

Marcella Malavolti¹, Tommaso Filippini¹, Carlotta Malagoli¹, Elisa Arcolin¹, Gianfranco De Girolamo², Paola Oleari³, Giovanni Palazzi⁴, Marco Vinceti¹

¹CREAGEN - Centro di Ricerca in Epidemiologia Ambientale, Genetica e Nutrizionale - Università di Modena e Reggio Emilia; ²Servizio Epidemiologia e Comunicazione del Rischio - AUSL Modena; ³Servizio Tecnologie Informatiche e Telematiche Interaziendale - AUSL e ASMN Reggio Emilia; ⁴Dipartimento Materno-Infantile - Policlinico di Modena

Introduzione

Al fine di indagare l'associazione tra leucemia infantile ed esposizione a fattori infettivi nei primi anni di vita, numerosi studi hanno utilizzato come indicatore di infezione neonatale il mese o la stagione di nascita. Nei mesi invernali infatti si assiste più frequentemente ai picchi di influenza, pneumococco e rotavirus; nei mesi estivi a picchi di virus respiratorio sinciziale e morbillo; una maggiore incidenza di infezioni da enterovirus si ritrova nei mesi primaverili, mentre i virus parainfluenzali nel periodo autunnale. In questo studio caso-controllo di popolazione abbiamo valutato il rischio di insorgenza di leucemia infantile (LI) e in particolare di leucemia linfoblastica acuta (LLA) rispetto al mese di nascita dei bambini.

Materiali e Metodi

Tramite il registro nazionale dei tumori infantili dell'Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica (AIEOP) abbiamo individuato tutti i casi di leucemia infantile diagnosticati nel periodo 1998-2013 nelle province di Modena e Reggio Emilia e abbiamo selezionato una popolazione di controllo di 4 bambini, appaiati per sesso, anno di nascita e provincia di residenza. Tramite regressione logistica condizionata abbiamo calcolato l'odds ratio (OR) e il rispettivo intervallo di confidenza al 95% (IC 95%), adottando come mese di riferimento Dicembre poiché si colloca nel periodo antecedente l'inizio del picco invernale di influenza, generalmente tra la quarta e la dodicesima settimana in base ai dati ricavati dalla sorveglianza Influnet. Sono state infine effettuate ulteriori analisi stratificate in base al tipo di leucemia (con focus sulla LLA) e all'età alla diagnosi (0-5 anni vs. ≥5 anni).

	LI (N=138)			LLA (N=110)		
	OR	IC 95%	P	OR	IC 95%	P
Gennaio	2.84	(0.89 - 9.12)	0.079	2.66	(0.69 - 10.16)	0.154
Febbraio	3.94	(1.21 - 12.80)	0.022	5.84	(1.54 - 22.09)	0.009
Marzo	1.83	(0.49 - 6.87)	0.370	1.96	(0.44 - 8.76)	0.379
Aprile	5.55	(1.79 - 17.17)	0.003	5.55	(1.52 - 20.23)	0.009
Maggio	3.51	(1.08 - 11.42)	0.037	3.18	(0.82 - 12.30)	0.094
Giugno	2.34	(0.67 - 8.13)	0.181	3.11	(0.77 - 12.56)	0.111
Luglio	1.46	(0.39 - 5.50)	0.575	1.76	(0.39 - 7.90)	0.458
Agosto	4.05	(1.19 - 13.72)	0.025	3.77	(0.93 - 15.22)	0.062
Settembre	3.24	(0.93 - 11.30)	0.065	3.18	(0.75 - 13.47)	0.117
Ottobre	3.06	(0.93 - 10.10)	0.067	3.19	(0.81 - 12.57)	0.098
Novembre	2.72	(0.83 - 8.93)	0.100	3.38	(0.89 - 12.78)	0.073
Dicembre	Ref.	-		Ref.	-	

Tabella 1. Rischio di leucemia infantile in base al mese di nascita per il periodo 1998-2013, per tutti i bambini e solo per i casi di LLA.

	LLA 0-5 anni (N=44)			LLA ≥5 anni (N=66)		
	OR	IC 95%	P	OR	IC 95%	P
Gennaio	1.36	(0.24 - 7.74)	0.726	5.14	(0.56 - 46.90)	0.146
Febbraio	6.40	(0.94 - 43.55)	0.058	8.17	(0.96 - 69.41)	0.054
Marzo	-			7.42	(0.81 - 68.31)	0.077
Aprile	3.22	(0.53 - 19.47)	0.202	9.39	(1.15 - 76.56)	0.036
Maggio	1.30	(0.20 - 8.70)	0.784	6.90	(0.79 - 60.01)	0.080
Giugno	2.11	(0.34 - 13.10)	0.422	4.43	(0.46 - 42.79)	0.199
Luglio	1.65	(0.23 - 11.70)	0.619	2.11	(0.18 - 24.58)	0.550
Agosto	2.30	(0.31 - 16.91)	0.412	6.31	(0.70 - 56.77)	0.101
Settembre	1.59	(0.22 - 11.46)	0.644	5.76	(0.58 - 56.94)	0.134
Ottobre	2.98	(0.51 - 17.46)	0.226	3.82	(0.40 - 36.55)	0.245
Novembre	1.38	(0.20 - 9.35)	0.742	7.37	(0.88 - 61.64)	0.065
Dicembre	Ref.			Ref.		

Tabella 2. Rischio di leucemia infantile in base al mese di nascita per il periodo 1998-2013 per i soli casi di LLA stratificata per età alla diagnosi prima e dopo i 5 anni.

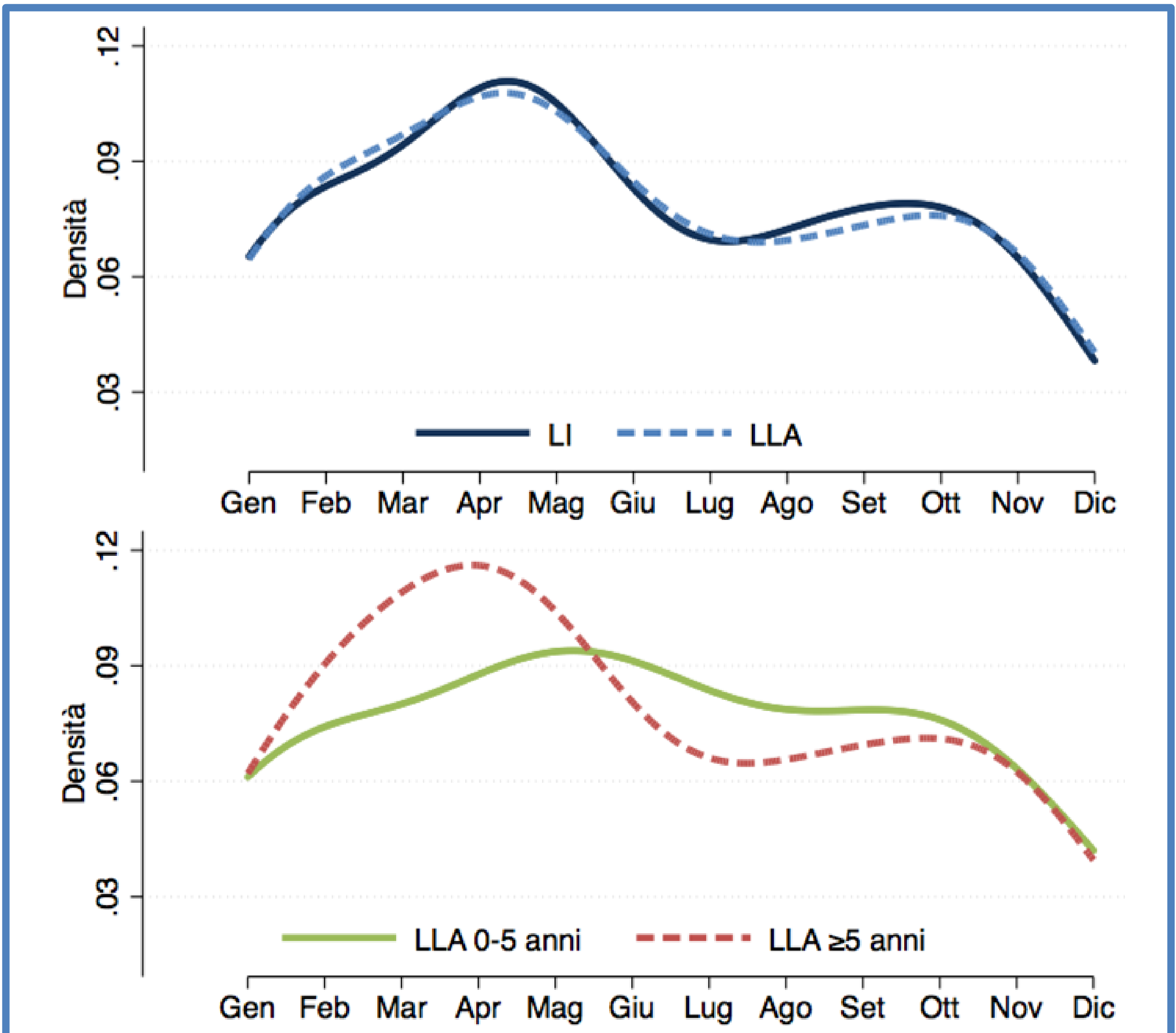


Figure. Distribuzione di densità in base al mese di nascita dei casi di leucemia infantile. Sopra tutti i casi di LI e di LLA. Sotto per i soli casi di LLA stratificati per età alla diagnosi.

Risultati

In totale abbiamo individuato 138 casi di LI e 552 controlli, di cui 110 casi di LLA. In figura la distribuzione di densità dei casi mostra un andamento bimodale sia per i casi di LI che per i casi di LLA, con un primo picco nei mesi di Febbraio-Aprile e un secondo picco in Settembre-Ottobre, con nadir in estate (Luglio-Agosto). L'analisi stratificata per età alla diagnosi evidenzia una simile distribuzione bimodale dopo i 5 anni, mentre prima dei 5 anni le differenze sono meno evidenti. L'analisi dei rischi dimostra per i bambini nati in febbraio un OR pari a 3.94 (IC 95% 1.21 - 12.80) per LI e 5.84 (1.54 - 22.09) per LLA, mentre il rischio per i nati nel mese di aprile è 5.55 (1.79 - 17.17) per LI e 5.55 (1.52 - 20.23) per ALL (Tabella 1). Stratificando i casi di LLA per l'età alla diagnosi l'OR per i nati in febbraio è 6.40 (0.94 - 43.55) prima dei 5 anni e 8.17 (0.96 - 69.41) dopo i 5 anni, mentre per i nati in aprile è 3.22 (0.53 - 19.47) prima dei 5 anni e 9.39 (1.15 - 76.56) dopo i 5 anni (Tabella 2).

Conclusioni

Sebbene le stime siano imprecise a causa della scarsa numerosità di casi, soprattutto nelle analisi stratificate, i risultati dello studio sembrano suggerire una influenza del mese di nascita sul rischio di leucemia infantile, in particolare per i casi diagnosticati dopo i 5 anni.

Bibliografia

- Basta NO et al., Season of birth and diagnosis for childhood cancer in Northern England, 1968-2005. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2010 May;24:309-18
- Goujon-Bellec S et al., Time trends and seasonal variations in the diagnosis of childhood acute lymphoblastic leukaemia in France. *Cancer Epidemiol.* 2013 Jun;37:255-61
- Kulkarni KP et al., Seasonality in diagnosis of childhood acute lymphoblastic leukemia: impact on disease presentation, survival outcome and resources. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2013 Jan;35:81-2
- Marcotte EL, et al., Exposure to infections and risk of leukemia in young children. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2014 Jul;23:1195-203
- Boland MR, et al. Birth month affects lifetime disease risk: a phenome-wide method. *J Am Med Inform Assoc.* 2015 Sep;22:1042-53

