

# **SETIL**

## **STUDIO EPIDEMIOLOGICO MULTICENTRICO ITALIANO SULL'EZIOLOGIA DEI TUMORI DEL SISTEMA LINFOEMOPOIETICO E DEI NEUROBLASTOMI NEL BAMBINO**

PROTOCOLLO DELLO STUDIO

REVISIONE DEL 20.3.99

Coordinatore: Dr. Corrado Magnani  
Servizio Universitario di Epidemiologia dei Tumori  
Azienda Ospedaliera S.Giovanni Battista – Torino  
Centro di Riferimento Regionale per l'Epidemiologia e la Prevenzione Oncologica (CPO Piemonte)  
v.Santena 7 - 10126 Torino  
t. 011 6336968 - 6706548 fax 011 6336960 - 6706692 e-mail [magnani@ipsnet.it](mailto:magnani@ipsnet.it)



# Protocollo dello Studio SETIL

## STUDIO EPIDEMIOLOGICO MULTICENTRICO ITALIANO SULL'EZIOLOGIA DEI TUMORI DEL SISTEMA LINFOEMOPOIETICO E DEI NEUROBLASTOMI NEL BAMBINO

REVISIONE DEL 20.3.99

Sintesi del protocollo.....	5
Obiettivi.....	5
Introduzione.....	6
Metodi .....	6
Organizzazione e coordinamento .....	8
Dimensione dello studio e relativa potenza statistica .....	9
PROTOCOLLO.....	10
1. Razionale della ricerca e sintesi delle conoscenze sulla eziologia delle leucemie dei linfomi non Hodgkin e dei neuroblastomi in età pediatrica.....	10
1.1. Leucemie .....	10
1.1.1. Epidemiologia descrittiva .....	10
1.1.2. Fattori costituzionali e genetici.....	10
1.1.3. Agenti fisici .....	11
1.1.4. Gas di scarico di veicoli, benzene, solventi .....	15
1.1.5. Fumo passivo, alcool, sostanze assunte con la dieta, farmaci.....	15
1.1.6. Agenti infettivi.....	16
1.1.7. Occupazione dei genitori .....	17
1.1.8. Altri fattori.....	17
1.2. Linfomi non Hodgkin .....	18
1.2.1. Epidemiologia descrittiva .....	18
1.3. Neuroblastoma.....	18
1.3.1. Epidemiologia descrittiva .....	18
1.3.2. Analisi citogenetiche .....	18
1.3.3. Occupazione dei genitori .....	19
2. Obiettivo della ricerca .....	20
3. Disegno dello studio - riassunto .....	21
4. Definizioni.....	21
5. Organizzazione dello studio multicentrico .....	22
5.1. Razionale dell'ipotesi organizzativa .....	22
5.2. Struttura organizzativa.....	23
5.2.1. Assemblea del gruppo collaborativo: .....	23
5.2.2. Unità operative: .....	23
5.2.3. Comitato di coordinamento e coordinatore del progetto multicentrico .....	23
5.2.4. Comitato scientifico.....	24
6. Estensione dello studio .....	25

6.1. Periodo.....	25
6.2. Estensione geografica.....	25
6.2.1. Estensione dello studio in altre regioni.....	25
6.3. Età.....	25
7. Criteri di inclusione dei casi.....	26
7.1. Prima diagnosi di:.....	26
7.2 Rilevazione dei casi.....	27
7.2.1. Segnalazione.....	27
7.2.2. Variabili incluse nella segnalazione.....	27
7.2.3 Attività dell'U.O. SETIL successivamente alla rilevazione.....	28
7.2.4 Archiviazione su database.....	28
7.2.5 Controlli da effettuare sui possibili casi.....	29
7.2.6 Presentazione dello studio ai genitori e consenso informato.....	29
7.2.7. Verifiche di esaustività della segnalazione.....	30
8. Controlli.....	30
8.1. Scelta dei controlli - requisiti generali.....	30
8.2 Base di campionamento per i controlli.....	30
8.3 Procedura operativa.....	31
8.3.1 Uso del solo elenco degli iscritti al SSN.....	31
8.3.2 Uso di due elenchi, uno dall'anagrafe di un comune e l'altro degli iscritti al SSN.....	31
8.4 Dati e condizioni per l'inclusione del controllo.....	32
9. Organizzazione delle interviste - aspetti comuni a casi e controlli.....	32
9.1. Aspetti generali.....	32
9.1.1. Lettera di presentazione.....	33
9.1.2. Telefonata.....	33
9.1.3. Informazioni sullo stato del bambino.....	33
9.1.4 Data per l'intervista.....	33
9.2. Soggetti intervistati.....	35
9.2.1. Genitori.....	35
9.2.2. Altri parenti.....	35
9.2.3. Genitori adottivi.....	35
9.2.4. Genitori separati o divorziati.....	35
9.2.5. Annotazione dei partecipanti.....	35
9.2.6 Difficoltà di comprensione a causa della lingua.....	35
9.3. Procedura per le interviste e le misure in ambiente domestico - sintesi.....	36
9.4. Informazioni fornite in relazione alle misure ed ai loro risultati.....	36
9.5 Approfondimenti sui rifiuti.....	37
9.6 Altri problemi.....	37
9.7 Numero identificativo:.....	37
9.7.1 Codice della regione.....	37
9.8 Sigla che identifica l'intervistatore.....	38

10. Organizzazione interviste – aspetti specifici per i casi .....	38
10.1. Scelta del momento per l'intervista .....	38
10.2. Lettera di presentazione e consenso .....	38
10.3. Procedura per l'organizzazione dell'intervista .....	39
10.3.1. Programmazione delle interviste .....	39
10.3.2. Situazione A (risultato terapeutico raggiunto).....	39
10.3.3. Situazione B (recidive o complicazioni).....	39
10.3.4. Situazione C (esito infausto).....	40
10.3.5. Situazione D (trasferimento ad altro centro).....	40
10.4 Riepilogo dei criteri di eleggibilità dei casi .....	41
10.1. Lettera di presentazione e consenso .....	42
12. Requisiti e formazione degli intervistatori .....	42
12.1. Premessa .....	42
12.2. Scelta dell'intervistatore .....	43
12.3. Formazione .....	43
12.4. Supporto psicologico .....	43
13. Esposizioni considerate nello studio e tecniche adottate per la loro misura (o stima).....	43
13.1. Variabili ed esposizioni considerate nel questionario.....	44
13.2. Intervallo di tempo per la stima dell'esposizione mediante questionario .....	46
13.3. Criteri per la raccolta dei dati anamnestici .....	46
13.4. Abitazione per le quali vengono richieste informazioni .....	46
13.4.1. Abitazioni .....	46
13.4.2. Abitazioni secondarie .....	46
13.5. Storia lavorativa dei genitori .....	47
13.5.1 Schede specifiche per mansioni .....	47
13.5.2. Stima dell'esposizione lavorativa ad agenti chimici.....	47
14. Esposizioni valutate con misure ambientali .....	47
14.1. Esposizioni a campi magnetici .....	48
14.1.1 Questionario .....	48
14.1.2. Misura di campi magnetici nell'abitazione.....	48
14.1.3. Misura dei campi magnetici nelle scuole.....	49
14.2. Radiazione gamma .....	49
14.3. Benzene .....	49
15. Archiviazione e codifica dei dati .....	49
15.1 Procedure per il salvataggio dei dati.....	50
16. Verifica e valutazione dei questionari .....	50
16.1. Revisione della codifica.....	50
16.2. Controlli esterni [fattibilità da valutare] .....	50
17. Analisi dei dati.....	50
18. Gestione del data base comune, piano di pubblicazione, diffusione dei dati ed authorship .....	51
18.1 Gestione del data base comune ed analisi.....	51

18.2 Pubblicazioni.....	52
19. Dimensione.....	53
20. Biologia molecolare e citogenetica.....	54
21. Aspetti etici.....	54
22. Calendario.....	55
Bibliografia.....	57
Allegato 1. ELENCO DEI PARTECIPANTI ALLO STUDIO.....	1
Allegato 2 Campionamento controlli: confronto tra archivi SSN e registri atti di nascita.....	1
Allegato 3 Campionamento controlli: procedura basata sui registri degli atti di nascita.....	1
Allegato 4 POTENZA STATISTICA DELLO STUDIO.....	1
Allegato 5 Profili di cura per le neoplasie infantili considerate.....	1
5.1. Leucemia Linfatica Acuta - Tempi di trattamento (protocollo AIEOP LLA 95).....	1
5.2. Leucemie mieloidi acute - tempi di trattamento (protocollo AIEOP LAM 92 P - modificato).....	2
5.3. Linfomi non Hodgkin - tempi di trattamento (protocolli AIEOP).....	2
5.4. Neuroblastoma - tempi di trattamento (protocollo AIEOP NB-97).....	4
Allegato 6 Misura dell'esposizione a benzene.....	1
Allegato 7 Aspetti clinici e molecolari.....	1
A.7.1 Leucemie acute dell'età pediatrica:.....	1
A.7.2 Neuroblastoma.....	4
Allegato 8 Lettera di informazione per i genitori dei casi.....	1
Allegato 9 Lettera di informazione per i genitori dei controlli.....	1
Allegato 10 Modulo di consenso alla partecipazione allo studio SETIL.....	1
Allegato 11 Testi standard per la telefonata e per l'inizio dell'intervista (In preparazione).....	1
A.11.1 Telefonata.....	1
Allegato 12 Sintesi delle misure e del loro significato. (in preparazione).....	1
Allegato 13 Lettera di presentazione dello studio ai pediatri di base.....	1
Allegato 14 questionario, schede specifiche ed istruzioni.....	1
Allegato 15 Metodi per la misura dell'esposizione a campi magnetici. Progetto SETIL.....	1
MISURE SPOT.....	1
MISURE PROLUNGATE.....	4
Sommario della sequenza di procedure per le misure e per l'intervista.....	5
Controllo di funzionamento.....	7

## **Sintesi del protocollo dello studio SETIL**

Coordinatore: Dr. Corrado Magnani

Servizio Universitario di Epidemiologia dei Tumori

Azienda Ospedaliera S.Giovanni Battista – Torino

Centro di Riferimento Regionale per l'Epidemiologia e la Prevenzione Oncologica (CPO Piemonte)

v.Santena 7 - 10126 Torino

t. 011 6336968 - 6706548 fax 011 6336960 - 6706692 e-mail magnani@ipsnet.it

segreteria t. 011 6336965 - 6706549 – 6706526 fax 011 6336960 - 6706692

### **Obiettivi**

Si tratta di un progetto di studio epidemiologico caso-controllo (multicentrico, di popolazione), composto da due sezioni coordinate tra loro, rispettivamente sui tumori del sistema emolinfopoietico (primo studio) e sul neuroblastoma (secondo studio). Saranno inclusi in entrambi gli studi i bambini di età 0-10 anni. Le due indagini saranno condotte con gli stessi metodi e nella stessa popolazione ed utilizzeranno un unico gruppo di controllo in comune tra loro.

Il progetto ha l'obiettivo di indagare l'associazione di queste malattie con un ampio ventaglio di fattori di rischio, tra cui in particolare: agenti fisici (campi elettromagnetici a frequenza estremamente bassa -50Hz, radiazione gamma all'interno delle case e radiazioni ionizzanti ad uso diagnostico), agenti chimici (solventi, fumo passivo, inquinanti da traffico, insetticidi per il giardino e gli animali domestici) ed altri fattori quali: le esposizioni lavorative dei genitori, la storia sanitaria e personale del bambino e dei genitori, la loro dieta, l'uso di farmaci, le malattie infettive, le vaccinazioni ed i fattori favorevoli l'esposizione ad agenti infettivi come l'affollamento dell'abitazione.

Al ruolo dei campi magnetici e dei raggi gamma verrà dedicata in questo studio un'attenzione particolare e l'esposizione dei bambini a questi fattori di rischio verrà misurata nell'abitazione attuale e nella scuola attualmente frequentata. Ove possibile le stesse misure saranno condotte anche nelle abitazioni e nelle scuole frequentate in precedenza. Anche la valutazione dell'esposizione all'inquinamento atmosferico da traffico, con particolare riferimento al benzene, prevede misure dirette delle concentrazioni atmosferiche in prossimità delle abitazioni di casi e controlli, sia pure per un sottogruppo dei casi e controlli inclusi nello studio. Le restanti esposizioni saranno stimate con un'intervista ad entrambi i genitori. L'esposizione lavorativa dei genitori a sostanze chimiche ed a radiazioni sarà stimata anche da igienisti industriali sulla base delle informazioni fornite all'intervista.

I rischi relativi (RR) saranno stimati con metodi di regressione multivariata, tenendo conto della caratterizzazione morfologica e citogenetica dei casi.

Lo studio è stato disegnato in modo collaborativo tra epidemiologi, pediatri oncologi e fisici e si svolge con il patrocinio dell'Associazione Italiana di Ematologia ed Oncologia Pediatrica (AIEOP) e con la collaborazione della Forza Operativa Nazionale Oncologia Pediatrica (FONOP). La collaborazione dei centri AIEOP-FONOP è indispensabile innanzitutto per ragioni etiche: si vuole che la richiesta di partecipazione allo studio sia presentata ai genitori dei casi sotto la supervisione del clinico (o sia effettuata da lui direttamente) tutelando quindi al massimo il bambino ed i suoi genitori. Inoltre la partecipazione dell'AIEOP-FONOP consentirà di risolvere alcuni importanti aspetti tecnici ed organizzativi dello studio. In particolare: la rilevazione dei casi potrà essere

condotta 'in tempo reale' con la collaborazione dei centri e della rete informativa costituita per il modello 1.01 ed i casi saranno caratterizzati citogeneticamente secondo le procedure previste dai protocolli collaborativi.

## **Introduzione**

Le leucemie, considerate nel loro insieme, sono la più frequente neoplasia maligna nell'infanzia. Malgrado ciò, le conoscenze sulla loro eziologia e sui fattori di rischio sono ancora assai limitate. Gli studi pubblicati inoltre non sempre tengono conto delle differenze tra i diversi tipi di leucemia, spesso neppure classificando separatamente le leucemie linfatiche e quelle non linfatiche.

I fattori di rischio riconosciuti in modo concorde si limitano all'esposizione a radiazioni ionizzanti e ad alcune rare sindromi genetiche. Le conoscenze sull'effetto dell'esposizione in utero e dopo la nascita a radiazioni ionizzanti si sono tradotte in misure preventive che hanno portato alla riduzione della frequenza di esami radiologici e della dose per ciascun esame.

La ricerca sul possibile ruolo di altre esposizioni, quali il fumo passivo, i campi magnetici, i solventi, il benzene, i pesticidi, alcune attività lavorative dei genitori e l'esposizione ad agenti infettivi (sia intesa come esposizione a specifici agenti sia come stimolazione aspecifica del sistema immunitario) ha portato alla formulazione di importanti ipotesi ma non ancora al riconoscimento di associazioni interpretabili in senso causale. Inoltre altre ipotesi, come ad esempio quella relativa all'assunzione di cibi e farmaci inibenti l'enzima Topoisomerasi non sono ancora state considerate in studi epidemiologici.

Studi epidemiologici condotti a partire dal 1978 negli USA e nei paesi scandinavi hanno osservato un aumento del rischio di leucemia, di linfoma e di altri tumori tra i bambini in relazione all'esposizione a campi elettrici e magnetici a 50 Hz. Questi studi non hanno però analizzato in modo sufficiente l'esposizione ai campi magnetici generati dagli apparecchi elettrici domestici ed il ruolo di altri fattori di rischio (possibili confondenti o modificatori di effetto).

Una indicazione indiretta dell'attualità di possibili fattori di rischio esogeni per le leucemie linfatiche acute (LLA) si ha dall'osservazione negli USA ed in Europa di un aumento dell'incidenza di LLA in età 0-5 anni.

In modo analogo a quanto indicato per le leucemie, sono limitate le conoscenze sui fattori di rischio per la maggior parte dei tumori infantili, tra cui in particolare i linfomi non Hodgkin ed i neuroblastomi.

Questa brevissima sintesi indica la necessità di sviluppare la ricerca eziologica sulle neoplasie infantili, in primo luogo poiché i limiti delle conoscenze eziologiche sono tali da non poter promuovere attività volte alla riduzione dei rischi. Inoltre in Italia non sono ancora state condotte indagini epidemiologiche di ampio respiro sui rischi ambientali (fisici e chimici) per i tumori infantili.

## **Metodi**

### 1.1 Descrizione e definizione dei casi e dei controlli.

Lo studio è una indagine epidemiologica tipo caso-controllo su base di popolazione.

I casi saranno i bambini con diagnosi di leucemia (linfatica o mieloide), linfoma non Hodgkin o neuroblastoma, diagnosticati nel triennio dello studio, di età 0-10 anni alla diagnosi, residenti in una delle regioni interessate dal progetto.

La rilevazione dei casi sarà effettuata presso i centri di oncologia pediatrica afferenti all'Associazione Italiana di Ematologia ed Oncologia Pediatrica (AIEOP), con la collaborazione del centro di riferimento AIEOP - FONOP di Bologna, dove ha sede la banca dati che registra tutti i nuovi casi di neoplasia



pediatrica diagnosticati o trattati nei centri di oncologia pediatrica italiani. La rete dei centri AIEOP rileva il 94,5% dei casi di leucemia, la totalità dei casi di linfoma non Hodgkin e l'87% dei casi di neuroblastoma che si stima vengano diagnosticati ogni anno in Italia (R.Rondelli et al, 1996). La collaborazione consentirà quindi una rilevazione dei casi adeguata per uno studio di popolazione.

I controlli saranno scelti in modo casuale dalla popolazione infantile residente in ciascuna regione. La base di campionamento dei controlli è costituita dall'archivio regionale degli iscritti al Servizio Sanitario Nazionale. Nelle regioni in cui l'archivio non è disponibile o non è adeguato per questo studio verrà usata una procedura di campionamento più complessa che si avvale degli archivi dei nati per ciascun comune di nascita. La distribuzione di casi e controlli sarà bilanciata per età, sesso e regione di residenza. Il gruppo di controllo sarà dimensionato in modo da ottenere 2 controlli per ogni caso di leucemia e lo stesso gruppo di controllo sarà usato anche per i casi di linfoma e di neuroblastoma.

Le regioni dove sono state verificate le condizioni per l'indagine, in particolare la collaborazione di referenti epidemiologi locali, sono: Piemonte e Valle d'Aosta, Lombardia, Liguria, Veneto, Trentino, Friuli V.G., Emilia Romagna, Toscana, Umbria, Marche, Lazio, Campania, Puglia, parte della Sicilia, Sardegna. L'estensione alle altre regioni è ostacolata dalla mancanza di competenze epidemiologiche in loco.

## 1.2. Raccolta di informazioni, esposizioni di rilievo, intervista e questionario

Le informazioni di interesse per l'indagine riguardano numerosi aspetti della vita del bambino e dei suoi genitori. Per la raccolta di queste informazioni ci si avvale di un questionario, che viene somministrato durante una intervista personale ai genitori, condotta da un intervistatore addestrato.

L'elenco dei principali fattori considerati nel questionario comprende:

- 1) caratteristiche del bambino alla nascita (peso, durata della gestazione, modalità del parto, uso dell'incubatrice, ittero neonatale e fototerapia, patologie presenti alla nascita, incluse le malformazioni);
- 2) malattie materne durante la gestazione, minacce di aborto, ecografie e radiografie in gravidanza, storia ostetrica;
- 3) allattamento, dieta della madre in gravidanza e del bambino dopo lo svezzamento;
- 4) esposizione a radiazioni a scopo diagnostico o terapeutico in gravidanza e dopo la nascita;
- 5) farmaci usati dal bambino o dalla madre in gravidanza;
- 6) malattie del bambino (infettive e non infettive), vaccinazioni ed indicatori della probabilità di esposizione ad agenti infettivi;
- 7) caratterizzazione delle abitudini del bambino in casa e fuori;
- 8) elenco delle abitazioni dove il bambino ha vissuto e delle scuole che ha frequentato con descrizione delle loro caratteristiche;
- 9) indicatori di esposizione ad inquinamento atmosferico da traffico veicolare;
- 10) attività domestiche che possono aver determinato esposizione del bambino e della madre in gravidanza a solventi, fitofarmaci e insetticidi;
- 11) fumo passivo del bambino e fumo materno in gravidanza (attivo e passivo);
- 12) storia lavorativa dei genitori ;
- 13) stato socioeconomico della famiglia (indicatori basati sulla scolarità dei genitori e sull'occupazione)
- 14) indicatori di esposizione a campi magnetici nell'abitazione (numero e tipo di apparecchi elettrici indicando quali sono stati usati dal bambino o dalla madre durante la gravidanza), vicinanza dell'abitazione a linee ad alta tensione ed a sorgenti di campi elettromagnetici ad alta frequenza, quali antenne per trasmissioni radio o TV;

15)albero genealogico con indicazione delle persone affette da patologia neoplastica (esteso ai nonni, agli zii ed ai cugini di 1° grado del bambino).

Il questionario è disponibile a richiesta.

### 1.3. Procedure per l'intervista e per le misure da effettuare nell'abitazione

I genitori dei casi e dei controlli saranno intervistati a domicilio. L'unità operativa della regione di residenza dei casi riceverà la segnalazione di ciascun nuovo caso dal centro AIEOP-FONOP di Bologna e prenderà contatto con i pediatri del centro AIEOP dove è stato trattato. La data dell'intervista sarà definita in accordo con il pediatra oncologo, avendo cura di effettuarla durante una fase di remissione della malattia. Sono definite procedure differenziate per i casi recidivati o deceduti.

Per quanto riguarda i casi, i genitori saranno invitati a partecipare allo studio solo dopo la valutazione del caso da parte del pediatra oncologo che ha od ha avuto in cura il bambino. In linea di massima è opportuno che il pediatra stesso presenti lo studio ai genitori o partecipi alla sua presentazione.

Per quanto riguarda i controlli, il pediatra di base sarà informato preventivamente.

Le interviste saranno condotte secondo un questionario standardizzato e saranno realizzate da intervistatori addestrati con la partecipazione ad uno specifico programma di formazione.

L'intervistatore misurerà il campo magnetico e le radiazioni gamma nelle principali stanze dell'abitazione e lascerà un misuratore per il campo magnetico. Il misuratore verrà ritirato dalla stessa persona trascorso il periodo previsto per le misure. Tutte le misure saranno effettuate con apparecchi portatili, con caratteristiche tali da non colpire l'attenzione in modo eccessivo.

Verrà chiesta ai direttori didattici ed ai provveditorati scolastici la disponibilità a consentire una misura estemporanea del campo magnetico e della radiazione gamma nelle classi frequentate dai bambini partecipanti allo studio. Saranno inclusi asili nido, scuole materne e scuole elementari.

## **Organizzazione e coordinamento**

Lo studio multicentrico è basato sulla cooperazione di unità operative articolate su scala regionale.

Le unità operative regionali sono composte di regola da un epidemiologo, da un pediatra oncologo del centro AIEOP di riferimento per la regione e da un fisico, oltre che dal personale che svolge attività per lo studio (intervistatori, data manager).

L'elaborazione scientifica del progetto è stata curata da un gruppo collaborativo composto da epidemiologi, pediatri oncologi e fisici, riunitosi ripetutamente a partire dalla fine del 1995.

La complessità di questo studio è dovuta da un lato alla necessità di includere molte regioni per poter ottenere in un tempo ragionevole il numero di casi necessario e dall'altro alla necessità di stimare l'esposizione ad un grande numero di fattori di rischio (noti o presunti). Lo stato dell'arte impone poi che la stima dell'esposizione sia effettuata ove possibile anche con misure.

L'organizzazione proposta prevede la partecipazione di un elevato numero di ricercatori, raccogliendo alcune tra le maggiori competenze presenti oggi in Italia in epidemiologia e statistica sanitaria e sugli effetti sanitari dei campi magnetici e delle radiazioni ionizzanti. Il coordinamento di un gruppo di ricerca tanto ampio è un compito complesso ma essenziale per condurre in modo adeguato l'indagine e per approfondire gli aspetti metodologici ed operativi della stima della esposizione ai fattori di rischio più importanti e più difficili da valutare.

## **Dimensione dello studio e relativa potenza statistica**

I dati dettagliati per il calcolo della potenza dello studio sono presentati nell'allegato 3 del protocollo. Si prevede di includere in un triennio 809 casi di leucemia, 78 casi di linfoma non Hodgkin e 220 casi di neuroblastoma nonché 1618 controlli. Si stima una rispondenza del 80% e quindi l'effettuazione di circa 2200 interviste.

In sintesi, per le leucemie linfatiche acute, lo studio sarà in grado di mettere in evidenza rischi relativi di circa 2,8 per esposizioni che interessano 1% della popolazione e rischi relativi di 1,7 per esposizioni che interessano il 5% della popolazione. Si tratta quindi di uno studio adeguato per mettere in evidenza rischi di dimensione analoga a quelli osservati in letteratura.

Le analisi relative ai linfomi non Hodgkin potranno essere effettuate con un rapporto casi:controlli pari a 4 e lo studio sarà in grado di mettere in evidenza rischi relativi di circa 7,5 per esposizioni che interessano 1% della popolazione, rischi relativi di 3,5 per esposizioni che interessano il 5% della popolazione e rischi relativi di 2,5 per esposizioni che interessano il 10% della popolazione

Per quanto riguarda i neuroblastomi lo studio sarà in grado di mettere in evidenza rischi relativi di circa 4,5 per esposizioni che interessano 1% della popolazione, rischi relativi di 2,2 per esposizioni che interessano il 5% della popolazione e rischi relativi di 1,9 per esposizioni che interessano il 10% della popolazione.

## **PROTOCOLLO**

### **1. Razionale della ricerca e sintesi delle conoscenze sulla eziologia delle leucemie dei linfomi non Hodgkin e dei neuroblastomi in età pediatrica**

#### **1.1. Leucemie**

##### **1.1.1. Epidemiologia descrittiva**

Le leucemie rappresentano la neoplasia più frequente nel bambino.

Il tasso di incidenza annuo misurato dai registri tumori pediatrici operanti nei paesi occidentali ad economia avanzata è compreso tra 31,4 e 49,2 casi per milione di bambini per anno (Parkin et al., 1988). Le leucemie linfatiche acute (LLA) rappresentano il sottogruppo più comune, con tassi di incidenza compresi tra 24,0 e 36,4 casi per milione di bambini per anno mentre le leucemie acute non linfatiche (LnLA) presentano un tasso di incidenza annuo compreso tra 4,1 e 7,2 casi per milione di bambini anno. In tutti i registri tumori pediatrici le leucemie rappresentano circa il 30% dei casi di neoplasia.

In Italia l'incidenza dei tumori infantili è misurata dal Registro dei Tumori Infantili (RTI) del Piemonte (Pastore et al. 1988; Magnani et al. 1992; Mosso et al. 1992). Nel periodo 1980-89 in Piemonte si sono osservati 314 casi di leucemia, pari ad un tasso di incidenza di 45,0 casi per milione tra i bambini e 42,5 tra le bambine. Le LLA presentavano un tasso di incidenza nei due sessi di 35,5 e 37,2 rispettivamente, e le leucemie acute non linfatiche di 7,6 e 6,6 (Magnani et al. 1992).

L'incidenza per età delle leucemie linfatiche acute presenta un picco nella fascia di età intorno ai 4-5 anni. Questo picco rappresenta una peculiarità, che non si osserva in altri tumori la cui frequenza per età è caratterizzata da andamenti monotonici e non da picchi. Esso rappresenta un fenomeno interessante non ancora ben compreso, evidente solo nei paesi industrializzati (Li, 1983 in Schottenfeld et al. eds. 1983).

Un aumento della incidenza di leucemie infantili in periodi recenti è stato segnalato sia in Europa (Blair & Birch, 1994; Parkin et al., 1996), negli Stati Uniti (Gurney et al., 1996) ed in Nuova Zelanda (Dockerty et al., 1996).

In Italia si stima estrapolando dai dati prodotti dal RTI-Piemonte che ogni anno vengono diagnosticate 430 leucemie in bambini di età inferiore a 14 anni, di cui 360 di tipo linfatico acuto e 70 di tipo mieloide (Magnani et al., 1992). Analoghe stime sono ottenute dalla banca dati della Forza Operativa Nazionale Oncologia Pediatrica (FONOP) (Rondelli et al., 1996).

##### **1.1.2. Fattori costituzionali e genetici**

Leucemie e linfomi non Hodgkin compaiono con frequenza aumentata tra i portatori di

sindromi a base genetica quali la sindrome di Down, l'anemia di Fanconi, la sindrome di Bloom. Questi casi si associano a specifiche alterazioni cromosomiche e il loro studio può contribuire all'approfondimento dei meccanismi di leucemogenesi, tuttavia le sindromi genetiche spiegano solo una modesta quota dell'incidenza di leucemie (Linnet, 1985; Narod, 1991; Ponz de Leon, 1994; Olsen et al, 1995).

Il rischio di leucemia (e più in generale di tumori pediatrici) sembra crescere con l'aumento dell'età materna (indipendentemente dalla sindrome di Down) e del peso alla nascita. E' stata inoltre suggerita un'associazione con precedenti aborti spontanei.

Le cellule leucemiche sono caratterizzate da alterazioni genetiche, che sono state studiate prevalentemente dal punto di vista prognostico e terapeutico ma non per quanto concerne la possibile associazione con fattori di rischio (Ross et al. 1994; Pui, 1995). Uno studio ha indicato che alterazioni genetiche possono essere presenti già durante la vita intra uterina (Gale,1997).

### **1.1.3. Agenti fisici**

#### **1.1.3.1 Radiazioni ionizzanti**

Le radiazioni ionizzanti sono da tempo riconosciuti fattori di rischio per le leucemie infantili, sia per le esposizioni prenatali (Mc Mahon, 1962; Bithell e Stewart, 1970) sia per quelle avvenute dopo la nascita (Jablon et al., 1972; Hempelmann et al., 1975; Boice, 1996). Il ruolo delle esposizioni a radiazioni a scopo diagnostico si è ridotto negli studi più recenti, verosimilmente per la riduzione sia della frequenza di radiografie nei bambini sia delle dosi (Mc Kinney et al., 1987; Magnani et al., 1990).

Lo studio delle popolazioni esposte a fall-out radioattivo ha indicato un aumento del rischio di leucemia negli USA (Stevens et al, 1990), nei paesi nordici (Darby et al, 1992) ed in Kazakistan (Zaridze et al, 1994). Nei paesi dell'Europa occidentale non si è osservato un aumento dei casi di leucemia linfatica acuta infantile successivamente all'incidente di Chernobil (Parkin et al., 1996; Sali et al, 1996) ma occorre ricordare che le dosi ricevute dai bambini in questi paesi sono state estremamente basse (Parkin et al., 1993).

Non vi sono evidenze adeguate in merito all'associazione tra leucemie infantili e radiazioni gamma o gas radon alle concentrazioni che si possono incontrare nelle abitazioni. Uno studio geografico condotto negli USA ha suggerito l'associazione tra frequenza di leucemia infantile e radiazione gamma di fondo (Hatch et al, 1990). Nell'adulto l'associazione tra rischio di leucemia mieloide ed esposizione domestica a radon è stata suggerita sulla base di studi di correlazione (Henshaw, 1990). Uno studio caso-controllo in Italia ha indicato un aumento del rischio per i residenti in abitazioni in tufo (Mele et al., 1994). Due studi svedesi hanno indicato

un'associazione con la radiazione gamma emessa da particolari materiali da costruzione (Flodin et al., 1981 e 1990). Uno studio caso-controllo sulle leucemie mieloidi nell'adulto in relazione alla esposizione a radon nell'abitazione è stato condotto in Lazio (Forastiere et al, 1998), dove è in corso un analogo studio sul tumore polmonare (F. Forastiere, comunicazione personale).

In Italia è stata condotta nel 1989-94 una campagna nazionale per la misura del radon e della radiazione gamma nelle abitazioni (Bochicchio et al, 1996 a,b). Lo studio ha osservato una media nazionale di 105 nGy/h per il rateo di dose in aria da radiazione gamma e di 75 Bq/m<sup>3</sup> per la concentrazione di radon. Le medie regionali erano comprese tra 40 nGy/h e oltre 210 nGy/h per la radiazione gamma e da 25 Bq/m<sup>3</sup> a 120 Bq/m<sup>3</sup> per la concentrazione di radon. Questi valori possono essere considerati medio-alti se confrontati ad altri stati europei (UNSCEAR 1993).

### **1.1.3.2 Campi magnetici a frequenza ELF**

Negli ultimi anni sono stati condotti numerosi studi per valutare l'associazione tra campi elettromagnetici a frequenza estremamente bassa (ELF, 50 Hz in Europa) e tumori infantili (Wertheimer e Leeper, 1979; Fulton et al., 1980; Tomenius, 1986; Savitz et al., 1988; Myers et al., 1990; London et al., 1991; Olsen et al., 1993; Feychting e Ahlbom, 1993; Verkasalo et al., 1993; Tynes & Haldorsen, 1997, Linet et al, 1997; Michaelis et al, 1997 e 1998). Gli studi condotti in Scandinavia da Olsen et al.(1993), Feychting e Ahlbom (1993) e Verkasalo et al. (1993) sono stati analizzati congiuntamente da Ahlbom et al. (1993) che osservavano un rischio relativo (RR) per la leucemia infantile pari a 2.1 (statisticamente significativo con  $p < 0,05$ ) tra gli esposti ad oltre 0,2  $\mu$ T.

L'evidenza epidemiologica indica un'associazione ma gli studi condotti finora sono in parte discordanti e presentano limiti nel controllo di confondenti, nelle dimensioni e anche nel disegno epidemiologico (Washburn et al., 1994; Magnani, 1994; Comba et al., 1995; NRC 1997, Portier & Wolfe (eds), 1998; Lagorio et al, 1998).

Gli studi pubblicati hanno utilizzato diversi metodi per valutare l'intensità di esposizione nelle abitazioni. L'esposizione è stata:

- 1) stimata in base alla distanza da linee elettriche ad alta tensione e trasformatori (wire code, Wertheimer e Leeper 1978, Fulton et al, 1980; Savitz et al., 1988; London et al, 1991; Linet et al, 1997);
- 2) calcolata in base alle caratteristiche delle linee elettriche (tensione, carico) (Feychting e Ahlbom, 1993; Olsen et al., 1993; Verkasalo et al., 1993; Tynes & Haldorsen, 1997);
- 3) misurata con misure estemporanee all'esterno dell'abitazione (Tomenius, 1986; Myers et al, 1990); nell'abitazione (Savitz et al., 1988; London et al, 1991; Feychting e Ahlbom, 1993;

Michaelis et al, 1997) o con misure di 24 ore nell'abitazione (London et al., 1991; Linet et al, 1997; Michaelis et al, 1997 e 1998).

Il metodo basato sul calcolo è applicabile solo in relazione alle linee ad alta tensione o a sorgenti puntiformi di grande intensità e con distribuzione spaziale del campo prevedibile.

Il metodo "wire code" ha evidenziato rischi relativi più elevati che le misure. Questo risultato si presta a due opposte interpretazioni: maggiore variabilità temporale delle misure rispetto ai wire code oppure effetto di un fattore confondente che interessa maggiormente i wire code (Comba et al., 1995, NRC 1997). Tra i possibili confondenti sono stati in particolare ipotizzati lo stato socioeconomico, il traffico urbano, condizioni di sovraffollamento.

Tre studi forniscono informazioni sulla associazione con l'uso di elettrodomestici (Savitz et al, 1990; London et al, 1991; Hatch et al, 1998). Nessuno studio presenta una valutazione sufficientemente accurata dell'esposizione domestica a campi elettromagnetici ELF (Poole, 1996). Il rapporto del National Research Council (NRC, 1997) include una complessa meta-analisi condotta secondo diversi criteri di valutazione. La revisione è stata focalizzata sulla valutazione della evidenza di associazione della leucemia infantile con tre indicatori di esposizione: "wire codes", distanza dalle linee elettriche, ed esposizione misurata (intensità media superiore a  $0,2 \mu\text{T}$  basata su misure spot). L'analisi pooled dei quattro studi che utilizzavano i "wire codes" per stimare l'esposizione a campi magnetici a 50-60 Hz da linee elettriche ha fornito una stima del RR di 1,5 (IC 95% 1,1 - 2,1). I risultati degli studi che hanno valutato l'esposizione con misure spot sono stati assai differenti: l'analisi combinata di questi quattro studi ha indicato per livelli di campo magnetico  $\geq 0,2 \mu\text{T}$  un RR=0,9 (IC 95% 0,6 - 1,5).

Wartenberg (1998) ha calcolato stime combinate del RR dagli 11 studi pubblicati dal 1993 in poi, ottenendo risultati analoghi al gruppo di lavoro del NRC. In particolare egli ha osservato RR maggiori dell'unità nelle analisi basate sui wire codes, sulla distanza e sui campi magnetici calcolati ma non nelle analisi basate sulle misure spot.

Theriault e Li (1997) hanno analizzato congiuntamente gli studi sulle leucemie del bambino e dell'adulto che fornivano indicazioni quantitative dell'esposizione, osservando un RR= 1,3 (IC 95% 1,0 - 1,7), con limitata eterogeneità tra i diversi studi.

Recentemente, Loomis et al.(1999) hanno calcolato il RR comune in un set di 13 studi epidemiologici su leucemie infantili ed esposizione a campi magnetici a 50-60 Hz pubblicati nel 1979-97. Il RR è stato calcolato per 7 differenti definizioni della esposizione: wire codes, distanza da linee ad alta tensione, wire codes o distanza, intensità di campo calcolata; misure spot del campo magnetico nell'abitazione; misure del campo in 24 ore; misure di 24 ore o campi calcolato. Le stime basate sui wire codes (5 studi) indicano un RR di 1,29 (IC95% 1,08-1,55). La

stima basata sui campi calcolati (4 studi) fornisce un RR di 1,57 (0,89-2,79). La precedente stima di Ahlbom di RR= 2,1 (1,1-4,2) era basata sui primi tre studi di questo tipo, cui si è successivamente aggiunto lo studio di Tynes ed Haldorsen (1997). I nuovi studi confermano l'assenza di associazione con le misure estemporanee (spot). L'analisi congiunta dei tre studi con misure di 24 ore del campo magnetico (London et al, 1991; Michaelis et al., 1997; Linet et al, 1997) hanno indicato un RR compreso tra 1,31 e 1,66, con limite inferiore dell'intervallo di confidenza al 95% tra 0,95 e 1,09 e limite superiore tra 1,82 e 2,53.

Gli studi pubblicati tra il 1991 ed il 1997 mostrano, rispetto agli studi precedenti, un miglioramento nei metodi di stima dell'esposizione e nella selezione dei casi e dei controlli. L'analisi congiunta di questi ultimi studi, basata su un cut-off a 0,2  $\mu$ T evidenzia un RR comune compreso tra 1,37 e 1,63, con limite inferiore dell'intervallo di confidenza al 95% tra 1,03 e 1,16 e limite superiore tra 1,82 e 2,29, con limitata evidenza di eterogeneità tra questi studi. I risultati non sono praticamente modificati (RR= 1,63, con intervallo di confidenza al 95% 1,17 - 2,27) aggiungendo i risultati dello studio condotto a Berlino da Michaelis et al. (1998).

Negli Stati Uniti, un gruppo di lavoro del National Institute for Environmental Health Sciences (NIEHS) ha recentemente pubblicato una valutazione degli effetti sanitari dell'esposizione a campi elettrici e magnetici di frequenza industriale, realizzata secondo la metodologia dell'Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro (Portier e Wolfe eds., 1998). Tale gruppo di lavoro ha ritenuto che gli studi epidemiologici disponibili fornissero una limitata evidenza di cancerogenicità riguardo alla leucemia infantile, e che l'evidenza relativa ai tumori cerebrali e ai linfomi infantili fosse da considerare inadeguata. Nella valutazione complessiva, i campi elettrici e magnetici a bassissima frequenza vengono classificati dal NIEHS come possibili cancerogeni per l'uomo (gruppo 2B). Viene esplicitamente sottolineato che tale classificazione riflette una decisione conservativa orientata alla sanità pubblica, basata sulla limitata evidenza di un aumento di incidenza della leucemia infantile associato all'esposizione residenziale e di un incremento di frequenza di leucemia linfatica cronica associato all'esposizione professionale (Portier e Wolfe eds., 1998).

In sintesi, l'evidenza suggerisce un'associazione ma la variabilità tra gli studi ed i loro limiti nel controllo dei confondenti, nelle dimensioni e nel disegno epidemiologico non consentono di giungere a conclusioni definitive.

### **1.1.3.3 Campi magnetici a radiofrequenza**

Le indicazioni di associazione tra leucemie e campi elettromagnetici a radiofrequenza è limitata a studi descrittivi (Maskarinec et al, 1994; Dolk et al., 1997a; Dolk et al,1997b; Hocking,



1997). Goldmith (1995) ha esaminato gli studi positivi per questa associazione ed ha suggerito una associazione con l'esposizione lavorativa e residenziale in prossimità delle antenne radar e radio-TV ma senza escludere possibili distorsioni, in particolare nel ruolo di confondenti ("ecological bias") o nella pubblicazione selettiva dei soli studi positivi ("reporting bias"). Non risultano, a nostra conoscenza evidenze da studi caso-controllo o di coorte.

#### **1.1.4. Gas di scarico di veicoli, benzene, solventi**

Savitz e Feingold (1989) hanno osservato incrementi del rischio di leucemia infantile associati alla densità di traffico veicolare in prossimità dell'abitazione. Feytching et al. (1998) hanno evidenziato un incremento dell'incidenza di tumori infantili, inclusa la leucemia, all'aumentare del livello di inquinamento da traffico nel comune di residenza; come indicatore dell'inquinamento atmosferico da sorgenti mobili venivano utilizzate le concentrazioni medie annuali di biossido d'azoto (NO<sub>2</sub>). Entrambe queste segnalazioni riferiscono rischi relativi elevati nelle categorie di maggiore intensità di esposizione, ma necessitano di ulteriori verifiche con altre indagini. Una conferma sarebbe rilevante, anche in relazione alla possibile esposizione ambientale a benzene, solvente di cui è noto l'effetto leucemogeno nell'adulto. Non siamo a conoscenza di studio che abbiano studiato il rischio di leucemia in relazione a misure della concentrazione di benzene.

#### **1.1.5. Fumo passivo, alcool, sostanze assunte con la dieta, farmaci**

Il ruolo del fumo passivo, della dieta e di farmaci (esclusi alcuni citostatici) è incerto. Un ruolo leucemogeno è stato ipotizzato per un'ampia varietà di agenti chimici esogeni ma per nessuno è possibile trarre una conclusione in senso eziologico a causa del modo generico con cui sono stati definiti, della discordanza tra studi diversi o della mancanza di studi ripetuti.

##### **1.1.5.1 Fumo passivo**

Un aumento del rischio di leucemia infantile con il fumo materno è stato osservato solo in alcuni studi (Neutel e Buck, 1972; John et al., 1991; Stjernfeld, 1992) mentre le rassegne più recenti concludono asserendo che vi sono poche indicazioni di associazione tra fumo materno e leucemia infantile (Tredaniel et al, 1994; Sorahan et al, 1996). All'opposto, due studi hanno indicato un'associazione tra leucemia infantile e fumo paterno (Sorahan et al., 1995 Ji et al, 1997). Robison et al. (1989) hanno osservato anche un'associazione con il fumo materno di marijuana: l'osservazione potrebbe avere un significato eziologico, sia riferito al fumo in sé sia alla possibile contaminazione da pesticidi ma, altrettanto verosimilmente, potrebbe essere un esempio di bias di risposta tra genitori di casi e di controlli.

### **1.1.5.2 Sostanze assunte con la dieta, farmaci**

Un aumento del rischio di leucemia in relazione al consumo del bambino di carni trattate con nitrati, e quindi all'assunzione di nitrosamine è stato osservato da Savitz (1994). Questa osservazione si lega all'osservazione di un aumentato rischio di tumore cerebrale associato ad esposizione a nitrosamine nella dieta. Ross et al. (1994) hanno ipotizzato una associazione con l'assunzione da parte della madre in gravidanza di inibitori della topoisomerasi II, quali i cibi ricchi di flavonoidi o di chinoloni (questi ultimi anche presenti in disinfettanti delle vie urinarie). Gli stessi autori hanno sottolineato che studi sulla dieta in relazione al rischio di leucemia infantile sono scarsi e che sono necessarie ulteriori indagini.

### **1.1.5.3 Alcool**

Il consumo di alcool in gravidanza è stato considerato in alcuni studi, dato il noto effetto teratogeno e l'evidenza di un effetto cancerogeno nell'adulto. I risultati nel bambino sono contraddittori, con indicazioni di associazione in un solo studio (Severson et al., 1993).

### **1.1.5.4 Farmaci**

Un effetto leucemogeno è stato riconosciuto per l'antibiotico cloramfenicolo (Shu et al., 1988).

Recentemente Golding et al. (1990, 1992) hanno sollevato l'ipotesi che la somministrazione intramuscolare di vitamina K ai neonati comporti un aumento del rischio di leucemia. Queste segnalazioni sono state seguite da numerose indagini che, concordemente, hanno rigettato l'ipotesi.

Tra le associazioni ipotizzate con farmaci ricordiamo la segnalazione di Zack et al. (1991) con l'uso di anestetici durante il parto e quella di Robison (1989) con farmaci antinausea.

### **1.1.6. Agenti infettivi**

Non sono finora stati individuati agenti infettivi direttamente associati con la comparsa di leucemie del bambino. La frequenza di leucemie aumenta in relazione al più elevato stato socioeconomico, verosimilmente a causa di un effetto confondente che potrebbe essere determinato dall'età materna, dal ridotto stimolo sul sistema immunitario o da altri fattori esogeni (Ross et al. 1994). E' rilevante per la valutazione di entrambe le ipotesi anche lo studio di fattori correlati a stimoli per l'apparato linfopoietico (infezioni, sovraffollamento, frequenza in scuole materne, vaccinazioni, ordine di nascita e numero di fratelli).

Recentemente è stata rivalutata l'ipotesi di un'associazione delle leucemie linfatiche acute con le infezioni o con variazioni dello stato immunitario. Greaves (1988) ha ipotizzato che la variazione improvvisa dal "carico infettivo" cui è esposto un bambino possa scatenare la

proliferazione di cloni cellulari mutati e quindi determinare l'insorgenza di una leucemia. Potrebbe essere di rilievo il fatto che alcune mutazioni riscontrate nelle cellule leucemiche interessano i geni coinvolti nella produzione di anticorpi.

Kinlen (1988) ha invece ipotizzato che un aumento del rischio di leucemia sia causato dalla esposizione ad un agente infettivo (non ancora identificato). L'ipotesi di Kinlen, in particolare, è stata sviluppata per interpretare l'osservazione di cluster di leucemia ed è stata proposta a spiegazione del cluster di leucemie osservato a Sellafield, in alternativa alla spiegazione proposta da Gardner et al. (1990).

### **1.1.7 Occupazione dei genitori**

Numerose ricerche hanno affrontato l'aspetto della possibile associazione con l'occupazione dei genitori o con l'esposizione dei genitori a sostanze chimiche. L'argomento è di indubbio interesse ma i risultati sono estremamente contraddittori. Non tutti gli studi sono stati adeguati per quanto riguarda il disegno epidemiologico e la stima dell'esposizione, ad esempio spesso la valutazione dell'esposizione si limita alla professione del padre indicata sul certificato di nascita del bambino (Ross et al., 1994; Terracini et al., 1983; Arundel et al., 1986).

Gli studi di Fabia et al. (1974), Hemminki et al. (1984), Gold et al. (1982), Vianna et al. (1984), Shu et al. (1988), Lowengart et al. (1987) e Magnani et al. (1990) hanno osservato un'associazione con professioni che espongono ad idrocarburi o solventi o gas di scarico.

L'esposizione di un genitore a benzene risulta un fattore di rischio per le leucemie infantili negli studi di Shu et al. (1988) e di Mc Kinney et al. (1991).

Gardner et al. (1990) hanno interpretato l'aumento di leucemie tra i bambini residenti intorno alla centrale di Sellafield come dovuto all'esposizione paterna a radiazioni.

Lowengart et al. (1987) e Buckley et al. (1982) hanno osservato un'associazione con l'uso di pesticidi da parte dei genitori.

### **1.1.8. Altri fattori**

Cocco et al. (1995) hanno recentemente indagato un cluster di leucemie nella zona di Carbonia, in provincia di Cagliari. L'analisi della distribuzione dei casi per età e periodo suggerisce un possibile fattore eziologico in comune, la cui natura non è stata identificata e che potrebbe anche essere di origine ambientale.

Van Stensel Moll (1992) ha osservato un aumento della frequenza di leucemie in seguito a fototerapia per ittero neonatale.

## **1.2. Linfomi non Hodgkin**

### **1.2.1. Epidemiologia descrittiva**

L'incidenza di linfoma non Hodgkin secondo i dati dei registri tumori pediatrici europei è compreso tra 2,8 e 13,3 casi per milione di bambini-anno, con la maggior parte dei registri che presenta un tasso di incidenza intorno a 5-6 casi per milione di bambini-anno (Parkin et al., 1988).

La frequenza di linfoma non Hodgkin aumenta con l'età ed è più elevata nei maschi rispetto alle femmine.

In Italia il RTI-Piemonte ha osservato nel 1980-9 69 casi di linfoma non Hodgkin, inclusi i linfomi di Burkitt, corrispondenti a un tasso di 14,5 per milione tra i maschi e 4,2 tra le femmine.

L'infezione da virus di Epstein - Barr è associata con i linfomi B ed è frequente in Africa mentre i linfomi «tipo Burkitt» sono rari nei paesi europei (Platte e Lemerle, in Voute et al. eds., 1992).

Magnani et al. (1990) hanno segnalato un'associazione con il fumo dei genitori.

Il ruolo dei campi magnetici è stato considerato in alcune indagini (Wertheimer e Leeper, 1979; Savitz et al., 1988; Olsen et al., 1993; Feychting e Ahlbom, 1993; Verkasalo et al., 1993). I risultati sono discordi ed instabili dal punto di vista statistico per il piccolo numero dei soggetti. L'analisi combinata degli studi condotti nei paesi scandinavi (Ahlbom et al., 1994) non suggerisce un aumento del rischio tra gli esposti.

## **1.3. Neuroblastoma**

### **1.3.1. Epidemiologia descrittiva**

In Europa il tasso annuo di incidenza è compreso tra 5,2 e 13,5 casi per milione di bambini-anno, con i tassi più elevati in Francia, Germania Federale, Svizzera ed Italia (Parkin et al., 1988). Il RTI-Piemonte nel 1980-9 ha osservato 73 casi, corrispondenti ad un tasso di 11,9 tra i maschi e 8,8 tra le femmine.

L'incidenza di neuroblastoma è massima nel primo quinquennio; l'osservazione di casi di neuroblastoma è eccezionale nelle età successive.

### **1.3.2. Analisi citogenetiche**

Si osserva frequentemente delezione del cromosoma 1 ed amplificazione del proto-oncogene N-Myc.

Frequenti sono anche alterazioni a carico dei cromosomi 11, 14 e 17 (Ponz de Leon, 1994).

### **1.3.3. Occupazione dei genitori**

I neuroblastomi sono stati studiati in relazione all'occupazione dei genitori in alcune indagini a carattere esplorativo e di generazioni di ipotesi.

Spitz e Johnson (1985) e successivamente Wilkins e Hundley (1990) hanno osservato un'associazione con l'esposizione occupazionale (paterna) a campi elettromagnetici in occupazioni che comprendono gli elettricisti, gli addetti nell'industria elettronica e gli addetti alla manutenzione di linee elettriche.

Ward et al. (cit. in Wilkins e Hundley, 1990) hanno osservato un rischio con l'esposizione materna a polveri e fumi di metalli.

I neuroblastomi si manifestano quasi unicamente nei primi anni di vita. Questo andamento ha suggerito il possibile ruolo casuale di esposizioni in utero ad agenti esogeni (Wilkins e Hundley, 1990) ma l'argomento non è ancora stato adeguatamente studiato.

## **2. Obiettivo della ricerca**

Lo studio SETIL mira ad approfondire le conoscenze sulla eziologia delle leucemie, dei linfomi non Hodgkin e dei neuroblastomi nel bambino. In particolare si vogliono indagare gli effetti di esposizioni ad agenti fisici (radiazioni ionizzanti e campi magnetici a bassa frequenza), chimici ed infettivi.

Saranno anche considerate le eventuali associazioni (di interpretazione eziologica incerta) con le caratteristiche del bambino alla nascita, con complicanze della gravidanza e con la storia ostetrica materna. Sarà raccolto un albero genealogico ridotto, in modo da misurare correttamente l'incidenza di neoplasie e leucemie tra i familiari. I possibili effetti dell'esposizione occupazionale dei genitori saranno studiati raccogliendone la storia lavorativa per tutta la vita, con particolare attenzione alle occupazioni svolte nel periodo del concepimento e della gravidanza e dopo la nascita del bambino.

Il livello di esposizione agli agenti di maggiore importanza sarà stimato oltre che con i metodi tradizionali della ricerca epidemiologica (interviste e questionari), anche con misure ambientali. In particolare verrà misurata l'esposizione a campi magnetici, a radiazioni gamma e, per una parte dello studio, a benzene e ad altri inquinanti generati dai veicoli a motore.

I campi elettromagnetici a bassa frequenza costituiscono uno degli argomenti di maggior rilievo, dato il dibattito attuale sul loro possibile effetto cancerogeno. La valutazione dell'esposizione terrà conto sia delle sorgenti di uso domestico (indoor) sia di quelle esterne all'abitazione.

L'analisi dei dati sarà effettuata anche per sottogruppi di leucemie definiti in base alla loro caratterizzazione citogenetica o con tecniche di genetica molecolare.

Il disegno dello studio è quello di uno studio caso-controllo multicentrico di popolazione esteso a diverse regioni italiane.

Rispetto alle indagini già pubblicate questo studio apporta alcune novità di rilievo:

- 1) è condotto in un paese del sud Europa, dove studi sulla eziologia delle leucemie infantili sono stati assai limitati;
- 2) la dimensione è di popolazione;
- 3) sarà misurata l'esposizione a radiazione gamma ed a campi magnetici, queste ultime con misure di lunga durata;
- 4) sarà indagato l'uso degli elettrodomestici per valutare anche questa componente della esposizione ad agenti ELF;
- 5) l'esposizione occupazionale dei genitori sarà valutata da igienisti industriali e da esperti di radioprotezione sulla base dei dati raccolti con il questionario;

6) sarà misurata (per un sottoinsieme dello studio) l'esposizione ambientale a benzene e ad altri inquinanti generati dai veicoli a motore.;

7) i casi di leucemia, linfoma e neuroblastoma saranno caratterizzati in base a tecniche citogenetiche e di biologia molecolare.

### **3. Disegno dello studio - riassunto**

Lo studio sarà un **caso-controllo multicentrico di popolazione**. I casi saranno bambini con diagnosi di **leucemia (linfatica o mieloide) e linfoma non Hodgkin**.

Parallelamente sarà condotto uno studio sui casi di **neuroblastoma** che condividerà la serie dei controlli con lo studio principale su leucemie e linfomi.

L'inclusione è limitata ai **casi diagnosticati nel periodo dello studio**, di età **0-10** anni alla diagnosi, **residenti in una delle regioni interessate** dal progetto. Il reclutamento dei casi e dei controlli sarà di durata triennale.

La rilevazione dei casi sarà effettuata attraverso la rete dei centri di oncologia pediatrica afferenti all'AIEOP.

I controlli saranno scelti in modo casuale dalla popolazione infantile in ciascuna regione.

La distribuzione di casi e controlli (2 controlli ogni caso) sarà bilanciata per età, sesso e regione di residenza.

La fase preparatoria ha incluso uno studio preliminare sulla misura dell'esposizione a campi elettromagnetici nelle abitazioni, la messa a punto del questionario e la verifica della strumentazione più idonea alla misura delle radiazioni gamma.

L'elenco dei partecipanti allo studio è fornito in Allegato 1.

### **4. Definizioni**

Centro AIEOP : reparti di ematologia ed oncologia aderenti all'Associazione Italiana di Ematologia ed Oncologia Pediatrica (AIEOP) e facenti parte della Forza Operativa Nazionale di oncologia Pediatrica (FONOP).

Referente nel centro AIEOP-FONOP : la persona incaricata per la collaborazione con lo studio e che ha il ruolo di interfaccia tra le attività del centro e le attività di questo studio. E', di regola la persona che presenta lo studio ai genitori dei casi.

SETIL : acronimo per lo studio (Studio sulla Eziologia dei Tumori Infantili Linfoemopoietici e sui Neuroblastomi).

Unità operativa SETIL (U.O. - SETIL): aggregazione funzionale tra epidemiologi, fisici, clinici ed altre figure professionali, quali l'intervistatore e il responsabile della gestione dati, per

organizzare e condurre lo studio in un definito ambito territoriale, di solito una regione.

Responsabile della U.O. SETIL: ha la responsabilità del coordinamento della U.O.

Data di riferimento: questa data corrisponde ad un anno esatto prima della diagnosi e viene riferita durante l'intervista con l'approssimazione del mese. (es diagnosi 5.4.99, data di riferimento Aprile 1998).

## **5. Organizzazione dello studio multicentrico**

### **5.1. Razionale dell'ipotesi organizzativa**

L'elaborazione scientifica e la conduzione e la dello studio sono compito del gruppo collaborativo che si è formato tra la prima riunione (Bologna, 19.10.95) e le successive.

L'elenco dei partecipanti al gruppo collaborativo è contenuto in allegato 1. L'inserimento di nuovi partecipanti al gruppo collaborativo sarà legato all'apporto di competenze scientifiche non ancora presenti nel gruppo collaborativo o alla estensione dello studio ad altre regioni.

La conduzione di uno studio multicentrico di grandi dimensioni con la partecipazione di molti centri, come il SETIL, richiede un'elevata capacità di coordinamento tra i gruppi di lavoro ed anche la possibilità di prendere decisioni operative in tempi più brevi di quelli necessari per la convocazione di tutti i partecipanti.

I livelli organizzativi sono:

- a) unità operative locali (regionali), in ciascuna delle quali vengono individuati un coordinatore locale e le persone incaricate delle diverse funzioni;
- b) una struttura di coordinamento, in grado di riunirsi con ragionevole frequenza, prendere decisioni urgenti, monitorare lo stato dello studio, collaborare con il coordinatore per rappresentare lo studio all'esterno, risolvere eventuali difficoltà di coordinamento o collaborazione all'interno del progetto, supervisionare gli aspetti amministrativi e finanziari e provvedere allo sviluppo delle risorse (database, programmi, questionari) comuni a tutto lo studio;
- c) un coordinatore centrale, nominato dall'assemblea del gruppo collaborativo, che svolga anche un ruolo di responsabile scientifico e rappresenti ufficialmente il progetto all'esterno. Il coordinatore svolgerà anche le funzioni di preparare relazioni periodiche e convocare le riunioni;
- d) l'assemblea del gruppo collaborativo.



## **5.2. Struttura organizzativa**

### **5.2.1. Assemblea del gruppo collaborativo:**

Compiti: elaborazione scientifica; supervisione organizzativa ed amministrativa; nomina ed esame dell'attività del comitato di coordinamento e del coordinatore.

L'assemblea si riunisce almeno una volta all'anno in una data decisa dal comitato di coordinamento e comunicata con almeno 30 giorni di anticipo.

### **5.2.2. Unità operative:**

Ambito di competenza regionale:

Compiti: conduzione dello studio nella regione di competenza, incluso il reperimento di supporti economici ed organizzativi locali.

Composizione (standard): - epidemiologo; - fisico; - pediatra oncologo del centro AIEOP di maggior rilievo per la regione; - intervistatore;. - responsabile della gestione dei dati. La composizione può variare per esigenze locali. Le funzioni operative legate all'individuazione ed al reclutamento di casi e controlli, consegna e ritiro misuratori, codifica e registrazione dati possono richiedere altro personale.

Trattandosi di uno studio epidemiologico, la responsabilità della U.O.- SETIL è di regola affidata ad un epidemiologo.

Le U.O. sono formalizzate con la indicazione del responsabile e dei componenti principali.

### **5.2.3. Comitato di coordinamento e coordinatore del progetto multicentrico**

Compiti:

- a) gestione operativa del progetto e risoluzione dei problemi organizzativi;
- b) coordinamento tra le unità operative;
- c) collegamento con enti finanziatori ;
- d) rappresentazione del progetto all'esterno.

Requisiti:

- a) racchiudere le competenze tecniche e scientifiche necessarie in generale per questo studio;
- b) includere i responsabili delle U.O.;
- c) essere composta da persone che possono effettivamente dedicare il tempo necessario al coordinamento dello studio multicentrico;
- d) potersi riunire frequentemente ed agilmente.

Il comitato di coordinamento si riunisce almeno ogni 2 mesi e ogni qualvolta uno dei

componenti o il responsabile di una U.O. lo richiedono.

Il coordinatore dello studio ne è anche il responsabile scientifico.

#### **5.2.4. Comitato scientifico**

Compiti:

- a) Revisione e valutazione periodica del protocollo e disegno, metodo e conclusioni dello studio attraverso riunioni annuali.
- b) Ha funzioni consultive. Non ha funzioni decisionali.

Composizione: sei ricercatori italiani e stranieri esperti nei campi interessati da questo studio ed il coordinatore dello studio SETIL. Uno dei membri sarà nominato dall'assemblea del gruppo collaborativo per lo studio SETIL, per i restanti si chiederà agli enti ed alle associazioni scientifiche maggiormente interessate da questo studio (AIEOP, ENEL, IARC, ISS, AIE) di indicare in modo motivato un componente ciascuno.

## **6.Estensione dello studio**

### **6.1. Periodo**

Le interviste inizieranno nella primavera 1999. Saranno inclusi i casi diagnosticati dal 1.8.1998. Il reclutamento dei soggetti proseguirà per un triennio fino al 31.7.2001.

### **6.2. Estensione geografica**

Residenza alla diagnosi in Italia in una delle 15 regioni incluse nello studio, il cui elenco è il seguente:

- Piemonte
- Valle d'Aosta
- Lombardia
- Veneto
- Friuli Venezia Giulia
- Liguria
- Emilia Romagna
- Toscana
- Lazio
- Umbria
- Marche
- Campania
- Puglia
- Sicilia
- Sardegna.

#### **6.2.1. Estensione dello studio in altre regioni**

Il coordinatore dello studio ha il mandato di ricercare ed inserire nello studio multicentrico, altre sedi regionali in cui siano presenti adeguate competenze epidemiologiche e ricercatori interessati a partecipare.

### **6.3. Età**

I casi vengono ammessi nello studio se diagnosticati entro il giorno precedente l'11° compleanno. Es. un soggetto nato il 1.1.90 viene incluso fino al 31.12.2000.

I casi sono elegibili per lo studio se la malattia di interesse è stata diagnosticata entro il giorno precedente l'11° compleanno. Es. un soggetto nato il 1.1.90 viene incluso se gli è stata diagnosticata una leucemia, un linfoma od un neuroblastoma entro il 31.12.2000.

I criteri per i controlli sono conseguenti, dato che i controlli sono appaiati ai casi anche per data di nascita (v. sez.8).

## **7. Criteri di inclusione dei casi**

### **7.1. Prima diagnosi di:**

- leucemia linfatica acuta (LLA),
- leucemia acuta non linfatica (LnLA),
- linfoma non Hodgkin,
- neuroblastoma.

Sono escluse le diagnosi di seconda neoplasia maligna.

Per lo studio sui neuroblastomi vengono inclusi ed annotati i neuroblastomi diagnosticati allo screening.

Verranno inclusi:

- a) i casi diagnosticati o ricoverati subito dopo la diagnosi presso un centro AIEOP («casi»);
- b) i casi diagnosticati e trattati in altri centri ed afferenti successivamente ad un centro AIEOP («casi a segnalazione tardiva»).

*Nota:*

*1) i linfomi di Hodgkin sono esclusi poiché il numero di casi attesi in età 0-10 anni è piccolo e non consente una sufficiente potenza statistica;*

*2) le seconde neoplasie maligne sono escluse perché sono associate al primo tumore ed al suo trattamento piuttosto che ad altri fattori e sono quindi opportuni studi di disegno diverso;*

*3) i neuroblastomi diagnosticati allo screening potrebbero comprendere forme con comportamento biologico diverso da quelli diagnosticati perché sintomatici, in questo modo viene mantenuta la possibilità di un'analisi statistica separata.*

*Nota:*

*L'età 0-10 anni è stata scelta perché consente, rispetto alle età successive, una migliore definizione delle possibili esposizioni del bambino. Ulteriori vantaggi sono l'assenza di alcuni potenziali fattori di rischio (es. fumo attivo di sigaretta) e l'assenza di casi ricoverati in reparti non pediatrici.*

*L'intervallo 0-10 anni consente di includere rispetto alla convenzionale età pediatrica (0-14) la totalità dei neuroblastomi, oltre l'80% delle leucemie e il 75% dei linfomi non Hodgkin.*

## **7.2 Rilevazione dei casi**

Prima dell'inizio dello studio e periodicamente durante lo studio il responsabile dell'U.O.SETIL prende contatti con i centri AIEOP-FONOP della regione.

### **7.2.1. Segnalazione**

Ciascun centro AIEOP-FONOP individua un referente (persona incaricata per la collaborazione con lo studio). Si suggerisce che tale referente coincida con il responsabile della rilevazione per il registro dei tumori dell'AIEOP-FONOP (anche riferito come registro dei modelli 1.01). Il referente si prende cura di : segnalare i casi e di presentare lo studio ai genitori dei casi.

Ciascun caso viene segnalato entro 30 giorni dalla diagnosi dal referente in questione al centro AIEOP-FONOP di Bologna (seguendo le procedure usate per il modello AIEOP 1.01). Il Centro AIEOP-FONOP a sua volta trasmette l'informazione entro 8 giorni (per telefono, fax o posta elettronica) al responsabile della Unità Operativa (U.O.) SETIL della regione di residenza del caso.

La segnalazione avverrà in modo da tutelare la riservatezza dei dati, registrando su due files separati il nome e cognome del bambino e le restanti informazioni. I due files potranno essere quindi inviati separatamente.

E' necessario che la segnalazione dei casi si concluda tempestivamente, indicativamente entro 40 giorni dalla diagnosi.

Il centro AIEOP-FONOP può segnalare i casi anche direttamente alle U.O. SETIL più vicine o con cui si svolge la maggior parte del lavoro. Anche in tale caso il centro AIEOP si attiene alle procedure al punto precedente ed invia in modo tempestivo la segnalazione al centro AIEOP-FONOP di Bologna. Questo vale anche per i casi che dovessero essere già stati segnalati direttamente ad una U.O.SETIL.

Ogni centro AIEOP deve segnalare a Bologna tutti i casi, anche quelli residenti in regioni diverse da quella in cui è situato il centro. Sarà poi il centro di Bologna a smistare le segnalazioni dei casi alle U.O.SETIL di competenza.

### **7.2.2. Variabili incluse nella segnalazione**

La segnalazione da parte del centro AIEOP-FONOP alle U.O. SETIL include:

1. cognome e nome;
2. comune di nascita (anche con codici ISTAT)
3. data di nascita;
4. comune di residenza (anche con codici ISTAT);

5. diagnosi;
6. data della diagnosi;
7. centro AIEOP dove il caso viene trattato.

In un momento successivo, quando disponibili, vengono forniti dal centro AIEOP-FONOP alle U.O. SETIL i dati sulla diagnosi e caratterizzazione diagnostica dei casi (per le leucemie: conta bianchi, classificazione FAB, immunofenotipo; per i linfomi immunofenotipo; per i neuroblastomi: sede, stadio, modalità di diagnosi).

### **7.2.3 Attività dell'U.O. SETIL successivamente alla rilevazione**

La U.O. SETIL, ricevuta la segnalazione del caso prende contatto con il referente nel centro AIEOP che ha in cura il bambino, verifica che lo studio sia stato presentato ai genitori e si fa indicare il periodo in cui, date le condizioni del bambino e la presumibile evoluzione della malattia, sarà prevedibile l'effettuazione dell'intervista.

In tale occasione vengono rilevati gli altri dati utili per l'organizzazione dell'intervista a domicilio:

1. nome dei genitori,
2. indirizzo,
3. numero di telefono,
4. nome del pediatra di base.

La U.O. SETIL segue questa procedura per tutti i casi, anche quelli trattati in ospedali di regioni diverse.

### **7.2.4 Archiviazione su database**

L'U.O. SETIL registra ciascun caso su un database con le seguenti informazioni:

1. data della segnalazione;
2. cognome e nome;
3. data di nascita;
4. comune di nascita;
5. comune di residenza;
6. indirizzo;
7. nome e cognome del padre e della madre;
8. numero di telefono;

9. centro AIEOP dove il bambino è stato trattato;
10. eventuale altro ospedale dove è stato diagnosticato e curato il bambino (per i casi diagnosticati o trattati inizialmente in altri centri);
11. diagnosi;
12. data della diagnosi;
13. data presunta per l'inizio della fase di mantenimento della terapia;
14. nome del medico responsabile del bambino nel centro AIEOP;
15. conferma della presentazione dello studio ai genitori;
16. data in cui chiedere l'autorizzazione all'intervista al medico responsabile del bambino.

Alcune delle variabili vengono acquisite alla segnalazione, in quanto disponibili dal modello 1.01, altre in un secondo momento, dal reparto di cura o in corso di verifica anagrafica dei dati.

Il database contiene inoltre le informazioni per la gestione dell'intervista. I campi relativi sono descritti nelle sezioni 10-12 (Organizzazione delle Interviste) e vengono compilati successivamente.

Il database, corredato da programmi di gestione sarà preparato come attività di coordinamento centrale.

#### **7.2.5 Controlli da effettuare sui possibili casi**

1. L'U.O. SETIL verifica i dati anagrafici di ciascun caso presso il comune di residenza.
2. L'U.O. SETIL verifica che il caso sia iscritto al SSN e che la data di iscrizione sia precedente di almeno 3 mesi la data di diagnosi. Il limite di 3 mesi non si applica per i casi diagnosticati a meno di un anno di età. I casi che non corrispondono a questo requisito sono esclusi.

#### **7.2.6 Presentazione dello studio ai genitori e consenso informato**

Il referente del centro AIEOP-FONOP o il pediatra oncologo che segue il bambino presentano lo studio ai genitori, dando loro anche una lettera di presentazione (allegato 8), a cui sarà allegato un modulo di consenso all'intervista ed al trattamento dei dati (allegato n.10), che sarà restituito subito al referente del centro AIEOP o più tardi al momento dell'intervista.

Per i casi diagnosticati dopo il 1.2.99 la presentazione dello studio da parte del pediatra oncologo avviene preferibilmente durante il ricovero in cui inizia la terapia.

Per i casi con diagnosi precedente la presentazione avviene durante il primo ricovero (ordinario o di day-hospital) o durante la prima visita ambulatoriale dopo l'inizio dello studio.

Se i genitori rifiutano la partecipazione allo studio il caso viene segnalato in modo

anonimo, seguendo comunque le procedure al punto 7.2.1. L'U.O. SETIL non cerca in alcun modo di individuare il caso. Se i genitori, in un secondo tempo, dovessero cambiare opinione e fornire il consenso l'U.O. SETIL viene informata ed avvia le procedure per l'intervista.

Il pediatra oncologo che ha in cura il bambino ha facoltà di opporsi all'inserimento del bambino nello studio o, successivamente, all'intervista, esprimendo un parere motivato al responsabile della U.O. SETIL di competenza. In questa situazione il caso viene registrato in modo anonimo, seguendo comunque le procedure al punto 7.2.1. L'U.O. SETIL non cerca in alcun modo di individuare il caso. Se la situazione che ha sconsigliato l'inserimento nello studio dovesse modificarsi, l'U.O. SETIL viene informata ed avvia le procedure per l'intervista.

### **7.2.7. Verifiche di esaustività della segnalazione**

Ciascuna U.O. SETIL invia mensilmente una copia del proprio database al centro AIEOP-FONOP di Bologna dove viene controllata l'esaustività delle segnalazioni a fronte del database AIEOP-FONOP. In linea di principio non dovrebbero esservi discordanze. Eventuali discordanze verranno segnalate al coordinatore dello studio, al centro AIEOP-FONOP ed alla U.O. SETIL interessate da parte di R. Rondelli.

Il centro AIEOP - FONOP invia a ciascun centro AIEOP ed al coordinatore dello studio un riepilogo semestrale dei casi segnalati, chiedendo di verificarne la completezza.

I casi segnalati in ritardo (omessi alla prima segnalazione) saranno comunque inseriti nello studio.

## **8. Controlli**

### **8.1. Scelta dei controlli - requisiti generali**

I controlli dovranno essere rappresentativi della popolazione residente nelle aree in studio e scelti in modo casuale.

I controlli sono appaiati ai casi di leucemia (tutte le leucemie) in modo individuale per data di nascita, sesso e grande area geografica (Provincia) secondo un rapporto di due controlli per caso.

Lo stesso gruppo di controllo usato per l'analisi sulle leucemie sarà usato per le analisi dei linfomi non Hodgkin e dei neuroblastomi e per eventuali analisi sull'insieme dei tumori linfatici.

### **8.2 Base di campionamento per i controlli**

Si utilizzerà l'archivio degli iscritti al Servizio Sanitario (SSN) nelle regioni dove sia possibile, cioè in quelle regioni dove l'indagine sulle modalità di gestione dei dati sugli iscritti



abbia rilevato che i dati sono di sufficiente qualità. Nelle altre regioni si utilizzerà il Registro degli Atti di Nascita.

Se sono disponibili archivi comunali con le caratteristiche adeguate per procedere ad un campionamento, questi potranno essere utilizzati secondo le procedure descritte in seguito.

### **8.3 Procedura operativa**

#### **8.3.1 Uso del solo elenco degli iscritti al SSN**

L'U.O. SETIL acquisisce, secondo le modalità definite localmente, un campione casuale semplice dei bambini iscritti nell'elenco del SSN di età fino a 12 anni compiuti (si suggerisce di richiedere l'elenco con un anno di margine rispetto ai limiti previsti per l'inclusione nello studio). La frazione di campionamento non viene qui definita, poiché la scelta di un campione casuale ha solo la funzione di semplificare l'esecuzione delle operazioni di cui ai punti successivi. Se si preferisce, le stesse operazioni possono essere eseguite sull'intero archivio.

L'elenco viene aggiornato ogni 6 mesi o più frequentemente. Viene mantenuta presso ciascuna U.O. SETIL una copia di archivio di tutti gli elenchi ricevuti. Le copie saranno distrutte dopo la conclusione delle analisi conclusive dei dati raccolti per lo studio SETIL.

L'elenco viene ordinato per sesso, provincia e data di nascita.

Per ogni caso di leucemia che viene segnalato, vengono individuati due controlli, estratti casualmente dall'elenco ordinato di cui al punto precedente. Per l'estrazione si procede come segue:

1. Vengono estratti dall'elenco i due insiemi che comprendono i bambini dello stesso sesso e provincia di residenza nati nei 15 giorni precedenti e nei 15 giorni successivi la nascita del caso. Gli insiemi vengono salvati, in modo da poter ripetere l'estrazione se necessario.
2. Da ciascuno dei due insiemi si estrae un nominativo. Per l'estrazione possono essere usati sia generatori di numeri casuali sia tavole di numeri casuali.

#### **8.3.2 Uso di due elenchi, uno dall'anagrafe di un comune e l'altro degli iscritti al SSN**

Per l'acquisizione, l'aggiornamento ed il salvataggio degli elenchi vedi punto 8.3

Ciascun elenco viene ordinato per sesso, provincia e data di nascita. Dall'elenco degli iscritti al SSN vengono cancellati i bambini residenti nel comune di cui si possiede un elenco di fonte anagrafica.

Viene calcolata la proporzione (in millesimi) dei bambini che risiedono nel comune rispetto al totale dei bambini che risiedono nell'area in studio.

Per ogni caso di leucemia che viene segnalato vengono estratti due numeri compresi tra 0 e 1000. Il primo numero si riferirà al controllo nato prima del caso, il secondo a quello nato dopo. Se il valore estratto è inferiore alla proporzione di bambini che risiedono nel dato comune, il controllo dovrà essere estratto dal file dell'anagrafe comunale, altrimenti da quello del SSN.

Dopo aver effettuato questo sorteggio, si procede come indicato al punto 8.3, cioè i controlli sono estratti casualmente dall'elenco ordinato degli iscritti al SSN o dell'anagrafe comunale, secondo i casi.

#### **8.4 Dati e condizioni per l'inclusione del controllo**

1. Vengono verificati presso il comune di residenza i dati anagrafici dei controlli, completando i dati mancanti.
2. Conferma dei dati anagrafici. I controlli per cui si rilevano dati incompatibili con quelli richiesti per il campionamento vengono esclusi e si ripete il campionamento. Questi errori vengono registrati, la loro frequenza è un indicatore della qualità della base di dati del SSN.
3. Nome e cognome dei genitori.
4. Indirizzo.
5. Nome del medico di base (non è indispensabile, sono ammessi i controlli che non hanno medico curante).

### **9. Organizzazione delle interviste - aspetti comuni a casi e controlli**

#### **9.1. Aspetti generali**

L'intervista deve svolgersi nell'abitazione occupata dal bambino (caso o controllo) in modo da poter effettuare le misure previste nello studio e raccogliere una buona descrizione dell'abitazione e degli apparecchi elettrici.

L'intervista deve essere preceduta da una lettera di presentazione e da una telefonata da parte del centro SETIL.

Le interviste ai casi sono anche presentate dal pediatra oncologo, alla diagnosi o successivamente (vedi punto 10).

Per le interviste ai controlli viene informato il pediatra di base.

L'intervista si svolge con un questionario standardizzato.

L'intervistatore deve aver partecipato alle attività di formazione per questo studio.

Gli intervistatori di ciascun centro debbono intervistare uguali proporzioni di casi e di controlli.

### **9.1.1. Lettera di presentazione**

La lettera di presentazione contiene informazioni generali sullo studio, formulate in modo da sottolineare la sua importanza scientifica ma da non indirizzare in modo particolare l'attenzione verso uno specifico fattore di rischio.

La lettera deve anche indicare che potranno essere effettuate alcune misure ambientali.

Nella lettera debbono essere contenuti riferimenti (nomi e numeri di telefono) dei responsabili locali dello studio.

Le lettere di presentazione sono firmate di regola dal responsabile locale (coordinatore dell'Unità Operativa) e da un pediatra oncologo del centro di riferimento corrispondente (v. punti 10.2 e 11).

Un esempio di lettera è presentato in allegato 8 per quanto riguarda i casi ed in allegato 9 per quanto riguarda i controlli. Le lettere sono leggermente diverse per tenere conto del diverso contesto in cui viene presentato lo studio.

### **9.1.2. Telefonata**

La telefonata serve ad ottenere l'assenso all'intervista e per fissare una data in cui effettuarla. Sarà successiva alla lettera. Secondo l'organizzazione dell'U.O. SETIL potrà essere effettuata da una persona dedicata o direttamente dall'intervistatrice o intervistatore. Rappresenta un momento molto delicato e il modo con cui viene condotta influisce sulla disponibilità all'intervista.

Se l'intervistando manifesta dubbi o incertezze bisogna evitare che giunga ad un rifiuto e cercare piuttosto di rinviare la decisione ad una telefonata successiva.

### **9.1.3. Informazioni sullo stato del bambino**

Sia la persona che telefona alla famiglia sia l'intervistatore sono informati prima della telefonata e dell'intervista se si tratta della famiglia di un caso o di un controllo. E' ammesso pertanto che le telefonate vengano effettuate direttamente dall'intervistatore.

Per i casi, l'intervistatore sarà anche informato di aspetti essenziali della storia del bambino se il pediatra oncologo ritiene che questo possa facilitare la presentazione dello studio ed aumentare la disponibilità dei genitori a partecipare.

### **9.1.4 Data per l'intervista**

E' opportuno che le procedure per l'intervista del caso di leucemia e dei suoi due controlli appaiati siano avviate insieme e che le tre interviste si svolgano in un intervallo di 30 giorni,

salvo imprevisti.

*Nota:*

*La scelta tra informare l'intervistatore e tenerlo all'oscuro dello stato (caso e controllo) del bambino è stata ampiamente dibattuta tra i partecipanti.*

*L'intervista «in cieco» è usata correttamente per evitare i bias di informazione ma non sembra possibile che, nel corso di un'intervista ai genitori del bambino con neoplasia, l'intervistatore possa restare a lungo ignaro di tale evento. Inoltre, un intervistatore non informato potrebbe essere interpretato da parte dei genitori come un segno di disinteresse nei confronti loro e del bambino. Infine, l'impatto emotivo sull'intervistatore potrebbe distrarlo dall'intervista.*

*Date queste considerazioni, tutti i partecipanti che hanno espresso la propria opinione in proposito hanno optato per informare l'intervistatore sia dello stato (caso o controllo) sia dei problemi rilevati che potrebbero influire sulla disponibilità dei genitori a fornire un'intervista.*

*Conseguentemente a questa decisione, si è potuta semplificare la procedura di contatto telefonico dei genitori ed affidare alla stessa persona sia l'intervista sia la telefonata (successiva ad una lettera) per prendere appuntamento per l'intervista.*

## **9.2. Soggetti intervistati**

### **9.2.1. Genitori**

Viene chiesta la partecipazione di entrambi i genitori all'intervista.

L'intervistatore cerca di fissare il momento dell'intervista in modo da ottenere la loro contemporanea presenza.

Se non è possibile ottenere un appuntamento con entrambi viene intervistata la madre cui vengono sottoposte anche le domande relative al padre.

Le parti del questionario relative al padre, se non ha partecipato all'intervista, vengono completate o verificate con lui durante il rientro per ritirare i campionatori (v. punto 9.3) o per telefono.

Se non è possibile intervistare il padre neppure per telefono, le informazioni vengono limitate a quanto ha potuto riferire la madre.

### **9.2.2. Altri parenti**

Interviste ad altri parenti in sostituzione dei genitori sono ammesse solo se essi hanno effettivamente accudito il bambino in sostituzione dei genitori per periodi molto lunghi e se sono in grado di fornire più informazioni che i genitori.

### **9.2.3. Genitori adottivi**

I bambini con genitori adottivi sono inclusi normalmente nello studio. Le informazioni disponibili su fatti precedenti l'adozione sono raccolte per quanto possibile durante l'intervista ai genitori adottivi e considerate a parte nelle analisi.

### **9.2.4. Genitori separati o divorziati**

L'intervista viene chiesta ad entrambi i genitori (biologici) separatamente, iniziando da quello che ha la tutela sul bambino.

L'abitazione di interesse è quella del genitore che ha la tutela sul bambino.

### **9.2.5. Annotazione dei partecipanti**

Sul questionario sono annotate le modalità di intervista e chi ha partecipato.

### **9.2.6 Difficoltà di comprensione a causa della lingua**

Vengono annotate sulla pagina conclusiva del questionario, insieme alla valutazione della collaborazione e comprensione. La impossibilità di comunicare a causa della insufficiente

comprensione della lingua è un motivo valido per non effettuare l'intervista.

### **9.3. Procedura per le interviste e le misure in ambiente domestico - sintesi**

L'intervistatore si reca al domicilio delle persone da intervistare nella data concordata telefonicamente.

L'intervista inizia presentando lo studio, il questionario e le successive misure secondo un testo standard (allegato 11) che riassume brevemente gli argomenti dell'intervista e le misure da effettuare.

Se sollecitato l'intervistatore può mostrare gli strumenti per la misura dei campi magnetici e delle radiazioni gamma ma evita che provochino distrazione durante l'intervista.

#### **Da discutere la possibilità di registrare le interviste, con il consenso dell'intervistato.**

L'intervista procede secondo l'ordine degli argomenti sul questionario. Gli argomenti ripetitivi vengono affrontati a ritroso partendo dal momento attuale e fermandosi a un anno prima della nascita del bambino in studio, salvo diverse indicazioni del questionario. La storia lavorativa viene rilevata per tutta la vita, con maggiore approfondimento per il periodo che inizia da un anno prima della nascita del bambino.

Alcune domande sono riferite alle abitudini del bambino alla **'data di riferimento'**. Questa data corrisponde ad un anno esatto prima della diagnosi e viene riferita durante l'intervista con l'approssimazione del mese. (es diagnosi 5.4.99, data di riferimento Aprile 1998).

Al termine dell'intervista l'intervistatore descrive nuovamente quali misure ambientali intende effettuare; spiega che le misure vengono effettuate a scopo di studio e che non siamo ancora in grado di dire se i risultati indicano la presenza di un rischio e chiede quindi di non modificare il proprio comportamento abituale per non alterare le misure. Anticipa che forniremo i risultati delle misure effettuate ma che per la loro interpretazione è necessario attendere la fine dello studio.

Vengono quindi effettuate le misure dell'intensità di esposizione a campi magnetici e di dose assorbita in aria da radiazione gamma e viene lasciato un dosimetro per la misura dei campi magnetici nella camera da letto del bambino (vedi punti 14-15 per descrizione delle misure e dei metodi).

Se le misure vengono rifiutate l'intervistatore conclude l'intervista a questo punto. Il soggetto è incluso nello studio con le sole informazioni del questionario.

### **9.4. Informazioni fornite in relazione alle misure ed ai loro risultati**

Al termine dell'intervista viene lasciato un documento scritto che illustra in termini

generali le misure effettuate ed il loro significato (allegato 12).

I risultati delle misure sono forniti dopo il tempo necessario per la verifica dei dati, accompagnati da una nota esplicativa, ancora da discutere da parte del gruppo di lavoro.

### 9.5 Approfondimenti sui rifiuti

Il responsabile dell'U.O.SETIL cerca di approfondire con un colloquio telefonico i motivi alla base del rifiuto. I risultati vengono annotati e diffusi agli altri partecipanti.

### 9.6 Altri problemi

I bambini (sia casi sia controlli) che si trasferiscono in altra regione tra il momento del campionamento (per i controlli) o della diagnosi (per i casi) e il momento dell'intervista vengono inclusi a cura della regione in cui abitavano al momento del campionamento o della diagnosi.

### 9.7 Numero identificativo:

Il numero identificativo è composto dal codice della regione (2 cifre) seguito da una barra (/) e dal numero progressivo che viene assegnato in ciascun centro.

Il numero progressivo viene assegnato a ciascun caso e controllo in modo sequenziale secondo un unico elenco che comprende sia i casi sia i controlli.

Il numero viene assegnato in modo progressivo **appena** il caso è segnalato o il controllo estratto.

**Un numero assegnato non viene più riutilizzato**, neppure se si scopre che il caso o il controllo non erano eleggibili per lo studio.

E' essenziale che per ciascun controllo si indichi a quale caso di leucemia è stato appaiato e che per ciascun caso di leucemia si indichi quali sono i corrispondenti controlli. Queste indicazioni vanno riportate sul data base per la gestione dello studio. Inoltre, nella prima sezione del questionario viene indicato per i controlli il numero identificativo del corrispondente caso di leucemia e che per i casi di leucemia il numero dei corrispondenti controlli. Tale pagina non deve essere fornita a chi valuta l'esposizione (es. igienisti industriali o esperti di radioprotezione).

#### 9.7.1 Codice della regione

Piemonte	01
Valle d'Aosta	02
Liguria	03
Lombardia	04
Trentino – Alto Adige	05
Veneto	06

Friuli Venezia Giulia	07
Emilia Romagna	08
Toscana	09
Umbria	10
Marche	11
Lazio	12
Abruzzo	13
Molise	14
Campania	15
Basilicata	16
Calabria	17
Puglia	18
Sicilia	19
Sardegna	20

### **9.8 Sigla che identifica l'intervistatore**

La sigla che identifica l'intervistatore è scelta in ciascun centro e comunicata al coordinatore. Si suggerisce l'uso delle iniziali seguite, se opportuno da una lettera. La sigla deve essere allineata a sinistra.

## **10. Organizzazione interviste – aspetti specifici per i casi**

### **10.1. Scelta del momento per l'intervista**

L'intervista viene programmata di concerto tra il referente del centro AIEOP ed il responsabile dell'U.O.SETIL. Viene scelta se possibile una data nell'intervallo di 6-12 mesi dalla diagnosi, secondo il tipo di neoplasia, e in una situazione di «remissione completa» o «non progressione» della malattia da almeno 1-3 mesi. Devono essere trascorsi 3 mesi da un ultimo «grave evento sfavorevole» quale recidiva o sepsi grave.

Non deve essere previsto nessun «intervento maggiore» (trapianto di midollo, chirurgia maggiore e/o biopsia di massa, sospensione delle cure) nel mese successivo alla data prevista per l'intervista.

### **10.2. Lettera di presentazione e consenso**

L'intervista è preceduta da una lettera di presentazione dello studio firmata dal pediatra oncologo che ha in cura il bambino e dal responsabile della U.O. SETIL regionale. Lo studio è già stato presentato ai genitori dal pediatra oncologo. Questi aspetti sono stati descritti al punto 7.2.6.



### **10.3. Procedura per l'organizzazione dell'intervista**

#### **10.3.1. Programmazione delle interviste**

Ogni U.O. SETIL, in base ai dati registrati sul database (data di diagnosi e diagnosi) elenca ogni settimana i casi che dovrebbero uscire di terapia nei 30 giorni successivi. Questa funzione verrà inserita nel programma di gestione del data-base.

Per ciascuno di questi casi, l'U.O. SETIL verifica (di regola entro la settimana stessa) con il referente del centro AIEOP:

1. il raggiungimento del risultato terapeutico atteso;
2. la data di fine della terapia programmata.

In base a questa verifica si possono porre le seguenti situazioni:

Situazione A: risultato terapeutico raggiunto o inizio della terapia di mantenimento nel corso dei 30 giorni successivi, assenza di interventi programmati nel mese successivo.

Situazione B: si sono verificate recidive o complicazioni o sono programmati interventi maggiori e quindi la data di inizio della terapia di mantenimento è posteriore ai 30 giorni successivi.

Situazione C: la malattia ha avuto un'evoluzione infausta.

Situazione D: il bambino è in cura presso un altro centro.

#### **10.3.2. Situazione A (risultato terapeutico raggiunto)**

Il referente per lo studio nel centro AIEOP chiede al medico che ha la responsabilità clinica del bambino:

- a) di indicare se l'intervista può essere proposta ai genitori o se esistono controindicazioni;
- b) conferma dell'avvenuta presentazione dello studio ai genitori del bambino e del consenso all'intervista, nel caso in cui non sia stato già ricevuto il consenso scritto.

Il referente informa quindi la U.O. SETIL del fatto che l'intervista non è controindicata ed è stata presentata ai genitori. Una eventuale opposizione deve essere motivata.

Avute queste conferme la U.O. SETIL invia ai genitori una lettera di richiesta di intervista e di presentazione dello studio firmata dal pediatra oncologo che ha in cura il bambino e dal responsabile della U.O. SETIL regionale (allegato 8) e dopo un congruo numero di giorni telefona per concordare la data dell'intervista.

#### **10.3.3. Situazione B (recidive o complicazioni)**

L'U.O. SETIL aggiorna il record del caso sul database definendo la nuova data a cui verificare le condizioni del caso.

Sul database viene annotato il motivo dell'aggiornamento.

#### **10.3.4. Situazione C (esito infausto)**

L'intervista viene programmata a 8-14 mesi dalla morte, evitando le seguenti ricorrenze ed alcune date significative dal punto di vista emotivo per la famiglia:

1. compleanno,
2. anniversario della diagnosi,
3. anniversario della morte,
4. festività maggiori (es. Natale),
5. periodo di inizio attività scolastiche.

Il database viene aggiornato e viene riportata una nota.

L'U.O. SETIL chiede alla ASL di residenza del caso il nome del medico di base dei genitori.

Un mese prima della data prevista per l'intervista la U.O. SETIL chiede al medico che ha avuto la responsabilità clinica del bambino ed al medico di base dei genitori di indicare se, a loro conoscenza, vi sono controindicazioni per l'intervista. Avute queste conferme invia ai genitori una lettera di richiesta di intervista e di formale di presentazione dello studio (allegato 8) e successivamente telefona per concordare la data dell'intervista.

#### **10.3.5. Situazione D (trasferimento ad altro centro)**

Se il bambino è in cura presso un altro centro AIEOP l'U.O. SETIL aggiorna il database e, con la collaborazione del centro AIEOP - FONOP di Bologna, verifica le condizioni del bambino presso il nuovo centro AIEOP (punto 10.4.1.).

Se il bambino è in cura presso un ospedale esterno all'AIEOP (es. ospedale all'estero) l'U.O. SETIL effettua un follow-up anagrafico e quindi prende contatto con tale ospedale, avvalendosi della collaborazione del centro AIEOP-FONOP di Bologna.

Se il bambino è stato perso di vista l'U.O. SETIL prende contatto con il suo pediatra di base cercando di avere notizie aggiornate e l'indicazione dell'ospedale presso cui è stato trattato.

Se neppure il pediatra di base è in grado di fornire il nome dell'ospedale presso cui il bambino è trattato l'U.O. SETIL effettua un follow-up anagrafico, verifica se il pediatra di base è informato di condizioni che possono controindicare l'intervista e quindi invia una lettera direttamente ai genitori del bambino presentando lo studio e chiedendo la disponibilità per un'intervista.

Se il caso fosse deceduto si procede come nella situazione di cui al punto 10.3.4.

## 10.4 Riepilogo dei criteri di eleggibilità dei casi

1. SOGGETTI DI ETÀ 0 – 10 ANNI, RESIDENTI IN ITALIA IN UNA DELLE REGIONI INCLUSE NELLO STUDIO, A CUI DURANTE IL PERIODO DI DURATA DELLO STUDIO È STATA POSTA DIAGNOSI DI LEUCEMIA, LINFOMA NON HODGKIN O NEUROBLASTOMA;
2. Nulla osta dell'oncologo del centro periferico che ha in cura il caso. In caso di parere negativo, questo va motivato;
3. Verifica dell'iscrizione del bambino nella base dati usata per il campionamento dei controlli;
4. Accettazione da parte dei familiari alla partecipazione allo studio. E' ammessa anche la partecipazione parziale (solo intervista senza misure ambientali);
5. Almeno 3 mesi dalla diagnosi, secondo le indicazioni in allegato5;
6. Situazione di "remissione completa" o "non progressione" di malattia;
7. Almeno 3 mesi dall'ultimo eventuale "evento sfavorevole" (ES) .

Si intende per ES: recidiva

progressione di malattia

sepsi grave

8. PREVISIONE DI NESSUN "INTERVENTO MAGGIORE" (IM) NEL MESE SUCCESSIVO ALL'INTERVISTA.

Si intende per IM: trapianto di midollo

chirurgia maggiore e/o biopsia massa

sospensione delle cure

## **11. Organizzazione interviste - controlli**

In base ai risultati dello studio pilota, l'informazione al pediatra è essenziale per una elevata rispondenza e quindi i medici di base verranno contattati per tutti i controlli.

L'intervista viene proposta ai genitori dopo aver informato il pediatra di base per verificare che non sussistono gravi problemi per cui è opportuno non richiedere la partecipazione allo studio. Per questo, la U.O. invia al pediatra di base del bambino una lettera in cui si presenta lo studio (allegato 13). In questa lettera lo si invita a segnalare alla U.O.SETIL eventuali ragioni per cui l'intervista potrebbe non essere opportuna oppure, se non sussistono controindicazioni e se ritiene di poterlo fare, a presentare lo studio ai genitori. La lettera viene inviata con un modello di risposta e con una busta già affrancata.

Se il pediatra non risponde per lettera, trascorsa una settimana circa, l'U.O.SETIL cerca di contattarlo per telefono.

Se il pediatra ritiene che la partecipazione allo studio non sia opportuna ma le controindicazioni all'intervista non sono chiare o non sembrano sufficientemente gravi, il responsabile dell'U.O.SETIL contatta direttamente il pediatra per una verifica.

In caso di parere negativo (motivato) del medico, non si procede ulteriormente.

Nel caso in cui il pediatra non risponda o non conosca il bambino l'U.O.SETIL scrive direttamente alla famiglia.

La U.O. SETIL invia quindi ai genitori dei controlli una lettera di presentazione dello studio firmata dal responsabile della U.O. SETIL e da un pediatra oncologo (Allegato 9). Alcuni giorni dopo, l'intervistatore verifica per telefono la disponibilità e definisce una data per l'intervista.

In caso di rifiuto dei genitori, non si procede ulteriormente.

### **10.1. Lettera di presentazione e consenso**

L'intervista e la telefonata sono precedute da una lettera di presentazione dello studio firmata dal responsabile della U.O. SETIL regionale.

Alla lettera segue una telefonata da parte dell'U.O.SETIL.

Le procedure sono state in parte descritte al punto 9.

## **12. Requisiti e formazione degli intervistatori**

### **12.1. Premessa**

Il contesto dello studio, la difficile situazione dei casi e dei loro genitori, l'impossibilità di condurre interviste «in cieco» e la necessità di non allarmare ingiustificatamente i genitori dei controlli o suscitare sentimenti di colpa in quelli dei casi, obbligheranno gli intervistatori ad un impegno estremamente complesso.

Gli intervistatori dovranno effettuare, oltre ad una intervista, anche alcune semplici misure ambientali (di campi magnetici e di altri fattori) fornendone un'adeguata spiegazione.

Gli intervistatori devono pertanto essere scelti con attenzione a personalità e motivazione, formati accuratamente e sostenuti per tutto lo studio dal punto di vista formativo e psicologico.

Nell'organizzazione della U.O. e della collaborazione tra U.O. occorre garantire che tutti gli intervistatori svolgano l'attività in modo continuativo e per un numero di interviste sufficiente a garantire la familiarità con lo studio e gli strumenti di rilevazione.

Il responsabile dell'U.O.SETIL effettua una supervisione almeno settimanale dell'attività degli intervistatori.

## **12.2. Scelta dell'intervistatore**

Non è possibile né opportuno definire criteri troppo rigidi per la selezione di un intervistatore. La scelta dipende da ciascuna U.O. SETIL. Deve essere effettuata possibilmente con la collaborazione di una figura esperta nei problemi psicologici delle famiglie dei casi di neoplasia infantile.

Se viene incaricato personale dipendente è necessario che l'incarico non sia imposto ma sia valutata la disponibilità della persona incaricata, preferibilmente dopo alcune interviste di prova.

## **12.3. Formazione**

Tutti gli intervistatori devono partecipare alle iniziative di formazione.

La formazione si basa su un corso residenziale dove sono considerati sia gli aspetti della tecnica di intervista e dell'interazione tra intervistato ed intervistatore, sia gli aspetti relativi agli argomenti trattati nel questionario ed alle misure da effettuare.

Ulteriori iniziative potranno essere prese in seguito durante lo studio.

Gli atteggiamenti degli intervistatori verso lo studio e gli argomenti trattati dovranno essere valutati prima e dopo il corso di formazione.

La formazione successiva al corso dovrà comprendere interviste di prova condotte su soggetti analoghi ai casi ed ai controlli e la loro valutazione.

## **12.4. Supporto psicologico**

Il coordinatore di ciascuna U.O. SETIL prende contatti, in collaborazione con i pediatri oncologi di riferimento, con gli psicologi/psichiatri che collaborano con i centri AIEOP della regione.

In alternativa possono essere costituiti gruppi di «mutuo appoggio» con altri operatori coinvolti con pazienti oncologici.

## **13. Esposizioni considerate nello studio e tecniche adottate per la loro misura (o stima)**

Le esposizioni che costituiscono l'obiettivo dell'indagine sono state selezionate in base all'esame della letteratura scientifica, ad una valutazione dei possibili agenti leucemogeni ed agli interessi dei ricercatori partecipanti. Alcune di tali esposizioni consistono in specifici agenti chimici o fisici, altre sono categorie più generiche e corrispondono ad indicatori di esposizione ad agenti che non possono essere definiti con migliore approssimazione.

Per ciascuna esposizione è stata valutata la possibilità di effettuare misure nell'ambiente

di vita del bambino con tecniche semplici e non invasive e sono stati individuati gli indicatori di esposizione che meglio si prestano ad una stima basata sulle risposte alle domande contenute in un questionario.

Alcune esposizioni vengono esaminate secondo diversi punti di vista, in modo da aumentare la validità dei risultati o valutare la coerenza tra le risposte a diverse domande.

### **13.1. Variabili ed esposizioni considerate nel questionario**

Il questionario è in allegato 14 e considera i seguenti fattori di rischio o indicatori di esposizione:

- 1) storia ostetrica della madre;
- 2) storia della gravidanza e caratteristiche alla nascita (peso, modalità del parto, durata della gestazione, malattie materne durante la gestazione, minacce di aborto);
- 3) uso dell'incubatrice;
- 4) ittero neonatale e fototerapia;
- 5) patologie presenti alla nascita, incluse le malformazioni;
- 6) allattamento (al seno o artificiale e durata dell'allattamento);
- 7) dieta della madre in gravidanza e del bambino dopo lo svezzamento (domande relative al consumo di insaccati o carni trattate con nitrati, carni alla brace, verdure crude e cotte);
- 8) esposizione a radiazioni per uso diagnostico in gravidanza e dopo la nascita;
- 9) esposizione della madre durante la gravidanza ad agenti quali: fumo, alcool, tinture per capelli, solventi, campi magnetici;
- 10) caratterizzazione delle abitudini del bambino (quanto tempo trascorre in casa e quanto fuori, come trascorre il tempo in casa, in quali stanze passa il suo tempo in casa);
- 11) attività sportive del bambino (in particolare nuoto ed attività in piscina);
- 12) storia abitativa dettagliata (periodo, via, numero civico, piano, tipologia abitativa, alcune caratteristiche dell'abitazione; sono incluse le abitazioni secondarie frequentate regolarmente secondo i criteri indicati al punto 13.4.);
- 13) le sezioni sulla descrizione delle abitazioni includono domande miranti a valutare:
  - a) esposizione domestica a solventi (occupazione o hobby dei genitori, materiali di uso domestico);
  - b) esposizione a fitofarmaci usati nel giardino, nell'orto, sul balcone o per coltivazioni agricole (occupazione o hobby dei genitori);
  - c) esposizione ad insetticidi, ad esempio per il trattamento di animali domestici;
  - d) esposizione a benzene e gas di scarico stimata attraverso indicatori relativi a:

- posizione dell'abitazione nel contesto urbano, intensità e caratteristiche del traffico in prossimità dell'abitazione, vicinanza dell'abitazione a stazioni di servizio, parcheggi, garages ed officine per la riparazione auto, mezzi e durata dei trasferimenti casa-scuola del bambino;
- e) esposizione ambientale ad inquinanti di origine industriale, stimata con la vicinanza dell'abitazione ad aziende;
  - f) vicinanza a sorgenti di campi elettromagnetici ad alta frequenza, quali antenne per trasmissioni radio o TV;
- 14) esposizione a pesticidi e solventi in relazione all'attività lavorativa o nel tempo libero dei genitori;
- 15) fumo passivo del bambino;
- 16) storia scolastica dettagliata (nome e indirizzo delle scuole, caratteristiche dell'edificio, piano a cui era collocata la classe);
- 17) storia lavorativa dei genitori (inclusi i lavori saltuari, irregolari o a domicilio), con particolare riferimento all'attività svolta nel semestre prima del concepimento, nel periodo del concepimento, durante la gravidanza, ed alle ragioni di una eventuale anticipazione dell'aspettativa per maternità (vedi punto 13.5.) [se l'intervistato acconsente gli verrà chiesta una copia del libretto di lavoro];
- 18) vaccinazioni, malattie infettive e variabili correlate alla esposizione ad agenti infettivi come: ordine di nascita, numero di fratelli, dimensione della famiglia, residenza in aree isolate, frequenza presso asilo nido e scuola materna, numero di alunni e di classi nell'asilo nido e nelle scuole materna ed elementare, età di inizio della frequenza scolastica, cambiamenti di abitazione con passaggio da aree rurali isolate ad aree urbane, cambiamenti nella densità di popolazione dell'area;
- 19) contatti con animali domestici e da allevamento (incluse notizie su episodi di zoonosi);
- 20) stato socioeconomico della famiglia (indicatori basati sulla scolarità dei genitori, sull'occupazione e sul reddito);
- 21) esposizione a campi magnetici a 50 Hz (vedi punto 15.1.);
- 22) albero genealogico (esteso ai nonni, agli zii ed ai cugini di 1° grado del bambino).

Sono inserite domande ripetute sullo stesso argomento per valutare la ripetibilità delle risposte e domande miranti a rivelare se gli intervistati sono allarmati dagli argomenti dell'intervista.

### 13.2. Intervallo di tempo per la stima dell'esposizione mediante questionario

Le esposizioni (di ogni tipo) vengono indagate con diverso approfondimento per i seguenti intervalli di tempo:

- esposizioni dei genitori:

- tutta la vita dei genitori (solo per la storia lavorativa);
- a partire da un anno prima della nascita;
- in periodi critici per la vita del bambino (concepimento e gravidanza);
- per la storia lavorativa si effettua un approfondimento per le attività svolte a partire **da un anno prima del concepimento**

- esposizioni del bambino:

- per tutta la vita del bambino, fino alla diagnosi o alla data di riferimento.

Di conseguenza le domande relative, ad esempio, alle abitazioni dovranno essere ripetute per ciascuna delle abitazioni in cui hanno vissuto il bambino o la madre durante la gravidanza e nell'anno precedente.

### 13.3. Criteri per la raccolta dei dati anamnestici

I criteri sono definiti sul questionario e sui documenti illustrativi ad esso allegati. In generale, la raccolta di informazioni inizia dal periodo più recente e procede a ritroso.

### 13.4. Abitazione per le quali vengono richieste informazioni

#### 13.4.1. Abitazioni

Vengono elencate in ordine progressivo tutte le abitazioni del bambino e della madre da quella dove la madre abitava un anno prima della nascita (alla data del concepimento) fino all'abitazione attuale.

Sono sottoposte le schede dettagliate solo per l'abitazione dove è trascorsa la gravidanza, l'abitazione attuale (se diversa) e le abitazioni dove hanno risieduto almeno un anno.

Se l'**abitazione alla data di riferimento** è diversa da una delle abitazioni indicate al punto precedente occorre sottoporre le schede dettagliate anche per tale abitazione.

#### 13.4.2. Abitazioni secondarie

- Tutte le abitazioni frequentate regolarmente dal bambino con i seguenti limiti di tempo:
  - almeno 5 mezze giornate a settimana per almeno 1 anno;
  - almeno 2 giorni a settimana per almeno 1 anno;
  - almeno 2 mesi continuativi in un anno.



Per queste abitazioni non vengono compilate schede ma ci si limita a farne un elenco.

### **13.5. Storia lavorativa dei genitori**

#### **13.5.1 Schede specifiche per mansione**

Per le occupazioni svolte a partire da un anno prima del concepimento del bambino si prevede di approfondire la descrizione dell'attività svolta, dell'ambiente di lavoro, delle condizioni e dei materiali impiegati con l'uso di schede specifiche.

Si tratta di una metodologia comunemente impiegata nello studio di situazioni complesse, quali le attività lavorative (Siemiatycki, 1991; Stewart e Stewart, 1994).

Le schede sono preparate da igienisti industriali in modo da costituire una guida per l'intervistatore alla raccolta delle informazioni rilevanti e pertinenti. Il coordinamento di questa attività è della Dr.ssa Lucia Miligi (CSPO – Firenze).

#### **13.5.2. Stima dell'esposizione lavorativa ad agenti chimici**

Le anamnesi lavorative dei genitori e le schede specifiche relative saranno esaminate da un team di igienisti industriali per stimare la probabilità e l'intensità di esposizione a specifici agenti chimici (solventi, antiblastici, fitofarmaci, sostanze con effetti cancerogeni o mutageni), fisici (radiazioni, campi elettromagnetici) o biologici.

L'esposizione a sostanze chimiche durante l'attività lavorativa dei genitori sarà stimata da igienisti industriali, seguendo la procedura suggerita da Siemiatycki et al. (1991), che è stata adottata con buoni risultati anche in studi italiani (P. Vineis, comunicazione personale).

La valutazione dovrà essere condotta con il contributo di esperti locali (igienisti industriali o agronomi) e di esperti di radioprotezione. Il coordinamento di questa attività è della Dr.ssa Lucia Miligi (CSPO – Firenze).

### **14. Esposizioni valutate con misure ambientali**

Tra le esposizioni di rilievo in questo studio, quelle di maggiore interesse per l'effettuazione di misure ambientali sono:

- 1) campi magnetici;
- 2) radiazione gamma;
- 3) benzene.

## **14.1. Esposizioni a campi magnetici**

L'esposizione a campi magnetici sarà stimata mediante: 1. questionario; 2. misure di campo magnetico nell'abitazione occupata al momento dell'intervista e 3. calcoli basati su distanza e posizione delle abitazioni (attuali, precedenti e secondarie) rispetto a diverse sorgenti (visibili o note tramite dati di archivio).

Gli argomenti di cui occorre tenere conto per la valutazione della esposizione a campi magnetici sono:

- 1) esposizione nell'abitazione o nella scuola a campi ELF generati da linee elettriche ad alta tensione, cabine di trasformazione da media a bassa tensione (MT-BT), altri apparati per trasmissione e distribuzione di elettricità;
- 2) esposizione domestica ("indoor") a campi ELF generati da elettrodomestici e reti di distribuzione interne all'edificio;
- 3) altre sorgenti di esposizione quali: incubatrice, coperte elettriche;
- 4) vicinanza dell'abitazione o della scuola a sorgenti di radiofrequenze come trasmettitori radio e TV.

L'esposizione a campo elettrico non risulta per ora stimabile con accuratezza nelle condizioni operative previste per questo studio. Il campo elettrico proveniente da sorgenti esterne è schermato dalle pareti (in particolare negli edifici con armature metalliche nelle pareti o nei pilastri di sostegno) ed in generale il campo elettrico è distorto dagli oggetti e delle persone.

### **14.1.1 Questionario**

Allegato n. 14, sezioni sulle abitazioni.

Le domande sulle linee elettriche sono accompagnate da un fascicolo di fotografie di tipiche installazioni elettriche.

### **14.1.2. Misura di campi magnetici nell'abitazione**

La misura verrà effettuata nell'abitazione occupata al momento dell'intervista.

Se l'abitazione è cambiata dopo la data di riferimento non si procede alle misure.

Resta da valutare la possibilità di misurare il campo magnetico di fondo nelle abitazioni precedenti.

I campi magnetici saranno misurati dall'intervistatore con un rilevatore portatile di piccole dimensioni (EMDEX II e EMDEX lite della ENERTECH).

Il protocollo dettagliato per la misura è stato preparato in base ai risultati dello studio pilota ed è presentato in allegato 15.

Gli strumenti sono sottoposti a calibrazione periodica (all'acquisizione ed ogni 6 mesi) ed ogniqualvolta si presentano anomalie. La calibrazione è effettuata presso la sezione di Ivrea dell'ARPA Piemonte (resp. Dr. Giovanni d'Amore).

Prima di ogni misura gli strumenti sono sottoposti ad una verifica di funzionamento, secondo la procedura in allegato 15.

#### **14.1.3. Misura dei campi magnetici nelle scuole**

Verrà chiesta ai direttori didattici ed ai provveditorati scolastici la disponibilità a consentire una misura estemporanea del campo magnetico nelle classi frequentate dal bambino. Saranno inclusi asili nido, scuole materne e scuole elementari.

#### **14.2. Radiazione gamma**

Vengono misurate, con strumenti a lettura diretta nelle tre stanze principali dell'abitazione, in linea di massima nella stanza da letto del bambino, in soggiorno e nella cucina. Il coordinamento di questa attività è della Dr.ssa Serena Risica, del Laboratorio di Fisica – Reparto di Radioattività dell'Istituto Superiore di Sanità.

La radiazione gamma non è soggetta a variazione stagionale e quindi non occorre ripetizione della misura.

#### **14.3. Benzene**

Il protocollo di questa linea di ricerca è presentato in allegato 6.

### **15. Archiviazione e codifica dei dati**

I dati (questionari e misure di esposizione) saranno archiviati presso ciascuna U.O. SETIL. Ciascuna U.O. codifica e registra su supporto magnetico i propri questionari ed i corrispondenti dati sull'esposizione.

Un database sarà messo a disposizione di ogni U.O per la registrazione dei questionari e dei dati da misure ambientali. Per la preparazione e la verifica del database e dei programmi di gestione occorreranno 4-6 mesi dalla definizione del questionario.

A cura del coordinatore sarà predisposto un manuale per la codifica contenente i codici e le regole di codifica.

Una copia del database con soli dati anonimi sarà trasmessa periodicamente al coordinatore del progetto per effettuare controlli di processo dei dati raccolti.

Al termine dei controlli i dati verranno fatti confluire in un data base comune, tenuto presso centro coordinatore (vedi punto 20).

### **15.1 Procedure per il salvataggio dei dati**

Tutti i dati su supporto magnetico debbono essere salvati sul disco fisso di un calcolatore ed in due copie su due diversi supporti. Le copie debbono essere conservate in locali diversi.

Le procedure sono ulteriormente dettagliate in allegato 16.

## **16. Verifica e valutazione dei questionari**

La revisione e la codifica dei questionari sono effettuati localmente.

### **16.1. Revisione della codifica**

Per garantire uniformità tra i diversi centri il 10% dei questionari viene fotocopiato dopo la codifica ed inviato al coordinatore dello studio.

Questi questionari sono scelti in modo casuale. Il database di gestione e registrazione dei questionari comprenderà una funzione di campionamento. Il coordinatore li ricodificherà in cieco (senza conoscere la codifica precedente) e li restituirà con un commento sulla completezza, sulla qualità delle informazioni ed un elenco delle discordanze. L'U.O. verificherà le eventuali discordanze discutendole con il coordinatore dello studio.

### **16.2. Controlli esterni [fattibilità da valutare]**

- Storia abitativa: questionario vs. anagrafe;
- storia lavorativa: questionario vs. INPS;
- peso alla nascita: questionario vs. certificato di assistenza al parto;
- incubatrice e fototerapia: questionario vs. cartella clinica;
- storia scolastica: questionario vs. archivio del provveditorato o delle scuole;
- storia ostetrica: questionario vs. cartella clinica.

Questi controlli saranno effettuati in modo campionario.

## **17. Analisi dei dati**

Il piano per la analisi sarà prodotto a cura di Alberto Salvan.

Verranno condotti i seguenti tipi di analisi:

- analisi «di processo»;
- analisi su scala regionale;

- analisi dello studio multicentrico.

Le analisi «di processo» vengono effettuate periodicamente sui dati raccolti da ciascun centro. Hanno lo scopo di monitorare l'andamento dello studio e l'esaustività delle informazioni raccolte (questionari e misure). Non devono portare a stime di associazione. Saranno incluse come routines del programma di gestione del database.

L'esaustività della rilevazione sarà verificata a fronte della rilevazione dei Registri Tumori (infantili e di tutte le età) attivi in alcune delle Regioni dove è svolto lo studio.

Sia le analisi su scala regionale che le analisi dell'intero studio multicentrico saranno programmate dal gruppo collaborativo e avranno come obiettivi:

1. la descrizione della popolazione e delle variabili in studio;
2. l'identificazione delle metriche da utilizzare per la valutazione dell'esposizione a campi magnetici a 50 Hz, radiofrequenze, radiazione gamma, inquinanti atmosferici, e ogni altro indicatore misurato;
3. la stima dell'associazione tra i diversi indicatori di esposizione e l'incidenza delle neoplasie infantili considerate;
4. la valutazione dell'effetto combinato tra i diversi fattori di rischio in studio sul rischio di neoplasia.

In tutte le analisi prefigurate, verrà prestata particolare attenzione alla valutazione dell'errore di misura e allo sviluppo di modelli dose-risposta (Greenland, 1995; Carroll et al., 1995).

## **18. Gestione del data base comune, piano di pubblicazione, diffusione dei dati ed authorship**

### **18.1 Gestione del data base comune ed analisi**

I centri partecipanti allo studio SETIL trasferiscono in un comune data-base i dati raccolti nell'ambito dell'indagine. I dati comprendono sia le informazioni raccolte all'intervista sia le misure ambientali.

La proprietà dei dati resta al centro che li ha raccolti, che accetta tuttavia di analizzarli e divulgarli soltanto secondo quanto stabilito in questo documento.

Il data-base comune è costituito per lo studio SETIL, eventuali altri usi dovranno essere specificamente approvati da ciascun centro.

Il data-base è anonimo. Nel caso sia necessario disporre di dati nominativi, ad esempio per record-linkage, il file con i nominativi viene archiviato separatamente ed il suo uso limitato allo stretto indispensabile. In modo analogo ci si comporta per la trasmissione di dati su supporto cartaceo.

Ciascun centro mantiene una copia dei dati nominativi ed è responsabile per la tutela della

confidenzialità di essi. A questo scopo, vengono adottate le procedure proposte dall'Associazione dei Registri Tumori.

Il data base di SETIL viene analizzato centralmente, anche suddividendo le analisi tra i gruppi partecipanti secondo le loro competenze ed interessi. Il piano di analisi dello studio multicentrico viene discusso con il comitato di coordinamento, i responsabili nelle diverse regioni e gli altri componenti il gruppo di lavoro.

Ciascun centro ha diritto a ricevere analisi particolareggiate dei propri dati, fermo restando che le analisi dello studio multicentrico vengono condotte con priorità rispetto a quelle interessanti singoli centri. Eventuali analisi condotte localmente potranno essere divulgate solo dopo la pubblicazione dei risultati principali dello studio multicentrico e dopo la loro presentazione al comitato di coordinamento dello studio SETIL. Eventuali discordanze nei risultati rispetto alle analisi principali dovranno essere discusse presentando anche la potenza statistica degli studi locali .

Dopo le analisi dello studio multicentrico l'accesso al data base per ulteriori analisi sarà consentito, previa presentazione di un progetto e sua approvazione da parte del comitato di coordinamento e dei responsabili nelle diverse regioni.

## **18.2 Pubblicazioni.**

Le regole qui stabilite valgono per tutti i lavori relativi ad analisi del data base SETIL

I lavori vengono sottoposti prima della pubblicazione alla revisione da parte del comitato di coordinamento e dei responsabili nelle diverse regioni.

Nel caso in cui il tempo sia insufficiente e limitatamente a presentazioni secondarie o ai riassunti per convegni, è accettato il solo parere del comitato di coordinamento.

In tutti i lavori la lista degli autori comprende i partecipanti che hanno collaborato attivamente all'analisi ed alla stesura del lavoro nonché “**il gruppo di lavoro per lo studio SETIL**”. I componenti il gruppo di lavoro sono elencati in una nota.

## **19. Dimensione**

Il numero di **casi e controlli** in età 0-10 anni attesi in tre anni, per regione è il seguente:

	LLA	Altre leucemie	Linfoma non HD	Neuroblastoma	Controlli
Piemonte e Valle d'Aosta	63	7	6	17	140
Lombardia	138	22	14	40	320
Veneto	74	13	7	20	174
Friuli Venezia Giulia	11	5	2	4	32
Liguria	21	3	2	6	48
Emilia Romagna	44	7	5	13	102
Toscana	46	10	5	13	112
Umbria	11	1	1	4	24
Marche	22	2	2	8	48
Lazio	72	11	9	26	166
Campania*	60	6	3	20	132
Puglia	86	10	10	29	192
Sicilia *	50	10	6	19	120
Sardegna	35	4	4	9	78
<b>TOTALE</b>	<b>733</b>	<b>111</b>	<b>76</b>	<b>228</b>	<b>1688</b>

Il numero totale di **controlli** sarà definito in ciascuna regione in base a due volte il numero atteso di leucemie nel triennio (LLA + altre).

Il sistema di campionamento dei controlli a partire dai registri degli atti di nascita consente di includere nello studio solo i soggetti nati e residenti nelle regioni partecipanti all'indagine, con una riduzione delle dimensioni dello studio che può arrivare fino al 20% (R. Rondelli e C. Magnani, elaborazioni effettuate sul data-set AIEOP e sui dati del RTI - Piemonte).

La potenza statistica dello studio viene ricavata dalla tabella in allegato 4, che indica il minimo RR identificabile come statisticamente significativo con errore di primo tipo = 5% e potenza = 80% con diverse prevalenze dell'esposizione. Si prevede di includere in un triennio 809 casi di leucemia, 78 casi di linfoma non Hodgkin e 220 casi di neuroblastoma nonché 1618 controlli. Si stima una rispondenza del 80% e quindi l'effettuazione di circa 2200 interviste.

In sintesi, per le leucemie linfatiche acute, lo studio sarà in grado di mettere in evidenza rischi relativi di circa 2,8 per esposizioni che interessano 1% della popolazione e rischi relativi di

1,7 per esposizioni che interessano il 5% della popolazione. Si tratta quindi di uno studio adeguato per mettere in evidenza rischi di dimensione analoga a quelli osservati in letteratura.

Le analisi relative ai linfomi non Hodgkin potranno essere effettuate con un rapporto casi:controlli pari a 4 e lo studio sarà in grado di mettere in evidenza rischi relativi di circa 7,5 per esposizioni che interessano 1% della popolazione, rischi relativi di 3,5 per esposizioni che interessano il 5% della popolazione e rischi relativi di 2,5 per esposizioni che interessano il 10% della popolazione

Per quanto riguarda i neuroblastomi lo studio sarà in grado di mettere in evidenza rischi relativi di circa 4,5 per esposizioni che interessano 1% della popolazione, rischi relativi di 2,2 per esposizioni che interessano il 5% della popolazione e rischi relativi di 1,9 per esposizioni che interessano il 10% della popolazione.

## **20. Biologia molecolare e citogenetica**

Nello studio si intende utilizzare la caratterizzazione dei casi dal punto di vista citogenetico effettuata per la diagnosi e l'impostazione terapeutica.

L'obiettivo è quello di valutare per i casi l'associazione tra presenza di specifiche alterazioni genetiche e specifiche esposizioni.

Un documento preliminare sugli aspetti di biologia molecolare e citogenetica è fornito nell'allegato 7.

## **21. Aspetti etici**

Lo studio è stato approvato dal Comitato Etico di Riferimento Regionale del Piemonte nella seduta del 15.2.1999. Il parere della commissione è accluso in copia (allegato 16).

Si tratta di uno studio epidemiologico per cui verranno raccolte informazioni (nessuna delle quali di natura particolarmente riservata) con un questionario, somministrato da un intervistatore addestrato durante un'intervista a domicilio. I dati saranno trasferiti al centro coordinatore (o al centro incaricato delle analisi) in modo anonimo. I risultati dello studio saranno divulgati sotto forma di analisi statistiche e con livelli di aggregazione che garantiscano l'anonimato dei soggetti.

Ciascuna U.O. SETIL si impegna a tutelare la riservatezza dell'archivio contenente i dati nominativi dei propri casi e controlli.

Verranno anche eseguite misure ambientali e verranno lasciati nell'abitazione dosimetri o campionatori passivi. Gli strumenti e le modalità di misura sono definiti per ridurre al minimo il



disagio per le persone coinvolte nello studio.

Nessuna di queste attività costituisce un rischio fisico per le persone coinvolte anche se l'intervista e le misure potrebbero provocare disagio, in particolare per i genitori dei casi, ed ansia in particolare per i genitori dei controlli.

I genitori dei casi saranno coinvolti nel progetto solo con l'approvazione del medico che ha la responsabilità clinica del bambino. Dove possibile sarà anche chiesto il parere del medico o dello psicologo che fornisce il supporto psicologico ai genitori.

Non vengono effettuati prelievi di materiale biologico per questo studio. La caratterizzazione dei casi dal punto di vista citogenetico e di biologia molecolare si basa sugli esami eseguiti per la diagnosi e l'impostazione terapeutica, senza aggravio di costi per l'assistenza.

Come nella maggior parte degli studi epidemiologici, i risultati saranno rilevanti a scopo preventivo e di sanità pubblica ma non di diretta utilità per i soggetti coinvolti.

## **22. Calendario**

Primo anno di finanziamento	Formulazione definitiva del protocollo di studio
	Invio del protocollo al comitato etico
	Validazione del questionario
	Corso intervistatori (3 giorni)
	Predisposizione del campionamento controlli
	Verifica procedure e inizio segnalazione casi
	Inizio interviste e misure esposizione
Secondo anno di finanziamento	Prosecuzione arruolamento casi e controlli, interviste, misure esposizione
Terzo anno di finanziamento	Completamento arruolamento casi e controlli, interviste, misure esposizione
Quarto anno di finanziamento	Centralizzazione controlli data-base
	Analisi statistiche e redazione rapporto finale

All'inizio dello studio saranno informati Regioni, ASL, Associazioni ed Ordini dei Medici. Ai diversi livelli, il coordinatore ed i responsabili delle U.O.SETIL provvederanno ad una adeguata informazione sullo studio.

La notifica al Garante per la tutela dei dati personali è stata inviata il 5.3.99.

## **Bibliografia**

- Adami J, Non Hodgkin's Lymphoma: a search for causes, Stockholm 1997 (phD thesis)
- Ahlbom A, Feychting M, et al. Electromagnetic fields and childhood cancer. *Lancet* 1993;342:1295-6.
- Arundel SE, Kinnier-Wilson LM. Paternal occupations and cancer: a review of the literature. *J Epidemiol Community Health* 1986; 40:30-36.
- Bithell JF, Stewart AM. Pre-natal irradiation and childhood malignancy: a review of British data from the Oxford survey. *Br J Cancer* 1975; 31:271-87.
- Bithell JF, Stiller CA. A new calculation of the carcinogenic risk of obstetric x-raying. *Stat Med* 1988; 7:857-864.
- Blair V. e Birch JM. Patterns and Temporal Trends in the incidence of Malignant Disease in Children: I. Leukemia and Lymphoma. *Eur.J.Cancer* 1995; 30A:1490-1498.
- Bochicchio F. , G. Campos Venuti, C. Nuccetelli, S. Piermattei, S. Risica, L. Tommasino, G. Torri. Results of the representative Italian national survey on radon indoors. *Health Phys.* 71(5): 743–750; 1996a.
- Bochicchio F. , G. Campos Venuti, F. Monteventi, C. Nuccetelli, S. Piermattei, S. Risica, L. Tommasino, G. Torri. Indoor exposure to gamma radiation in Italy. Proceedings of the IX International Congress of the International Radiation Protection Association (IRPA 9), Vienna, 14–19 April 1996, Vol. 2, 190–192; 1996b.
- Boice JD. Cancer following irradiation in Childhood and adolescence. *Med Ped Onc* 1996; suppl 1:29-34.
- Brodeur GM. Molecular Basis for Heterogeneity in Human Neuroblastoma. *Eur J Cancer* 1995; 31A:505-510.
- Buckley JD, Robison LL, Swotinsky R, et al. Occupational exposures of parents of children with acute nonlymphocytic leukemia: a report from the Children's Cancer Study Group. *Cancer Res* 1989; 49:4030-7.
- Bunin G; Ward E; Kramer S; Rhee CA; Meadows A. Neuroblastoma and parental occupation. *Am J Epidemiol.* 1990;131:776-780.
- Carroll RJ, Ruppert D, Stefanski LA: Measurement error in nonlinear models. Chapman & Hall, New York, 1995
- Chow WH, Linet MS, Lift JM, Greenberg RS. *Cancers in children.* 1994; 61:1331-1369.
- Cocco P, Bernardinelli L, Biddau P, et al. Childhood acute lymphoblastic leukemia: a cluster in southwestern Sardinia (Italy).*Int J Occ Environ Health* 1995; 1:232-8.
- Comba P, Grandolfo M, Lagorio S, Polichetti A, Vecchia P. Rischio Cancerogeno Associato a campi magnetici a 50/60 Hz. Rapporto Istituzionale 95/29. Istituto Superiore di Sanità, Roma, 1995.
- Daniels JL, Olshan AF, Savitz DA. Pesticides and Childhood Cancers. *Envir Health Perspec* 1997; 105:1068-1071.
- Darby SC, Olsen JH, Doll R, et al. Trends in childhood leukaemia in the Nordic countries in relation to fallout from atmospheric nuclear weapons testing. *BMJ* 1992; 304:1005-9.
- Delongchamp RR, Mabuchi K, Yoshimoto Y, Preston DL, Cancer mortality among atomic bomb survivors exposed in utero or as young children, October 1950-May 1992. *Radiat Res.* 1997; 147(3): 385-395.
- Desch MD e Bleyer WA. Amended long-term trends in Cancer Incidence Rates in children. *JNCI* 1994;86:1481 (lettera).
- Devesa S, Blot WJ, Stone BJ et al. Recent cancer trends in the United States. *JNCI.* 1995; 87:175-182.
- Dockerty JD, Cox B, Cockburn MG. Childhood leukemia in New Zealand: time trends and ethnic differences. *Br J Cancer* 1996; 73 (9): 1141-7.
- Dolk H, Shaddick G, Walls P, Grundy C, Thakrar B, Kleinschmidt I, Elliott P, Cancer incidence near radio and television transmitters in Great Britain. I. Sutton Coldfield transmitter, *Am J Epidemiol* 1997 Jan 1;145(1):1-9.
- 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 Jan 1;145(1):10-17.
- Doll R, Wakeford R Risk of childhood cancer from fetal irradiation. *Br J Radiol.* 1997; 70, 130-139,.
- Fabia J, Thuy TD. Occupation of father at time of birth of children dying of malignant diseases. *Br J Prev Soc Med* 1974; 28:98-100.
- Feychting M, Ahlbom A. Magnetic fields and cancer in children residing near Swedish high-voltage power lines. *Am J Epidemiol* 1993; 138:467-81.

- Feychting M, Svensson D, Ahlbom A. Exposure to motor vehicle exhaust and childhood cancer. *Scand J Work Environ Health* 1998; 24 (1): 8-11.
- Flodin U, Andersson L, Anjou CG, Palm UB, Vikrot O, Axelson O. A case-referent study on acute myeloid leukemia, background radiation and exposure to solvents and other agents. *Scand J Work Environ Health* 1981;7:924-32.
- Flodin U; Fredriksson M; Persson B; Axelson O Acute myeloid leukemia and background radiation in an expanded case- referent study. *Arch Environ Health* 1990;45:364-6
- Forastiere F; Sperati A; Cherubini G; Miceli M; Biggeri A; Axelson O. Adult myeloid leukaemia, geology, and domestic exposure to radon and gamma radiation: a case control study in central Italy. *Occup Environ Med* 1998 55:106-10
- Fulton JP, Coob S, Preble L, et al. Electrical wiring configurations and childhood leukaemia in Rhode Island. *Am J Epidemiol* 1980; 111:292-6.
- Gale KB, Ford AM, Repp R, Borkhardt A, Keller C, Eden OB, Greaves MF. Backtracking leukemia to birth: Identification of clonotypic gene fusion sequences in neonatal blood spots. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94:13950-13954.
- Gardner MJ, Snee MP, Hall AJ, et al. Results of case-control study of leukaemia and lymphoma among young people near Sellafield nuclear plant in West Cumbria. *BMJ* 1990; 300:423-9.
- Gibson BE, Eden OB, Barrett A, Stiller CA, Draper GJ. Leukaemia in young children in Scotland. *Lancet* 1988 Sep 10; 2(8611):630 (letter)
- Gilman EA, Kneale GW, Knox EG, and Stewart AM, Pregnancy x- rays and childhood cancers: effects of exposure age and radiation dose. *J Radiol Prot* 1988; 8: 3-8.
- Gold EB, Diener MD, Szklo M. Paternal occupations and cancer in children. *J Occup Med* 1982; 24:578-84.
- Golding J, Greenwood R, Birmingham K, et al. Childhood cancer, intramuscular vitamin K, and pethidine given during labour. *BMJ* 1992; 305:341-6.
- Golding J, Paterson M, Kinlen LJ. Factors associated with childhood cancer in a national cohort study. *Br J Cancer* 1990; 62:304-8.
- Goldsmith JR, Epidemiologic Evidence of Radiofrequency Radiation (Microwave) Effects on Health in Military, Broadcasting, and Occupational Studies. *Int J Occup Environ Health* 1995; 1: 47-57.
- Greaves MF, Colman SM, Beard MEJ, et al. Geographical distribution of acute lymphoblastic leukaemia subtypes: second report of the collaborative group study. *Leukemia* 1993; 7:27-34.
- Greaves MF. Speculation on the Cause of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Leukemia* 1988; 2:120-5.
- Greenland S: Dose-response and trend analysis in epidemiology: alternatives to categorization. *Epidemiology*, 1995, 6, 356-365.
- Hatch M & Susser M. Background gamma radiation and childhood cancers within ten miles of a US nuclear plant. *Int.J.Epidemiol.* 1990;19:546-552.
- Hemminki K, Saloniemi I, Salonen T, Partanen T, Vainio H. Childhood cancer and parental occupation in Finland. *J Epidemiol Community Health* 1981; 35: 11-5.
- Hempelmann LH, Hall WJ, Phillops M, et al. Neoplasms in persons treated with X-rays in infancy: fourth survey in 20 years. *JNCI* 1975; 55: 519-30.
- Henshaw DL, Eatough JP, Richardson RB. Radon as a causative factor in induction of myeloid leukaemia and other cancers. *Lancet* 1990;335:1008-12.
- Jablon S, Kato H. Studies of the mortality of A-bomb survivors. 5:Radiation dose and mortality, 1950-70. *Radiat Res* 1972; 50: 649-98.
- Ji BT, Shu XO, Linet MS, et al. Paternal cigarette smoking and the risk of childhood cancer among offspring and nonsmoking mothers. *JNCI* 1997; 89:238-44.
- John EM, Savitz DA, Sandler DP. Prenatal exposure to parents' smoking and childhood cancer. *Am J Epidemiol* 1991; 133:123-32.
- Kinlen L. Evidence for an infective cause of childhood leukaemia: comparison of a Scottish new town with nuclear reprocessing sites in Britain. *Lancet* 1988; 2:1323-7.

- Knudson AG. Mutation and cancer: a statistical study of retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci* 1971; 68: 820-823.
- Lagorio S, Comba P, Iavarone I, Zapponi GA. Tumori e malattie neurodegenerative in relazione all'esposizione a campi elettrici e magnetici a 50-60 Hz: rassegna degli studi epidemiologici. Rapporto ISTISAN 98/31. Roma: ISS, 1998
- Leiss JK, Savitz DA. Home pesticide use and childhood cancer: a case-control study. *Am J Public Health* 1995; 85:249-52.
- Linet MS, Hatch EE, Kleinerman RA, Robison LL, Kaune WT, Friedman DR, Severson RK, Haines CM, Hartsock CT, Niwa S, Wacholder S, Tarone RE. Residential exposure to magnetic fields and acute lymphoblastic leukemia in children. *N Engl J Med* 1997 Jul 3;337(1):1-7
- London SJ, Thomas DC, Bowman JD, et al. Exposure to residential electric fields and risk of childhood leukemia. *Am J Epidemiol* 1991; 134:923-37.
- Loomis D, Lagorio S, Salvan A, Comba P. Update of evidence on the association of childhood leukemia and 50/60 Hz magnetic field exposure. *J Expo Anal Environ Epidemiol* 1999 (in press).
- Lowengart RA, Peters JM, Cicioni C, et al. Childhood leukemia and parents' occupational and home exposures. *J Natl Cancer Inst* 1987; 79:39-46.
- MacMahon B, Newill VA. Birth characteristics of children dying of malignant neoplasms. *J Natl Cancer Inst* 1962; 28:231-44.
- Magnani C, Capocaccia R, Giordano L, et al. Stima del numero dei casi incidenti di tumore maligno in età pediatrica in Italia, per regione. *Riv Ital Pediatr (IJP)* 1992; 18:203-207.
- Magnani C, Pastore G, Luzzatto L, et al. Parental occupation and other environmental factors in the etiology of leukemias and non Hodgking's lymphomas in childhood: a case-control study. *Tumori* 1990; 76:413-9.
- Magnani C. Recenti indagini epidemiologiche sull'associazione tra campi elettromagnetici ELF e leucemie. In: Vecchia P (Ed). *Atti del Convegno Nazionale Radiazioni non ionizzanti: effetti biologici, sanitari ed ambientali*. Como 7-9 Settembre 1994. Associazione Italiana di Protezione contro le Radiazioni (AIRP), 1994; pp. 31-42.
- Maskarinec G, Cooper J, Swygert L. Investigation of increased incidence in childhood leukemia near radio towers in Hawaii: preliminary observations. *J Environ Pathol Toxicol and Oncol* 1994; 13: 33-37.
- McKinney PA, Alexander FE, Cartwright RA, et al. Parental occupations of children with leukaemia in west Cumbria, north Humberside, and Gateshead. *BMJ* 1991; 302:681-7.
- McKinney PA, Cartwright RA, Saiu JMT, et al. The interregional epidemiological study of childhood cancer (IRESCC): a case-control study of aetiological factors in leukaemia and lymphoma. *Arch Dis Child* 1987; 62:279-87.
- Mele A, Szklo M, Visani G, et al. Hair dye and other risk factors for leukemia and pre-leukemia: a case-control study. *Am J Epidemiol* 1994;139:609-19.
- Michaelis J, Kaletsch U, Burkart W, Grosche B. Infant leukaemia after the Chernobyl accident. *Nature* 1997 May 15;387(6630):246 (letter)
- Michaelis J, Schuz J, Meinert R, Menger M, Grigat JP, Kaatsch P, Kaletsch U, Miesner A, Stamm A, Brinkmann K, Karner H. Childhood leukemia and electromagnetic fields: results of a population-based case-control study in Germany. *Cancer Causes Control* 1997 Mar; 8(2):167-174
- Michaelis J, Schuz J, Meinert R, Menger M, Zemann E, Grigat JP, Kaatsch P, Kaletsch U, Miesner A, Brinkmann K, Kalkner W, Karner H. "Combined risk estimates for two German population-based case-control studies on residential magnetic fields and childhood acute leukemia. *Epidemiol* 1998; 9: 92-94.
- Mohr U, Emura M, Kamino K, Steinmann J, Kohler M, Morawietz G, Dasenbrock C, Tomatis L. Increased risk of cancer in the descendants of Syrian hamsters exposed prenatally to diethylnitrosamine (DEN). *Int J Cancer* 1995;63:86-91
- Mosso ML, Colombo R, Giordano L, et al. Childhood cancer registry of the province of Torino, Italy. *Cancer* 1992; 69:1300-6.
- Myers A, Clayden AD, Cartwright RA, et al. Childhood cancer and overhead powerlines: a case-control study. *Br Med J*; 307:891-5.
- Narod S.A., Stiller C, Lenoir GM. An estimate of the heritable fraction of childhood cancer. *Br J Cancer* 1991; 63:993-999
- National Research Council (NRC). Possible Health Effects of Exposure to Residential Electric and Magnetic Fields.

Washington, DC: National Academy Press, National Research Council, 1997.

Neutel CI, Buck C. Effect of smoking during pregnancy on the risk of cancer in children. *J Natl Cancer Inst* 1971; 47:59-63.

Nomura T Parental exposure to X-rays and chemicals induces heritable tumours and anomalies in mice *Nature* 1982; 296:575-77.

Olsen JH, Nielsen A, Shulgen G. Residence near high voltage facilities and risk of cancer in children. *Br Med J* 1993; 137:318-30.

Olsen JH, Boice JD, Seesholm N, et al. Cancer in the parents of children with cancer. *New Engl J Med*. 1995;333:1594-1599.

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

Parkin DM, Stiller CA, Draper GJ, et al. International incidence of childhood cancer. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 1988, (IARC scientific publication no.87).

Pastore G, Magnani C, Ghisetti V, et al. Childhood Cancer Registry of the Province of Torino: survival patterns since 1967 and update of incidence rates. *Pediatric Hemat Oncol* 1986; 3:195-204.

Pershagen G, Gustav MD, Axelson O, et al. Residential radon exposure and lung cancer in Sweden. *N Engl J Med* 1994;330:159-64.

Petridou E, Trichopoulos D, Dessypris N, et al. Infant leukaemia after in utero exposure to radiation from Chernobyl. *Nature* 1996; 382: 352-3.

Platte C e Lemerle J. Malignant B-Cell Lymphoma of childhood. In: Voute P.A., Barrett A. e Lemerle J. (eds.): *Cancer in Children*. Springer-Verlag, Berlin, 1992. pp.128-140.

Ponz de Leon M. Familial and Hereditary Tumors. *Recent Results in Cancer Reserch* 136, Springer-Verlag (1994).

Poole C. Invited commentary: evolution of epidemiologic evidence on magnetic fields and childhood cancers. *Am J Epidemiol* 1996; 143:129-32.

Portier CJ & Wolfe MS (eds). *Assessment of Health effects from Exposure to Power-line Frequency Electric and Magnetic Fields*. Working Group Report. National Institute of Environmental Health Sciences – NIEHS. NIH publ. 98-3981, Research Triangle Park (NC), 1998

Pui CH Childhood leukemias. *N Engl J Med*. 1995; 332: 1618-1630.

Robison LL, Buckley JD, Daigle AE, et al. Maternal drug use and risk of childhood non-lymphoblastic leukemia among offspring: an epidemiologic investigation implicating marijuana (a report from the Children's Cancer Study Group). *Cancer* 1989; 63:1904-11.

Ross JA, Davies SM, Potter JD, Robison LL. Epidemiology of Childhood Leukemia, with a Focus on Infants. *Epidem Rev* 1994; 16,2:243-272.

Sali D, Cardis E, Sztanyil L, et al. Cancer consequences of the Chernobyl accident in Europe outside the former USSR: a review. *Int J Cancer* 1996; 67:343-52.

Sarasua S, Savitz DA, Cured and broiled meat consumption in relation to childhood cancer: Denver, Colorado, *Cancer Causes Control* 1994 Mar;5(2):141-148.

Savitz DA, Chen J. Parental Occupation and Childhood Cancer: Review of Epidemiologic studies. *Env Health Per* 1990; 88:325-35.

Savitz DA, Feingold L. Association of childhood cancer with residential traffic density. *Scand J Work Environ Health* 1989; 15: 360-3.

Savitz DA, Pearce N, Poole C. Update on methodological Issues in the Epidemiology of electromagnetic Fields and Cancer. *Epidem Rew* 1993; 15,2:558-566.

Savitz DA, Wachtel H, Barnes FA, et al. Case-control study of childhood cancer and exposure to 60-Hz magnetic fields. *Am J Epidemiol* 1988; 128:21-38.

Severson RK, Buckley JD, Woods WG et al. Cigarette smoking and alcohol consumption of parents of children with acute myeloid leukemia: an analysis within morphologic subgroup- a report from the Children's Cancer Group. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1993; 2:433-9.

Shu XO, Gao YT, Brinton LA, et al. A population-based case-control study of childhood leukemia in Shanghai.

Cancer 1988; 62:635-44.

Shu XO, Gao YT, Linet MS, et al. Chloramphenicol use and childhood leukaemia in Shanghai. *Lancet* 1987; 2: 934-7.

Shu XO, Ross JA, Pendergrass TW, Reaman G H, Lampkin B Robison L. Parental alcohol consumption, Cigarettes smoking and risk of Infant leukemia: a Childrens Cancer Group Study. *JNCI*, 1996;88: 24-31.

Sorahan T, Lancashire R, Prior P, Peck I, Stewart A. Childhood Cancer and Parental Use of Alcohol and Tobacco *Ann.Epidemiol.* 1995; 5:354-359.

Spitz MR, Johnson CC. Neuroblastoma and paternal occupation: a case-control analysis. *Am J Epidemiol* 1985; 121:924-9.

Stevens W, Thomas DC, Lyon JL, et al. Leukemia in Utah and radioactive fallout from the Nevada test site. *JAMA* 1990; 264:585-91.

Stewart A, Kneale GW. Radiation dose effects in relation to obstetrics x-rays and childhood cancers. *Lancet* 1970;1:1185-8.

Stewart AM, WebbJ, Giles D and Hewitt D.,Preliminary communication: Malignant disease in childhood and diagnostic irradiation in utero. *Lancet*, 1956; 2, 447 -448,

Stjernfeldt M, Berglund K, Lindsten J, et al. Maternal smoking and irradiation during pregnancy as a risk factors for childhood leukemia. *Cancer Detect Prev* 1992; 16:129-35.

Syemiatycki J. (ed.) Risk factors for cancer in the workplace. CRC Press, Boca Raton, 1991.

Terracini B, Pastore G, Segnan N. Association of father's occupation and cancer in children. *Biolog Res Pregnancy Perinatology* 1983; 4:40-45.

Theriault G, Li CY, Risks of leukaemia among residents close to high voltage transmission electric lines. *Occup Environ Med* 1997 Sep;54(9):625-628

Tomenius L. 50-Hz electromagnetic environment and the incidence of childhood tumors in Stockholm country. *Bioelectromagnetics* 1986; 7:191-207.

Tondel M, Carlsson G, Hardell L, Eriksson M, Jakobsson S, Flodin U, Skoldestig A, Axelson O, Incidence of neoplasms in ages 0-19 y in parts of Sweden with high 137Cs fallout after the Chernobyl accident. *Health Phys* 1996 Dec; 71(6): 947-950

Tredaniel J, Boffetta P, Little J, et al. Exposure to passive smoking during pregnancy and childhood, and cancer risk: the epidemiological evidence. *Paed Per Epid* 1994; 8:233-55.

Tynes T, Haldorsen T. Electromagnetic fields and cancer in children residing near Norwegian high-voltage power lines. *Am J Epidemiol* 1997; 145:219-226.

UNSCEAR Sources and effects of ionizing radiation, United Nations ed, New York, E.94.IX.2, 1993.

UNSCEAR Sources and effects of ionizing radiation. 1994 Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. New York, United Nation 1994.

Van Duijn CM, Van Steensel-Moll HA, Coebergh JW, Van Zanen GE. Risk factors for childhood acute non-lymphocytic leukemia: an association with maternal alcohol consumption during pregnancy? *Cancer Epid Biom Prev* 1994; 3:457-60.

Verkasalo PK, Pukkula E, Hongisto MY, et al. Risk of cancer in Finnish children living close to power lines. *Br Med J* 1993; 307:895-899.

Vianna NJ, Kovaszny B, Polan A, et al. Infant leukemia and paternal exposure to motor vehicle exhaust fumes. *J Occup Med* 1984; 26:679-82.

Wartenberg D. Residential magnetic fields and childhood leukemia: a meta-analysis. *Am J Publ Health* 1998; 88 (12): 1787-1794).

Washburn EP, Orza MJ, Berlin JA, Nicholson WJ, Todd AC, Frumkin H, Chalmers TC. Residential proximity to electricity transmission and distribution equipment and risk of childhood leukemia, childhood leukemia, childhood lymphoma, and childhood nervous system tumors: systematic review, evaluation, and meta-analysis. *Cancer Causes and Control* 1994; 5:299-309.

Wertheimer N, Leeper E. Electrical wiring configurations and childhood cancer. *Am J Epidemiol* 1979; 109:273-84.

Wilkins JR, Hundley VD. Paternal occupational exposure to electromagnetic fields and neuroblastoma in offspring.

Am J Epidemiol 1990; 131:995-1008.

Zack M, Adami HO, Ericson A. Maternal and perinatal risk factors for childhood leukemia. Cancer Res 1991; 51:3696-701.

Zaridze DG, Men T, Duffy SW. Childhood cancer incidence in relation to distance from the former nuclear testing site in Semipalatinsk, Kazakhstan. Int J Cancer 1994; 59:471-5.



## **Allegato 1. ELENCO DEI PARTECIPANTI ALLO STUDIO**

Daniele Andreuccetti I.R.O.E. - CNR - Firenze  
Laura Anglesio ARPA - Ivrea (To)  
Giorgio Assennato Dip. Med.Interna e del Lavoro - Bari  
Paolo Bevitori ARPA Rimini (FO)  
Renzo Biancotto USL 12 Sez.Fisica Ambientale - Mestre  
Annibale Biggeri Dipartimento Statistico - Firenze  
Marco Biocca CDS - Bologna  
Luigi Bisanti USL 36 - Servizio 1 - Milano  
Francesco Bochicchio Istituto Sup. Sanità - Roma  
Silvia Bucci ARPAT - Firenze  
Santina Cannizzaro Registro Tumori di Ragusa  
Luigi Cocco Istituto di Medicina del Lavoro - Cagliari  
Pietro Comba Ist. Superiore di Sanità - Roma  
Micaela Crisma Istituto Burlo Garofolo - Trieste  
Paolo Crosignani Istituto Nazionale Tumori - Milano  
Marina Cuttini Istituto Burlo Garofolo - Trieste  
Giovanni d'Amore ARPA - Ivrea (To)  
Myris Erna PMP Fisica - Padova  
Paola Fattibene Istituto Superiore di Sanità - Roma  
Francesco Forastiere Oss. Epid. Lazio - Roma  
Lorenzo Gafà Registro Tumori di Ragusa  
Claudia Galassi CDS - Bologna  
Sandro Grilli Istituto di Cancerologia - Bologna  
G. Grisanti Istituto Superiore di Sanità - Roma  
Riccardo Haupt Istituto Giannina Gaslini - Genova  
Susanna Lagorio Istituto Superiore di Sanità - Roma  
Francesca Liguori USL 12 Fisica Ambientale - Mestre  
Mirti Lombardi PMP - Ancona  
Dana Loomis University of North Carolina - USA  
Lia Luzzatto Div. Oncologia Pediatrica - Torino  
Corrado Magnani Serv. Epidemiologia Tumori - Torino  
Mauro Magnoni ARPA - Ivrea (To)  
Giuseppe Masera Clinica Pediatrica - Monza  
Pia Massaglia Neuropsichiatria Infantile - Torino  
Marina Mazzei Istituto Superiore di Sanità - Roma  
Franco Merlo IST - Genova  
Lucia Miligi CSPO Firenze  
Liliana Minelli Univ. degli studi di Perugia - Perugia  
Piero Mozzo Centro Radioattività Ambientale Verona  
Cristina Nuccetelli Istituto Superiore di Sanità - Roma  
Salvatore Panico Università- Napoli  
Franco Pannelli Registro Tumori Macerata -Camerino  
Guido Paolucci Clinica Pediatrica - Bologna  
Filippo Pinzone Oss. Epidemiologico Regionale Palermo  
Andrea Poggi ARPAT - Firenze  
Alessandro Polichetti Istituto Superiore di Sanità - Roma  
Ombretta Pons Dip. Scienze Biomediche Torino  
Carlo Prastaro Serv. Epidemiologia dei Tumori - Torino  
Alessandro Pulsoni Cattedra di Ematologia Roma  
Elisabetta Rapiti Oss. Epid. Regione Lazio - Roma  
Serena Risica Istituto Superiore di Sanità - Roma  
Carmelo Rizzari Clinica Pediatrica Monza  
Stefano Roletti ARPA - Ivrea (To)  
Roberto Rondelli Clinica Pediatrica - Bologna  
Maria Rosa Sez.Fisica Ambientale - Mestre (Ve)  
Fiorenzo Rossi ARPA - Bologna  
Alberto Salvan CNR- Padova  
Giuseppe Sgorbati PMP - Milano  
Lorenzo Simonato Registro Tumori del Veneto - Padova

Mauro Stambazzi ARPA - Rimini (FO)  
Bianca Stievano Sez. Fisica Ambientale Padova  
Giovanna Tagliabue INT - Milano  
Benedetto Terracini Dip. Scienze Biomediche Torino  
Santi Tofani Servizio di Fisica Sanitaria - USSL - Ivrea  
Giovanni Tria Dip. Medicina Interna e del Lavoro - Bari  
Flavio Trotti Centro Radioattività Ambientale - Verona  
Rosario Tumino Registro Tumori di Ragusa - Ragusa  
Massimo Valle PMP Fisica Genova  
Paolo Vecchia Istituto Superiore di Sanità - Roma

## **Allegato 2 Campionamento controlli: confronto tra archivi SSN e registri atti di nascita**

### **a) Archivio Iscritti al Servizio Sanitario:**

- disponibile a livello di ASL in Piemonte, Valle d'Aosta, Lombardia, Veneto, Trentino, Friuli Venezia Giulia, Emilia, Liguria, Toscana. Non è aggiornato tempestivamente in Lazio. Da valutare in Puglia e Sicilia;
- semplice e a basso costo;
- collaudato;
- sono inclusi i bambini non iscritti dal pediatra?
- sono inclusi i bambini con pediatra di altre USL?

### **b) Registro Atti di Nascita:**

- disponibile in ogni comune;
- possibile over matching geografico;
- può essere idoneo per un appaiamento individuale.

Sono stati esclusi: l'archivio delle vaccinazioni (non sembra offrire vantaggi rispetto all'archivio degli iscritti al servizio sanitario) e l'archivio dei bambini in età scolare (non offre garanzie per l'età 0-5 e impone un appaiamento troppo stretto su scala territoriale).

Per la valutazione delle due possibili sorgenti di controlli (Archivio Iscritti al Servizio Sanitario e Registro Atti di Nascita) occorre considerare i seguenti aspetti, che ne costituiscono i rispettivi vantaggi e svantaggi.

### **Esaustività della base campionaria**

L'archivio degli iscritti al servizio sanitario (Archivio SSN) è teoricamente esaustivo ma è stato riscontrato che presenta errori rispetto ai registri anagrafici.

Nel caso di campionamento dall'archivio SSN, occorrerà verificare che i casi siano iscritti nello stesso archivio.

Rosso et al. a Torino hanno riscontrato errori nel 10% circa degli indirizzi. Non risultano valutazioni relative alla sola età pediatrica.

L'esaustività e la frequenza di aggiornamento dell'archivio variano da regione a regione.

L'archivio potrebbe non essere utilizzabile in alcune regioni.

Il Registro degli Atti di Nascita di un comune è esaustivo rispetto ai nati nel comune.

L'aggiornamento è tempestivo. La sua qualità è uniforme in tutti i comuni.

Le nascite tendono ad essere concentrate in pochi comuni sede di ospedali e cliniche con reparti di ostetricia: questo riduce il rischio di over matching. Possono sorgere problemi per comuni

posti in aree di confine tra due Regioni se vi è una elevata proporzione di nascite nella Regione diversa da quella di residenza.

I dati sul numero di nati per comune sono disponibili presso l'ISTAT fino al 1993 (sono in attesa i dati del '94).

#### Completezza ed aggiornamento delle informazioni

L'Archivio SSN fornisce i dati dell'assistito (in questo caso il controllo) aggiornati alla data della scelta del medico. Solo in alcune città l'archivio è aggiornato periodicamente in base alle variazioni anagrafiche. L'archivio non fornisce informazioni sui genitori dell'assistito per cui occorre una ricerca anagrafica con richiesta dello stato di famiglia. Le informazioni individuali comprendono: indirizzo dell'assistito e nome del suo medico di base.

Il Registro degli Atti di Nascita fornisce il comune di residenza al momento della nascita. Per ottenere indirizzo e residenza aggiornati occorre un follow-up anagrafico. Il registro include il nome dei genitori.

#### Confidenzialità

Entrambi gli archivi contengono informazioni confidenziali. I vincoli di confidenzialità sono maggiori per il Registro degli Atti di Nascita (nascite illegittime, adozioni).

#### Facilità nel reperimento dei dati

L'Archivio SSN è di regola disponibile in ciascuna USL (per gli assistiti della USL) e in copia in Regione (o nell'ente che funge da centro di calcolo regionale). E' possibile (di regola) acquisire sia l'intero archivio sia un sottoinsieme (es. i bambini 0-10 anni) o un campione casuale.

I Registri degli Atti di Nascita sono comunali e quindi richiedono richieste separate per ciascun comune. In molti comuni il registro è cartaceo (uno o più volumi per anno) e quindi non è possibile averne copia o effettuare selezioni o campioni.

### Over matching

L'Archivio SSN non vincola il campione per quanto riguarda la base geografica.

I Registri degli Atti di Nascita imporrebbero un appaiamento per comune. Questo può essere superato con una procedura di «accesso casualizzato» che consente un campionamento su scala regionale. La procedura è in sperimentazione in Piemonte (cfr. Allegato 3).

### Informazioni aggiunte

Archivio SSN: il nome del medico di base.

Registro degli Atti di Nascita:

- 1) luogo della nascita (ospedale, domicilio);
- 2) i dati anagrafici dei genitori;
- 3) il comune di residenza alla nascita;
- 4) il peso (tramite certificato di assistenza al parto, che è conservato allo stato civile del comune di nascita).

### Conclusioni e limitazioni al disegno dello studio

L'adozione dell'Archivio SSN per il campionamento dei controlli non è possibile in tutte le regioni ed imporrebbe o l'esclusione di alcune regioni o l'uso di basi di campionamento diverse in diverse regioni.

L'adozione dei Registri degli Atti di Nascita chiede procedure più complesse ed obbliga a richiedere dati a molti comuni. Lo studio dovrebbe essere limitato ai casi nati e residenti nella stessa regione. Tutte le regioni potrebbero essere incluse. I Registri degli Atti di Nascita forniscono un maggior numero di informazioni aggiunte.

### **Allegato 3 Campionamento controlli: procedura basata sui registri degli atti di nascita**

#### **Procedura di «accesso casualizzato».**

1) Viene costruita per ciascuna regione una popolazione fittizia di numerosità pari al numero dei nati in ciascun comune dal 1986. La fonte è il file ISTA della «natalità presente», disponibile per il 1982-93. Il 1994 sarà disponibile tra poco. Gli anni successivi dovranno essere stimati.

2) Viene effettuato un campionamento casuale [semplice o stratificato per area; individuale o «frequency matching»] che porta ad individuare dei numeri all'interno del numero dei nati in ciascun comune.

Ad esempio immaginiamo una popolazione di 1000 nati distribuita in 5 comuni (A-E) come segue:

A: da 1 a 200

B: da 201 a 300

C: da 301 a 350

D: da 351 a 450

E: da 451 a 1000.

Estraendo il numero 230 individuo il 30° nato del comune B.

3) Ipotizzando una distribuzione uniforme dei nati nell'anno posso stimare con una proporzione il giorno dell'anno corrispondente al numero estratto.

N. estratto: totale nati nel comune = X: 365

quindi nell'esempio dato

$30:100 = X:365$

X = 108, cioè 18 Aprile

4) Viene chiesto allo stato civile di indicare il nome dei primi n bambini nati dopo la data definita e degli ultimi n bambini nati prima della data definita. Conviene scegliere n=2 o n=3 in modo da estrarre immediatamente più controlli. I controlli corrispondenti a n>1 vengono usati per sostituire i controlli con n=1 qualora questi non fossero eleggibili, ad esempio perché nati in altre regioni.

Per ogni bambino i dati richiesti comprendono:

- cognome e nome;

- residenza della madre (e quindi prima residenza del bambino);
- [dati dal certificato di assistenza al parto, da definire].

**5)** Viene effettuato un follow-up presso il comune di residenza per acquisire l'indirizzo aggiornato.

La procedura può essere adattata sia per un campionamento «frequency matching» sia per un campionamento «individual matching». Nel secondo caso può essere effettuato il campionamento in ciascuna U.O. SETIL ogni volta che viene segnalato un caso. Nel primo può essere effettuato anche centralmente.

## Allegato 4 POTENZA STATISTICA DELLO STUDIO

$p_0$  = prevalenza dell'esposizione tra i controlli

errore alfa=0.05, 1-beta= 0.8, test a due code

rapporto casi-controlli = 1: 2

num. casi: 50 min. rr: 19.68538 p0: .005  
num. casi: 50 min. rr: 11.54350 p0: .01  
num. casi: 50 min. rr: 8.729982 p0: .015  
num. casi: 50 min. rr: 7.274832 p0: .02  
num. casi: 50 min. rr: 5.756659 p0: .03  
num. casi: 50 min. rr: 4.956399 p0: .04  
num. casi: 50 min. rr: 4.454725 p0: .05  
num. casi: 50 min. rr: 3.371357 p0: .1  
num. casi: 50 min. rr: 2.978161 p0: .15  
num. casi: 50 min. rr: 2.782787 p0: .2

num. casi: 100 min. rr: 11.35971 p0: .005  
num. casi: 100 min. rr: 7.093826 p0: .01  
num. casi: 100 min. rr: 5.574152 p0: .015  
num. casi: 100 min. rr: 4.770686 p0: .02  
num. casi: 100 min. rr: 3.913326 p0: .03  
num. casi: 100 min. rr: 3.450597 p0: .04  
num. casi: 100 min. rr: 3.155487 p0: .05  
num. casi: 100 min. rr: 2.499553 p0: .1  
num. casi: 100 min. rr: 2.250986 p0: .15  
num. casi: 100 min. rr: 2.122043 p0: .2

num. casi: 150 min. rr: 8.490480 p0: .005  
num. casi: 150 min. rr: 5.516993 p0: .01  
num. casi: 150 min. rr: 4.434731 p0: .015  
num. casi: 150 min. rr: 3.854506 p0: .02  
num. casi: 150 min. rr: 3.227079 p0: .03  
num. casi: 150 min. rr: 2.883965 p0: .04  
num. casi: 150 min. rr: 2.663131 p0: .05  
num. casi: 150 min. rr: 2.165103 p0: .1  
num. casi: 150 min. rr: 1.972605 p0: .15  
num. casi: 150 min. rr: 1.871034 p0: .2

num. casi: 200 min. rr: 7.008228 p0: .005  
num. casi: 200 min. rr: 4.685245 p0: .01  
num. casi: 200 min. rr: 3.826104 p0: .015  
num. casi: 200 min. rr: 3.360965 p0: .02  
num. casi: 200 min. rr: 2.853422 p0: .03  
num. casi: 200 min. rr: 2.573442 p0: .04  
num. casi: 200 min. rr: 2.392172 p0: .05  
num. casi: 200 min. rr: 1.979590 p0: .1  
num. casi: 200 min. rr: 1.818190 p0: .15  
num. casi: 200 min. rr: 1.732197 p0: .2

num. casi: 250 min. rr: 6.090988 p0: .005  
num. casi: 250 min. rr: 4.162101 p0: .01  
num. casi: 250 min. rr: 3.439740 p0: .015  
num. casi: 250 min. rr: 3.045756 p0: .02  
num. casi: 250 min. rr: 2.612980 p0: .03  
num. casi: 250 min. rr: 2.372731 p0: .04  
num. casi: 250 min. rr: 2.216522 p0: .05  
num. casi: 250 min. rr: 1.858661 p0: .1  
num. casi: 250 min. rr: 1.717499 p0: .15  
num. casi: 250 min. rr: 1.641803 p0: .2

num. casi: 300 min. rr: 5.461543 p0: .005  
num. casi: 300 min. rr: 3.798344 p0: .01  
num. casi: 300 min. rr: 3.169149 p0: .015  
num. casi: 300 min. rr: 2.823976 p0: .02  
num. casi: 300 min. rr: 2.442843 p0: .03  
num. casi: 300 min. rr: 2.230233 p0: .04  
num. casi: 300 min. rr: 2.091545 p0: .05  
num. casi: 300 min. rr: 1.772256 p0: .1  
num. casi: 300 min. rr: 1.645528 p0: .15  
num. casi: 300 min. rr: 1.577252 p0: .2



num. casi: 350 min. rr: 4.999592 p0: .005  
num. casi: 350 min. rr: 3.528446 p0: .01  
num. casi: 350 min. rr: 2.967207 p0: .015  
num. casi: 350 min. rr: 2.657848 p0: .02  
num. casi: 350 min. rr: 2.314827 p0: .03  
num. casi: 350 min. rr: 2.122730 p0: .04  
num. casi: 350 min. rr: 1.997102 p0: .05  
num. casi: 350 min. rr: 1.706743 p0: .1  
num. casi: 350 min. rr: 1.590940 p0: .15  
num. casi: 350 min. rr: 1.528324 p0: .2

num. casi: 400 min. rr: 4.644211 p0: .005  
num. casi: 400 min. rr: 3.318876 p0: .01  
num. casi: 400 min. rr: 2.809645 p0: .015  
num. casi: 400 min. rr: 2.527835 p0: .02  
num. casi: 400 min. rr: 2.214272 p0: .03  
num. casi: 400 min. rr: 2.038107 p0: .04  
num. casi: 400 min. rr: 1.922652 p0: .05  
num. casi: 400 min. rr: 1.654961 p0: .1  
num. casi: 400 min. rr: 1.547778 p0: .15  
num. casi: 400 min. rr: 1.489656 p0: .2

num. casi: 450 min. rr: 4.361116 p0: .005  
num. casi: 450 min. rr: 3.150590 p0: .01  
num. casi: 450 min. rr: 2.682601 p0: .015  
num. casi: 450 min. rr: 2.422735 p0: .02  
num. casi: 450 min. rr: 2.132735 p0: .03  
num. casi: 450 min. rr: 1.969367 p0: .04  
num. casi: 450 min. rr: 1.862107 p0: .05  
num. casi: 450 min. rr: 1.612753 p0: .1  
num. casi: 450 min. rr: 1.512586 p0: .15  
num. casi: 450 min. rr: 1.458141 p0: .2

num. casi: 500 min. rr: 4.129472 p0: .005  
num. casi: 500 min. rr: 3.011921 p0: .01  
num. casi: 500 min. rr: 2.577545 p0: .015  
num. casi: 500 min. rr: 2.335634 p0: .02  
num. casi: 500 min. rr: 2.064984 p0: .03  
num. casi: 500 min. rr: 1.912161 p0: .04  
num. casi: 500 min. rr: 1.811671 p0: .05  
num. casi: 500 min. rr: 1.577525 p0: .1  
num. casi: 500 min. rr: 1.483206 p0: .15  
num. casi: 500 min. rr: 1.431837 p0: .2

num. casi: 550 min. rr: 3.935856 p0: .005  
num. casi: 550 min. rr: 2.895295 p0: .01  
num. casi: 550 min. rr: 2.488915 p0: .015  
num. casi: 550 min. rr: 2.262011 p0: .02  
num. casi: 550 min. rr: 2.007586 p0: .03  
num. casi: 550 min. rr: 1.863632 p0: .04  
num. casi: 550 min. rr: 1.768849 p0: .05  
num. casi: 550 min. rr: 1.547564 p0: .1  
num. casi: 550 min. rr: 1.458213 p0: .15  
num. casi: 550 min. rr: 1.409467 p0: .2

num. casi: 600 min. rr: 3.771205 p0: .005  
num. casi: 600 min. rr: 2.795566 p0: .01  
num. casi: 600 min. rr: 2.412917 p0: .015  
num. casi: 600 min. rr: 2.198775 p0: .02  
num. casi: 600 min. rr: 1.958187 p0: .03  
num. casi: 600 min. rr: 1.821818 p0: .04  
num. casi: 600 min. rr: 1.731925 p0: .05  
num. casi: 600 min. rr: 1.521691 p0: .1  
num. casi: 600 min. rr: 1.436625 p0: .15  
num. casi: 600 min. rr: 1.390148 p0: .2

num. casi: 650 min. rr: 3.629173 p0: .005  
num. casi: 650 min. rr: 2.709107 p0: .01  
num. casi: 650 min. rr: 2.346870 p0: .015  
num. casi: 650 min. rr: 2.143735 p0: .02  
num. casi: 650 min. rr: 1.915114 p0: .03  
num. casi: 650 min. rr: 1.785322 p0: .04  
num. casi: 650 min. rr: 1.699675 p0: .05  
num. casi: 650 min. rr: 1.499064 p0: .1  
num. casi: 650 min. rr: 1.417742 p0: .15  
num. casi: 650 min. rr: 1.373252 p0: .2

num. casi: 700 min. rr: 3.505171 p0: .005  
num. casi: 700 min. rr: 2.633280 p0: .01  
num. casi: 700 min. rr: 2.288817 p0: .015  
num. casi: 700 min. rr: 2.095293 p0: .02  
num. casi: 700 min. rr: 1.877143 p0: .03  
num. casi: 700 min. rr: 1.753119 p0: .04  
num. casi: 700 min. rr: 1.671202 p0: .05  
num. casi: 700 min. rr: 1.479063 p0: .1  
num. casi: 700 min. rr: 1.401047 p0: .15  
num. casi: 700 min. rr: 1.358317 p0: .2

## **Allegato 5 Profili di cura per le neoplasie infantili considerate**

Le tabelle riportate in seguito sono finalizzate unicamente alla organizzazione delle interviste dei casi inclusi nello studio SETIL.

I bambini vengono classificati in base al protocollo seguito, scelto in base alla classe di rischio. Queste informazioni vengono fornite dal pediatra oncologo al momento della segnalazione o successivamente. In ogni caso queste note hanno solo una funzione informativa e ogni decisione sui singoli casi è subordinata alla valutazione da parte del pediatra oncologo.

### **5.1. Leucemia Linfatica Acuta - Tempi di trattamento (protocollo AIEOP LLA 95)**

#### **Protocollo 9501 - Rischio standard**

<b>Fasi</b>	<b>Durata (giorni)</b>
Prefase + induzione	42
Intervallo	3
Consolidamento	56
Intervallo	14
Reinduzione	49
Intervallo	14
Mantenimento	fino a 24 mesi dall'esordio

#### **Protocollo 9502 - Rischio intermedio**

<b>Fasi</b>	<b>Durata (giorni)</b>
Prefase + induzione (Ia + Ib)	84
Intervallo	14
Consolidamento	56
Intervallo	14
Reinduzione	49
Intervallo	14
Mantenimento	fino a 24 mesi dall'esordio

#### **Protocollo 9503 - Rischio elevato**

Vengono inseriti in questo protocollo anche i bambini a rischio standard e intermedio che non rispondono all'induzione secondo i protocolli 9501-9502.

<b>Fasi</b>	<b>Durata (giorni)</b>
Pre-fase	7
Induzione (Ia + Ib)	84
Blocchi 1-3	112
I Reinduzione, mantenimento ad interim	126
II Reinduzione	
Mantenimento	fino a 24 mesi dall'esordio

**Periodo in cui l'intervista può essere effettuata (tiene conto della durata dei trattamenti maggiorata di 2 mesi).**

<b>Protocollo</b>	<b>Mesi della diagnosi</b>
9501	8 - 24
9502	10 - 24
9503	13 - 24

### **5.2. Leucemie mieloidi acute - tempi di trattamento (protocollo AIEOP LAM 92 P - modificato)**

Il protocollo prevede:

- 1) una fase di induzione di durata minima compresa tra i 2 e 3 mesi in relazione alla risposta dopo la prima fase di trattamento;
- 2) 5 settimane di intervallo dal termine dell'induzione;
- 3) il trapianto di midollo, che prevede un impegno quotidiano per il bambino tra ricovero e immediato follow-up per 75-105 giorni, a seconda se si tratta di auto o allo trapianto.

L'intervista può essere proposta dopo un intervento compreso tra 8 mesi (nei casi con risposta immediata e auto trapianto) e 10 mesi (casi con risposta tardiva e allo trapianto).

### **5.3. Linfomi non Hodgkin - tempi di trattamento (protocolli AIEOP)**

Il trattamento varia in relazione all'immunofenotipo (B, T, K<sub>1</sub>) ed allo stadio o gruppo di rischio.

### **Linfomi tipo B**

I tempi sono riferiti al protocollo AIEOP LNH-97 B

<b>Rischio</b>	<b>Durata trattamento</b>
1	concluso a 24 giorni
2	concluso a 52 giorni se risposta completa
3 o 2 con risposta parziale	concluso a circa 90 giorni (se vi è risposta)

### **Linfomi non B**

I tempi sono riferiti al protocollo AIEOP LNH-97 non B.

<b>Rischio</b>	<b>Durata trattamento</b>
1	concluso a 24 giorni
2	concluso a 52 giorni se risposta completa
3 o 2 con risposta parziale	concluso a circa 90 giorni (se vi è risposta)

I tempi possono essere aumentati se è necessaria radioterapia su residui di linfoma

### **Linfomi K<sub>1</sub>**

Secondo il protocollo LNH-97.

I tempi di trattamento sono simili a quelli previsti per i linfomi B a rischio 3.

In sintesi, le interviste possono essere programmate con le seguenti scadenze:

Linfomi B	6 mesi dalla diagnosi
Linfomi non B	
I-II stadio	13 mesi
III-IV	24 mesi
Linfomi K <sub>1</sub>	6 mesi

#### 5.4. Neuroblastoma - tempi di trattamento (protocollo AIEOP NB-97)

##### Stadio localizzato operabile (15% dei casi)

Rischio	Durata trattamento
Stadio 1 e 2 senza amplificazione di N-myc	Solo intervento chirurgico
Stadio 2b con amplificazione di N-Myc	Intervento chirurgico seguito da chemioterapia ad alte dosi

##### Stadio localizzato non operabile (25% dei casi)

Rischio	Durata trattamento
Sotto l'anno e sede addominale; Sopra l'anno e sede extraaddominale	Chemioterapia a basse dosi. Sei cicli mensili. Concluso a 180 giorni
Sopra l'anno e sede addominale	Schema come stadio disseminato Durata prevista circa 24 mesi

##### Stadio disseminato (55% dei casi)

Rischio	Durata trattamento
Tutti	Chemioterapia ad alte dosi seguita da chirurgia e quindi, nel caso che non venga raggiunta la remissione completa, terapia massiva con autotrapianto da cellule staminali periferiche seguita da mantenimento per circa 6 mesi con interleuchina.  Durata totale prevista, circa 16 mesi.  Nota: la prognosi del neuroblastoma disseminato è spesso severa, potrà essere abbastanza frequente la situazione in cui, a causa di recidive o di resistenze della malattia, il paziente verrà sottoposto a trattamenti di 'salvataggio'.

##### Stadio 4s (plurifocale con regressione spontanea) (5% dei casi, tutti sotto i sei mesi alla diagnosi)

Rischio	Durata trattamento
Tutti	Nessun trattamento antitumorale specifico, data la tendenza alla remissione.

##### **Periodo in cui l'intervista può essere effettuata.**

Stadio	Mesi della diagnosi
Localizzato operabile	3 - 9

Localizzato non operabile ma sotto l'anno alla diagnosi 4S	
Localizzato non operabile sopra l'anno alla diagnosi Disseminato	10 – 16

## **Allegato 6 Misura dell'esposizione a benzene**

### **Leucemia infantile in relazione all'esposizione a benzene da inquinamento atmosferico**

A cura di: Francesco Forastiere e Susanna Lagorio

#### **Obiettivi**

Questa linea di ricerca ha l'obiettivo di valutare l'associazione tra leucemia infantile (in generale e per citotipo specifico) ed esposizione ad inquinamento atmosferico da traffico, con particolare riferimento al benzene. Lo studio, inoltre, permetterà di valutare l'eventuale interazione tra esposizione ad inquinamento atmosferico e altri fattori di rischio per i tumori infantili, tra i quali la familiarità di tumori e l'esposizione a radiazioni ionizzanti e non ionizzanti.

#### **Metodi**

L'esposizione ad inquinamento da traffico verrà valutata mediante tre tipi di indicatori.

##### 1. Informazioni da questionario

Il questionario predisposto per il progetto SETIL, da somministrare ai genitori dei casi e controlli, contiene domande relative alle caratteristiche di tutte le abitazioni occupate dal bambino e da sua madre dal concepimento (operativamente un anno prima della nascita) in poi.

Alcuni dei dati raccolti potranno essere utilizzati per stimare l'esposizione residenziale ad inquinanti atmosferici associati al traffico veicolare o generati da sorgenti fisse di vapori di carburanti.

In particolare, verranno raccolte informazioni sulla presenza nell'isolato di parcheggi e distributori di benzina, sul tipo di strade circostanti l'abitazione, sull'intensità e le caratteristiche del traffico, sul numero di semafori e di linee di autobus, sulla frequenza di automezzi pesanti.

Alcuni di questi indicatori, in uno studio di validazione recentemente realizzato nella regione Lazio nell'ambito dello studio SIDRIA (Dell'Orco et al., 1997), si sono rivelati in grado di spiegare una quota rilevante della variabilità delle concentrazioni atmosferiche di biossido di azoto (NO<sub>2</sub>), un inquinante strettamente legato all'intensità di traffico.

##### 2. Misura delle concentrazioni di benzene all'ingresso dell'abitazione

Con restrizione ad un gruppo di 100 casi e 100 controlli, verrà condotta un'indagine di misura delle concentrazioni di benzene all'ingresso di tutte le abitazioni occupate dal concepimento (operativamente un anno prima della nascita) in poi.

Per garantire la maggior estensione possibile dell'intervallo di concentrazioni misurate, il sottogruppo di casi e controlli da includere in questa indagine verrà selezionato nell'ambito di aree geografiche di estensione sufficiente ad includere sia aree urbane, sia zone rurali (ad esempio le province di Roma, Firenze e Torino).

Uno studio realizzato in Danimarca (Raaschou-Nielsen et al, 1997) ha recentemente evidenziato una stretta correlazione tra misura delle concentrazioni di benzene all'ingresso dell'abitazione ed esposizione personale a benzene dei bambini, specialmente per i residenti in aree urbane. E'



ragionevole pensare che le concentrazioni di benzene all'ingresso dell'abitazione siano ancora più strettamente correlate alla frazione di esposizione personale a benzene attribuibile a sorgenti outdoor.

Per le misure di benzene atmosferico all'ingresso dell'abitazione si utilizzeranno campionatori a diffusione commerciali, di provata accuratezza e precisione. I campionatori verranno posizionati all'esterno dell'abitazione (o del palazzo in cui l'appartamento è situato), a circa 2.5 metri dal suolo. Le concentrazioni di benzene e altri idrocarburi aromatici, determinate mediante gascromatografia capillare con detector a ionizzazione di fiamma (GC/FID), saranno riferite a valori medi di periodo.

La durata di campionamento dipende sia dalla capacità assorbente del campionatore a diffusione (di cui esistono diversi modelli in commercio), sia dalle concentrazioni atmosferiche attese (1-5  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  nelle zone rurali e 10-40  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  nelle aree metropolitane). La scelta definitiva del periodo di campionamento ottimale (nell'ordine di uno o più giorni) è subordinata ad un'indagine pilota sul campo.

Dato che le concentrazioni atmosferiche di benzene e di altri inquinanti atmosferici in aree urbane sono caratterizzate da andamenti stagionali, verranno realizzate misure ripetute (almeno 4) per ciascuna abitazione in studio. La strategia ottimale di campionamento, tuttavia, è ancora in via di definizione. Sarà particolarmente utile allo scopo l'analisi dei risultati di una campagna di misure di benzene condotta a Roma nel 1996, che ha interessato 50 punti di prelievo all'interno della città, con 22 misure ripetute per sito. Il valore medio annuale di benzene atmosferico misurato in questa campagna era 24  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  (range 11-47  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ).

Se la prevalenza di esposti (concentrazioni di benzene  $>20 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ) tra i controlli fosse compresa tra 20 e 50%, il presente studio sarebbe in grado di evidenziare un rischio relativo (RR) di 2.4, con  $\alpha = 0.05$  e  $1-\beta = 0.80$ . Per analisi basate sull'uso di variabili continue, la potenza dello studio sarebbe più elevata.

### 3. Modelli di esposizione

L'analisi dei risultati dell'indagine di misura delle concentrazioni di benzene all'ingresso delle abitazioni permetterà di valutare la capacità predittiva delle risposte al questionario nei confronti del livello misurato di inquinamento atmosferico outdoor. Verrà, in particolare, considerata la possibilità di elaborare un indice semi-quantitativo di esposizione cumulativa a benzene da sorgenti outdoor per tutti i casi e controlli inclusi nello studio SETIL. I dati correnti prodotti dalle reti italiane di monitoraggio della qualità dell'aria, così come eventuali modelli di dispersione geografica di inquinanti atmosferici realizzati in particolari aree, costituiranno ulteriori dati potenzialmente utili per lo sviluppo di un modello di predizione dell'esposizione individuale ad inquinanti atmosferici. Tutte queste valutazioni verranno realizzate in collaborazione con il Dr. Alberto Salvan, nell'ambito della linea di ricerca da lui diretta.

#### **Bibliografia**

- Dell'Orco V, Forastiere F, Rosini A, Agabiti N, De Munari E, Corbo GM, Pistelli R. Use of nitrogen dioxide passive dosimeters to evaluate car exhaust exposure in a study of respiratory health in children. In *"Health Effects of Ozone and Nitrogen Dioxide"*, Institute for Environment and Health, Leicester, UK, 1997.
- Lagorio S, Forastiere F, Iavarone I, Vanacore N, Fuselli S, Carere A. Exposure assessment in a historical cohort of filling station attendants. *Int J Epidemiol*, 1993; 22 (Suppl 2): S51-S56.
- Lagorio S, Forastiere F, Iavarone I, Rapiti E, Vanacore N, Perucci CA, Carere A. Mortality of filling station attendants. *Scand J Work Environ Health* 1994<sub>a</sub>; 20: 331-338.

Lagorio S, Tagesson C, Forastiere F, Iavarone I, Axelson O, Carere A. Exposure to benzene and urinary concentrations of 8-hydroxydeoxyguanosine, a biological marker of oxidative damage to DNA. *Occup Environ Med* 1994; 51: 739-743.

Forastiere F, Sperati A, Cherubini G, Miceli M, Biggeri A, Axelson O. Adult myeloid leukaemia, geology and domestic exposure to radon and gamma radiation: a case control study in Central Italy. *Occup Environ Med*, 1998; 55:106-110.

Michelozzi P, Forastiere F, Fusco D, Ostro B, Pallotti G, Perucci CA. Air pollution and daily mortality in Rome. *Occup Environ Med* 1998; 55: 605-610.

Raaschou-Nielsen O, Lohse C, Thomsen BL, Skov H, Olsen JH. Ambient air levels and the exposure of children to benzene, toluene, and xylenes in Denmark. *Environ Res* 1997; 75: 149-159.

## **Allegato 7 Aspetti clinici e molecolari**

### **A.7.1 Leucemie acute dell'età pediatrica:**

#### **Generalità**

Con il termine leucemia si identificano le forme tumorali dei globuli bianchi del sangue. Le due principali categorie sono quelle derivanti dalla serie linfatica (leucemia linfoblastica) e quelle derivanti dalla serie mieloide (leucemie mieloidi o non linfoblastiche). In età pediatrica, oltre il 95% dei casi si manifesta in forma «acuta», ne consegue che le definizioni più frequenti sono quelle di leucemia linfoblastica acuta (LLA) e di leucemia non linfoblastica acuta (LNLA) detta anche leucemia mieloide acuta (LMA).

Per la diagnosi è necessario l'esame dell'aspirato midollare; su tale prelievo vengono fatti vari esami miranti a definire la leucemia sotto l'aspetto:

1. morfologico;
2. citochimico;
3. immunologico;
4. citogenetico.

Scopo di questo breve nota è quello di definire meglio le leucemie sotto l'aspetto citogenetico e molecolare, ma ricordiamo brevemente anche le altre principali caratteristiche definibili secondo i punti 1, 2, e 3.

L'insieme delle analisi **morfologiche e citochimiche** permette di definire le cellule secondo i criteri della classificazione Francese-Americana-Britannica (FAB). Le leucemie linfoblastiche possono essere definite L1 L2, L3, mentre quelle non-linfoblastiche vengono definite da M1 a M7 (vedi tabella I).

**Immunologicamente**, con l'ausilio di pannelli monoclonali, è invece possibile definire a che punto della fase di maturazione (dalla stem-cell pluripotente fino alle cellule mature) è avvenuta la trasformazione neoplastica. In generale, le leucemie linfoblastiche vengono definite come di derivazione B, o T linfocitaria; mentre per quelle non-linfoblastiche, l'analisi immunologica è forse meno importante. E' da ricordare inoltre che attraverso l'ausilio di anticorpi monoclonali è possibile anche l'identificazione di forme leucemiche miste (LLA con antigeni mieloidi, LnLA con antigeni linfoidi).

#### **Citogenetica**

Anomalie cromosomiche possono essere riscontrate nella maggior parte delle leucemie. Tali alterazioni possono essere riscontrate sia nella ploidia (numero dei cromosomi) che nella struttura dei cromosomi stessi.

La ploidia può essere misurata sia contando numericamente i cromosomi o con un sistema indiretto che quantifica il contenuto in DNA (DNA index). L'ipodiploidia è abbastanza frequente nelle LnLA, mentre la maggior parte delle LLA presenta un corredo diploide o iperdiploide. La ploidia delle LLA si è dimostrata essere un fattore prognostico significativo: bambini con ploidia alta (>50 cromosomi) hanno la prognosi migliore, quelli con mappa cromosomica pseudodiploide (numero normale di cromosomi ma con alterazioni strutturali) hanno una prognosi meno buona, mentre sono a livello intermedio quelli con un numero di cromosomi tra 47 e 50.

La prognosi peggiore l'hanno quei pochi pazienti con una leucemia quasi aploide (numero di cromosomi metà del normale). I pazienti nel gruppo iperdiploide di solito hanno anche altri indici di buona prognosi (età favorevole, basso numero di globuli bianchi alla diagnosi, fenotipo immunitario di tipo pre-B). Eccezione a questo sono quei pochi casi con un cariotipo iperdiploide quasi tetraploide (tra 82 e 84 cromosomi) che hanno una prognosi peggiore. Infine, prognosi sempre poco favorevole l'hanno quei casi iperdiploidi con più di 50 cromosomi e con alterazioni strutturali.

Le alterazioni cromosomiche strutturali sono limitate alle sole cellule leucemiche, dimostrando quindi ]". Origine clonale delle stesse, le alterazioni più frequenti sono le traslocazioni (tutto o una parte di un cromosoma viene trasferita su un altro cromosoma). Questo fenomeno è stato spesso collegato a riarrangiamenti e successiva modificazione della funzione di alcuni oncogeni che sono mappati sulla parte traslocata o deleta (vedi tabella 19-6). La presenza di traslocazione è di solito associata a prognosi peggiore, sia per un alto numero di insuccessi in induzione sia per un maggior rischio di recidiva. Le traslocazioni viste più frequentemente sono riportate in tabella, la t(8; 14), t(9;22), t(4; 11), e t(1; 19) sono associate con un'alta percentuale di insuccesso.

Sembra esistere una correlazione tra alcune traslocazioni e l'immunofenotipo, ad esempio la t(8;14)(q24;q32) è praticamente presente in tutti i casi di LLA tipo B. In questo caso, il protooncogene *c-myc*, normalmente presente sul cromosoma 8, è traslocato nella regione attiva che controlla la sintesi delle catene pesanti delle immunoglobuline che è collocata nella parte terminale del cromosoma 14.

La t(1;19)(q23:p13) è quella più frequentemente trovata nelle leucemie pediatriche, in particolare in circa 1/3 dei soggetti con LLA pre-B. Questa alterazione porta alla formazione di un nuovo gene nato dalla fusione dei due geni posti sull'1 e sul 19. Questo gene sarebbe un oncogene che faciliterebbe lo sviluppo della LLA. La presenza di questa traslocazione è associata a caratteristiche cliniche di alto rischio quali l'alto numero di GB all'esordio.

La t(4;11)(q21;q23) di solito avviene in LLA pre-pre-B. Una alterazione nella regione 11q23 è frequente anche in altre forme ed è associata a leucemie con vari tipi di linearità; si presume quindi che le leucemie che presentano questa alterazione derivino da un progenitore. Alterazioni in questa regione sono anche presenti nelle leucemie secondarie a trattamento con epipodofillotossine (VP-16, VM-269) e nelle leucemie neonatali.

Un'altra alterazione, più frequente nelle leucemie dell'adulto, ma presente in circa il 5% dei bambini con LLA, è la t(9;22)(p34;q11) detta anche 'cromosoma Filadelfia' (Ph), uguale a quella vista nelle leucemie mieloidi croniche dell'adulto. Molecolarmente, si è però notato che le due traslocazioni sono leggermente differenti, nel senso che i punti di rottura sono spostati uno rispetto all'altro. I bambini con LLA Ph+ tendono a essere un po' più grandicelli, e ad avere un alto numero di GB. Clinicamente rispondono poco alla terapia e ricadono precocemente, per cui sono selezionati per andare al trapianto di midollo in prima remissione completa. La sola presenza di questa alterazione determina l'inclusione del paziente in un protocollo 'ad alto rischio'.

11q23 è un punto di rottura frequentemente coinvolto nelle alterazioni citogenetiche delle leucemie. Su questo locus è stato mappato e clonato il gene ALL-1. Alterazioni a questo livello si sono dimostrate in circa il 70% delle leucemie neonatali e in circa il 5% di tutti i bambini con leucemia. Se la lesione a questo livello è associata alla t(4;11)(q21;q23), la prognosi è

decisamente sfavorevole. Questo locus è coinvolto anche nelle leucemie mieloidi tipo FAB-M5 (monoblastiche) e M4. Il punto di rottura è lo stesso sia nel caso delle forme linfatiche che di quelle non linfatiche, e questo dimostrerebbe l'importanza del gene nella regolazione della differenziazione in entrambe le linee cellulari (linfoidi e mieloidi).

Altri meccanismi genetici proposti per spiegare la leucemogenesi prevedono l'intervento di proto-oncogeni che interverrebbero sia prevenendo la morte cellulare programmata (apoptosi), sia producendo segnali che stimolano la crescita (ad es., *RAS*). La perdita di funzione di geni oncosoppressori (ad es. la p53), potrebbe anche essere importante come evento secondario che determina una maggiore aggressività della leucemia stessa.

## **Organizzazione AIEOP**

Il sistema di collaborazione tra tutti i centri AIEOP che curano pazienti affetti da leucemia si basa sull'esistenza di un laboratorio centralizzato presso la Clinica Pediatrica dell'Università di Padova, ove è stata costituita una banca di campioni biologici a disposizione per l'esecuzione di studi sia prospettici che retrospettivi. In questo laboratorio viene eseguita la revisione centralizzata della diagnosi citomorfologica, immunologica e citogenetica (quest'ultima solo per i centri non adeguatamente attrezzati in tal senso). Inoltre, in collaborazione con altri laboratori (Monza, Genova, ... ) si effettua anche uno studio centralizzato delle principali traslocazioni a livello molecolare.

La leucemia viene caratterizzata:

Morfologicamente e citochimicamente: oltre alla revisione morfologica secondo i criteri FAB, la leucemia viene caratterizzata citochimicamente con le reazioni della Mieloperossidasi (<3% nella LLA) e delle esterasi aspecifiche (negative nelle LLA).

Immunologicamente, vengono determinati con l'immunofluorescenza gli antigeni presenti sulla membrana dei leucociti (immunofenotipo), e la linea di appartenenza viene stabilita con l'ausilio di un sistema esperto (a livello periferico e/o centralizzato a Padova)

Geneticamente: viene eseguita la citogenetica classica, in collaborazione coi laboratorio di Vicenza. Per le alterazioni genetiche molecolari il materiale viene inviato ad altri centri (Monza, Genova) e in tutti i campioni vengono ricercate le t(9;22) e t(4;11), oltre alla t(1;19) e alle anomalie della regione 11q23.

Ploidia: viene valutato in citofluorimetria il DNA index, che ha valore prognostico (rischio standard DNA index  $\geq 1.16$  e  $< 1.6$ ).

Viene inoltre valutato centralmente il contenuto di DNA (DNA INDEX)

I dati degli esami effettuati su ogni singola leucemia dai vari laboratori periferici vengono comunicati sempre e comunque a Bologna. L'esame eseguito dal centro di Padova "fa testo" per il paziente.

## **A.7.2 Neuroblastoma**

### **Aspetti clinici e molecolari**

Il neuroblastoma (NB) è il più frequente tumore solido extracranico dell'infanzia. Esso prende origine dalle cellule della primitiva cresta neurale destinate successivamente a dar vita al sistema nervoso vegetativo detto anche "simpatico". Questo tipo di neoplasia colpisce prevalentemente bambini in età prescolare, l'età mediana alla diagnosi è attorno ai 18 mesi di vita e l'incidenza è circa di un caso per ogni 10.000 nati vivi all'anno. Dal punto di vista clinico il tumore presenta caratteristiche del tutto peculiari, in particolare:

- il diverso comportamento a seconda che l'età alla diagnosi sia inferiore o superiore all'anno
- l'elevata frequenza di metastasi al momento della prima osservazione (>50%)
- la capacità di regredire spontaneamente
- lo scarso impatto sulla prognosi nonostante la moderna terapia multidisciplinare, a differenza di altre neoplasie pediatriche.

### **Clinica**

A causa della prevalenza del sistema simpatico in regione addominale, nei due terzi dei casi il neuroblastoma si presenta con una massa in questo distretto. In questo caso i sintomi più frequenti di accompagnamento sono rappresentati da dolori addominali, febbre e turbe dell'alvo. La localizzazione mediastinica è meno frequente (circa 20% dei casi) e si associa a disturbi respiratori o a segni di compressione tracheale; talvolta viene evidenziata casualmente in seguito di un radiogramma eseguito per altri motivi. Infrequente (5% dei casi) la localizzazione pelvica (stipsi, disuria) o laterocervicale simulante una adenopatia non infiammatoria.

In oltre la metà dei casi, al momento della diagnosi sono già presenti metastasi: Le sedi più frequentemente colpite sono il midollo osseo, lo scheletro, e i linfonodi regionali. In questi casi la sintomatologia di accompagnamento può essere più importante: pallore, astenia, calo ponderale, dolori ossei migranti, ecchimosi, petecchie, emorragie mucose, etc. In circa il 10-15% dei casi la sintomatologia all'esordio può essere di tipo neurologico; il neuroblastoma infatti, sviluppandosi lungo le connessioni del sistema nervoso simpatico con quello centrale, può infiltrarsi nel canale midollare e comprimere il midollo spinale fino a determinare quadri di ipo-paraplegia. In una minoranza di casi (1-2%) il tumore si associa ad un particolare quadro neurologico conosciuto come encefalopatia mioclonica o sindrome degli occhi danzanti, la cui eziopatogenesi è probabilmente su base autoimmune.

## **Diagnosi e stadiazione**

La diagnosi deve essere su base istologica o, in alternativa, sulla dimostrazione della presenza di tipici aggregati tumorali disposti a rosetta nel midollo emopoietico (pseudo-rosette) associati ad un aumento dell'acido vanilmandelico (AVM) e/o omovanillico (AOV) nelle urine o nel plasma del paziente.

Lo studio dell'estensione tumorale viene attualmente eseguito secondo quanto previsto dall'INSS (International Neuroblastoma Staging System) che definisce anche i criteri per la stadiazione della malattia alla diagnosi (Tab. I e II).

## **Biologia e Istologia.**

Con il termine neuroblastoma si definisce comunemente un gruppo di neoplasie maligne del sistema nervoso autonomo a diverso comportamento clinico; infatti a seconda del grado di maturazione degli elementi tumorali verso la normale cellula gangliare neuronale possono esistere tre diversi istotipi del tumore e in particolare: il neuroblastoma propriamente detto (immaturo), il ganglioneuroblastoma (maturazione intermedia), e il ganglioneuroma (maturazione completa), che rappresenta la variante benigna del tumore. Attualmente la classificazione istologica in uso è quella proposta da Shimada (Tab. III) che identifica fasce di rischio a seconda del grado di maturazione cellulare, della presenza o meno di stroma tumorale e dell'età del paziente.

Nell'ultimo decennio, un notevole sforzo è stato condotto anche per approfondire la conoscenza degli aspetti biologici della neoplasia, nel tentativo di trovare fattori prognostici correlabili con l'evoluzione futura. Tali studi hanno portato ad identificare nell'amplificazione dell'oncogene *n-Myc* e nella delezione del braccio corto del cromosoma 1 (del 1p) due anomalie genetiche strettamente connesse all'andamento della malattia. La sopravvivenza è infatti decisamente peggiore per i casi in cui una o entrambe le alterazioni sono presenti (in genere negli stadi 4) rispetto a quelli che non le esprimono (sopravvivenza complessiva 18% vs 69% a 5 anni). Recentemente l'attenzione dei ricercatori è stata posta anche sul contenuto di DNA nucleare che esprime la cellula tumorale (DNA index); si è visto infatti che la presenza di un corredo diploide correla con la rapida progressione della malattia.

## **Organizzazione AIEOP**

Per ogni paziente inserito nel protocollo cooperativo AIEOP vengono inviati al centro coordinatore di Genova:

Campione della raccolta urinaria di 24 ore per il dosaggio dell'AVM ed AOV. Parte del campione viene conservata.

Plasma (4 ml) per dosaggio centralizzato di LDH, Ferritina, NSE, e AVM e AOV. Parte

del plasma viene conservata.

Non appena disponibili, in base ai tempi tecnici previsti dalla specifica situazione clinica, verranno quindi inviati:

- Vetrini degli aspirati midollari colorati in May-Grunvald-Giemsa sui quali è stata valutata l'eventuale infiltrazione midollare.
- Tessuto tumorale "fresco" e congelato, assieme a tessuto "normale" di riferimento (cute o sangue periferico). Parte del tessuto è analizzata per lo studio di marcatori prognostici (del 1p, DNA index, n-Myc). Parte del tessuto sia tumorale che sano viene conservata.

L'esperienza degli ultimi anni dimostra che almeno il materiale biologico tumorale è disponibile per circa il 70-80% dei casi in studio.



## **Allegato 8 Lettera di informazione per i genitori dei casi**

Luogo, data

Egregio Signore, Gentile Signora

mi permetto di disturbarvi, anche se in un momento così difficile per vostro figlio e per voi, per chiedervi di partecipare ad una ricerca sui fattori di rischio per le malattie tumorali dell'infanzia.

In Italia è in corso lo studio epidemiologico multicentrico SETIL sui fattori di rischio per le leucemie, i linfomi e i neuroblastomi nel bambino, coordinato a livello nazionale dal Dr. Corrado Magnani del Servizio di Epidemiologia dei Tumori (Centro per la Prevenzione Oncologica del Piemonte ed Università di Torino). SETIL viene condotto in diverse regioni italiane da unità operative locali. Io sono il coordinatore dell'unità di ricerca nella nostra regione. Allo studio partecipa l'unità di Oncologia ed Ematologia Pediatrica dove è curato vostro figlio.

Indirizzi e numeri telefonici dei responsabili dello studio a livello nazionale e locale sono riportati alla fine di questa lettera.

Con lo studio SETIL vogliamo valutare se esista un'associazione tra questi tumori ed alcune esposizioni che al giorno d'oggi sono estremamente frequenti, come ad esempio i campi magnetici, i gas di scarico, il fumo, i solventi, gli insetticidi. Sono state fatte molte ipotesi sui possibili fattori causali per leucemie, linfomi, neuroblastomi. Alcune di queste ipotesi sono state riferite dai giornali e possono sembrare certezze acquisite dalla medicina ma, purtroppo, le cose non stanno così e le nostre conoscenze su questi argomenti sono ancora molto scarse. Ad esempio, neppure nel caso dei campi elettromagnetici da linee elettriche e dei campi a radiofrequenza, di cui si parla così spesso, sappiamo se effettivamente aumentano il rischio di sviluppare una leucemia oppure no. In questa situazione non è quasi possibile indicare quali sono le esposizioni che i bambini dovrebbero evitare.

Lo studio SETIL è sostenuto dall'Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro, dal CNR e dal Ministero del Lavoro ed è patrocinato dall'Associazione Italiana di Ematologia ed Oncologia Pediatrica. SETIL è anche collegato agli studi che sono in corso in altri paesi su questi argomenti.

Quando il vostro bambino starà meglio vi chiederemo di partecipare ad una intervista e di effettuare alcune misure nella vostra abitazione. L'intervista e le misure saranno realizzate dalla sig.ra \_\_\_\_\_, che lavora per questo studio nella vostra regione.

Durante l'intervista vi chiederemo informazioni su molti argomenti, ad esempio la vostra occupazione, le caratteristiche della casa in cui abitate e di quelle in cui avete abitato, la storia sanitaria vostra e di vostro figlio, le vostre abitudini alimentari e le malattie infettive che hanno colpito vostro figlio. Vi chiediamo di rispondere serenamente ed obiettivamente perché solo così potremo distinguere quello che sono davvero i rischi di tumore per i bambini da quelli che sono solo falsi allarmi.

Durante l'intervista verranno misurati i campi magnetici e la radiazione gamma di fondo nelle diverse stanze dell'abitazione e, infine, verrà lasciato un misuratore per 2 giorni per misurare i cambiamenti del campo magnetico tra il giorno e la notte. Al termine dei due giorni passeremo a ritirarlo.

Complessivamente saranno necessarie circa 2 ore di tempo. Tutte le misure saranno condotte con misuratori portatili e non arrecheranno alcun particolare disagio.

Non sappiamo se le esposizioni che misureremo aumentano il rischio di leucemia o di altri tumori, almeno per i livelli di intensità che sono presenti comunemente nelle abitazioni italiane. Se lo desiderate, al termine dello studio vi invieremo una relazione con i risultati generali dello studio SETIL e delle misure condotte nella vostra abitazione.

La vostra partecipazione è essenziale perché questo studio possa giungere a conclusione ed ottenere risultati importanti. Se avete dei dubbi non rifiutate di partecipare senza prima averne parlato con il responsabile del reparto dove è curato vostro figlio o direttamente con me.

In allegato troverete un modulo di consenso alla partecipazione allo studio, previsto dalle norme sulla tutela dei dati personali. Potrete consegnarlo direttamente all'intervistatore. I dati raccolti con l'intervista e le misure saranno utilizzati solo per lo studio ed in forma anonima.

Sono a vostra disposizione per fornirvi ogni chiarimento.

Vi ringrazio in anticipo per la vostra preziosa collaborazione e vi porgo i miei più cordiali saluti.

Il coordinatore regionale dello studio SETIL

(Dr. \_\_\_\_\_)

### **Studio SETIL**

Coordinatore nazionale dello studio multicentrico: Dr. Corrado Magnani  
Servizio Universitario di Epidemiologia dei Tumori  
Centro per l'Epidemiologia e la Prevenzione Oncologica del Piemonte  
Azienda Ospedaliera S. Giovanni Battista e Università di Torino  
v. Santena 7 - 10126 Torino  
t. 011 6336968 / 6706548 fax 011 6336960 e-mail magnani@ipsnet.it

Coordinatore dello studio per la Regione .....

Medico del Reparto di Ematologia ed Oncologia Pediatrica

Intervistatori per la Regione .....

## **Allegato 9 Lettera di informazione per i genitori dei controlli**

Luogo, data

Egregio Signore, Gentile Signora,

vi scrivo per chiedervi di partecipare allo studio SETIL (Studio epidemiologico multicentrico italiano sull'eziologia dei tumori del sistema linfemopoietico e dei neuroblastomi nel bambino), una ricerca sui fattori di rischio per le malattie tumorali nell'infanzia. Lo studio SETIL è sostenuto dall'Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro, dal CNR e dal Ministero del Lavoro ed è patrocinato dall'Associazione Italiana di Ematologia ed Oncologia Pediatrica. SETIL è anche collegato agli studi che sono in corso in altri paesi su questi argomenti.

Lo studio SETIL è coordinato a livello nazionale dal Dr. Corrado Magnani del Servizio di Epidemiologia dei Tumori di Torino (Centro per la Prevenzione Oncologica del Piemonte ed Università di Torino) e viene condotto in diverse regioni italiane da unità operative locali. Io sono il coordinatore dell'unità di ricerca nella nostra regione.

Indirizzi e numeri telefonici dei responsabili dello studio a livello nazionale e locale sono riportati alla fine di questa lettera.

Con lo studio SETIL vogliamo valutare se esista un'associazione tra leucemie ed altri tumori infantili ed esposizioni che al giorno d'oggi sono estremamente frequenti, come ad esempio i campi magnetici, i gas di scarico, il fumo, i solventi, gli insetticidi. Sono state fatte molte ipotesi sui possibili fattori causali per leucemie, linfomi, neuroblastomi. Alcune di queste ipotesi sono state riferite dai giornali e possono sembrare certezze acquisite dalla medicina ma, purtroppo, le cose non stanno così e le nostre conoscenze su questi argomenti sono ancora molto scarse. Ad esempio, neppure nel caso dei campi elettromagnetici da linee elettriche e dei campi a radiofrequenza, di cui si parla così spesso, sappiamo se effettivamente aumentano il rischio di sviluppare una leucemia oppure no. In questa situazione non è quasi possibile indicare quali sono le esposizioni che i bambini dovrebbero evitare.

Nello studio SETIL vogliamo confrontare le storie di bambini sani con quelle di bambini cui è stata diagnosticata una leucemia, un linfoma od un neuroblastoma. In questo modo, con l'uso di metodi statistici abbastanza complessi, potremo valutare se alcune esposizioni sono o meno fattori di rischio per queste malattie. Per ottenere questo risultato abbiamo bisogno anche della partecipazione di un campione di bambini che non hanno nessun grave problema di salute.

Il nome di vostro figlio .....è stato estratto a sorte dagli elenchi degli iscritti al Servizio Sanitario Nazionale. Abbiamo informato il vostro pediatra, Dr. \_\_\_\_\_ dello studio SETIL e della partecipazione di vostro figlio.

In pratica, la vostra partecipazione allo studio consiste in una intervista ed alcune misure da effettuare nella vostra abitazione. L'intervista e le misure saranno condotte dalla Sig.ra \_\_\_\_\_, che lavora per questo studio nella vostra regione.

Durante l'intervista vi chiederemo informazioni su molti argomenti, ad esempio la vostra occupazione, le caratteristiche della casa in cui abitate e di quelle in cui avete abitato, la storia sanitaria

vostra e di vostro figlio, le vostre abitudini alimentari e le malattie infettive che hanno colpito vostro figlio. Vi chiediamo di rispondere serenamente ed obiettivamente perché solo così potremo distinguere quello che sono davvero i rischi di tumore per i bambini da quelli che sono solo falsi allarmi.

Durante l'intervista verranno misurati i campi magnetici e la radiazione gamma di fondo nelle diverse stanze dell'abitazione e, infine, verrà lasciato per 2 giorni uno strumento che serve a misurare i cambiamenti del campo magnetico tra il giorno e la notte. Al termine dei due giorni passeremo a ritirarlo. Complessivamente saranno necessarie circa 2 ore di tempo. Tutte le misure saranno condotte con misuratori portatili e non arrecheranno alcun particolare disagio.

Non sappiamo se le esposizioni che misureremo aumentano il rischio di leucemia o di altri tumori, almeno per i livelli di intensità che sono presenti comunemente nelle abitazioni italiane. Se lo desiderate, al termine dello studio vi invieremo una relazione con i risultati generali dello studio SETIL e delle misure condotte nella vostra abitazione.

La vostra partecipazione è essenziale perché questo studio possa giungere a conclusione ed ottenere risultati importanti. Se avete dei dubbi non rifiutate di partecipare allo studio senza prima averne parlato con il medico di vostro figlio o direttamente con me.

In allegato troverete un modulo di consenso alla partecipazione allo studio, previsto dalle norme sulla tutela dei dati personali. Potrete consegnarlo direttamente all'intervistatore. I dati raccolti con l'intervista e le misure saranno utilizzati solo per lo studio ed in forma anonima.

Sono a vostra disposizione per fornirvi ogni chiarimento.

Vi ringrazio in anticipo per la vostra preziosa collaborazione e vi porgo i miei più cordiali saluti.

Il coordinatore regionale dello studio SETIL

(Dr. \_\_\_\_\_)

## **Studio SETIL**

Coordinatore nazionale dello studio multicentrico: Dr. Corrado Magnani  
Servizio Universitario di Epidemiologia dei Tumori  
Centro per l'Epidemiologia e la Prevenzione Oncologica del Piemonte  
Azienda Ospedaliera S. Giovanni Battista e Università di Torino  
v. Santena 7 - 10126 Torino  
t. 011 6336968 / 6706548 fax 011 6336960 e-mail magnani@ipsnet.it

Coordinatore dello studio per la Regione .....

Intervistatori per la Regione .....

## **Allegato 10 Modulo di consenso alla partecipazione allo studio SETIL**

Al coordinatore

Studio SETIL

Acconsento a partecipare allo studio epidemiologico multicentrico italiano sullo studio dei fattori di rischio per i tumori del sistema linfemopoietico e dei neuroblastomi nel bambino (SETIL), dei cui obiettivi e modalità di svolgimento sono stato informato.

Lo studio SETIL intende approfondire le conoscenze sui fattori di rischio per leucemie, linfomi e neuroblastomi nel bambino, in particolare per quanto riguarda il ruolo di esposizioni ad agenti fisici e chimici presenti nell'ambiente e nelle abitazioni.

Lo studio prevede una intervista su fattori quali: occupazione, caratteristiche dell'abitazione, storia sanitaria, abitudini alimentari e malattie infettive e la misura dei campi magnetici e della radiazione gamma di fondo nell'abitazione. I dati raccolti con l'intervista e le misure, saranno utilizzati solo per lo studio ed in forma anonima.

Data

Firma

## **Allegato 11 Testo standard per la telefonata e per l'inizio dell'intervista (In preparazione)**

### **A.11.1 Telefonata**

Presentarsi con nome e cognome, indicando Dipartimento e Servizio di appartenenza, nel modo più dettagliato possibile e corrispondente a quanto indicato nella lettera.

Chiedere direttamente di un genitore del bambino interessato; se dovesse essere assente cercare di contattarla in un secondo tempo; evitare di lasciare la decisione sulla partecipazione e, soprattutto sul rifiuto, a terzi.

Chiedere se è arrivata la lettera e riassumere, intanto, a grandi linee i motivi per cui è stata inviata.

Chiedere la disponibilità a collaborare allo studio, spiegando in modo più dettagliato ciò che viene richiesto, assicurando la riservatezza delle notizie che ci vengono fornite e rispondendo a tutte le eventuali domande in modo persuasivo e convincente, senza entrare in discussioni od imporsi con aggressività.

Ricordarsi di specificare che dovranno rispondere alle domande di un questionario, permettere di fare misure di campi magnetici e radiazione gamma in tre stanze e pregarli di avere a portata di mano le ultime due bollette della luce (o di saperci dire qual è l'ammontare medio e quali sono le caratteristiche del contratto).

Sottolineare il valore sociale dello studio e la sua utilità a livello preventivo, specificando che non vengono chiesti contributi economici.

Prendere appuntamento cercando di venire incontro, il più possibile, alle esigenze dell'intervistato: sarà poi più disponibile al momento di rispondere alle domande del questionario.

## **Allegato 12 Sintesi delle misure e del loro significato. (in preparazione)**

## **Allegato 13 Lettera di presentazione dello studio ai pediatri di base**

Luogo, data

Egregio collega,

Le scrivo per informarla dello studio epidemiologico multicentrico SETIL (Studio epidemiologico multicentrico italiano sull'eziologia dei tumori del sistema linfemopoietico e dei neuroblastomi nel bambino).

Obiettivo principale dello studio è la ricerca sui fattori causali per le neoplasie infantili del sistema linfemopoietico e per i neuroblastomi. In particolare, si vuole valutare se esista un'associazione con l'esposizione a campi magnetici, a radiazioni gamma dal fondo ambientale, a gas di scarico, solventi, benzene ed insetticidi. Inoltre vengono considerate altre esposizioni quali le radiazioni a scopo diagnostico, l'occupazione dei genitori, la storia sanitaria e personale del bambino e dei genitori, alcuni consumi alimentari, le malattie infettive, le vaccinazioni ed i fattori favorevoli l'esposizione ad agenti infettivi come l'affollamento dell'abitazione.

Queste esposizioni sono state sospettate come fattori di rischio di leucemie o di altri tumori infantili ma non esistono evidenze conclusive, e quindi per cui non è possibile suggerire interventi preventivi.

Nello studio è inclusa la famiglia del bambino \_\_\_\_\_, suo assistito, che è stato estratto a sorte dagli elenchi degli iscritti al Servizio Sanitario Nazionale. Nei prossimi giorni prenderemo contatti direttamente con tale famiglia.

Le saremmo grati se volesse informarci a stretto giro di posta di eventuali condizioni di salute del bambino o dei genitori che possano richiedere particolari cautele nell'invitarli a partecipare all'indagine. Allo scopo alleghiamo un modello ed una busta già affrancata.

Se non ci far pervenire esplicite controindicazioni, procederemo a contattare la famiglia del bambino. Può darsi in questo caso che i genitori del bambino chiedano il suo parere sulla loro eventuale partecipazione allo studio SETIL. Le saremmo ulteriormente grati di un intervento orientato a favorire la loro adesione al progetto.

Le informazioni per lo studio verranno raccolte durante un'intervista a domicilio con i genitori del bambino. Durante l'intervista verranno condotte alcune semplici misure dei campi magnetici e della radiazione gamma di fondo nelle diverse stanze dell'abitazione. Infine verrà lasciato un misuratore portatile per 2 giorni per misurare i cambiamenti del campo magnetico tra il giorno e la notte. Tutte le misure sono condotte con strumenti di minimo ingombro e non arrecano particolare disagio. Complessivamente saranno necessarie circa 2 ore di tempo per l'intervista e le misure. Le interviste saranno condotte da personale specificamente addestrato sia sugli aspetti tecnici dell'indagine sia sugli aspetti di relazione con i genitori intervistati.

L'indagine viene condotta in diverse regioni italiane con la partecipazione di più centri di ricerca. Il coordinatore dello studio a livello nazionale è il Dr. Corrado Magnani del Servizio Universitario di Epidemiologia dei Tumori di Torino (Centro per la Prevenzione Oncologica del Piemonte ed Università di Torino) e viene condotto in diverse regioni italiane da unità operative locali. Io sono il coordinatore dell'unità di ricerca nella nostra regione. I nostri indirizzi e recapiti telefonici e di posta elettronica sono in calce alla presente.

Mi permetto di segnalarle che lo studio SETIL è patrocinato dall'Associazione Italiana di Ematologia ed Oncologia Pediatrica ed è stato incluso tra i programmi oggetto di finanziamento da parte dell'AIRC, del CNR e del Ministero del Lavoro. Lo studio è stato approvato dalla Commissione Etica della Regione Piemonte.

Resto a disposizione per fornire ogni chiarimento ed ulteriori informazioni sullo studio.

Distinti saluti.

Il coordinatore regionale dello studio SETIL

(Dr. \_\_\_\_\_)

Studio SETIL

Coordinatore dello studio multicentrico: Dr. Corrado Magnani

Azienda Ospedaliera S. Giovanni Battista - Torino

Servizio Universitario di Epidemiologia dei Tumori

v. Santena 7 - 10126 Torino

t. 011 6706531 fax 011 6706692 e-mail magnani@ipsnet.it

Coordinatore dello studio per la Regione .....

Intervistatori per la Regione .....

Allegato: Riassunto dello studio



Al Dr. \_\_\_\_\_

Coordinatore dello Studio SETIL nella regione \_\_\_\_\_

Indirizzo

data

In relazione alla sua lettera relativa al bambino

\_\_\_\_\_ ed alla proposta di includere la sua famiglia in uno studio epidemiologico, Le comunico che, dal mio punto di vista:

non sussistono controindicazioni \_\_\_\_\_

sussistono le seguenti controindicazioni

---

---

---

---

Distinti saluti

Dr. \_\_\_\_\_

(timbrare o firmare in modo leggibile)

**Allegato 14 questionario, schede specifiche ed istruzioni**

Omesso, disponibile separatamente

## **Allegato 15 Metodi per la misura dell'esposizione a campi magnetici. Progetto SETIL**

In ciascuna residenza vengono eseguite

1. misure spot in due condizioni di carico nelle tre stanze principalmente usate dal bambino;
2. misure prolungate per almeno 48 ore al letto del bambino.

Per le misure spot vengono impiegati strumenti EMDEX II.

Le misure prolungate vengono eseguite con strumenti EMDEX Lite.

Se si sospetta un forte rischio di danno, lo strumento EMDEX-Lite non deve essere lasciato nell'abitazione.

### **MISURE SPOT**

#### **Frequenza di campionamento**

Per caratterizzare la variabilità a breve termine (misure spot) viene impiegata una frequenza di campionamento dell'EMDEX II di **una misura ogni 1,5 secondi**, ciascuna misura spot ha **durata tra 30 secondi ed un minuto**.

#### **Protocollo**

La scelta dei punti di misura nella residenza è basata sulla combinazione di localizzazioni di maggiore permanenza del bambino e di posizioni definite in base a criteri geometrici.

All'arrivo dell'intervistatore nella residenza del soggetto prescelto viene condotta l'intervista compilando il questionario sull'abitazione. In questo modo si individuano le stanze più frequentate dai bambini.

All'inizio delle misure si chiede ai residenti di spegnere le apparecchiature che si trovano accese (televisione, lavatrice, boiler, forno, calorifero) se questo non comporta inconvenienti. Vanno annotati gli apparecchi che rimangono accesi.

Viene eseguito un primo giro di misure spot a basso carico secondo le localizzazioni geometriche definite più avanti.

In ogni stanza dove si eseguono misure viene disegnata la piantina della stanza su carta

millimetrata, con le dimensioni in metri della stanza

Per ogni stanza vengono indicate le dimensioni (approssimative), la presenza e la localizzazione di:

a) In ciascuna stanza:

    Illuminazione (specificare se tavolo, parete o soffitto) con lampade:

        ad incandescenza di potenza superiore a 80W

        al neon

        alogene (specificare se con o senza trasformatore)

    Televisore, videogame, pista elettrica con alimentazione a rete.

    Annotare la posizione di boiler e elettrodomestici fissi, anche se in stanze adiacenti a quella in esame.

b) in cucina o bagno:

    elettrodomestici fissi

    boiler elettrico

c) nelle stanze da letto o zona giochi

    svegli elettriche o radio sul comodino (solo se alimentate a rete)

    lampadine sul comodino

Vengono annotate sulla piantina le apparecchiature che non è stato possibile spegnere prima di iniziare le misure.

### **Misure in localizzazioni geometriche**

a) Le misure sono effettuate nelle tre stanze in cui il bambino trascorre più tempo. Tra queste può essere inclusa la cucina.

Per le misure **a basso carico** si effettua una misura di 1 minuto al centro della stanza a 1 metro da terra.

Per le misure ad **alto carico** si scelgono più punti di misura in ogni stanza in modo da rappresentare sia il centro sia gli angoli.

Le misure ad alto carico sono effettuate ad 1 metro dall'angolo sulla bisettrice dell'angolo.

Le misure debbono essere fatte ad almeno 1 metro da apparecchi accesi.

Per **stanze < 4 m<sup>2</sup>**: è sufficiente una misura al centro stanza

**Corridoi:** 2 o 3 misure lungo l'asse

**Stanze quadrate/rettangolari tra 4 e 24 m<sup>2</sup>**: uno ciascuno dei quattro angoli (a 50 cm dalle pareti, sulla bisettrice), una misura al centro.

**Stanze > 24 m<sup>2</sup>**:

- 1) se la stanza è quadrata o rettangolare: misurare centro, angoli e punti aggiuntivi: punti medi dei lati, punto medio tra angoli e centro (quindi sulle diagonali) e punto medio sulla linea tra centro e punto medio della parete (quindi sugli assi ortogonali ai lati nel loro punto medio)
- 2) se la stanza è irregolare (non quadrata nè rettangolare): misurare centro, punti sul perimetro e altri punti all'interno della stanza disegnati su una griglia (ortogonale) ad hoc. eseguendo una misura ogni 4 mq.

Se una localizzazione geometrica non è raggiungibile perché occupata ad es. da mobili, si misura la localizzazione "calpestabile" più vicina ad essa. Si annota sulla piantina la presenza di ostacoli di questo tipo ( ad es. con il simbolo #).

#### **Misure in localizzazioni funzionali:**

- divano nel soggiorno (se più di uno si misura il più utilizzato)
- zona giochi (anche più di una)
- zona in cui il bambino si siede guardando la televisione
- zona compiti

Le localizzazioni funzionali vengono identificate in base a domande (ad es. dov'è la zona giochi?). Viene specificato il tipo di attività (sezione "note" nel foglio delle misure -vedi oltre).

#### **Altezza delle misure**

Le misure vengono eseguite ad un metro dal pavimento.

Per i divani si usa l'altezza di seduta.

Per la zona giochi si usa l'altezza di seduta o il livello del pavimento.

## **Condizioni di carico**

**Basso carico.** Le misure vengono eseguite inizialmente con gli apparecchi domestici spenti, se i residenti lo permettono. (Annotare gli apparecchi che rimangono accesi). Si eseguono misure a basso carico sia delle posizioni geometriche (solo centro stanza) che di quelle funzionali.

**Alto carico.** Le misure si ripetono in condizioni di alto carico (con annotazione delle apparecchiature accese) dopo aver acceso tutte le luci della residenza, (o se i residenti non lo consentono tutte le luci della stanza) e la TV oltre a (in ordine di preferenza):

- 1) forno elettrico in cucina  
oppure
- 2) boiler elettrico  
oppure
- 3) stufa elettrica o ferro da stiro

Le misure in condizioni di alto carico vengono eseguite nelle stesse stanze (centro stanza ed angoli) e localizzazioni funzionali impiegate per le misure a basso carico.

## **Stato del display**

Se lo si ritiene opportuno, lo strumento può venire predisposto perché venga visualizzata solo la percentuale di carica della batteria. In questo modo si evita la visualizzazione del valore del campo magnetico.

## **MISURE PROLUNGATE**

Per le misure prolungate mediante l'EMDEX Lite si usa una frequenza di una misura ogni 30 secondi.

Il rilevatore viene collocato sotto (preferibilmente) o vicino al letto del bambino, il più vicino possibile alla posizione occupata dal bambino, e vi viene lasciato per una durata di 48 ore o più.

Il rilevatore deve essere collocato all'interno della scatola di protezione. Le viti debbono essere chiuse accuratamente.

Le misure prolungate vengono eseguite a display disattivato.

## Sommario della sequenza di procedure per le misure e per l'intervista

- 1) Questionario
- 2) Individuazione delle stanze e delle posizioni funzionali.
- 3) In ciascuna stanza vengono:
  - a) compilata la piantina;
  - b) effettuate le misure a basso carico nelle posizioni geometriche;
  - c) compilato lo schema sull'illuminazione;
  - d) misurate le posizioni funzionali a basso carico
- 4) Secondo passaggio in ogni stanza con misure ad alto carico nelle localizzazioni geometriche e funzionali.
- 5) Posizionamento del rilevatore fisso al letto del bambino
- 6) Raccolta del rilevatore fisso dopo 2 giorni.

- È stato preparato uno schema (allegato alle schede 'abitazione' del questionario) da compilare per ogni stanza durante lo svolgimento delle misure nel quale sono riportati :

- a) intestazione;
- b) carta millimetrata su cui disegnare la piantina della stanza annotando le posizioni degli elettrodomestici e dei mobili più importanti (letto, tavolo, ecc.);
- c) tabella relativa all'illuminazione, in cui si riportano i tipi di lampade (ad incandescenza, solo se la potenza è superiore ad 80 W, al neon, alogene) e il tempo per cui rimangono mediamente accese al giorno;
- d) tabella con le registrazioni delle informazioni relative al tipo di misura, la postazione, lo start e lo stop relativi ai set di misura ad alto e basso carico e gli eventi che segnano l'inizio e la fine delle misure in ogni postazione della stanza.

Al termine dell'intervista si spiega il passaggio alla fase di misure e si chiede quindi di spegnere tutte le luci e gli elettrodomestici, o almeno una parte, se ciò non è possibile. Si inizia quindi con le misure. Le stanze dove svolgere le misure sono le tre in cui il bambino trascorre più tempo. Si inizia dalla stanza in cui ci si trova o dalla più vicina.

- Si accende l'EmdexII facendo attenzione a selezionare con il menu i seguenti valori di set dello strumento:

rate=1,5 secondi;

op mode=normal;

bandwidth=broadbnd;

storage=rslt,xyz;

display=resultnt (in alternativa, si può selezionare il menu in modo che il display indichi solo la percentuale di carica della batteria)

Quindi si dà il primo start che individua l'inizio delle misure in condizioni di basso carico.

Per le misure a basso carico l'unica postazione da misurare è il centro stanza.

-L'inizio e la fine di ogni misura spot (durata 30 secondi) sono contrassegnate con un "event".

**Le postazioni delle misure spot devono essere numerate sulla piantina e registrate sulla**

**tabella.** Si segnala sulla tabella quando la postazione di una misura spot coincide con una localizzazione funzionale.

- Il procedimento nelle altre stanze è lo stesso, con l'accorgimento di numerare le postazioni continuando da dove si è finito nella stanza precedente, senza ricominciare da 1 in ogni stanza.
- Dopo aver fatto le misure in tutte le stanze stabilite si procede con le misure nelle localizzazioni funzionali, sempre a basso carico.
- Le localizzazioni funzionali vengono numerate dopo le altre.
- Le misure nelle localizzazioni funzionali non vengono ripetute se coincidono con le postazioni geometriche.
- La fine delle misure spot a basso carico (in postazioni geometriche e funzionali) viene segnalato con uno stop dello strumento Emdex-II.
- terminate le misure spot a basso carico si chiede ai residenti di accendere le luci (possibilmente in tutta l'abitazione e non solo nelle stanze in cui si effettuano le misure), la TV e uno (o più se l'impianto lo consente) dei seguenti elettrodomestici: forno elettrico, boiler o ferro da stiro o stufa.
- Si ripetono le misure, in queste condizioni di massimo carico, seguendo le modalità descritte per le misure a basso carico, costruendo un nuovo data set di dati per le misure ad alto carico con uno start dato all'inizio di queste misure ed uno stop alla fine delle stesse.

Per le misure ad alto carico in ogni stanza la prima postazione da misurare è quella corrispondente all'angolo che si trova a sinistra di chi entra nella stanza. Si procede sulla diagonale misurando il centro e l'angolo opposto. Ci si sposta quindi parallelamente al muro in direzione ortogonale alla direzione di accesso nella stanza fino all'altro angolo e poi nuovamente in diagonale misurando il centro per la seconda volta e terminando nell'angolo a destra di chi entra nella stanza.

- Al termine delle misure spot a massimo carico (**attenzione a non spegnere lo strumento**) si passa al posizionamento dello strumento per le misure prolungate.
- Terminata l'intervista si mostra ai genitori la scatola contenente l'Emdex-Lite, la si apre per farne vedere il contenuto ed una volta chiusa la si pone sotto il letto del bambino e si riporta sulla scheda l'ora in cui questo viene fatto.

Per garantire la protezione dello strumento lo stesso va rivestito con palline di polistirolo da imballaggio.

La scatola contenente l'EMDEX-Lite può essere sigillata se lo si ritiene opportuno, ad esempio con una etichetta adesiva ed una firma.

- Dopo 2 giorni (minimo) si passa a ritirare lo strumento, annotando l'ora del ritiro.



## **Controllo di funzionamento**

E' in preparazione uno strumento portatile per valutare il funzionamento degli apparecchi. Fino a che non sarà pronto procedere come segue. La procedura è identica sia per l'EMDEX II sia per l'EMDEX lite.

Scegliere un apparecchio che possa essere acceso e spento molte volte sempre nelle stesse condizioni (es. una lampada).

Accendere l'EMDEX e portarlo ad una distanza a cui corrisponde un campo di 0,2 microtesla.

1. Annotare con precisione la distanza e la posizione.
2. Ruotare l'apparecchio di 90 gradi e ripetere la lettura annotandola.
3. Ruotare di altri 90 gradi e ripetere la lettura annotandola.

Allontanare l'apparecchio fino ad una distanza corrispondente a un campo di 0,1 microtesla.

Ripetere la procedura da 1 a 3.

Ripetendo con precisione la procedura, l'apparecchio deve dare gli stessi risultati. Se si riscontrano malfunzionamenti avvisare immediatamente il responsabile dell'U.O. SETIL o il laboratorio di fisica di riferimento.

**Allegato 16 Procedure per il salvataggio dei dati (in preparazione)**

## Allegato 17 Modello di lettera per la richiesta degli elenchi degli iscritti al SSN

La lettera corrisponde a quella utilizzata in Piemonte

Indirizzi .....

data

**Oggetto:** Richiesta di estrazione campionaria dall'archivio degli iscritti al SSN per il progetto nazionale SETIL

Il progetto SETIL (Studio epidemiologico multicentrico italiano sull'eziologia dei tumori del sistema linfopoietico e dei neuroblastomi nel bambino) è una indagine epidemiologica che si svolge in più regioni italiane per approfondire le conoscenze sulle cause di alcune tra le più frequenti patologie tumorali nell'infanzia.

Lo studio SETIL mira a valutare l'associazione tra i tumori del sistema linfopoietico e neuroblastomi nel bambino e l'esposizione ad agenti fisici e chimici quali i campi elettromagnetici, le radiazioni gamma del fondo ambientale, il fumo passivo, l'inquinamento da traffico ed i solventi. Inoltre lo studio valuterà l'associazione con altri fattori, quali l'esposizione ad agenti infettivi, il lavoro dei genitori, alcuni aspetti della dieta e la familiarità per neoplasie. Per tutti queste esposizioni esistono riferimenti nella letteratura scientifica e si rinvia alla descrizione dello studio (allegato 1) per maggiori informazioni in proposito. Il campo magnetico e le radiazioni gamma saranno misurati nell'abitazione dei soggetti inclusi nello studio, le restanti informazioni saranno raccolte con un questionario.

Lo studio è stato approvato in data Coordinamento Tecnico Interregionale per la Prevenzione che si tenne a Roma il 4 e 5 marzo 1998 e fa parte dei programmi di lavoro del Centro di Riferimento Regionale per l'Epidemiologia e la Prevenzione Oncologica, definito con Delibere della Giunta Regionale 67-47036 del 16.6.95 e 146-21631 del 4.8.97. Questo studio risponde alle indicazioni contenute nel Piano Sanitario Nazionale 1998-2000 che segnala nell'Obiettivo III – Migliorare il Contesto Ambientale – la carenza di informazioni sulla stima del rischio di tumori potenzialmente attribuibili all'inquinamento (p.38) e la necessità di intensificare la ricerca scientifica nel settore delle radiazioni non ionizzanti, soprattutto per gli effetti a lungo termine. Infine lo studio risponde alle necessità di migliore precisazione dei rischi connessi alla esposizione a radiofrequenze evidenziata nel Decreto del Ministero dell'Ambiente 10.9.98 n 381 e nel testo di legge quadro sulla regolamentazione della esposizione a Campi Elettromagnetici in discussione in Parlamento.

Lo studio riguarderà tutti i bambini sotto i 10 anni affetti da leucemia, linfoma o neuroblastoma ed un campione casuale dei bambini (sani) residenti nelle regioni incluse nell'indagine. Secondo il protocollo dello studio, il campione di controllo dovrà essere estratto casualmente dagli archivi degli iscritti al SSN, in modo da rappresentare i livelli di esposizione della popolazione nella fascia di età di interesse. Per i criteri di estrazione del campione si rinvia all'allegato 2.

Le informazioni richieste (dati anagrafici, residenza, numero di iscrizione al SSN, data di iscrizione e scelta più recente) non sono classificabili come 'dati sensibili' ai sensi della legge 675/96 e successive modificazioni.

La richiesta di consenso agli interessati non si applica in quanto vi è manifesta sproporzione tra le informazioni richieste e la necessità di informare tutti gli iscritti al SSN. Inoltre le finalità rientrano tra quelle indicate nell'Autorizzazione 2/1998 del Garante per la Tutela Rispetto al Trattamento dei Dati Personali (Garante) che autorizza gli organismi sanitari pubblici a trattare dati idonei a rivelare lo stato di salute in assenza del consenso quando il trattamento sia finalizzato alla tutela dell'incolumità fisica e della salute di un terzo o della collettività (allegato 3). Ritengo che questo si applichi a maggior ragione anche a dati non sensibili quando il trattamento sia ugualmente rivolto alla tutela della collettività. Allego anche, perché riguarda un problema affine, un comunicato stampa del garante del 8.1.99 (allegato 4) che precisa come le anagrafi comunali siano tenute a comunicare alle ASL gli elenchi anagrafici per scopi inerenti lo screening e le indagini finalizzate alla prevenzione ed alla lotta ai tumori.

Preciso che il reponsabile del trattamento dei dati sono io stesso e che è in corso la notifica al Garante. Il trattamento è autorizzato dal Garante in via provvisoria fino al 30.9.1999 con provvedimento n 2/1998 per le motivazioni sopra evidenziate (delibera istitutiva del CPO-Piemonte e finalità di tutela della salute della collettività). I dati saranno conservati in locali chiusi a chiave presso l'U.O.A.D.U Epidemiologia dei Tumori dell'A.O.San Giovanni Battista di Torino e saranno utilizzati solo per lo studio SETIL. Il trattamento è conforme alle regole indicate nel 'Codice Etico e di Comportamento per garantire la Tutela dei Dati Personali nell'Ambito dei Registri Tumori'.

Mi permetto di segnalare che si tratta di una richiesta urgente, poiché questi dati sono indispensabili per l'avvio dell'indagine.

Resto pertanto in attesa di una cortese risposta, che mi auguro positiva, e sono a disposizione per fornire ogni chiarimento sullo studio e sulla partecipazione

Distinti saluti

Dr. Corrado Magnani  
Servizio Universitario di Epidemiologia dei Tumori  
A.O. San Giovanni Battista di Torino  
Coordinatore nazionale studio SETIL

Allegati:

Sintesi del protocollo

Schema dei dati richiesti

Autorizzazione del Garante

Comunicato stampa del Garante

## Schema dei dati richiesti

Si richiede la fornitura, a vostra scelta, di un campione casuale semplice del 10% degli iscritti al SSN oppure dell'elenco esaustivo, se per voi è più conveniente, che presentano queste caratteristiche:

1. Residenza in Piemonte
2. data di nascita successiva al 1.1.1987.

Per ciascuno dei soggetti l'elenco delle variabili dovrà comprendere:

1. Cognome e nome
2. Codice di iscrizione al SSN
3. Data di nascita
4. Sesso
5. USL di competenza
6. Comune di residenza
7. Data di iscrizione al SSN e data di scelta del medico attuale.

Saremo grati per la fornitura anche delle seguenti informazioni, se disponibili e compatibili con la richiesta di dati NON SENSIBILI

1. Codice del medico di base
2. Comune di nascita

I dati dovranno essere forniti su supporto magnetico ed in formato ASCII, salvo diverse indicazioni comunicate da parte vostra prima dell'invio dei dati.

### **Provvedimento 30.9.1998 del Garante**

Autorizzazione n.2/1998 al trattamento dei dati idonei a rivelare lo stato di salute e la vita sessuale

Publicato sulla Gazzetta Ufficiale del 1.10.98. Può essere ottenuto via INTERNET dal sito WWW.PRIVACY.IT

### **Garante per la protezione dei dati personali COMUNICATO STAMPA**

**LOTTA AI TUMORI: I COMUNI DEVONO COMUNICARE GLI ELENCHI ANAGRAFICI ALLE ASL CHE NE FACCIANO RICHIESTA**

Un'Azienda sanitaria locale può ottenere dai Comuni gli elenchi anagrafici aggiornati della popolazione se deve effettuare screening ed indagini finalizzate alla prevenzione ed alla lotta ai tumori.

Lo ha stabilito il Garante rispondendo ad un quesito posto da una Prefettura. L'Autorità ha confermato ancora una volta che la divulgazione dei dati personali da parte di un'amministrazione pubblica ad altri soggetti pubblici può essere effettuata in base a due previsioni contenute nella legge 675/96: quando tale operazione sia espressamente prevista da specifiche norme di legge o di regolamento o qualora la divulgazione sia comunque necessaria per lo svolgimento di funzioni istituzionali.

Ovviamente, in tutte queste ipotesi, i dati personali devono essere utilizzati soltanto per i fini per i quali sono stati raccolti e devono essere adeguatamente custoditi.

Nel caso particolare, la norma specifica che consente la divulgazione dei dati è contenuta nella disciplina sugli atti anagrafici che prevede la possibilità per l'ufficiale dell'anagrafe di rilasciare, anche periodicamente, elenchi di iscritti nell'anagrafe della popolazione residente alle amministrazioni pubbliche che ne facciano richiesta "per esclusivo uso di pubblica utilità".

L'effettuazione di screening dei tumori relativamente alla popolazione di un determinato territorio riveste tale carattere di pubblica utilità e, pertanto, nulla osta a che i Comuni possano trasmettere alle ASL che ne abbiano necessità i dati anagrafici richiesti.

8.1.1999

**Allegato 18 Parere della Commissione Etica della Regione Piemonte**

Sarà distribuito appena possibile trasferirlo su supporto magnetico. Nel frattempo è disponibile a richiesta.

**Allegato 19 Associazione Italiana Registri Tumori Codice di autodisciplina per garantire la riservatezza dei dati personali**

Sarà distribuito appena possibile trasferirlo su supporto magnetico. Nel frattempo è disponibile a richiesta.