

INCIDENZA DEI TUMORI MALIGNI INFANTILI IN PUGLIA, ANNI 2003-2008

Grazia Antonella Cannone, Maria Giovanna Burgio Lo Monaco, Simona Carone, Anna Melcarne, Margherita Tanzarella, Lucia Bisceglia, Antonino Ardizzone, Aldo Minerba, Fabrizio Quarta, Enzo Coviello and Cancer registry of Puglia Working Group (*)

(*) Ivan. Rashid, Pietro Milella, Danila Bruno, Antonio Chieti, Ida Galise, Anna Maria. Nannavecchia, Cinzia Tanzarella, Claudia Galluzzo Enrico Caputo, Domenico Carbonara, Deborah Fracchiolla, Giacomo Gravina, Carmen Perrone, Francesco Cuccaro, Maria Elena Vitali, Giuseppe Spagnolo, Maria Carmela Pagliara, Fernando.Palma, Filomena Rosalia De Santis, Marina Laura Liguori, Valentina De Maria, Maria Grazia Golizia, Anna Maria Raho, Antonella Mincuzzi, Giorgio Assennato.

INTRODUZIONE

I tumori che insorgono in età infantile, tra 0 e 14 anni, sono molto diversi da quelli che si rilevano in età adulta per sede di insorgenza, velocità di accrescimento, caratteristiche istopatologiche e modalità di risposta ai farmaci antitumorali. Inoltre, per diverse ragioni i bambini sono riconosciuti come un gruppo di popolazione più vulnerabile all'azione di cancerogeni dispersi nell'ambiente e per questo la sorveglianza sulla loro salute è motivo di forte attenzione¹.

Tutto ciò giustifica un particolare interesse sui tumori che insorgono in questa fascia di età e lo svolgimento di studi specifici volti a caratterizzarne la frequenza e ad evidenziare possibili incrementi rispetto ai valori attesi.

Riportiamo in questa sezione un breve riassunto dello studio, accettato per la pubblicazione sulla rivista *Epidemiologia & Prevenzione*, con il quale ci siamo proposti di determinare l'incidenza dei tumori infantili in Puglia nel periodo dal 2003 al 2008 e stabilire i primi confronti con i dati nazionali e tra le diverse Asl in cui è stata attivata la registrazione dei tumori. I dati raccolti comprendono quelli relativi alla città di Taranto, definita, con Brindisi, "area ad elevato rischio di crisi ambientale" (DPCM 30 novembre 1990), in cui è stata documentata una situazione di contaminazione ambientale e l'esistenza di criticità per la salute dei bambini in base a studi su dati di mortalità e di incidenza dei tumori maligni.^{2,3,4,5} Rispetto a quanto emerso in tali indagini, un'ulteriore finalità del presente studio è stata quella di mettere a disposizione nuove informazioni utili alla conoscenza dello stato di salute della popolazione in età pediatrica residente in quest'area a forte pressione ambientale.

MATERIALI E METODI

Hanno contribuito all'indagine il registro tumori della Asl Lecce con i casi incidenti negli anni dal 2003 al 2006, i registri delle Asl Taranto, BT e Brindisi con i casi incidenti negli anni dal 2006 al 2008. La popolazione pugliese del 2011 nella classe di età 0-14 anni è pari a 599846, quella residente nelle aree coperte dalle quattro Asl sopra indicate è 316747. La percentuale di popolazione infantile pugliese monitorata dai registri è pertanto pari al 52.8%.

Sono stati selezionati i casi di tumore maligno (comportamento /3 secondo la classificazione ICD-O-3) diagnosticati nella fascia d'età 0-14 anni. Sono perciò stati esclusi tutti i casi di tumore a comportamento benigno o incerto. L'esclusione ha riguardato anche i casi di tumore a comportamento benigno o incerto del sistema nervoso centrale e i casi di astrocitoma pilocitico che nella terza revisione dell'ICD-O ha cambiato comportamento da maligno a incerto. Di tutti i casi è stata verificata la residenza al momento della diagnosi presso le anagrafi dei rispettivi comuni.

I dati raccolti, classificati secondo la classificazione ICD-O-3⁶ utilizzata dal RTP, sono stati riportati ai codici della classificazione internazionale per i tumori infantili ICC-3.⁷

L'AIEOP ha messo a disposizione del RTP una base di dati derivante dal Mod. 1.01 relativa ai casi di tumore diagnosticati in bambini residenti in Puglia negli anni dal 2000 al 2012 presso i centri aderenti a tale associazione.⁸ La casistica raccolta dai registri pugliesi è stata confrontata con

quella AIEOP alla ricerca di eventuali incompletezze o di diagnosi errate. Da queste verifiche non è emersa la segnalazione di nuovi casi rispetto a quelli già noti al RTP in base alle altre fonti utilizzate, ma le ulteriori informazioni acquisite hanno fornito importanti elementi di conferma e precisazione delle diagnosi.

Sono stati calcolati i tassi di incidenza grezzi e standardizzati diretti (popolazione standard europea)⁹ per tutti i tumori maligni, ciascuna delle categorie principali della classificazione ICCC-3 e alcune categorie minori: leucemia linfoide (Ia), leucemia mieloide acuta (Ib), linfoma di Hodgkin (IIa), linfoma non Hodgkin incluso il linfoma di Burkitt (IIb-IIc), medulloblastoma ed altri tumori intracranici e intraspinali (IIIc).

Per tutti i tumori maligni, considerando tutta la casistica e le singole Asl, sono stati calcolati i tassi di incidenza specifici per le classi di età 0, 1-4, 5-9 e 10-14 e i rapporti standardizzati di incidenza (SIR), utilizzando come riferimento i tassi dei tumori maligni del Pool AIRTUM relativi agli anni 2003-2008 (in seguito indicati in breve come tassi AIRTUM).

RISULTATI

Nelle quattro sezioni del RTP, per gli anni considerati, sono stati identificati 183 casi di tumori maligni infantili su un totale di 1.106.481 anni-persona. La probabilità di sopravvivenza di tutti i casi di tumore maligno a 5 anni dalla diagnosi è risultata pari all'83.1%.

Il dettaglio del numero dei casi e dei tassi per ciascuna delle sedi considerate è riportato nella tabella 1.

Gruppi di neoplasie secondo ICCC-3	Brindisi		BT		Lecce		Taranto		Totale	
	N.	Tasso grezzo	N.	Tasso grezzo	N.	Tasso grezzo	N.	Tasso grezzo	N.	Tasso grezzo
I Leucemia	9	51,6	9	44,7	19	40,2	14	54,1	51	46,1
Ia Leucemia linfoide	6	34,4	5	24,8	15	31,7	10	38,6	36	32,5
Ib Leucemia mieloide acuta	1	5,7	2	9,9	1	2,1	1	3,9	5	4,5
II Linfoma	7	40,2	0	0,0	10	21,1	12	46,3	29	26,2
IIa Linfoma di Hodgkin	3	17,2	0	0,0	4	8,5	6	23,2	13	11,7
IIb-IIc Linfoma non Hodgkin	4	22,9	0	0,0	5	10,6	5	19,3	14	12,6
III Tumori maligni del SNC	4	22,9	5	24,8	12	25,4	6	23,2	27	24,4
IIIc Tumori embrionali intracranici e intraspinali	1	5,7	2	9,9	6	12,7	3	11,6	12	10,8
IV Neuroblastoma	2	11,5	4	19,9	8	16,9	4	15,4	18	16,3
V Retinoblastoma	1	5,7	1	5,0	1	2,1	3	11,6	6	5,4
VI Tumore renale	1	5,7	3	14,9	5	10,6	3	11,6	12	10,8
VII Tumore epatico	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
VIII Tumore maligno dell'osso	3	17,2	1	5,0	1	2,1	1	3,9	6	5,4
IX Sarcomi	0	0,0	5	24,8	4	8,5	5	19,3	14	12,7
X Tumore a cellule germinali, tumore trofoblastico, neoplasie delle gonadi	0	0,0	2	9,9	3	6,3	1	3,9	6	5,4
XI Altri tumori epiteliali e melanoma	1	5,7	4	19,9	0	0,0	6	23,2	11	9,9
XII Altri e non specificati tumori maligni	0	0	0	0	2	4,2	1	3,9	3	2,7
Tutti i tumori maligni	28	160,6	34	168,9	65	137,5	56	216,2	183	165,2

Tabella 1. Numero di casi e tasso grezzo(per 100000)dei tumori infantili per sezioni del registro tumori Puglia

Complessivamente il tasso grezzo dei tumori maligni infantili rilevato in Puglia è pari a 165.2 per milione. La Asl di Lecce ha rilevato l'incidenza più bassa pari a 137.5 per milione e quella di Taranto l'incidenza più alta pari a 216.2 per milione. In tutte le sezioni non è stato rilevato nessun caso di tumore epatico e in alcune sezioni non sono stati rilevati casi relativi a specifici gruppi di

neoplasie, come i linfomi nel registro della Asl BT, i sarcomi e i tumori germinali nella Asl di Brindisi e i tumori epiteliali in quella di Lecce.

Nella tabella 2 sono riportati i tassi standardizzati per età. Nell'ultima colonna a destra si mostrano per confronto i tassi AIRTUM rilevati nello stesso periodo temporale.

Gruppi di neoplasie secondo ICCC-3	Brindisi	BT	Lecce	Taranto	Totale	Pool AIRTUM
I Leucemia	53.6 (24.4-102.3)	48.0 (21.8-91.1)	40.6 (24.3-63.6)	55.0 (30.0-92.7)	47.4 (35.2-62.4)	53.9 (50.5-57.5)
Ia Leucemia linfoide	36.7 (13.4-80.0)	26.3 (8.5-61.5)	31.3 (17.4-52.0)	39.2 (18.7-72.4)	33.1 (23.1-46.0)	43.5 (40.4-46.8)
Ib Leucemia mieloide acuta	5.1 (0.1-31.2)	10.3 (1.2-37.4)	2.5 (0.1-13.1)	4.5 (0.1-23.8)	4.5 (1.5-11.1)	6.8 (5.6-8.1)
II Linfoma	35.5 (14.3-75.1)	0.0 (0.0-19.4)	20.2 (9.6-37.6)	42.8 (22.1-75.5)	24.2 (16.2-35.0)	25.3 (23.0-27.7)
Ila Linfoma di Hodgkin	15.2 (3.1-46.8)	0.0 (0.0-19.4)	7.9 (2.1-20.7)	21.3 (7.8-47.2)	10.7 (5.7-18.5)	10.5 (9.1-12.1)
Ilb-Ilc Linfoma non Hodgkin	20.3 (5.5-54.1)	0.0 (0.0-19.4)	10.5 (3.4-24.9)	17.8 (5.8-42.5)	11.9 (6.5-20.1)	11.2 (9.7-12.9)
III Tumori maligni del SNC	22.0 (6.0-57.5)	23.2 (7.5-55.3)	26.2 (13.5-46.0)	23.3 (8.5-51.2)	24.4 (16.0-35.6)	20.8 (18.7-23.1)
IIlc Tumori embrionali intracranici e intraspinali	5.5 (0.1-32.3)	9.2 (1.1-34.9)	12.5 (4.5-27.6)	10.9 (2.2-32.8)	10.5 (5.4-18.4)	6.3 (5.2-7.6)
IV Neuroblastoma	13.7 (1.7-47.7)	23.6 (6.4-59.1)	19.3 (8.3-37.7)	17.9 (4.9-44.9)	18.8 (11.2-29.6)	13.8 (12.1-15.7)
V Retinoblastoma	6.8 (0.2-36.1)	5.7 (0.1-30.5)	2.5 (0.1-13.1)	13.4 (2.8-38.3)	6.4 (2.3-13.6)	4.1 (3.2-5.2)
VI Tumore renale	6.7 (0.2-35.8)	17.4 (3.6-49.6)	11.9 (3.9-27.5)	11.6 (2.4-34.5)	12.0 (6.2-20.9)	8.6 (7.3-10.2)
VII Tumore epatico	0.0 (0.0-22.4)	0.0 (0.0-19.4)	0.0 (0.0-8.3)	0.0 (0.0-15.0)	0.0 (0.0-3.5)	2.0 (1.4-2.8)
VIII Tumore maligno dell'osso	16.9 (3.4-50.6)	4.7 (0.1-27.6)	1.8 (0.0-11.4)	3.5 (0.1-21.0)	5.1 (1.9-11.4)	8.1 (6.9-9.5)
IX Sarcomi	0.0 (0.0-22.4)	26.4 (8.5-61.7)	9.5 (2.6-24.1)	19.8 (6.4-46.5)	13.6 (7.4-22.8)	10.6 (9.1-12.2)
X Tumore a cellule germinali, tumore trofoblastico, neoplasie delle gonadi	0.0 (0.0-22.4)	10.5 (1.2-38.1)	7.4 (1.5-21.1)	3.7 (0.1-21.7)	5.9 (2.1-12.8)	5.2 (4.1-6.3)
XI Altri tumori epiteliali e melanoma	5.1 (0.1-31.2)	18.2 (5.0-48.2)	0.0 (0.0-8.3)	20.7 (7.6-46.3)	8.8 (4.4-16.0)	7.9 (6.7-9.3)
Tutti i tumori maligni	160.4 (106.2-232.9)	177.7 (122.7-248.7)	144.3 (111.1-184.2)	216.2 (163.0-281.4)	169.7 (145.9-196.4)	164.1 (158.1-170.3)

Tabella 2. Tassi standardizzati per 1000000 (pop europea) dei tumori infantili per sezioni del registro tumori Puglia. Tra parentesi gli intervalli di confidenza al 95%.

Nei singoli anni dal 2006 al 2008 i tassi standardizzati per milione di tutti i tumori maligni sono risultati: 172.4 nel 2006, 216.3 nel 2007 e 158.5 nel 2008.

In figura 1 sono mostrati i tassi standardizzati per milione per le principali categorie di tumori analizzate.

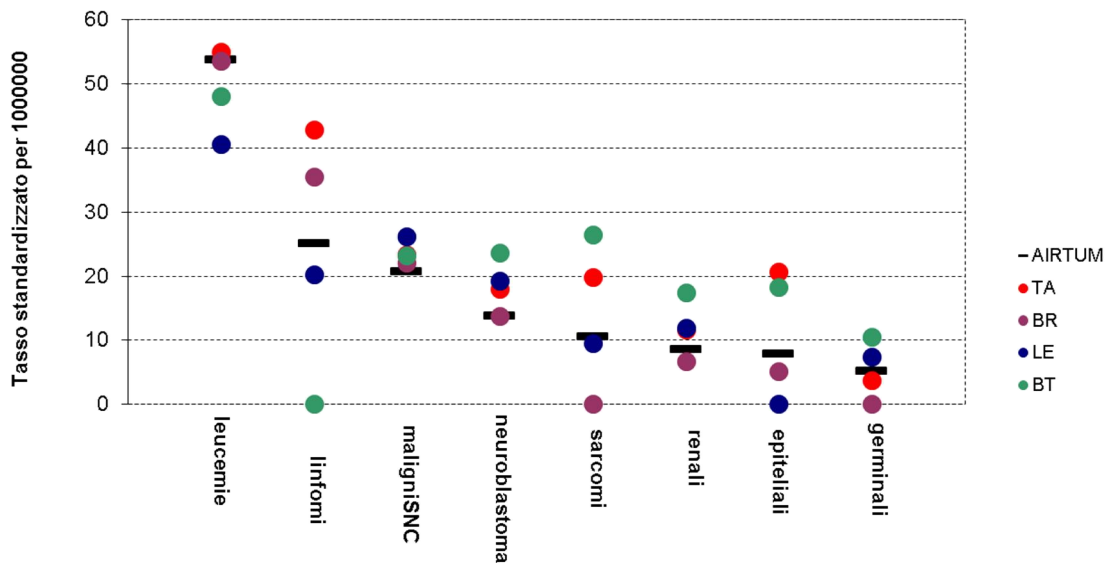


Figura 1. Tassi standardizzati per 100000 (pop europea) dei tumori infantili per sezioni del registro tumori Puglia.

In figura 2 è illustrato l'andamento dei tassi età specifici di tutti i tumori infantili rilevati in ciascuna delle 4 Asl e nell'insieme delle sezioni del RTP. La linea nera tratteggiata corrisponde al dato complessivo delle quattro sezioni mentre quella più spessa e chiara descrive l'andamento dei tassi AIRTUM età specifici per tutti i tumori maligni infantili.

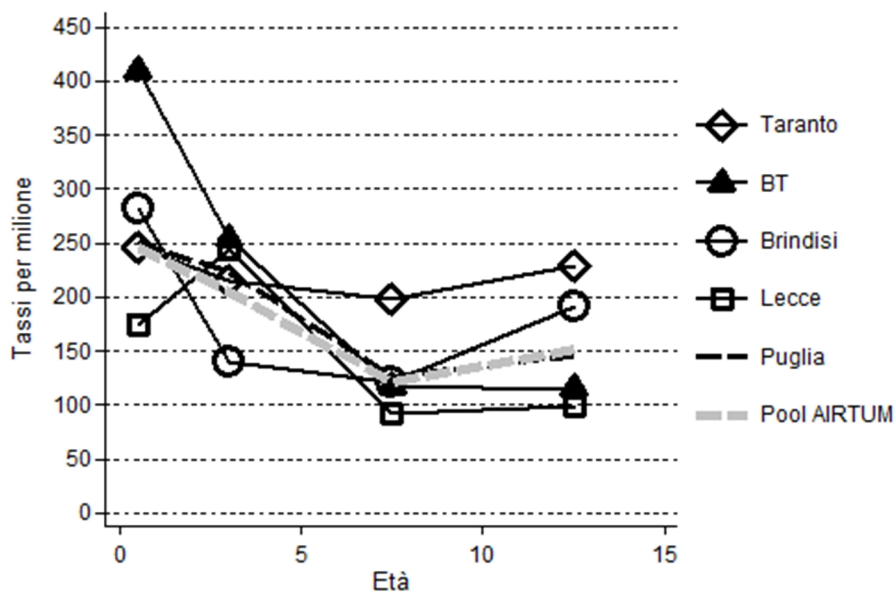


Figura 2. Tassi di incidenza età specifici (per 100000) per ciascuna sezione del registro tumori Puglia, l'insieme delle sezioni e il Pool AIRTUM).

Si può rilevare una stretta corrispondenza tra i tassi età specifici rilevati nell'insieme delle quattro sezioni del RTP e i tassi AIRTUM. Rispetto a questo riferimento si nota una più alta incidenza di tumori nel primo anno di vita nella Asl BT e nella fasce di età 5-9 e 10-14 nella Asl di Taranto. Infine, la tabella 3 riporta i SIR per tutti i tumori infantili stimati nelle casistiche di ciascuna delle quattro Asl e dell'insieme delle quattro sezioni del RTP.

Sezioni	Osservati	Attesi	SIR	95% IC
Brindisi	28	27.9	100.2	(66.6 -144.9)
Asl BT	34	32.3	105.4	(73.0 -147.2)
Lecce	65	76.0	85.5	(66.0 -109.0)
Taranto	56	41.6	134.6	(101.7 -174.8)
Totale	183	177.8	102.9	(88.5 -119.0)

Tabella 3. Rapporti standardizzati di incidenza per tutti i tumori maligni infantili rilevati nelle sezioni del registro tumori della Puglia.

Nel totale delle sezioni e nelle Asl Brindisi e BT il numero dei casi osservati è molto vicino al valore degli attesi. Nella Asl Lecce si rileva un SIR inferiore a 100, ma con limiti di confidenza che comprendono 100. Nella Asl Taranto si registra un SIR significativamente superiore a 100 come indicato dall'intervallo di confidenza al 95% che non comprende 100 (p a due code = 0.036).

Nella casistica della Asl Taranto sono stati calcolati i SIR età specifici per tutti i tumori maligni infantili: età 0-1: 100.5 (27.4-257.3); età 1-4: 104.8 (57.3-175.9); età 5-9: 164.0 (95.6-262.6); età 10-14: 150.9 (93.4-230.7).

CONCLUSIONI

Trattandosi di patologie rare, anche piccoli errori di rilevazione possono produrre effetti rilevanti sugli indicatori di incidenza. Per questo è importante sottolineare la qualità della base di dati utilizzata per ottenere i risultati presentati, che deriva dall'incrocio di diverse fonti informative ed è stata ulteriormente supportata dalla banca dati Mod. 1.01 dell'AIEOP con la quale è stata effettuato un minuzioso lavoro di incrocio dell'informazione già disponibile.

Nell'insieme delle 4 sezioni del RTP il tasso di incidenza standardizzato per tutti i tumori maligni è risultato essere molto vicino al tasso AIRTUM. Analizzando per singola sezione emerge il risultato relativo alla Asl di Taranto in cui si stima un SIR per tutti i tumori maligni infantili significativamente superiore a 100.

Prendendo in considerazione i singoli gruppi di tumori, i tassi standardizzati relativi all'insieme delle quattro sezioni del RTP appaiono tutti confrontabili con i corrispondenti tassi AIRTUM. I risultati nelle singole Asl sono condizionati dalla bassa numerosità dei casi e quindi dall'alta imprecisione delle stime. Ogni considerazione desumibile dal confronto dell'incidenza di un gruppo di tumori infantili in una singola Asl con i tassi AIRTUM deve essere perciò fatta con la necessaria cautela e vista soprattutto come una indicazione preliminare da saggiare in studi successivi. Fatta questa premessa, si osserva che nella Asl di Taranto i linfomi, i tumori epiteliali e i sarcomi sembra abbiano tassi standardizzati di incidenza apprezzabilmente più alti dei tassi AIRTUM. Esaminando l'andamento dei tassi età specifici per tutti i tumori maligni infantili emerge un ulteriore spunto di riflessione in merito al rilevato eccesso di tumori infantili a Taranto. Infatti, si è osservato che la differenza rispetto ai tassi AIRTUM riguarda solo le classi di età 5-9 e 10-14 i cui SIR stimati sono rispettivamente 164.0 (95.6-262.6) e 150.9 (93.4-230.7). Tale rilievo richiede indubbiamente successive conferme, ma può costituire un utile indizio per individuare con maggior precisione un particolare sottogruppo dove l'impatto della contaminazione ambientale è più evidente e orientare le indagini sui possibili meccanismi di esposizione.

Obiettivi del prosieguo della ricerca sono, perciò, stimare con maggiore precisione l'incidenza dei tumori pediatrici per ciascun gruppo di tumori e ciascuna Asl, stimare l'incidenza dei tumori pediatrici nella città di Taranto e nei maggiori centri urbani della regione che rientrano nelle aree attualmente coperte dal monitoraggio dei tumori in Puglia e valutare eventuali concentrazioni di casi di tumore nell'ambito delle grandi aree urbane rispetto al resto della provincia.

Bibliografia

1. Iavarone I, Biggeri A, Cadum E et al SENTIERI KIDS: monitorare lo stato di salute infantile nei siti inquinati in Italia *Epidemiologia e Prevenzione* 2014; 38 (2) Suppl. 1:153-157
2. Comba P, Pirastu R, Conti S et al. Environment and health in Taranto, southern Italy: epidemiological studies and public health recommendations *Epidemiologia e Prevenzione* 2012 Nov-Dec; 36 (6): 305-320
3. Pirastu R, Ancona C, Iavarone I et al.(a cura di). SENTIERI. Studio epidemiologico nazionale dei territori e degli insediamenti esposti a rischio da inquinamento (SENTIERI). Valutazione della evidenza epidemiologica. *Epidemiologia e Prevenzione* 2010; 34(5-6) Suppl.3: 1-96
4. Iavarone I, Comba P, Crocetti E, Biondi A. SENTIERI KIDS: protecting health and preventing childhood cancer in contaminated sites. *Epidemiologia e Prevenzione*, 2013 a);37(2-3):113-4.
5. Relazione relativa alle attività affidate all'Istituto Superiore di Sanità ex art. 8, comma 4 -ter legge n°6 del 6 febbraio 2014 (SIN DI TARANTO) (aggiornamento dello studio SENTIERI)
A cura di:
 - Loredana Musmeci, Pietro Comba, Lucia Fazzo, Ivano Iavarone (Dipartimento Ambiente e connessa Prevenzione Primaria)
 - Stefania Salmaso, Susanna Conti, Valerio Manno, Giada Minelli (Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute), componenti del Gruppo di Lavoro "Terra dei Fuochi" designato dal Presidente dell'Istituto Superiore di Sanità per lo svolgimento delle attività che il Decreto Legge 10 dicembre 2013, n. 138, convertito, con modificazioni, dalla Legge 6 febbraio 2014, n.6, stabilisce vengano svolte dall'ISS. Disponibile online sul sito dell'ISS
http://www.iss.it/binary/pres/cont/Terra_dei_Fuochi_AGGIORNAMENTO_SENTIERI.pdf
6. Fritz A, Percy C, Jack A, et al., editors. *International Classification of Diseases for Oncology*. 3rd ed. Geneva: World Health Organization, 2000
7. Steliarova-Foucher E, Stiller C, Lacour B, Kaatsch P. *International Classification of Childhood Cancer, third edition*. *Cancer* 2005;103(7):1457-67
8. Pession A, Dama E, Rondelli R et al Italian Association of Paediatric Haematology and Oncology. Survival of children with cancer in Italy, 1989-98. A report from the hospital based registry of the Italian Association of Paediatric Haematology and Oncology (AIEOP). *Eur J Cancer* 2008;44(9):12829
9. Dos Santos Silva *Cancer Epidemiology: Principles and methods* Lyon 1999