



D/EP/Lazio

Dipartimento di Epidemiologia
del Servizio Sanitario Regionale
Regione Lazio



SISTEMA SANITARIO REGIONALE

ASL
ROMA E



REGIONE
LAZIO

Indagini di cluster di tumori infantili: esperienze nazionali ed internazionali

Paola Michelozzi

Dipartimento di Epidemiologia SSR Lazio (ASLRM1)

XX RIUNIONE Annuale AIRTUM 13-15 aprile

Introduzione: i cluster di tumori infantili

- **la segnalazione di cluster di tumori è un evento frequente, fonte di allarme tra i residenti della comunità interessata, che costituisce un problema rilevante di sanità pubblica**
- **In Epidemiologia gli studi di cluster sono ancora oggi un tema controverso; già nel 1990 K.J. Rothman raccomandava cautela nell'investire risorse in indagini di cluster, in particolare senza un'ipotesi su un possibile meccanismo causale comune a tutti i casi del cluster**

versivi studi epidemiologici hanno evidenziato la ndenza delle leucemie infantili a presentarsi in cluster

Eur J Epidemiol 1999; 14: 1785-1799
© 1999 Kluwer Academic Publishers. Printed in the Netherlands.

Clusters and clustering of childhood cancer: A review

Freda E. Alexander

Department of Community Health Sciences, University of Edinburgh, Edinburgh, UK

Abstract. Methodological considerations in the study of clusters and clustering of childhood cancer are reviewed briefly. A selection of 11 studies of individual clusters of childhood leukaemia which are either particularly notable or recent and have been reported in peer review journals is then considered. Focus is placed on sources of alerts, descriptive

studies, field-work studies, conclusions and communication management. Some of these studies are probably essential but they are unlikely to yield firm conclusions; studies of large data sets are recommended. No causal factor has been identified which can explain a single cluster of childhood leukaemia.

Key words: Aetiology, Childhood cancer, Childhood leukaemia, Cluster, Clustering

Cos'è un cluster?

“.. an unusual aggregation, *real or perceived*, of health events that are grouped together in time and space and that are reported to a health agency” Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 1990

“...*a greater-than-expected* number of cancer cases that occurs within a group of people in a geographic area over a defined period of time” , Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 2013

“*Aggregations of relatively uncommon events or diseases in space and/or time in amounts that are believed or perceived to be greater than could be expected by chance.*”

A dictionary of epidemiology. New York, Oxford University Press, 2014

Cos'è un cluster?

(i) A group of cases representing an excess intensity within the population-at-risk which is unlikely to be due to chance.

(ii) These cases share one or more common aetiological factor(s).

Statistics can, at best, assist only with evaluation of the first component. However, a cluster would be of no interest without the presumption that the second component holds.”

Alexander 1999

Studi di cluster di tumori infantili e cluster di leucemie pubblicati in alcuni paesi europei (ricerca medline al 2014)

Paese leukemia	Childhood cancer	Childhood
United States	61	33
United Kingdom	45	38
France	11	7
Italy	6	4
Germany	9	7

Tabella 1. Revisione della letteratura degli studi su cluster di leucemia infantile.

Table 1. Literature review of childhood leukemia cluster studies.

Area in studio ^(rit. Bibliografico)	Anni	N° casi	Età	Fonti di inquinamento ambientale (se presenti)	Ipotesi eziologica principale
Stati Uniti					
Niles, Chicago, Cook County, Illinois ¹	1957-1960	8	0-14		Cluster anche temporale; ipotesi del "population mixing" ed infettiva (febbre reumatica); i bambini frequentavano la stessa parrocchia/scuola
Kendall Park, New Jersey ⁶	1957-1969	5	0-14		Ipotesi del "population mixing"; i bambini frequentavano la stessa parrocchia/scuola
Middletown, Connecticut ⁶	1950-1969	8	0-14		Ipotesi del "population mixing"; i bambini frequentavano la stessa parrocchia/scuola
Niles, Michigan ⁶	1960-1970	5	0-18		ipotesi infettiva; i bambini frequentavano la stessa parrocchia/scuola
Milpitas, California ⁶	1967-1970	8	0-9		Ipotesi del "population mixing"; i bambini frequentavano la stessa parrocchia/scuola
Cranston, Rhode Island ⁶	1966-1971	4	0-14		Nessuna ipotesi confermata; i bambini frequentavano la stessa parrocchia/scuola
Love Canal, Woburn, Middlesex County, Massachusetts ¹³	1969-1979	12	0-14	Varie industrie chimiche, scarica rifiuti urbani	Esposizione durante la gravidanza a solventi come il tricloroetilene nell'acqua potabile

Revisione su 33 studi Leucemia infantile

Primi cluster di pochi casi (**N<10**) che frequentavano la stessa scuola o comunità. veniva ipotizzato un agente infettivo

er e Toms River, Ocean County, New Jersey ¹⁶	1979-1995	27	0-19	Industria chimica, discariche di rifiuti urbani, centrale a carbone	Esposizione prenatale a inquinanti nell'acqua potabile
on, Churchill County, Nevada ¹⁷⁻²⁰	1997-2002	16	0-19	Base militare, in passato area mineraria	Cluster anche temporale; ipotesi del "population mixing"
ra Vista, Arizona ²¹	1997-2003	44	0-14	Base militare, in passato area mineraria	Esposizione a composti organici volatili
ntecito, Santa Barbara County, California ²²	1981-1988	6*	0-19		Esposizione a campi magnetici a frequenza molto bassa (cabina di trasformazione e elettrodotti)
ston, Harris County, Texas ²³	1995-2003	29	0-19	Porto navale	Benzene e 1,3-butadiene nell'aria dovuti alla vicinanza del porto
vai, Isola di Ohau ²⁴	1982-1984	7	0-14	Base militare e stazione Radio	Esposizione residenziale a radiofrequenze
atcom County, Washington ²⁵	1992-1996	9	0-14		ipotesi contaminazione delle acque potabili (pesticidi, composti organici volatili, cloroformio, tetracloruro di carbonio), associazione non confermata

Diversi cluster in aree con fonti di inquinamento ambientale (industrie chimiche, aree minerarie, acciaieria, esposizione a Pesticidi etc.)

Associazione non confermata					
Europa					
Vincennes, Dipartimento Val-de-Marne, Francia ²⁶	1995-1999	3	1-4		Cluster anche temporale; nessuna ipotesi confermata; i bambini frequentavano la stessa scuola materna
Vauhallan, Dipartimento Essonne, Francia ²⁷	2002	2	5-6	Industrie di combustibili, stabilimenti per uso e stoccaggio di sostanze radioattive	Esposizione a radiazioni ionizzanti; i bambini frequentavano la stessa scuola materna
Amnéville, Dipartimento Moselle, Francia ²⁸	2008-2011	3	6-9	Siti siderurgici nelle vicinanze	Cluster anche temporale; nessuna ipotesi confermata; i bambini frequentavano la stessa scuola
La Hague, Normandia, Francia ²⁹	1978-1993	21	0-14	Centrale nucleare	Esposizione ambientale a radiazioni ionizzanti
Seascale, Sellafield, Inghilterra ³⁰	1969-1991	40	0-14	Centrale nucleare	Cluster anche temporale; Esposizione occupazionale dei padri dei bambini a radiazioni ionizzanti
Aldermaston e Burghfield, Inghilterra ³¹	1982-1995	41	0-14	Centrale nucleare	Radiazioni ionizzanti emesse da due centrali nucleari
North Humberside, East Yorkshire Inghilterra ³²	1974-1986	7	0-14	Acciaieria	Inquinanti emessi dall'industria (es. polonio radioattivo); i bambini frequentavano la stessa scuola
Sutton Coldfield, West Midlands, Inghilterra ³³	1974-1986	34	0-14	Stazione radio e TV	Esposizione residenziale a radiofrequenze
Thurso, Scozia ³⁴	1968-1984	14	0-14	Centrale nucleare	Cluster anche temporale; ipotesi infettiva (isolamento immunologico nell'infanzia e successiva esposizione infettiva tardiva)
Kirkcaldy, Scozia ³⁵	1970-1984	11	0-14		Nessuna ipotesi specifica
Barcelona, Spagna ³⁶	1991-1995	4	0-14		ipotesi infettiva; i bambini frequentavano la stessa scuola
Elbmarsch, Germania ³⁷	1990-1995	5	0-15	Centrale nucleare	Cluster anche temporale; nessuna ipotesi confermata
Sittensen, Germania ³⁸	1985-1989	5	0-14		Sovraesposizione a RX a scopi diagnostici
Rotterdam, Olanda ³⁹	2009-2010	5	0-14	Elettrodotti	Esposizione residenziale a campi magnetici a frequenza molto bassa (elettrodotti)

Diversi cluster di leucemia popolazioni residenti in prossimità di centrali nucleari

Cluster di leucemie in relazione ad esposizione residenziale a campi elettromagnetici (alte e basse frequenze)

Carbonia, Sardegna, Italia ^{39,40}	1983-1985	7	0-14	Sito industriale, in passato area mineraria	Consumo di alcool ed esposizione paterna a solventi
Cesano, Lazio, Italia ⁴¹	1987-1999	8	0-14	Stazione Radio	Esposizione residenziale a radiofrequenze
Ostia, Lazio, Italia ⁴²	2000-2011	27	0-14	Fonti di radiofrequenze e di campi magnetici a bassa frequenza	Cluster anche temporale, nessuna ipotesi specifica
Milano, Lombardia, Italia ⁴³	2009-2010	4	6-11		Cluster anche temporale; Ipotesi eziologica infettiva (virus AH1N1); i bambini frequentavano la stessa scuola

Le indagini di cluster in Italia sono molte di più

Cluster di leucemia infantile: quali cause?

Ipotesi infettiva: abnorme risposta immunitaria in soggetti geneticamente predisposti ad uno o più agenti infettivi (batterici o virali) ?

Population mixing? base infettiva; in popolazioni isolate , l'introduzione di nuovi individui aumenterebbe il rischio di malattia in individui suscettibili. (British Journal of Cancer.Childhood leukaemia, nuclear sites, and population mixing L. Kinlen, 2011)

Fattori ambientali? Residenza in prossimità di centrali nucleari, di fonti di emissione di campi elettromagnetici, etc.

Fattori di rischio per la leucemia infantile (Belson 2007; Ries 1999)

FATTORE DI RISCHIO		EVIDENZE IN LETTERATURA
FATTORI DI RISCHIO FISICO	DI TIPO Radiazioni ionizzanti	Diversi studi hanno mostrato che è leucemogena l'esposizione a raggi X per scopi sanitari del bambino in utero e nella vita post natale per ragioni terapeutiche. Associazione meno consistente con esposizione dei genitori in epoca periconcezionale (exp. occupazionale e sanitaria). Evidenze non consistenti per l'esposizione indoor a radon
	Campi elettromagnetici a bassissima frequenza (ELF)	Alcuni studi, ma non tutti, hanno mostrato un debole aumento di incidenza per esposizioni intrauterine e post-natali a valori $\geq 0,3 - 0,4 \mu T$
	Radiofrequenze	Non ci sono evidenze in letteratura (la maggior parte degli studi sono stati condotti misurando l'esposizione a campi indotti da ripetitori radio AM e FM) di effetto leucemogeno di campi a radiofrequenze
FATTORI DI RISCHIO DI TIPO CHIMICO	Idrocarburi policiclici aromatici, benzene e altri inquinanti (idrocarburi aromatici)	Evidenze non consistenti per esposizione dei genitori in periodo periconcezionale a solventi, vernici e carburanti; del bambino a solventi e vernici; esposizione ambientale a benzene e altri inquinanti (diossina, butadiene, benzo(a)pirene). L'esposizione a benzene appare correlata con l'aumento di incidenza di leucemia mieloide acuta.
	Aldeidi	Evidenze non consistenti
	Pesticidi	Evidenze non consistenti per esposizione occupazionale dei genitori e del bambino outdoor. L'esposizione a pesticidi indoor è stata correlata a leucemie mieloidi acute infantili.
	Farmaci	Si segnala una debole evidenza per l'assunzione di farmaci anti-nausea e l'uso di ormoni in gravidanza. Un solo studio ha evidenziato una correlazione con l'assunzione post-natale di cloramfenicolo (≈ 10 x)
FATTORI DI RISCHIO GENETICO	Alcuni polimorfismi	I numerosi polimorfismi indagati hanno dato risultati inconsistenti
	Patologie genetiche	Associazione certa con sindrome di Down (≈ 20 x), sindrome di Bloom, anemia di Fanconi, neurofibromatosi, atassia telangiectasia, sindrome di Schwachman, sindrome di Klinefelter
	Familiarità per neoplasie	Aumentato rischio per parenti di primo e secondo grado affetti da neoplasie emolinfopoietiche
FATTORI DI RISCHIO LEGATI AGLI STILI DI VITA	Fumo di tabacco	Deboli evidenze per il fumo del padre in epoca pre-concezionale e per il fumo della madre durante la gravidanza.
	Alcool	Deboli evidenze non consistenti per il consumo materno in epoca peri-concezionale. Il consumo materno appare invece correlato ad un aumento di incidenza di leucemia acuta mieloide ($\approx 1,5 - 2$ x)
	Droghe	Non consistente l'associazione con la leucemia linfoblastica acuta. Alcuni studi evidenziano un rischio aumentato di leucemia mieloide acuta collegato all'uso di marijuana e anfetamine in periodo periconcezionale
	Dieta	Si segnala qualche evidenza sull'effetto protettivo della dieta in gravidanza ricca di vegetali e legumi
	Stato socioeconomico elevato	Associato in modo consistente con le leucemie linfoblastiche diagnosticate tra 2 e 5 anni
	Ipotesi "igienica"	Si ipotizza che una minore stimolazione del sistema immunitario nei primi anni di vita aumenti il rischio di leucemia
FATTORI DI RISCHIO	Allattamento	Si segnalano alcune evidenze di un effetto protettivo per l'allattamento al seno
	Storia riproduttiva	Si segnalano alcune evidenze di aumento del rischio per storia di aborti ripetuti della madre e per un'età dei genitori >40 anni al concepimento del figlio
	Condizioni alla nascita	Si segnala qualche evidenza di aumentato rischio per alto peso alla nascita (≈ 2 x) e per terapia post-natale con ossigeno

Fattori di rischio ambientali associati alla leucemia infantile

Esposizione	Fonti	valutazione IARC	gruppo IARC	Riferimento
radiazioni ionizzanti (raggi X e gamma)	esposizione diretta (sopravvissuti bomba atomica); esposizione prenatale per scopi diagnostici e postnatale per scopi terapeutici	evidenza sufficiente per la leucemia esclusa la linfoide cronica. Associazione positiva consistente tra esposizione in utero a rx e tumori infantili	1	IARC monograph 100D, 2012
benzene	esposizione diretta a inquinamento da traffico; esposizione occupazionale dei genitori	Evidenza sufficiente per AML e per la leucemia acuta non-linfoide. Associazione positiva con LLA e leucemia linfoide cronica e tra esposizione ambientale a benzene e leucemia infantile	1	IARC monograph 100F, 2012
butadiene	esposizione diretta a inquinamento da traffico	Evidenza sufficiente per tumori del tessuto linfatico ed ematopoietico. Associazione positiva tra esposizione ambientale a butadiene e leucemia infantile	1	IARC monograph 100F, 2012
Esposizione occupazionale a vernici	esposizione occupazionale dei genitori (prima del concepimento e in gravidanza)	Associazione positiva consistente tra esposizione materna e leucemia infantile	1	IARC monograph 100F, 2012
fumo passivo	esposizione diretta al fumo dei genitori prima del concepimento e in gravidanza	Associazione positiva consistente tra fumo paterno e leucemia infantile	1	IARC Monograph 100E, 2013
Radiofrequenze	esposizione diretta (vicinanza a sorgenti di emissione) Uso telefoni cellulari	Associazione positiva tra leucemia infantile ed esposizione residenziale in pochi studi	2B	IARC Monograph 102, 2013
Campi magnetici a basse frequenze	esposizione diretta (vicinanza a sorgenti di emissione)	Evidenza limitata per la leucemia infantile	2B	IARC Monograph 80, 2002 WHO 2007

Circa l'ipotesi infettiva

- ▶ Alcune evidenze epidemiologiche per la LLA (episodi di clusters, picco intorno ai 3-4 anni d'età, incidenza più elevata nei paesi sviluppati,) hanno portato ad ipotizzare la relazione con agenti infettivi
- ▶ La malattia sarebbe il risultato di una mutazione genetica che avviene durante il periodo prenatale (formazione clone pre-leucemico), seguito da un effetto promotore, a causa di una risposta aberrante ad un agente infettivo aspecifico circolante nella popolazione
- ▶ Secondo **l'ipotesi di Kinlen (population mixing)** questo si verificherebbe in individui suscettibili, precedentemente non esposti, che vengono in contatto con il virus a seguito di una rapida urbanizzazione di un'area rurale.
- ▶ Secondo **l'ipotesi di Greaves (delayed infection)** una maggiore suscettibilità potrebbe essere dovuta all'assenza di un'attivazione del sistema immunitario nei primissimi anni di vita, ad esempio causata dalla minore frequenza all'asilo nido e dalla minore durata dell'allattamento al seno tipiche delle fasce di popolazione più abbienti.
- ▶ Osservazioni recenti da meta-analisi (Urayama KY, 2011) e analisi pooled (Rudant J, 2015) confermano il ruolo protettivo della stimolazione immunitaria precoce.

L'indagine di cluster in fasi (CDC Atlanta 1990, 2013)

- 1. Studio preliminare sullo stato di salute della popolazione
Identificazione dei casi/Popolazione di riferimento**
- 2. Valutazione della presenza di un cluster/Identificazione dei
fattori di rischio ambientali/ Sorveglianza sanitaria**
- 3. Studio eziologico**

Fase 1: Studio preliminare

†

Limiti	Punti di forza
Ritardi nella registrazione dei casi nel Registro Tumori. Errori di diagnosi e di codifica e record duplicati usando altre fonti di dati di incidenza di tumori.	Consistenza con altri studi (revisione della letteratura)
Rischio di " <i>boundary shrinkage</i> " in piccole aree	Formulazione di ipotesi eziologiche (revisione della letteratura)
Errori nella stima dei denominatori	Plausibilità biologica (revisione della letteratura)
Instabilità dei tassi in caso di bassa frequenza della malattia in piccole aree	

Fase 2: Valutazione della presenza di un cluster/ Identificazione dei fattori di rischio ambientali/ Sorveglianza epidemiologica

Limiti	Punti di forza
Problema dei confronti multipli	Approccio <u>Bayesiano</u> utilizza anche le informazioni fornite dagli allarmisti
Maggior rischio di <u>recall bias</u> in popolazioni che vivono in aree con criticità ambientali	Approccio basato sul GIS tramite georeferenziazione
Problema dell'inferenza <i>post hoc</i>	Attivazione di una sorveglianza sanitaria nell'area
Scarse informazioni su potenziali confondenti da sistemi informativi, in particolare per livello socioeconomico	

Test statistici: cluster e clustering

Non sono utili per verificare se si tratti di un cluster reale;

Consentono di localizzare il cluster spazialmente

Non sono di facile esecuzione, implicano diverse assunzioni

Dovrebbe essere utilizzato più di un test

Problema del «multiple comparison»

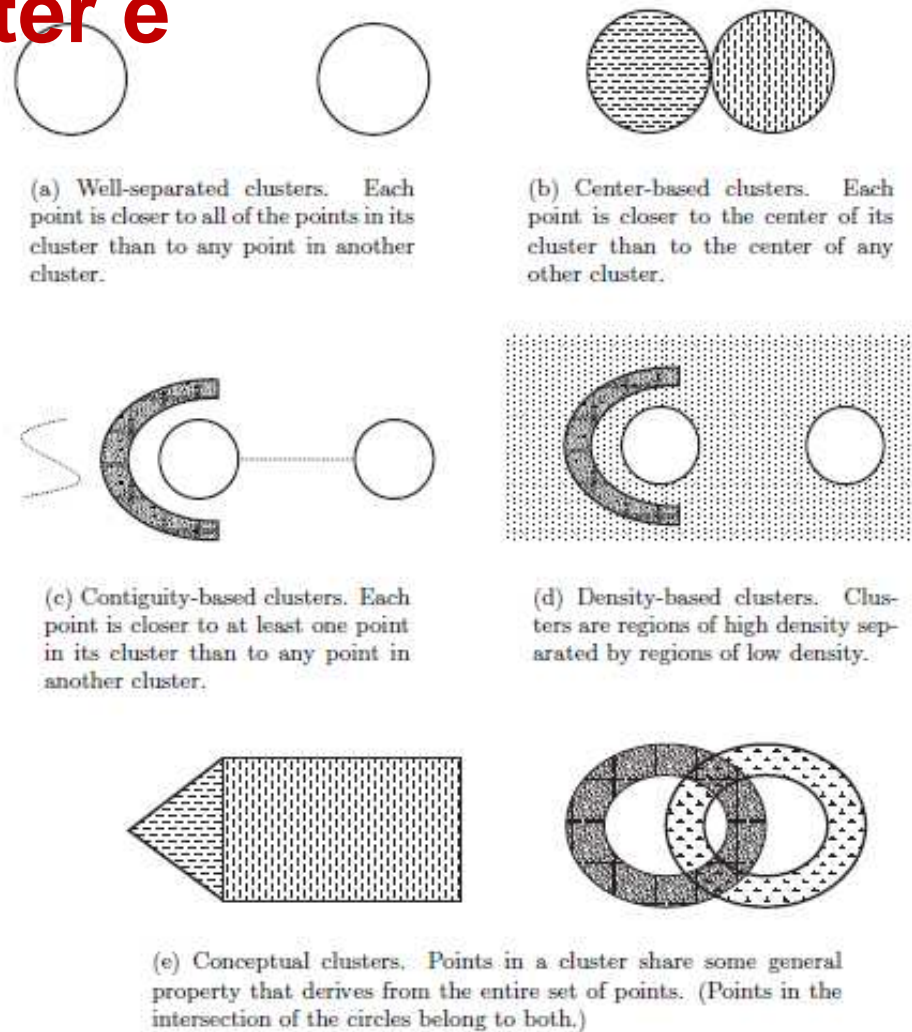


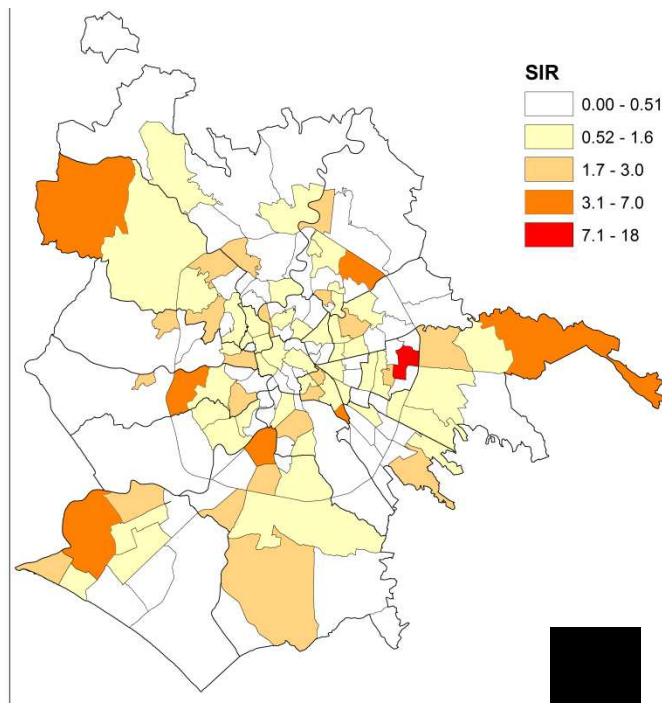
Figure 8.2. Different types of clusters as illustrated by sets of two-dimensional points.

8.2 K-means

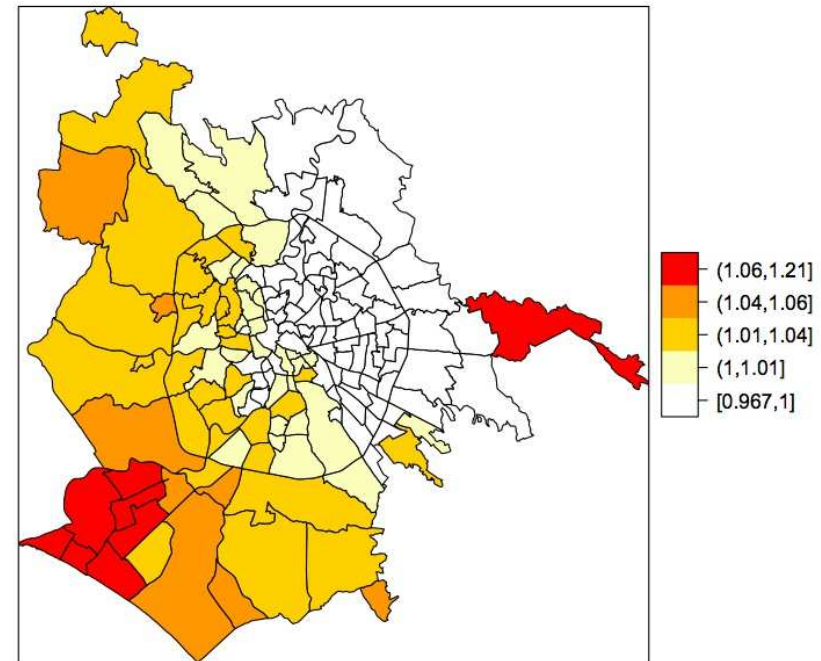
Prototype-based clustering techniques create a one-level partitioning of the data objects. There are a number of such techniques, but two of the most

Distribuzione dei tassi di incidenza nelle 155 zone urbanistiche

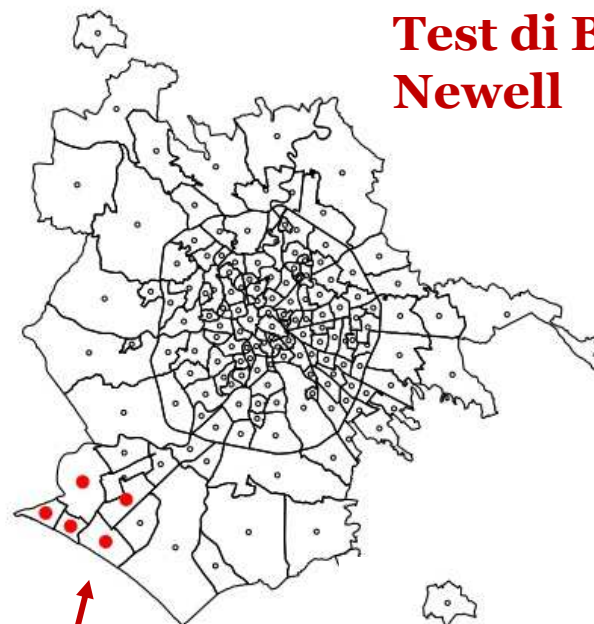
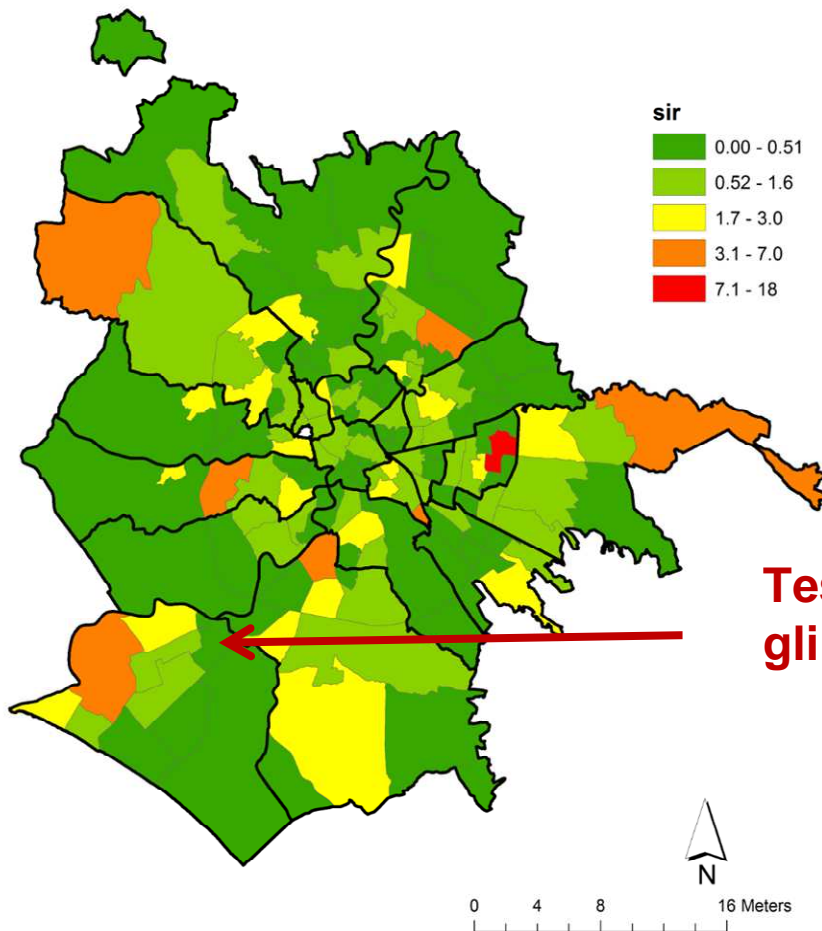
SIR



Smoothing BYM



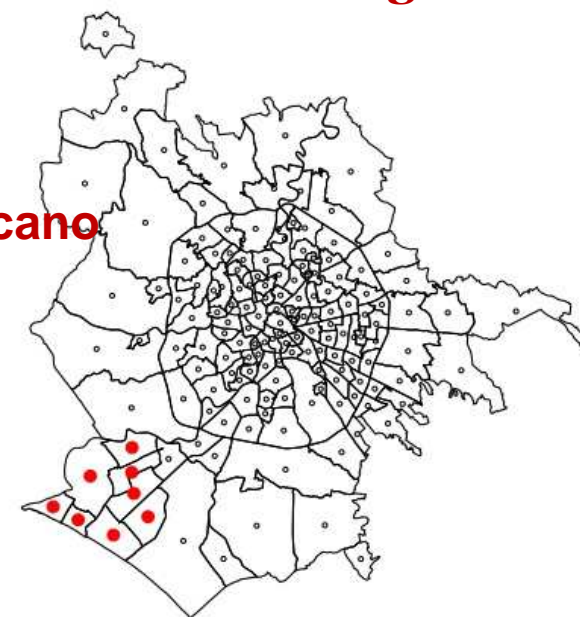
us:
alisi per clusters localizzati



Test di Besag & Newell

**Test di Kulld
& Nagarwalla**

**Test diversi identificano
gli stessi cluster?**



Fase 3: Studio eziologico

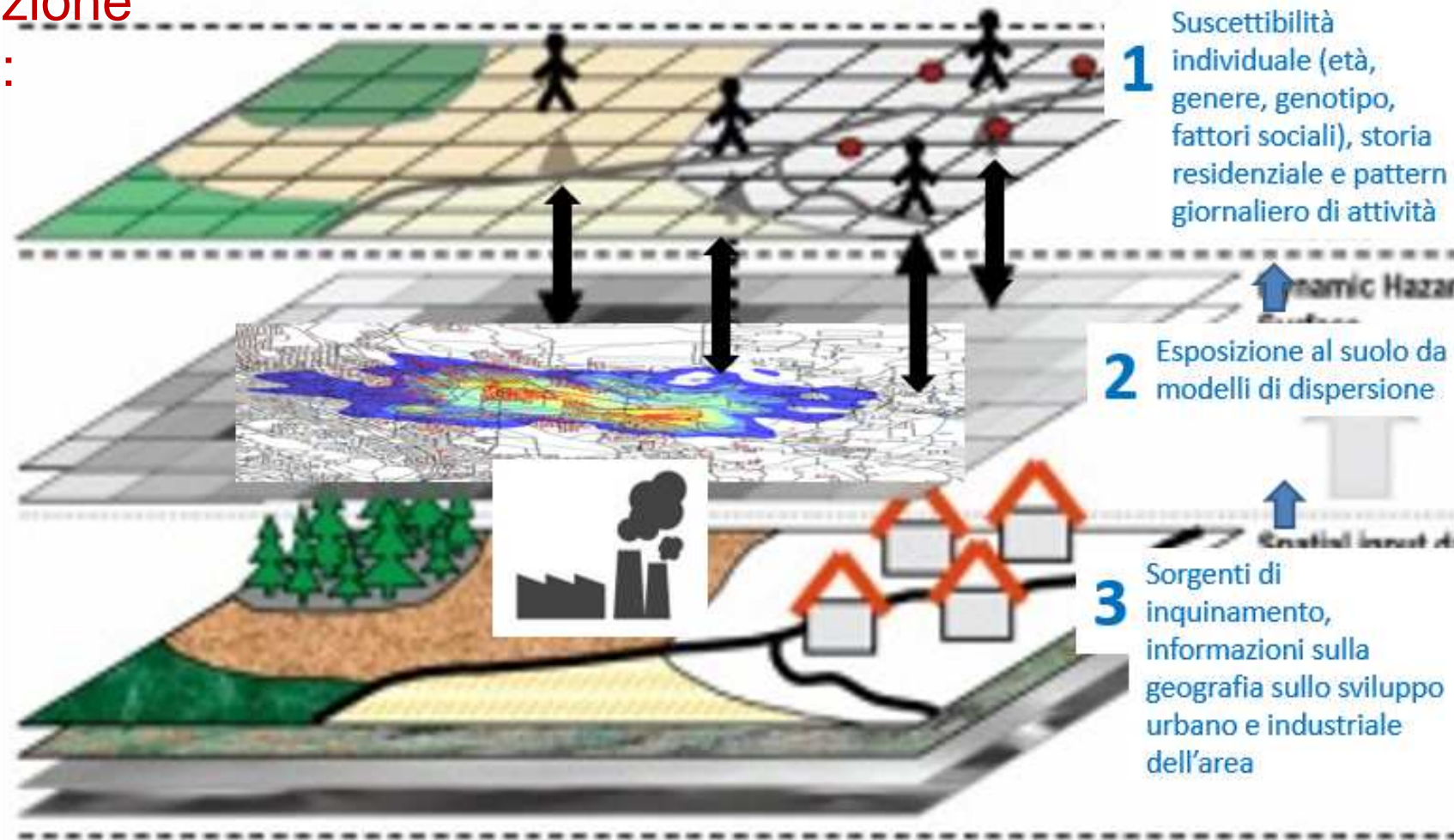
Aspetto metodologico	Raccomandazione
Nesso di causalità	Le ipotesi devono essere verificabili e deve esistere una plausibilità biologica
Unità di analisi	Di solito sono definite in base alla più piccola unità amministrativa o statistica disponibile. Va verificata la corrispondenza con la distribuzione dell'esposizione e della malattia e con i pattern di attività degli individui
Esposizione a livello ecologico	Va definita in modo concettuale e operativo
Altre variabili a livello individuale	Vanno definiti a livello concettuale se confondenti, moderatori o mediatori e vanno usati metodi adeguati per l'aggiustamento
Potenza, dimensione campionaria e rappresentatività	Vanno stimate nel protocollo di studio
Modelli multilivello	Vanno applicati in modo appropriato, includendo sia a livello concettuale che operativo gli effetti casuali
Disegno dello studio	Il migliore approccio è quello longitudinale meno affetto da <u>bias</u> di selezione e <u>misclassificazione</u> e in grado di valutare il nesso di causalità e monitorare le variazioni temporali delle relazioni tra individui ed area di residenza

Adattata da: Riva et al, 2007⁵⁰

Origini di cluster in relazione a inquinanti ambientali:

sono stati esposti ad un agente cancerogeno presente in un'area di trazione geograficamente rilevante in cui si è verificata una alta densità di residenza in cui si è verificata una alta densità di una sorgente di inquinamento (come ad esempio un'esposizione a un agente cancerogeno raro)

Figura 1. Quadro concettuale per la valutazione di cluster spaziali di tumori



Fonte: Adattato da Leyk S, International Journal of Health Geographics, 2009

Criticità negli studi di cluster dei tumori infantili

Rarità della malattia Un cluster di tumori infantili in una specifica area è di solito costituito da pochi casi con conseguente riduzione della potenza statistica.

Stima dell'esposizione negli studi di cluster di tumori infantili

Solo una porzione limitata di casi di tumore è attribuibile a fattori di rischio noti: 5 -10% a fattori genetici e familiari e 5-15% a fattori ambientali, per gli altri casi la causa non è nota

Ruolo di fattori Ambientali

maggiore suscettibilità dei bambini rispetto agli adulti a fattori nocivi di origine ambientale; minore durata del periodo di induzione/latenza; maggiore interazione tra fattori genetici e ambientali

Identificazione della finestra di rischio biologicamente rilevante

le esposizioni del padre o della madre prima del concepimento, le esposizioni in utero, le esposizioni durante i primi anni di vita, le esposizioni immediatamente precedenti l'esordio clinico della malattia

Conclusioni

- ❖ Le strutture sanitarie continuano a ricevere centinaia di segnalazioni di sospetti cluster ogni anno che determinano un notevole investimento di risorse da parte delle istituzioni interessate.
- ❖ Nei casi in cui è confermato il cluster , la conduzione dell'indagine è complessa, è stato suggerito un approccio in fasi (proposto oltre vent'anni fa dal CDC) che identifica criteri per continuare o interrompere l'indagine
- ❖ l'indagine di cluster, anche se limitata alla fase 1 o ad alcuni aspetti della fase 2, può essere un'opportunità per informare la popolazione sui fattori di rischio individuali e per potenziare interventi di prevenzione e screening.

La maggior parte dei cluster indagati rimane senza spiegazione:

❖ Una revisione sistematica degli studi di cluster condotti negli USA (1990- 2011) ha evidenziato che su 428 indagini solo in 72 studi era stato confermato il cluster, solo in tre casi veniva identificato il possibile fattore eziologico e **in un solo caso questo veniva confermato.**

Importante:

❖ Aumentare le conoscenze degli epidemiologi e degli operatori di sanità pubblica sugli strumenti disponibili e sui limiti della ricerca su questo tema.

❖ La comunicazione dei risultati: all'allarme per un sospetto cluster di casi di tumore si dovrebbe essere sempre capaci di dare una risposta, anche se questo implica l'ammissione dei limiti delle proprie conoscenze e l'incertezza nell'interpretazione dei risultati disponibili.

Monografia Tumori infantili, fattori di rischio e modelli di indagine per la valutazione di cluster spazio-temporali

Coordinata dal DEP Lazio in corso
di stampa a cura di Epidemiologia e Prevenzione

Gruppo di lavoro AIE, AIRTUM, AIEOP