

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'Agenzia 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.

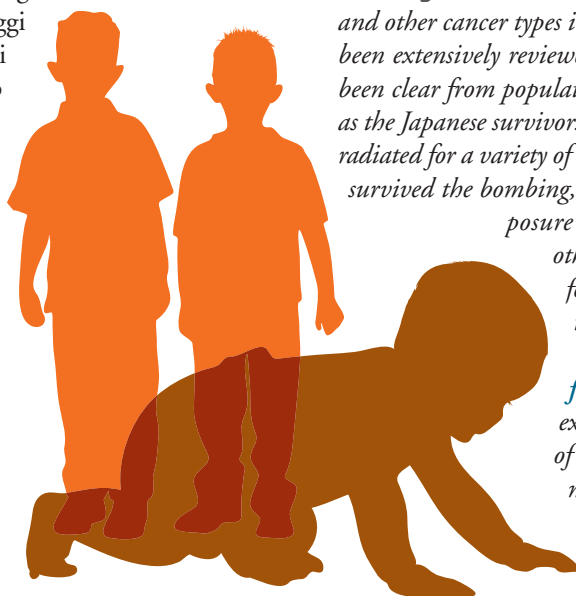
Methodological introduction

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 (μ T), 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 μ T 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 μ T 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 μ T 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 Sellafield 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.