlati è stata presa in considerazione in studi sui tumori infantili, in particolare i tumori che hanno incidenza più elevata nel primo anno di vita, ipotizzando che il rischio elevato alla nascita possa risultare da esposizioni della madre in gravidanza.

Il **dietilstilbestrolo** è un medicinale usato per prevenire l'aborto fino agli anni Settanta, quando si è dimostrato che causava tumori a cellule chiare della vagina nelle bambine esposte in utero.¹³² Ne è stato quindi proibito l'uso in gravidanza in molti Paesi e oggi non ha quindi alcuna rilevanza per i tumori infantili. Da una decina di studi che hanno valutato vari fattori legati alla storia riproduttiva della madre non sono emerse chiare associazioni con l'uso di contraccettivi orali o minaccia di aborto.¹³²

L'effetto di **trattamenti contro l'infertilità** e procedure di inseminazione artificiale sul rischio di tumore pediatrico è stato poco valutato, nonostante ora i bambini nati da procedure assistite siano numerosi. Lightfoot et al.¹³³ discutono la plausibilità biologica dell'associazione e riassumono i ri-

with consumption preconception or with other haematopoietic malignancies. However, the review noted heterogeneity among studies and the absence of a consistent dose-response relationship, concluding that positive associations might be due to recall bias. No consistent association has emerged either from sparse studies of brain tumours, neuroblastoma, Wilms tumour, hepatoblastoma, bone, and soft tissue sarcoma.^{4,96}

*It is well established that **breastfeeding** babies protects them from gastrointestinal and respiratory infections.¹⁴³ In view of an infectious hypothesis for paediatric neoplasms, the association between breastfeeding and haematopoietic malignancies and a few other types of cancers was examined in case-control studies, from which, however, a clear protective effect did not emerge.¹⁴⁴ Among potentially protective factors we should mention prenatal maternal intake of **folic acid**, a B-complex vitamin. Overwhelming evidence shows that the administration of folic acid peri-conception and within the first three weeks of gestation halves infant mortality and morbidity from neural tube defects, which account for most congenital anomalies of the CNS.¹⁴⁵ The timing of folic acid administration is crucial to obtain the beneficial effect; therefore, in order to ensure coverage of a high proportion of pregnancies, several high-income countries introduced policies of fortification of food with folic acid. Concomitantly with the adoption of these policies, a possible preventive role of folic acid and other vitamins and anti-oxidants in adult carcinogenesis was the subject of intense research, particularly with respect to colorectal cancer. A large body of experimental (including randomized trials) and epidemiological literature, however, has led to conflicting results. Folic acid may produce both beneficial as well as detrimental effects – folate administration in the absence of pre-neoplastic lesions may prevent malignant transformation of normal tissue, but folate administration may enhance progression of pre-clinical malignant lesions.^{146,147} As part of the intense debate around the role of folic*



sultati rassicuranti di sei studi prospettici che hanno valutato l'incidenza di neoplasie in coorti di bambini nati da inseminazione artificiale, tutti negativi. **Procedure di inseminazione artificiale** non sono risultate associate a rischio di leucemia nel bambino nel grande studio caso-controllo francese ESCALE, che invece ha trovato un rischio relativo di leucemia di 2,6 statisticamente significativo per trattamenti di stimolazione dell'ovulazione riferiti dalla madre.¹³⁴ Questo è un tema che dovrebbe essere approfondito in studi di coorte che diano misure del rischio robuste in funzione di documentate procedure e trattamenti.¹³⁵

Due fattori perinatali risultano associati coerentemente a un aumento di rischio di tumore pediatrico in molti studi: **l'età avanzata della madre**¹³⁶ e il **peso elevato del bambino alla nascita**.^{137,138} Non si conoscono, però, meccanismi biologici che spieghino queste associazioni. In un grande studio prospettico su base di popolazione il rischio di linfoma di Hodgkin e non-Hodgkin è risultato otto volte più elevato in bambini con casi familiari di linfoma fra i fratelli o i genitori.^{139,140} Infine, va menzionata l'associazione fra tumori infantili e **malformazioni alla nascita** confermata da un grande studio prospettico di popolazione svedese ove l'incidenza di tumori pediatrici è risultata tre volte più elevata in bambini con difetti congeniti. I tipi di tumore con maggior rischio sono risultati i tumori delle cellule germinali, il retinoblastoma, i sarcomi dei tessuti molli e la leucemia.¹⁴¹

In una metanalisi di 21 studi caso-controllo,¹⁴² il consumo di **alcol in gravidanza** è risultato associato al rischio di leucemia mieloide nel bambino, ma non al rischio di altri tipi di leucemia. La recente rivalutazione della IARC⁵⁰ conferma questa associazione, ma nota la presenza di eterogeneità fra gli studi e l'assenza di una relazione dose-effetto che potrebbero indicare *bias* d'informazione. La stessa revisione non trova invece un legame fra consumo abituale di bevande alcoliche prima del concepimento e leucemie o altre neoplasie del sistema emolinfopoietico. Il consumo di alcol è stato valutato in rari studi su tumori cerebrali, neuroblastoma, tumore di Wilms, epatoblastomi, sarcomi dell'osso e dei tessuti molli, che non hanno dato risultati significativi.^{4,96}

E' noto che l'**allattamento al seno** protegge il bambino da infezioni respiratorie e gastrointestinali.¹⁴³ Questo fattore è stato quindi valutato come possibile indicatore di un'etiologia virale di leucemie, linfomi e alcuni altri tipi di neoplasie infantili in alcuni studi caso-controllo, dai quali tuttavia non è emerso un chiaro effetto protettivo.¹⁴⁴

Fra i fattori possibilmente protettivi, dobbiamo menzionare l'assunzione da parte della madre di **acido folico**, una vitamina del complesso B, prima del concepimento e durante la gravidanza. L'acido folico ha un ruolo importante nello sviluppo del feto all'inizio della gestazione. La somministrazione di acido folico in corrispondenza del concepimento e nelle prime tre settimane di gestazione dimezza la mortalità e morbidità infantile da difetti del tubo neurale che danno

acid in carcinogenesis, studies of paediatric cancer have been re-analysed and a few new ones have been conducted to explore possible associations with folate supplementation during pregnancy. Ecological analyses of childhood cancer incidence around the introduction of folic acid food fortification policy in Ontario, Canada, showed a significant 60% reduction of neuroblastoma but no association with acute lymphoblastic leukaemia or hepatoblastoma.¹⁴⁸ A nationwide case-control study in Sweden, with exposure assessed through linkage to prescription databases, did not find significant associations with paediatric cancer overall or any of the major types examined.¹⁴⁹ The risk of childhood brain tumours was instead significantly reduced by 32% for maternal pre-pregnancy use of folic acid in an Australian case-control study designed to test the hypothesis.¹⁵⁰ A weak protection was found in a meta-analysis of five studies of acute lymphoblastic leukaemia,¹⁵¹ consistent with a significant protective effect reported later by the large French ESCALE case-control study.¹⁵² Overall there is no evidence of an increased risk of paediatric cancer associated with pre-conception folic acid supplementation. The possibility that supplementation may actually reduce the incidence of embryonal tumours of neuroectodermal origin in deficient mothers deserves further study, paying particular attention to dose and form of folate intake in view of the apparent dual role observed in adults.

Conclusions

Our overview of etiological research on cancer in children shows that few factors have been established as causes of the disease, although many have been investigated. Moreover, established risk factors explain a small proportion of the incidence and leave the majority of cases unexplained. Failure to establish/exclude causal links does not imply that the factors investigated do not cause cancer in children; rather, it shows that the methodology applied in much of the research so far conducted has been inadequate to the challenges of the specific subject. Many of the exposures that have been investigated cause cancer in adults and have demonstrated adverse health effects in children.¹⁵³ Moreover, it has been shown that the life-long risk of developing cancer associated with several human carcinogens is greater the younger the age at first exposure. All these arguments support the notion that, given this uncertainty, precautionary principles should guide public health interventions and preventive policies,¹⁵⁴ with the aim of reducing children's exposure to possibly carcinogenic agents. High priority should be given to the reduction of exposure to passive smoking and urban/road traffic pollutants, because they are complex mixtures of many hazardous substances, and because prevention of individual exposure can be achieved only through improving the quality of ambient air.

This said, we must admit our inability to explain certain characteristics of the epidemiology of childhood cancer, including the increased incidence observed in Italy and several other Western countries in the 1980s and 1990s (see «Incidence trend», pp.

origine a gravi malformazioni del sistema nervoso centrale.¹⁴⁵ Per ottenere il beneficio è importante che la somministrazione avvenga nella finestra temporale entro le prime tre settimane della gravidanza, ovvero quando la donna non sa ancora di essere gravida. Per questo motivo molti Paesi occidentali hanno introdotto politiche di fortificazione di alcuni alimenti commerciali di largo consumo con acido folico. Indipendentemente da queste politiche, la ricerca su nutrizione e cancro negli adulti ha prodotto un gran numero di studi osservazionali e sperimentali per valutare un possibile ruolo protettivo di vitamine e antiossidanti. Acido folico e vitamine del complesso B sono stati valutati soprattutto in relazione ai tumori del grosso intestino, con risultati sconcertanti e che sono al momento argomento di dibattito scientifico: la somministrazione di folati sembra avere effetto benefico in assenza di lesioni pre-neoplastiche dell'intestino (diminuisce l'incidenza di tumori maligni del colon), ma aumenta l'incidenza di tumori invasivi in presenza di lesioni pre-neoplastiche.^{146,147} I risultati sorprendenti della ricerca su acido folico e tumori nell'adulto ha promosso lo studio dell'associazione con i tumori pediatrici attraverso rianalisi di studi già condotti e la conduzione di nuovi studi mirati. Uno studio ecologico in Ontario, Canada, sull'andamento dell'incidenza di tumori pediatrici prima e dopo l'introduzione di alimenti fortificati con acido folico ha trovato una riduzione del 60% nell'incidenza di neuroblastoma, ma nessuna variazione per la leucemia acuta o l'epatoblastoma.¹⁴⁸ Uno studio caso-controllo svedese su base di popolazione, in cui la somministrazione di acido folico è stata accertata attraverso il linkage con la base dati nazionale delle prescrizioni di farmaci, non ha trovato associazioni statisticamente significative.¹⁴⁹ In uno studio caso-controllo australiano condotto per testare questa ipotesi, il rischio di tumore cerebrale in bambini la cui madre aveva fatto uso di folati prima della gravidanza è risultato ridotto del 32%.¹⁵⁰ Una modesta riduzione del rischio di leucemia acuta è risultato dalla metanalisi di cinque studi caso-controllo,¹⁵¹ cui va aggiunto anche il risultato positivo dello studio ESCALE pubblicato successivamente.¹⁵² Al momento, quindi, non c'è evidenza che la somministrazione di acido folico nel periodo del concepimento e durante la gravidanza aumenti il rischio di neoplasie infantili. Al contrario, la possibilità che la somministrazione di acido folico in gravidanza sia associata a una riduzione dell'incidenza di tumori embrionali di origine neuroectodermica andrebbe valutata in studi prospettici.

Conclusioni

La nostra revisione della letteratura epidemiologica sui tumori infantili mostra che sono stati studiati molti fattori, ma pochi sono risultati essere causa della malattia, e che, in ogni caso, questi spiegano una proporzione piccola dei casi incidenti. L'incapacità di stabilire l'esistenza di un nesso causale fra un'esposizione e la malattia non implica che l'esposizione

175-184), and the relatively high rates in several Italian areas monitored by cancer registries (see chapters about incidence, pp. 164-174). Interventions to reduce ambient pollutants will certainly improve the health of new generations and should be a primary goal for any far-seeing civil society. However, they may not have much of an impact on the burden of paediatric cancer if it should be found to be caused, for example, by a virus.

A new era of investigation is opening with the undertaking of large cohort studies of children and newborns^{155,156} that will overcome some of the limitations of past research. These studies will be able to look at several types of cancer, not only the most common, they will take advantage of modern techniques of molecular biology, and will benefit from an improved understanding of the biology of the disease. Moreover, in principle the prospective design permits the study of any kind of disease and outcome that can be identified in a cohort through long-term follow-up. In order to have sufficient statistical power, however, these studies must be very large in size and be able to represent population diversity by recruiting participants from all socio-economic strata and pertinent living conditions. The financial and human resources required by this kind of studies are at least one order of magnitude greater than traditional epidemiological research. But they hold the promise of breakthrough discoveries that may ultimately lead to highly effective prevention.

To keep a door open for as yet unknown factors, the study of cluster episodes needs to be reconsidered, as well. So far no cluster has ever been convincingly related to defined environmental hazards or biological factors. The small number of children involved, delays in exposure assessment or the limited spectrum of hypotheses considered may have reduced the effectiveness of investigations into specific clusters. Such limitations could be overcome in the future if surveillance agencies involved in the monitoring of clusters shared a common protocol of intervention whenever such episodes occur. Aim of the protocol would be to direct timely collection and storage for future use of a broad spectrum of samples and information from the population involved and its environment, in addition to addressing putative local causes. Monitoring of the community involved beyond the initial observation of an excess should be mandatory to determine whether the excess persists – suggesting a persistent local cause of the disease – or fades with time. The adoption of a common methodology by reliable monitoring systems¹⁵⁷ would improve comparability and even permit the pooling of data from different clusters however far apart in space and time they may be. With progress in the understanding of the disease biology, that material would have an immense value in the future.

Acknowledgements: We are very grateful to the referees who carefully reviewed an early version of the manuscript, highlighting inaccuracies and contributing constructive comments. We wish to thank Dr Claudio Granata, Ospedale Giannina Gaslini, Genoa, Italy, and Dr Richard Wakeford, Dalton Nuclear Institute, Manchester, UK, for pointing us to relevant scientific references.

non sia nociva. I risultati inconcludenti di molta della ricerca eziologica fin qui condotta possono essere la conseguenza di limiti metodologici la cui importanza è stata probabilmente sottovalutata. Molte delle esposizioni studiate sono causa di tumore nell'adulto e hanno altri effetti nocivi sulla salute del bambino.¹⁵³ Inoltre, è importante riconoscere che il rischio di sviluppare tumore associato ad alcuni cancerogeni è maggiore tanto più giovane è l'età al momento della prima esposizione. Queste considerazioni giustificano l'adozione del principio di precauzione in interventi di sanità pubblica volti a prevenire l'esposizione dei bambini a sostanze possibilmente cancerogene.¹⁵⁴ Interventi prioritari dovrebbero essere rivolti a proteggere i bambini dall'esposizione a fumo passivo di tabacco e gas di scarico da motori diesel e benzina, perché si tratta di miscele di numerose e diverse sostanze dannose e perché la riduzione dell'esposizione avviene solo attraverso il miglioramento della qualità dell'aria.

Detto questo, dobbiamo anche ammettere la nostra incapacità di spiegare certe caratteristiche della diffusione dei tumori infantili, fra cui l'aumento dell'incidenza registrato in Italia e in altri Paesi occidentali negli anni Ottanta e Novanta (vd. «Trend di incidenza», pp. 175-184), nonché i tassi elevati registrati in alcune aree monitorate dai registri (vd. «Incidenza 0-14», pp. 164-169). Un sostanziale miglioramento della qualità dell'aria nelle zone con alti tassi di inquinamento da traffico e industriale avrà sicuramente effetti benefici sulla salute delle nuove generazioni e dovrebbe essere un obiettivo perseguito da ogni società lungimirante. Tuttavia, potrebbe essere inefficace nella prevenzione delle neoplasie pediatriche se la causa si rivelasse essere, per esempio, un virus.

Negli ultimi anni sono stati avviati grandi studi prospettici su coorti di bambini e nuovi nati, il cui disegno supera i principali limiti metodologici che abbiamo descritto.^{155,156} Questi nuovi studi saranno in grado di valutare diversi tipi di tumore, e non solo i più comuni, potranno utilizzare tecniche di biologia molecolare moderne e beneficiare di continui avanzamenti nella comprensione della biologia della malattia provenienti dal settore clinico. E' utile, inoltre, ricordare che gli studi di coorte permettono anche di studiare altre malattie ed eventi a lungo termine che possono essere identificati tramite sistemi di monitoraggio appropriati. Tuttavia, perché siano informativi (ovvero possano raggiungere una potenza statistica sufficiente a rilevare la presenza di un effetto), questi studi devono raggiungere una dimen-

sione di milioni di anni-persona d'osservazione e reclutare partecipanti da sottogruppi di popolazione diversi per abitudini di vita, condizioni residenziali e socioeconomiche, in modo da rappresentare varie esposizioni. Il costo e le risorse umane necessarie a condurre questo tipo di studi è almeno di un ordine di grandezza superiore al costo di ricerche epidemiologiche tradizionali. Tuttavia, il salto di qualità giustifica la speranza che portino a una svolta nella comprensione dell'origine di queste malattie e si traducano, quindi, in interventi di prevenzione altamente efficaci.

E' necessario, inoltre, riconsiderare l'approccio allo studio di cluster e non scartare l'ipotesi che abbiano una base eziologica comune. Nessun episodio di cluster è finora stato spiegato in modo convincente da contaminanti ambientali o fattori biologici. E' possibile che questi risultati negativi siano riconducibili al piccolo numero di bambini coinvolti e a ritardi negli interventi investigativi o accertamenti su un limitato numero di possibili esposizioni, ma bisogna riconoscere che, se c'è una causa comune a questi episodi, è difficile identificarla non sapendo cosa si deve cercare. Alcuni di questi limiti potrebbero essere superati se agenzie di monitoraggio e protezione della salute condividessero un protocollo comune di intervento per questi episodi volto a esaminare possibili fonti d'esposizione locale, ma che guidi anche la raccolta e archiviazione di un ampio spettro di campioni e informazioni dall'ambiente e dalla popolazione coinvolta da conservare per analisi e studi futuri. Il monitoraggio dell'incidenza dovrebbe continuare dopo l'episodio per verificare se l'eccesso persiste (suggerendo la presenza di una causa localizzata e persistente) o se svanisce. L'adozione di un protocollo comune unito a sistemi di monitoraggio affidabili¹⁵⁷ permetterebbe di confrontare e anche di riunire in analisi comuni e di maggiore potenza statistica dati provenienti da episodi verificatisi in luoghi e tempi totalmente separati. Questo materiale sarà preziosissimo in futuro per verificare ipotesi eziologiche prodotte dal progredire delle conoscenze sulla malattia da altri settori della ricerca.

Ringraziamenti: Siamo riconoscenti ai revisori del manoscritto per le critiche e i commenti costruttivi che hanno permesso di migliorare la stesura finale. Vogliamo inoltre ringraziare il dottor Claudio Granata, Ospedale Giannina Gaslini, Genova, e il dottor Richard Wakeford, Dalton Nuclear Institute, Manchester, UK, per utili suggerimenti su fonti bibliografiche pertinenti.

BIBLIOGRAFIA/REFERENCES

1. <http://www.iarc.fr/en/research-groups/sec2/index.php>
2. <http://monographs.iarc.fr/ENG/Preamble/index.php>
3. dos Santos Silva I. *Cancer Epidemiology: Principles and Methods*. Lyons, IARC, 1999.
4. Little J. *Epidemiology of Childhood Cancer*. IARC Scientific Publication N.149, Lyons, IARC, 1999.
5. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Volume 75. *Ionizing radiation*. Lyon, IARC, 2000.
6. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Volume 100D. *Radiation*. Lyon, IARC, 2009a.
7. Shore RE, Moseson M, Harley N, Pasternack BS. Tumors and other diseases following childhood x-ray treatment for ringworm of the scalp (*Tinea capitis*). *Health Phys* 2003;85:404-8.
8. Sadetzki S, Chetrit A, Freedman L, Stovall M, Modan B, Novikov I. Long-term follow-up for brain tumor development after childhood exposure to ionizing radiation for tinea capitis. *Radiat Res* 2005;163:424-32.
9. Ron E, Modan B, Preston D, Alfandary E, Stovall M, Boice JD Jr. Radiation-induced skin carcinomas of the head and neck. *Radiat Res* 1991;125:318-25.
10. Hildreth NG, Shore RE, Hempelmann LH, Rosenstein M. Risk of extrathyroid tumors following radiation treatment in infancy for thymic enlargement. *Radiat Res* 1985;102:378-91.
11. Hildreth NG, Shore RE, Dvoretzky PM. The risk of breast cancer after irradiation of the thymus in infancy. *New Engl J Med* 1989;321:1281-4.
12. Cardis E, Howe G, Ron E et al. Cancer consequences of the Chernobyl accident: 20 years on. *J Radiol Prot* 2006;26:127-40.
13. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation Sources and Effects of Ionizing Radiation. *2008 Report to the General Assembly, Volume 2, Annex D*. New York, UNSCEAR, 2011. Available at: <http://www.unscear.org/unscear/en/chernobyl.html> (accessed December 2012).
14. Parkin DM, Clayton D, Black RJ et al. Childhood leukaemia in Europe after Chernobyl: 5 year follow-up. *Br J Cancer* 1996;73:1006-12.
15. Jablon S, Hrubec Z, Boice JD Jr. Cancer in populations living near nuclear facilities. A survey of mortality nationwide and incidence in two states. *JAMA* 1991;265(11):1403-8.
16. Sermage-Faure C, Laurier D, Goujon-Bellec S et al. Childhood leukemia around French nuclear power plants – the Geocap study, 2002-2007. *Int J Cancer* 2012;131(5):E769-80.
17. Spix C, Schmiedel S, Kaatsch P, Schulze-Rath R, Blettner M. Case-control study on childhood cancer in the vicinity of nuclear power plants in Germany 1980-2003. *Eur J Cancer* 2008;44(2):275-84.
18. McLaughlin JR, Clarke EA, Nishri ED, Anderson TW. Childhood leukemia in the vicinity of Canadian nuclear facilities. *Cancer Causes Control* 1993;4(1):51-8.
19. Heinävaara S, Toikkanen S, Pasanen K, Verkasalo PK, Kurttio P, Auvinen A. Cancer incidence in the vicinity of Finnish nuclear power plants: an emphasis on childhood leukemia. *Cancer Causes Control* 2010;21(4):587-95.
20. Waller LA, Turnbull BW, Gustafsson G, Hjalmarsson U, Andersson B. Detection and assessment of clusters of disease: an application to nuclear power plant facilities and childhood leukaemia in Sweden. *Stat Med* 1995;14(1):3-16.
21. Stather JW. Childhood leukaemia near nuclear sites: fourteenth report of the Committee on Medical Aspects of Radiation in the Environment (COMARE). *Radiat Prot Dosimetry* 2011;147(3):351-4.
22. Mataloni F, Ancona C, Badaloni C et al. Cancer incidence and mortality in the cohort of residents close to the Italian nuclear power plants of Borgo Sabotino and Garigliano. *Epidemiol Prev* 2012;36(5):253-62.
23. Kinlen LJ. A German storm affecting Britain: childhood leukaemia and nuclear power plants. *J Radiol Prot* 2011;31:279-84.
24. Schmitz-Feuerhake I, Schröder H, Dannheim B et al. Leukaemia near water nuclear reactor. *Lancet* 1993;342(8885):1484.
25. Grufferman S, Ruymann F, Ognjanovic S, Erhardt EB, Maurer HM. Prenatal X-ray exposure and rhabdomyosarcoma in children: a report from the children's oncology group. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18(4):1271-6.
26. Miligi L, Benvenuti A, Mattioli S et al; SETIL Working Group and Magnani C. Risk of childhood leukaemia and non Hodgkin lymphoma after parental occupational exposure to solvents and other industrial exposures: the SETIL Study. *Occupational and Environmental Medicine* [submitted November 2012].
27. European Commission. Implied Doses to the Population of the EU arising from Reported Discharges from EU Nuclear Power Stations and Reprocessing Sites in the Years 1997 to 2004. *Radiation Protection* 2008;153. Available at http://ec.europa.eu/energy/nuclear/radiation_protection/doc/publication/153.pdf (accessed December 2012).
28. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation, Sources and Effects of Ionizing Radiation. *2008 Report to the General Assembly, Volume 1*. New York, UNSCEAR, 2010. Available at: <http://www.unscear.org/docs/reports/annexa.pdf> (accessed December 2012).
29. COMARE Committee on Medical Aspects of Radiation in the Environment. *Fourteenth report. Further consideration of the incidence of childhood leukaemia around nuclear power plants in Great Britain*. Health Protection Agency for the Committee on Medical Aspects of Radiation in the Environment, 2011. Available at: http://www.comare.org.uk/comare_docs.htm (accessed December 2012).
30. Cf. Ref. 6, Chapter 1.3.
31. Cf. Ref. 6, p. 118.
32. Hughes JS, Watson SJ, Jones AL, Oatway WB. Review of the radiation exposure of the UK population. *J Radiol Prot* 2005;25(4):493-6.
33. Pearce MS, Salotti JA, Little MP et al. Radiation exposure from CT scans in childhood and subsequent risk of leukaemia and brain tumours: a retrospective cohort study. *Lancet* 2012;380(9840):499-505.
34. Wertheimer N, Leeper E. Electrical wiring configurations and childhood cancer. *Am J Epidemiol* 1979;109(3):273-84.
35. Ahlbom A, Day N, Feychting M et al. A pooled analysis of magnetic fields and childhood leukaemia. *Br J Cancer* 2000;83(5):692-8.
36. Greenland S, Sheppard AR, Kaune WT, Poole C, Kelsh MA. A pooled analysis of magnetic fields, wire codes, and childhood leukemia. Childhood Leukemia-EMF Study Group. *Epidemiology* 2000;11(6):624-34. Review.
37. Kheifets L, Ahlbom A, Crespi CM et al. Pooled analysis of recent studies on magnetic fields and childhood leukaemia. *Br J Cancer* 2010;103(7):1128-35. Erratum in: *Br J Cancer* 2011;104(1):228.
38. Maskarinec G, Cooper J, Swygert L. Investigation of increased incidence in childhood leukemia near radio towers in Hawaii: preliminary observations. *J Environ Pathol Toxicol Oncol* 1994;13(1):33-7.
39. Dolk H, Elliott P, Shaddick G, Walls P, Thakrar B. Cancer incidence near radio and television transmitters in Great Britain. II. All high power transmitters. *Am J Epidemiol* 1997;145(1):10-7.
40. Hocking B, Gordon IR, Grain HL, Hatfield GH. Cancer incidence and mortality and proximity to TV towers. *MJA* 1996;165:601-5.
41. Hocking B, Gordon I, Hatfield GE. Childhood leukaemia and TV towers revisited. *Aust N Z J Public Health* 1999;23(1):104-5.
42. Michelozzi P, Capon A, Kirchmayer U et al. Adult and childhood leukemia near a high-power radio station in Rome, Italy. *Am J Epidemiol* 2002;155(12):1096-103.
43. McKenzie DR, Yin Y, Morrell S. Childhood incidence of acute lymphoblastic leukaemia and exposure to broadcast radiation in Sydney – a second look. *Aust N Z J Public Health* 1998;22 Suppl 3:360-7.
44. Merzenich H, Schmiedel S, Bennack S et al. Childhood leukemia in relation to radio frequency electromagnetic fields in the vicinity of TV and radio broadcast transmitters. *Am J Epidemiol* 2008;168(10):1169-78.

45. Ha M, Im H, Lee M et al. Radio-frequency radiation exposure from AM radio transmitters and childhood leukemia and brain cancer. *Am J Epidemiol* 2007;166(3):270-9.
46. International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection (ICNIRP). Guidelines for limiting exposures to time-varying electric, magnetic and electromagnetic fields (up to 300 GHz). *Health Phys* 1998;74:494-522.
47. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Volume 80. *Non-Ionizing Radiation, Part 1: Static and Extremely Low-Frequency (ELF) Electric and Magnetic Fields*. Lyon, IARC, 2002.
48. Teepen JC, van Dijk JA. Impact of high electromagnetic field levels on childhood leukemia incidence. *Int J Cancer* 2012;131(4):769-78.
49. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Volume 83. *Tobacco smoke and involuntary smoking*. Lyon, IARC, 2004.
50. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Volume 100E. *Personal habits and indoor combustions*. Lyon, IARC, 2012a.
51. Benbrahim-Tallaa L, Baan RA, Grosse Y et al; International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group. Carcinogenicity of diesel-engine and gasoline-engine exhausts and some nitroarenes. *Lancet Oncol* 2012;13(7):663-4.
52. World Health Organization. *Summary of Principles for Evaluating Health Risks in Children Associated with Exposure to Chemicals*. Geneva, World Health Organization, 2011.
53. Raaschou-Nielsen O, Reynolds P. Air pollution and childhood cancer: a review of the epidemiological literature. *Int J Cancer* 2006;118(12):2920-9.
54. Amigou A, Sermage-Faure C, Orsi L et al. Road traffic and childhood leukemia: the ESCALE study (SFCE). *Environ Health Perspect* 2011;119(4):566-72.
55. Olshan AF, De Roos AJ, Teschke K et al. Neuroblastoma and parental occupation. *Cancer Causes Control* 1999;10:539-49.
56. Colt JS, Blair A. Parental occupational exposures and risk of childhood cancer. *Environ Health Perspect* 1998;106 Suppl 3:909-25.
57. Reid A, Glass DC, Bailey HD et al. Parental occupational exposure to exhausts, solvents, glues and paints, and risk of childhood leukemia. *Cancer Causes Control* 2011;22(11):1575-85.
58. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Volume 100F. *Chemical Agents and Related Occupations*. Lyon, IARC, 2012c.
59. McNally RJ, Parker L. Environmental factors and childhood acute leukemias and lymphomas. *Leuk Lymphoma* 2006;47(4):583-98.
60. Wilkins JR and Sinks TH. Parental occupation and intracranial neoplasms of childhood: results of a case-control interview study. *Am J Epidemiol* 1990;132:275-92.
61. Kuijten R, Bunin GR, Nassif C, Meadows T. Parental occupation and childhood astrocytoma: results of a case-control study. *Cancer Res* 1992;52:782-6.
62. Bunin GR, Buckley JD, Boesel CP, Rorke LB, Meadows AT. Risk factors for astrocytic glioma and primitive neuroectodermal tumor of the brain in young children: a report from the Children's Cancer Group. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1994;3(3):197-204.
63. Kristensen P, Andersen A, Irgens LM, Bye AS, Sundheim L. Cancer in offspring of parents engaged in agricultural activities in Norway: incidence and risk factors in the farm environment. *Int J Cancer* 1996;65(1):39-50.
64. Holly EA, Bracci PM, Mueller BA, Preston-Martin S. Farm and animal exposures and pediatric brain tumors: results from the United States West Coast Childhood Brain Tumor Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998;7(9):797-802.
65. Yeni-Komshian H, Holly EA. Childhood brain tumours and exposure to animals and farm life: a review. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2000;14(3):248-56.
66. Efrid JT, Holly EA, Preston-Martin S et al. Farm-related exposures and childhood brain tumours in seven countries: results from the SEARCH International Brain Tumour Study. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2003;17(2):201-11.
67. Christensen JS, Mortensen LH, Rööslö M et al. Brain tumors in children and adolescents and exposure to animals and farm life: a multicenter case-control study (CEFALO). *Cancer Causes Control* 2012;23(9):1463-73.
68. Valery PC, Williams G, Sleight AC, Holly EA, Kreiger N, Bain C. Parental occupation and Ewing's sarcoma: pooled and meta-analysis. *Int J Cancer* 2005;115(5):799-806.
69. Sharpe CR, Franco EL, de Camargo B et al. Parental exposures to pesticides and risk of Wilms' tumor in Brazil. *Am J Epidemiol* 1995;141(3):210-7.
70. Wilkins JR, Sinks TH. Paternal occupation and Wilms' tumour in offspring. *J Epidemiol Commun Health* 1984;38:7-11.
71. Olshan AF, Breslow NE, Daling JR et al. Wilms' tumor and paternal occupation. *Cancer Res* 1990;50(11):3212-7.
72. Turner MC, Wigle DT, Krewski D. Residential pesticides and childhood leukemia: a systematic review and meta-analysis. *Environ Health Perspect* 2010;118(1):33-41.
73. Gold E, Gordis L, Tonascia J, Szklo M. Risk factors for brain tumors in children. *Am J Epidemiol* 1979;109(3):309-19.
74. Meinert R, Schüz J, Kaletsch U, Kaatsch P, Michaelis J. Leukemia and non-Hodgkin's lymphoma in childhood and exposure to pesticides: results of a register-based case-control study in Germany. *Am J Epidemiol* 2000;151(7):639-46.
75. van Wijngaarden E, Stewart PA, Olshan AF, Savitz DA, Bunin GR. Parental occupational exposure to pesticides and childhood brain cancer. *Am J Epidemiol* 2003;157(11):989-97.
76. Shim YK, Mlynarek SP, van Wijngaarden E. Parental exposure to pesticides and childhood brain cancer: U.S. Atlantic coast childhood brain cancer study. *Environ Health Perspect* 2009;117(6):1002-6.
77. Daniels JL, Olshan AF, Teschke K et al. Residential pesticide exposure and neuroblastoma. *Epidemiology* 2001;12:20-7.
78. Moore A, Enquobahrie DA. Paternal occupational exposure to pesticides and risk of neuroblastoma among children: a meta-analysis. *Cancer Causes Control* 2011;22:1529-36.
79. Vinson F, Merhi M, Baldi I, Raynal H, Gamet-Payrastré L. Exposure to pesticides and risk of childhood cancer: a meta-analysis of recent epidemiological studies. *Occup Environ Med* 2011;68(9):694-702.
80. McKinney PA, Raji OY, van Tongeren M, Feltbower RG. The UK Childhood Cancer Study: maternal occupational exposures and childhood leukaemia and lymphoma. *Radiat Prot Dosimetry* 2008;132(2):232-40.
81. Slusky DA, Metayer C, Aldrich MC et al. Reliability of maternal reports regarding the use of household pesticides: experience from a case-control study of childhood leukemia. *Cancer Epidemiol* 2012;36(4):375-80.
82. Ivankovic S. Teratogenic and carcinogenic effects of some chemicals during perinatal life in rats, Syrian golden hamsters, and minipigs. *Natl Cancer Inst Monogr* 1979;51:103-15.
83. Blot WJ, Henderson BE, Boice JD Jr. Childhood cancer in relation to cured meat intake: review of the epidemiological evidence. *Nutr Cancer* 1999;34(1):111-8.
84. Dietrich M, Block G, Pogoda JM, Buffler P, Hecht S, Preston-Martin S. A review: dietary and endogenously formed N-nitroso compounds and risk of childhood brain tumors. *Cancer Causes Control* 2005;16(6):619-35.
85. Pisani P, Parkin DM, Bray F, Ferlay J. Estimates of the worldwide mortality from 25 cancers in 1990. *Int J Cancer* 1999;83(1):18-29. Erratum in: *Int J Cancer* 1999;83(6):870-3.
86. de Martel C, Ferlay J, Franceschi S et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis. *Lancet Oncol* 2012;13(6):607-15.
87. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Volume 100B. *Biological Agents*. Lyon, IARC, 2009b.
88. Ni YH, Chang MH, Wu JF, Hsu HY, Chen HL, Chen DS. Minimization of hepatitis B infection by a 25-year universal vaccination program. *J Hepatol* 2012;57(4):730-5.
89. Chang MH, Chen TH, Hsu HM et al; Taiwan Childhood HCC Study Group. Prevention of hepatocellular carcinoma by universal vaccination against hepatitis B virus: the effect and problems. *Clin Cancer Res* 2005;11(21):7953-7.

90. Centro Operativo AIDS. HIV/AIDS infection in Italy. *Not Ist Super Sanità* 2011;24(5) Suppl 1:13-14.
91. Davis JA, Yawetz S. Management of HIV in the pregnant woman. *Clin Obstet Gynecol* 2012;55(2):531-40.
92. Poole C, Greenland S, Luetters C, Kelsey JL, Mezei G. Socioeconomic status and childhood leukaemia: a review. *Int J Epidemiol* 2006;35(2):370-84.
93. Greaves MF. Speculations on the cause of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 1988;2(2):120-5.
94. Greaves MF. Aetiology of acute leukaemia. *Lancet* 1997;349(9048):344-9.
95. Greaves MF, Wiemels J. Origins of chromosome translocations in childhood leukaemia. *Nat Rev Cancer* 2003;3:639-49.
96. Ross JA, Spector LG. Childhood cancer. In: Schottenfield D, Fraumeni JF (eds). *Cancer Epidemiology and Prevention*. New York, Oxford University Press, 2006.
97. Roman E, Simpson J, Ansell P et al. Infectious proxies and childhood leukaemia: findings from the United Kingdom Childhood Cancer Study (UKCCS). *Blood Cells Mol Dis* 2009;42(2):126-8.
98. Chang JS, Tsai CR, Tsai YW, Wiemels JL. Medically diagnosed infections and risk of childhood leukaemia: a population-based case-control study. *Int J Epidemiol*. 2012;41(4):1050-9.
99. Crouch S, Lightfoot T, Simpson J, Smith A, Ansell P, Roman E. Infectious illness in children subsequently diagnosed with acute lymphoblastic leukemia: modeling the trends from birth to diagnosis. *Am J Epidemiol* 2012;176(5):402-8.
100. Kinlen L. Evidence for an infective cause of childhood leukaemia: comparison of a Scottish new town with nuclear reprocessing sites in Britain. *Lancet* 1988;2(8624):1323-7.
101. Kinlen LJ. Infective cause of childhood leukaemia. *Lancet* 1989;1(8634):378-9.
102. Kinlen LJ, Clarke K, Hudson C. Evidence from population mixing in British New Towns 1946-85 of an infective basis for childhood leukaemia. *Lancet* 1990;336(8715):577-82.
103. Kinlen LJ, Hudson C. Childhood leukaemia and poliomyelitis in relation to military encampments in England and Wales in the period of national military service, 1950-63. *BMJ* 1991;303(6814):1357-62.
104. Kinlen LJ, O'Brien F, Clarke K, Balkwill A, Matthews F. Rural population mixing and childhood leukaemia: effects of the North Sea oil industry in Scotland, including the area near Dounreay nuclear site. *BMJ* 1993;306(6880):743-8.
105. Kinlen LJ, John SM. Wartime evacuation and mortality from childhood leukaemia in England and Wales in 1945-9. *BMJ* 1994;309(6963):1197-202.
106. Kinlen LJ, Dickson M, Stiller CA. Childhood leukaemia and non-Hodgkin's lymphoma near large rural construction sites, with a comparison with Sellafield nuclear site. *BMJ* 1995;310(6982):763-8.
107. Kinlen LJ, Petridou E. Childhood leukemia and rural population movements: Greece, Italy, and other countries. *Cancer Causes Control* 1995;6(5):445-50.
108. Kinlen LJ, Balkwill A. Infective cause of childhood leukaemia and wartime population mixing in Orkney and Shetland, UK. *Lancet* 2001;357(9259):858.
109. Ward G. The infective theory of acute leukaemia. *Br J Child Dis* 1917;14:10-20.
110. Aubertin CL, Grellety BP. Contribution à l'étude de la leucémie aiguë. *Arch Mal Coer* 1923,16:696-713.
111. Draper GJ, Stiller CA, Cartwright RA, Craft AW, Vincent TJ. Cancer in Cumbria and in the vicinity of the Sellafield nuclear installation, 1963-90. *BMJ* 1993;306(6870):89-94.
112. Rubin CS, Holmes AK, Belson MG et al. Investigating Childhood Leukemia in Churchill County, Nevada. *Environ Health Perspect* 2007,115(1):151-7.
113. COMARE Committee on Medical Aspects of Radiation in the Environment. *Fourth report. The Incidence of cancer and leukaemia in young people in the vicinity of the Sellafield site, West Cumbria: Further studies and an update of the situation since the publication of the report of the Black Advisory Group in 1984*. Department of Health, Wetherby, 1996.
114. Walker M, Pritsos C, Seiler R. Review of the Churchill County, NV ALL cluster, 1997-2004. *Chem Biol Interact* 2012,196(3):52-8.
115. Doll R. The Seascale cluster: a probable explanation. *Br J Cancer* 1999;81(1):3-5.
116. Koushik A, King WD, McLaughlin JR. An ecologic study of population mixing and childhood leukaemia in Ontario, Canada. *Cancer Causes Control* 2001;12:483-90.
117. Clark BR, Ferketich AK, Fisher JL, Ruymann FB, Harris RE, Wilkins JR 3rd. Evidence of population mixing based on the geographical distribution of childhood leukemia in Ohio. *Pediatr Blood Cancer* 2007;49(6):797-802.
118. Wartenberg D, Schneider D, Brown S. Childhood leukaemia incidence and the population mixing hypothesis in US SEER data. *Br J Cancer* 2004;90(9):1771-6.
119. Kinlen LJ. An examination, with a meta-analysis, of studies of childhood leukaemia in relation to population mixing. *Br J Cancer* 2012;107(7):1163-8.
120. Chang JS, Zhou M, Buffler P, Chokkalingam AP. Profound deficit of IL10 at birth in children who develop childhood lymphoblastic leukemia. *CEBP* 2011;20(8):1736-40.
121. zur Hausen H. Childhood leukemias and other hematopoietic malignancies: interdependence between an infectious event and chromosomal modifications. *Int J Cancer* 2009;125(8):1764-70.
122. Saddawi-Konefka R, Crawford JR. Chronic viral infection and primary central nervous system malignancy. *J Neuroimmune Pharmacol* 2010;5(3):387-403.
123. Stiller CA, Chessells JM, Fitchett M. Neurofibromatosis and childhood leukaemia/lymphoma: a population-based UKCCSG study. *Br J Cancer* 1994;70(5):969-72.
124. Seif AE. Pediatric leukemia predisposition syndromes: clues to understanding leukemogenesis. *Cancer Genet* 2011;204(5):227-44.
125. Yang P, Grufferman S, Khoury MJ et al. Association of childhood rhabdomyosarcoma with neurofibromatosis type I and birth defects. *Genet Epidemiol* 1995;12(5):467-74.
126. Farrell CJ, Plotkin SR. Genetic causes of brain tumors: neurofibromatosis, tuberous sclerosis, von Hippel-Lindau, and other syndromes. *Neurol Clin* 2007;25(4):925-46, viii.
127. Nagashimada M, Ohta H, Li C et al. Autonomic neurocristopathy-associated mutations in PHOX2B dysregulate Sox10 expression. *J Clin Invest* 2012;122(9):3145-58.
128. Parodi S, Haupt R. *The epidemiology of neuroblastoma*. New York, Nova Science Publisher, 2009.
129. Azarova AM, Gautam G, George RE. Emerging importance of ALK in neuroblastoma. *Semin Cancer Biol* 2011;21(4):267-75.
130. Ruymann FB, Maddux HR, Ragab A et al. Congenital anomalies associated with rhabdomyosarcoma: an autopsy study of 115 cases. A report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Committee (representing the Children's Cancer Study Group, the Pediatric Oncology Group, the United Kingdom Children's Cancer Study Group, and the Pediatric Intergroup Statistical Center). *Med Pediatr Oncol* 1988;16(1):33-9.
131. Stiller CA. Epidemiology and genetics of childhood cancer. *Oncogene* 2004;23(38):6429-44.
132. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. *Volume 100A. Pharmaceuticals*. Lyon, IARC, 2012b.
133. Lightfoot T, Bunch K, Ansell P, Murphy M. Ovulation induction, assisted conception and childhood cancer. *Eur J Cancer* 2005;41(5):715-24; discussion:725-6.
134. Rudant J, Amigou A, Orsi L et al. Fertility treatments, congenital malformations, fetal loss, and childhood acute leukemia: The ESCALE study (SFCE). *Pediatr Blood Cancer* 2013;60(2):301-8.
135. Wallace WHB. Ovulation induction, assisted conception and childhood cancer. Is there a link? *Eur J Cancer* 2005;41:725-6.
136. Johnson KJ, Carozza SE, Chow EJ et al. Parental age and risk of childhood cancer: a pooled analysis. *Epidemiology* 2009;20(4):475-83.
137. Hjalgrim LL, Westergaard T, Rostgaard K et al. Birth weight as a risk factor for childhood leukemia: a meta-analysis of 18 epidemiologic studies. *Am J Epidemiol* 2003;158:724-35.
138. Caughey RW, Michels KB. Birth weight and childhood leukemia: a meta-analysis and review of the current evidence. *Int J Cancer* 2009;124(11):2658-70.

139. Crump C, Sundquist K, Sieh W, Winkleby MA, Sundquist J. Perinatal and family risk factors for Hodgkin lymphoma in childhood through young adulthood. *Am J Epidemiol* 2012a;176(12):1147-58.
140. Crump C, Sundquist K, Sieh W, Winkleby MA, Sundquist J. Perinatal and family risk factors for non-Hodgkin lymphoma in early life: a Swedish national cohort study. *J Natl Cancer Inst* 2012b;104(12):923-30.
141. Carozza SE, Langlois PH, Miller EA, Canfield M. Are children with birth defects at higher risk of childhood cancers? *Am J Epidemiol* 2012;175(12):1217-24.
142. Latino-Martel P, Chan DS, Druesne-Pecollo N, Barrandon E, Hercberg S, Norat T. Maternal alcohol consumption during pregnancy and risk of childhood leukemia: systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010;19(5):1238-60.
143. Ip S, Chung M, Raman G et al. Breastfeeding and maternal and infant health outcomes in developed countries. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)* 2007;(153):1-186.
144. Guise JM, Austin D, Morris CD. Review of case-control studies related to breastfeeding and reduced risk of childhood leukemia. *Pediatrics* 2005;116(5):e724-31.
145. Blencowe H, Cousens S, Modell B, Lawn J. Folic acid to reduce neonatal mortality from neural tube disorders. *Int J Epidemiol* 2010;39 Suppl 1:i110-21.
146. Ulrich CM, Potter JD. Folate supplementation: too much of a good thing? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15:189-93.
147. Kim YI. Folic Acid Fortification and Supplementation – Good for Some but Not So Good for Others. *Nutrition Reviews* 2007; 65(11):504-5011.
148. French AE, Grant R, Weitzman S et al. Folic acid food fortification is associated with a decline in neuroblastoma. *Clin Pharmacol Ther* 2003;74(3):288-94.
149. Stålberg K, Haglund B, Strömberg B, Kieler H. Prenatal exposure to medicines and the risk of childhood brain tumor. *Cancer Epidemiol* 2010;34(4):400-4.
150. Milne E, Greenop KR, Bower C et al; Aus-CBT Consortium. Maternal Use of Folic Acid and Other Supplements and Risk of Childhood Brain Tumors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2012;21(11):1933-1941.
151. Milne E, Royle JA, Miller M et al. Maternal folate and other vitamin supplementation during pregnancy and risk of acute lymphoblastic leukemia in the offspring. *Int J Cancer* 2010;126(11):2690-9.
152. Amigou A, Rudant J, Orsi L et al. Folic acid supplementation, MTHFR and MTRR polymorphisms, and the risk of childhood leukemia: the ESCALE study (SFCE). *Cancer Causes Control* 2012;23(8):1265-77.
153. Wigle DT, Arbuckle TE, Walker M, Wade MG, Liu S, Krewski D. Environmental hazards: evidence for effects on child health. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev* 2007;10(1-2):3-39.
154. Lloyd-Smith M, Sheffield-Brotherton B. Children's environmental health: intergenerational equity in action – a civil society perspective. *Ann N Y Acad Sci* 2008;1140:190-200.
155. Ferrie JE. The irresistible rise of the Cohort Profile. *Int J Epidemiol* 2012;41(4):899-904.
156. Brown RC, Dwyer T, Kasten C et al; International Childhood Cancer Cohort Consortium (I4C). Cohort profile: the International Childhood Cancer Cohort Consortium (I4C). *Int J Epidemiol* 2007;36(4):724-30.
157. King WD, Darlington GA, Kreiger N, Fehring G. Response of a cancer registry to reports of disease clusters. *Eur J Cancer* 1993;29A(10):1414-8.

Capitolo 3.3

La salute infantile nei siti inquinati italiani Children's health in Italian polluted sites

Ivano Iavarone,¹ Roberta Pirastu,² Giada Minelli,³ Pietro Comba¹

¹ Dipartimento ambiente e prevenzione primaria, Istituto superiore di sanità, Roma

² Dipartimento di biologia e biotecnologie, Sapienza Università di Roma

³ Ufficio di statistica, Centro nazionale epidemiologia, sorveglianza e promozione della salute (CNESPS), Istituto superiore di sanità, Roma

La protezione dei bambini dall'esposizione involontaria a inquinanti ambientali è riconosciuta come un'importante priorità di sanità pubblica. Nella Dichiarazione finale della quinta conferenza ministeriale su ambiente e salute, i ministri dei 53 Stati della Regione Europea dell'Organizzazione mondiale della sanità (OMS),¹ hanno sottolineato la necessità di attuare gli impegni stabiliti nel Children's Environment and Health Action Plan for Europe (CEHAPE).

Sono molte le istituzioni che affrontano le questioni emergenti di salute ambientale ponendo un'attenzione specifica sui bambini, quali l'OMS,² il National Institute of Environmental Health Sciences³ e l'EPA statunitense.⁴

L'Organizzazione mondiale della sanità^{5,6} evidenzia che, rispetto agli adulti, i bambini mostrano una maggiore suscettibilità agli agenti ambientali a causa di fattori che possono essere raggruppati in due categorie principali:

1. condizioni che determinano livelli di esposizione più elevati nei bambini che negli adulti in presenza di identiche situazioni ambientali;
2. aspetti fisiologici e di sviluppo specifici dell'età infantile associati a una maggiore vulnerabilità agli effetti tossici degli inquinanti ambientali.

Un esempio del primo gruppo di fattori è che, in confronto agli adulti e in relazione al peso corporeo, i bambini hanno una superficie esposta molto più ampia; ciò può implicare un maggiore assorbimento dermico di contaminanti e una perdita di calore più rapida, che a sua volta richiede un tasso metabolico più alto. Rispetto agli adulti, inoltre, i bambini hanno bisogno di un maggiore apporto energetico per la crescita e lo sviluppo che si traduce in una più elevata assunzione di ossigeno e cibo per chilogrammo di peso corporeo. I tassi respiratori più alti e il maggior consumo di cibo possono determinare esposizioni più elevate per inalazione e ingestione, a contaminanti presenti nell'aria e negli alimenti. Il volume di aria per unità di peso corporeo che passa attraverso i polmoni di un bambino è infatti doppio rispetto a quello di un adulto, ciò implica che nelle stesse

Protecting children from involuntary exposure to environmental pollutants is a major public health priority. In the final declaration of the Fifth Ministerial Conference on Environment and Health, the Ministers of the 53 States of the WHO European Region¹ emphasized the need to implement the commitments set out in the Children's Environment and Health Action Plan for Europe (CEHAPE). Several institutions deal with the emerging environmental health issues specifically addressing children, such as the WHO,² the National Institute of Environmental Health Sciences (NIEHS),³ and the U.S. Environmental Protection Agency (EPA).⁴

The WHO^{5,6} highlights that, compared to adults, children are more susceptible to environmental hazards because of factors that can be grouped into two main categories:

1. *under identical environmental conditions individual exposure is greater in children;*
2. *physiological- and developmental-related characteristics of childhood may enhance the toxic effects of environmental pollutants.*

Children have a much larger surface area relative to body weight than adults. This implies a possible greater dermal absorption of contaminants and a more rapid heat loss, which induces a higher rate of metabolism. Moreover, compared to adults, children also need a greater metabolic energy to fuel growth and development through oxygen and food intakes per kilogram of body weight. The higher breathing and food consumption rates can result in higher exposures (by inhalation and ingestion) to environmental contaminants in air and food. Given that the volume of air that passes through the lungs of a child is twice that in an adult per unit of body weight, the amount of chemicals taken up by a child's lungs is twice that taken up by an adult, under identical exposures. In addition, their hand-to-mouth behaviour makes children more exposed to contaminated soil.^{5,6}

As to the second group of factors, the respiratory, reproductive, endocrine, gastrointestinal, and nervous systems reach maturity in the postnatal period, and the windows of susceptibility in

condizioni di esposizione la superficie respiratoria di un bambino rimane in contatto con una quantità doppia di sostanze chimiche rispetto all'adulto. Inoltre, il comportamento mano-bocca rende i bambini più esposti ai terreni contaminati.^{5,6}

Per quanto riguarda il secondo gruppo di fattori, lo sviluppo dei sistemi respiratorio, riproduttivo, endocrino, gastrointestinale e nervoso raggiunge la maturità nel periodo postnatale, e le finestre di suscettibilità nei bambini sono ampie, estendendosi dalla fase preconcipimento alla fine dell'adolescenza; durante la pubertà, l'esposizione a interferenti endocrini ambientali (per esempio, pesticidi, ftalati) può causare danni tiroidei e riproduttivi. La lunga durata dello sviluppo del cervello e il gran numero di processi neuronali disponibili in questa fase contribuiscono alla suscettibilità del sistema nervoso alle sostanze tossiche. L'esposizione pre e postnatale a contaminanti chimici ambientali, come il metilmercurio, il piombo o alcuni pesticidi, può produrre, per esempio, modificazioni cellulari o molecolari che sono espresse come deficit neurocomportamentali (funzionali) oppure come incremento della suscettibilità all'insorgenza di malattie neurodegenerative in età più avanzata. Inoltre, i bambini possono essere più sensibili agli effetti respiratori di sostanze tossiche rispetto agli adulti: ne è esempio l'esacerbazione dell'asma da esposizione al particolato atmosferico o la riduzione della funzione polmonare a causa dell'esposizione all'ozono. Negli ultimi decenni, infatti, un crescente corpo di evidenze, basato su studi clinici ed epidemiologici, evidenzia il ruolo causale dell'inquinamento atmosferico nel determinare un aumento di rischio per effetti cardiologici e respiratori nei bambini, soprattutto in ambiente urbano.

Per quanto concerne gli effetti cancerogeni, due pubblicazioni dell'Organizzazione mondiale della sanità^{5,6} sui rischi per la salute dei bambini associati con l'esposizione a sostanze chimiche riportano che:

- «l'esposizione a cancerogeni nel periodo preconcipimento, durante la vita intrauterina, o nella prima infanzia, possono causare lo sviluppo di tumori durante l'infanzia o durante la vita adulta»;
- «c'è una evidenza diretta che i bambini sono più suscettibili degli adulti ad almeno alcuni cancerogeni, incluse alcune sostanze chimiche e varie forme di radiazioni».

Nonostante la maggiore suscettibilità dei bambini agli inquinanti ambientali, le evidenze complessive oggi disponibili sugli effetti a medio-lungo termine dell'esposizione a cancerogeni chimici in età infantile sono inadeguate, e la letteratura epidemiologica che affronta specificamente il rischio di tumori nei bambini (e giovani adulti) residenti in prossimità di siti inquinati è molto scarsa. I principali limiti che caratterizzano gli studi finora condotti sugli effetti a lungo termine sono stati recentemente descritti da Landrigan e colleghi:⁷ la maggior parte degli studi ha esaminato popolazioni relativamente piccole di bambini; ha considerato

children are broad, extending from the preconceptional period to the end of adolescence; during puberty, exposure to environmental endocrine disruptors (pesticides, phthalates) can lead to serious reproductive and thyroid damages. The lengthy period of brain development and the great number of neural processes available in this phase contribute to the nervous system's susceptibility to toxicants. Pre- and postnatal exposure to environmental chemicals such as methylmercury, lead, or certain pesticides may produce, for instance, cellular or molecular changes that are expressed as neurobehavioural (functional) deficits, or as increased susceptibility to neurodegenerative diseases later in life. Furthermore, children may be more susceptible than adults to the effects of respiratory toxicants: an example is exacerbation of asthma from exposure to particulates in the air, or decreased lung function due to ozone exposure. Immature (neonatal) differentiating cells of the respiratory tract are more sensitive to the effects of exposure to air pollutants than mature cells. Over the last decades, a growing body of evidence, based on clinical and epidemiological studies, points to ambient air pollution as a cause of respiratory and cardiac adverse effects in children, particularly in urban environments. As to carcinogenic effects, the WHO publications^{5,6} on the health risks in children associated with exposures to chemical contaminants state that:

- «exposures to cancer-causing agents preconceptionally, during intrauterine life, or in early childhood may result in the development of cancer during later childhood or during subsequent adult life»;

- «there is direct evidence that children are more susceptible than adults to at least some kind of carcinogens, including certain chemicals and various forms of radiation».

Notwithstanding the documented higher susceptibility of children to ambient pollutants, the overall available evidence on medium-long term adverse health effects of exposures in early life to chemical carcinogens is inadequate, and epidemiological literature specifically addressing cancer risk in children (and young adults) residing in polluted areas is very scarce. The main limits shared by studies conducted so far on the long-term consequences of ambient exposures on children's health have been recently summarized by Landrigan and colleagues:⁷ nearly all studies have examined relatively small populations of children; they have considered only one chemical at a time; have had little statistical power to examine interactions among chemical, social, and behavioural factors; have had limited ability to examine gene-environment interactions; and have suffered from short follow-up.

At present, newly developed methodological tools are able to challenge and overcome these limitations. The large sample size of the long-term prospective cohorts of newborns will make it possible to examine the effects of multiple chemical exposures and interactions between them, as well as between biologic, chemical, and social factors.⁷ Moreover, rare outcomes and diseases such as extremely preterm birth, childhood cancer, congenital anomalies, and autism can be studied only in very large cohorts or by com-

una sola sostanza chimica alla volta, possiede una potenza statistica insufficiente per esaminare possibili interazioni, presenta una breve durata del periodo di osservazione.

Oggi si dispone di strumenti metodologici in grado di poter affrontare e superare questi limiti. Le grandi dimensioni degli studi di coorte prospettici di lungo periodo permetteranno di valutare gli effetti di esposizioni multiple a contaminanti chimici, le interazioni tra di loro e con altri fattori di rischio biologici (genetici), chimici e socioeconomici. Inoltre, patologie ed eventi sanitari rari, quali le nascite pretermine, i tumori infantili, le anomalie congenite e l'autismo, possono essere studiati soltanto tramite coorti molto grandi o attraverso il pool di coorti di minor dimensione.⁸ Gli studi prospettici di coorte di nascita su base residenziale in corso in Europa e in America consentiranno quindi di ottenere maggiori evidenze riguardo al rischio di tumori in soggetti esposti a inquinanti ambientali in giovane età.^{7,8} Come suggerito da Vrijheid e colleghi,⁸ la grande quantità di dati disponibili nelle coorti di nascita può costituire la base per costruire uno strumento analitico che consenta di studiare a lungo termine gli effetti sulla salute associati all'esposizione a contaminanti ambientali nei primi anni di vita, con l'obiettivo ultimo di migliorare l'inferenza causale in questo campo. Un altro elemento che concorre ad annettere importanza allo studio dei possibili effetti cancerogeni di esposizioni ambientali nell'infanzia è che un gran numero di bambini vive oggi nelle vicinanze di siti nei quali l'inquinamento ambientale è ben documentato. Questo è il caso degli Stati Uniti dove nel 2008 più di 1.600.000 bambini (2%, fino a 18 anni) ha vissuto entro un miglio da uno dei circa 1.500 siti inclusi nella National Priorities List (NPL).⁹ Secondo le stime della European Environment Agency mediante *Eionet priority data flows* sui siti contaminati, ci si attende che nella regione europea la percentuale di bambini che vivono nei pressi di un sito contaminato sia alta, dato che sono circa 250.000 i siti che richiedono bonifica per la contaminazione del suolo.¹⁰

In Italia, circa 5,5 milioni di persone risiedono in 44 siti inquinati (SIN) di interesse nazionale per la bonifica ambientale (60% appartengono ai gruppi più svantaggiati), e circa un milione di bambini (<20 anni) vive in queste aree. Il Progetto SENTIERI^{11,12} ha studiato la mortalità dei residenti nei 44 SIN. I rapporti standardizzati di mortalità (SMR), anche corretti per deprivazione socioeconomica, sono stati calcolati per 63 cause (1995-2002, riferimento regionale).

L'elevato numero di bambini che vivono in prossimità di siti inquinati e i potenziali rischi per la salute associati alle esposizioni ambientali fanno sì che il loro studio sia una priorità indiscutibile. Uno sviluppo del Progetto SENTIERI affronterà la valutazione dello stato di salute dei bambini che vivono in aree contaminate attraverso eventi sanitari molteplici quali mortalità, incidenza tumorale, prevalenza di malformazioni congenite, ricoveri ospedalieri e, quando

*binning cohorts.*⁸ *The on-going European and American prospective cohort studies of newborns recruited on a residential basis*^{7,8} *will therefore provide more robust evidence of the nature and extent of cancer risk in people exposed in childhood. As suggested by Vrijheid and colleagues,*⁸ *considerable resources of existing data in birth cohorts should form the basis for a long-term infrastructure that brings together birth cohort research on early-life environmental contaminant exposure and child health, with the ultimate objective of improving causal inference in this field.*

Another aspect that contributes to give importance to the study of possible carcinogenic effects of environmental exposures in childhood is that a large number of children now live near sites where environmental pollution is well documented. This is the case of the USA, where in 2008 more than 1,600,000 children (2%, under 18) lived within one mile of any of the 1,500 Superfund sites listed on the National Priorities List (NPL).⁹ In the European Region, the percentage of children living close to a contaminated site is expected to be large, since soil contamination requiring clean-up occurs in approximately 250,000 sites, as estimated by the European Environment Agency through the Eionet priority data flows on contaminated sites.¹⁰

In Italy, approximately 5.5 million people reside in 44 Polluted Sites (IPs) of national concern for environmental remediation (60% are in the most deprived groups), and about one million children (< 20 years) live in these sites. The SENTIERI Project^{11,12} investigated the mortality of residents in these 44 IPs. Crude and adjusted for deprivation standardized mortality ratios (SMRs) were calculated (1995-2002, regional reference) for 63 causes. The potential environmental health risks in children and the great numbers living in polluted sites make their study an evident priority. This topic will be addressed by a development of the SENTIERI project evaluating the health profile of children living in contaminated areas through different health outcomes such as mortality, cancer incidence, prevalence of congenital anomalies, hospital admission records and, if possible, information from birth certificates (CeDAP).

Mortality from selected causes among children age 0-1, 0-14, and 0-19, for the period 1995-2009 (excluding 2004 and 2005 due to an interruption of the coding procedure in the Italian mortality record system) is described in this document. In the 44 combined IPs, among children 0-1 year old, mortality from all causes and from perinatal conditions was respectively 4% (3,328 cases – SMR: 104; 90%CI 101-107), and 5% higher (1,903 cases – SMR: 105; 90%CI 102-110) than the Italian reference population (table 1). About a 40% reduction in mortality risk for all neoplasms was observed in the first year of life, based on only 18 observed deaths in a 13 year-period; this result supports the need for further investigation using cancer incidence data. Among children 0-14 and 0-19 years old, in all combined sites, observed mortality for all causes and for all neoplasms was similar to the expected.

Mortality of children by contaminated site was investigated using the regional reference rates. In 8 IPs out of 44 (18%),

possibile, attraverso le informazioni desumibili dai certificati di assistenza al parto (CeDAP).

In questo contributo sono presentati i risultati della mortalità per alcune cause selezionate tra i bambini 0-1, 0-14 e 0-19 anni, per il periodo 1995-2009 (esclusi gli anni 2004 e 2005 a causa di un'interruzione della procedura di codifica nel sistema italiano di registrazione della mortalità). Nell'insieme dei 44 SIN (tabella 1), la mortalità per tutte le cause e per condizioni morbose perinatali nella classe 0-1 anni è rispettivamente del 4% (SMR: 104; IC90% 101-107) e del 5% più elevata (SMR: 105; IC90% 102-110) in confronto alla popolazione italiana. Il rischio di mortalità per tutti i tumori risulta diminuito di circa il 40% nel primo anno di vita (18 decessi osservati sul periodo di 13 anni); questo risultato sostiene la necessità di condurre ulteriori studi basati sull'incidenza tumorale. Nelle classi di età 0-14 e 0-19 anni la mortalità osservata è simile all'attesa per tutte le cause e per tutti i tumori.

La mortalità infantile nei singoli siti (dati non presenti in tabella) è stata studiata utilizzando i tassi di riferimento regionali. In 8 SIN su 44 (18%) la mortalità generale è significativamente aumentata nella classe di età 0-1 e in 11 SIN (25%) un incremento di rischio significativo è presente in uno o più gruppi di età (0-1, 0-14 e 0-19). L'aumento della mortalità per condizioni morbose perinatali si verifica spesso insieme all'aumento della mortalità per tutte le cause. In alcune città dove sono presenti ambienti industriali complessi, gli SMR per tutte le cause sono rispettivamente:

- Massa Carrara: 125 (60 casi osservati; IC90% 100-155) nei bambini da 0 a 1 anni, 148 (45 casi osservati; IC90% 113-189) nei bambini da 0 a 14 anni;
- Taranto: 121 (178 casi osservati; IC90% 107-137) nei bambini da 0 a 1 anni, 124 (92 casi osservati; IC90% 104-148) nei bambini da 0 a 14 anni;
- Mantova: 164 (33 casi osservati; IC90% 120-220) nei

overall mortality was significantly higher in infants aged <1 year and in 11 IPSs (25%) a significant increase was present in one or more of the three age groups (0-1, 0-14, and 0-19 years). Increased mortality from perinatal conditions often occurred along with increased overall mortality. In Massa Carrara, Taranto and Mantova, where complex industrial settings are located, SMRs for all causes were 125 (60 observed; 90%CI 100-155), 121 (178 observed; 90%CI 107-137), 164 (33 observed; 90%CI 120-220) in 0-1 year old children, and 124 (92 observed; 90%CI 104-148), 123 (260 observed; 90%CI 111-136), and 148 (45 observed; 90%CI 113-189) in 0-14 year old children, respectively.

Increased mortality from all causes in children was also observed in Biancavilla, Broni, and Casale Monferrato, sites characterized by environmental contamination from asbestos or other mineral fibres.

Another type of environmental contamination is that produced by landfills, such as in the Litorale Domizio Flegreo/Agro Aversano and Area Litorale Vesuviano, and Priolo, where complex industrial activities are present; in these areas we observed a significant reduction in mortality for all causes and perinatal conditions in the three children age groups. The risk of mortality from all neoplasms in single IPSs is difficult to interpret due to the low number of observations: in about 80% of IPSs the number of deaths, even in the larger age group (0-19 years), was below 15; however, in most areas cancer mortality did not significantly differ from the expected rate.

The SENTIERI Project and its current developments is the first study focusing on children's health in IPSs. Despite the limitations of mortality as a health indicator, the increased number of deaths in children living in IPSs is a sentinel event pointing to the need for thorough investigations. SENTIERI has now developed study protocols to expand monitoring to cancer incidence¹³ and congenital anomalies.¹⁴ Other possible developments of the SENTIERI Project concern the use of Hos-

	0-1 YEARS		0-14 YEARS		0-19 YEARS	
	O	SMR (IC90%)	O	SMR (IC90%)	O	SMR (IC90%)
Tutte le cause *	3 328	103.8 (100.8-106.8)	4 825	101.2 (98.8-103.7)	6 392	98.9 (96.9-101.0)
Tutti i tumori **	18	61.3 (39.6-90.9)	432	100.0 (92.2-108.3)	658	100.5 (94.1-107.1)
Alcune condizioni morbose di origine perinatale ***	1 903	105.4 (101.5-109.5)				

* Tutte le cause - IX Revisione: 0001 - 9999; X Revisione: gruppi 1-19.

** Tutti i tumori - IX Revisione: 1400 - 2399; X Revisione: gruppo 2.

*** Alcune condizioni morbose di origine perinatale - IX Revisione: 7600 - 7799; X Revisione: gruppo 16.

* All causes - IX ICD revision: 0001-9999; X ICD revision: groups 1-19.

** All tumors - IX ICD revision: 1400-2399; X ICD revision: group 2.

*** Mortality from perinatal conditions - IX ICD revision: 7600-7799; X ICD revision: group 16.

Tabella 1. Mortalità infantile nei 44 SIN. Numero di decessi osservati (O), rapporto standardizzato di mortalità (SMR), intervallo di confidenza al 90% (IC90%). Riferimento: Italia, entrambi i generi, 1995-2009.

Table 1. Mortality in the 44 Italian SIN. Number of observed deaths (O), standardised mortality ration (SMR), 90% confidence interval (90%CI). Reference: Italy, both genders, 1995-2009.

bambini da 0 a 1 anni, 123 (260 casi osservati; IC90%111-136) nei bambini da 0 a 14 anni.

L'aumento della mortalità infantile per tutte le cause si osserva anche a Biancavilla, Broni e Casale Monferrato, siti caratterizzati da contaminazione ambientale da amianto o altre fibre minerali.

D'altra parte, siti con presenza diffusa di discariche, come per esempio il Litorale Domizio Flegreo/Agro Aversano e l'Area Litorale Vesuviano, e il sito di Priolo, con complesse attività industriali, mostrano una riduzione significativa della mortalità per tutte le cause e per condizioni perinatali nelle tre classi di età.

Il rischio di mortalità per tutti i tumori nei singoli SIN è difficile da interpretare a causa del ridotto numero di eventi osservati: anche nella classe di età più ampia (0-19 anni), in circa l'80% dei siti il numero di decessi è inferiore a 15, e comunque nella maggior parte dei SIN la mortalità per tumori non differisce significativamente dall'atteso.

Il Progetto SENTIERI e i suoi prossimi sviluppi sono i primi studi incentrati sulla salute dei bambini nei SIN. Nonostante i molti limiti di un indicatore di salute come la mortalità, l'aumento del numero di decessi nei bambini che vivono nei SIN è un evento sentinella che indica la necessità di indagini più approfondite. In particolare, il Progetto SENTIERI, attraverso protocolli d'indagine recentemente sviluppati, prevede l'analisi dell'incidenza tumorale¹³ e delle malformazioni congenite.¹⁴ Altri possibili sviluppi di questo progetto riguardano l'utilizzo delle informazioni desunte dalle schede di dimissione ospedaliera (SDO) e dai certificati di assistenza al parto (CEDAP) per stimare l'incidenza di patologie non tumorali e gli esiti della riproduzione (aborti spontanei, rapporto tra sessi, peso alla nascita eccetera). Questi indicatori sanitari, insieme ai dati di mortalità per causa, di incidenza neoplastica e di anomalie congenite, potranno fornire un quadro più completo dell'impatto sanitario dei siti contaminati sull'infanzia.

Il numero di decessi per neoplasie infantili è molto basso nei SIN (658 morti per tutti i tumori nel periodo in studio in tutti i 44 SIN per la fascia di età 0-19) e i tumori più diffusi hanno un alto tasso di sopravvivenza; nel periodo 1998-2002 la sopravvivenza cumulativa a 5 anni nella classe di età 0-14 anni è stata del 78,2% (IC90% 76,3-80,0) per tutti i tipi di tumore, 82,5% (IC90% 79,4-85,6) per la leucemia, e 62,3% (IC90% 57,3-67,4) per varie neoplasie intracraniche, intraspinali e del sistema nervoso centrale.¹⁵

A causa della relativa rarità dei tumori infantili e del loro alto tasso di sopravvivenza, l'analisi dell'incidenza neoplastica è un indicatore più appropriato della mortalità nella valutazione del rischio cancerogeno nell'infanzia. Lo studio di collaborazione tra Istituto superiore di sanità (ISS) e Associazione italiana dei registri tumori (AIRTUM) consentirà di studiare l'incidenza neoplastica in bambini (0-14 anni) e adolescenti (15-19 anni) che vivono in 134 comuni (20

pital Discharge Records (SDO) and Certificates of Delivery Care (CEDAP) to estimate the incidence of non neoplastic diseases and adverse reproductive outcomes, such as spontaneous abortions, sex ratio, birth weight. These health indicators, together with cancer incidence, congenital anomalies and mortality data, will provide a more complete picture of the impact on children's health of living in contaminated sites.

The number of cancer deaths from neoplasms in children is very low in IPSs (only 658 deaths in the study period in all 44 IPSs for the 0-19 years age group), and the most common tumours have high survival rates; in the period 1998-2002 the five-year cumulative survival in the 0-14 years age group for all tumour types was 78.2% (90%CI 76.3-80.0), 82.5% (90%CI 79.4-85.6) for leukaemia, and 62.3% (90%CI 57.3-67.4) for CNS and miscellaneous intracranial and intraspinal neoplasms.¹⁵

Given the relative rarity of cancer in childhood and its high survival rates, the study of cancer incidence in children is a more appropriate outcome indicator, as compared to mortality, in the investigation of children's cancer risks. Collaboration between the National Institute of Health (ISS) and the Italian Association of Cancer Registries (AIRTUM) will enable us to study cancer incidence in children (0-14 years) and adolescents (15-19 years) living in IPSs served by AIRTUM cancer registries.¹³ The study protocol lists a set of a priori hypotheses of association, including the type of industrial activities and environmental contaminants reported for each IPS. On the whole, 134 out of 298 municipalities included in the SENTIERI Project are served by a cancer registry participating in the AIRTUM network. The study period is 1996-2005. All cancers and the most frequent malignant neoplasms for childhood and adolescence, such as those of the lymphatic and hematopoietic tissue and central nervous system will be selected.

A preliminary list of selected cancer sites to be used in the study of the incidence of tumours in childhood and adolescence in Italian polluted sites is reported in Comba et al. 2011.¹³ The main criteria for the selection of groups and age classes are based on the need to avoid very low numbers of cases and to ensure a standard approach for all study areas. For this reason, large age groups, without distinction by gender, were initially identified. Moreover, in several IPSs the population size of residents is very small and the choice of groups based on the most frequent childhood cancers makes it possible to have a common analytical basis for all IPSs.

However, within the collaborative study, an ad hoc working group on "polluted sites and childhood diseases" is now considering the possibility to identify further ways of grouping tumours, including perhaps classes of special interest, such as embryonic neoplasms. The analysis of cancer incidence among young adults and in other age groups (i.e., 0-1 year) will also be evaluated; depending on the number of observed cases, specific neoplasms, possibly in relation to specific environmental contaminants, might be studied in particular IPSs.

The number of expected cases and standardized incidence ratios

SIN) dei 298 (44 SIN) compresi nel Progetto SENTIERI serviti da registri tumori della rete AIRTUM.¹³ Tale studio sarà posto in relazione a un insieme di ipotesi a priori, e includerà i tipi di attività industriali e i contaminanti ambientali presenti nei SIN.

Lo studio riguarda il periodo 1996-2005. Saranno selezionati tutti i tumori e le neoplasie maligne più frequenti nell'infanzia e nell'adolescenza, come quelle del tessuto linfematoipetico e del sistema nervoso centrale. L'elenco preliminare delle sedi da utilizzare nello studio dell'incidenza dei tumori in età pediatrica e adolescenziale nei SIN è riportato in Comba et al 2011.¹³ I criteri principali per la selezione dei raggruppamenti delle sedi e delle classi di età sono basati sulla necessità di evitare numerosità molto basse di casi e servono a garantire un approccio standard per tutte le aree indagate. Per tale ragione, sono state inizialmente individuate classi di età ampie e senza distinzione per genere.

Inoltre, in diversi SIN la dimensione della popolazione generatrice dei casi è piccola e la scelta di raggruppamenti basati sulle neoplasie più frequenti consente di avere una base di analisi per tutti i SIN.

Nell'ambito dello studio collaborativo, un gruppo di lavoro ad hoc su siti inquinati e patologie in età infantile sta ora valutando l'opportunità di identificare ulteriori modalità di raggruppamento delle neoplasie, compresa l'inclusione di classi di particolare interesse, quali per esempio i tumori embrionali. Verrà anche valutata la possibilità di considerare l'analisi dell'incidenza di neoplasie tra i giovani adulti e in altri gruppi di età (per esempio 0-1 anni); alcuni tumori specifici, possibilmente in relazione a particolari contaminazioni ambientali, potranno poi essere studiati in alcuni SIN, anche differenziando per genere laddove la numerosità dei casi lo consenta.

Il numero di casi attesi e i rapporti standardizzati di incidenza (SIR) per le neoplasie di interesse saranno stimati in ciascun sito contaminato applicando i tassi di incidenza del pool nazionale dei registri tumori. Per una descrizione più dettagliata del protocollo di studio, si consiglia di consultare il capitolo 11 del supplemento di *Epidemiologia e Prevenzione* pubblicato nel 2010 dedicato al Progetto SENTIERI.¹³

La valutazione degli effetti dell'esposizione a contaminanti ambientali sulla salute infantile rappresenta un rilevante problema di sanità pubblica. I bambini non sono semplicemente piccoli adulti: durante le varie fasi di sviluppo, essi possiedono specifiche caratteristiche che contribuiscono a spiegare la loro diversa suscettibilità alle esposizioni ambientali.⁶

Il Progetto SENTIERI, uno studio ecologico con i suoi limiti intrinseci, può fornire un primo strumento efficace¹⁶ per promuovere le conoscenze sui rischi ambientali per la salute infantile in Italia.

(SIRs) for the neoplasms of interests will be estimated in each polluted site by applying the incidence rates of the national pool of cancer registries. For a more detailed description of the study protocol, see Chapter 11 of the 2010 Supplement of Epidemiologia e Prevenzione regarding the SENTIERI Project.¹³ Environmental exposures play a significant role in adversely affecting children's health and this is a serious public health concern. Children are not simply little adults; they have specific characteristics across life stages that contribute to their different susceptibility to environmental exposures.⁶ SENTIERI, an ecological study with its inherent limitations, can be seen as an efficient, preliminary tool¹⁶ to advance available knowledge of environmental health risks for children in Italy.

BIBLIOGRAFIA/REFERENCES

1. www.euro.who.int/parma2010
2. <http://www.who.int/ceh/en/>
3. NIEHS, <http://www.niehs.nih.gov/salute/topics/popolazione/bambini/index.cfm>
4. <http://yosemite.epa.gov/ochp/ochpweb.nsf/content/homepage.htm>
5. World Health Organization. *Environmental Health Criteria 237. Principles for evaluating health risks in children associated with exposure to chemicals*. Geneva, World Health Organization, 2007.
6. World Health Organization. *Summary of Principles for Evaluating Health Risks in Children Associated with Exposure to Chemicals*. Geneva, World Health Organization, 2011.
7. Landrigan PJ, Miodovnik A. Children's health and the environment: an overview. *Mt Sinai J Med* 2011;78(1):1-10.
8. Vrijheid M, Casas M, Bergström A et al. European Birth Cohorts for Environmental Health Research. *Environ Health Perspect* 2012;120(1):29-37.
9. www.epa.gov/envirohealth/children
10. <http://www.eea.europa.eu/>
11. Pirastu R, Ancona C, Iavarone I, Mitis F, Zona A, Comba P; SENTIERI Working Group. SENTIERI Project. Mortality study of residents in Italian polluted sites: evaluation of the epidemiological evidence. *Epidemiol Prev* 2010;34(5-6) Suppl 3:1-96.
12. Pirastu R, Iavarone I, Pasetto R, Zona A, Comba P. SENTIERI Project. Mortality study of residents in Italian polluted sites: Results. *Epidemiol Prev* 2011;35(5-6) Suppl 4:1-204.
13. Comba P, Crocetti E, Buzzoni C et al. Scientific collaboration between Istituto Superiore di Sanità and Italian Association of Cancer Registries for the study of cancer incidence in Italian polluted sites. In: Pirastu R, Iavarone I, Pasetto R, Zona A, Comba P. SENTIERI Project. Mortality study of residents in Italian polluted sites: Results. *Epidemiol Prev* 2011;35(5-6) Suppl 4:192-8.
14. Bianchi F. The study of congenital anomalies in contaminated sites of interest for environmental remediation. In: Pirastu R, Iavarone I, Pasetto R, Zona A, Comba P. SENTIERI Project. Mortality study of residents in Italian polluted sites: Results. *Epidemiol Prev* 2011;35(5-6) Suppl 4:199-204.
15. AIRTUM Working Group. Italian cancer figures - Report 2008. Childhood Cancer: incidence, survival, trends. *Epidemiol Prev* 2008;32(2) Suppl 2:1,5-13.
16. Savitz DA. A niche for ecologic studies in environmental epidemiology. *Epidemiology* 2012;23(1):53-4.

Capitolo 3.4

Brevi note sulle origini epigenetiche dei tumori infantili

Notes on the epigenetic origins of childhood cancer

Ernesto Burgio

Comitato scientifico, Associazione italiana medici per l'ambiente (ISDE Italia)

Generalmente si pensa al cancro come a una malattia della terza età e si sostiene che il trend continuo di incremento di tumori nel corso del XX secolo in tutti i Paesi industrializzati possa essere spiegato mediante la teoria dell'accumulo progressivo di lesioni genetiche stocastiche e il miglioramento continuo delle nostre capacità diagnostiche. Troppo spesso si sottovaluta il fatto che tale aumento, dalla fine degli anni Ottanta del secolo scorso al 2000, ha riguardato tutte le età, inclusi i giovani: l'incremento significativo di tumori infantili in Europa,¹ e specialmente in Italia negli anni Novanta, ha destato apprensione, anche perché impone una riconsiderazione critica dei corretti modelli di cancerogenesi.^{2,3}

In genere si afferma che i tumori infantili sono una patologia rara. E' opportuno però ricordare che, in termini assoluti, uno su 400 nuovi nati si ammalerà di cancro prima del compimento del quindicesimo anno d'età, che nonostante i significativi miglioramenti prognostici degli ultimi decenni il cancro rappresenta la prima causa di morte per malattia nei bambini che hanno superato l'anno d'età⁴ e che anche in questa fascia d'età negli anni Ottanta-Novanta, si è assistito a un incremento significativo della patologia tumorale.⁵ Tali dati, e in particolare quelli dello studio ACCIS,¹ non devono essere sottovalutati per almeno quattro ragioni:

1. le notevoli dimensioni del campione in studio (63 registri oncologici di 19 Paesi europei, per un totale di oltre 130 mila tumori di tutti i tipi: 113.000 casi strettamente pediatrici e 18.000 di età adolescenziale);
2. il tempo di osservazione sufficientemente protratto (20 anni);
3. l'incremento massimo nel primo anno di età, che depone per un'origine transplacentare (da esposizione materno-

Cancer is generally associated with old age, and its continuous increase observed throughout the 20th century in all industrialized Countries is often explained as a consequence of progressive accumulation of oxidative, stochastic (random) genetic damage, along with ongoing improvement in our diagnostic capacities. The fact that the increase, from the end of the 1980s to 2000, has involved individuals of all ages, young people included, has been too often underestimated. Recent reports of a significant increase in childhood cancer in Europe¹ and especially Italy has caused concern, forcing us to critically reconsider this dominant model of carcinogenesis.^{2,3}

Childhood cancers are generally considered as a rare disease. But it is worth remembering that, statistically, about 1 in 400 children will develop cancer before the age of 15; and that, in spite of the decisive improvement in diagnosis and therapy in the last decades, cancer is the leading cause of death due to diseases among children over the first year of age;⁴ and that, even at such young ages, a continuous and significant increase has been seen during the last 40 years⁵ (adjusting for population growth and improved detection of certain types of cancer).

These data (particularly ACCIS data) cannot and should not be neglected or underestimated for the following reasons:

1. *the large size of the study sample (63 cancer registries from 19 European countries, for a total of more than 130,000 cancers of all kinds: 113,000 strictly paediatric and 18,000 teenager cancers);*
2. *a sufficiently prolonged period of observation (20 years);*
3. *a maximum increase in the first year of age, which suggests a transplacental (from maternal and foetal exposure to procarcinogenic agents) or even transgenerational (epigenetic and genetic) origin;*

fetale ad agenti procancerogeni) o addirittura transgenerazionale (epigenetica/gametica);

4. il concomitante incremento in tutto il Nord del mondo di patologie cronic-degenerative: endocrino-metaboliche (obesità, diabete 2), immunomediata (allergie, malattie autoimmuni), del neurosviluppo e neurodegenerative (autismo, ADHD, malattia di Alzheimer eccetera), per le quali è stato ipotizzato un ruolo patogenetico significativo degli stessi meccanismi di disregolazione epigenetica precoce (*foetal programming*) a carico di vari organi e tessuti (*DOHaD: Developmental Origins of Health and Diseases*).⁶

Lorenzo Tomatis, per oltre 10 anni direttore della International Agency for research on cancer (IARC) e per quasi 20 direttore scientifico dell'Associazione dei medici per l'ambiente (ISDE Italia), già nel 1979 aveva lanciato l'allarme attraverso una monografia pubblicata dal *National Cancer Institute*.⁷ Sottolineava come fosse ormai assodato che l'esposizione di animali in stato di gravidanza a sostanze chimiche cancerogene possa indurre la comparsa di tumori nella prole, a sostegno della sua tesi portava una copiosa documentazione scientifica concernente 38 differenti agenti (pro)cancerogeni; ricordava come non mancassero, purtroppo, neppure le osservazioni epidemiologiche riguardanti esseri umani: già in quegli anni, infatti, in decine di «figlie del DES» si era sviluppato un adenocarcinoma della vagina. Aggiungeva poi che alcuni studi condotti su topi e ratti esposti ad agenti cancerogeni durante la gravidanza avevano documentato un'elevata incidenza di tumori non solo nella prole di prima generazione, ma anche di seconda e terza generazione non esposta a tali sostanze, ponendo esplicitamente il problema della possibile trasmissione transgenerazionale del cancro.⁷

Un'attenta riflessione su questi dati è necessaria e urgente: non soltanto perché nei bambini l'esposizione ad agenti inquinanti legata alle cattive abitudini personali (*in primis* il fumo di sigaretta) e lo stress giocano perlopiù un ruolo minore, ma soprattutto perché l'accumulo di lesioni ossidative e, più in generale, di alterazioni genetiche ed epigenetiche, generalmente considerate la causa prima di qualsiasi degenerazione tissutale in senso neoplastico, non potrebbe realizzarsi in così breve tempo a partire dal concepimento.

E' opportuno ricordare che le prime fasi del processo neoplastico dei tumori della prima infanzia sono presumibilmente già presenti alla nascita. Sulla base di studi di concordanza su gemelli affetti da leucemia, gli eventi genetici insorti in utero sono stati per molti anni sospettati di essere alla base d'insorgenza del tumore,⁸ la conferma è arrivata da studi genetici che hanno trovato nei campioni di sangue calcaneare di neonati che avrebbero in seguito sviluppato forme leucemiche, le traslocazioni e le sequenze geniche corrispondenti ai geni di fusione successivamente trovati nei blasti.⁹

4. *the concomitant apparent increase in the whole northern hemisphere of a variety of chronic degenerative diseases (endocrine-metabolic diseases: obesity, type 2 diabetes; immune-mediated diseases: allergies, autoimmune diseases; neurodevelopment and neurodegenerative diseases (autism, ADHD, Alzheimer's disease, and so on), for all of which a significant pathogenic role of the mechanisms of early (foetal programming) epigenetic dysregulation on various organs and tissues has recently been suggested (DOHaD: Developmental Origins of Health and Diseases).*⁶

Lorenzo Tomatis, for over 10 years the Director of IARC and for nearly 20 years Scientific Director of ISDE, had already warned us in 1979, in the Journal of the National Cancer Institute Monograph,⁷ stressing that it was well known that the exposure of pregnant animals to chemical carcinogens could induce tumours in their offspring; supporting his thesis with a copious (for 33 years ago) scientific literature concerning 38 different (pro)carcinogenic agents. He reminded us that, unfortunately, there was epidemiological evidence even concerning human beings: dozens of «DES daughters» had developed an adenocarcinoma of the vagina. Moreover some studies on mice and rats exposed to carcinogens during pregnancy had shown a high incidence of tumours not only in the first-generation litter, but also in the offspring of the second and third generation, providing a strong evidence of possible transgenerational transmission of cancer.⁷

A careful consideration of these data is urgently needed, not only because exposure to stress and pollutants linked to bad personal habits (especially cigarette smoke) in children should play a lesser role, but also because accumulation of oxidative damage and, more generally, of genetic and epigenetic mutations, generally considered the primary cause of any carcinogenic degeneration, could not be developed in such a short time.

As for cancers in infants, I should point out that at least the first stages of the malignant process are already present at the time of birth. The importance of genetic events in utero has been suspected for many years, on the basis of the correlation studies on twins with leukaemia.⁸ That some cases of leukaemia originate in utero is also confirmed by the results of genetic studies that have found in blood samples (Guthrie cards at birth), taken from infants who subsequently would develop leukaemias, translocations and gene sequences corresponding to the fusion genes later found in leukemic blasts.⁹

Today proleukemic translocations and clones are found in fetuses with a much higher frequency than the incidence of leukaemias: the common leukaemic fusion genes, TEL-AML1 t (12; 21) (p12; q22) or AML1-ETO t (8; 21) (q22q22), are found in the cord blood with a frequency 100 times greater than the corresponding risk of leukaemia.¹⁰ This fact is usually interpreted as evidence of the fact that translocations do not necessarily determine the onset of leukaemia, which would require additional genetic events during the postnatal period.¹¹ An equally interesting interpretation consists in assuming that, if less than 1%

Oggi giorno traslocazioni e cloni preleucemici si formano nel feto con frequenza molto maggiore rispetto all'incidenza di leucemie: i comuni geni di fusione leucemici, TEL-AML1 t(12;21)(p12;q22) o AML1-ETO t(8;21)(q22;q22), sono presenti nel sangue cordonale con una frequenza 100 volte maggiore del rischio di leucemia corrispondente.¹⁰ Questo dato viene in genere letto come la dimostrazione del fatto che le traslocazioni non sono di per sé sufficienti a determinare l'insorgenza di una leucemia, la quale necessiterebbe di eventi genetici complementari successivi in epoca post-natale.¹¹ Un'interpretazione non meno interessante consiste nell'ipotizzare che la traslocazione sia una modifica genomica attiva, potenzialmente positiva, adattativa, reattiva a esposizioni tossiche in utero, ipotesi che deriva dall'aver osservato che meno dell'1% dei bambini che hanno prodotto una traslocazione hanno sviluppato una leucemia.

Non è possibile approfondire in questa sede una tematica simile. Può essere utile però ricordare come qualcosa di analogo avvenga in aree caratterizzate da inquinamento protratto, come a Seveso, dove, a distanza di decenni dall'incidente che provocò la contaminazione da diossina di un vasto territorio, molti soggetti presentano un alto numero di traslocazioni 14:18 (tipiche del linfoma follicolare) pur senza sviluppare il linfoma.¹² Questa stessa traslocazione è frequente anche in soggetti lungamente esposti a pesticidi per motivi professionali,¹³ a riprova del fatto che non è tanto l'agente chimico a determinare la specificità della mutazione, quanto piuttosto la reazione attiva del genoma stesso. Si ricorda poi che in questa reazione, al pari di altre traslocazioni proleucemiche o prolinfomatose, un oncogene (il BCL-2, un gene antiapoptotico, fisiologicamente attivato nelle popolazioni linfocitarie di memoria¹⁴ e nei linfociti B "immortalizzati" dal virus di Epstein Barr)¹⁵ è costantemente espresso, perché giustapposto alla sequenza *enhancer* del gene codificante per una catena pesante delle immunoglobuline. In questo modo è più probabile che venga accettata l'ipotesi che le traslocazioni siano modifiche genomiche attive e adattative (potenzialmente difensive) piuttosto che semplici «aberrazioni cromosomiche».

Tutto ciò è difficilmente accettabile per chi si attiene al paradigma mutazionale stocastico e più generalmente a un modello lineare e genocentrico di DNA.¹⁶ E' infatti evidente che solo all'interno di un modello di genoma, inteso come *network* molecolare unitario e complesso e al contempo dinamico e reattivo,¹⁷ è possibile ipotizzare che all'origine di queste modifiche – e probabilmente di tutte le altre – dapprima epigenetiche (ipometilazione del DNA, ipermetilazione di specifiche sequenze promoter di geni oncosoppressori),¹⁸ poi genetiche¹⁹ (instabilità genomica, mobilitazione di sequenze trasponibili)²⁰ e infine cromosomiche e genomiche (traslocazioni eccetera) che scandiscono la progressione del processo neoplastico sia riconoscibile un processo evolutivo/adattativo²¹ ed essenzialmente difensivo, fallito o distorto.²²

of children who have "produced" a translocation have developed leukaemia, it could be because the translocation is an active, potentially positive, adaptive genomic change; able to respond to toxic exposures in utero.

It is not possible to adequately discuss this issue here. However, it may be useful to remember that something similar seems to occur in areas with persisting pollution. In Seveso, where decades after the 1970s accident, which spread dioxin contamination over a wide area, many individuals have been showing a high number of 14:18 translocations (typical of follicular lymphoma), but without developing lymphoma.¹² It is important to note that the same translocation is frequent in patients long exposed to pesticides for professional reasons.¹³ And this is clear evidence that it is not directly the chemical agent that determines the specificity of the mutation, but rather, active reaction of the genome to its environment. If we remember that in this, as in other proleukaemic or prolymphoma translocations, an oncogene (BCL-2, an antiapoptotic gene, physiologically activated in memory lymphocyte populations¹⁴ and in B lymphocytes "immortalized" by the Epstein Barr virus)¹⁵ is constantly activated because of the juxtaposed enhancer sequence of the gene coding for the immunoglobulin heavy chain; then the hypothesis that these translocations are genomically active, adaptive (potentially defensive) changes rather than simple «chromosomal aberrations» acquires greater meaning and value.

Those who adhere to the paradigm of stochastic mutation carcinogenesis, and more generally to a linear and gene-centric model of DNA, obviously have some difficulty to accept all this.¹⁶ Only with a model of genome conceived as a unitary, complex, dynamic, and responsive molecular network¹⁷ is it possible to suggest that all epigenetic (global DNA hypomethylation, hypermethylation of promoter sequences of tumour suppressor genes),¹⁸ genetic¹⁹ (genomic instability, mobilization of transposable sequences),²⁰ and chromosomal (translocations) mutations that determine the progression of cancer are steps in a (failed or distorted)²¹ evolutionary, adaptive and essentially defensive process.²²

In sum, infant leukaemias – which, as mentioned, have registered the highest increase and, according to this dynamic model of an evolutionary process gone awry, represent the most emblematic consequence of a distorted foetal programming – show some peculiar characteristics even at the molecular level.

It is significant that in all these forms the MLL1 gene is very often involved (and potentially implicated in dozens of different translocations), encoding a histone methyltransferase, an enzyme with a key role in the implementation of epigenetic and chromatin modifications; processes fundamental to the early stages of foetal development and differentiation of tissues (especially in lymphohaematopoiesis).²³ This methyltransferase is involved in dozens of different translocations²⁴ which express fusion proteins capable of interfering with differentiation of pluripotent hematopoietic stem cells, dysregulating the expression patterns of HOX developmental genes.²⁵

Per concludere possiamo almeno accennare al fatto che le leucemie del primo anno – tra quelle che, come detto, hanno subito un incremento maggiore e che, secondo il modello disreattivo-disevolutivo, rappresentano l'esempio più emblematico di “s-programmazione” epigenetica precoce (*fetal programming*) – presentano anche su un piano molecolare caratteristiche del tutto peculiari.

E' significativo, infatti, che in queste forme sia implicato con grande frequenza il gene MLL1, codificante per una metiltransferasi istonica, cioè per un enzima chiave per l'attuazione di modifiche epigenetiche e cromatiniche fondamentali nelle prime fasi dello sviluppo fetale e nella differenziazione di alcuni tessuti (in particolare nell'ambito dell'ematopoiesi),²³ implicato anche in decine di traslocazioni diverse²⁴ che esprimono proteine di fusione in grado di interferire con la differenziazione delle cellule staminali ematopoietiche pluripotenti, “s-regolando” i *pattern* di espressione dei geni HOX.²⁵

La notevole frequenza di riarrangiamenti del gene MLL1 in leucemie e sindromi mielodisplastiche secondarie a trattamenti con inibitori della topoisomerasi II è altresì degna di nota, in quanto depona a favore dell'origine (epi)genotossica prenatale delle leucemie del primo anno per esposizione materno-fetale a sostanze in grado di interferire con l'azione di questo enzima fondamentale per l'*unwinding* della doppia elica, come i bioflavonoidi,²⁶ contenuti in molti alimenti, e insetticidi molto utilizzati come il *dipyrene*.²⁷

Queste poche righe rappresentano solo una breve introduzione a una tematica estremamente complessa e delicata: quella del possibile significato dell'incremento dei tumori infantili, verificatosi negli ultimi decenni in evidente concomitanza con l'aumento, ancor più marcato, e la progressiva anticipazione nell'età di insorgenza di molte patologie cronico-degenerative. Non è ancora possibile dimostrare con assoluta certezza l'origine embrio-fetale o addirittura transgenerazionale (epigenetica e “s-programmatica”) di queste patologie. Ma a distanza di decenni dalle intuizioni di Lorenzo Tomatis e dalle prime formulazioni esplicite di una teoria delle origine fetali di alcune forme di cancro,²⁸ in un mondo sempre più caratterizzato dalla diffusione ubiquitaria di migliaia di molecole potenzialmente procancerogene nelle catene alimentari e persino nel sangue cordonale e fetale,²⁹ è d'obbligo ricordare ancora una volta le parole di Tomatis, secondo il quale **per invertire il trend di continuo aumento di tumori esiste una strada obbligata, quella della prevenzione primaria**: cioè la riduzione del carico chimico globale, non solo per quelle sostanze per le quali esiste una sufficiente evidenza sperimentale negli studi di cancerogenesi chimica³⁰ ma anche per i numerosi cancerogeni «possibili» (categoria 2B secondo IARC), per molti dei quali è ben difficile che eventuali future ricerche possano dare una risposta definitiva alla domanda se siano cancerogeni o meno.³¹

Even the high frequency of MLL1-gene rearrangements in leukaemias and myelodysplastic syndromes secondary to treatment with topoisomerase II inhibitors is a significant argument in favour of prenatal and (epi)genotoxic origin of infant leukaemia, due to maternal and foetal exposure to substances capable of interfering with the action of this enzyme, which is essential for the unwinding of the double helix, such as bioflavonoids²⁶ (contained in many foods), and widely used insecticides, such as dipyrene.²⁷

*These few lines are only a brief introduction to an extremely complex and subtle issue concerning the implications of the increase in childhood cancers in recent decades, together with (even more pronounced) increase and progressive anticipation of the age of onset of many chronic degenerative diseases. It is not possible so far to prove with certainty the embryo-foetal (epigenetic) origins of these diseases. But decades after the first prophetic analysis made by Lorenzo Tomatis, and the first explicit formulation of a theory about the foetal origin of some cancers,²⁸ in a world increasingly characterized by ubiquitous distribution of thousands of potentially procarcinogenic molecules in food chains and even in the cord blood,²⁹ it is necessary to recall once more Tomatis's great lesson: **in order to reverse the trend of continuous increase in tumours, primary prevention is needed**: it means, for example, a reduction in the overall chemical burden, not only of substances for which there is sufficient evidence in experimental studies of chemical carcinogenesis,³⁰ but also of numerous «possible» carcinogens (IARC group 2B), regarding the carcinogenicity of which research is unlikely to give a definitive answer soon.³¹*

BIBLIOGRAFIA/REFERENCES

1. Steliarova-Foucher E, Stiller CA, Kaatsch P et al. 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: 2097-2105.
2. Burgio E. Cancerogenesi ambientale: vecchi e nuovi paradigmi. In: Ridolfi R (ed). *Progetto Ambiente e Tumori*. Edizioni AIOM, 2011, pp. 28-40.
3. Burgio E. Il problema dell'incremento dei tumori infantili. La cancerogenesi transplacentare e transgenerazionale. In: Ridolfi R (ed). *Progetto Ambiente e Tumori*. Edizioni AIOM, 2011, pp.51-61
4. Davidoff AM. Pediatric oncology. *Semin Pediatr Surg* 2010;19(3): 225-33.
5. Bleyer A, O'Leary M, Barr R, Ries LA, editors. Cancer epidemiology in older adolescents and young adults 15-29 years of age, including SEER incidence and survival: 1975-2000. NIH Pub. No. 06-5767. Bethesda (MD): National Cancer Institute; (2006).
6. Gluckman PD, Hanson MA. Developmental origins of disease paradigm: a mechanistic and evolutionary perspective. *Pediatr. Res* 2004;56(3):311-7.
7. Tomatis L. Prenatal exposure to chemical carcinogens and its effect on subsequent generations. *Natl Cancer Inst Monogr* 1979;(51): 159-84.
8. Greaves MF, Maia AT, Wiemels JL, Ford AM. Leukemia in twins: lessons in natural history. *Blood* 2003;102(7):2321-33.
9. Greaves M. Pre-natal origins of childhood leukaemia. *Rev Clin Exp Hematol* 2003;7(3):233-45.
10. Mori H, Colman SM, Xiao Z et al. Chromosome translocations and covert leukemic clones are generated during normal fetal development. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;99(12):8242-7.
11. Greaves M. In utero origins of childhood leukaemia. *Early Hum Dev* 2005;81(1):123-9.
12. Baccarelli A, Hirt C, Pesatori AC et al. t(14;18) translocations in lymphocytes of healthy dioxin-exposed individuals from Seveso, Italy. *Carcinogenesis* 2006;27(10):2001-7.
13. Agopian J, Navarro JM, Gac AC, Lecluse Y, Briand M, Grenot P, Gauduchon P, Ruminy P, Lebaillly P, Nadel B, Roulland S. Agricultural pesticide exposure and the molecular connection to lymphomagenesis. *J Exp Med* 2009;206(7):1473-83.
14. Kurtulus S, Tripathi P, Moreno-Fernandez ME et al. Bcl-2 allows effector and memory CD8+ T cells to tolerate higher expression of Bim. *J Immunol* 2011;186(10):5729-37.
15. Finke J, Fritzen R, Ternes P et al. Expression of bcl-2 in Burkitt's lymphoma cell lines: induction by latent Epstein-Barr virus genes. *Blood* 1992;80(2):459-69.
16. Strohmman RC. The coming Kuhnian revolution in biology. *Nat Biotechnol* 1997;15(3):194-200.
17. Shapiro JA. Revisiting the central dogma in the 21st century. *Ann N Y Acad Sci* 2009;1178:6-28.
18. Esteller M. Cancer epigenomics: DNA methylomes and histone-modification maps. *Nat Rev Genet* 2007;8(4):286-98.
19. Karpinets TV, Foy BD. Tumorigenesis: the adaptation of mammalian cells to sustained stress environment by epigenetic alterations and succeeding matched mutations. *Carcinogenesis* 2005;26(8): 1323-34.
20. Hauptmann S, Schmitt WD. Transposable elements - Is there a link between evolution and cancer? *Med Hypotheses* 2006;66(3): 580-91.
21. López-Maury L, Marguerat S, Bähler J. Tuning gene expression to changing environments: from rapid responses to evolutionary adaptation. *Nat Rev Genet* 2008;9(8):583-93.
22. Soto AM, Maffini MV, Sonnenschein C. Neoplasia as development gone awry: the role of endocrine disruptors. *Int J Androl* 2008;31(2):288-93.
23. Ernst P, Wang J, Korsmeyer SJ. The role of MLL in hematopoiesis and leukemia. *Curr Opin Hematol* 2002; 9(4):282-7.
24. Popovic R, Zeleznik-Le NJ. MLL: how complex does it get? *J Cell Biochem* 2005;95(2):234-42.
25. De Braekeleer M, Morel F, Le Bris MJ, Herry A, Douet-Guilbert N. The MLL gene and translocations involving chromosomal band 11q23 in acute leukaemia. *Anticancer Res* 2005;25(3B):1931-44.
26. Strick R, Strissel PL, Borgers S, Smith SL, Rowley JD. Dietary bioflavonoids induce cleavage in the MLL gene and may contribute to infant leukemia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000;97(9):4790-5.
27. Alexander FE, Patheal SL, Biondi A et al. Transplacental chemical exposure and risk of infant leukemia with MLL gene fusion. *Cancer Res* 2001;61(6):2542-6.
28. Trichopoulos D. Hypothesis: Does breast cancer originate in utero? *Lancet* 1990;335(8695):939-40.
29. Christiani DC. Combating Environmental Causes of Cancer. *N Engl J Med* 2011;364(9):791-3.
30. Tomatis L. Role of experimental and epidemiological evidence of carcinogenicity in the primary prevention of cancer. *Ann Ist Super Sanita* 2006;42(2):113-7.
31. Tomatis L. Identification of carcinogenic agents and primary prevention of cancer. *Ann N Y Acad Sci* 2006;1076:1-14

Capitolo 3.5

Complicanze a lungo termine nei soggetti sopravvissuti a tumore in età pediatrica e problematiche a essi collegate

Late effects in childhood cancer survivors and survivorship issues

Riccardo Haupt,¹ Momcilo Jankovic,² Lars Hjorth,³ Rod Skinner⁴

¹ Unità di epidemiologia e biostatistica, Istituto G. Gaslini, Genova

² Clinica pediatrica, Università degli studi di Milano-Bicocca, Fondazione MBBM, AO San Gerardo, Monza

³ Dipartimento di pediatria, Ospedale universitario di Skane, Dipartimento di scienze cliniche, Università di Lund, Svezia

⁴ Dipartimento di oncologia ematologica pediatrica e adolescenziale, Unità di trapianto di midollo osseo infantile, Great North Children's Hospital, Royal Victoria Infirmary, Newcastle upon Tyne, Regno Unito

Epidemiologia

Con l'accrescersi dei tassi di sopravvivenza è aumentato il numero di bambini e adolescenti che raggiungono l'età adulta dopo essere stati sottoposti a terapia oncologica. Recenti analisi effettuate in diversi Paesi occidentali hanno stimato la proporzione di sopravvissuti a lungo termine a tumore pediatrico (CCS) fra lo 0,1% e lo 0,15% della popolazione generale, ovvero una persona ogni 650-1.000 (vd. «Prevalenza», pp. 192-195).¹ Sulla base di una stima conservativa che il 75% dei bambini curati secondo gli attuali protocolli per i tumori infantili diventeranno «sopravvissuti a lungo termine» (>5 anni), ogni anno il numero di CCS nella popolazione italiana cresce di 1.150 unità. Nel 1980 l'Associazione italiana di ematologia e oncologia pediatrica (AIEOP) ha messo a punto un registro che raccoglie i dati di tutti i bambini (di età 0-14 anni) con tumore trattati nei centri AIEOP e che sono giunti alla fine elettiva del ciclo di cure per loro previsto. Questa coorte è monitorata dalle istituzioni curanti e/o tramite gli uffici anagrafe per raccogliere informazioni sul loro stato in vita e sulle condizioni cliniche significative. All'ultimo aggiornamento sono stati registrati più di 14.000 soggetti; di più dell'80% di questi si era certi che fossero in vita; l'età media di questo gruppo era 23 anni, con un range da 5 a 57 anni. Tali dati si avvicinano a quelli di altri registri tumori internazionali, che riportano come età media 25 anni, con casi oltre i 50 anni e il 20% dei soggetti che sono già sopravvissuti a più di 30 anni dalla diagnosi di tumore. Ciò dimostra che è necessario che i medici degli adulti si interessino alla cura dei CCS.² L'elevato tasso di sopravvivenza dei bambini e degli adolescenti

Epidemiology

Improved survival rates have increased the number of children and adolescents entering adulthood after treatment for malignancy. Recent estimates from several Western Countries put the proportion of long-term childhood cancer survivors (CCS) between 0.1 and 0.15% of the general population, implying that one in every 1,000-650 persons is a childhood cancer survivor¹ (see «Prevalence», pp. 192-195). Based on a conservative estimate that 75% of children treated on current protocols for childhood cancer will become long-term survivors (>5 years), each year about 1,150 new CCS are added to the Italian population. In 1980, the Italian Association of Paediatric Haematology and Oncology (AIEOP) set up a registry that includes all children (age 0-14) with cancer treated at AIEOP centres who reach in complete continuous remission the elective end of therapies. This cohort is followed-up through the treating institutions and/or census bureaus in order to collect information on their vital status, and significant clinical conditions. At the last update, more than 14,000 subjects were registered; of these, more than 80% are known to be alive and their median age is about 23 years, with a range between 5 and 57 years. These data are similar to those of other childhood cancer registries, which report a median age of around 25 years, with some already >50 and >20% surviving >30 years since cancer diagnosis. These data demonstrate the need for adult physicians interested in CCS care.²

The high survival rate in children and adolescents with malignancy is accompanied by a substantial risk of late adverse events (LAEs). Treatment may interfere with physiological growth and development in children and adolescents and have

con tumore maligno è accompagnato da un rischio significativo di eventi avversi tardivi. Esiste la possibilità che le cure interferiscano con lo sviluppo fisico e psicologico dei bambini e degli adolescenti e abbiano un impatto sul successivo stato di salute, tanto che alcune tossicità possono portare a morte prematura. Dato che importanti risultati positivi nella cura dei tumori pediatrici si sono ottenuti soltanto a partire dalla fine degli anni Sessanta e che i tumori infantili sono per fortuna un evento raro, i dati epidemiologici a lungo termine sono basati su coorti selezionate di sopravvissuti, in base alla tipologia del tumore o all'istituzione curante. I dati potrebbero quindi essere soggetti a *bias*, in quanto si riferiscono principalmente a tipologie istologiche con bassa incidenza, ma con un'elevata prevalenza di sopravvissuti a causa dei migliori tassi di sopravvivenza ottenuti per quei tumori già nei primi anni Sessanta. Le coorti costituite negli ultimi anni sono comunque più rappresentative di tutti i tipi di tumori. E' in ogni caso necessario ricordare anche che gli effetti a lungo termine osservati fra i sopravvissuti a lungo termine attualmente in vita sono la conseguenza di trattamenti somministrati molti anni fa, e che quelle statistiche potrebbero non valere per i bambini curati più recentemente con migliori tecnologie radioterapiche, procedure chirurgiche più avanzate e regimi chemioterapici meno aggressivi.

E' stato stimato che, tra le persone adulte che sono sopravvissute a un tumore in età infantile, il 62% presenta una o più malattie croniche dovute alle cure, il 38% ne presenta 2 o più, mentre il 28% è affetto da patologie gravi o mortali. I sopravvissuti a tumore del sistema nervoso centrale (SNC) o a trapianto di cellule staminali emopoietiche (TCSE) sono particolarmente a rischio.³⁻⁵

Molti farmaci citotossici sono notoriamente associati a specifici eventi avversi tardivi: la radioterapia (RT) può inoltre causare danni a organi o tessuti coinvolti nel campo d'irradiazione. In generale, i fattori di rischio più frequentemente riconosciuti includono l'età del paziente al momento del trattamento, il dosaggio cumulativo e lo schema della radioterapia o chemioterapia.

Dato che la popolazione di guariti è in crescita e che molti hanno raggiunto l'età adulta o ne sono alle soglie, è fondamentale che il sistema sanitario e la società in generale siano sempre più consapevoli dei problemi che possono concernere questo gruppo di persone. L'obiettivo strategico a lungo termine è assicurare che ogni persona guarita da tumore in età pediatrica in Europa possa ricevere un'assistenza a lungo termine ottimale. Si deve, inoltre, fare ogni sforzo affinché i guariti da tumore pediatrico possano avere le medesime opportunità di istruzione e di lavoro dei loro coetanei.

Mortalità tardiva

La complicanza tardiva più grave dopo un tumore infantile/adolescenziale è la morte prematura. La mortalità cumulativa a 30 anni dalla diagnosi si avvicina al 20%.⁶ Nei primi 15 anni

an important impact on health status later in life, whilst some late toxicities may cause premature death. Since the major successes in childhood cancer treatment began only in the late Sixties, and childhood cancer is fortunately a rare event, long-term epidemiologic data have been collected, based on selected cohorts of survivors, based either on cancer type or treatment institution. Thus this information might be biased by focusing mostly on tumour types with a low overall incidence but with a higher prevalence of survivors, due to the better survival rates obtained for those tumours already in the early sixties. Cohorts set up in the last years are more representative of all tumour types. It should, however, also be considered that late effects observed among current long-term survivors are due to the obsolete treatments given many years ago, and that these statistics might not apply to children treated more recently with better radiotherapy devices, improved surgical procedures, and less aggressive chemotherapeutic regimens.

It has been estimated that 62% of adult survivors of childhood malignancy have ≥ 1 , and 38% ≥ 2 , treatment-induced chronic health conditions, and 28% a severe or life-threatening problem. Survivors of central nervous system tumours or haematopoietic stem cell transplantation (HSCT) are at particularly high risk.³⁻⁵

Many individual cytotoxic drugs have characteristic LAE profiles, whilst radiotherapy (RT) causes tissue damage within the treatment field. In general, the more frequently recognized risk factors include patient age at treatment, cumulative treatment dose, and the treatment schedule of RT or chemotherapy. Since the population of long-term survivors is increasing over time and many of them have reached or are entering adulthood, it is important that health care providers in general and society as a whole become more aware of survivorship issues. The long-term strategic aim is to ensure that every European survivor of childhood and adolescent cancer receives optimal long-term care and that they may have the same education and job opportunities as their peers.

Late mortality

The most extreme late complication after childhood/adolescent cancer is premature death. The cumulative mortality 30 years after diagnosis is close to 20%.⁶ During the first 15 years after diagnosis, excess mortality is mainly due to the primary cancer. As the length of follow-up increases further, secondary malignant neoplasms (SMNs), cardiac/circulatory, and pulmonary diseases become the main causes of late mortality, with 77% of excess deaths beyond 45 years from diagnosis being due to SMNs and circulatory disease.⁷ The standardized mortality ratio (SMR) ranges from 8.3 to 10.8. The SMR decreases over time but 45 years after diagnosis is still three-fold higher than general population. Exposure to RT, alkylating agents or epipodophyllotoxins carries the greatest relative risks (RRs) for late mortality. It is reasonable to believe that patients treated with modern, more tailored protocols will have a reduced risk of late mortality in comparison with patients diagnosed many decades ago.

dopo la diagnosi l'eccesso di mortalità è dovuto principalmente al tumore primitivo. Con l'allungarsi del follow-up, le neoplasie maligne secondarie e le malattie cardiocircolatorie e polmonari diventano la causa principale di mortalità tardiva, con il 77% delle morti in eccesso oltre i 45 anni dalla diagnosi dovute a malattie circolatorie e tumori maligni secondari.⁷ Il rapporto di mortalità standardizzato va da 8,3 a 10,8 e decresce col passare del tempo, ma a 45 anni dalla diagnosi è ancora triplo rispetto alla popolazione generale. L'esposizione a radioterapia, alchilanti o epipodofillotossine comporta il maggior rischio relativo (RR) di mortalità tardiva. Si ha comunque ragione di credere che i pazienti trattati con protocolli moderni e più personalizzati avranno un rischio di mortalità tardiva inferiore rispetto a quelli diagnosticati con tumore molti decenni fa.

Tumori maligni secondari

Diversi studi hanno dimostrato che i sopravvissuti a tumore infantile hanno un rischio aumentato di sviluppare neoplasie maligne secondarie.^{1,8} Sebbene l'RR sia 5-10, in valori assoluti il rischio individuale è basso ed è stimato nell'ordine di 1-3 tumori aggiuntivi ogni 1.000 persone all'anno.⁷ Se il follow-up è esteso a 20 anni dalla diagnosi, il rischio cumulativo è fra il 3% e il 7%. Il rischio è maggiore nei soggetti guariti da un tumore con componente ereditaria, quali per esempio quelli con retinoblastoma bilaterale, o affetti dalla sindrome di Li-Fraumeni che determina una predisposizione ereditaria allo sviluppo di tumori. Le neoplasie maligne secondarie più comunemente osservate nei soggetti guariti da tumore pediatrico sono: tumori della mammella, sarcomi dell'osso e dei tessuti molli, tumori dell'SNC e tumori della tiroide. Il periodo di latenza fra il primo tumore maligno e il secondo varia ampiamente, con una media di 12 anni. La latenza media per le leucemie secondarie è di 5 anni,⁹ per il tumore della mammella è 17 anni, mentre per i tumori gastrointestinali è di 18 anni. La radioterapia resta il fattore di rischio principale nello sviluppo di tumori secondari maligni, mentre tra i farmaci citotossici gli alchilanti e le epipodofillotossine sono quelli più comunemente coinvolti.

Neurologia/neuropsicologia

La tossicità neurologica a lungo termine è l'evento avverso tardivo più comunemente riportato in coorti di adulti trattati per tumore in età infantile, essendo presente nel 27% dei guariti, con un rischio relativo di 3,3 paragonato al gruppo di controllo costituito dai loro fratelli.³ I sopravvissuti a tumori dell'SNC presentano il rischio maggiore, seguiti dai guariti da linfoma di Hodgkin o da leucemia acuta. Esistono differenti quadri clinici di tossicità dell'SNC con un'ampia varietà di conseguenze cliniche, alcune potenzialmente mortali o che possono compromettere in modo grave la qualità di vita dei sopravvissuti. Tra queste vanno ricordate la leucoencefalopatia, la vasculopatia, la necrosi post-attinica, la mielopatia e i tumori secondari dell'SNC.

Second malignancies

Several studies have shown that CCS have an increased risk of developing SMNs.^{1,8} Although the RR is 5-10, in absolute numbers the individual risk is low, ranging from 1-3 additional cancers per 1,000 person-years.⁷ After 20 years follow-up the cumulative risk is 3-7%. The risk is higher in survivors of tumour with an hereditary component as those with bilateral retinoblastoma, or sarcomas developing in subjects with the familial Li-Fraumeni syndrome or other similar syndromes. The commonest SMNs are breast cancer, bone and soft tissue sarcoma, CNS-tumours and thyroid cancer. The latent period varies greatly with an average 12 years between first and second malignancies. The average latency for leukaemia is 5 years,⁹ 17 years for breast cancer and 18 years for gastrointestinal tumours. RT is the main risk factor for developing SMNs, whilst alkylating agents and epipodophylotoxins are the most commonly implicated cytotoxic drugs.

Neurology

Long-term neurological toxicity is the commonest late adverse event reported in some large CCS cohorts, occurring in 27% of survivors, with an RR of 3.3 compared to the sibling control group.³ Survivors of CNS-tumours are at the highest risk, followed by survivors of Hodgkin disease or acute leukaemia. There are several manifestations of CNS toxicity, including leucoencephalopathy, vasculopathy, radiation necrosis, myelopathy, and secondary CNS tumours, with a wide variety of clinical sequelae threatening life or greatly impairing the survivor's quality of life.

Endocrine

Endocrine complications are the second commonest group of chronic conditions in CCS, occurring in 20-50% of survivors followed into adulthood.³⁻⁵ They include hypothalamo-pituitary, thyroid and gonadal dysfunction, bone disease, and metabolic disorders.

Sequelae may be associated both with the tumour type and location, and with treatment. In addition to the effects of surgery or direct endocrine gland involvement by the malignancy, both RT or chemotherapy may increase the risk of endocrine complications. Survivors treated with RT to the head, neck or pelvis, those treated with total body irradiation (TBI) or with alkylating agents, are at increased risk.

■ **GH deficiency:** *It is the most common anterior pituitary deficiency observed after CRT. It may become manifest after a standard cranial radiotherapy (CRT) dose ≥ 18 Gy; after >24 Gy the deficiency usually becomes manifest within 5 years, while for doses in the range of 18-24 Gy the deficiency may become manifest after 10-15 years.¹⁰ The risk should be considered lifelong.*

■ **Gonadotropins:** *Precocious puberty has been associated with radiation doses to the hypothalamo-pituitary axis as low as those given for CNS prophylactic treatment in ALL (range 18-24 Gy), in particular in females treated at a younger age.⁵*

Sistema endocrino

Le complicanze endocrine sono il secondo gruppo più frequente di malattie croniche osservate nei soggetti guariti da tumore pediatrico, essendo presenti nel 20%-50% dei pazienti seguiti fino all'età adulta.³⁻⁵ In questo gruppo sono incluse disfunzioni dell'ipotalamo, dell'ipofisi, della tiroide e delle gonadi, malattie delle ossa e disordini del metabolismo.

Le conseguenze possono essere associate al tipo e alla sede del tumore, nonché ai trattamenti ricevuti. Oltre agli effetti della chirurgia o al coinvolgimento diretto delle ghiandole endocrine nell'area tumorale, esiste la possibilità che la radioterapia o la chemioterapia aumentino il rischio di complicazioni endocrine. Il rischio più alto è nei soggetti trattati con radioterapia cranica, al collo o alle pelvi e in quelli sottoposti a irradiazione corporea totale (TBI) o trattati con alchilanti.

■ **Deficit di ormone della crescita:** è il più comune deficit ipofisiario anteriore più comunemente osservato dopo trattamento con radioterapia cranica (RTC). Può manifestarsi dopo una radioterapia standard con dose ≥ 18 Gy. Dopo dosi >24 Gy il deficit compare solitamente entro 5 anni, mentre per dosi comprese fra 18 e 24 Gy può presentarsi dopo 10-15 anni.¹⁰ Nei pazienti irradiati il rischio di deficit è da considerarsi permanente.

■ **Gonadotropine:** la pubertà precoce è stata associata a dosi di radiazione all'asse ipotalamo-ipofisiario, simili a quelle usate per la profilassi dell'SNC nei pazienti con LLA (range 18-24 Gy). Le femmine sottoposte a trattamento in giovane età sono a maggior rischio.⁵

■ **Ovaio:** nelle femmine l'insufficienza delle cellule germinali e la perdita delle funzioni endocrine dell'ovaio si manifestano contemporaneamente.¹¹ Ciò può essere dovuto sia alla radioterapia in zona pelvica, addominale o spinale, sia alla chemioterapia con alchilanti. L'età al trattamento è un importante predittore dell'insufficienza ovarica, poiché le femmine trattate in età molto giovane hanno meno probabilità di svilupparla, verosimilmente a causa dell'elevato numero di follicoli primordiali presenti nel momento delle cure. Nelle donne sottoposte a radioterapia pelvica o addominale in età pediatrica si dovrebbe valutare la morfologia uterina per stimare le probabilità di un corretto impianto embrionale e di un completo sviluppo del feto.

■ **Testicolo:** il testicolo è sensibile sia alla chemioterapia sia alla radioterapia. Per quanto riguarda gli agenti chemioterapici, le dosi cumulative di alchilanti e la tempistica del trattamento influenzano il rischio di oligo-azoospermia.¹² Per la radioterapia, si stima che danni all'epitelio germinale si verificano dopo una dose testicolare $<1,2$ Gy, somministrata come radioterapia testicolare diretta, radioterapia addominale o spinale oppure a Y rovesciata nel caso di malattia di Hodgkin. Le cellule di Leydig sono molto più radioresistenti e soltanto dosi >20 Gy (per pazienti in età prepuberale) o >30 Gy (per individui in età postpuberale) possono determinare un ipogonadismo primitivo completo. Al contrario

■ **Ovary:** *Germ cell failure and loss of ovarian endocrine function occur concomitantly in females.¹¹ They may be due either to pelvic, abdominal, or spinal RT, TBI, or alkylating agent chemotherapy. Age at treatment is important in predicting ovarian failure, since females treated at a younger age are less likely to develop ovarian failure, probably because of a higher number of primordial follicles at the time of treatment.*

Uterine morphology should be evaluated in females treated with pelvic or abdominal RT, to assess the likelihood of embryonal implantation or completion of foetal development.

■ **Testis:** *The testis is sensitive both to chemotherapy and RT. Among chemotherapeutic agents, cumulative doses of alkylating agents and timing of treatment influence the risk of oligo/azoospermia.¹² Damage to germinal epithelium is estimated to occur after a testicular dose <1.2 Gy either as direct testicular RT or during abdominal or spinal RT or an inverted Y field for Hodgkin disease (HD) treatment. Leydig cells are much more radioresistant and only doses >20 Gy (prepubertal patients) or >30 Gy (postpubertal individuals) may result in complete primary hypogonadism. In contrast to females, age at treatment has minimal impact on testicular function.*

■ **Thyroid:** *The thyroid gland is sensitive to RT given either externally to the neck or targeted via thyroid metabolism. The functional changes after external beam RT usually occur by 6 months after RT, but may only become evident up to 20 years later, and comprise clinical or subclinical hypothyroidism, with a combined incidence of 20-30%.¹³ The morphological changes consist of benign lesions, primarily adenomas, and malignant lesions, with an average 6-fold increased risk compared to the normal population. The effect of RT on the thyroid gland is dose- and age-dependent, with younger children at higher risk. A linear relationship with RT doses and late thyroid complications has been observed, but after doses >30 Gy the cancer risk decreases, probably because of a cell-killing effect.*

Metabolic syndrome

The metabolic syndrome (MS) is characterized by a clustering of hypertension, dyslipidaemia, type 2 diabetes or preclinical conditions, and obesity. This condition is associated with a pro-inflammatory and pro-thrombotic state that may lead to atherogenic dyslipidaemia. There is evidence that survivors exposed to CRT, prolonged steroid treatment, total body or abdominal irradiation, and those with hypogonadism or limitations in physical performance are at increased risk of glucose intolerance and MS.¹⁴

Cardiac

CCS are 5-15 times more likely to experience heart disease than their siblings.^{3,5,15} The major risk factors are treatment with anthracyclines and/or RT to the heart, although vinca alkaloids and alkylating agents have also been implicated in cardiovascular complications. Other risk factors are young age at treatment, female gender, and length of follow-up.

di quello che accade nelle femmine, l'età del trattamento ha un impatto minimo sulla funzione testicolare.

■ **Tiroide:** la ghiandola tiroidea è sensibile sia alla radioterapia al collo sia alla radioterapia metabolica. I cambiamenti funzionali avvengono di solito entro 6 mesi dal trattamento, ma possono risultare evidenti anche 20 anni dopo con un'incidenza combinata di ipotiroidismo clinico e subclinico del 20%-30%.¹³ I cambiamenti morfologici consistono in lesioni benigne, soprattutto adenomi, e lesioni maligne, con un RR in media aumentato di 6 volte rispetto alla popolazione normale. L'effetto della radioterapia sulla tiroide dipende dal dosaggio e dall'età al trattamento e il rischio cresce al decrescere dell'età. È stata osservata una relazione lineare fra dosaggio della radioterapia e complicanze tardive tiroidee, ma dopo una dose >30 Gy il rischio di tumore decresce, probabilmente a causa di un effetto di *killing* sulle cellule.

Sindrome metabolica

La sindrome metabolica (SM) è caratterizzata dall'associazione di ipertensione, dislipidemia, diabete di tipo 2 conclamato o in fase preclinica e obesità. Tale sindrome è associata a stati proinfiammatori e protrombotici che possono portare a dislipidemia aterogenica. È provato che i soggetti sottoposti a radioterapia cranica, addominale o TBI, a trattamento prolungato con steroidi così come quelli affetti da ipogonadismo o con attività fisica limitata hanno un rischio aumentato di SM e intolleranza glucidica.¹⁴

Sistema cardiocircolatorio

In confronto ai propri fratelli o sorelle, i soggetti guariti da tumore pediatrico hanno una probabilità tra 5 e 15 volte superiore di sviluppare una cardiopatia.^{5,3,15} I maggiori fattori di rischio sono il trattamento con antracicline e/o radioterapia al cuore, sebbene anche gli alcaloidi della Vinca e gli alchilanti siano stati annoverati fra le possibili cause delle complicanze cardiovascolari. Altri fattori di rischio sono la giovane età al trattamento, il genere femminile e la durata del follow-up. La radioterapia al cuore è il maggiore fattore di rischio per malattie cardiovascolari che si manifestano come coronopatia, infarto del miocardio, pericarditi e anomalie valvolari.

Sistema polmonare

Malattie croniche polmonari sono state descritte nel 12% circa dei guariti, per un rischio relativo di 2,8.^{3,5} Può manifestarsi una pneumopatia sia restrittiva sia ostruttiva, mentre precedenti infezioni del tratto respiratorio inferiore possono causare bronchiectasie.

Sistema renale

La nefrotossicità è dovuta a danni glomerulari e/o tubulari. Insufficienza renale o necessità di dialisi sono complicanze tardive non comuni, ma gravi, che si verificano in meno

RT to the heart is a major risk factor for cardiovascular disease in the form of coronary artery disease, myocardial infarction, pericardial disease, and valvular abnormalities.

Pulmonary

Chronic pulmonary health conditions have been reported in up to about 12% of survivors for a RR of 2.8.³⁻⁵ Both restrictive and obstructive lung disease may occur, whilst bronchiectasis may result from previous lower respiratory tract infections.

Renal

Nephrotoxicity may be due to glomerular or tubular damage, or both. Renal failure or the requirement for dialysis is an uncommon but serious late complication, occurring in <1%, but with a RR estimated at about 8.^{3,16} The main risk factors for nephrotoxicity are the specific chemotherapy drugs received. Ifosfamide nephrotoxicity is commoner in patients treated with a cumulative dose >80g/m². Platinum nephrotoxicity is commoner in children treated with a higher cisplatin dose rate (>40mg/m²/day) or higher cumulative carboplatin doses, and those treated at an older age.

Auditory

Chronic hearing loss occurs in about 2% of CCS, with higher frequency observed among CNS tumour survivors.³⁻⁵ The consequences of deafness in children include delayed speech development and impaired educational/social functioning, especially in younger children. The major cause of deafness in survivors of childhood malignancy is platinum chemotherapy. Both higher cumulative cisplatin dose and younger age at treatment predict a higher risk of deafness, with a total dose >400mg/m² and age <5 years associated with development of bilateral sensorineural hearing loss in 40% of children.

Craniofacial/Dental complications

Craniofacial and dental complications are more prevalent in patients treated at a young age. The most important risk factor is RT to the face or brain. RT to the growing skull and face will lead to hypoplasia of the irradiated area; the younger the child and the higher the RT dose, the more pronounced the growth impairment. As normal growth occurs, the deformity becomes progressively more pronounced.

Skeleton

The most evident effect on linear growth is that of RT when given before bone maturation has completed. Bone irradiation >20 Gy, especially when including long bone growth plates, leads to reduced bone growth and potentially asymmetric limb growth. If the spine is involved in the radiation field, vertebral bodies will display impaired growth, leading to a reduced final height with disproportion between standing and sitting height. Scoliosis may result from soft tissue fibrosis secondary to RT to paravertebral tissues/organs.

dell'1% dei casi, ma con un rischio relativo di circa 8.^{3,16} I principali fattori di rischio per la nefrotossicità sono alcuni farmaci chemioterapici. La nefrotossicità da ifosfamide è più comune in pazienti che hanno ricevuto una dose cumulativa >80 g/m². La nefrotossicità da platino è più comune in bambini trattati con cisplatino ad alto dosaggio (>40 mg/m²/giorno) o con alte dosi cumulative di carboplatino. Inoltre il rischio aumenta all'aumentare dell'età.

Sistema uditivo

Un'ipoacusia cronica si manifesta in circa il 2% dei sopravvissuti a tumore pediatrico, con la più alta frequenza osservata fra i guariti da tumore dell'SNC.³⁻⁵ Nei bambini, in particolare in quelli più piccoli, le conseguenze principali della sordità sono un ritardo nello sviluppo del linguaggio e la compromissione delle competenze didattiche e sociali. Nei soggetti trattati per tumore pediatrico, la principale causa di sordità è la chemioterapia con derivati del platino. Sia l'alta dose cumulativa di cisplatino ricevuta sia la giovane età al trattamento sono predittori di un rischio aumentato di sordità. Una dose totale >400 mg/m² e un'età <5 anni sono associate allo sviluppo di ipoacusia neurosensoriale bilaterale nel 40% dei bambini.

Complicanze craniofacciali/dentali

Le complicanze a livello craniofacciale e dentale prevalgono nei pazienti curati in giovane età. Il fattore di rischio più importante è la radioterapia cranica o al viso; infatti, se tale cura è somministrata nel momento in cui il cranio e il viso sono ancora in fase di sviluppo, si determina un'ipoplasia nella zona d'irradiazione. Durante la normale crescita, tale deformità apparirà sempre più pronunciata. Pertanto, minore è l'età del bambino e più alta la dose d'irradiazione, maggiore sarà la compromissione.

Apparato scheletrico

L'effetto più evidente sulla crescita lineare si ha quando la radioterapia viene somministrata prima della completa maturazione ossea. Un'irra-

Avascular necrosis of bone (AVN) may occur either during or after therapy,³⁻⁵ particularly with RT and/or prolonged steroid treatment, and usually affects joints in long bones, causing pain and functional impairment.

Survivors of haematopoietic stem cell transplant (HSCT)

Survivors of HSCT are at particularly high risk of late adverse complications, with >90% suffering from at least one and >70% from at least three chronic conditions.¹⁷ Patients conditioned with TBI are at the highest risk of late toxicity, and high-dose conditioning chemotherapy is an additional potent risk factor. Additive and potentially synergistic damage results from numerous other factors, including previous treatment given before transplant, the development of other serious complications after HSCT, potentially toxic supportive care drugs, and especially chronic GvHD which may affect any organ, tissue, or body system. Chronic GvHD occurs in up to 30% of HSCT patients, with multiple potential sequelae including organ and tissue damage, as well as functional impairment and the potential adverse effects of immunosuppressive drugs.

Surgical

Surgical complications and late physical effects may be obvious, and although the quality of life of these patients in domains other than physical functioning may be rated as high as that in controls, there is a life-long need for many patients to have continued contact with health services, e.g., for prosthetic reasons or for post-surgical complications.

Survivorship

CCS may also suffer psychological or social consequences that interfere with their quality of life (QoL), comprising elements of physical, functional, social, and psychological health.¹⁸



diagnosi scheletrica >20 Gy, in particolare se la zona comprende la cartilagine di accrescimento, porta a una ridotta crescita ossea e a una potenziale asimmetria nella crescita degli arti. Se la zona d'irradiazione comprende la spina dorsale, i corpi vertebrali avranno una compromissione della crescita, che porta a una minor altezza finale, con una sproporzione fra l'altezza in posizione eretta e quella in posizione seduta. Dopo radioterapia a organi o tessuti paravertebrali, si può anche avere scoliosi dovuta a fibrosi secondaria dei tessuti molli. La necrosi avascolare delle ossa solitamente colpisce le articolazioni delle ossa lunghe, causando dolore e compromissione funzionale. Può comparire sia durante la terapia sia dopo,³⁻⁵ in particolare se a base di radioterapia e/o trattamento prolungato con steroidi.

Guariti dopo trapianto di cellule staminali ematopoietiche (TCSE)

I guariti dopo trapianto di cellule staminali ematopoietiche hanno un rischio particolarmente elevato di complicanze tardive avverse, con più del 90% delle persone che soffrono di almeno una patologia cronica e più del 70% che ne presentano almeno 3.¹⁷ I pazienti sottoposti a irradiazione corporea totale hanno il maggiore rischio di tossicità tardiva; dosaggi elevati di chemioterapia costituiscono un ulteriore grande fattore di rischio. Danni addizionali e potenziali sinergie negative derivano da numerosi altri fattori, quali i trattamenti cui è stato sottoposto il paziente prima del trapianto, lo sviluppo di altre complicazioni dopo il trapianto, la somministrazione di farmaci per terapia di supporto, in particolare quelli per la cosiddetta «malattia da trapianto contro l'ospite» (GvHD) cronica, che può colpire qualsiasi organo, tessuto o sistema. Nei pazienti che hanno subito TCSE da donatore allogenico, la GvHD cronica si manifesta in una percentuale che arriva fino al 30%, con potenziali conseguenze differenti, quali danni a organi e tessuti e potenziali effetti avversi dovuti ai farmaci immunosoppressori.

Chirurgia

Le complicanze e gli effetti fisici tardivi a seguito di intervento chirurgico possono essere ovvi, e sebbene la qualità di vita di tali pazienti negli ambiti che esulano dalle abilità fisiche possa essere giudicata pari a quella del gruppo di controllo, molti pazienti hanno la necessità di mantenere il contatto con i servizi sanitari per tutta la vita, per esempio per assistenza protesica o per complicanze postchirurgiche.

Qualità di vita

I sopravvissuti a tumore diagnosticato in età pediatrica possono anche avere conseguenze a livello psicologico o sociale che incidono sulla loro qualità di vita (QoL), nel senso della salute psicofisica, funzionale e sociale.¹⁸

Queste persone possono vivere esperienze contrastanti: da una parte l'esperienza della malattia li porta ad apprezzare

Survivors may go through contrasting experiences: on the one hand enhancing their appreciation of life (post-traumatic growth) by promoting maturity and resilience, while at the same time increasing vulnerability because of the previous cancer history or the presence of chronic health conditions (post-traumatic stress). The term «Damocles syndrome» has been used to illustrate their psychological condition of aiming to achieve full integration as active members of the society whilst living with the fear that possible treatment complications may interfere with their aspirations.²

QoL may also be affected by the level of integration into society as measured by the survivors' probability (compared to age and sex-matched general population peers), of securing employment, health insurance, or of marrying. It is important that the general public recognises and accepts the reality of cure of childhood cancer, and ensures that survivors have equal access to education, jobs, insurance, and medical care.

The future

Long-term follow-up (LTFU) of CCS is essential to increase knowledge about specific groups at higher risk of long-term morbidity and mortality, identify unrecognized LAEs and improve patient care. A major concern is that chronic LAEs may increase in frequency and severity with time, and interact adversely with the normal ageing process, resulting in increasing and clinically significant impairment of vital organ systems during adulthood at a younger age than normal, and an increased risk of premature major illness or death. This highlights the important need to develop effective models of LTFU care which will optimize efficient use of health service resources to deliver maximal benefit to survivors. LTFU should be lifelong, and transition programs should be organized for the critical entry into adult healthcare. LTFU care should also be tailored to each survivor based on type and dosage of treatment received, age at treatment and at follow-up. Survivors should be able to decide if, when, and where they would like their follow-up to be conducted, and the treating centre should be able to respond to any queries that may arise over time.

di più la vita (crescita post-traumatica), favorendo maturità e resilienza, ma allo stesso tempo aumenta la loro vulnerabilità, a causa del loro vissuto di malati di cancro o della presenza di malattie croniche (stress post-traumatico). Il termine «sindrome di Damocle» viene usato per descrivere la situazione psicologica di chi cerca di raggiungere la piena integrazione come membro attivo della società mentre convive con la paura che possibili complicanze dovute alle cure possano interferire con le sue aspirazioni.²

La qualità di vita può anche essere condizionata dal livello d'integrazione nella società come valutato dalla probabilità dei guariti (paragonata a coetanei di uguale età e genere nella popolazione generale) di ottenere un posto di lavoro, di avere un'assicurazione sanitaria e di sposarsi. E' importante che la realtà della grande possibilità di guarigione da tumore pediatrico venga riconosciuta e accettata e che ci si assicuri che coloro che sono sopravvissuti abbiano pari possibilità di accesso a istruzione, lavoro, assicurazione sanitaria e cure mediche.

Il futuro

Il follow-up a lungo termine di chi ha avuto un tumore in età pediatrica è indispensabile per accrescere le conoscenze su gruppi specifici ad alto rischio di morbidità e mortalità a lungo termine, identificare gli eventi avversi tardivi non ancora riconosciuti e migliorare le cure per i nuovi pazienti. Un motivo di preoccupazione è dettato dal fatto che la tossicità cronica a distanza possa aumentare di frequenza e gravità con il passare del tempo e che, interagendo negativamente con il normale processo di invecchiamento, porti a un deterioramento clinicamente significativo di organi e sistemi vitali a un'età più bassa rispetto a quella in cui solitamente tali sintomi appaiono. Tutto ciò dimostra la necessità di sviluppare modelli efficaci di sistemi di follow-up a lungo termine che possano ottimizzare l'uso efficiente delle risorse del servizio sanitario per dare i maggiori benefici possibili ai sopravvissuti a tumore in età pediatrica. Il follow-up a lungo termine deve durare per tutta la vita ed è necessario mettere a punto programmi di transizione per quell'età critica che porta all'accesso alle cure mediche dedicate all'età adulta. E' inoltre necessario creare sistemi di follow-up a lungo termine su misura per ogni paziente, che considerino il tipo e il dosaggio del trattamento ricevuti, l'età al trattamento e l'età al follow-up. Alle persone guarite da tumore pediatrico si deve lasciare la possibilità di decidere se, quando e come portare avanti il follow-up; il centro medico in cui sono stati trattati deve organizzarsi per poter rispondere a qualunque domanda possa sorgere in questi soggetti anche a distanza di tempo.

BIBLIOGRAFIA/REFERENCES

- Olsen JH, Moller T, Anderson H et al. Lifelong cancer incidence in 47,697 patients treated for childhood cancer in the Nordic countries. *J Natl Cancer Inst* 2009;101(11):806-13.
- Haupt R, Spinetta JJ, Ban I et al; International Berlin-Frankfurt-Münster Study Group Early and Late Toxicity Educational Committee (I-BFM-SG ELTEC). Long term survivors of childhood cancer: cure and care. The Erice statement. *Eur J Cancer* 2007;43(12):1778-80.
- Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA et al; Childhood Cancer Survivor Study. Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer. *N Engl J Med* 2006;355(15):1572-82.
- Geenen MM, Cardous-Ubbink MC, Kremer LCM et al. Medical assessment of adverse health outcomes in long-term survivors of childhood cancer. *JAMA* 2007;297(24):2705-15.
- Diller L, Chow EJ, Gurney JG et al. Chronic disease in the Childhood Cancer Survivor Study cohort: a review of published findings. *J Clin Oncol* 2009;27(14):2339-55.
- Armstrong GT, Liu Q, Yasui Y et al. Late mortality among 5-year survivors of childhood cancer: a summary from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* 2009;27(14):2328-38.
- Reulen RC, Winter DL, Frobisher C et al. Long-term cause-specific mortality among survivors of childhood cancer. *JAMA* 2010;304(2):172-9.
- Friedman DL, Whitton J, Leisenring W et al. Subsequent neoplasms in 5-year survivors of childhood cancer: the Childhood Cancer Survivor Study. *J Natl Cancer Inst* 2010;102(14):1083-95.
- Bhatia S, Sather HN, Pabustan OB, Trigg ME, Gaynon PS, Robison LL. Low incidence of second neoplasms among children diagnosed with acute lymphoblastic leukemia after 1983. *Blood* 2002;99(12):4257-64.
- Mulder RL, Kremer LC, van Santen HM et al. Prevalence and risk factors of radiation-induced growth hormone deficiency in childhood cancer survivors: a systematic review. *Cancer Treat Rev* 2009;35(7):616-32.
- Sklar CA, Mertens AC, Mitby P et al. Premature menopause in survivors of childhood cancer: a report from the childhood cancer survivor study. *J Natl Cancer Inst* 2006;98(13):890-6.
- Ridola V, Fawaz O, Aubier F et al. Testicular function of survivors of childhood cancer: a comparative study between ifosfamide- and cyclophosphamide-based regimens. *Eur J Cancer* 2009;45(5):814-8.
- Massimino M, Gandola L, Mattavelli F et al. Radiation-induced thyroid changes: a retrospective and a prospective view. *Eur J Cancer* 2009;45(14):2546-51.
- Siviero-Miachon AA, Spinola-Castro AM, Guerra-Junior G. Detection of metabolic syndrome features among childhood cancer survivors: a target to prevent disease. *Vasc Health Risk Manag* 2008;4(4):825-36.
- Mulrooney DA, Yeazel MW, Kawashima T et al. Cardiac outcomes in a cohort of adult survivors of childhood and adolescent cancer: retrospective analysis of the Childhood Cancer Survivor Study cohort. *BMJ* 2009;339:b4606.
- Skinner R. Nephrotoxicity – what do we know and what don't we know? *J Pediatr Hematol Oncol* 2011;33(2):128-34.
- Bhatia S, Davies SM, Scott Baker K, Pulsipher MA, Hansen JA. NCI, NHLBI first international consensus conference on late effects after pediatric hematopoietic cell transplantation: etiology and pathogenesis of late effects after HCT performed in childhood – methodologic challenges. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011;17(10):1428-35.
- Langeveld NE, Grootenhuys MA, Voûte PA, de Haan RJ, van den Bos C. Quality of life, self-esteem and worries in young adult survivors of childhood cancer. *Psychooncology* 2004;13(12):867-81.

Capitolo 3.6

Aspetti psicologici: non per tutti lo stesso percorso

Psychological aspects: there is no one-fit-all model

Marina Bertolotti

SC Oncoematologia pediatrica e centro trapianti, AO Città della salute e della scienza, Torino

I successi terapeutici in oncoematologia pediatrica hanno indotto ormai da anni una crescita di attenzione alla qualità della vita (QoL) di bambini e ragazzi guariti da neoplasia. La letteratura evidenzia come, allo stato attuale, i risultati degli studi sulla QoL nei bambini sopravvissuti al cancro siano contraddittori.¹⁻⁴ Mentre un certo numero di studi ha riportato esiti avversi,⁵⁻⁹ altri hanno concluso che QoL¹⁰⁻¹² e adattamento psicosociale^{13,14} sono soddisfacenti per la maggior parte dei guariti. Alcuni studi hanno evidenziato come la prevalenza della depressione in sopravvissuti a tumori infantili sia simile a quella dei gruppi-controllo sani.¹⁵ I risultati contrastanti di studi QoL in bambini affetti da cancro possono essere parzialmente spiegati con le differenti diagnosi nelle popolazioni in studio, il periodo trascorso dal momento della diagnosi, i metodi e la diversità degli strumenti di valutazione. Particolare interesse ha suscitato negli ultimi anni il tema della resilienza in campo oncologico pediatrico,^{16,17} ma si è lontani dall'aver certezze: la resilienza è innata o si acquisisce? Possiamo davvero pensare che l'esperienza di malattia potenzialmente mortale in età evolutiva renda tutti, o la maggioranza, più forti e maggiormente in grado di riorganizzarsi la vita? Recenti dati epidemiologici riguardanti matrimoni e figli di ex pazienti oncologici pediatrici evidenziano come questi si sposino o convivano e abbiano figli in misura inferiore alla popolazione generale^{18,19} e la compromissione o meno della QoL si correli con istologia, genere e età di insorgenza.²⁰ Sono pochi gli studi sull'assetto strettamente emotivo a distanza; gli ex pazienti che tornano dopo anni in consultazione psicologica presso il centro dove sono stati curati precedentemente sono una minoranza (ma è noto che la maggioranza sceglierebbe di farsi seguire in altre sedi o strutture per adulti oppure private). L'esperienza clinica, tuttavia,²¹⁻²³ evidenzia come non esista un unico percorso emotivo verso la guarigione e l'età adulta e come possiamo rintracciare diversi esiti (anche positivi) o effetti collaterali a distanza anche dal punto di vista psicologico. D'altra parte l'intero percorso di crescita varia in rapporto alle caratteristiche del mondo interno di

Successful treatment in childhood onco-haematology has led to greater attention to the quality of life (QoL) of childhood cancer survivors.

Studies of QoL in cancer survivors published in the scientific literature are highly contradictory.¹⁻⁴ In fact, a number of studies report an excess of adverse events,⁵⁻⁹ others show that QoL¹⁰⁻¹² and psychosocial adaptation^{13,14} are satisfactory for most survivors. Some studies show that rates of depression in childhood cancer survivors are similar to rates in healthy control groups.¹⁵ Different cancer types of the patients studied, time since diagnosis, study design, and diverse assessing tools partly explain conflicting results. In recent years, resilience has been the subject of much interest in the field of childhood cancer.^{16,17} However, even here we are still a way from having any robust data to answer the following questions: is resilience innate or is it acquired? Is it proven that having a potentially fatal disease in childhood makes survivors, or the majority of them, stronger and prone to actively engage in social life with a positive attitude? Recent epidemiological studies show that former childhood cancer patients have significantly lower marriage rates and fewer children compared to their unaffected peers;^{18,19} moreover, a poor QoL score is associated with cancer type, sex, and age at onset.²⁰

Few studies investigated emotional health in the long term, and too few patients continue to attend psychological consultations centres attached to the treatment centres years after remission, although most of them, given the possibility, would choose to be followed at other clinics for adults. Nevertheless, our experience, limited to those who do keep referring to our centre, shows that there is no single emotional path to follow to reach psychological healing and adulthood,²¹⁻²³ outcomes are diverse (positive and negative) and psychological side effects may occur long after cancer treatment. Stages in growing up vary according to the characteristics of each patient's internal world and the quality of their relationship with others. An important determinant of future quality of life – including the child's emotional attitude – is the interaction of bio-psychosocial factors and health care, from disease onset continuing

ciascuno, oltre alla qualità delle relazioni esterne. A determinare la qualità futura della vita, anche emotiva, del bambino ammalato è l'interazione di fattori bio-psico-sociali e assistenziali che si incontrano durante tutto il percorso di cura²⁴ che agisce a partire dall'esordio della patologia, definendone la complessità. Determinante è la fase di crescita in cui l'individuo si trova all'insorgenza della malattia, la qualità delle difese che può mettere in campo a fronte dell'angoscia di morte e la possibilità di elaborare precocemente l'esperienza che sta vivendo. L'esperienza di malattia, accompagnata dall'angoscia della perdita di sé e dei propri legami significativi,^{25,26} comporta infatti la necessità di elaborare un lutto, quello della propria integrità, a volte della propria identità, dei legami che possono cambiare o implicare separazioni. La malattia costringe l'individuo a fare i conti con la separazione e la perdita che sono parte integrante dell'esperienza umana universale, a rivedere la realtà dei valori e delle relazioni, sfatando le comuni premesse, false ma funzionali, di eternità e indissolubilità: in questo senso può certamente rappresentare una grande occasione di maturazione (numerose le testimonianze degli adolescenti) e crescita. Tuttavia, in età evolutiva, soprattutto in epoche precoci, l'individuo non sempre (o non ancora) è dotato di un corredo emotivo e cognitivo tale da consentire un esame di realtà costruttivo. La possibilità di un sostegno psicologico precoce, come evidenziato in modo concorde dalla letteratura, può avviare un percorso in cui l'esperienza di malattia sia inscrivibile, evitando incastamenti, blocchi o disarmonie evolutive. Esiste comunque una sorta di «finestra temporale» alla quale si affacciano i contenuti emotivi elaborabili; essa ha, per così dire, una scadenza. Passato quel tempo, difficilmente troveremo nei pazienti altrettanta disponibilità al lavoro psicologico; parimenti, specie con soggetti adolescenti, dovremo attendere l'apertura di quella finestra che, se forzata, rischia di chiudersi a lungo o per sempre.

In assenza di elementi di realtà (esiti importanti funzionali e/o estetici, elevato rischio di ricaduta), la considerazione che il paziente guarito ha di se stesso ha dunque radici lontane, riconducibili anche a tutto il percorso di malattia fin dal suo esordio. Generalmente, tanto più gli aspetti soggettivi, relazionali, assistenziali e sociali si sono presentati come favorenti una normale crescita ed evoluzione mentale, tanto più i ragazzi potranno viverli come individui che hanno affrontato una terribile esperienza di malattia, che fa inevitabilmente parte della loro storia, ma che non impedisce un cambiamento né nuovi investimenti nella vita.

Viceversa, se questi elementi si sono presentati come sfavorevoli, ostacolando l'evoluzione mentale, l'individuo tenderà a rimanere ancorato a un'esperienza immutabile, a sentirsi, per così dire, segnato a vita, perseguitato da un male incurabile, sempre in agguato: tutte le nuove esperienze saranno filtrate da un'ansia sottostante permanente.

Già alla sospensione della terapia i ragazzi possono avere at-

throughout cancer treatment determining the complexity.²⁴ The individual's stage of growth at the time of onset of the disease, the quality of the defences the individual is able to muster when facing the anxiety of death, and the possibility of precociously processing what the patient is going through are all fundamental. The experience of disease, together with anxiety over losing oneself and one's most meaningful ties,^{25,26} means having to cope with bereavement over the loss of one's integrity, and sometimes even one's identity, and changing relationships. Disease forces the individual to deal with separation and loss, both integral parts of human experience, and reconsider the reality of values and relationships, debunking those false but functional givens of eternity and indissolubility: all these factors may represent a huge opportunity for maturation (attested to by a number of adolescents) and growth. However, in childhood, particularly at a very young age, an individual does not always (or not yet) have the emotional or cognitive skills needed to constructively analyze reality. Various reports have highlighted how early psychological help may start a pathway in which experience of cancer is inscribable, avoiding encystments, blocks, or developmental disharmony. There is, however, a sort of time window in which emotive contents can be processed, and which has, as it were, an expiration date. Once that time has gone, it is very hard to find patients open to psychological help. Also, especially with adolescents, we have to wait for that window to be opened, because if we try to force an opening, the window may not open for a long time, or even stay closed forever.

When there are no elements of reality (important functional and/or aesthetical outcomes, high risk of relapse), the way survivor patients see themselves has roots reaching right back to the onset of the disease and along the entire course of the disease. Generally, the more the subjective, relational, care, and social aspects favour normal physical and mental growth and development, the more children will be able to live as individuals who have faced a terrible experience of illness, which is inevitably part of their history, but which will not prevent changes or new investment in life.



teggiamenti e sentimenti riconducibili a posizioni diverse, che si collocano tra due estremi: il pensiero di essere subito e definitivamente guariti e quello di essere marchiati a vita e costantemente facile preda del tumore, entrambi sostenuti da ansie o modalità difensive molto primarie. Attualmente possiamo sostenere che i pazienti che appartengono a queste due fasce estreme, costituiranno i potenziali fruitori di consultazioni psicologiche a distanza o, comunque, i maggiori portatori di un disagio post-traumatico.

Le ansie collegate alla malattia, se non elaborate, subiscono una sorta di "incistamento"; restano latenti, anche per lunghi periodi, ma sono in grado di essere riattivate in tutte le circostanze di fisiologica crisi della vita (l'inizio di un nuovo ciclo di studi, un nuovo lavoro, l'incontro con un nuovo partner, il desiderio di avere figli eccetera). In tali situazioni è generalmente utile e sufficiente un breve ciclo di sedute con lo scopo di fare luce sul problema, distinguendo ciò che appartiene alle difficoltà reali e attuali da ciò che invece riguarda angosce antiche o fantasie inconscie.

Quando, invece, la situazione non è riconducibile ad ansie fisiologicamente riattivate dalla situazione di crisi e facilmente identificabili ed elaborabili, spesso ci troviamo di fronte a due situazioni estreme:

- il vissuto di onnipotenza derivato dal sentimento che l'aver superato una malattia mortale, a fronte di tanti che non ce l'hanno fatta, consenta di affrontare qualsiasi avversità o pericolo con l'assoluta certezza di esserne capace. Ciò spesso è accompagnato dal pensiero del diritto a essere risarcito, sempre e comunque, da qualsiasi persona o situazione, per il danno subito in passato.

- Il vissuto di totale impotenza derivato dal sentimento di essere stati segnati per sempre dalla malattia che rende incapaci di mobilitare qualsiasi risorsa per fare fronte alla vita. Ciò spesso è accompagnato da una sorta di «sindrome del sopravvissuto», con sentimenti di colpa nei confronti dei «compagni persi durante la battaglia».

Entrambe le posizioni richiedono un lungo e intenso lavoro psicologico per essere affrontate e, possibilmente, superate. Questa breve panoramica intende evidenziare fondamentalmente i seguenti aspetti:

- in assenza di deficit funzionali e in presenza di un'adeguata strutturazione di personalità e relazioni intra ed extra familiari sufficientemente buone, i bambini e gli adolescenti che hanno esperienza di malattia neoplastica hanno buone possibilità di vivere una vita da «guariti» con disagi affrontabili a un accettabile costo psicologico;

- l'esperienza di malattia va riconosciuta e considerata come potenziale aspetto di vulnerabilità nella vita di un individuo;
- è necessario fornire aiuto psicologico, laddove necessario, sia in corso di malattia, sia successivamente;

- il cancro è comunque un'esperienza traumatica, specie in età evolutiva: esserne schiacciati o poterne fare tesoro dipende dall'interazione di fattori biologici, psicologici, sociali e as-

On the other hand, if these elements appear as unfavourable, blocking mental evolution, an individual will tend to stay anchored to an unchangeable state, and feel, as it were, marked for life, persecuted by an incurable disease always lurking around the corner: all new experiences will be filtered by permanent underlying anxiety.

From the moment they come off therapy, children and adolescents can have varying feelings and behaviour, ranging between two extreme positions: a belief that they have been cured once and for all, or a belief that they are marked for life and could fall prey to cancer at any time. Both positions are supported by very primary anxieties or defence mechanisms. Nowadays, it may be said that patients who fall into these extreme positions will be the potential users of long-term psychological consultation, or, in any case, will suffer greatly from post-traumatic disease. If cancer-related anxieties are not treated early, they become chronic at a latent state and are reactivated in any circumstances of physiological crisis (a new school, a new job, a new partner, the desire to have children, and so on). A short cycle of sessions usually suffices to shed light on the problem and distinguish between real current difficulties and old anxieties or subconscious fantasies. Psychological distress due to reactivated latent anxieties can be easily identified and effectively treated. In case of real stressful circumstances related to life events, patients have very different reactions, which we can summed up by two extreme attitudes:

- *having beaten a fatal disease when others succumbed to it generates in some survivors an emotional feeling of omnipotence that makes them face any adversity or hazard confident that they can win. At the same time, these patients have a deep belief that they are entitled to compensation for the damage they suffered in the past, so that in their relationship with the surrounding world they expect special treatment.*

- *The sense of being marked for life by the disease results in a feeling of total impotence that makes the survivor unable to gather resources to face life. This is often accompanied by a sort of «survivor syndrome», with a sense of guilt towards «fellow patients who fell in battle».*

Both attitudes require lengthy and intense psychological work to be dealt with and, possibly, overcome.

This brief overview mainly aims at highlighting the following aspects:

- *with no functional deficits, adequate personality structuring, and rather good intra- and extra-familial relationships, children and adolescents cured from cancer have good chances to live a life as cured patients, with manageable unease at an acceptable psychological cost;*

- *the experience of disease ought to be acknowledged as a potential source of vulnerability in a person's life;*

- *psychological support should be provided whenever necessary both during treatment and after cure;*

- *cancer is a traumatic experience, especially during childhood and adolescence; interaction between individual and environ-*

sistenziali, dunque soggettivi e ambientali; l'applicazione di un appropriato percorso diagnostico terapeutico assistenziale (PDTA) psiconcologico ne favorisce l'elaborazione e il superamento;

■ attualmente i profili integrati di cura, intesi sia come continuità delle cure ospedale-territorio (rete), sia come integrazione delle cure mediche e psicologiche, stanno evidenziandosi come efficaci nel favorire la migliore QoL possibile; in tale senso è necessario implementare studi e ricerca.

mental biological, psychological, social, and care factors determines positive or negative outcomes; application of appropriate diagnostic, clinical, and therapeutic interventions supports processing of the experience and recovery;

■ *at present, integrated treatment profiles, seen as both continuity of hospital-territorial (network) treatment and integration of medical and psychological care, seem effective in furthering the best QoL possible; ad hoc research needs to be undertaken to rigorously assess the impact of this type of intervention.*

BIBLIOGRAFIA/REFERENCES

- Eiser C, Morse R. A review of measures of quality of life for children with chronic illness. *Arch Dis Child* 2001;84:205-11.
- Robison LL, Armstrong GT, Boice JD et al. The Childhood Cancer Survivor study: A National Cancer Institute-Supported Resource for Outcome and Intervention Research. *J Clin Oncol* 2009;27(14):2308-18.
- Foster C, Wright D, Hill H, Hopkinson J, Roffe L. Psychological implications of living 5 years or more following a cancer diagnosis: a systematic review of the research evidence. *Eur J Cancer Care* 2009;18(3):223-47.
- Mc Dougall J, Tsonis M. Quality of life in survivors of childhood cancer: a systematic review of the literature (2001-2008). *Support Care Cancer* 2009;17(10):1231-46.
- Grant J, Cranston A, Horsman J et al. Health status and health-related quality of life in adolescent survivors of cancer in childhood. *J Adolesc Health* 2006;38(5):504-10.
- Gurney JG, Krull KR, Kadan-Lottick N et al. Social outcomes in the childhood cancer survivor study cohort. *J Clin Oncol* 2009;27(14):2390-5.
- Nathan, P. C., Gurney, J. G. (2009), "Social outcomes in the childhood cancer survivor study cohort". In *Journal of Clinical Oncology*, vol. 27.
- Hudson MM, Mertens AC, Yasui Y et al. Health status of adult long-term survivors of childhood cancer. *JAMA* 2003;290(12):1583-92.
- Mody R, Li S, Dover DC. Twenty-five-year follow-up among survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the childhood cancer survivor study. *Blood* 2008;111(12):5515-23.
- Langeveld N, Stam H, Grootenhuys M, Last B. Quality of life in young adult survivors of childhood cancer. *Support Care Cancer* 2002;10(8):579-600.
- Zeltzer LK, Lu Q, Leisenring W. Psychosocial outcomes and health-related quality of life in adult childhood cancer survivors: a report from the childhood cancer survivor study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008;17(2):435-46.
- Sundberg KK, Doukkali E, Lampic C, Eriksson LE, Arvidson J, Wettergren L. Long-term survivors of childhood cancer report quality of life and status in parity with a comparison group. *Pediatric Blood Cancer* 2010;55(2):337-43.
- Patenaude AF, Kups MJ. Psychosocial functioning in pediatric cancer. *J Pediatr Psychol* 2005;30(1):9-27.
- Meyerowitz B, Kurita K, D'Orazio LM. The Psychological and emotional fallout of cancer and its treatment. *Cancer J* 2008;14(6):410-3.
- Zebrack B, Zelzer L. Quality of life issues and cancer survivorship. *Curr Probl Cancer* 2003;27(4):198-12.
- Maggiolini A, Grassi R, Adamoli L et al. Self-image of adolescent survivors of long-term childhood leukemia. *Pediatr Hematol Oncol* 2000;22(5):417-21.
- Parry C, Chesler MA. Thematic evidence of psychosocial thriving in childhood cancer survivors. *Qual Health Res* 2005;15(8):1055-73.
- Dama E, Maule MM, Mosso ML et al. Life after childhood cancer: marriage and offspring in adult long-term survivors – a population-based study in the Piedmont region, Italy. *Eur J Cancer Prev* 2009;18(6):425-30.
- Pivetta E, Maule MM, Pisani P et al. Marriage and parenthood among childhood cancer survivors: a report from the Italian AIEOP Off-Therapy Registry. *Haematologica* 2011;96(5):744-51.
- Alessi D, Dama E, Barr R et al. Health-related quality of life of long-term childhood cancer survivors: a population-based study from the Childhood Cancer Registry of Piedmont, Italy. *Eur J Cancer* 2007;43(17):2545-52.
- Bertolotti M. L'esperienza psicologica del bambino malato di tumore. In: AAVV. *L'assistenza ai bambini malati di tumore*. Milano, Raffaello Cortina Editore, 2010, pp. 51-83.
- Guarino A. *Psiconcologia dell'età evolutiva*. Trento, Erickson Edizioni, 2006.
- Sourkes BM. *Il tempo tra le braccia. L'esperienza psicologica del bambino affetto da tumore*. Milano, Raffaello Cortina Editore, 1999.
- Agenzia regionale per i servizi sanitari. *Psicologia ospedaliera. Percorso diagnostico terapeutico assistenziale in Psicologia Oncologica*. Aress Piemonte, 2009. Available at: <http://www2.aress.piemonte.it/cms/pdta-e-pic/category/153-pdta-documenti-aress.html?download=664%3Apdta-psicologia-oncologica>
- Bertolotti M, Massaglia P. Psycho-Oncology in Childhood and Adolescence: The Italian Experience. *Neuropathol Diseases* 2012,1(1):71-93.
- Scarponi D. *Tutto il tempo che conta: riflessioni in psiconcologia pediatrica*. Bologna, Clueb, 2003.

Capitolo 3.7

La promozione della resilienza: il nuovo paradigma dell'oncologia pediatrica

The promotion of resilience: the new paradigm in paediatric oncology

Giuseppe Masera,¹ Marcello Cesa Bianchi,² Antonella Delle Fave³

¹ Clinica pediatrica, Università degli Studi di Milano-Bicocca, Fondazione MBBM, Monza

² Istituto di psicologia, Facoltà medica, Università degli studi di Milano

³ Dipartimento di fisiopatologia medico-chirurgica e dei trapianti, Università degli studi di Milano

Come osservava Giulio J. D'Angio nel lontano 1975,¹ è naturale che il medico sia concentrato sul trattamento della malattia, quando invece prevenirla sarebbe il sistema più efficace per evitare sofferenze immediate e a lungo termine. Purtroppo la nostra comprensione delle cause è tuttora limitata, mentre le terapie hanno fatto passi da gigante. I grandi progressi conseguiti nell'oncologia pediatrica negli ultimi 40-50 anni costituiscono una delle storie di maggior successo della moderna pediatria e della stessa oncologia. Negli anni Cinquanta-Sessanta la possibilità di guarigione era limitata ai tumori solidi localizzati, aggredibili con la chirurgia e/o la radioterapia. Verso la fine degli anni Sessanta la guarigione diventa un obiettivo possibile anche nella leucemia linfoblastica grazie alla strategia *total therapy* proposta da Daniel Pinkel nel 1965,² impostata sulla polichemioterapia e sulla terapia precoce sul sistema nervoso centrale.

Negli anni Settanta si afferma il concetto di trattamento globale-olistico, ben sintetizzato dall'affermazione di Giulio J. D'Angio: «Cure is not enough».¹

Viene così superato il concetto di guarigione clinico-ematologica che aveva caratterizzato il decennio precedente, inaugurando un nuovo paradigma: la cura deve realizzare una vera guarigione attraverso il sostegno educativo, psicologico e sociale al bambino e alla sua famiglia.

Il nuovo paradigma caratterizza i decenni successivi attraverso un sempre più condiviso approccio multidisciplinare con l'importante collaborazione di psicologi, psichiatri, assistenti sociali e degli stessi genitori riuniti in varie associazioni.

Con il progressivo aumento dei casi trattati con successo è aumentata notevolmente la popolazione dei guariti. Si calcola che ogni anno in Italia vengono trattati con pieno successo dopo tumore in età pediatrica tra 1.000 e 1.100 giovani e che oltre 25.000 giovani adulti abbiano superato positivamente la terapia per tumore o leucemia insorti in età pediatrica.

As observed by Giulio J. D'Angio back in 1975,¹ it is natural for a doctor to focus on treatment of a disease, when in fact preventing it would be the most effective way to avoid immediate and long-term suffering. Unfortunately, our understanding of the causes of diseases is still limited, while therapies have made great strides. The vast progress in paediatric oncology in the last 40-50 years is one of the most successful outcomes of modern paediatrics and oncology. In the 1950s-1960s, the chance of a cure was limited to localized solid tumours, through surgery and/or radiotherapy. In the late 1960s, cure became a goal in lymphoblastic leukaemia as well, thanks to the "total therapy" strategy proposed by Daniel Pinkel in 1965,² based on polychemotherapy and early therapy on the central nervous system. In the 1970s, a global-holistic approach was launched, well summarized by Giulio J. D'Angio's statement «Cure is not enough».¹ It went beyond the concept of clinical-hematologic healing which had characterized the previous decade, introducing a «new paradigm»: the aim of the cure should be a «true cure» through educational, psychological, and social support to the child and his/her family.

This new paradigm characterized the following decades through an increasingly multidisciplinary approach, where psychologists, psychiatrists, social workers, and parents, gathered in parents' associations, all worked together.

With the gradual increase in the number of successfully treated cases, the population of cured subjects significantly increased. It is estimated that every year in Italy between 1,000 and 1,100 young persons are treated successfully for paediatric cancer, and more than 25,000 young adults have been successfully treated for tumour or leukaemia that were diagnosed in childhood.

The increasing number of cured persons has stimulated a growing attention to prevention, diagnosis, and treatment of long-term complications, including medical, psychological, and educational problems. It was common belief that a painful, trau-

L'alto numero di guariti ha stimolato una crescente attenzione a diagnosi, prevenzione e cura delle complicanze a lungo termine, comprese le problematiche dell'area psicologica ed educativa. Era comune convinzione che un'esperienza così dolorosa e traumatica comportasse nel lungo periodo danni allo sviluppo della personalità e all'inserimento sociale dei giovani adulti usciti dalla difficile esperienza di un tumore.

La maggior parte dei ricercatori si è orientata principalmente allo studio delle conseguenze psicologiche negative del cancro in età pediatrica.³⁻⁶ Contrariamente a quanto si riteneva più probabile, le varie ricerche non hanno evidenziato nella maggior parte dei casi elevati livelli di disturbi psicopatologici (stress, depressione, ansia, disadattamento sociale). Valutando globalmente i risultati segnalati nella maggior parte delle pubblicazioni si può rilevare che, pur utilizzando strumenti volti a studiare lo stress post-traumatico, questo fattore è stato documentato in una limitata percentuale di guariti, compresa tra il 25% e il 40%.³⁻⁶

A partire dagli anni Novanta, nell'ambito della psicologia si è sviluppata una linea di ricerca definita «psicologia positiva», orientata a studiare le risorse psicologiche e contestuali che promuovono lo sviluppo cognitivo e affettivo e un soddisfacente adattamento all'ambiente sia in persone definite normali, sia in coloro che hanno fronteggiato e/o superato situazioni altamente stressanti o traumi (per esempio, una malattia, gravi eventi naturali, un lutto in famiglia).

E' infatti possibile che un individuo, già a partire dall'età pediatrica, esprima buone capacità di adattamento in situazioni altamente problematiche, facendo emergere risorse personali latenti non evidenziate in precedenza. L'insieme di queste risorse è stato definito «resilienza». In fisica questo termine si riferisce alla capacità di un corpo metallico di riprendere la forma originale e di liberare energia nell'ambiente dopo essere stato sottoposto a deformazione. In psicologia il termine indica la capacità di un individuo di reagire a una condizione di elevato stress o a un evento traumatico – le cosiddette «circostanze estenuanti» – proseguendo efficacemente nel proprio percorso di crescita e uscendone rafforzato, individualmente e nella relazione con il contesto.⁷

La resilienza, vista come evoluzione positiva, oltre alle risorse individuali coinvolge anche risorse familiari, relazionali e sociali. Ciò è particolarmente evidente nel caso della malattia, dove l'esperienza clinica insegna che, oltre alle caratteristiche personali, giocano un ruolo fondamentale il supporto familiare e quello relazionale. Peraltro, il fatto che un trauma, accompagnato da dolore e sofferenza, sia un fattore potenziale di crescita è parte della saggezza che viene dal passato. Citiamo come esempio grandi pensatori: Esopo («I dolori sono insegnamenti»), De Musset («Nulla ci rende così grandi come un grande dolore»), Tagore («L'uomo è un apprendista, il dolore il suo maestro e nessuno conosce se stesso finché non ha sofferto»), Eschilo («La saggezza si conquista attraverso la sofferenza»), Kafka («La sofferenza è l'elemento positivo

matic experience in early life would result in long-term damage to the development of personality and social integration of young adults coping with the difficult experience of a tumour.

Most research studies primarily focused on the negative psychological sequelae of paediatric cancer.³⁻⁶ Contrary to expectations, however, several studies did not highlight high levels of psychopathological disorders (stress, depression, anxiety, social maladjustment). Globally taking into account the results reported in most publications, post-traumatic stress was documented in a limited percentage of cured persons, ranging between 25% and 40%.³⁻⁶

Since the 1990s, a line of research in psychology called «positive psychology» was developed, with the aim of studying psychological and contextual resources that promote cognitive and affective development and a satisfactory adaptation to the environment, both under normal conditions and in highly stressful situations or traumas (e.g., a disease, natural disasters, a death in the family).

Studies showed that certain individuals, even at a young age, demonstrate great adaptability to highly problematic situations, to solve which they are able to tap into their latent inner resources. The ability to do this has been defined as «resilience». In physics, the term refers to the ability of a metal to resume its original shape and release energy into the environment after being deformed. In psychology it refers to individuals' ability to respond to a highly stressful condition or traumatic event – known as «extenuating circumstances» – effectively proceeding in their developmental trajectory and growing stronger, both individually and in relation to their environment.⁷

Besides being an individual resource, resilience also represents one of the family, social and relational resources. This is particularly evident in the case of a disease, since clinical experience shows that, in addition to personal characteristics, relational and family support are of great importance.

The growth potential of trauma, accompanied by pain and suffering, was already well-known in ancient wisdom and knowledge.

Just to mention a few examples, we can quote Aesop («By suffering, one learns»), De Musset («Nothing makes us as great as some great sorrow») Tagore («Man is an apprentice, pain is his master, no one knows himself until he has suffered»), Aeschylus («Wisdom comes through suffering»), Kafka («Suffering is the positive element in this world, indeed it is the only link between this world and the positive»).

Several empirical evidences have led to consider cancer not only as a traumatic event, a source of negative consequences, but also as a catalyst of growth.⁸

Over the past 15 years, many psychologists have studied the issue, describing the characteristics of resilient youth after cancer therapy, trying to clarify the positive and negative factors, as well as the importance of environmental factors and cultural changes produced by cancer. Evidence of this process was particularly clear in a paper that constitutes one of the most significant contributions⁹ in this field. The study was carried out on young adults who had to face various forms of cancer and

RESILIENZA: ALCUNI ESEMPI

RESILIENCE: EXAMPLES

MARIO,* un bambino di 8 anni, dopo 6 anni dalla diagnosi di leucemia linfoblastica e a 4 anni dall'interruzione delle cure, da qualche settimana ha sviluppato una modesta forma di balbuzie. Due suoi compagni lo scherzano. Il papà gli dice «Mario, fatti valere! Reagisci!» Mario risponde: «Papà, non voglio reagire, desidero aiutarli a crescere e diventare più maturi».

*MARIO, * an eight-year-old child, has developed a moderate stuttering problem six years after a diagnosis of lymphoblastic leukaemia and four years after completion of therapy. Two of his classmates tease him. His father says to him: «Mario, stand up for yourself! React!» But Mario replies: Dad, I don't*

want to react, I only want to help them grow wiser».

SERENA,* 5 anni, diagnosi di leucemia linfoblastica all'età di 3 anni, ha sospeso le cure da 6 mesi. La mamma, a conclusione della scuola materna, chiede alla maestra: «Come è inserita Serena nella sua classe? Si impegna? E' matura? Come comunica con i suoi compagni?» La maestra risponde: «Serena è una bambina matura, attiva, con un buon rapporto con tutti, senza dimostrare problemi. Un particolare: nella classe vi è un bambino con problemi neuropsichici. E' isolato, ha difficoltà di comunicazione con gli altri compagni. Solo Serena cerca di aiutarlo e di farlo giocare».

*SERENA, * a five-year-old girl, diagnosed with lymphoblastic leukaemia at the age of three, completed therapy six months ago. At the end of nursery school, her mother asked the teacher: «Does Serena fit in with her peers? Does she apply herself? Is she a mature child? How does she relate to her classmates?» The teacher replied: «Serena is an active, mature child; she has a good relationship with everyone and she doesn't show any problems. Here's a particular instance: in her class, there is a child with neuropsychological problems. He has trouble communicating with his peers. Serena is the only child who tries to help him and make him play».*

*NOMI DI FANTASIA
*NAMES ARE CHANGED TO PROTECT PRIVACY

di questo mondo, è anzi l'unico legame fra questo mondo e il positivo»).

Numerose pubblicazioni hanno indotto a considerare il cancro non solo come un evento traumatico, fonte di conseguenze negative, ma anche come catalizzatore di crescita.⁸ Negli ultimi 15 anni numerosi psicologi hanno studiato questo problema, descrivendo le caratteristiche dei giovani resilienti dopo la terapia del cancro, cercando di chiarire i fattori positivi e negativi, l'importanza dei fattori ambientali e culturali e i cambiamenti determinati dal cancro. Citiamo in particolare un lavoro che costituisce uno dei contributi più significativi:⁹ lo studio eseguito su giovani adulti, dopo varie forme di tumori e leucemie, ha evidenziato, accanto a segnalazioni di difficoltà dovute alla difficile esperienza, cambiamenti positivi quali:

- maggiore maturità psicologica;
- empatia e senso di solidarietà verso gli altri;
- acquisizione di nuovi valori e priorità;
- sviluppo di nuove capacità nell'affrontare le difficoltà della vita.

Ulteriori lavori hanno approfondito altri aspetti del problema cercando di chiarire i fattori che favoriscono lo sviluppo della resilienza durante la terapia e nei tempi successivi.¹⁰⁻¹⁵

La resilienza è ancora oggi un tema solo in parte conosciuto, meritevole di essere studiato a livello delle differenti realtà socioculturali e a livello dei singoli centri. I risultati sono verosimilmente determinati anche dall'assetto organizzativo e dal sostegno più o meno adeguato offerto dai centri curanti.

leukaemia. Alongside difficulties due to the traumatic experience, it highlighted positive changes, such as greater psychological maturity, empathy, a sense of solidarity towards others, the acquisition of new values and priorities, and the development of new skills to deal with life difficulties.

Other studies have investigated additional aspects of the problem, trying to clarify the factors favouring the development of resilience during therapy and afterwards.¹⁰⁻¹⁵ Resilience is still only partially understood, and worth being studied in different social and cultural realities, as well as at the level of individual treatment centres. Results are expected to be related to the adequacy of the organization and support offered by the specific centres.



Finora nell'ambito dell'oncologia pediatrica sono stati dedicati apprezzabili interventi impostati su prevenzione e trattamento dei danni psicologici, ma non è stato valorizzato adeguatamente l'aspetto della resilienza, forse perché la maggior parte delle pubblicazioni è comparsa su riviste dell'area psicologica.

E' tempo che gli oncologi pediatri considerino l'importanza della resilienza e sostengano iniziative di ricerca condotte con gli psicologi. Accanto alla ricerca quantitativa, un ruolo importante è svolto dalla ricerca qualitativa attraverso la narrazione che ha nel contempo un valore terapeutico per chi descrive la propria esperienza e fa partecipare in modo attivo i guariti, le famiglie e, tramite loro, la comunità stessa.

La narrazione è considerata un mezzo per realizzare una ricerca di tipo qualitativo, utile all'esplorazione della soggettività degli interessati e all'acquisizione di messaggi importanti.¹⁶⁻¹⁸

Questo può essere definito il «nuovo paradigma», nel segno di «cure is not enough»: non solo prevenire gli aspetti negativi, come accade nella strategia tradizionale, ma promuovere una crescita positiva che, pur raggiunta dopo il trauma della terapia del cancro, nella maggior parte dei casi porta alla vera guarigione e all'inserimento nella società di giovani adulti forti, determinati, con valori positivi e con grande senso di solidarietà, e che, in base alle attuali conoscenze, hanno un'aspettativa di vita analoga a quella dei loro coetanei.

Although paediatric oncology has provided highly appreciable contributions to the prevention and treatment of psychological damage, resilience is still under-explored, perhaps because most publications on this issue appeared in psychology journals.

It is time for paediatric oncologists to consider the importance of resilience and promoted research initiatives, jointly conducted with psychologists. To this purpose, in addition to quantitative research studies, qualitative research approaches are highly relevant. For example, the «narrative approach» has both a research and a therapeutic value. By allowing patients and cured persons to describe their experience, it also actively involves the relationship between cured persons, their families, and their community.

Narrative is considered a qualitative research instrument that allows for the exploration of the subjective experience and evaluations of the main characters of the disease, thus providing important messages to health professionals and policy makers.¹⁶⁻¹⁸

Today this approach may be called a «new paradigm», under the slogan «cure is not enough». The goal of prevention of negative aspects, as in traditional strategies, needs to be integrated with the goal of positive growth promotion. After the trauma of cancer therapy, the promotion of growth and well-being can effectively lead to a true cure and to social integration of young adults who have developed positive values and a greater sense of solidarity, and who, according to current knowledge, have a life expectancy comparable to that of their peers.

BIBLIOGRAFIA/REFERENCES

- D'Angio GJ. Pediatric cancer in perspective: cure is not enough. *Cancer* 1975;35(3) Suppl:866-70.
- Pinkel D. Five-year follow-up of "total therapy" of childhood lymphocytic leukemia. *JAMA* 1971;216(4):648-52.
- Madan-Swain A, Brown R, Foster M et al. Identity in adolescent survivors of childhood cancer. *J Pediatr Psychol* 2000;25(2):105-15.
- Kazak A, Barakat L, Meeske K et al. Posttraumatic stress, family functioning, and social support in survivors of childhood leukemia and their mothers and fathers. *J Consult Clinical Psychol* 1997;65(1):120-9.
- Stuber M, Christiakis D, Houskamp B, Kazak A. Post-trauma symptoms in childhood leukemia survivors and their parents. *Psychosomatics* 1996;37(3):254-61.
- Smith SK, Zimmerman S, Williams CS, Preisser JS, Clipp EC. Post-traumatic stress outcomes in non-Hodgkin's lymphoma survivors. *J Clin Oncol* 2008;26(6):934-41.
- Masten AS, Reed MGJ. Resilience in development. In: Snyder CR, Lopez SJ (eds). *Handbook of positive psychology*. New York, Oxford University Press, 2002, pp. 74-87.
- Folkman S, Greer S. Promoting psychological well-being in the face of serious illness: when theory, research and practice inform each other. *Psychooncology* 2000;9(1):11-9.
- Parry C, Chesler MA. Thematic evidence of psychosocial thriving in childhood cancer survivors. *Qual Health Res* 2005;15(8):1055-73.
- Maggiolini A, Grassi R, Adamoli L et al. Self-image of adolescent survivors of long-term childhood leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2000;22(5):417-21.
- Zebrack BJ, Stuber ML, Meeske KA et al. Perceived positive impact of cancer among long-term survivors of childhood cancer: a report from the childhood cancer survivor study. *Psychooncology* 2012;21(6):630-9.
- Zeltzer LK, Recklitis C, Buchbinder D et al. Psychological status in childhood cancer survivors: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* 2009;27(14):2396-404.
- Zebrack B. Developing a new instrument to assess the impact of cancer in young adult survivors of childhood cancer. *J Cancer Surviv* 2009;3(3):174-80.
- Kim DH, Yoo IY. Factors associated with resilience of school age children with cancer. *J Paediatr Child Health* 2010;46(7-8):431-6.
- Korenjak R, Sajko MC, Jereb B. Psychosocial status of childhood cancer survivors who develop one or more secondary malignancies. *Acta Medica Academica* 2011;40(2):140-51.
- Pennebaker JW. *Opening up: the healing power of expressing emotions*. New York, Guilford Press, 1997.
- Urcuyo K, Boyers A, Carver C, Antoni M. Finding benefit in breast cancer: Relations with personality, coping, and concurrent well-being. *Psychol health* 2005;20:175-92.
- Masera G, Chesler M, Zebrack B, D'Angio GJ. Cure is not enough – One slogan, two paradigms for pediatric oncology. *Pediatr Blood Cancer* 2013. [Accepted for publication]

Capitolo 3.8

Il punto di vista dei genitori Parents' voice

Pasquale Tulumiero

Federazione italiana associazione genitori oncoematologia pediatrica (FIAGOP Onlus)

Questo è l'intervento di un genitore che in questi anni ha maturato esperienza nel campo delle patologie oncologiche pediatriche, grazie alle realtà del volontariato attive in questo settore e in particolare alle due associazioni che rappresento: "Noi per Voi per il Meyer" Onlus, a livello locale e la Federazione italiana associazione genitori oncoematologia pediatrica (FIAGOP Onlus) a livello nazionale.

Nella mia pluriennale esperienza, a partire dalla mia personale, ho riscontrato che la domanda iniziale di tutti i genitori è: «Perché proprio mia figlia si è ammalata di tumore?».

A questa domanda attualmente non abbiamo una risposta precisa, ma stiamo raccogliendo tutte le informazioni su cause, ambiente e stili di vita nella speranza di riuscire a ridurre, almeno in parte, l'incidenza della malattia.

Dalla casualità a un mix di geni, ambiente e stili di vita

Non moltissimi anni fa la risposta che ci arrivava dal mondo scientifico era che l'insorgenza del tumore infantile era un fatto completamente casuale, poi alla casualità è stata associata l'interferenza ambientale e alimentare. Solo recentemente le teorie legate ai fattori genetici ed epigenetici hanno evidenziato che l'alterazione di alcuni geni coopera all'avvio e alla propagazione della patologia tumorale nel bambino. Tutto ciò ancora non risponde alla domanda iniziale e un genitore continua a rimanere nel dubbio, non accettando che in tanti anni la ricerca scientifica non abbia ancora individuato la causa certa dell'insorgere della malattia. Purtroppo dobbiamo accettare che la scienza medica non è ancora in grado di affrontare la patologia in modo da sconfiggerla sempre con successo, in quanto spesso la guarigione è legata a fattori individuali dei singoli pazienti che reagiscono in modo diverso alle terapie.

I nostri obiettivi

Il ruolo di noi genitori, accomunati dall'esperienza di figli con tumore, diviene quindi quello di farsi strenui promotori dei «diritti di cittadinanza scientifica». Partendo dal concetto di fruitori di diritti, ci dobbiamo impegnare su nuovi percorsi

My contribution is that of a parent who has served for several years with both local and national volunteer parent associations (Noi per Voi on behalf of Meyer Onlus and Italian Federation of Childhood Cancer Parent Associations – FIAGOP Onlus) that deal with the challenge of having a child affected with cancer.

Starting with my own experience, followed by years of activity in the field, I have seen that parents' first reaction to their child's cancer diagnosis is always «Why my child?» At present there is no satisfactory answer to this question, though we are collecting information on environmental causes and lifestyles in the hope of reducing, to some extent, the incidence of the disease in the future.

From randomness to a mix of genes, environment and life styles

Not long ago, scientists would tell us that the disease struck randomly, and which child was affected was the result of chance; only recently a role of environment and nutrition have been postulated. Very recently, hypotheses linking genetic and epigenetic factors have led to evidence that specific modifications in certain



che prevedono la partecipazione comunitaria al raggiungimento dei seguenti obiettivi:

■ **prevenzione primaria che derivi dalla conoscenza del territorio e del suo utilizzo:** purtroppo ad oggi non conosciamo realmente il nostro territorio, ne sono evidenti esempi le catastrofi che da anni si susseguono a scapito della popolazione. Per quanto riguarda la nostra qualità della vita, da una parte siamo costretti a subire passivamente l'inquinamento ambientale (acustico, idrico, elettromagnetico, nucleare eccetera), dall'altra forse contribuiamo all'"inquinamento alimentare" scegliendo quotidianamente i cibi per i nostri figli. Può succedere infatti che, nostro malgrado, favoriamo l'insorgenza delle malattie oncologiche attraverso l'assunzione di alimenti non sufficientemente controllati, poiché le nostre scelte sono determinate da un sistema ormai consolidato subalterno alle strategie di mercato, alle quali il consumatore è costretto ad adeguarsi, anche in base al proprio reddito. Soltanto negli ultimi anni, grazie a un nuovo approccio culturale, sono sorti centri di acquisto alternativi, che privilegiano la qualità e la sicurezza degli alimenti, favorendo l'acquisto dei prodotti a chilometro 0. E' accertato che l'inquinamento ambientale influenza l'insorgenza dei tumori infantili, ma ad oggi non abbiamo ancora una completa georeferenziazione dei casi e la loro relazione con i siti altamente inquinati. Solo l'analisi di questi dati, che al momento non possono essere messi a confronto a causa della mancanza di un registro nazionale dei tumori infantili – che noi chiediamo da anni alle istituzioni e alla comunità scientifica – ci permetterà di effettuare una prevenzione primaria su tutta la popolazione infantile, anche nel periodo fetale, identificando preventivamente i fattori di rischio.

■ **Ricerca di base e pre-clinica nei tumori infantili per scoprire nuovi farmaci intelligenti:** poiché la situazione economica nazionale attuale prevede finanziamenti insufficienti per gli studi scientifici mirati a nuove terapie antitumorali – i cosiddetti farmaci intelligenti – noi, come genitori e associazioni di genitori, vorremmo che gli insufficienti fondi pubblici stanziati fossero investiti su pochi progetti validi, senza alcuna dispersione, al fine di ottenere il massimo risultato dal punto di vista sia scientifico sia economico. I progetti dovrebbero essere scelti da una commissione costituita ad hoc che preveda, oltre al comitato scientifico e al comitato istituzionale, una rappresentanza del mondo non profit, per rispecchiare e farsi portavoce del diritto di cittadinanza scientifica a cui la comunità aspira. La diretta conseguenza di una ricerca mirata è l'individuazione di terapie sempre più personalizzate al fine di abbassare i livelli di tossicità derivanti dalle chemioterapie. Inoltre riteniamo indispensabile favorire la multidisciplinarietà terapeutica, attraverso percorsi che riducano al minimo lo stress fisico del paziente e che contemporaneamente ottimizzino i tempi di cura. Ciò porterebbe a una sensibile riduzione della spesa per il servizio sanitario nazionale.

genes may initiate the neoplastic onset of cancer in children. Yet, all this still does not answer the initial question, leaving parents with a feeling of uncertainty and resentment towards scientific research, which has failed so far to find the cause of the disease. Moreover, and regrettably, we have to accept that medical science is still unable to cure all diseased children, as treatment outcome often depends on the individual characteristics of the little patients that affect their response to therapy.

Our goals

Our role as parents of children with cancer is to support and promote our participation in research; we call this the «right to scientific citizenship». Based on this right, we must engage in new activities that require communal action, to achieve the following objectives:

■ **Primary prevention through knowledge of our environment:** *unfortunately, most citizens have a poor knowledge of the physical state of their neighbourhoods, as proved by historical countless disasters afflicting our population. We have obliviously endured environmental pollution (sound pollution, water pollution, nuclear and electromagnetic exposures), including contaminants of food that we administer daily to our children. It may happen that we unconsciously promote the cancer risk in our children by feeding them processed food that does not meet safety standards. Too often, our choices are influenced by costs and a consolidated system driven by market strategies. Short-chain food supply trading that privileges food quality and safety is only a recent phenomenon, but one that highlights a cultural change in the population. The role of environmental pollution on children's health is established, yet there is still no systematic map of highly polluted sites. Only by linking this kind of data with the occurrence of childhood cancer would we be able to identify risk factors and implement preventive interventions to the benefit of all children. This is not feasible at present since there is no national childhood cancer registry to map incident cases, a necessary tool in fighting the disease, and one which we have demanded for years.*

■ **Basic and preclinical research on paediatric cancer to develop new intelligent drugs:** *in the context of the current economic crisis, research funds to develop new treatment drugs (so-called «intelligent drugs») are insufficient. Parents and Parent Associations would like such limited resources to be invested in few but promising investigations, rather than spread as small (and inadequate) grants to many projects. This strategy would maximize scientific advancement, as well as investment. Review committees that select projects for funding should include, along with scientists and representatives of the institutions, members from the parent community, to give voice to their opinions and values and allow them to exercise their right to scientific citizenship. The result of such focused research would be the development of personalized treatments with reduced toxicity and adverse effects. We also vigorously promote multidisciplinary management of patients, with the aim of mini-*

■ **Sostegno psicosociale del bambino e della sua famiglia:**

alle suddette terapie si associa il sostegno psicosociale – che come associazione di genitori abbiamo creato e finanziato a nostre spese – che prevede l'accoglienza e la gestione della famiglia di ogni singolo bambino affetto da tumore sia all'interno dell'ospedale sia all'esterno. In questi anni abbiamo creato un servizio psicologico di accoglienza e sostegno per la famiglia, al fine di diminuire il trauma dovuto all'insorgenza della patologia tumorale nel bambino e tutte le ripercussioni che ciò genera sul nucleo familiare. I risultati, dopo anni di esperienza in reparto e a domicilio, ci dicono che i genitori guadagnano serenità in un contesto che permette loro di elaborare l'esperienza della malattia in modo comunitario con altri genitori e che li facilita nel rapporto con l'équipe medica. Espressione di questa attività è la creazione di case di accoglienza dedicate alle famiglie di pazienti oncologici, nate per volontà delle singole associazioni di genitori e gestite negli anni grazie alla collaborazione di volontari e donatori. Il progetto per l'immediato futuro è di sviluppare il concetto delle cure domiciliari, trasferendo i pazienti in residenze non ospedaliere per il periodo di cura che non prevede ospedalizzazione, con la duplice valenza di migliorare la qualità di vita dei bambini e con un grande sgravio economico per la comunità. Un altro punto che crea ansia nei genitori con figli ricoverati è la gestione della loro attività lavorativa durante la malattia del figlio. Le associazioni di genitori attualmente intervengono nell'alleggerire il carico di stress causato dall'assenza dal posto di lavoro, diventando un valido supporto nella gestione delle pratiche dell'invalidità e, contemporaneamente, si sono impegnate a promuovere una proposta di legge, attualmente ferma in parlamento, che preveda un aggiornamento dell'attuale legge sull'invalidità, riconoscendo l'assoluta necessità della costante presenza del genitore accanto al bambino gravemente malato.

Mi auguro che queste nostre proposte d'intervento vengano seriamente prese in considerazione per migliorare il percorso sanitario e psicosociale affinché i ragazzi affetti da tumore possano raggiungere una guarigione totale, sia dal punto di vista fisico sia psicologico, in modo da reinserirsi nella propria quotidianità senza traumi causati dalla malattia.

Ringraziamenti: desidero ringraziare la dottoressa Serena Biagioni per i preziosi commenti.

mizing physical stress and reducing time in therapy; a further advantage would be the reduction in costs to the health system.

■ **Psychosocial support to child and family:** *the novel treatments described above should be accompanied by psychosocial interventions, which are still neglected by the public health system and are currently provided only by parents' organizations. A service that provides help to patients and their caregivers on their hospital admittance and assists them during their stay should be routinely available to all. In recent years, our organization has set up and delivered psychosocial support to many families and children. Results after years of activity show that parents who can share and process their pain and distress within a community of peers tend to be more serene and have a better relationship with doctors and medical services. Our organizations have thus created guest houses for parents and patients close by to treating centres, to provide the necessary physical and psychological comfort; they are maintained thanks to generous donations and volunteer work. Our next objective is to develop home care in order to shift part of the treatment phases from the hospital to the home or specialized hospices; this strategy is expected to improve children's quality of life, as well as reduce management costs. A further source of deep distress to the parents during children's hospitalization is the impact on their working commitments. Parent organizations try to alleviate anxiety linked to managing ordinary life by providing assistance with obtaining exemptions, leaves of absence and disability certification. We are promoting a bill, to be examined by Parliament, that grants full leave of absence to parents caring for children affected by serious diseases.*

I hope that our proposals will receive serious consideration, so that off-therapy children can come to a full physical and mental recovery, and continue their life without the burden of disease-linked traumas.

Acknowledgements: I wish to thank Dr. Serena Biagioni for her precious comments.