



Luglio-Agosto 2018

Analisi spaziale delle leucemie
nei bambini e negli adolescenti
in Campania 1

Validazione della versione italiana
del questionario di alfabetizzazione
sanitaria digitale (IT-eHEALS) 6

Comitato scientifico, ISS

Antonino Bella, Chiara Donfrancesco,
Carla Faralli, Antonietta Filia, Lucia Galluzzo,
Cristina Giambi, Ilaria Lega, Luana Penna,
Paola Luzi, Marina Maggini, Sandra Mallone,
Lorenza Nisticò, Luigi Palmieri,
Pierfrancesco Barbariol, Paola Scardetta,
Stefania Spila Alegiani, Andrea Tavilla,
Marina Torre

Comitato editoriale, ISS

Paola De Castro, Carla Faralli,
Marina Maggini, Angela Spinelli

Sottometti un articolo

www.epicentro.iss.it/ben/pubblica

Contattaci

ben@iss

Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità

Legale rappresentante e Presidente
dell'Istituto Superiore di Sanità:
Guallierio Ricciardi

Direttore responsabile: Paola De Castro

Iscritto al n. 475 del 16 settembre 1988 (cartaceo)
e al n. 117 del 16 maggio 2014 (online)

Registro Stampa Tribunale di Roma

© Istituto Superiore di Sanità 2018

Numero chiuso in redazione il 25 luglio 2018



ISSN 1827-6296

Analisi spaziale delle leucemie nei bambini e negli adolescenti in Campania

Fabio Savoia¹, Maria Passaro¹, Patrizia Piga¹, Marcella Sessa¹,
Mario Fusco² e Francesco Vetrano¹

¹Registro Tumori Infantili, AORN Santobono-Pausilipon, Regione Campania, Napoli;

²Registro Tumori ASL Napoli 3 Sud

SUMMARY (*Spatial analysis of childhood and adolescent leukemia in Campania*) - Leukemias in children and adolescents are the most common cause of cancer. This study aims to investigate geographical variations of the risk of leukemia in people under 20 years of age, residents in Campania. Risk distribution, based on municipality, has been analysed with three different indicators: standardised incidence ratios, and bayesian relative risks estimated by Poisson Gamma and Besag York Mollié models. Incident cases of leukemia in the period 2008-12, registered by the Childhood Cancer Registry of Campania, were 323, distributed over 551 municipalities. Maps of the relative risks do not reveal any spatial gradient and there is no heterogeneity among the municipalities of the region. In Naples, it has been estimated an excess of incidence over 20% (Poisson Gamma: RR = 1,24, Besag York Mollié: RR = 1,21). Although the few cases observed in each area affect the stability of the risk estimates, Bayesian hierarchical methods offer a useful framework for an epidemiological interpretation of spatial variation in leukemia incidence among children and adolescent in Campania.

Key words: child; leukemia; geographic mapping

f.savoia@santobonopausilipon.it

Introduzione

Le leucemie rappresentano la causa più frequente di tumore nei bambini e la terza, dopo linfomi, tumori epiteliali e melanomi, negli adolescenti (1). Rispetto alla Classificazione Internazionale dei Tumori Infantili ICC-3, all'interno della classe diagnostica delle leucemie, le leucemie linfoidei sono il sottogruppo più frequente sia nei bambini sia negli adolescenti, seguita dalle leucemie mieloidi acute e da altre diagnosi che comprendono disordini mieloproliferativi cronici, sindromi mielodisplastiche e altre sindromi mieloproliferative (2).

Molti studi hanno descritto la tendenza delle leucemie infantili a presentare aggregazioni spaziali e temporali. Sebbene nella maggior parte dei cluster descritti la causa non sia stata accertata, la presenza di aggregazioni spaziali e temporali è stata attribuita all'esposizione ad agenti infettivi e a esposizioni ambientali quali benzene, pesticidi, solventi e campi magnetici a bassa frequenza (3).

Questo studio rappresenta un'indagine esplorativa di sorveglianza epidemiologica delle leucemie infantili in Campania, con il proposito di analizzare le variazioni geografiche e individuare eventuali aree a maggior rischio.

Metodi

I casi incidenti analizzati sono stati schedati dal Registro Tumori Infantili della Regione Campania (RTIC), che per il periodo 2008-12 ha stimato per la prima volta l'incidenza dei tumori infantili su tutto il territorio regionale (4). Sono state incluse tutte le nuove diagnosi appartenenti alla classe I della Classificazione ICC-3 insorte in persone di età inferiore ai 20 anni nel periodo 2008-12, residenti in Campania al momento della diagnosi.

La popolazione dei residenti in Campania di età compresa tra 0 e 19 anni, sempre nel periodo 2008-12, è pari a circa 1.350.000 abitanti, distribuita in 551 Comuni (5).

Il rischio di leucemie infantili in Campania è stato rappresentato attraverso la produzione di mappe che riportano la distribuzione spaziale, su base comunale, di tre diversi indicatori di rischio: i rapporti standardizzati di incidenza (RSI) e i rischi relativi bayesiani stimati con i modelli gerarchici Poisson Gamma (PG) e Besag York Mollié (BYM).

Gli RSI sono stati calcolati, per ciascuno dei 551 Comuni della Campania, mediante la standardizzazione indiretta, utilizzando i tassi di incidenza di leucemia, sesso ed età specifici (classi di età 0, 1-4, 5-9, 10-14, 15-19 anni) osservati nello stesso periodo (2008-12) in Campania. Gli intervalli di confidenza degli RSI sono stati calcolati con l'approssimazione di Byar (6). È stato preferito un livello di confidenza pari al 90%, in luogo del 95%, per marcare la distinzione concettuale tra l'intervallo di confidenza e i test di ipotesi (7).

Nel caso in studio, la maggior parte delle aree comunali sono di piccole dimensioni e il numero dei casi osservati è molto basso, pertanto, le stime fornite dagli RSI sono fortemente instabili e la distribuzione spaziale del rischio è difficilmente interpretabile. Inoltre, l'approccio convenzionale, basato sulla distribuzione di Poisson, non prevede che nella distribuzione del rischio vi sia alcuna sottostante struttura spaziale.

L'approccio bayesiano include la sovradisersione dei dati e la loro struttura spaziale, "spostando" i rischi relativi verso i valori di riferimento in

misura tanto maggiore quanto più sono instabili, fornendo mappe della distribuzione del rischio meglio interpretabili.

Il modello PG, coniugando la distribuzione di Poisson con una distribuzione a priori Gamma, stima i rischi relativi tenendo in conto della sovradisersione dei dati.

Il modello BYM, nella stima dei rischi relativi per area, include due elementi a effetti stocastici: una prima componente di eterogeneità e una seconda caratterizzata da una struttura spaziale, utilizzando l'informazione contenuta nei Comuni adiacenti (8).

In entrambi i modelli utilizzati sono state scelte distribuzioni a priori non informative per l'assenza di ipotesi a priori sulla distribuzione dei rischi.

Per la città di Napoli è stata esaminata anche la distribuzione geografica dell'incidenza di leucemie per quartiere di residenza.

Come per i dati comunali, sono stati calcolati gli RSI grezzi con il metodo della standardizzazione interna indiretta e i rischi relativi con i modelli PG e BYM.

Insieme alle mappe dei rischi relativi viene proposta, per ciascun modello, la rappresentazione cartografica della probabilità a posteriori, che mostra, per ogni area, la proporzione della distribuzione a posteriori dei rischi relativi maggiore di 1. In una data area, valori superiori a 0,8 individuano le aree a maggior rischio e una probabilità a posteriori più alta di 0,9 può essere interpretata come una forte indicazione che il rischio di leucemia sia maggiore rispetto alla popolazione di riferimento.

L'eterogeneità geografica del rischio di leucemia è stata valutata mediante il test di Potthoff-Whittinghill, sotto l'ipotesi nulla di omogeneità dei rischi relativi tra i Comuni della regione (9).

Il calcolo degli RSI e la produzione delle mappe sono stati ottenuti utilizzando il software STATA 13.1, le stime dei modelli gerarchici bayesiani sono state prodotte con il software WINBUGS 14. Il test di Potthoff-Whittinghill è stato calcolato utilizzando il pacchetto DCcluster di R 3.5.0.

Risultati

Nel periodo 2008-12, sono state registrate tra i residenti campani di età inferiore ai 20 anni 323 nuove diagnosi di leucemia, con un tasso di incidenza standardizzato nei maschi pari a 54,6 casi per milione e nelle femmine pari a 43,1 casi per milione (rapporto maschi/femmine 1,3). Le leuce-

mie linfoidi acute rappresentano la diagnosi più frequente (71%), seguita dalle leucemie mieloidi acute (21%). Rispetto all'età di insorgenza, le leucemie raggiungono il tasso di incidenza più alto nella fascia 1-4 anni (85,6 casi per milione), in accordo con il picco di incidenza delle leucemie linfoblastiche acute in questa fascia di età. Il tasso di incidenza fra i residenti con età compresa tra 0 e 19 anni, nelle province della Campania, varia tra 25,1 casi per milione nella provincia di Benevento (calcolato su 7 casi osservati) e 52,8 casi per milione nella provincia di Napoli (calcolato su 194 casi osservati) (Tabella). Nella rappresentazione geografica dell'incidenza di leucemie su base comunale analizzata con gli RSI, si osserva una grande instabilità delle stime: il range varia tra 0 (in 411 Comuni non sono stati osservati casi incidenti nel quinquennio 2008-12) e 33,3. In sette Comuni l'RSI è maggiore di 1 e raggiunge la significatività statistica; tra questi solo la città di Napoli presenta almeno 3 casi osservati nei cinque anni (Napoli: casi osservati 72;

RSI = 1,39; intervallo di confidenza 90% = 1,13-1,69). In nessun Comune è stato osservato un rischio significativamente più basso rispetto alla media regionale.

I rischi relativi smussati, calcolati con i modelli gerarchici bayesiani PG e BYM, mostrano, come atteso, un range di variazione molto più stretto (PG: da 0,86 a 1,24; BYM: da 0,59 a 1,30).

I due modelli mostrano una mappa del rischio di leucemia nei bambini e negli adolescenti campani molto simile. In entrambi non si osserva un gradiente spaziale e la distribuzione geografica dei rischi relativi non mostra eterogeneità attraverso i Comuni della regione ($p = 0,48$). Il modello PG fornisce stime di rischio più affidabili nei Comuni con pochi confinanti, dove il modello BYM, per limiti intrinseci, è più esposto a distorsioni. L'eccesso di incidenza stimato a Napoli è di poco superiore al 20%, al limite della significatività statistica (PG: RR 1,24 IC 90% 1,03-1,47; BYM: RR = 1,21 IC 90% 0,99-1,49). Napoli è l'unico Comune della regione con una probabilità a posteriori

Tabella - Numero di casi incidenti con diagnosi di leucemia, tassi di incidenza standardizzati per età ed età specifici (0-19 anni), per genere, fascia di età, sottoclasse diagnostica ICC-3 e provincia (2008-12)

| Genere (0-19 anni) | numero di casi | TSE* | IC 90% |
|---|----------------|-------------|------------------|
| Maschi | 185 | 54,6 | 48,2-61,7 |
| Femmine | 138 | 43,1 | 37,2-49,7 |
| Fasce di età (anni) | numero di casi | TI** | |
| 0 | 8 | 27,3 | |
| 1-4 | 104 | 85,6 | |
| 5-9 | 67 | 41,8 | |
| 10-14 | 76 | 45,5 | |
| 15-19 anni | 65 | 37,0 | |
| Diagnosi (0-19 anni) | numero di casi | TSE* | IC 90% |
| Leucemie linfoidi | 228 | 34,7 | 31,0-38,8 |
| Leucemie mieloidi acute | 63 | 9,5 | 7,6-11,7 |
| Malattie mieloproliferative croniche | 20 | 2,9 | 1,9-4,3 |
| Sindromi mielodiplastiche e altre malattie mieloproliferative | 10 | 1,5 | 0,8-2,6 |
| Altre e non specificate leucemie | 2 | 0,3 | 0,05-0,9 |
| Province (0-19 anni) | numero di casi | TSE* | IC 90% |
| Caserta | 52 | 49,1 | 38,5-61,9 |
| Benevento | 7 | 25,1 | 11,8-47,4 |
| Napoli | 194 | 52,8 | 46,7-59,4 |
| Avellino | 19 | 43,9 | 28,7-64,6 |
| Salerno | 51 | 44,5 | 34,8-56,2 |
| Totale | 323 | 49,0 | 44,6-53,7 |

(*) Tasso di incidenza standardizzato per età (popolazione europea 2013) per milione di abitanti; (**) Tasso di incidenza specifico per età per milione di abitanti

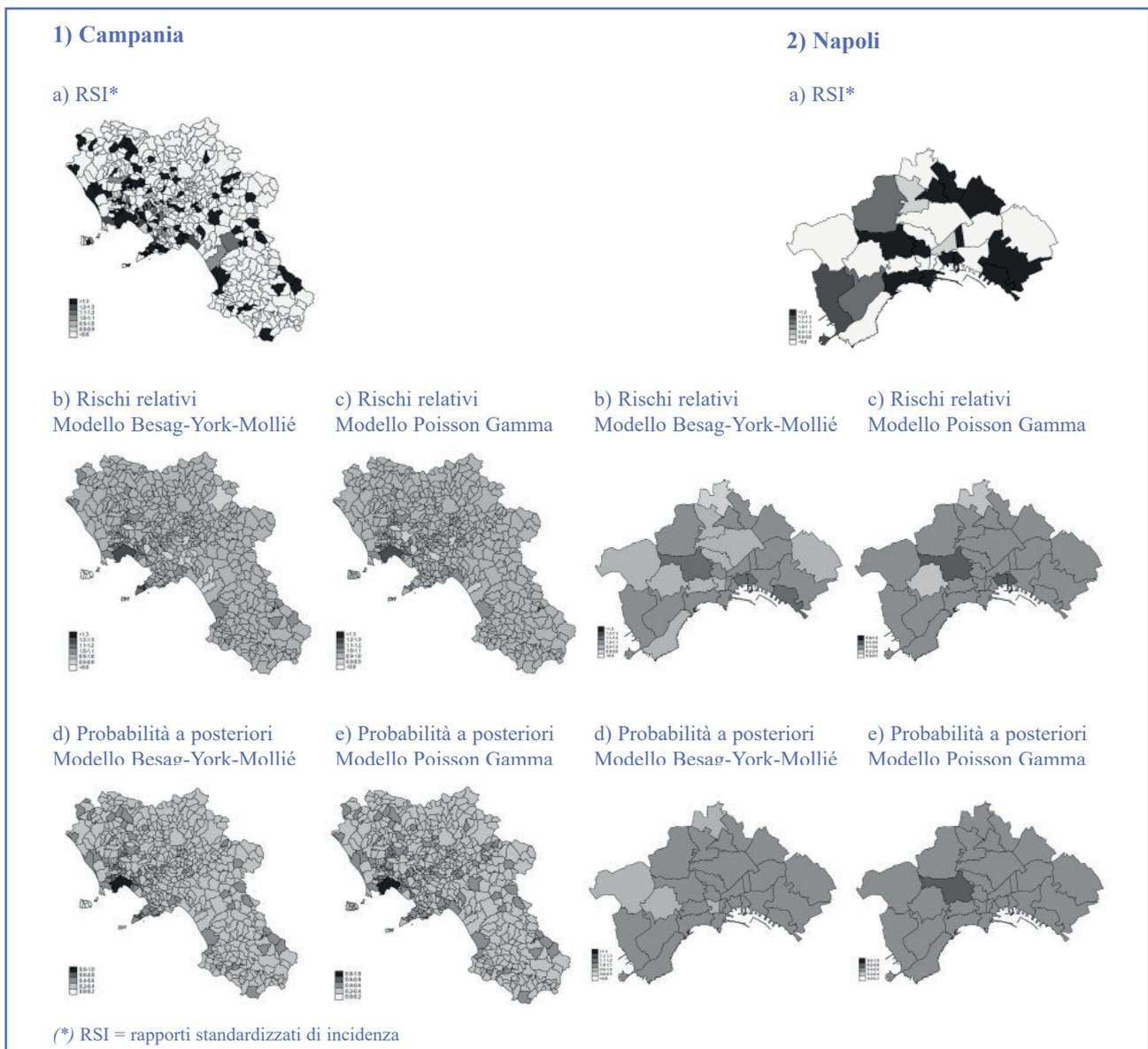
di eccesso di rischio maggiore di 0,80 (PG 0,97; BYM 0,94). L'indagine sulla distribuzione spaziale del rischio di leucemia all'interno della città non ha mostrato quartieri con RSI grezzi o rischi relativi bayesiani significativamente maggiori rispetto alla media cittadina (Figura).

Conclusioni

Lo studio ha esplorato con due diversi modelli, ampiamente utilizzati nel *disease mapping*, la distribuzione spaziale, per aggregazione comunale, del rischio di leucemia nei bambini e negli adolescenti residenti in Campania. I risultati non hanno evidenziato chiari pattern geografici e, ad esclusione della città di Napoli, non sono state riscontrate aree a più alto rischio rispetto alla media regionale.

Tuttavia, questo studio è da considerarsi come un'indagine descrittiva di prima istanza e i limiti intrinseci al disegno richiedono futuri approfondimenti sul tema. A questo proposito, l'instabilità delle stime di rischio è dovuta ai dati osservati fortemente sparsi e nella maggioranza dei Comuni non sono stati osservati casi nel quinquennio di incidenza analizzato. Per stimare il rischio relativo sono state incluse tutte le diagnosi di leucemia, pur essendo una classe diagnostica eterogenea sia per eziologia che per età di insorgenza. Inoltre, il disegno dello studio, nella stima del rischio per area, ha considerato solo la residenza al momento della diagnosi, non tenendo in conto possibili interazioni, descritte in letteratura, tra residenza nel periodo post natale e nel periodo di diagnosi (10).

Figura - Mappe dell'incidenza delle leucemie nei Comuni della regione Campania (1) e nei quartieri nella città di Napoli (2), fascia di età 0-19 anni, periodo 2008-12



Con l'aumento degli anni di osservazione sarà possibile produrre stime più stabili a livello delle aree comunali e, inoltre, migliorare la validità dello studio selezionando le diagnosi e disaggregandole per sesso e fasce di età.

Dallo studio emerge un eccesso di incidenza nella città di Napoli, il Comune di gran lunga più popoloso della Campania, dove sono state registrate circa un quinto delle diagnosi di leucemia della regione. Sebbene le cause delle leucemie infantili restino in larga parte sconosciute, in letteratura è stato già descritto un maggior rischio nei bambini residenti nelle aree urbane rispetto alle aree rurali. L'aumento del rischio è stato attribuito, in alcuni studi, agli agenti infettivi trasmessi attraverso contatti interpersonali, più frequenti nelle aree urbane ad alta densità abitativa (11). Tali rilievi sono in accordo con l'ipotesi eziologica infettiva e immunologica delle leucemie linfoblastiche acute. Inoltre, le esposizioni a sostanze come il benzene o altri inquinanti atmosferici correlati al traffico veicolare, associati ad un maggior rischio di leucemia in età infantile, possono essere più elevate nelle aree urbane (12). La verifica delle ipotesi emerse potrebbe essere oggetto di ulteriori studi di epidemiologia analitica, basati su dati di popolazione. Tali studi dovrebbero definire con precisione i casi, con la classificazione molecolare dei sottotipi di leucemie e valutare le esposizioni ambientali ed infettive, che possono intervenire nei diversi momenti della vita del bambino, insieme ai fattori di rischio genetici.

Dichiarazione sui conflitti di interesse

Gli autori dichiarano che non esiste alcun potenziale conflitto di interesse o alcuna relazione di natura finanziaria o personale con persone o con organizzazioni, che possano influenzare in modo inappropriato lo svolgimento e i risultati di questo lavoro.

Riferimenti bibliografici

1. Steliarova-Foucher E, Colombet M, Ries LAG, *et al.* International incidence of childhood cancer, 2001-10: a population-based registry study. *Lancet Oncol* 2017;18(6):719-31.
2. AIRTUM Working Group - AIEOP Working Group. I tumori in Italia - Rapporto 2012. I tumori dei bambini e degli adolescenti. *Epidemiol Prev* 2013; 37(1) Suppl 1:1-296.
3. McNally RJ, Parker L. Environmental factors and childhood acute leukemias and lymphomas. *Leuk Lymphoma* 2006;47(4):583-98.
4. Registro Tumori Infantili Regione Campania (RTIC) (www.santobonopausilipon.it/content/registro-tumori-infantili-regione-campania-rtic).
5. Istat. Popolazione residente (demo.istat.it).
6. Breslow NE, Day NE. *Statistical methods in cancer research. Volume II. The design and analysis of cohort studies*. IARC Scientific Publications No.82;1987.
7. Stern JAC, Smith DG. Sifting the Evidence. What's Wrong with Significance Tests? *BMJ* 2001;322:226231.
8. Besag J, York J, Mollié A. Bayesian image restoration, with two applications in spatial statistics. *Ann Inst Stat Math* 1991;43:1-59.
9. Potthoff RF and Whittinghill M. (1966). Testing for homogeneity: II. The Poisson distribution. *Biometrika* 53:183-90.
10. Birch JM, Alexander FE, Blair V, *et al.* Space-time clustering patterns in childhood leukaemia support a role for infection. *Br J Cancer* 2000;82(9):1571-6.
11. Torabi M, Singh H, Galloway K, *et al.* Geographical variation in the incidence of childhood leukaemia in Manitoba. *J Paediatr Child H* 2015;51(11):1121-6.
12. Garcia-Perez J, Lopez-Abente G, Gomez-Barroso D, *et al.* Childhood leukemia and residential proximity to industrial and urban sites. *Environ Res* 2015;140:542-53.