

## I fattori causali documentati o sospetti nell'eziologia dei tumori infantili

### Documented and suspected risk factors for childhood cancer aetiology

Corrado Magnani,<sup>1</sup> Lucia Miligi,<sup>2</sup> Stefano Parodi<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Unità di epidemiologia dei tumori, Dipartimento di medicina traslazionale, Università del Piemonte Orientale e CPO Piemonte, Novara

<sup>2</sup> SS di epidemiologia dell'ambiente e del lavoro, Istituto per lo studio e la prevenzione oncologica (ISPO), Firenze

<sup>3</sup> Istituto di elettronica e di ingegneria dell'informazione e delle telecomunicazioni, Consiglio nazionale delle ricerche, Genova

**Corrispondenza:** Lucia Miligi; l.miligi@ispo.toscana.it

#### RIASSUNTO

Il presente articolo illustra un aggiornamento sui fattori di rischio per i tumori infantili basato su precedenti rassegne pubblicate su *Epidemiologia&Prevenzione* e sulle valutazioni delle monografie dell'Agencia internazionale per la ricerca sul cancro (IARC). Evidenze certe di cancerogenicità sono disponibili per le radiazioni ionizzanti sia nel bambino sia nell'adulto. Inoltre, sono disponibili dati relativi ai tumori infantili per alcuni agenti valutati con evidenze certe di cancerogenicità, quali fumo di tabacco, solventi e altri agenti chimici, alcune esposizioni lavorative dei genitori e alcuni virus (virus dell'immunodeficienza umana – HIV, virus di Epstein-Barr – EBV). Le evidenze di associazione con i tumori infantili sono incerte per molti dei possibili fattori considerati in let-

teratura, ma le indicazioni disponibili consentono comunque di adottare un atteggiamento prudenziale di riduzione dell'esposizione. Le evidenze disponibili possono fornire un supporto utile per la valutazione della possibile relazione causale di cluster di malattia.

**Parole chiave:** tumori infantili, cancerogeno, radiazioni ionizzanti e non ionizzanti, agenti chimici, agenti biologici

#### ABSTRACT

We present an updated summary on risk factors for childhood malignancies, following to previous reviews published on *Epidemiologia&Prevenzione* and largely based on the monographs of the International Agency for Research on Can-

cer (IARC). Ionizing radiations are certain carcinogens, with evidence in humans, from studies both on children and on adults. Evidence specifically regarding childhood cancers is available also for other carcinogens, such as tobacco smoking, some solvents, some occupational activities of parents, and some viruses (HIV and EBV). For most carcinogens, information specifically regarding childhood cancer risks is limited, but it is enough to suggest the reduction of exposure, according to a precautionary approach. Available evidence can be helpful in evaluating reports of possible clusters of disease and the association with putative causes.

**Keywords:** childhood cancers, carcinogenic, ionizing and non-ionizing radiations, chemical agents, biological agents

#### INTRODUZIONE

Con la presente trattazione intendiamo fornire una sintesi delle attuali conoscenze su cause e fattori di rischio esogeni per i tumori di bambini e adolescenti, che possa costituire un supporto utile per valutare la segnalazione di eventuali cluster di patologia. Base di questo lavoro è la rassegna di Pisani et al. pubblicata su *Epidemiologia&Prevenzione* nel 2013,<sup>1</sup> aggiornata in particolare con i risultati dello Studio epidemiologico multicentrico italiano sull'eziologia dei tumori del sistema linfoemopoietico e dei neuroblastomi nel bambino (SETIL)<sup>2</sup> e del Childhood Leukemia International Consortium (CLIC).<sup>3</sup> Nel presente articolo riferiamo la valutazione di causalità alle monografie dell'Agencia internazionale per la ricerca sul cancro (IARC) ([monographs.iarc.fr/ENG/Preamble/index.php](http://monographs.iarc.fr/ENG/Preamble/index.php)), in particolare quando la valutazione fa riferimento specificamente all'esposizione nei bambini.

#### RADIAZIONI IONIZZANTI

L'esposizione a radiazioni ionizzanti causa leucemie e tumori solidi in adulti e bambini. Il rischio dipende da vari parametri: dose cumulativa, frazionamento, tipo di radiazioni, età all'esposizione e altri.<sup>4,5</sup> Nella coorte dei bambini esposti alla bomba atomica di Hiroshima l'incidenza di leucemie ha mostrato un picco intorno a 6-8 anni dall'esposizione, calando successivamente. L'incidenza di tumori solidi ha iniziato ad aumentare dopo una latenza maggiore, ma l'eccesso di rischio persiste per decenni ed è maggiore per i soggetti più giovani.<sup>5</sup> Altri casi di esposizione includono gli incidenti in centrali nucleari e il *fall-out* dei test nucleari.<sup>5</sup> Lo studio ECLIS<sup>6</sup> non ha osservato aumenti di incidenza di leucemie e linfomi in età pediatrica nei cinque anni dall'incidente di Chernobyl (Ucraina), mentre nei bambini residenti nell'area contaminata sono aumentati i tumori della tiroide.<sup>7</sup> Mancano ancora dati sui possibili effetti del disastro di Fukushima (Giappone).<sup>8</sup> Analisi ecologiche di popolazioni interessate da contaminazione ambientale da test nucleari non hanno riportato aumenti della frequenza di leucemie infantili.<sup>9</sup>

Vari studi sono stati condotti sui possibili effetti delle centrali nucleari per la produzione di energia elettrica in condizioni di normale funzionamento. Eccessi di leucemie pediatriche nelle popolazioni residenti nelle vicinanze sono stati osservati negli Stati Uniti,<sup>10</sup> in Francia,<sup>11</sup> Germania<sup>12</sup> e Canada,<sup>13</sup> ma non in Finlandia,<sup>14</sup> Svezia,<sup>15</sup> Gran Bretagna<sup>16</sup> e Italia.<sup>17</sup> L'aggiornamento al 2006 dello studio della popolazione residente nei dintorni della centrale di Sellafield (Inghilterra) non ha più osservato un aumento della frequenza di leucemie o tumori,<sup>18</sup> riportato in studi precedenti.<sup>19</sup> Il rischio di neoplasia è aumentato in conseguenza di trattamenti radioterapici.<sup>20</sup> Per quanto riguarda l'associazione con le radiografie a scopo diagnostico, la IARC<sup>5</sup> conclude che «c'è sostanziale evidenza che suggerisce un'associazione causale fra esposizione a radiazioni di origine diagnostica nel feto e tumori infantili. Tale evidenza indica che l'aumento di rischio dovuto a esposizione a radiazioni *in utero* comincia nell'infanzia e persiste a lungo nell'età adulta». Da una parte, l'esposizione si è ridotta per la maggiore consapevolezza del rischio e per l'uso di metodiche a minore intensità di radiazioni, dall'altro è aumentata complessivamente la frequenza di esami radiologici e sono state introdotte nuove tecniche (TAC) che causano una maggiore esposizione rispetto alle immagini radiologiche standard.<sup>21</sup> Le agenzie governative specializzate sono coerenti nello stimare che il 90% dell'esposizione individuale media è dovuta alla somma di radiazioni naturali e per scopo sanitario; le altre fonti spiegano meno del 5% dell'esposizione media in una popolazione generale.<sup>5,22</sup> L'ordine di grandezza della proporzione di tumori infantili che potrebbe essere associata a radiazioni diagnostiche in gravidanza in Italia si può stimare sulla base dello studio SETIL.<sup>2</sup> Nel gruppo di controllo, su 1.044 madri intervistate 27 hanno riportato esami radiografici in gravidanza (2,6%), di questi solo uno ha interessato l'addome (0,5%). Data la rarità dell'esposizione, assumendo che il rischio relativo di 5 osservato in uno studio sul rhabdomyosarcoma<sup>23</sup> valga per tutte le neoplasie, questo fattore spiegherebbe meno del 10% dell'incidenza di tumori pediatrici.

### **CAMPI ELETTRICI E MAGNETICI (EMF) A FREQUENZA ESTREMAMENTE BASSA (ELF) E A RADIOFREQUENZA (RF)**

Le evidenze sul rischio di leucemie infantili dopo esposizione a campi magnetici ELF (50Hz in Europa) sono riassunte in tre analisi *pooled* di studi caso-controllo.<sup>24-26</sup> Tutti gli studi hanno considerato esposizioni abitative e stime dell'esposizione prolungata. Le prime due analisi indicano un aumento di rischio per esposizioni a livelli di campo magnetico ELF superiori rispettivamente a 0,4<sup>24</sup> e 0,3<sup>25</sup> microTesla ( $\mu$ T), con *odds ratio* (OR) rispettivamente di 2,0 e 1,7. Il terzo studio,<sup>26</sup> che include sette studi pubblicati successivamente, riporta un OR di 1,4 statisticamente non significativo per esposizioni superiori a 0,3  $\mu$ T. Data la bassa adesione a misure ambientali domestiche, non si possono escludere *bias* di selezione e confondimento residuo e non si possono trarre conclusioni definitive sulla natura causale dell'associazione. Lo studio italiano SETIL non ha osservato incrementi del rischio associati all'esposizione a campo magnetico ELF a livelli superiori a 0,2  $\mu$ T per leucemie<sup>27</sup> e neuroblastoma.<sup>28</sup> Nella popolazione generale l'esposizione a livelli elevati di campi ELF è rara: la proporzione di controlli in età 0-10 anni esposta a livelli medi di 0,2  $\mu$ T o superiori (media geometrica) è risultata di 2,7%.<sup>2</sup>

La IARC<sup>29</sup> ha valutato con «evidenza limitata» (gruppo 2B) l'associazione tra campi magnetici a bassa frequenza e leucemia nei bambini. Per quanto riguarda altre neoplasie, l'evidenza è inadeguata (gruppo 3). Assumendo in via cautelativa che i rischi relativi misurati nelle metanalisi siano causati da esposizione a EMF, in Italia la proporzione di casi spiegata sarebbe inferiore al 5%, come nella maggior parte dei Paesi occidentali.<sup>30</sup> Nell'incertezza, fonti persistenti d'esposizione d'intensità superiore a 0,3  $\mu$ T negli ambienti di vita dovrebbero comunque essere eliminate.

Relativamente all'esposizione a campo elettromagnetico a RF causata da radiotrasmittitori, sono stati segnalati eccessi di incidenza di tumori infantili nelle vicinanze di dispositivi di potenza elevata,<sup>31-35</sup> ma gli studi di approfondimento sono risultati negativi.<sup>36-40</sup>

Per quanto riguarda l'esposizione a telefoni cellulari in età infantile/adolescenziale, il progetto CEFALO non ha mostrato complessivamente un aumento di rischio tra chi ha usato regolarmente il cellulare, anche se in un'analisi limitata a un sottogruppo si osserva un aumento del rischio con l'aumento della latenza dall'inizio dell'uso, ma non con la frequenza.<sup>41</sup> È in corso in Europa lo studio caso-controllo MOBI-Kids sui tumori cerebrali infantili e dell'adolescenza.<sup>42</sup>

Per quanto riguarda l'esposizione a campi elettromagnetici a RF, la IARC ha concluso con un giudizio di evidenza limitata di cancerogenicità per l'uomo (gruppo 2B), basata in particolare sugli studi epidemiologici sull'uso di telefoni cellulari e rischio di tumori cerebrali.<sup>43</sup> Un atteggiamento precauzionale e pragmatico raccomanda l'uso contenuto e con l'auricolare, limitando l'uso dei telefoni cellulari da parte dei bambini alle rare situazioni di reale necessità.

Per i campi elettromagnetici a RF, le norme italiane in vigore stabiliscono il limite di esposizione di 20 V/m e, all'interno di edifici adibiti a permanenze non inferiori a quattro ore gior-

liere, il limite di attenzione di 6 V/m (DPCM 08.07.2003), valori inferiori ai limiti indicati dalla International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection (ICNIRP).<sup>44</sup>

### **ESPOSIZIONE A FUMO DI TABACCO**

Il fumo di tabacco è l'agente responsabile del maggior numero di casi di tumore nei Paesi industrializzati e l'abitudine al fumo dei genitori è la principale fonte di esposizione dei bambini. L'esposizione diretta e indiretta a fumo di tabacco causa patologie respiratorie e cardiovascolari.

L'effetto del fumo di tabacco sul rischio di tumore nei bambini è stato valutato in diversi studi, soprattutto di tipo caso-controllo. La recente rivalutazione IARC<sup>45</sup> si avvale di studi di buona qualità pubblicati dal 2002 e conclude con «sufficiente evidenza» che il fumo passivo causi epatoblastomi nei bambini e con «limitata evidenza» che causi leucemie. Per altri tipi di neoplasie si conferma l'eterogeneità dei risultati. Considerando gli studi successivi, il fumo paterno è risultato associato alla leucemia infantile (sia leucemia linfatica acuta – LLA, sia leucemia non linfatica acuta – LnLA) nello studio di Orsi et al.<sup>48</sup>

Lo studio SETIL ha indagato l'effetto del fumo dei genitori e dell'esposizione a fumo passivo relativamente alle LLA,<sup>46</sup> alle LnLA<sup>47</sup> e al neuroblastoma.<sup>28</sup> Per quanto riguarda la LLA e il neuroblastoma, non è stata trovata associazione con il fumo dei genitori,<sup>28,46</sup> mentre per le LnLA è stato osservato un aumento del rischio con il fumo paterno.<sup>47</sup> Per entrambi i tipi di leucemia è stato osservato anche un aumento del rischio con l'esposizione del bambino o della madre a fumo passivo.

### **CONSUMO DI ALCOL**

In una metanalisi di 21 studi<sup>49</sup> il consumo di alcol in gravidanza è risultato associato al rischio di leucemia mieloide nel bambino, ma non di altre leucemie. Il ruolo causale del consumo materno di alcol per la LnLA è emerso anche nello studio di Orsi et al.<sup>48</sup> La IARC valuta come «cancerogeno certo» (gruppo 1) l'alcol etilico, ma ritiene inconsistente l'evidenza di una relazione fra consumo materno abituale di bevande alcoliche prima del concepimento e neoplasie del sistema emolinfopoietico nei bambini.

### **ESPOSIZIONE AD AGENTI CHIMICI**

Gli studi sull'effetto dell'esposizione a inquinanti ambientali nei bambini si basano soprattutto su indicatori indiretti, come l'occupazione dei genitori o il luogo di residenza. Per esempio, vivere in una zona agricola è stato spesso utilizzato come surrogato per l'esposizione a pesticidi, mentre vivere in una zona urbana come surrogato per l'esposizione a idrocarburi e a gas di scarico di motori diesel. Gli studi che hanno potuto misurare in modo diretto e specifico l'esposizione nei bambini sono rari.

### **ESPOSIZIONE OCCUPAZIONALE DEI GENITORI A SOLVENTI, IDROCARBURI E GAS DI SCARICO**

L'esposizione occupazionale a solventi e/o vernici è stata studiata soprattutto in relazione a leucemie e linfomi. Una *review* ristretta a studi pubblicati dopo il 1998, ritenuti più validi metodologicamente, ha osservato un'associazione fra linfomi non Hodgkin ed esposizione dei genitori a solventi.<sup>50</sup> Lo studio SE-

TIL ha applicato la metodologia dell'*expert assessment* dell'esposizione dei genitori a partire dalle informazioni raccolte tramite intervista<sup>51</sup> e ha osservato un aumento del rischio di leucemia per i figli di madri con esposizione lavorativa, in particolare prima del concepimento, a solventi alifatici e aromatici e di padri con esposizione a gas di scarico diesel, oli minerali e piombo, nonché un aumento del rischio di linfoma non Hodgkin con l'esposizione paterna a solventi ossigenati e gas di scarico.<sup>51</sup>

Uno studio australiano ha osservato in particolare incrementi di rischio per LLA ed esposizione dei genitori a gas di scarico.<sup>52</sup> Peraltro l'analisi *pooled* condotta nell'ambito del consorzio CLIC non ha riportato un aumento del rischio di leucemia tra i figli di persone con esposizione lavorativa a vernici.<sup>53</sup> Un grande studio caso-controllo aveva osservato un aumentato rischio di neuroblastoma in bambini il cui padre era esposto a idrocarburi sul luogo di lavoro.<sup>54</sup> Lo studio SETIL ha osservato un aumento del rischio di neuroblastoma dopo esposizione materna a solventi.<sup>28</sup> Circa i tumori cerebrali sono disponibili i risultati di due recenti studi: l'analisi *pooled* di tre studi europei sui tumori del sistema nervoso centrale (SNC) ed esposizione paterna a idrocarburi policiclici aromatici ha osservato un incremento non significativo del rischio,<sup>55</sup> mentre un recente studio caso-controllo condotto in Australia ha riportato un incremento di rischio al limite della significatività statistica per esposizione materna a solventi clorurati ed esposizione paterna a solventi aromatici.<sup>56</sup>

La IARC ha valutato con «evidenza limitata» l'associazione causale fra leucemia nel bambino ed esposizione della madre a vernici, nel pre-concepimento e durante la gravidanza.<sup>57</sup> I risultati sono ritenuti più omogenei per la leucemia mieloide, coerenti con la relazione fra benzene e leucemie mieloidi nell'adulto.

### **INQUINAMENTO DA TRAFFICO**

La IARC ha classificato i gas di scarico di motori a benzina e diesel come possibili cancerogeni per l'uomo;<sup>58</sup> il nesso causale è stato stabilito per il tumore del polmone nell'adulto. I gas di scarico sono miscele complesse che contengono anche idrocarburi policiclici aromatici, ossidi d'azoto, solventi organici, benzene e formaldeide.

Nei bambini è ben stabilita un'associazione fra particolato atmosferico, come indicatore di inquinamento da traffico, e bronchite cronica, infezioni respiratorie e patologia asmatica.<sup>59</sup> Gli studi su esposizione infantile a gas di scarico e neoplasie pediatriche, invece, non sono coerenti: Raaschou-Nielsen et al.<sup>60</sup> non hanno osservato associazione e hanno segnalato un possibile *bias* di pubblicazione. Amigou et al.<sup>61</sup> hanno, invece, osservato un'associazione con le leucemie. Le analisi di SETIL sono state condotte con la georeferenziazione delle abitazioni e con il calcolo di indicatori della distanza da strade ad alto traffico e di stime modellistiche dell'inquinamento da NOx e altri inquinanti: per nessuno di tali indicatori sono state osservate variazioni statisticamente significative del rischio di leucemia.<sup>62</sup>

### **PESTICIDI ED ESPOSIZIONI ASSOCIATE ALL'AGRICOLTURA**

Con il termine pesticidi si indica una varietà di sostanze utilizzate per proteggere le colture dai danni provocati da insetti, batteri, funghi e piante infestanti. L'esposizione dei bambini è dif-

ficilmente valutabile e i *proxy* più usati sono il luogo di residenza o l'occupazione dei genitori. I bambini possono essere esposti a pesticidi perché:

- vivono vicino a una fattoria;
- l'esposizione può essere portata dagli stessi parenti attraverso i vestiti e i dispositivi utilizzati in agricoltura;
- i pesticidi sono usati in ambiente domestico, orti o giardini;
- ingeriscono bevande o alimenti contaminati.

La rassegna di Zahm e Ward<sup>63</sup> ha osservato un aumento del rischio di leucemia infantile, tumori cerebrali, neuroblastoma, linfoma non Hodgkin, tumore di Wilms e sarcoma di Ewing: gli autori osservano che, nonostante i numerosi studi condotti (perlopiù di tipo caso-controllo) siano limitati dalla mancanza di informazioni specifiche sui pesticidi, dal numero limitato di soggetti esposti o da possibili distorsioni dovuti al ricordo, l'entità dei rischi osservati è maggiore rispetto all'adulto, facendo presupporre una maggiore suscettibilità dei bambini. Una recente metanalisi degli studi condotti dal 1985 al 2008 su LLA ed esposizione dei genitori ha mostrato un rischio elevato e significativo per esposizione materna a pesticidi, ma non per l'esposizione paterna, anche se per alcune finestre temporali e per alcune categorie di biocidi si è osservato un aumento di rischio.<sup>64</sup> Una recente metanalisi su 38 studi caso-controllo e due studi di coorte ha messo in risalto un rischio aumentato di linfomi e leucemie per esposizione della madre e un aumento di tumori cerebrali per esposizione paterna; gli autori concludono che l'incidenza dei tumori infantili sembra essere associata a esposizione dei genitori, in particolare durante il periodo prenatale.<sup>65</sup> In ultimo, un recente studio del consorzio CLIC ha mostrato un rischio elevato e significativo per esposizione occupazionale, in particolare per la leucemia mieloide acuta ed esposizione materna in gravidanza; è stato anche osservato un lieve incremento di rischio di LLA per esposizione paterna nel periodo del concepimento.<sup>66</sup>

Per quanto riguarda l'esposizione residenziale, una revisione degli studi condotti tra il 1987 e il 2009 ha messo in evidenza un rischio elevato di LLA soprattutto per esposizioni a insetticidi.<sup>67</sup> Anche la metanalisi di Van Maele-Fabry et al.<sup>64</sup> ha rilevato un rischio maggiore di leucemie infantili per esposizione residenziale a pesticidi ed erbicidi in gravidanza.

Nel complesso, la letteratura epidemiologica suggerisce un aumentato rischio di diverse neoplasie pediatriche con esposizione dei genitori o esposizione residenziale a pesticidi, anche se i numerosi studi condotti sono limitati dalla difficoltà di definire un'esposizione così complessa.

### **N-NITROSO COMPOSTI (NOC)**

Le fonti di esposizione a NOC per l'uomo sono molte e varie: fumo di tabacco, alimenti, medicinali e sostanze chimiche in agricoltura. Si possono, inoltre, formare nel corpo umano, per esempio nel metabolismo di nitrati e nitriti presenti in molti alimenti. Stimare una misura dell'esposizione a NOC è, quindi, molto difficile, così come è difficile stabilire le fonti d'esposizione principali da valutare in studi epidemiologici. Molti studi hanno concentrato l'attenzione sulle abitudini alimentari delle madri e sul consumo di carni rosse e salumi, e sono stati riassunti ed esaminati in due rassegne: la prima su tutti i tumori,<sup>68</sup> la se-

conda sui tumori del SNC.<sup>69</sup> Entrambe non escludono un nesso causale, ma i noti problemi di *bias* e confondimento e la misura molto indiretta e parziale dell'esposizione non permettono di trarre conclusioni definitive. La IARC ha considerato diversi NOC, ma solo per pochi erano disponibili evidenze sufficienti per una classificazione. In particolare è stata considerata con «evidenza sufficiente di cancerogenicità» la miscela di N-Nitrosomnicotina (NNN) e 4-(N-Nitrosomethylamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone (NNK), presente nel fumo di tabacco,<sup>45</sup> mentre sono state considerate con «evidenza limitata» (gruppo 2A) la N-Nitrosodietilamina e la N-Nitrosodimetilamina.<sup>70</sup>

### CAUSE INFETTIVE

Alcuni agenti infettivi sono causa di tumori nell'uomo, con una proporzione attribuibile di circa il 7% di tutti i tumori maligni nei Paesi sviluppati, considerando tutte le età.<sup>71</sup> Relativamente ai tumori pediatrici, la IARC valuta sufficiente l'evidenza di cancerogenicità per il virus di Epstein-Barr (EBV) e per il virus dell'epatite B e C (HBV e HCV).<sup>72</sup> EBV causa la maggior parte dei linfomi di Burkitt in Africa e circa un quarto nei Paesi occidentali, circa un terzo dei linfomi di Hodgkin ed è implicato in praticamente tutti i carcinomi rinofaringei. L'infezione cronica da HBV e HCV, che causa cirrosi ed epatocarcinomi, è rara tra i bambini nei Paesi sviluppati, ma non si è a conoscenza di stime della frazione attribuibile. I bambini infetti da virus dell'immunodeficienza umana (HIV) hanno un maggior rischio di sviluppare tumori legati ad altre infezioni, quali il carcinoma epatocellulare e il sarcoma di Kaposi, e neoplasie del sistema emolinfopoietico.<sup>72</sup> Peraltro i trattamenti attuali prevengono efficacemente la trasmissione madre-figlio di HIV.<sup>73,74</sup>

Nessuno dei rimanenti patogeni valutati come cancerogeni per l'uomo dalla IARC<sup>72</sup> è stato associato specificamente a neoplasie pediatriche; tuttavia, molte osservazioni epidemiologiche suggeriscono che questa rimanga un'area di ricerca importante.

L'argomento è particolarmente rilevante per la LLA. Aspetti caratteristici dell'epidemiologia della malattia, quali il picco intorno ai 3-4 anni d'età, l'incidenza più elevata nei Paesi sviluppati e gli episodi di micro-epidemie (*cluster*), hanno portato a ipotizzare la relazione con agenti infettivi. La caratteristica distribuzione per età con picco tra 1 e 5 anni inizialmente era osservata nei Paesi sviluppati, ma attualmente appare anche dai registri di Paesi a reddito medio-alto.<sup>75,76</sup> L'incidenza più elevata nei Paesi ricchi ha suggerito l'ipotesi di un effetto negativo sul sistema immunitario di una bassa stimolazione da agenti infettivi in seguito ad alti livelli d'igiene. Il ruolo dello stato socioeconomico non è definito in modo univoco: all'interno di singoli Paesi, la classe socioeconomica non è associata in modo chiaro all'incidenza di leucemia e gli studi più recenti e di migliore qualità non trovano conferma di un gradiente socioeconomico del rischio.<sup>77</sup>

Nel 1988, Greaves formulò l'ipotesi di associazione tra la LLA e il ritardo dell'esposizione ad agenti infettivi nella vita del bambino per migliorate condizioni igieniche e riduzione di condizioni di affollamento nell'infanzia.<sup>78</sup> La relazione ipotizzata è complessa: la malattia sarebbe il risultato di una mutazione genetica che avviene durante il periodo prenatale, seguito da un effetto

promotore, che dipenderebbe da una risposta anomala del sistema immunitario a stimoli infettivi aspecifici. La natura clonale della LLA e la presenza già alla nascita di mutazioni clonali sono documentate.<sup>79</sup> Entrambe le condizioni non sono sufficienti a sviluppare la malattia, ma le osservazioni provano che esiste una forma di suscettibilità alla malattia già alla nascita. Un sistema immunitario immaturo a causa della mancanza di stimoli aumenterebbe la probabilità della risposta anomala, con sviluppo dei cloni cellulari mutati e, quindi, successivo sviluppo leucemico. Osservazioni epidemiologiche sono state interpretate come conferme dell'ipotesi di Greaves. Le osservazioni più recenti da metanalisi<sup>80</sup> e analisi *pooled*<sup>81</sup> confermano il ruolo protettivo della stimolazione immunitaria precoce. Tuttavia, esistono anche osservazioni discordanti. La possibilità che i risultati siano influenzati da *recall bias* è stata documentata nel grande studio inglese United Kingdom Childhood Cancer Study (UKCCS).<sup>82</sup> Studi più recenti che hanno preso in considerazione solo malattie infettive confermate da diagnosi medica hanno trovato che i casi di LLA hanno una maggiore incidenza di malattie infettive nel primo anno di vita e che l'aver fratelli maggiori o minori o il frequentare scuole d'infanzia non modificano il rischio di malattia.<sup>83,84</sup>

Kinlen ha, invece, ipotizzato una relazione diretta tra LLA e un virus specifico non identificato che darebbe luogo a episodi epidemici in particolari condizioni. L'ipotesi è di particolare rilevanza nel caso di *cluster* ed è stata formulata successivamente a due episodi di eccessi di leucemia dopo l'influsso massivo di nuovi residenti in zone rurali inizialmente poco popolate. Lo stesso autore ha documentato *cluster* simili dopo rapida urbanizzazione di aree precedentemente poco popolate.<sup>85</sup>

Alcuni tipi di virus appartenenti alle famiglie dell'Herpesvirus e del Poliomavirus umani sono stati proposti come possibili agenti eziologici per le leucemie, o direttamente o attraverso il meccanismo proposto da Greaves.<sup>86,87</sup> Gli studi di microbiologia volti a identificare un virus o altro fattore trasmissibile direttamente associato alla LLA sono stati negativi. Peraltro, è molto difficile identificare un agente patogeno probabilmente grandemente diffuso in una popolazione e che è causa di malattia solo in circostanze che si verificano raramente.

Altri tumori, in particolare i linfomi, potrebbero essere associati a ipotetici agenti infettivi.<sup>88,89</sup>

### FATTORI PROTETTIVI

L'analisi *pooled* dello studio CLIC ha confermato un effetto protettivo dell'allattamento al seno di durata superiore a 6 mesi.<sup>81</sup>

Uno studio ecologico in Ontario (Canada) ha trovato una riduzione del 60% nell'incidenza di neuroblastoma, ma nessuna variazione per la leucemia acuta o l'epatoblastoma<sup>90</sup> dopo l'avvio nel Paese di una politica per la messa in commercio di alimenti fortificati con acido folico. Uno studio caso-controllo svedese sui tumori cerebrali con stima individuale dell'uso di farmaci non ha trovato associazioni statisticamente significative.<sup>91</sup> In uno studio caso-controllo australiano il rischio di tumore cerebrale in bambini la cui madre aveva fatto uso di folati prima della gravidanza è risultato ridotto del 32%.<sup>92</sup> Una modesta riduzione del rischio di leucemia acuta è risultato dalla metanalisi di

cinque studi caso-controllo,<sup>93</sup> cui va aggiunto anche il risultato positivo dello studio ESCALE pubblicato successivamente.<sup>94</sup> La possibilità che la somministrazione di acido folico in gravidanza sia associata a una riduzione dell'incidenza di tumori embrionali di origine neuroectodermica andrebbe valutata in studi prospettici.

## CONCLUSIONI

Questa revisione della letteratura epidemiologica sui tumori infantili aggiorna la precedente rassegna di Pisani et al.<sup>1</sup> mantenendo i criteri di valutazione e mettendo in evidenza i fattori esterni che più spesso sono considerati nella valutazione di un *cluster*. Gli studi sui tumori infantili hanno trattato un ampio ventaglio di possibili fattori di rischio, ma per pochi si è giunti a conclusioni adeguate di relazione causale e questi spiegano una piccola proporzione dei casi incidenti. Questi limiti nelle conoscenze sono particolarmente critici quando devono essere valutati episodi di aumentata frequenza della malattia, che siano *trend* temporali, *cluster* localizzati o variazioni su scala geografica più ampia.

Gli interventi preventivi dovrebbero essere guidati dal principio di precauzione, con azioni volte a prevenire l'esposizione dei bambini qualora vi siano esposizioni documentate, anche se l'evidenza di relazione causale non è perfettamente soddisfacente.<sup>95,96</sup> Il principio di precauzione è stato richiamato nelle nuove

normative, per esempio quelle relative all'immissione sul mercato dei prodotti fitosanitari (regolamento CE 1107/2009) e quella sull'uso sostenibile dei pesticidi (D.Lgs. 150/2012), dove l'attenzione viene posta ai "gruppi vulnerabili", tra cui bambini e donne in gravidanza. La prevenzione dell'esposizione dei genitori, entrambi e anche prima della gravidanza, è essenziale e dovrebbe essere specificamente considerata nella normativa e nella valutazione dei rischi.

Dal punto di vista dell'interpretazione di andamenti epidemici dei tumori infantili, invece, è necessario limitare il giudizio causale ai fattori la cui relazione eziologica con i tumori infantili è sufficientemente dimostrata, considerando gli altri come suggerimenti per successivi sviluppi di indagine. A questo proposito è necessario armonizzare l'approccio metodologico allo studio di *cluster* per mettere in luce eventuali elementi eziologici comuni. L'adozione di un protocollo comune unito a sistemi di monitoraggio affidabili<sup>97</sup> permetterebbe di confrontare e anche di riunire in analisi comuni e di maggiore potenza statistica dati provenienti da episodi verificatisi in luoghi e tempi totalmente separati. Questo materiale sarà preziosissimo in futuro per verificare ipotesi eziologiche prodotte dal progredire delle conoscenze sulla malattia da altri settori della ricerca.

**Conflitti di interesse dichiarati:** nessuno.

## BIBLIOGRAFIA

- Pisani P, Parodi S, Magnani C. Causes and risk factors for childhood cancer. *Epidemiol Prev* 2013;37(1) Suppl 1:234-54.
- Magnani C, Mattioli S, Miligi L et al. SETIL: Italian multicentric epidemiological case-control study on risk factors for childhood leukaemia, non Hodgkin lymphoma and neuroblastoma: study population and prevalence of risk factors in Italy. *Ital J Pediatr* 2014;40(1):103.
- Metayer C, Milne E, Clavel J et al. The Childhood Leukemia International Consortium. *Cancer Epidemiol* 2013;37(3):336-47.
- IARC. *IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Volume 75. Ionizing radiation, Part 1: X-and gamma-radiation, and neutrons*. Lyon, IARC, 2000. Disponibile all'indirizzo: <https://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol75/mono75.pdf>
- IARC. *IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Radiation. Volume 100D: a review of human carcinogens*. Lyon, IARC, 2012. Disponibile all'indirizzo: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol100D/mono100D.pdf>
- Parkin DM, Clayton D, Black RJ et al. Childhood leukaemia in Europe after Chernobyl: 5 year follow-up. *Br J Cancer* 1996;73(8):1006-12.
- United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation (UNSCEAR). *Sources and effects of ionizing radiation: Report to the General Assembly with scientific annexes. Volume 2. Annex D*. New York, United Nations, 2011. Disponibile all'indirizzo: [http://www.unscear.org/docs/publications/2008/UNSCEAR\\_2008\\_Annex-D-CORR.pdf](http://www.unscear.org/docs/publications/2008/UNSCEAR_2008_Annex-D-CORR.pdf)
- Watanobe H, Furutani T, Nihei M et al. The thyroid status of children and adolescents in Fukushima Prefecture examined during 20-30 months after the Fukushima nuclear power plant disaster: a cross-sectional, observational study. *PLoS One* 2014;9(12):e113804.
- Wakeford R, Darby SC, Murphy MF. Temporal trends in childhood leukaemia incidence following exposure to radioactive fallout from atmospheric nuclear weapons testing. *Radiat Environ Biophys* 2010;49(2):213-27.
- Jablons S, Hrubec Z, Boice JD Jr. Cancer in populations living near nuclear facilities. A survey of mortality nationwide and incidence in two states. *JAMA* 1991;265(11):1403-08.
- Sermage-Faure C, Laurier D, Goujon-Bellec S et al. Childhood leukemia around French nuclear power plants – the Geocap study, 2002-2007. *Int J Cancer* 2012;131(5):E769-80.
- Spix C, Schmiedel S, Kaatsch P, Schulze-Rath R, Blettner M. Case-control study on childhood cancer in the vicinity of nuclear power plants in Germany 1980-2003. *Eur J Cancer* 2008;44(2):275-84.
- McLaughlin JR, Clarke EA, Nishri ED, Anderson TW. Childhood leukemia in the vicinity of Canadian nuclear facilities. *Cancer Causes Control* 1993;4(1):51-58.
- Heinävaara S, Toikkanen S, Pasanen K, Verkasalo PK, Kurttio P, Auvinen A. Cancer incidence in the vicinity of Finnish nuclear power plants: an emphasis on childhood leukemia. *Cancer Causes Control* 2010;21(4):587-95.
- Waller LA, Turnbull BW, Gustafsson G, Hjalmarsson U, Andersson B. Detection and assessment of clusters of disease: an application to nuclear power plant facilities and childhood leukaemia in Sweden. *Stat Med* 1995;14(1):3-16.
- Stather JW. Childhood leukaemia near nuclear sites: fourteenth report of the Committee on Medical Aspects of Radiation in the Environment (COMARE). *Radiat Prot Dosimetry* 2011;147(3):351-14.
- Mataloni F, Ancona C, Badaloni C et al. Cancer incidence and mortality in the cohort of residents close to the Italian nuclear power plants of Borgo Sabotino and Garigliano. *Epidemiol Prev* 2012;36(5):253-62.
- Bunch KJ, Vincent TJ, Black R et al. Updated investigations of cancer excesses in individuals born or resident in the vicinity of Sellafield and Dounreay. *Br J Cancer* 2014;111(9):1814-23.
- Bithell JF, Stone RA. On statistical methods for analysing the geographical distribution of cancer cases near nuclear installations. *J Epidemiol Community Health* 1989;43(1):79-85.
- Kumar S. Second malignant neoplasms following radiotherapy. *Int J Environ Res Public Health* 2012;9(12):4744-59.
- Brenner DJ, Hall EJ. Computed tomography – an increasing source of radiation exposure. *N Engl J Med* 2007;357(22):2277-84.
- United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation (UNSCEAR). *Sources and effects of ionizing radiation: Report to the General Assembly with scientific annexes. Volume 1. Annex A*. New York, United Nations, 2010. Disponibile all'indirizzo: <http://www.unscear.org/docs/reports/annexa.pdf>
- Grufferman S, Ruymann F, Ogrjanovic S, Erhardt EB, Maurer HM. Prenatal X-ray exposure and rhabdomyosarcoma in children: a report from the children's oncology group. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18(4):1271-76.
- Ahlbom A, Day N, Feychting M et al. A pooled analysis of magnetic fields and childhood leukaemia. *Br J Cancer* 2000;83(5):692-98.
- Greenland S, Sheppard AR, Kaune WT, Poole C, Kelsh MA. A pooled analysis of magnetic fields, wire codes, and childhood leukemia. Childhood Leukemia-EMF Study Group. *Epidemiology* 2000;11(6):624-34.
- Kheifets L, Ahlbom A, Crespi CM et al. Pooled analysis of recent studies on magnetic fields and childhood leukaemia. *Br J Cancer* 2010;103(7):1128-35. Erratum in: *Br J Cancer* 2011; 104(1):228.
- Salvan A, Ranucci A, Lagorio S, Magnani C; SETIL Research Group. Childhood leukemia and 50 Hz magnetic fields: findings from the Italian SETIL case-control study. *Int J Environ Res Public Health* 2015;12(2):2184-204.
- Parodi S, Merlo DF, Ranucci A et al. Risk of neuroblastoma, maternal characteristics and perinatal exposures: the SETIL study. *Cancer Epidemiol* 2014;38(6):686-94.

29. IRAC. *IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Volume 80. Non-Ionizing Radiation, Part 1: Static and Extremely Low-Frequency (ELF) Electric and Magnetic Fields*. Lyon, IARC, 2002. Disponibile all'indirizzo: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol80/>
30. Teepen JC, van Dijk JA. Impact of high electromagnetic field levels on childhood leukemia incidence. *Int J Cancer* 2012;131(4):769-78.
31. Maskarinec G, Cooper J, Swygert L. Investigation of increased incidence in childhood leukemia near radio towers in Hawaii: preliminary observations. *J Environ Pathol Toxicol Oncol* 1994;13(1):33-37.
32. Dolk H, Shaddick G, Walls P et al. Cancer incidence near radio and television transmitters in Great Britain. I. Sutton Coldfield transmitter. *Am J Epidemiol* 1997;145(1):1-9.
33. Hocking B, Gordon IR, Grain HL, Hatfield GH. Cancer incidence and mortality and proximity to TV towers. *Med J Aust* 1996;165(11-12):601-05.
34. Michelozzi P, Capon A, Kirchmayer U et al. Adult and childhood leukemia near a high-power radio station in Rome, Italy. *Am J Epidemiol* 2002;155(12):1096-103.
35. Dolk H, Elliott P, Shaddick G, Walls P, Thakrar B. Cancer incidence near radio and television transmitters in Great Britain. II. All high power transmitters. *Am J Epidemiol* 1997;145(1):10-17.
36. Ha M, Im H, Lee M et al. Radio-frequency radiation exposure from AM radio transmitters and childhood leukemia and brain cancer. *Am J Epidemiol* 2007;166(3):270-79.
37. Hocking B, Gordon I, Hatfield GE. Childhood leukaemia and TV towers revisited. *Aust N Z J Public Health* 1999;23(1):104-05.
38. McKenzie DR, Yin Y, Morrell S. Childhood incidence of acute lymphoblastic leukaemia and exposure to broadcast radiation in Sydney – a second look. *Aust N Z J Public Health* 1998;22(3) Suppl:360-67.
39. Cooper D, Hemming K, Saunders P. Re: "Cancer incidence near radio and television transmitters in Great Britain. I. Sutton Coldfield transmitter; II. All high power transmitters". *Am J Epidemiol* 2001;153(2):202-04.
40. Merzenich H, Schmiedel S, Bennack S et al. Childhood leukemia in relation to radio frequency electromagnetic fields in the vicinity of TV and radio broadcast transmitters. *Am J Epidemiol* 2008;168(10):1169-78.
41. Aydin D, Feychting M, Schüz J et al. Mobile phone use and brain tumors in children and adolescents: a multicenter case-control study. *J Natl Cancer Inst* 2011;103(16):1264-76.
42. Sadetzki S, Langer CE, Bruchim R et al. The MOBI-Kids Study Protocol: Challenges in Assessing Childhood and Adolescent Exposure to Electromagnetic Fields from Wireless Telecommunication Technologies and Possible Association with Brain Tumor Risk. *Front Public Health* 2014;2:124.
43. IARC. *IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Non-Ionizing Radiation, Part 2: Radiofrequency Electromagnetic Fields. Volume 102*. Lyon, IARC, 2013. Disponibile all'indirizzo: <https://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol102/mono102.pdf>
44. Guidelines for limiting exposures to time-varying electric, magnetic and electromagnetic fields (up to 300 GHz). *Health Phys* 1998;74(4):494-522. Erratum in: *Health Phys* 1998;75(4):442.
45. IARC. *IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Personal habits and indoor combustions. Volume 100E*. Lyon, IARC, 2012. Disponibile all'indirizzo: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol100E/mono100E.pdf>
46. Farioli A, Legittimo P, Mattioli S et al. Tobacco smoke and risk of childhood acute lymphoblastic leukemia: findings from the SETIL case-control study. *Cancer Causes Control* 2014;25(6):683-92.
47. Mattioli S, Farioli A, Legittimo P et al. Tobacco smoke and risk of childhood acute non-lymphocytic leukemia: findings from the SETIL study. *PLoS One* 2014;9(11):e111028.
48. Orsi L, Rudant J, Ajrouche R et al. Parental smoking, maternal alcohol, coffee and tea consumption during pregnancy, and childhood acute leukemia: the ESTELLE study. *Cancer Causes Control* 2015;26(7):1003-17.
49. Latino-Martel P, Chan DS, Druesne-Pecollo N, Barrandon E, Hercberg S, Norat T. Maternal alcohol consumption during pregnancy and risk of childhood leukemia: systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010;19(5):1238-60.
50. McNally RJ, Parker L. Environmental factors and childhood acute leukemias and lymphomas. *Leuk Lymphoma* 2006;47(4):583-98.
51. Miligi L, Benvenuti A, Mattioli S et al. Risk of childhood leukaemia and non-Hodgkin's lymphoma after parental occupational exposure to solvents and other industrial exposures: the SETIL Study. *Occup Environ Med* 2013;70(9):648-55.
52. Reid A, Glass DC, Bailey HD et al. Parental occupational exposure to exhausts, solvents, glues and paints, and risk of childhood leukemia. *Cancer Causes Control* 2011;22(11):1575-85.
53. Bailey HD, Fritschi L, Metayer C et al. Parental occupational paint exposure and risk of childhood leukemia in the offspring: findings from the Childhood Leukemia International Consortium. *Cancer Causes Control* 2014;25(10):1351-67.
54. Olshan AF, De Roos AJ, Teschke K et al. Neuroblastoma and parental occupation. *Cancer Causes Control* 1999;10(6):539-49.
55. Huoi C, Olsson A, Lightfoot T et al. Parental occupational exposure and risk of childhood central nervous system tumors: a pooled analysis of case-control studies from Germany, France, and the UK. *Cancer Causes Control* 2014;25(12):1603-13.
56. Peters S, Glass DC, Greenop KR et al. Childhood brain tumours: associations with parental occupational exposure to solvents. *Br J Cancer* 2014;111(5):998-1003.
57. IARC. *IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Chemical Agents and Related Occupations. Volume 100F*. Lyon, IARC, 2012. Disponibile all'indirizzo: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol100F/mono100F.pdf>
58. IARC. *IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Diesel and Gasoline Engine Exhausts and Some Nitroarenes. Volume 105*. Lyon, IARC, 2014. Disponibile all'indirizzo: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol105/mono105.pdf>
59. WHO. *Summary of Principles for Evaluating Health Risks in Children Associated with Exposure to Chemicals*. Geneva, WHO, 2011. Disponibile all'indirizzo: [http://www.who.int/cehl/health\\_risk\\_children.pdf](http://www.who.int/cehl/health_risk_children.pdf)
60. Raaschou-Nielsen O, Reynolds P. Air pollution and childhood cancer: a review of the epidemiological literature. *Int J Cancer* 2006;118(12):2920-29.
61. Amigou A, Sermage-Faure C, Orsi L et al. Road traffic and childhood leukemia: the ESCALE study (SFCE). *Environ Health Perspect* 2011;119(4):566-72.
62. Badaloni C, Ranucci A, Cesaroni G et al. Air pollution and childhood leukaemia: a nationwide case-control study in Italy. *Occup Environ Med* 2013;70(12):876-83.
63. Zahm SH, Ward MH. Pesticides and childhood cancer. *Environ Health Perspect* 1998;106 Suppl 3:893-908.
64. Van Maele-Fabry G, Lantin AC, Hoet P, Lison D. Childhood leukaemia and parental occupational exposure to pesticides: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Causes Control* 2010;21(6):787-809.
65. Vinson F, Merhi M, Baldi I, Raynal H, Gamet-Payrastra L. Exposure to pesticides and risk of childhood cancer: a meta-analysis of recent epidemiological studies. *Occup Environ Med* 2011;68(9):694-702.
66. Bailey HD, Fritschi L, Infante-Rivard C et al. Parental occupational pesticide exposure and the risk of childhood leukemia in the offspring: findings from the childhood leukemia international consortium. *Int J Cancer* 2014;135(9):2157-72.
67. Turner MC, Wigle D, Krewski D. Residential pesticides and childhood leukemia: a systematic review and meta-analysis. *Environ Health Perspect* 2010;118(1):33-41.
68. Blot WJ, Henderson BE, Boice JD Jr. Childhood cancer in relation to cured meat intake: review of the epidemiological evidence. *Nutr Cancer* 1999;34(1):111-18.
69. Dietrich M, Block G, Pogoda JM, Buffler P, Hecht S, Preston-Martin S. A review: dietary and endogenously formed N-nitroso compounds and risk of childhood brain tumors. *Cancer Causes Control* 2005;16(6):619-35.
70. IARC. *IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Overall Evaluations of Carcinogenicity: An Updating of IARC Monographs Volumes 1 to 42. Supplement 7*. Lyon, IARC, 1987. Disponibile all'indirizzo: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/suppl7/Suppl7.pdf>
71. de Martel C, Ferlay J, Franceschi S et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis. *Lancet Oncol* 2012;13(6):607-15.
72. IARC. *IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Biological Agents. Volume 100B*. Lyon, IARC, 2009.
73. Centro Operativo AIDS, HIV/AIDS infection in Italy. *Not Ist Super Sanita* 2011;24(5) Suppl 1:13-14.
74. Davis JA, Yawetz S. Management of HIV in the pregnant woman. *Clin Obstet Gynecol* 2012;55(2):531-40.
75. de Souza Reis R Sr, de Camargo B, de Oliveira Santos M, de Oliveira JM, Azevedo Silva F, Pombo-de-Oliveira MS. Childhood leukemia incidence in Brazil according to different geographical regions. *Pediatr Blood Cancer* 2011;56(1):58-64.
76. Pérez-Saldivar ML, Fajardo-Gutiérrez A, Bernáldez-Ríos R et al. Childhood acute leukemias are frequent in Mexico City: descriptive epidemiology. *BMC Cancer* 2011;11:355.
77. Poole C, Greenland S, Luettich C, Kelsey JL, Mezei G. Socioeconomic status and childhood leukaemia: a review. *Int J Epidemiol* 2006;35(2):370-84.
78. Greaves MF. Aetiology of acute leukaemia. *Lancet* 1997;349(9048):344-49.
79. Greaves MF, Wiemels J. Origins of chromosome translocations in childhood leukaemia. *Nat Rev Cancer* 2003;3(9):639-49.
80. Urayama KY, Ma X, Selvin S et al. Early life exposure to infections and risk of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Int J Cancer* 2011;128(7):1632-43.
81. Rudant J, Lightfoot T, Urayama KY et al. Childhood acute lymphoblastic leukemia and indicators of early immune stimulation: a Childhood Leukemia International Consortium study. *Am J Epidemiol* 2015;181(8):549-62.
82. Roman E, Simpson J, Ansell P, Lightfoot T, Smith A. Infectious proxies and childhood leukaemia: findings from the United Kingdom Childhood Cancer Study (UKCCS). *Blood Cells Mol Dis* 2009;42(2):126-28.
83. Chang JS, Tsai CR, Tsai YW, Wiemels JL. Medically diagnosed infections and risk of childhood leukaemia: a population-based case-control study. *Int J Epidemiol* 2012;41(4):1050-59.
84. Crouch S, Lightfoot T, Simpson J, Smith A, Ansell P, Roman E. Infectious illness in children subsequently diagnosed with acute lymphoblastic leukemia: modeling the trends from birth to diagnosis. *Am J Epidemiol* 2012;176(5):402-08.
85. Kinlen LJ. An examination, with a meta-analysis, of studies of childhood leukaemia in relation to population mixing. *Br J Cancer* 2012;107(7):1163-68.
86. zur Hausen H. Childhood leukemias and other hematopoietic malignancies: interdependence between an infectious event and chromosomal modifications. *Int J Cancer* 2009;125(8):1764-70.

87. Saddawi-Konefka R, Crawford JR. Chronic viral infection and primary central nervous system malignancy. *J Neuroimmune Pharmacol* 2010;5(3):387-403.
88. Crump C, Sundquist K, Sieh W, Winkleby MA, Sundquist J. Perinatal and family risk factors for Hodgkin lymphoma in childhood through young adulthood. *Am J Epidemiol* 2012;176(12):1147-58.
89. Crump C, Sundquist K, Sieh W, Winkleby MA, Sundquist J. Perinatal and family risk factors for non-Hodgkin lymphoma in early life: a Swedish national cohort study. *J Natl Cancer Inst* 2012;104(12):923-30.
90. French AE, Grant R, Weitzman S et al. Folic acid food fortification is associated with a decline in neuroblastoma. *Clin Pharmacol Ther* 2003;74(3):288-94.
91. Stålberg K, Haglund B, Strömberg B, Kieler H. Prenatal exposure to medicines and the risk of childhood brain tumor. *Cancer Epidemiol* 2010;34(4):400-04.
92. Milne E, Greenop KR, Bower C et al. Maternal use of folic acid and other supplements and risk of childhood brain tumors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2012;21(11):1933-41.
93. Milne E, Royle JA, Miller M et al. Maternal folate and other vitamin supplementation during pregnancy and risk of acute lymphoblastic leukemia in the offspring. *Int J Cancer* 2010;126(11):2690-99.
94. Amigou A, Rudant J, Orsi L et al. Folic acid supplementation, MTHFR and MTRR polymorphisms, and the risk of childhood leukemia: the ESCALE study (SFCE). *Cancer Causes Control* 2012;23(8):1265-77.
95. Lloyd-Smith M, Sheffield-Brotherton B. Children's environmental health: intergenerational equity in action – a civil society perspective. *Ann N Y Acad Sci* 2008;1140:190-200.
96. Wigle DT, Arbuckle TE, Walker M, Wade MG, Liu S, Krewski D. Environmental hazards: evidence for effects on child health. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev* 2007;10(1-2):3-39.
97. King WD, Darlington GA, Kreiger N, Fehrer G. Response of a cancer registry to reports of disease clusters. *Eur J Cancer* 1993;29A(10):1414-18.

