

## Revisione degli studi di cluster di leucemia infantile

### Literature review of childhood leukaemia cluster investigations

Manuela De Sario, Simona Vecchi, Patrizia Schifano, Paola Michelozzi

Dipartimento di epidemiologia del Servizio sanitario regionale, ASL Roma 1, Regione Lazio, Roma

Corrispondenza: Manuela De Sario; m.desario@deplazio.it

#### RIASSUNTO

Dalla prima segnalazione di un possibile cluster di leucemia infantile avvenuta nel 1963, molti studi hanno messo in evidenza la tendenza al clustering spaziale e/o temporale di questa patologia. Il presente contributo sintetizza gli studi di cluster di leucemia infantile nel contesto internazionale e in Italia e ne discute le ipotesi eziologiche, in particolare riferendosi alle esposizioni presenti nell'area di residenza. Sono stati identificati 33 studi di cluster con una ricerca bibliografica effettuata tramite la banca dati PubMed e una ricerca nei siti web delle principali autorità sanitarie nazionali e internazionali e nelle revisioni pubblicate sul tema.

Molte indagini su cluster di leucemie infantili sono state avviate a seguito di un allarme lanciato dai residenti in prossimità di sorgenti di sostanze tossiche come centrali nucleari, poli chimici-industriali, basi militari, antenne radiotelevisive. Come spiegazione alternativa per diversi cluster è stata ipotizzata un'eziologia infettiva (ipotesi population mixing e delayed infection).

L'incertezza associata all'indagine di cluster sottolinea l'importanza di applicare un metodo rigoroso e un processo decisionale trasparente, coinvolgendo i genitori dei bambini malati e la comunità locale, e tenendo conto di tutti i possibili fattori di rischio, in particolare quelli per cui esiste una plausibilità biologica.

**Parole chiave:** cluster, leucemia, età pediatrica, inquinamento ambientale, revisione della letteratura

#### ABSTRACT

Since the first report of a possible cluster of childhood leukaemia in 1963, many studies have shown a tendency to clustering in space and/or in time of this disease. This paper summarizes the studies about clusters of childhood leukaemia in the international context and in Italy, and discusses the aetiological hypotheses particularly in reference to exposures in the area of residence. Thirty-three cluster studies have been identified

through a literature search performed using the PubMed bibliographic database, websites of main national and international health authorities, and relevant reviews published on this topic.

Most of leukaemia cluster studies were conducted following an alarm in the nearby areas of a point source of toxic substances as nuclear power plants, chemical-industrial sites, military bases, broadcasting antennas. As alternative explanation, in several clusters an infectious aetiology was hypothesized (population mixing or delayed infection hypothesis).

The uncertainty associated with cluster investigations underlines the importance of applying rigorous methods and transparent decision making, involving parents of children with cancer and the local community, and taking into account all potential aetiological factors, especially those for which a biological plausibility exists.

**Keywords:** cluster, leukaemia, childhood, environmental pollution, literature review

#### INTRODUZIONE

Dalla prima segnalazione di un possibile cluster di leucemia infantile avvenuta nel 1963,<sup>1</sup> molti studi hanno messo in evidenza la tendenza al clustering non solo spaziale, ma anche temporale di questa patologia. Cluster di casi di leucemia infantile sono stati segnalati intorno a sorgenti di inquinamento ambientale, quali un'industria chimica o una centrale nucleare;<sup>2</sup> molti cluster rimangono ad oggi senza una causa accertata.

Se l'aggregazione spaziale chiama in causa esposizioni ambientali stabilmente presenti nella zona di residenza, l'aggregazione temporale suggerisce un'esposizione a un fattore di rischio transitoriamente presente nell'ambiente, per esempio un agente infettivo. La difficoltà di identificare una causa è da attribuire anche al fatto che spesso in uno stesso cluster sono inclusi tumori differenti, per esempio diversi sottotipi di leucemia linfoblastica acuta (LLA), che hanno eziologia diversa.

I casi di LLA precoci (tra 2 e 5 anni) interessano maggiormente il clone di precursori dei linfociti B, mentre i casi tardivi (5-14 anni) sono prevalentemente tumori a cellule T. Nel caso di LLA precoci sembra che il primo step avvenga *in utero* per effetto di riarrangiamenti cromosomici che porterebbero alla formazione di un clone pre-leucemico, il secondo step subito prima della diagnosi, a causa di una risposta aberrante a un agente infettivo circolante nella popolazione, come un virus influenzale, che provoca la rapida trasformazione del clone in cellule leucemiche.<sup>3</sup> Secondo l'ipotesi di Kinlen (*population mixing*) questo si verificherebbe in individui suscettibili, precedentemente non esposti, che vengono in contatto con il virus a seguito della rapida urbanizzazione di un'area rurale. Secondo l'ipotesi di Greaves (*delayed infection*) una maggiore suscettibilità potrebbe essere dovuta all'assenza di un'attivazione del sistema immunitario nei primissimi anni di vita, per esempio causata dalla minore frequenza all'asilo nido e dalla minore durata dell'allatta-

mento al seno tipiche delle fasce di popolazione più abbienti.<sup>3</sup> Nei casi di LLA tardivi è stato ipotizzato un ruolo per esposizioni *in utero* o subito dopo la nascita, con una latenza di diversi anni tra l'esposizione e la malattia. Sembrano coinvolti virus oncogeni, come il virus di Epstein-Barr, capaci di rimanere latenti per anni, con un meccanismo analogo a quello suggerito per il linfoma di Hodgkin,<sup>4</sup> oppure esposizioni ambientali quali campi magnetici a frequenza molto bassa, benzene, solventi e pesticidi.<sup>5</sup>

Questo articolo ha l'obiettivo di presentare una revisione delle indagini di cluster di leucemia infantile, confrontando le caratteristiche degli studi in particolare in relazione alle possibili fonti di esposizione ambientali presenti nell'area di residenza.

#### METODI

Per l'identificazione degli studi su episodi di cluster è stata effettuata una ricerca bibliografica tramite la banca dati PubMed utilizzando termini MeSH e termini di testo liberi come «cluster analysis», «cancer cluster», «childhood leukaemia», «environmental illness». Altri cluster sono stati identificati ricercando nella bibliografia di revisioni pubblicate sul tema.<sup>2,6-14</sup> Dai risultati sono stati selezionati gli studi che ricercavano cluster di casi di leucemia infantile. Per identificare anche gli studi di cluster non pubblicati su riviste scientifiche è stata effettuata una ricerca nei siti web delle principali autorità sanitarie nazionali e internazionali (per esempio, Centers for Disease Control, Health Canada, Public Health England, Institut de Veille Sanitaire). Poiché l'interesse di questa revisione sono gli studi su singoli cluster, sono stati esclusi gli studi multicentrici e gli studi di correlazione geografica che analizzavano più patologie.

#### RISULTATI

Sono stati identificati 33 studi di cluster: 14 negli Stati Uniti, 1 in Australia e 18 in Paesi europei, di cui 4 in Italia (tabella 1).<sup>1,6,15-44</sup>

# TUMORI INFANTILI, FATTORI DI RISCHIO E MODELLI DI INDAGINE PER LA VALUTAZIONE DI CLUSTER SPAZIO-TEMPORALI

ANALISI DI CLUSTER DI LEUCEMIA INFANTILE  
CLUSTER ANALYSIS OF CHILDHOOD LEUKAEMIA

AREA IN STUDIO	ANNI	CASI (n.)	ETÀ	FONTE DI INQUINAMENTO AMBIENTALE NELL'AREA (SE PRESENTI)	IPOTESI EZIOLOGICA PRINCIPALE
<b>STATI UNITI</b>					
Niles, Chicago, Cook County, Illinois <sup>1</sup>	1957-1960	8	0-14		Cluster anche temporale; ipotesi del <i>population mixing</i> e infettiva (febbre reumatica); i bambini frequentavano la stessa parrocchia/scuola
Kendall Park, New Jersey <sup>6</sup>	1957-1969	5	0-14		Ipotesi del <i>population mixing</i> ; i bambini frequentavano la stessa parrocchia/scuola
Middletown, Connecticut <sup>6</sup>	1950-1969	8	0-14		Ipotesi del <i>population mixing</i> ; i bambini frequentavano la stessa parrocchia/scuola
Niles, Michigan <sup>6</sup>	1960-1970	5	0-18		Ipotesi infettiva; i bambini frequentavano la stessa parrocchia/scuola
Milpitas, California <sup>6</sup>	1967-1970	8	0-9		Ipotesi del <i>population mixing</i> ; i bambini frequentavano la stessa parrocchia/scuola
Cranston, Rhode Island <sup>6</sup>	1966-1971	4	0-14		Nessuna ipotesi confermata; i bambini frequentavano la stessa parrocchia/scuola
Love Canal, Woburn, Middlesex County, Massachusetts <sup>15</sup>	1969-1979	12	0-14	Varie industrie chimiche, discarica rifiuti urbani	Esposizione durante la gravidanza a solventi come il tridoroetilene nell'acqua potabile
Dover e Toms River, Ocean County, New Jersey <sup>16</sup>	1979-1995	27	0-19	Industria chimica, discariche di rifiuti urbani, centrale a carbone	Esposizione prenatale a inquinanti nell'acqua potabile
Fallon, Churchill County, Nevada <sup>17-20</sup>	1997-2002	16	0-19	Base militare, in passato area mineraria	Cluster anche temporale; ipotesi del <i>population mixing</i>
Sierra Vista, Arizona <sup>21</sup>	1997-2003	44	0-14	Base militare, in passato area mineraria	Esposizione a composti organici volatili
Montecito, Santa Barbara County, California <sup>22</sup>	1981-1988	6*	0-19		Esposizione a campi magnetici a frequenza molto bassa (cabina di trasformazione e elettrodotti)
Houston, Harris County, Texas <sup>23</sup>	1995-2003	29	0-19	Porto navale	Benzene e 1,3-butadiene nell'aria dovuti alla vicinanza del porto
Hawaii, Isola di Oahu <sup>24</sup>	1982-1984	7	0-14	Base militare e stazione radio	Esposizione residenziale a radiofrequenze
Whatcom County, Washington <sup>25</sup>	1992-1996	9	0-14		Ipotesi di contaminazione delle acque potabili (pesticidi, composti organici volatili, cloroformio, tetracloruro di carbonio), associazione non confermata
<b>EUROPA</b>					
Vincennes, Dipartimento Val-de-Marne, Francia <sup>26</sup>	1995-1999	3	1-4		Cluster anche temporale; nessuna ipotesi confermata; i bambini frequentavano la stessa scuola materna
Vauhallan, Dipartimento Essonne, Francia <sup>27</sup>	2002	2	5-6	Industrie di combustibili, stabilimenti per uso e stoccaggio di sostanze radioattive	Esposizione a radiazioni ionizzanti; i bambini frequentavano la stessa scuola materna
Amnéville, Dipartimento Moselle, Francia <sup>28</sup>	2008-2011	3	6-9	Siti siderurgici nelle vicinanze	Cluster anche temporale; nessuna ipotesi confermata; i bambini frequentavano la stessa scuola
La Hague, Normandia, Francia <sup>29</sup>	1978-1993	21	0-14	Centrale nucleare	Esposizione ambientale a radiazioni ionizzanti
Seascale, Sellafield, Inghilterra <sup>30</sup>	1969-1991	40	0-14	Centrale nucleare	Cluster anche temporale; esposizione occupazionale dei padri dei bambini a radiazioni ionizzanti
Aldermaston e Burghfield, Inghilterra <sup>31</sup>	1982-1995	41	0-14	Centrale nucleare	Radiazioni ionizzanti emesse da due centrali nucleari
North Humberside, East Yorkshire Inghilterra <sup>32</sup>	1974-1986	7	0-14	Acciaieria	Inquinanti emessi dall'industria (per esempio, polonio radioattivo); i bambini frequentavano la stessa scuola
Sutton Coldfield, West Midlands, Inghilterra <sup>33</sup>	1974-1986	34	0-14	Stazione radio e TV	Esposizione residenziale a radiofrequenze
Thurso, Scozia <sup>34</sup>	1968-1984	14	0-14	Centrale nucleare	Cluster anche temporale; ipotesi infettiva (isolamento immunologico nell'infanzia e successiva esposizione infettiva tardiva)
Kirkcaldy, Scozia <sup>35</sup>	1970-1984	11	0-14		Nessuna ipotesi specifica
Barcelona, Spagna <sup>36</sup>	1991-1995	4	0-14		Ipotesi infettiva; i bambini frequentavano la stessa scuola
Elbmarsch, Germania <sup>37</sup>	1990-1995	5	0-15	Centrale nucleare	Cluster anche temporale; nessuna ipotesi confermata
Sittensen, Germania <sup>35</sup>	1985-1989	5	0-14		Sovraesposizione a RX a scopi diagnostici
Rotterdam, Olanda <sup>38</sup>	2009-2010	5	0-14	Elettrodotti	Esposizione residenziale a campi magnetici a frequenza molto bassa (elettrodotti)
Carbonia, Sardegna, Italia <sup>39,40</sup>	1983-1985	7	0-14	Sito industriale, in passato area mineraria	Storia paterna di esposizione a solventi e abuso di alcol
Cesano, Lazio, Italia <sup>41</sup>	1987-1999	8	0-14	Stazione radio	Esposizione residenziale a radiofrequenze
Ostia, Lazio, Italia <sup>42</sup>	2000-2011	27	0-14	Fonti di radiofrequenze e di campi magnetici a bassa frequenza	Cluster anche temporale, nessuna ipotesi specifica
Milano, Lombardia, Italia <sup>43</sup>	2009-2010	4	6-11		Cluster anche temporale; ipotesi eziologica infettiva, virus A(H1N1); i bambini frequentavano la stessa scuola
<b>ALTRI PAESI</b>					
Australia, Inner Northern Sydney <sup>44</sup>	1972-1990	27	0-14	Stazione TV	Esposizione residenziale a radiofrequenze

\* i casi includevano anche casi di linfoma / cases included also lymphomas

**Tabella 1.** Revisione della letteratura degli studi su cluster di leucemia infantile. / **Table 1.** Literature review of childhood leukaemia cluster studies.

La maggior parte dei *cluster* includevano meno di 10 casi e il numero di anni in studio e la fascia di età considerata sono eterogenei tra gli studi.

Tra le fonti più frequenti di inquinamento ambientale nell'area di residenza sono da menzionare centrali nucleari,<sup>29-31,34,37</sup> polo chimico-industriale,<sup>15,16,27,32,39,40</sup> basi militari,<sup>17-21,24</sup> antenne radiotelevisive.<sup>24,33,41,44</sup>

Nella maggior parte degli studi il *cluster* era interpretabile con le ipotesi di Greaves o di Kinlen; in alcuni studi queste ipotesi sono avvalorate dal fatto che i casi frequentavano la stessa scuola.<sup>1,6,26-28,32,36,43</sup> Per esempio, nel *cluster* segnalato a Milano nel 2010 il *pattern* temporale dei casi era compatibile con l'epidemia influenzale di quel periodo attribuibile a un nuovo virus, A(H1N1), derivato dalla ricombinazione genetica di virus influenzali suini, aviari e umani.<sup>43</sup>

Anche nei *cluster* spazio-temporali di Fallon (Nevada) e di Sascale (Inghilterra) è stato osservato un *pattern* temporale che rendeva plausibile l'ipotesi di esposizione dei bambini a un agente infettivo transiente.<sup>19,20,30</sup>

Solo pochi studi avevano mostrato livelli di esposizione a uno specifico agente ambientale, legato all'area di residenza, consistenti con un suo possibile ruolo eziologico.<sup>15,16,21,25,29,31,41,42</sup> Per esempio, nel *cluster* di Love Canal a Woburn (Massachusetts) e di Toms River (New Jersey), al termine dell'indagine di *cluster* il maggiore indiziato era l'esposizione durante la gravidanza a solventi come il tricloroetilene nell'acqua potabile,<sup>15,16</sup> mentre nel *cluster* di Sierra Vista (Arizona) i principali sospetti ricadevano su metalli pesanti e policlorobifenili.<sup>21</sup>

## DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

Le indagini sui *cluster* di leucemia svolte dagli anni Sessanta fino ad oggi ripercorrono la progressione delle conoscenze sull'eziologia di questa malattia e mostrano le criticità dei metodi utilizzati per l'indagine di *cluster*.

Inizialmente i *cluster* venivano perlopiù interpretati ipotizzando un agente eziologico infettivo.<sup>1,2,6</sup> A quei tempi si pensava che la leucemia fosse causata da un agente infettivo sconosciuto e le ipotesi successive di Greaves e Kinlen hanno fornito una maggiore plausibilità all'ipotesi originale.<sup>3</sup> Dagli anni Ottanta si è profilata l'ipotesi di un leucemogeno ambientale, ma in nessuno studio di *cluster* i livelli di esposizione della popolazione sono risultati compatibili con questa ipotesi. A partire dagli anni Novanta, con le tecniche di analisi spaziale e lo sviluppo informatico, studi basati su metodi avanzati di analisi statistica come i modelli spazio-temporali (vd. capitolo 10 «L'analisi statistica dei

*cluster* in epidemiologia», pp. 55-64) hanno permesso di confermare in molti *cluster* la plausibilità dell'ipotesi di Greaves o di Kinlen.<sup>6,17-20,30</sup>

Un filo conduttore di tutti gli studi su *cluster* di leucemia infantile inclusi nella presente revisione riguarda il tema della percezione del rischio da parte della popolazione dove è segnalato il presunto *cluster* di casi. Storicamente, solo dopo gli anni Settanta, con le segnalazioni di veri e propri *cluster* di tumori in alcune tipologie di lavoratori come quelli impiegati nell'industria dei pellami, dei coloranti o delle materie plastiche, è gradualmente aumentata la percezione pubblica del rischio riguardo a un'ipotetica esposizione nociva nell'ambiente di vita. In tutti i casi l'indagine di *cluster* è stata avviata a seguito di un allarme su un numero di casi insolitamente elevato in una piccola area in cui era presente una sorgente di esposizione che suscitava molta preoccupazione, quale una centrale nucleare, un'industria chimica, un elettrodotto. L'allarme è stato spesso lanciato da comuni cittadini colpiti direttamente dalla malattia di un figlio (vd. capitolo 9 «Modelli di indagine per la valutazione di cluster spazio-temporali di tumori infantili», pp. 42-54). In molte delle indagini considerate in questa revisione l'opinione pubblica poteva essere stata distorta dalla mancanza di un'informazione rigorosa ed efficace sui risultati della ricerca scientifica. Tuttavia, alcuni studi, come quello sul *cluster* di Milano, hanno coinvolto le famiglie dei bambini malati in tutte le fasi dell'indagine, condividendo il piano di analisi e i risultati della ricerca.<sup>43</sup> Un altro esempio è rappresentato dalla vicenda relativa alle antenne di Radio Vaticana (*cluster* di Cesano), quando la magistratura è intervenuta invocando il principio di precauzione per richiedere un intervento di abbattimento dei livelli di esposizione anche in assenza di un forte nesso di causalità tra incidenza di leucemia infantile ed esposizione residenziale a radiofrequenze.<sup>41</sup>

In conclusione, gli studi su *cluster* di leucemia infantile continuano a rappresentare un metodo di studio ancora attuale, seppur con metodi statistici più avanzati, per rispondere alle segnalazioni di un possibile eccesso di casi di malattia in una piccola area o in un limitato periodo di tempo. Con tutti i limiti connessi a questo tipo di indagine e in assenza di forti ipotesi eziologiche a priori e con basse numerosità, diventa cruciale applicare metodi rigorosi e un processo decisionale trasparente, coinvolgendo i genitori dei bambini malati e la comunità locale e valutando tutti i possibili fattori di rischio, in particolare quelli per i quali esiste una plausibilità biologica.

**Conflitti di interesse dichiarati:** nessuno.

## BIBLIOGRAFIA

1. Heath CW, Hasterlik RJ. Leukemia among children in a suburban community. *Am J Med* 1963; 34:796-812.
2. Alexander FE, Boyle P. Do cancer cluster? In: Elliott P, Wakefield JC, Best NG, Briggs DDJ (eds). *Spatial epidemiology: Methods and applications*. New York, Oxford University Press, 2000; pp. 302-16.
3. Greaves M. Infection, immune responses and the aetiology of childhood leukaemia. *Nat Rev Cancer* 2006;6(3):193-203.
4. McNally RJ, Stiller C, Vincent TJ, Murphy MF. Cross-space-time clustering of childhood cancer in Great Britain: evidence for a common aetiology. *Int J Cancer* 2014;134(1):136-43.
5. McNally RJ, Parker L. Environmental factors and childhood acute leukemias and lymphomas. *Leuk Lymphoma* 2006;47(4):583-98.
6. Heath CW Jr. Community clusters of childhood leukemia and lymphoma: evidence of infection? *Am J Epidemiol* 2005;162(9):817-22.
7. Baker PJ, Hoel DG. Meta-analysis of standardized incidence and mortality rates of childhood leukaemia in proximity to nuclear facilities. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2007;16(4):355-63.
8. Laurier D, Jacob S, Bernier MO et al. Epidemiological studies of leukaemia in children and young adults around nuclear facilities: a critical review. *Radiat Prot Dosimetry* 2008; 132(2):182-90.
9. Fairlie I. A hypothesis to explain childhood cancers near nuclear power plants. *J Environ Radioact* 2014;133:10-17.
10. Ingber SZ, Ross G. *Chemophobia cluster at the Natural Resources Defense Council*. Amer-

- ican Council on Science and Health 2011. Disponibile all'indirizzo: [http://www.acsh.org/wp-content/uploads/2011/11/20111129\\_ChemophobiaClusterbook.pdf](http://www.acsh.org/wp-content/uploads/2011/11/20111129_ChemophobiaClusterbook.pdf)
11. Navarro K, Janssen S, Nordbrock T, Solomon G. *Health Alert: Disease Clusters Spotlight the Need to Protect People from Toxic Chemicals*. Natural Resources Defense Council, NDCA - National Disease Cluster Alliance 2011. Disponibile all'indirizzo: [https://www.nrdc.org/sites/default/files/diseaseclusters\\_issuepaper.pdf](https://www.nrdc.org/sites/default/files/diseaseclusters_issuepaper.pdf)
  12. Goodman M, Naiman JS, Goodman D, LaKind JS. Cancer clusters in the USA: what do the last twenty years of state and federal investigations tell us? *Crit Rev Toxicol* 2012; 42(6):474-90.
  13. European Surveillance of Congenital Anomalies (EUROCAT). *Completed Cluster Investigations*. Disponibile all'indirizzo: <http://www.eurocat-network.eu/pagecontent.aspx?tree=completedclusterinvestigations>
  14. Center for Disease Control, National Center for Environmental Health. *CDC's Role in Investigating Cancer Clusters*. Disponibile all'indirizzo: <http://www.cdc.gov/nceh/clusters/investigations.htm>
  15. US, Commonwealth of Massachusetts. *Woburn Childhood Leukemia Follow-up – Study Information Booklet*. Massachusetts Department of Public Health, Bureau of Environmental Health Assessment 1998. Disponibile all'indirizzo: <http://www.mass.gov/eohhs/docs/dph/environmental/investigations/woburn/woburn-childhood-leukemia-follow.pdf>
  16. Fagliano JS, Berry M, Kohler BA et al. *Case-control Study of Childhood Cancers in Dover Township (Ocean County), New Jersey. Volume I: Summary of the Final Technical Report Division of Epidemiology, Environmental and Occupational Health*. New Jersey Department of Health and Senior Services, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, U.S. Department of Health and Human Services, 2003. Disponibile all'indirizzo: [http://nj.gov/health/eohs/ocean/toms\\_river/toms\\_river\\_dover\\_twp/vol\\_i.pdf](http://nj.gov/health/eohs/ocean/toms_river/toms_river_dover_twp/vol_i.pdf)
  17. Steinmaus C, Lu M, Todd RL, Smith AH. Probability estimates for the unique childhood leukemia cluster in Fallon, Nevada, and risks near other U.S. Military aviation facilities. *Environ Health Perspect* 2004;112(6):766-71.
  18. Rubin CS, Holmes AK, Belson MG et al. Investigating childhood leukemia in Churchill County, Nevada. *Environ Health Perspect* 2007;115(1):151-57.
  19. Walker M, Pritsos C, Seiler R. Review of the Churchill County, NV ALL cluster, 1997-2004. *Chem Biol Interact* 2012;196(3):52-58.
  20. Francis SS, Selvin S, Yang W, Buffler PA, Wiemels JL. Unusual space-time patterning of the Fallon, Nevada leukemia cluster: Evidence of an infectious etiology. *Chem Biol Interact* 2012;196(3):102-09.
  21. US Government. *Biosampling case children with leukemia (Acute Lymphocytic and Myelocytic Leukemia) and a reference population in Sierra Vista, Arizona. Final report*. Atlanta (Georgia), Centers for Disease Control and Prevention, 2006. Disponibile all'indirizzo: <http://www.cdc.gov/nceh/clusters/sierravista/SierraVistaReportOnly.pdf>
  22. Kreutzer R, Schlag R, Glazer E, Micarelli G, Blake E, Goldman LR. *Investigation of the Montecito leukemia and lymphoma cluster, final report*. Emeryville, California Department of Health Services, Environmental Epidemiology and Toxicology Section, 1990. Disponibile all'indirizzo: [http://www.ehib.org/ehib/www.ehib.org/papers/29\\_Kreutzer\\_1990\\_Invest\\_059.pdf](http://www.ehib.org/ehib/www.ehib.org/papers/29_Kreutzer_1990_Invest_059.pdf)
  23. City of Houston Health Department. *Hazardous air pollutants special report*. 2000. Disponibile all'indirizzo: <http://www.houstontx.gov/health/hazardous.pdf>
  24. Maskarinec G. Investigating increased incidence of events in the islands: a Hawaii department of health perspective. *Stat Med* 1996;15(7-9):699-705.
  25. Johnson K, VanEenwyk J, Chudek P, Davis J. *A Survey Related to Childhood Acute Lymphocytic Leukemia Whatcom County*. Washington 1999. Disponibile all'indirizzo: [https://www.pdfFiller.com/en/project/47696130.htm?form\\_id=29539036](https://www.pdfFiller.com/en/project/47696130.htm?form_id=29539036)
  26. Clavel J, Fourme E (eds). *Analyse d'un agrégat de cas de cancers dans l'école Franklin Roosevelt de Vincennes. Rapport final*. Institut de veille sanitaire, INSERM (France) 2002. Disponibile all'indirizzo: [http://www.invs.sante.fr/publications/2002/rapport\\_vincennes/rapport\\_vincennes.pdf](http://www.invs.sante.fr/publications/2002/rapport_vincennes/rapport_vincennes.pdf)
  27. Dejour-Salamanca D, Clavel J, Laurier D, Gourier-Fréry C (eds). *Analyse de la survenue de deux cas de leucémie à Vauhallan (Essonne). Rapport d'investigation*. Ministère de la santé et de la protection sociale, IRSN, Institut de veille sanitaire, INSERM (France) 2003. Disponibile all'indirizzo: [http://www.invs.sante.fr/publications/2004/leucemie\\_vauhallan/leucemie\\_vauhallan.pdf](http://www.invs.sante.fr/publications/2004/leucemie_vauhallan/leucemie_vauhallan.pdf)
  28. Raguet S, Viller F, Goetz C, Meffre C. *Analyse d'un agrégat de leucémies à Amnéville (Moselle) de 2008 à 2010. Rapport d'investigation, décembre 2011*. Saint-Maurice, Institut de veille sanitaire, 2012. Disponibile all'indirizzo: <http://www.invs.sante.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Environnement-et-sante/2012/Analyse-d-un-agregat-de-leucemies-a-Amneville-Moselle-de-2008-a-2010>
  29. Pobel D, Viel JF. Case-control study of leukaemia among young people near La Hague nuclear reprocessing plant: the environmental hypothesis revisited. *BMJ* 1997;314(7074):101-06.
  30. Dickinson HO, Parker L. Quantifying the effect of population mixing on childhood leukaemia risk: the Seascale cluster. *Br J Cancer* 1999;81(1):144-51.
  31. Goldsmith JR. Nuclear installations and childhood cancer in the UK: mortality and incidence for 0-9-year-old children, 1971-1980. *Sci Total Environ* 1992;127(1-2):13-35.
  32. Alexander FE, Ricketts TJ, McKinney PA, Cartwright RA. Community lifestyle characteristics and risk of acute lymphoblastic leukaemia in children. *Lancet* 1990;336(8729):1461-65.
  33. 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.
  34. Black RJ, Sharp L, Harkness EF, McKinney PA. Leukaemia and non-Hodgkin's lymphoma: incidence in children and young adults resident in the Dounreay area of Caithness, Scotland in 1968-91. *J Epidemiol Community Health* 1994;48(3):232-36.
  35. Laurier D, Bard D. Epidemiologic studies of leukemia among persons under 25 years of age living near nuclear sites. *Epidemiol Rev* 1999;21(2):188-206.
  36. Gonzalez CA, Borrás JM, Luna P, Baixeras C, Mariano E, Pera G. Brief communication: childhood leukemia in a residential small town near Barcelona. *Arch Environ Health* 1997; 52(4):322-25.
  37. Hoffmann W, Terschueren C, Richardson DB. Childhood leukemia in the vicinity of the Geestacht nuclear establishments near Hamburg, Germany. *Environ Health Perspect* 2007; 115(6):947-52.
  38. Hegger C, Reedijk AMJ. Childhood leukaemia in a residential area with a high-voltage power line: approach according to the Dutch Community Health Services guideline "Cancer Clusters". *Ned Tijdschr Geneesk* 2013;157(1):A5485. Disponibile all'indirizzo: <https://www.ntvg.nl/system/files/publications/a5485.pdf>
  39. Cocco P, Bernardinelli L, Biddau P et al. Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: A Cluster in Southwestern Sardinia (Italy). *Int J Occup Environ Health* 1995;1(3):232-38.
  40. Cocco P, Rapallo M, Targhetta R, Biddau PF, Fadda D. Analysis of risk factors in a cluster of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Arch Environ Health* 1996;51(3):242-44.
  41. 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.
  42. ASL Roma E, Regione Lazio, Servizio Sanitario Regionale. *Valutazione dell'incidenza di leucemia infantile nel Municipio Roma XIII e analisi della frequenza di casi in prossimità di alcune fonti di emissione di campi elettromagnetici (ELF e Radiofrequenze) presenti nell'area*. Rapporto del Dipartimento di Epidemiologia della Regione Lazio 2013.
  43. Bisanti L, Chiapparini F, Chierici S et al. *Rapporto su un cluster di leucemie infantili a Milano nel periodo dicembre 2009-gennaio 2010*. Regione Lombardia, ASL di Milano, 2010. Disponibile all'indirizzo: <http://www.asl.milano.it/user/Default.aspx?SEZ=10&PAG=88&NOT=1680>
  44. Hocking B, Gordon IR, Grain HL, Hatfield GE. Cancer incidence and mortality and proximity to TV towers. *Med J Aust* 1996;165(11-12):601-05.

