

## Leucemie e mieloma multiplo

## Leukemias and multiple myeloma

Vincenzo De Lisi

Registro tumori della Provincia di Parma

Corrispondenza: Vincenzo De Lisi, Divisione di oncologia, Dipartimento 2<sup>a</sup> medicina, Azienda ospedaliera, via Gramsci 14, 43100 Parma

### Riassunto

Il presente contributo analizza, nell'ambito della banca dati dell'Associazione Italiana Registri Tumori (*pool* AIRT), gli andamenti temporali delle leucemie dell'adulto (età 15+ anni) e del mieloma multiplo nel periodo 1986-1997. Per quanto riguarda le leucemie (10.946 casi analizzati) l'andamento dei tassi di incidenza è stato sostanzialmente stabile nel periodo dal 1986 al 1997, mentre i tassi di mortalità (8.265 decessi) hanno mostrato una riduzione dell'1-2% annuo, statisticamente significativa fra i maschi. Il mieloma multiplo, 6.535 casi e 4.310 decessi, ha mostrato un notevole incremento nei tassi di incidenza che sono cresciuti, nel periodo in studio, ad un ritmo di circa il 3% annuo mentre la mortalità è risultata sostanzialmente stabile.

### Leucemie

Le leucemie dell'adulto (15 anni e più), nel seguito definite leucemie, costituiscono un gruppo eterogeneo di neoplasie (acute e croniche, mieloidi e linfoidi, eccetera) che originano dalla trasformazione neoplastica delle cellule emopoietiche. Le leucemie nel loro insieme rappresentano nell'area dell'Associazione Italiana Registri Tumori il 2,5% circa di tutti i tumori e l'incidenza standardizzata annua, per tutte le età e non distinta per sesso, varia da 12,5 (Napoli, Sud Italia) a 27,8 (Biella, Nord Italia) casi per 100.000 abitanti.<sup>1</sup>

Le leucemie che si verificano in soggetti adulti sono state eziologicamente studiate in molti studi prospettici e caso-controllo. Mentre è ben conosciuto il rapporto con l'esposizione a radiazioni ionizzanti e ad alcuni cancerogeni occupazionali come il benzene, solventi e pesticidi, per la maggior parte di esse un quadro di fattori di rischio non è stato individuato.<sup>2-4</sup> In questi ultimi anni, anche in relazione alle possibilità di studio genetico e biomolecolare, si è accresciuta la ricerca per la possibilità di identificazione di fattori di suscettibilità. Questo ha comportato la definizione di categorie nosologiche/cliniche non immediatamente corrispondenti a quelle classicamente raccolte dai Registri Tumori di popolazione. Si configura così un quadro specifico per questa patologia sia nel giovane adulto sia nel soggetto anziano che è aperto a importanti sviluppi che potrebbero avere impatto sia dal lato preventivo che prognostico.

La definizione delle varie tipologie di leucemia è un argomento tuttora discusso; poiché i dati della presente analisi sono derivati dai Registri Tumori e i criteri adottati da diversi registri possono non essere omogenei, non è stato ritenuto affidabile

### Abstract

The present paper analyses temporal trends for leukemias in adulthood and for multiple myeloma in the database of the Italian Network of Cancer Registries (*pool* AIRT) during 1986-1997. As regards leukemias, in subjects aged 15+, (10,946 analysed cases) the incidence rates trend was rather stable during the period 1986 to 1997, whereas mortality (8,265 deaths included) showed a decrease of about 1-2%/year, statistically significant among males. Multiple myeloma, 6,535 cases and 4,310 deaths, showed a sharp increase in incidence rates that grew in the period at a pace of about 3%/year; mortality was stable.

### Leukemias

Leukemias in adulthood (15 years and older) hereafter defined leukemias are a heterogeneous class of malignancies (acute and chronic leukemia, myeloid and lymphoid leukemia, etc.) originating from a malignant transformation of hematopoietic cells.

In the Italian Network of Cancer Registries areas, leukemias globally account for 2.5% of all cancer cases and the annual standardised incidence, across all age-groups and genders, ranges from 12.5 cases (Naples, Southern Italy) to 27.8 cases (Biella, Northern Italy) per 100,000 inhabitants.<sup>1</sup>

Etiological factors for leukemias in adulthood have been studied

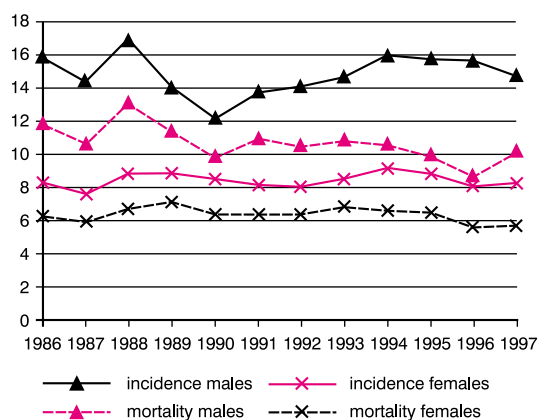


Figura 1. Leucemie. Tassi standardizzati (popolazione europea) di incidenza e mortalità per sesso e anno x 100.000.

Figure 1. Leukemia. Standardised (European population) incidence and mortality rates, by sex and year x 100,000.

GLI ANDAMENTI TEMPORALI DELLA PATOLOGIA ONCOLOGICA IN ITALIA

Year	INCIDENCE				MORTALITY			
	number of cases		standardised rate		number of deaths		standardised rate	
	males	females	males	females	males	females	males	females
1986	447	325	15.9	8.3	332	242	11.8	6.3
1987	404	298	14.4	7.6	300	238	10.6	5.9
1988	501	357	16.9	8.8	393	288	13.1	6.7
1989	430	372	14.0	8.8	357	303	11.4	7.1
1990	407	381	12.2	8.5	326	306	9.8	6.4
1991	465	379	13.7	8.2	386	330	11.0	6.4
1992	486	371	14.1	8.0	367	320	10.5	6.4
1993	561	440	14.6	8.5	420	363	10.8	6.8
1994	615	471	16.0	9.2	419	366	10.6	6.6
1995	622	484	15.8	8.8	404	372	10.0	6.5
1996	615	453	15.6	8.1	356	322	8.7	5.6
1997	598	464	14.8	8.3	426	329	10.2	5.7
Period			1986-1997	1986-1997			1986-1997	1986-1997
EAPC			+0.3	+0.3			-1.9	-0.7
95% C.I.			-1.4;+1.9	-0.7;+1.3			-3.3;-0.4	-1.9;+0.6

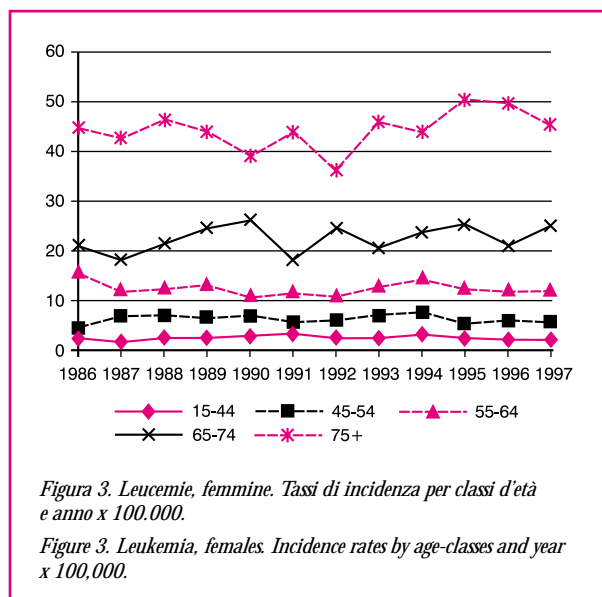
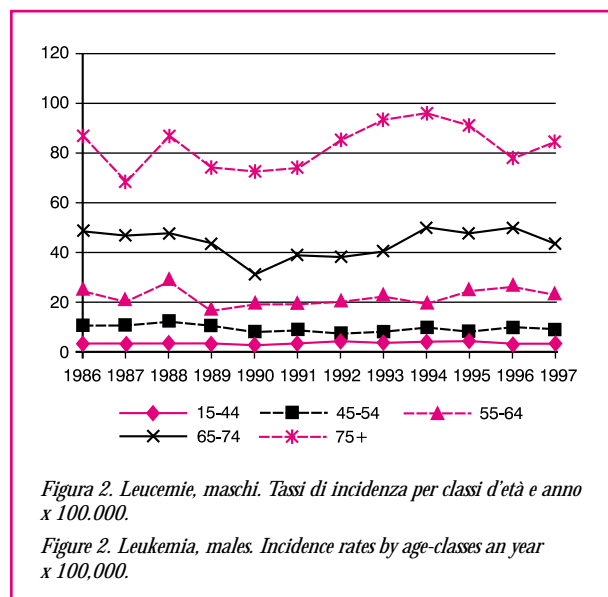
Tabella 1. Leucemie. Numero di casi, di decessi, tassi standardizzati (popolazione europea) di incidenza e mortalità x 100.000, stima del cambiamento annuo percentuale dei tassi (EAPC) con i limiti di confidenza al 95% (C.I.), per sesso e anno.

Table 1. Leukemia. Number of cases, deaths, standardised (European population) incidence and mortality rates x 100,000, estimated annual percent change (EAPC) with 95% confidence intervals (C.I.), by sex and year.

fare analisi per le diverse tipologie leucemiche che saranno pertanto considerate nel loro complesso. La presente analisi non comprende le leucemie dell'età pediatrica (0-14 anni). L'incidenza delle leucemie dell'adulto nel loro complesso risulta essere, nel pool dell'Associazione Italiana Registri Tumori (pool AIRT) analizzato in questo studio, stabile dal 1986 al 1997 (Tabella 1 e Figura 1). In termini di stima della variazione media annua percentuale (EAPC) dei tassi questa è quantificata nei maschi nello +0,3 (LC 95%: -1,4; +1,9) pari a quella nelle femmine, +0,3 (LC 95%: - 0,7; +1,3).

in several cohort and case-control studies. The relationship with ionising radiation and some occupational exposures, as benzene, solvents and pesticides is well documented, but for the majority of leukemias risk factors are still unknown.<sup>2-4</sup>

During the last years, the development of genetic and bimolecular studies have increased the possibility of identifying possible susceptibility indices. This has led to the definition of new clinical classification systems, the latter being rather different from those adopted by the population-based Cancer Registries. New developments in prevention and prognosis, for both young adults



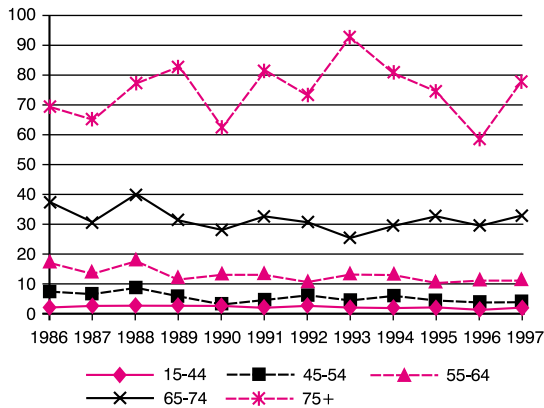


Figura 4. Leucemie, maschi. Tassi di mortalità per classi d'età e anno x 100.000.

Figure 4. Leukemia, males. Mortality rates by age-classes and year x 100,000.

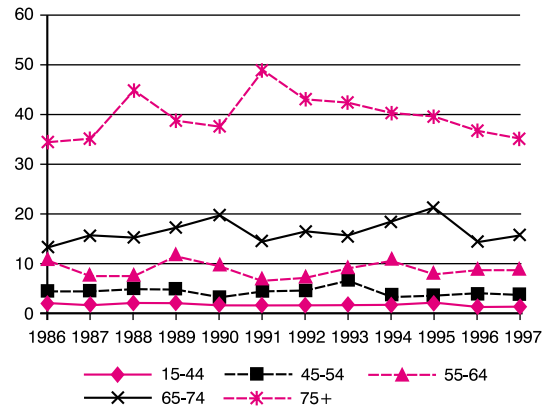


Figura 5. Leucemie, femmine. Tassi di mortalità per classi d'età e anno x 100.000.

Figure 5. Leukemia, females. Mortality rates by age-classes and year x 100,000.

Tuttavia, nei maschi si assiste ad un lieve decremento dell'incidenza a partire dal 1994 (tasso di incidenza 16 x100.000 vs 14,8 del 1997), mentre ciò non è così evidente nelle donne. Il fenomeno è meglio chiarito dall'analisi degli andamenti per classi di età: si osserva una possibile iniziale tendenza alla diminuzione dell'incidenza complessiva nei giovani maschi e una stabilizzazione negli uomini e nelle donne anziani (Figure 2 e 3).

La mortalità per leucemia (Tabella 1 e Figura 1), a partire dalla fine degli anni ottanta è diminuita sia nei maschi (EAPC = -1,9, LC 95%: -3,3; -0,4) che nelle femmine (EAPC = -0,7, LC 95%: -1,9; +0,6).

Questa diminuzione è risultata più netta nelle classi di età più giovani (per le quali i miglioramenti terapeutici sono stati più marcati), mentre nei più anziani si registra ancora un leggero aumento, ragionevolmente attribuibile a maggiore accuratezza nelle certificazioni di morte negli anni più recenti (Figure 4 e 5).

### Mieloma multiplo

Il mieloma multiplo è un tumore relativamente raro (rappresenta circa l'1-1,5% di tutti i tumori maligni) che compare prevalentemente nei soggetti di età adulto-anziana e presenta tassi di incidenza nei maschi circa doppi rispetto a quelli delle femmine.<sup>1</sup>

Il mieloma multiplo è una di quelle neoplasie, fra quelle incluse in questo studio dell'Associazione Italiana Registri Tumori (pool/AIRT), che ha fatto registrare un più accentuato aumento nell'incidenza nel corso del periodo in studio, 1986-1997. I tassi di incidenza hanno infatti mostrato un trend in aumento statisticamente significativo in entrambi i sessi (maschi EAPC = +2,7; LC 95%: +0,8; +4,6; femmine EAPC = +2,7; LC 95%: +1,2; +4,3) (Tabella 2 e Figura 6).

and aged subjects, may be expected. The definition of various types of leukemias is still an open issue: as data are registry-based, and data from different registries may be non-homogeneous, we decided not to analyse leukemias sub-types. Paediatric leukemias (age range 0-14 years) were not included in the present analysis. In this study of the Italian Network of Cancer Registries (pool AIRT) incidence of leukemias in adulthood was stable in the period 1986-1997 (Table 1 and Figure 1).

The estimated annual percent change of the rate (EAPC) was +0.3 (95% CI: -1.4; +1.9) among males and females (EAPC = +0.3, 95% CI: -0.7; +1.3).

Possibly, incidence has slightly decreased in males starting from 1994 (16/100,000 vs 14.8 in 1997), whereas no such a finding was noted in females.

The phenomenon is better defined by trend analysis of age groups: a possible decreasing trend of overall incidence is observed in young males whereas data are stable in elderly men and women (Figures 2 and 3). On the other hand, leukaemia mortality (Table 1 and Figure 1) has decreased starting from the late 1980's both in males (EAPC = -1.9, 95% CI: -3.3; -0.4) and in females (EAPC = -0.7, 95% CI: -1.9; +0.6). Such a decrease is more significant in the younger age-groups (for whom therapeutic improvements were more considerable), whereas a slight increase is still evident in older groups, which could be reasonably ascribed to a greater accuracy of death certificates in the recent years (Figures 4 and 5).

### Multiple myeloma

Multiple myeloma is relatively rare (accounting for approximately 1-1.5% of all cancers), occurs particularly in adulthood and among elderly subjects and shows incidence rates in males that are about double than in females.<sup>1</sup> In this study of the Italian Network of Cancer Registries (pool AIRT), multiple

Year	INCIDENCE				MORTALITY			
	number of cases		standardised rate		number of deaths		standardised rate	
	males	females	males	females	males	females	males	females
1986	215	192	7.6	4.8	135	117	4.8	2.8
1987	182	201	6.4	4.8	111	144	3.9	3.3
1988	225	205	7.4	4.8	156	160	5.1	3.4
1989	229	228	7.5	5.0	160	159	5.2	3.4
1990	227	249	6.9	5.0	182	176	5.5	3.4
1991	217	235	6.2	4.7	159	191	4.6	3.6
1992	245	247	6.8	4.9	178	186	4.9	3.4
1993	316	330	8.1	6.1	209	182	5.2	3.1
1994	315	331	8.1	6.1	190	231	4.8	3.9
1995	385	367	9.6	6.5	204	210	4.9	3.3
1996	338	341	8.5	5.8	188	236	4.5	3.6
1997	370	345	9.0	5.7	216	230	5.0	3.6
Period			1986-1997	1986-1997			1986-1997	1986-1997
EAPC			+2.7	+2.7			+0.1	+1.3
95% C.I.			+0.8;+4.6	+1.2;+4.3			-1.5;+1.7	-0.2;+2.7

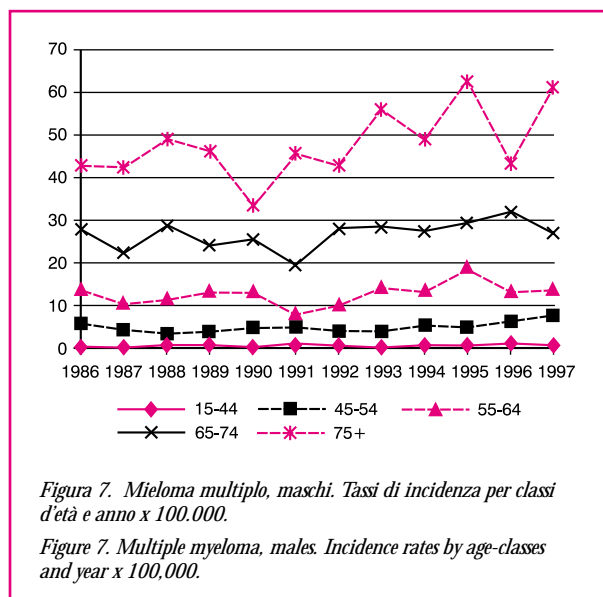
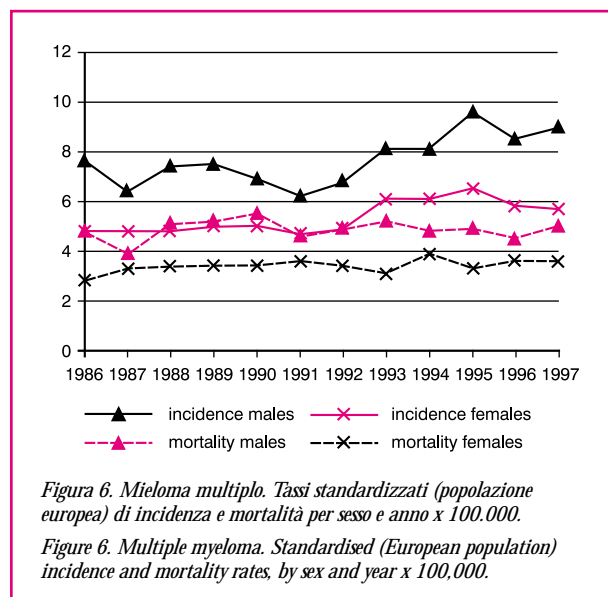
Tabella 2. Mieloma multiplo. Numero di casi, di decessi, tassi standardizzati (popolazione europea) di incidenza e mortalità x 100.000, stima del cambiamento annuo percentuale dei tassi (EAPC) con i limiti di confidenza al 95% (C.I.), per sesso e anno.

Table 2. Multiple myeloma. Number of cases, deaths, standardised (European population) incidence and mortality rates x 100,000, estimated annual percent change (EAPC) with 95% confidence intervals (C.I.), by sex and year.

I fattori di rischio non sono ancora noti. E' stato suggerito che l'esposizione a diversi fattori ambientali (asbesto, polveri di metalli, solventi organici, radiazioni ionizzanti, ecc.) così come una stimolazione cronica del sistema immunitario possano causare la malattia anche se queste associazioni non sono conclusive.<sup>5</sup> L'andamento dei tassi di incidenza e mortalità per questa neoplasia considerati per fasce d'età mostrano aumenti particolarmente rilevanti al crescere dell'età, mentre non si registrano aumenti nelle classi di età sotto i 55 anni (Figure 7, 8, 9 e 10) in entrambi i sessi.

myeloma is one of the cancers that has presented a greater increase in incidence over the studied period, 1986-1997. Incidence rates showed a statistically significant increase in both males and females (males EAPC = +2.7, 95% CI: +0.8; +4.6; females EAPC = +2.7, 95% CI: +1.2; +4.3) (Table 2 and Figure 6).

Risk factors have not been defined yet; it has been suggested that exposure to several environmental agents (asbestos, metal dusts, organic solvents, ionising radiation, etc.), as a chronic immune stimulation might cause the disease, but conclusive data are still



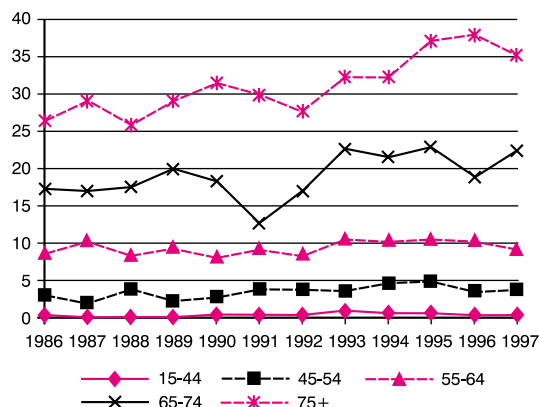


Figura 8. Mieloma multiplo, femmine. Tassi di incidenza per classi d'età e anno x 100.000.

Figure 8. Multiple myeloma, females. Incidence rates by age-classes x 100,000.

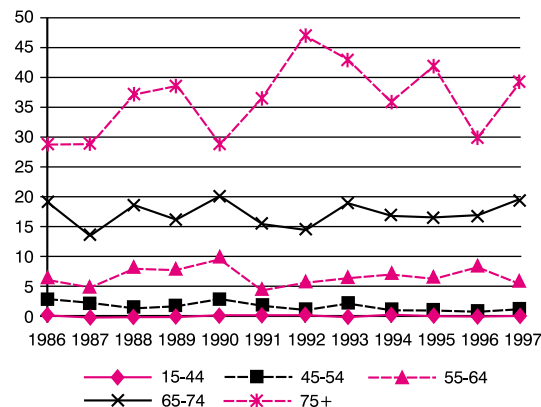


Figura 9. Mieloma, maschi. Tassi di mortalità per classi d'età e anno x 100.000.

Figure 9. Multiple myeloma, males. Mortality rates by age-classes and year x 100,000.

Ciò fa supporre che gli incrementi registrati, concentrati nei gruppi di età più avanzate, siano in larga parte da attribuire ad una migliorata diagnosi e certificazione, come avviene per altri tipi di tumori (cervello, prostata, eccetera).

La presente analisi si riferisce ai dati dell'Associazione Italiana Registri Tumori (pool AIRT) relativi ai seguenti registri: Registro Tumori del Piemonte e della Valle d'Aosta, Registro Tumori del Veneto, Registro Tumori della provincia di Modena, Registro Tumori della Provincia di Parma, Registro Tumori della Provincia di Ragusa, Registro Tumori della Romagna, Registro Tumori Lombardia - Provincia di Varese, Registro Tumori Regione Liguria, Registro Tumori Toscano, e riguardano il periodo 1986-1997. La metodologia adottata è presentata in questa stessa monografia, in: Stracci F, Sacchetti C. Gli andamenti temporali della patologia oncologica in Italia: i dati dei registri tumori (1986-1997). Metodi. *Epidemiol Prev* 2004; 28 (2) suppl: 12-16.

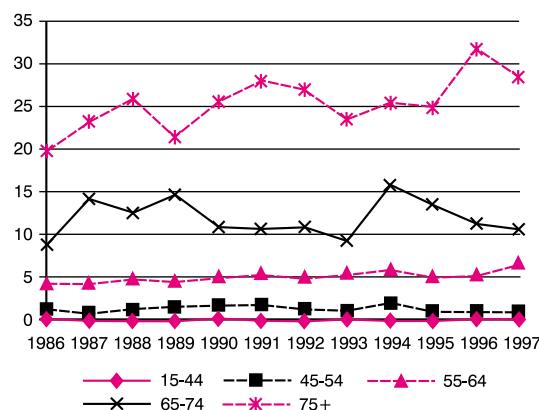


Figura 10. Mieloma, femmine. Tassi di mortalità per classi d'età e anno x 100.000.

Figure 10. Multiple myeloma, females. Mortality rates by age-classes and year x 100,000.

lacking<sup>5</sup> Age-specific incidence and mortality rates for this malignancy showed a particularly relevant increase with growing age, whereas no increase is evident in age-groups younger than 55 years (Figures 7, 8, 9 and 10) in both sexes. This suggests that the observed increases, found mostly in the older age-groups, may be ascribed to improved diagnosis and certification, similarly to what is true for other types of cancer (brain, prostate, etc.).

The present analysis refers to the following registries of the Italian Network of Cancer Registries (pool AIRT): Registro Tumori del Piemonte e della Valle d'Aosta, Registro Tumori del Veneto, Registro Tumori della Provincia di Modena, Registro Tumori della Provincia di Parma, Registro Tumori della Provincia di Ragusa, Registro Tumori della Romagna, Registro Tumori Lombardia - Provincia di Varese, Registro Tumori Regione Liguria, Registro Tumori Toscano, and to the period 1986-1997. The methods are described in this monography in: Stracci F, Sacchetti C. Cancer trends in Italy: figures from the Cancer Registries (1986-1997). Methods. *Epidemiol Prev* 2004; 28 (2) suppl: 12-16.

## Bibliografia - References

- Zanetti R, Gafà L, Panelli F, Conti E, Rosso S, eds. *Il cancro in Italia. I dati di incidenza dei Registri Tumori, 1993-1998*. Roma, Il Pensiero Scientifico Editore, 2002. Vol. 3, 137-149.
- IARC. Benzene. *Some industrial chemicals and dyestuffs*. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans Lyon, International Agency for Research on Cancer, 1982. 29: 93-148.
- IARC. Benzene. *Overall evaluations of carcinogenicity: An updating of selected IARC Monographs from Volumes 1 to 42*. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans Lyon, International Agency for Research on Cancer, 1987. Supplement 7: 120-122.
- Linnet MS, Cartwright RA. The leukemias. In: Schottenfeld D, Fraumeni JF jr, eds. *Cancer epidemiology and prevention*. New York, Oxford University Press, 1996. 841-892.
- Herrinton LJ, Weiss NS, Olshan AF. Multiple myeloma. In: Schottenfeld D, Fraumeni JF jr, eds. *Cancer epidemiology and prevention*. New York, Oxford University Press, 1996. 946-970.