

## L'incidenza dei tumori infantili e il quarto lato del rettangolo di Maccacaro

### Childhood cancer incidence and the fourth side of the Maccacaro's rectangle

Benedetto Terracini,<sup>1</sup>  
Giuseppe Masera<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Past director  
<sup>2</sup> Clinica pediatrica,  
Università degli Studi  
di Milano-Bicocca,  
Fondazione MBBM,  
Monza

**Corrispondenza**  
Benedetto Terracini  
benedetto.terracini@  
fastwebnet.it



La monografia AIRTUM sui tumori infantili in Italia, che accompagna il precedente numero di E&P,<sup>1</sup> al capitolo «Trend di incidenza» aggiorna al 2008 le stime del trend temporale dell'incidenza. Ce n'era bisogno, data l'inquietante stima precedente,<sup>2</sup> la quale mostrava che in Italia, fino ai primissimi anni del nuovo millennio, il corrispondente tasso aumentava annualmente del 2% (oltre 3% nella fascia d'età 0-1 anni). Osservazioni dello stesso segno erano state fatte in altri Paesi europei. In trepidante attesa delle nuove osservazioni erano, oltre agli epidemiologi e agli oncologi pediatri,

soprattutto le associazioni dei genitori dei bambini affetti da cancro. Oltre che per ovvi motivi umani, il ruolo delle associazioni è importante, poiché hanno la capacità di stimolare la sanità italiana a prestare attenzione ai fattori di rischio per le malattie non infettive in età pediatrica; inoltre contribuiscono al finanziamento della ricerca sui tumori infantili.

Ci congratuliamo con gli esperti autori del nuovo Rapporto per la voluminosa serie di analisi epidemiologiche. Da queste emerge che in età 0-14 anni, in tempi più recenti, i tassi di incidenza del complesso dei tumori si sono stabilizzati, se non diminuiti. Questa "rassicurante" notizia è, però, attenuata dal fatto che a tutt'oggi non si riesce a capire cosa abbia determinato dapprima l'incremento dei tassi e poi la loro stabilizzazione. Neppure vi è una spiegazione del fatto che i tassi italiani di incidenza dei tumori in età 0-14 anni continuino a essere tra i più alti del mondo, come è evidente dalla tabella 2 del capitolo «In-

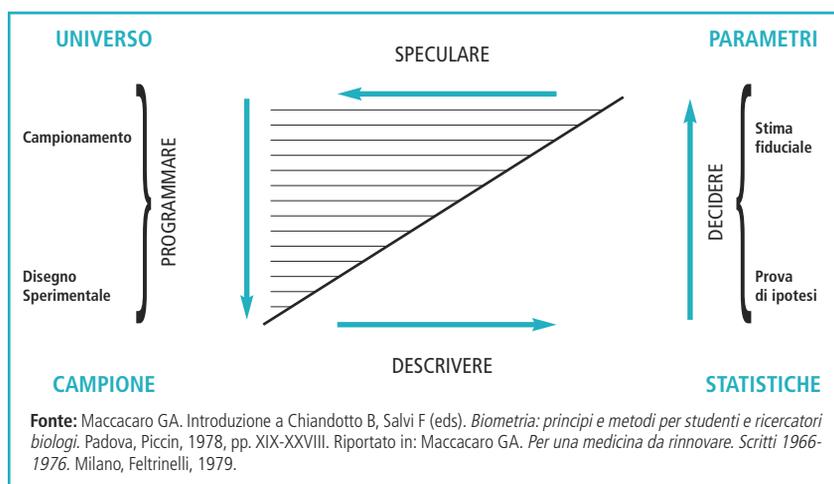
cidenza dei tumori infantili 0-14» del Rapporto AIRTUM,<sup>1</sup> che riproduciamo, in forma semplificata, in questa pagina. Il confronto è effettuato con i registri dei Paesi nordici e con le stime del programma Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) degli Stati Uniti, in quanto per queste popolazioni sono disponibili stime corrispondenti agli anni considerati nel Rapporto italiano. Ma anche in Francia, Germania e Svizzera, intorno al 2000, il tasso era intorno a 140 per milione di bambini per anno, cioè circa un quarto in meno che in Italia.<sup>3-5</sup> Infine, come fanno notare gli autori, nelle (ma non negli) adolescenti italiane l'incidenza tumorale complessiva e quella dei tumori della tiroide e dei melanomi continua ad aumentare. Merita inoltre attenzione quello che succede nel primo anno di vita. Fino al 2002, i bambini di questa età erano quelli che mostravano il maggiore incremento di incidenza tumorale. Ora viene stimato, lungo tutto il periodo di 21 anni (1988-2008), un incremento medio annuo dell'1,6%. E' vero che la stima non è statisticamente significativa, ma lo sarebbe stata se gli autori avessero

	NORDCAN		SEER		AIRTUM	
	BOYS	GIRLS	BOYS	GIRLS	BOYS	GIRLS
Leukaemia	54.	48.	55.3	46.6	56.1	51.6
Lymphoma, all	19.	11.	19.3	11.3	32.4	17.8
All tumours of the CNS	42.	39.	42.0	39.0	30.6	27.2
Others	54.	52.	62.1	62.2	71.7	66.2
All malignant tumours and non-malignant of the CNS	169.	150.	178.7	159.1	190.8	162.8

**Tabella 2.** Tassi di incidenza standardizzati per età (per 1.000.000) nel periodo 2003-2008, per tutte le neoplasie e i tre gruppi più frequenti, nel pool AIRTUM, nei Paesi nordici e negli Stati Uniti nei bambini di 0-14 anni d'età.

**Table 2.** Age-standardized rates (per 1,000,000) in 2003-2008, for all tumour types and the three most frequent types, in the AIRTUM pool, the Nordic Countries, and the USA in children aged 0-14 years.

Fonte: Rapporto AIRTUM 2012 - I tumori dei bambini e degli adolescenti. *Epidemiol Prev* 2013;37(1) Suppl 1:1-296.



deciso di accettare una più grande probabilità di errore statistico del primo tipo (quello che si commette quando si afferma di “vedere” qualcosa che in realtà non esiste). E’ anche vero che la distribuzione del tasso di incidenza – anno solare per anno solare – mostra un picco intorno al 2002, ma l’apparente successiva inversione di tendenza non è sufficientemente marcata per produrre un flesso di significatività statistica.

Vi è un consenso di opinioni che nel periodo fetale l’organismo sia particolarmente vulnerabile agli effetti di agenti esogeni. La preoccupazione non riguarda soltanto il cancro, come indicato da alcuni importanti recenti contributi italiani. Le stime dello studio SENTIERI<sup>7</sup> riportate da Iavarone et al. nel capitolo «La salute infantile nei siti inquinati italiani» del Rapporto non possono essere trascurate: tra il 1995 e il 2009, nell’insieme dei 44 siti italiani ad alto inquinamento ambientale i bambini morti nel primo anno di vita sono stati 3.332, contro un numero atteso di 3.206,2 (nell’ipotesi di un tasso di mortalità uguale a quello delle regioni alle quali i siti appartengono). Si tratta di una decina di bambini colpiti da morte precoce ogni anno. La probabilità che siano fluttuazioni casuali è molto bassa. La causa di morte che maggiormente contribuisce all’eccesso di morti nel primo anno di vita tra i residenti nei siti contaminati cor-

risponde al codice 760-779 della IX revisione della Classificazione internazionale delle malattie: «alcune condizioni morbose di origine perinatale». Si tratta di un coacervo di cause di morte a eziologia e storia naturale poco note e non univoche, per il complesso delle quali la revisione bibliografica preliminare alle stime prodotte da SENTIERI<sup>8</sup> aveva posto in luce una “limitata” (quindi meno che “sufficiente”, ma più che “insufficiente”) evidenza di un ruolo eziologico della residenza in vicinanza a impianti chimici, petrolchimici e raffinerie, alle discariche e all’inquinamento atmosferico. Nel sito di Massa, SENTIERI ha anche identificato eccessi di mortalità per malformazioni congenite. E’ ancora nel periodo perinatale che lo studio Monitor<sup>9</sup> ha identificato in modo convincente effetti avversi sulle gravidanze delle donne residenti intorno agli inceneritori della Regione Emilia-Romagna. Il Rapporto AIRTUM<sup>1</sup> suggerisce ora particolari andamenti temporali dell’incidenza tumorale nel primo anno di vita, nel quale si concentrano gli istotipi tumorali di origine embrionale, come acutamente viene fatto notare nella tabella 1 del capitolo «Incidenza dei tumori infantili (0-14) 2003-2008». Il rapporto ambiente-salute nel primo anno di vita si configura, quindi, come un promettente settore di ricerca e di urgente intervento di salute pubblica.

Come in ogni esercizio scientifico, dalla marea di stime presentate nei risultati del capitolo «Trend di incidenza dei tumori in bambini e adolescenti, 1988-2008», al paragrafo «Discussione»<sup>1</sup> viene riportata l’attenzione ai risultati ritenuti più importanti. Questo esercizio è stato fatto sobriamente, evitando l’enunciazione di ipotesi casuali, così deludendo – forse – le aspettative. La scelta è stata di polarizzarsi (in maniera più che corretta) sulla validità interna delle osservazioni, quindi sulla misura in cui i risultati sono “convincenti”. Come si sarebbe detto quarant’anni fa, viene privilegiata la rilevanza rispetto alla pertinenza. E’ ora necessaria, anche a beneficio delle nostre autorità di salute pubblica, una lettura delle stime funzionali a qualche forma di inferenza causale e alle implicazioni pratiche a fini preventivi che possono emergere dai nuovi dati.

Giulio Maccacaro, fondatore di questa rivista, schematizzava il processo scientifico in un rettangolo.<sup>10</sup> I primi tre lati rappresentano, rispettivamente, le fasi della formulazione di ipotesi, della raccolta dei dati e delle decisioni prese dal ricercatore (compresa quella – inevitabile ma arbitraria – dell’ampiezza dell’intervallo di confidenza statistica). Il quarto lato corrisponde all’integrazione dei risultati dello specifico studio con altre cognizioni. I risultati presentati nella monografia vanno quindi letti, congiuntamente ad altre conoscenze sull’eziologia dei tumori infantili, tentando di dare risposta ad almeno tre domande.

**1.** I cambiamenti degli andamenti temporali dell’incidenza dei tumori infantili registrati in Italia sono sufficientemente preoccupanti per essere portati all’attenzione delle autorità di salute pubblica per la considerazione di qualche forma di intervento preventivo? (La nostra modesta risposta a questa domanda è positiva).

**2.** Poniamo la medesima domanda per la persistente maggiore incidenza in Italia rispetto ad altri Paesi. (Anche qui rispondiamo positivamente).

3. A fini inferenziali, l'apparente – forse reale – inversione di tendenza dei tassi di incidenza dei tumori infantili è un fenomeno esclusivamente italiano o si sta verificando anche altrove? Su questo punto, anche nella monografia si dice poco. Il tema dell'opportunità che gli epidemiologi discutano (o non discutano) le implicazioni metascientifiche dei loro dati nel contesto della loro relazione scientifica non è nuovo. Vent'anni fa Ken Rothman, il primo direttore scientifico di *Epidemiology*, denunciava<sup>11</sup> il rischio che, lasciando ai ricercatori la selezione dei risultati più rilevanti da includere nei capitoli «Discussione» e/o «Conclusioni», venga banalizzato il complesso processo che dall'osservazione epidemiologica porta alla *policy making*. Al limite, secondo Rothman, era preferibile che gli articoli scientifici fossero privi delle conclusioni tratte dagli autori. Anni dopo, il primo editoriale della rivista successivo all'era Rothman non rinnegava i rischi da lui denunciati né cambiava apertamente rotta, ma dischiudeva nuovi orizzonti.<sup>12</sup> Secondo la nuova strategia, gli epidemiologi, nella presentazione e discussione dei loro dati, «potrebbero tenere maggiormente in conto i bisogni dei *policy maker*». «*Epidemiologic research does not have to be relevant to policy in order to be sound, but attention to policy rel-*

*evance can improve epidemiologic research*»: secondo l'editoriale, è utile che gli epidemiologi si chiedano se le loro originali osservazioni contraddicano («*nudge*» nell'originale, che nella sostanza significa «prendere gentilmente a gomitate») in qualche modo il peso complessivo dell'evidenza. Detto in linguaggio bayesiano, cosa viene aggiunto dalle nuove osservazioni alle probabilità a priori?

In conclusione, questo Rapporto AIR-TUM non solo contribuisce alla conoscenza sull'epidemiologia dei tumori infantili nel nostro Paese, ma presenta anche importanti risvolti in termini di comunicazione del rischio. Rispetto al più ampio ambito dell'interfaccia tra scienza e società, Jerome Ravetz e Silvio Funtowicz<sup>13</sup> hanno sottolineato, quasi due decenni or sono, come il paradigma tradizionale, che vede la scienza come fornitore degli elementi razionali per le decisioni, fallisca quando la conoscenza scientifica risulta «incerta» e il bisogno di rispondere ai quesiti che la popolazione solleva è «urgente». Le incertezze vanno esplicitate e il ruolo dei tecnici è di sollecitare una discussione che vada oltre i limiti di una sola disciplina scientifica e oltre il ristretto ambito scientifico. Per usare un altro termine desueto, pensiamo che a questo punto *Epidemiologia&Prevenzione* e l'Associazione italiana di epi-

demologia, insieme ai pediatri (non solo oncologi), debbano stimolare un ampio dibattito sulla prevenzione rispetto ai fattori di rischio per la patologia infantile. E' forse giunto il tempo di una nuova e più incisiva iniziativa che veda l'epidemiologia dell'età pediatrica impegnata non solo a descrivere l'incidenza dei tumori (e delle malformazioni), ma anche, nei limiti delle attuali possibilità, la loro patogenesi, con particolare impegno all'analisi dei possibili danni allo sviluppo embriofetale anche per esposizioni a basse dosi a sostanze inquinanti durante la vita fetale (risulta promettente la ricerca sui meccanismi epigenetici).

E' questo un problema sempre più attuale e preoccupante per le conseguenze che si possono avere a medio-lungo termine su un'ampia gamma di condizioni morbose. Si tratta di potenziare un'epidemiologia che coniughi, oltre alle tradizionali e consolidate metodologie, anche altre competenze, quali tossicogenomica, medicina perinatale, biologia molecolare, epigenetica, e che sia funzionale a interventi di prevenzione primaria, come corrisponde al valore sociale dell'epidemiologia. Approfondimenti nei siti ad alto inquinamento ambientale contribuiranno al potenziamento della moderna epidemiologia dell'età pediatrica.

## BIBLIOGRAFIA

1. 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.
2. AIRTUM Working Group. I Tumori in Italia. Rapporto 2008. Tumori infantili: incidenza, sopravvivenza, andamenti temporali. *Epidemiol prev* 2008;32(2) Suppl 2:1-111.
3. Steliarova-Foucher E, Stiller C, Kaatsch P et al. Geographical patterns and time trends of cancer incidence and survival among children and adolescents in Europe since the 1970s (the ACCIS project): an epidemiological study. *Lancet* 2004;364(9451):2097-105.
4. Desandes E, Clavel J, Berger C et al. Cancer incidence among children in France, 1990-1999. *Pediatr Blood Cancer* 2004;43(7):749-57.
5. Spix C, Eletr D, Blettner M, Kaatsch P. Temporal trends in the incidence rate of childhood cancer in Germany 1987-2004. *Int J Cancer* 2008;122(8):1859-67.
6. Michel G, von der Weid NX, Zwahlen M et al; Swiss Paediatric Oncology Group (SPOG). Incidence of childhood cancer in Switzerland: the Swiss Childhood Cancer Registry. *Pediatr Blood Cancer* 2008;50:46-51.
7. Pirastu R, Iavarone I, Pasetto R, Zona A, Comba P, Sentieri: Studio epidemiologico nazionale dei territori e degli insediamenti esposti a rischio da inquinamento. Risultati. *Epidemiol prev* 2011;35(5-6) Suppl 4:1-204.
8. Pirastu R, Ancona C, Iavarone I, Mitis F, Zona A, Comba P, Sentieri: Studio epidemiologico nazionale dei territori e degli insediamenti esposti a rischio da inquinamento. Valutazione della evidenza epidemiologica. *Epidemiol prev* 2010;34(5-6)Suppl 3:1-96.
9. Regione Emilia-Romagna. I risultati del progetto Monitor. Gli effetti degli inceneritori sull'ambiente e la salute in Emilia-Romagna. *Quaderni di Monitor* 2011;4. Disponibile all'indirizzo: www.monitor.it
10. Maccacaro GA. Introduzione a Chiandotto B, Salvi F (eds). *Biometria: principi e metodi per studenti e ricercatori biologi*. Padova, Piccin, 1978, pp. XIX-XXVIII.
11. Rothman KJ. Policy recommendations in Epidemiology research papers. *Epidemiology* 1993;4:94-5.
12. Editorial. Our policy on policy. *Epidemiology* 2001;12(4):371-2.
13. Ravetz JR, Funtowicz SO. Science for the post-normal age. *Future* 1993;25(7):739-55.