

Indagine Epidemiologica Cremonese

Associazione tra inquinamento atmosferico
da polveri sottili e leucemia acuta nella provincia di Cremona



Grafica a cura dell'Ufficio Comunicazione ATS della Val Padana - Aldo Diestefani

Sistema Socio Sanitario



Regione
Lombardia

ATS Val Padana

A cura dell'Osservatorio Epidemiologico di ATS della Val Padana

con il contributo del Comitato Scientifico: Dott. Alessandro Marcon, Prof. Marco Vinceti, Dott. Antonio Russo, Dott. Alberto Zucchi

Si ringrazia il Dipartimento di Epidemiologia del Servizio Sanitario Regionale - Regione Lazio per i dati di concentrazione degli inquinanti del progetto EPISAT

Si ringraziano il Dott. Massimo Franchini e il Dott. Francesco Frattini del Servizio Immunoematologia e Medicina Trasfusionale dell'ASST di Mantova

Sommario

1.	ABBREVIAZIONI	4
2.	PREMESSA	5
3.	METODI	7
	Disegno dello studio, area e popolazione in esame.....	7
	Definizione dell'esposizione	7
	Variabili aggiuntive	7
4.	RISULTATI	9
	Le leucemie acute.....	9
	L'esposizione al PM10 dei casi e dei controlli	11
	Figura 2: box-plot delle concentrazioni PM10 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) dei casi e dei controlli per anno	11
	Figura 3: distanza dei casi e dei controlli dal distributore di benzina più prossimo	11
	Analisi associazione PM10-leucemia acuta per livelli predefiniti di concentrazione	12
	Analisi associazione in continuo: funzioni concentrazioni-risposta PM10 e leucemia acuta.....	14
5.	DISCUSSIONE	17
6.	CONCLUSIONI	19
	BIBLIOGRAFIA	20

1. ABBREVIAZIONI

ATS	Agenzia per la Tutela della Salute
IC95%	Intervallo di confidenza al 95%
ICDIX	International Classification of Diseases (Classificazione Internazionale delle Malattie) ed. 9
ICDO-3	Classificazione Internazionale delle Malattie per l'Oncologia
LA	Leucemia Acuta
LLA	Leucemia Linfoide Acuta
LMA	Leucemia Mieloide Acuta
OMS	Organizzazione Mondiale della Sanità
OR	Odds Ratio
NO ₂	Biossido di azoto
PM _{2.5}	Materiale particolare <2.5 µm ³
PM ₁₀	Materiale particolare <10 µm ³
SDO	Scheda di Dimissione Ospedaliera
WHO	World Health Organization - Organizzazione Mondiale della Sanità

2. PREMESSA

La leucemia è un tumore che origina nel midollo osseo e può colpire soggetti di qualsiasi età. È il 13° tumore diagnosticato nel mondo nel 2020 [Globocan]. Secondo le stime [ENCR], nel 2020 in Italia il tasso di incidenza standardizzato per 100000 abitanti è pari a 16.6 per i maschi e di 10.9 per le femmine, mentre in provincia di Cremona, nel periodo 2015-2019 i tassi sono rispettivamente 15.6 e 9.8.

La leucemia è data da una proliferazione clonale di cellule staminali emopoietiche del midollo osseo. Esse possono seguire due linee di sviluppo: mieloide o linfoide (o linfoblastica). A seconda della velocità di progressione della malattia le leucemie si differenziano in forme acute e forme croniche. La leucemia linfoblastica acuta si verifica più spesso nei bambini, mentre gli altri sottotipi sono più comuni negli adulti. I fattori di rischio includono una predisposizione genetica e fattori ambientali. Le informazioni riguardanti l'eziologia e i complessi meccanismi che portano allo sviluppo di leucemia ad oggi non sono ancora del tutto chiarite. I fattori riconosciuti come causali per tutti i sottotipi di leucemia tranne la linfatica cronica sono le radiazioni ionizzanti e il benzene [IARC; O'Donnell; Lee; Pui; Redaelli]. Un recente studio ha suggerito che il rischio di leucemia infantile sia maggiore per chi risiede nelle strette vicinanze di distributori di benzina, in funzione anche del volume della loro attività, a supporto della presenza di associazione positiva soprattutto con l'esposizione a benzene [Malavolti]. Altri fattori di rischio riconosciuti sono di tipo genetico: alcuni studi hanno infatti messo in rilievo l'associazione della leucemia mieloide cronica con la Sindrome di Down e la presenza del cromosoma Philadelphia [Zeeb], mentre altri hanno evidenziato la familiarità della leucemia linfoide acuta e cronica [Pui; Redaelli; Belson]. Sono state inoltre raccolte evidenze che suggeriscono un possibile effetto dell'esposizione al fumo [Brownson; Kane; Liu], dell'esposizione a campi elettromagnetici a bassa frequenza [Bailey], dell'obesità [Larsson; Dobbins] e dell'esposizione occupazionale a pesticidi [Kachuri; Polychronakis; Schinasi], ma l'incertezza di queste evidenze non permette ad oggi di trarre conclusioni definitive.

Gli studi e i risultati riguardanti l'associazione tra inquinamento atmosferico e insorgenza di leucemia sono di differente natura: alcuni considerano la prossimità alla fonte emissiva (ivi comprese le strade trafficate e i distributori di benzina) [Malavolti], altri le concentrazioni degli inquinanti, tra cui il benzene, l'NO₂ e le polveri sottili [Raaschou-Nielsen; Puett; Viadana III; Vinceti; Winters]. Alcuni considerano solo le leucemie negli adulti [Raaschou-Nielsen; Puett; Winters; Parodi], altri solo nei bambini [Malavolti; Badaloni; Vinceti]. I risultati dei differenti studi citati sono incerti; infatti alcuni suggeriscono incrementi di rischio più o meno consistenti in relazione all'esposizione agli inquinanti, altri non riscontrano alcuna associazione.

Nella provincia di Cremona sono ubicate storiche attività produttive che costituiscono importanti fonti di pressione ambientale, soprattutto per l'emissione di contaminanti in atmosfera, sostenute da condizioni climatiche sfavorevoli, in particolare la quasi totale assenza di vento, data la sua collocazione nella zona centrale della Pianura Padana. Lo stato di salute della popolazione, costantemente monitorata da ATS Val Padana [profili di salute], ha nel tempo mostrato alcuni indicatori negativi nel comune di Cremona e nei comuni limitrofi rispetto al resto del territorio. Inoltre, la società civile esercita da tempo una pressione mediatica importante, alimentata dalla percezione di un impatto sanitario negativo causato dall'inquinamento a pressione ambientale. Al fine di ricavare evidenze scientifiche a supporto di decisioni e politiche di governo del territorio, ATS Val Padana si è proposta di realizzare un'indagine epidemiologica ad ampio spettro sul distretto di Cremona, articolata in quattro linee progettuali. Nello specifico, questo studio ha l'obiettivo di indagare la relazione tra le polveri sottili (PM₁₀) e l'incidenza di leucemia acuta nella popolazione della provincia di Cremona nel periodo tra il 2008 e il 2018. L'utilizzo del PM₁₀ (al posto del PM_{2.5}) come tracciante dell'inquinamento atmosferico consente una maggior profondità storica e, di conseguenza, stime più robuste in caso di presenza di associazione.

Il focus sulla leucemia acuta, con la conseguente esclusione della leucemia cronica dall'analisi, deriva dal fatto che la leucemia cronica può essere diagnosticata nel corso di analisi del sangue di routine e la progressione può essere indolente, per cui è possibile che il ricovero in cui la patologia sia inserita tra le diagnosi o

l'esecuzione della biopsia midollare siano posticipate nel tempo rispetto alla reale data di diagnosi, con la conseguente trascrizione posticipata della patologia nel Registro Tumori. In questo studio, per disegno, è fondamentale che la data di incidenza sia riportata correttamente, in quanto determinante per una corretta attribuzione dell'esposizione al PM10.

3. METODI

Disegno dello studio, area e popolazione in esame

Si tratta di uno studio caso controllo nella provincia di Cremona, situata nella Pianura Padana con un'estensione di 1770 km² e una popolazione di 351.169 abitanti [ISTAT]. Il territorio ha una vocazione agricola importante e vede importanti fonti di pressione ambientale ubicate soprattutto nel comune capoluogo e nei comuni limitrofi, tra cui storiche attività produttive e l'autostrada Torino-Piacenza.

I casi sono i soggetti che hanno ricevuto una prima diagnosi di leucemia acuta nel periodo 2008-2018, identificati e inclusi nel Registro Tumori. Per la classificazione morfologica di leucemia acuta è stata utilizzata l'ICD-O v.3.1, che ha permesso anche l'identificazione della linea cellulare: "mieloide", "linfoide" ed "altro", dove per "altro" si intendono quelle non altrimenti specificate (NAS). La lista dei codici morfologici è riportata in appendice. Sono stati esclusi dall'analisi i casi con almeno una sessione di radioterapia negli ultimi 5 anni (ricovero con codice procedura ICDIX = 92.2*), in quanto la leucemia potrebbe essere insorta in conseguenza al trattamento radioterapico.

Si è quindi proceduto all'estrazione casuale di quattro controlli per ogni caso dall'Anagrafe Assistiti della provincia di Cremona, utilizzando come variabili di appaiamento il sesso e l'età all'insorgenza del tumore per i casi (anno indice). Per ogni caso e controllo incluso nello studio è stato identificato il domicilio nell'anno indice e nei due anni precedenti utilizzando l'Anagrafe Assistiti. Ciascun indirizzo è stato georeferenziato tramite l'utilizzo delle Application Programming Interface (API) di Google Maps e di Microsoft Bing.

Lo studio è stato approvato dal Comitato Etico Val Padana con determinazione n. 19562 del 08/05/2023.

Definizione dell'esposizione

Le concentrazioni annuali di PM10 per il periodo 2006-2018 per l'intera provincia, ripartita con una griglia di celle di ampiezza pari a 1 km², provengono dal database di EPISAT [Badaloni2]. Per il dettaglio sul calcolo delle concentrazioni si rimanda all'articolo citato. In generale, si tratta di un database a livello nazionale, in cui sono state utilizzate numerose fonti di dati (satellitari, ambientali, meteorologici, di uso del territorio, di popolazione) allo scopo di stimare livelli di concentrazione degli inquinanti atmosferici. I soggetti dello studio sono stati associati ad una specifica cella della griglia nell'anno indice e nei due anni precedenti, definendo in questo modo un periodo di esposizione pari a tre anni. La concentrazione di PM10 utilizzata nell'analisi è la media delle tre osservate.

Il 98% dei soggetti (n=1320) hanno risieduto nella provincia di Cremona per l'intero periodo espositivo considerato (tre anni), 21 soggetti per soli due anni e 4 solo per uno.

Variabili aggiuntive

Per caratterizzare i soggetti in studio, oltre al sesso e all'età, sono state considerate ulteriori variabili sociodemografiche, quali la cittadinanza (italiana/straniera) e l'indice di deprivazione [Rosano], misura della condizione di livello socioeconomico degli abitanti per sezione di censimento. Inoltre, sono stati creati due periodi di incidenza (2008-2012 e 2013-2018) ed è stata considerata la distanza dal distributore di benzina più prossimo. Quest'ultima variabile è stata inserita per tener conto del possibile confondimento dovuto alla concomitante esposizione a benzene [Malavolti]. Oltre a ciò, per considerare il possibile confondimento dovuto all'esposizione professionale al benzene, è stato consultato il registro dell'esposizione ad agenti cancerogeni del Servizio di Prevenzione e Sicurezza degli Ambienti di Lavoro (PSAL) dell'ATS Val Padana. Infine, poiché uno degli obiettivi dell'Indagine Epidemiologica Cremonese è la stima dell'effetto emissivo degli insediamenti produttivi presenti nella città di Cremona e in alcuni comuni della cintura, la provincia di Cremona è stata suddivisa in quattro aree: città di Cremona; comuni limitrofi con insediamenti industriali (Bonemerse, Crotta d'Adda, Gerre de' Caprioli, Sesto ed Uniti e Spinadesco); resto del distretto di Cremona

(41 comuni); resto della provincia (66 comuni). L'allargamento dello studio al resto della provincia si è reso necessario stante la rarità dell'evento in esame.

Analisi statistica

Si è proceduto al calcolo delle numerosità e delle distribuzioni percentuali delle leucemie, distinte per linea cellulare e stratificate per le variabili di appaiamento e per i potenziali confondenti. Sono state rappresentate le corrispondenti incidenze nel periodo di osservazione, utilizzando come denominatore la popolazione della provincia di Cremona [ISTAT].

Sono stati tabulati gli indicatori di sintesi delle concentrazioni di PM10 per anno e distinti per casi e controlli: numero di osservazioni e media, deviazione standard, minimo e massimo del PM10. Le distribuzioni sono state rappresentate graficamente tramite box-plot. Inoltre, sono state rappresentate le funzioni di densità dei casi e dei controlli per distanza dai distributori di benzina.

Si è proceduto quindi alla stima degli odds ratio (OR) e dei relativi intervalli di confidenza (IC95%) di leucemia in relazione a livelli di concentrazione di PM10 suddivisi in categorie (<35, 35-39, 40+ $\mu\text{g}/\text{m}^3$), utilizzando il modello di regressione logistico condizionale. Nel modello multivariabile sono stati inclusi come potenziali confondenti la cittadinanza (italiani/stranieri), l'indice di deprivazione (raggruppato in due classi: I-II-III livello e IV-V livello), il periodo di incidenza (2008-2012, 2013-2018), la distanza dal distributore più prossimo (variabile continua) e l'area geografica di pertinenza (città di Cremona, comuni limitrofi, resto del distretto, resto della provincia). Si è proceduto inoltre all'analisi di interazione tra PM10 e area geografica, per testare l'ipotesi di eventuali differenze di effetto del PM10 in aree geografiche diverse. Le analisi sono state condotte sul totale dei casi di leucemia acuta e per linea cellulare, stratificando per le due variabili di appaiamento (sesso ed età) e per area geografica di riferimento.

Sono state inoltre utilizzate le spline cubiche ristrette per modellare le funzioni concentrazioni-risposta. La selezione del numero dei nodi è stata effettuata confrontando il valore del *Bayesian information criterion* (BIC) dei differenti modelli e scegliendo quello con il BIC minore. In tutte le analisi il numero dei nodi risultante da questa selezione è stato pari a tre. Per il posizionamento dei nodi è stato seguito il criterio di Harrel che, nel caso di tre nodi, li colloca al 10°, 50° e 90° percentile [Harrel]. Il termine di riferimento per il calcolo degli OR è il valore minimo della distribuzione dell'inquinante e, nelle analisi così come nelle rappresentazioni grafiche, non sono stati posti né restrizioni né vincoli al range della distribuzione dell'inquinante in esame.

Le analisi sono state condotte utilizzando il pacchetto software STATA v.18.0.

4. RISULTATI

Le leucemie acute

I casi di leucemia acuta della provincia di Cremona tra il 2008 e il 2018 sono stati 273. Quattro soggetti erano stati sottoposti a radioterapia nei 5 anni precedenti all'insorgenza di leucemia per il trattamento di un precedente tumore solido. Tali soggetti (e i relativi controlli) sono stati esclusi dallo studio. Nessuno dei soggetti in studio è risultato professionalmente esposto. L'analisi finale include 269 casi e 1076 controlli, appaiati per sesso e età.

Tabella 1: Distribuzione casi di leucemia acuta per linea cellulare

	tutte		mieloidi		linfoidi		altro	
	N	%	N	%	N	%	N	%
<i>Sesso</i>								
maschi	146	54.3	117	54.4	26	53.1	3	60.0
femmine	123	45.7	98	45.6	23	46.9	2	40.0
<i>Età</i>								
0-18 anni	21	7.8	5	2.3	16	32.7	0	0.0
≥19 anni	248	92.2	210	97.7	33	67.3	5	100.0
<i>Cittadinanza</i>								
italiani	254	94.4	205	93.4	44	89.8	5	100.0
stranieri	15	5.6	10	4.6	5	10.2	0	0.0
<i>Indice di deprivazione*</i>								
I-II-III	218	81.0	171	79.5	42	85.7	5	100.0
IV-V	51	29.0	44	20.5	7	14.3	0	0.0
<i>periodo</i>								
2008-2012	121	45.0	99	46.0	19	38.8	3	60.0
2013-2018	138	51.3	106	49.3	30	61.2	2	40.0
<i>Area**</i>								
Città di Cremona	61	22.7	53	24.7	8	16.3	0	0.0
Comuni limitrofi	8	3.0	6	2.8	2	4.1	0	0.0
Resto distretto	60	22.3	45	20.9	13	26.5	2	40.0
Resto provincia	140	52.0	111	51.6	26	53.1	3	60.0
Totale	269	100.0	215	100.0	49	100.0	5	100.0

* I = meno deprivato

**alla data di diagnosi

Le leucemie mieloidi hanno rappresentato il 79.9% dei casi complessivi di leucemia verificatisi nel periodo preso in esame. Si è riscontrata una lieve predominanza di leucemie a carico del sesso maschile. I casi di leucemia tra i bambini e gli adolescenti (0-18 anni) rappresentavano il 7.8% delle leucemie totali, mentre costituivano il 32.7% delle leucemie linfoidi. I casi a carico di stranieri erano limitati, mentre quelli a carico dei soggetti più deprivati costituivano il 29.0%. Le differenze in termini di periodo di osservazione sono contenute, soprattutto considerando che il primo periodo copre cinque anni, mentre il secondo sei. Rispetto all'area geografica di pertinenza, la percentuale di leucemia acuta osservata nella città di Cremona è pressoché uguale a quella nel resto del distretto (circa 22%), mentre la percentuale di eventi osservati nei comuni limitrofi è pari al 3.0%. I restanti casi, pari al 52.0%, sono stati identificati in comuni appartenenti al resto della provincia.

Nella Figura 1, che rappresenta le incidenze della leucemia acuta senza distinzione di linea, è apprezzabile la maggiore incidenza negli adulti rispetto ai bambini-adolescenti e degli italiani rispetto agli stranieri. Visibile, anche se condizionata dall'incertezza della stima, la maggiore incidenza nei maschi, nei soggetti maggiormente deprivati e negli abitanti di Cremona e dei comuni limitrofi. Nella tabella 2, che riporta le incidenze specifiche per linea cellulare, si può osservare come i risultati per la leucemia senza distinzione di linea cellulare siano sovrapponibili a quelli della leucemia mieloide. Nella leucemia linfoide, degno di nota risulta essere la differente relazione delle incidenze per età: in questo caso quella dei bambini-adolescenti è più alta di quella degli adulti, a differenza di quanto avviene per la leucemia acuta totale.

Figura 1: Tassi di incidenza leucemia acuta totale (senza distinzione per linea cellulare) (x 100000 abitanti)

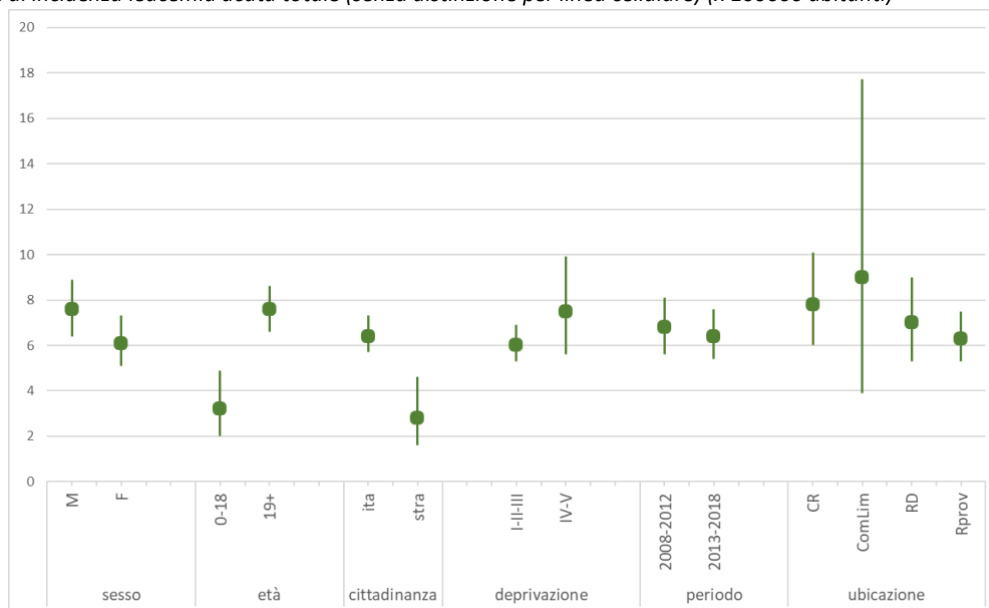


Tabella 2: Tassi di incidenza leucemia acuta per linea cellulare (x 100000 abitanti)

	tutte		mieloidi		linfoidi	
	Incid	IC95%	Incid	IC95%	Incid	IC95%
<i>Sesso</i>						
maschi	7.6	6.4-8.9	6.1	5.0-7.3	1.4	0.9-2.0
femmine	6.1	5.1-7.3	4.9	4.0-5.9	1.1	0.7-1.7
<i>Età</i>						
0-18	3.2	2.0-4.9	0.8	0.2-1.8	2.4	1.4-4.0
19+	7.6	6.6-8.6	6.4	5.6-7.3	1.0	0.7-1.4
<i>Cittadinanza</i>						
italiani	6.4	5.7-7.3	5.2	4.5-6.0	1.1	0.8-1.5
stranieri	2.8	1.6-4.6	1.9	0.9-3.4	0.9	0.3-2.2
<i>Indice di deprivazione*</i>						
I-II-III	6.6	5.7-7.5	5.2	4.4-6.0	1.3	0.9-1.7
IV-V	8.2	6.1-10.8	7.1	5.2-9.5	1.1	0.5-2.3
<i>Periodo</i>						
2008-2012	6.8	5.6-8.1	5.5	4.5-6.7	1.1	0.6-1.7
2013-2018	6.4	5.4-7.6	4.9	4.0-6.0	1.4	0.3-2.0
<i>Area**</i>						
Città di Cremona	7.8	6.0-10.1	6.8	5.1-8.9	1.0	0.4-2.0
Comuni limitrofi	9.0	3.9-17.7	6.7	2.5-14.7	2.2	0.3-8.1
Resto distretto	7.0	5.3-9.0	5.2	3.8-7.0	1.5	0.8-2.6
Resto provincia	6.3	5.3-7.5	5.0	4.1-6.0	1.2	0.8-1.7
Totale	6.8	6.0-7.7	5.5	4.8-6.2	1.2	0.9-1.6

* I = meno deprivato

**alla data di diagnosi

Calcolo non effettuato per le leucemie "altro", stante la loro bassa numerosità (N=5)

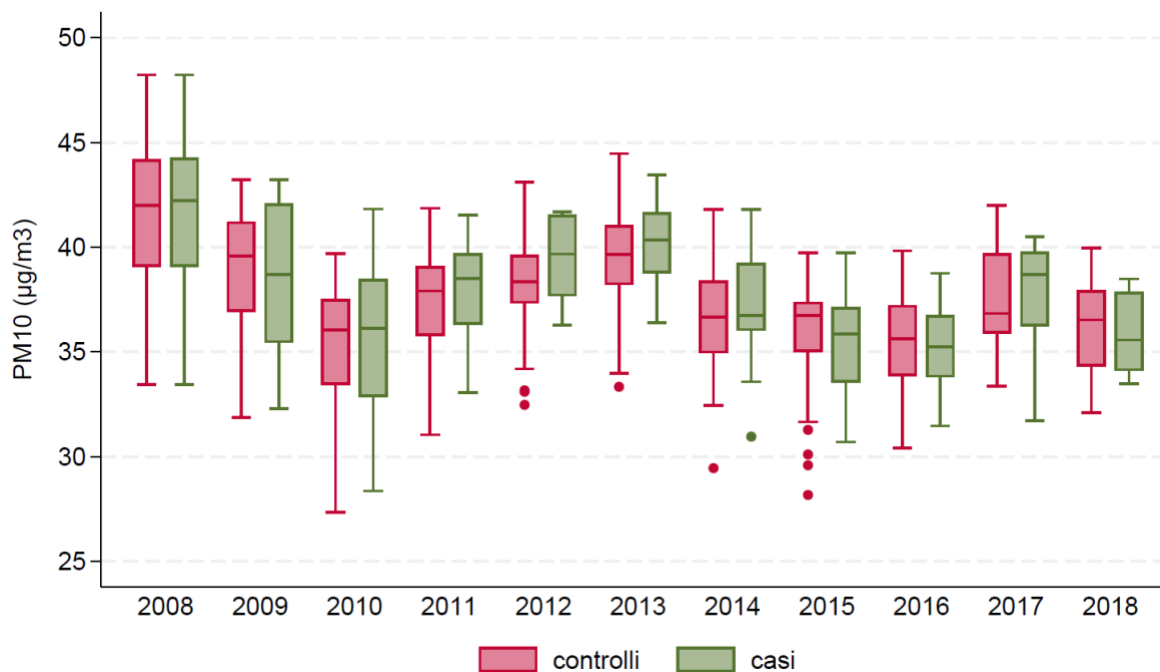
L'esposizione al PM10 dei casi e dei controlli

Tabella 3: Numero di soggetti e indicatori di sintesi delle concentrazioni di PM10 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) per anno, distinti per casi e controlli

anno	casi					controlli				
	N	media	dev. std	min	max	N	media	dev. std	min	max
2008	25	41.5	3.9	33.4	48.2	100	41.5	3.4	33.4	48.2
2009	19	38.5	3.5	32.3	43.2	76	38.8	3.1	31.9	43.2
2010	36	35.5	3.5	28.4	41.8	144	35.5	3.0	27.3	39.7
2011	25	38.0	2.2	33.1	41.5	100	37.4	2.7	31.0	41.9
2012	16	39.5	1.9	36.3	41.7	64	38.4	2.3	32.5	43.1
2013	28	40.1	1.8	36.4	43.4	112	39.6	2.2	33.3	44.5
2014	21	37.1	2.4	31.0	41.8	84	36.7	2.4	29.4	41.8
2015	27	35.6	2.3	30.7	39.7	108	36.2	2.2	28.2	39.7
2016	26	35.2	2.0	31.5	38.8	104	35.4	2.0	30.4	39.8
2017	22	38.1	2.3	31.7	40.5	88	37.4	2.1	33.4	42.0
2018	24	35.9	1.7	33.5	38.5	96	36.2	2.0	32.1	40.0
Totale	269	37.6	3.3	28.4	48.2	1076	37.4	3.1	27.3	48.2

Imputato all'anno indice la media delle concentrazioni dell'anno indice e dei due anni precedenti

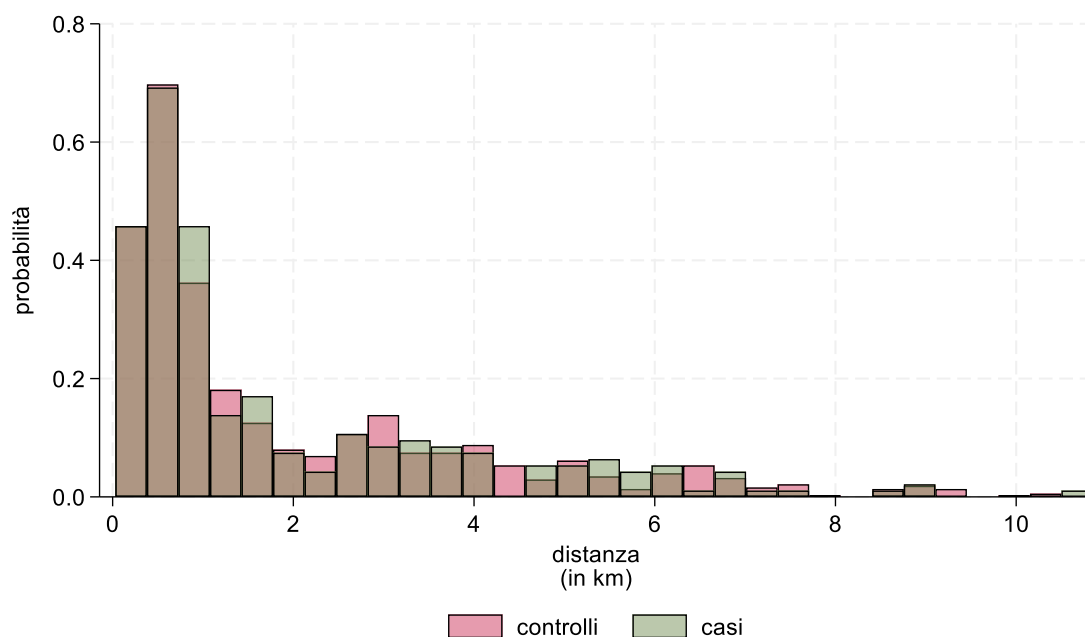
Figura 2: box-plot delle concentrazioni PM10 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) dei casi e dei controlli per anno



Nel complesso, gli indicatori di sintesi indicano livelli di esposizione simili per i casi e i controlli, evidenziando come nel tempo sia diminuita non solo la concentrazione degli inquinanti, ma anche la sua variabilità, sia per i casi che per i controlli (Tabella 3 e Figura 2).

La distanza dal distributore di benzina più prossimo è uno dei possibili confondenti utilizzato nelle analisi dell'associazione PM10-insorgenza di leucemia acuta. La mediana della distanza per i casi è leggermente inferiore a quella dei controlli (rispettivamente 0.90 km e 0.99 km). La Figura 3 mostra distanze sostanzialmente sovrapponibili (colore marrone), con alcune eccezioni.

Figura 3: distanza dei casi e dei controlli dal distributore di benzina più prossimo



Analisi associazione PM10-leucemia acuta per livelli predefiniti di concentrazione

Tabella 4 – Numero di casi e controlli, Odds Ratio e intervalli di confidenza al 95% per livello di PM10 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$), stratificati per sesso ed età. Modello univariato e multivariato.

PM10	tutte				mieloidi				linfoidi				
	casi	ctrl	OR	IC95%	casi	ctrl	OR	IC95%	casi	ctrl	OR	IC95%	
ANALISI UNIVARIATA													
<i>tutti</i>													
<35	56	241	rif.	-	40	195	rif.	-	14	40	rif.	-	
35-39	158	638	1.09	0.77	128	500	1.29	0.87	27	125	0.56	0.24	
40+	55	197	1.32	0.79	47	165	1.60	0.90	8	31	0.62	0.18	
ANALISI MULTIVARIATA													
<i>tutti</i>													
<35	56	241	rif.	-	40	195	rif.	-	14	40	rif.	-	
35-39	158	638	1.05	0.71	128	500	1.18	0.75	27	125	0.60	0.24	
40+	55	197	1.18	0.62	47	165	1.29	0.62	8	31	0.73	0.16	
<i>maschi</i>													
<35	31	136	rif.	-	25	111	rif.	-	5	22	rif.	-	
35-39	83	346	1.00	0.60	65	268	0.92	0.51	16	69	1.24	0.34	
40+	32	102	1.31	0.55	27	89	1.01	0.38	5	13	3.13	0.34	
<i>femmine</i>													
<35	25	105	rif.	-	15	84	rif.	-	9	18	rif.	-	
35-39	75	292	1.08	0.60	63	232	1.62	0.80	11	56	0.27	0.06	
40+	23	95	1.10	0.42	20	76	1.71	0.56	3	18	0.30	0.03	
<i>0-18 anni</i>													
<35	3	18	rif.	-	0	10			3	8	rif.	-	
35-39	16	57	1.36	0.31	5	10			11	47	0.59	0.11	
40+	2	9	1.06	0.39	0	0			2	9	0.63	0.05	
<i>19+ anni</i>													
<35	53	223	rif.	-	40	185	rif.	-	11	32	rif.	-	
35-39	142	581	1.00	0.67	123	490	1.09	0.69	16	78	0.58	0.19	
40+	53	188	1.14	0.58	47	165	1.21	0.58	6	22	0.67	0.09	

Modello multivariato: oltre all'appaiamento per sesso ed età, il modello considera ulteriori variabili come confondenti: la cittadinanza, l'indice di deprivazione, il periodo di insorgenza della leucemia, l'area geografica e la distanza dal distributore di benzina più prossimo. Limite di legge italiano $40 \mu\text{g}/\text{m}^3$.

La Tabella 4 mostra gli odds ratio per classi di concentrazione del PM10 crescenti rispetto alla classe che include le concentrazioni più basse, per linea cellulare e stratificate per le due variabili di appaiamento, ovvero il sesso e l'età. Tutti i valori puntuali ottenuti hanno un intervallo di confidenza che contiene il valore uno. Tale risultato si presta ad una duplice interpretazione: o di fatto non esiste una differenza di rischio tra casi e controlli oppure la numerosità delle osservazioni è limitata, per cui non è possibile inferire sulla certezza dell'evidenza. Fatta tale premessa, è comunque possibile fornire una interpretazione plausibile del fenomeno basandosi sulla coerenza interna dei risultati. Per la leucemia acuta senza distinzione di linea cellulare, i dati suggeriscono un lieve trend crescente all'aumentare della concentrazione di PM10, nella loro totalità, per entrambi i sessi e per gli adulti. I valori degli odds ratio per la leucemia mieloide sono sistematicamente più alti rispetto a quelli della leucemia nel suo complesso, mentre quelli della leucemia linfoide sono sistematicamente più bassi, ad eccezione del valore puntuale dell'odds ratio per i maschi, che però consta di un intervallo di confidenza particolarmente ampio, che riflette una grande incertezza nella stima. Nella leucemia mieloide i rischi per le femmine appaiono più elevati rispetto a quelli dei maschi.

La Tabella 5 riproduce l'analisi principale stratificata per area geografica. Mentre nella tabella precedente il riferimento per il calcolo degli OR è la prima classe di concentrazione del PM10, in questo caso le numerosità limitate in questa classe hanno determinato la selezione della classe centrale di livelli di PM10 come riferimento, per garantire una (minima) stabilità della stima. Solo nell'area "resto della provincia" –che ha un numero di osservazioni maggiore delle restanti aree- è possibile individuare un trend delle stime puntuali del rischio per la leucemia acuta nel suo complesso e per la leucemia mieloide, pur permanendo l'incertezza della stima. Inoltre, l'analisi dell'interazione tra l'effetto del PM10 e dell'area geografica non ha dimostrato alcuna differenza, se non per fluttuazioni numeriche dovute al caso.

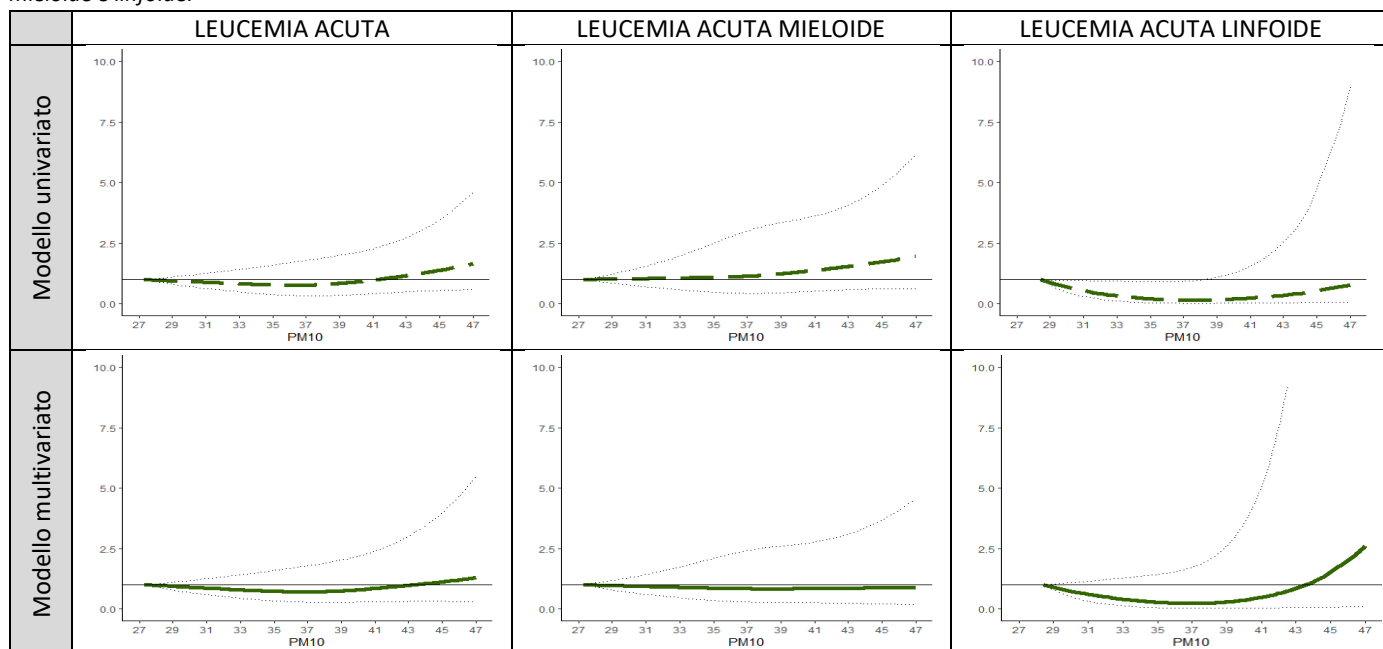
Tabella 5 – Numero di casi e controlli, Odds Ratio e intervalli di confidenza al 95% per livello di PM10 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$), stratificati per area geografica

PM10	tutte					mieloidi					linfoidi				
	casi	ctrl	OR	IC95%		casi	ctrl	OR	IC95%		casi	ctrl	OR	IC95%	
<i>Cremona</i>															
<35	0	2				0	2				0	0			
35-39	29	109	rif.	-	-	25	86	rif.	-	-	4	18	rif.	-	-
40+	32	107	1.05	0.57	1.92	28	94	0.97	0.51	1.88	4	13	1.28	0.13	12.95
<i>Comuni limitrofi</i>															
<35	1	4	0.32	0.02	5.49	0	4				1	0			
35-39	6	12	rif.	-	-	5	10	rif.	-	-	1	2			
40+	1	5	0.51	0.03	8.41	1	3	0.35	0.07	18.71	0	2			
<i>Resto del distretto</i>															
<35	21	78	1.22	0.64	2.30	13	57	1.07	0.49	2.33	6	20	0.80	0.20	3.20
35-39	35	144	rif.	-	-	28	119	rif.	-	-	7	22	rif.	-	-
40+	4	20	0.71	0.22	2.27	4	15	0.95	0.28	3.20	0	5			
<i>Resto della provincia</i>															
<35	34	157	0.90	0.57	1.42	27	132	0.84	0.50	2.33	7	20	2.05	0.67	6.24
35-39	88	373	rif.	-	-	70	285	rif.	-	-	15	83	rif.	-	-
40+	18	65	1.25	0.69	2.26	14	53	0.95	0.28	3.20	4	11	2.47	0.63	9.65

Modello multivariato: oltre all'appaiamento per sesso ed età, il modello considera ulteriori variabili come confondenti: la cittadinanza, l'indice di deprivazione, il periodo di insorgenza della leucemia, l'area geografica e la distanza dal distributore di benzina più prossimo. Limite di legge italiano $40 \mu\text{g}/\text{m}^3$.

Analisi associazione in continuo: funzioni concentrazioni-risposta PM10 e leucemia acuta

Figura 4 – Odds Ratio e intervalli di confidenza al 95% delle funzioni concentrazione-risposta per leucemia acuta e per i sottotipi mieloidi e linfoidi.

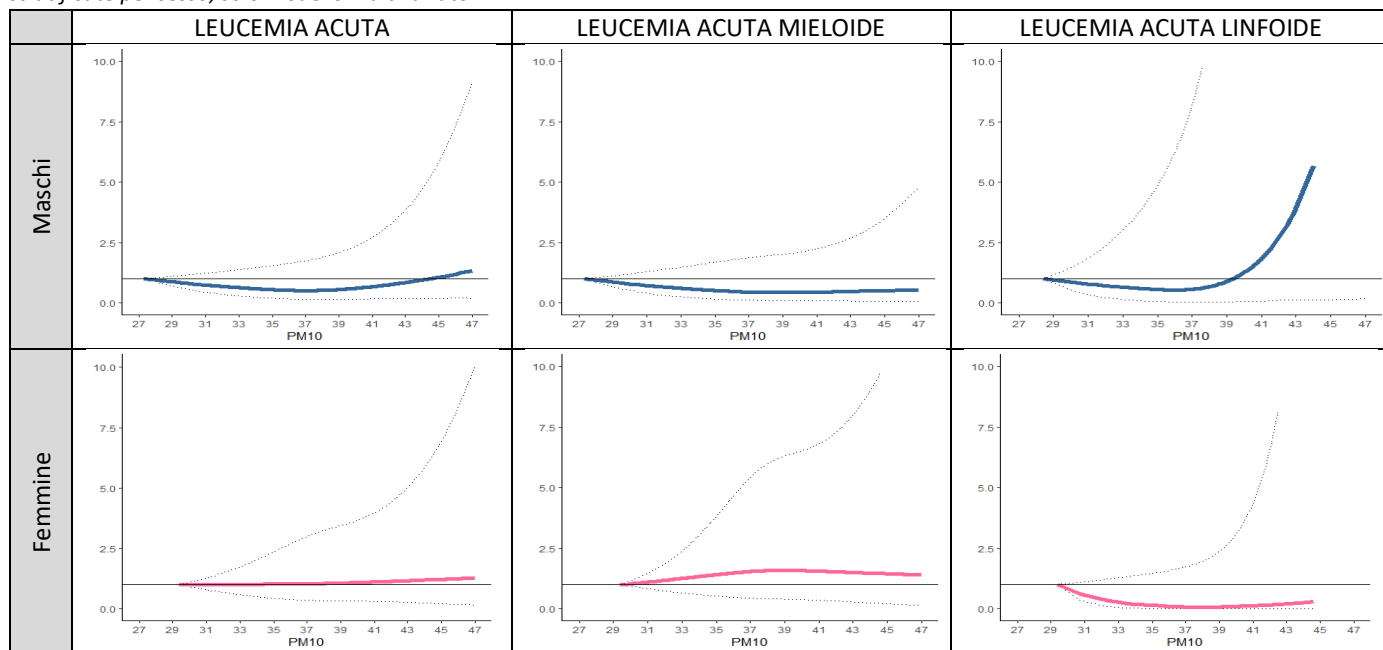


Modello univariato: Casi e controlli appaiati per sesso ed età. Modello multivariato: oltre all'appaiamento, il modello considera ulteriori variabili come confondenti: la cittadinanza, l'indice di deprivazione, il periodo di insorgenza della leucemia, l'area geografica e la distanza dal distributore di benzina più prossimo.

Il confronto tra le funzioni concentrazione-risposta ottenute con il modello univariato e quello multivariato permette di verificare l'effetto dei confondenti sulla forma della curva (Figura 4). Per la leucemia acuta distinzione di linea cellulare la forma rimane la stessa, semplicemente si sposta leggermente a destra il punto

in corrispondenza del quale i rischi iniziano ad eccedere rispetto al valore di riferimento. Nel caso della leucemia mieloide l'apparente eccesso di rischio all'aumentare dei valori dell'inquinante si annulla. Per la leucemia linfoide, il modello multivariato suggerisce un eccesso di rischio in corrispondenza dei valori estremi di PM10, ma l'ampiezza cospicua degli intervalli di confidenza in corrispondenza di tali valori determina una grande incertezza della stima.

Figura 5 – Odds Ratio e intervalli di confidenza al 95% delle funzioni concentrazione-risposta per leucemia acuta, mieloide e linfoide, stratificate per sesso, solo modello multivariato.

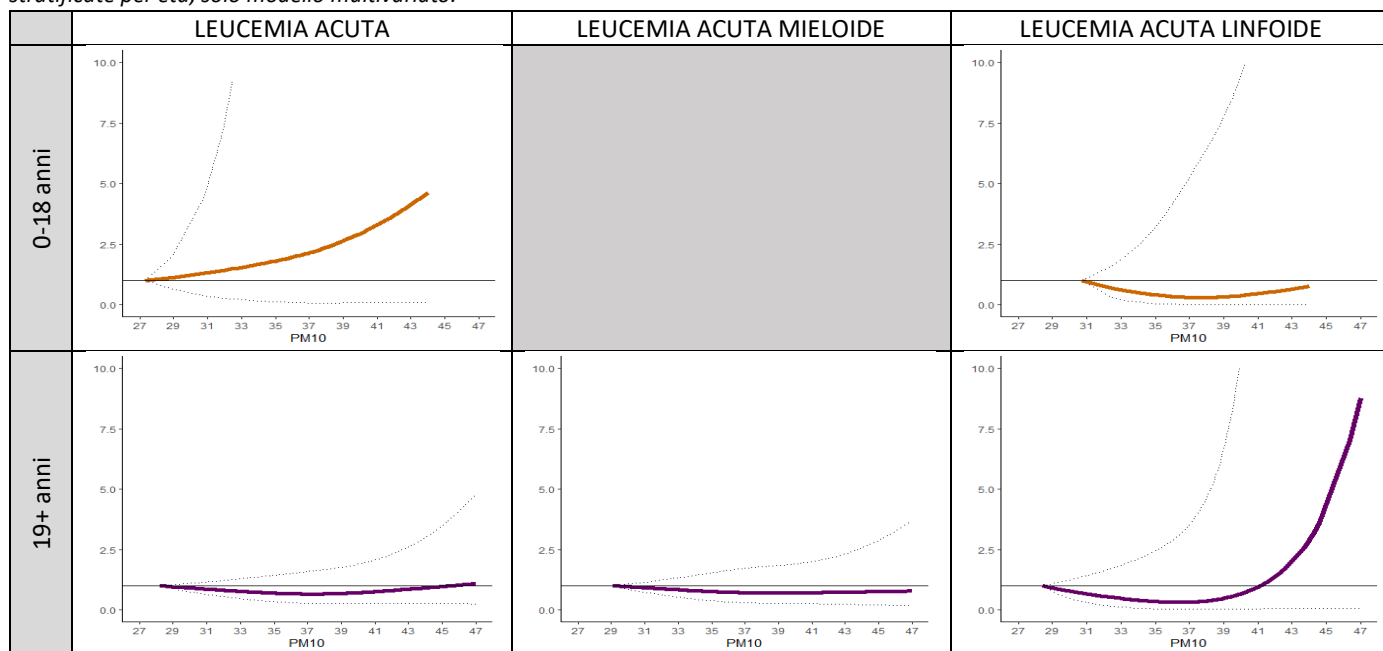


Modello multivariato: oltre all'appaiamento per sesso ed età, il modello considera ulteriori variabili come confondenti: la cittadinanza, l'indice di deprivazione, il periodo di insorgenza della leucemia, l'area geografica, e la distanza dal distributore di benzina più prossimo. Il range del PM10 –e conseguentemente il valore minimo- variano in funzione dello strato e del tipo di leucemia.

Nel caso della stratificazione per sesso, le funzioni concentrazioni risposta suggeriscono risultati congruenti a quelli ottenuti con il calcolo dei rischi puntuali per livelli di PM10 raggruppati in classi crescenti (Figura 5). Per la leucemia mieloide aumento del rischio per il sesso femminile sino a circa 39 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, valore a partire dal quale si genera un effetto "ceiling" (valore massimo dell'OR pari a 1.59, costante nell'intervallo 38.4-39.5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$). Nella leucemia linfoide per i maschi eccesso di rischio praticamente nullo sino a 39.4 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, doppio a 41.4 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (IC95%: 0.09-52.23), con un intervallo di confidenza già estremamente elevato, dovuto all'esiguità del numero di osservazioni. La misura diventa sempre più incerta all'aumentare dei valori di PM10. Ne deriva che, pur nell'incertezza della stima, l'indicazione suggerita dal grafico delle mieloidi nel sesso femminile è più consistente di quella suggerita dal grafico delle linfoidi nel sesso maschile.

Nella fascia di età 0-18 la curva sembra in crescita, ma la scarsa numerosità delle osservazioni determina degli intervalli di confidenza estremamente ampi (Figura 6). Le rappresentazioni delle curve per gli adulti (classe 19+ anni) sono sovrapponibili a quelle non stratificate per età, risultato determinato dal fatto che i casi di leucemia negli adulti costituiscono il 92% del totale. L'andamento della curva per la leucemia acuta linfoide negli adulti è simile a quella nei maschi: ai valori estremi di PM10 si riscontra un eccesso di rischio, ma l'ampiezza dell'intervallo di confidenza è così elevata da rendere la stima estremamente incerta.

Figura 6 – Odds Ratio e intervalli di confidenza al 95% delle funzioni concentrazione-risposta per leucemia acuta, mieloide e linfoide, stratificate per età, solo modello multivariato.



Modello multivariato: oltre all'appaiamento per sesso ed età, il modello considera ulteriori variabili come confondenti: la cittadinanza, l'indice di deprivazione, il periodo di insorgenza della leucemia, l'area geografica, e la distanza dal distributore di benzina più prossimo. Il range del PM10 –e conseguentemente il valore minimo- variano in funzione dello strato e del tipo di leucemia. In coerenza con la tabella 4, non è stato possibile riprodurre la funzione concentrazione-risposta per le leucemie mieloidi acute dei bambini-adolescenti, a causa della bassa numerosità delle osservazioni e del fatto che i casi siano associati a livelli di inquinante molto simili tra loro (5 casi, con range di PM10 35.7-39.4 $\mu\text{g}/\text{m}^3$).

5. DISCUSSIONE

In questo studio abbiamo osservato un aumento di rischio di leucemia acuta, anche se impreciso, all'aumentare della concentrazione di PM10. Ciò è risultato più evidente per le forme mieloidi – in particolare modo nel sesso femminile – mentre rispetto all'età i risultati sono meno interpretabili.

Questi risultati sono apparsi in linea con quelli forniti da uno studio analogo condotto nell'area confinante del distretto sanitario di Viadana, che ha valutato la relazione tra esposizione a inquinanti atmosferici e incidenza di leucemie nel periodo 1999-2014. Tale studio, nel quale i risultati non sono stratificati per sesso, ha suggerito, per tutti i periodi di residenza considerati, un'associazione tra livelli più alti di inquinamento da formaldeide e maggiore rischio di leucemia, in particolare acuta e di tipo mieloidi [Viadana III]. Un ampio studio caso-controllo condotto su tutta la popolazione danese [Raaschou-Nielsen] ha mostrato un'associazione tra l'esposizione a lungo termine all'inquinamento atmosferico dovuto al traffico veicolare correlata alla residenza, utilizzando come indicatori NOx e NO2, e il rischio di leucemia mieloidi acuta. L'associazione è visibile principalmente nel sesso femminile, nonostante la differenza tra i sessi non sia statisticamente significativa. In linea con lo studio precedente, uno studio condotto ad Amsterdam [Visser] ha trovato tassi più elevati di neoplasie ematologiche tra le donne che vivevano in zone con elevate esposizioni al traffico veicolare. Uno studio caso-controllo su Stati Uniti e Canada ha mostrato un'associazione tra residenza entro 8 km da qualsiasi stabilimento industriale e leucemia mieloidi acuta [Shore]. In un ulteriore studio caso-controllo basato sulla popolazione danese, si osserva una relazione positiva tra l'incidenza totale di leucemia e in particolare di leucemia mieloidi acuta (oltre alla linfoidi cronica) nella popolazione anziana e la maggiore esposizione al PM2.5 negli anni che precedono la diagnosi [Puett]. Per converso, in uno studio caso-controllo basato sulla popolazione canadese non sono state osservate associazioni tra leucemia nella popolazione adulta ed esposizione a PM 2.5 a lungo termine [Winters]. Tuttavia, in quest'ultimo studio i livelli di esposizione erano inferiori rispetto a quello precedentemente descritto, e la stima dell'esposizione ha abbracciato un periodo di 20 anni prima della diagnosi, con ciò suggerendo possibili spiegazioni per la divergenza nei risultati.

La differenza di associazione riscontrata tra maschi e femmine ha più probabilmente cause di genere piuttosto che cause di derivazione biologica, anche se sesso e genere possono essere difficili da distinguere nei dati epidemiologici perché sono strettamente interconnessi, con effetti reciproci. Considerando che si tratta di esposizione nel luogo di domicilio, da un lato si può supporre che il genere femminile rispetto a quello maschile tenda a trascorrere più tempo in prossimità dell'abitazione, probabilmente per esigenze organizzative familiari e assistenziali e/o per fattori socioculturali. Dall'altro lato, tratti legati al sesso come, ad esempio, lo stato ormonale e la dimensione corporea, possono influenzare il trasporto biologico e il metabolismo di sostanze chimiche di derivazione ambientale [Clougherty]. Il significato della maggiore associazione tra l'effetto dell'esposizione residenziale al PM10 e la leucemia acuta nel genere femminile acquisisce ancora più forza se si pensa che a livello epidemiologico l'incidenza di leucemia è maggiore nel sesso maschile.

Alcuni studi recenti hanno indagato la plausibilità biologica della correlazione tra leucemia ed esposizione ambientale a PM2.5. In particolare, sono stati condotti studi in vitro e in vivo con cellule mieloidi leucemiche umane esposte a campioni di PM2.5 raccolti in ambiente urbano in Cina. Si è visto che l'esposizione dal PM2.5 ha aumentato la crescita e la proliferazione delle cellule leucemiche, il rilascio di citochine e l'attivazione di processi correlati a risposte infiammatorie (come ad esempio NF-κB p65, p-STAT3), con un concomitante aumento sia della formazione di ROS che dell'espressione della NADPH ossidasi. Altri studi effettuati su cellule di leucemia mieloidi acuta umana hanno osservato che basse dosi di PM2.5 promuovono la crescita cellulare, alte dosi invece inducono citotossicità, mentre esposizioni in vivo per 6-12 settimane aumentano il rilascio di citochine infiammatorie [Jin; Chen].

Si sa che la leucemia è il tumore più frequente nella popolazione pediatrica, in particolare nella sua forma linfoblastica acuta, ma come per la popolazione adulta l'eziologia non è completamente chiara e i fattori di

rischio appaiono essere sia genetici che ambientali, questi ultimi potenzialmente rappresentati da agenti fisici, chimici e biologici. Tra questi ultimi vi sono presumibilmente anche fattori correlati all'inquinamento dell'aria, in particolare ci sono evidenze consistenti in merito all'associazione tra esposizione al benzene e aumentato rischio di leucemia infantile [Malavolti]. Uno studio condotto nelle province di Modena e Reggio Emilia che ha indagato la correlazione tra esposizione a benzene e PM10 e leucemia infantile (età <14 anni) ha rilevato un'associazione positiva, anche se in misura diversa, con entrambe le esposizioni indipendentemente l'una dall'altra, associazione che si è dimostrata essere più forte –nonostante l'incertezza della stima– per le leucemie mieloidi acute rispetto alle linfoblastiche acute [Vinceti]. Secondo un altro studio caso-controllo multicentrico italiano, condotto per esplorare l'associazione tra leucemia infantile (età 0-10 anni) ed esposizione all'inquinamento da traffico alla nascita o nel momento della diagnosi, non emerge nessuna correlazione [Badaloni]. Nel complesso la letteratura epidemiologica analizzata da una recente revisione sistematica [Filippini] sembra supportare un'associazione tra benzene e leucemia infantile, le associazioni più forti sono con leucemia mieloide acuta, senza evidenza di un effetto soglia, e suggerire un possibile ruolo per altri inquinanti derivati dal traffico motorizzato (NO₂, 1,3-butadiene, PM10). Nel nostro studio nella fascia 0-18 anni il rischio di sviluppare la leucemia acuta appare in aumento all'aumentare dei valori di PM10, seppur la poca numerosità delle osservazioni rende la stima estremamente imprecisa.

La stratificazione per area geografica ha come conseguenza la creazione di gruppi di osservazioni numericamente limitati e quindi di stime epidemiologiche statisticamente assai imprecise, rendendo di conseguenza difficile inferire in merito a tali risultati.

Il nostro studio presenta alcuni punti di forza e altri di debolezza. Tra i primi la lunghezza del periodo in studio (11 anni), l'accuratezza delle diagnosi dovuta all'utilizzo del registro tumori accreditato, la ricostruzione georeferenziata della storia residenziale mediante consultazione dell'Anagrafe Assistiti, la disponibilità delle stime della concentrazione media annua per aree di 1km² per i differenti anni di studio, la ricostruzione di un periodo di esposizione pari a tre anni, la ricerca di eventuali esposizioni professionali e l'esclusione di soggetti esposti a radioterapia.

Un limite del nostro studio è l'aver valutato solo l'associazione con il PM10, considerandolo come proxy dell'inquinamento atmosferico, senza poter valutare la relazione con altri inquinanti come il PM2.5, il benzene e l'NO₂ che contribuiscono a formare il mix di agenti con poteri genotossici e leuchemogenici [Marcon]. Ulteriore punto di debolezza è la mancata disponibilità di informazioni individuali relative a possibili confondenti, quali l'esposizione al fumo di sigaretta, fattore di rischio per la leucemia mieloide acuta, la storia familiare di leucemia, o la presenza di anomalie genetiche.

6. CONCLUSIONI

I risultati di questo studio caso-controllo condotto nella provincia di Cremona suggeriscono un lieve aumento di rischio di insorgenza delle leucemie acute all'aumentare della concentrazione di PM10, in particolar modo per quanto riguarda le leucemie mieloidi e il sesso femminile.

BIBLIOGRAFIA

[Badaloni] Badaloni C, Ranucci A, Cesaroni G, Zanini G, Vienneau D, Al-Aidrous F, De Hoogh K, Magnani C, Forastiere F; SETIL Study Group. Air pollution and childhood leukaemia: a nationwide case-control study in Italy. *Occup Environ Med*. 2013 Dec;70(12):876-83. doi: 10.1136/oemed-2013-101604. Epub 2013 Sep 18. PMID: 24142970.

[Badaloni2] Badaloni C, Cattani G, De' Donato F, Gaeta A, Leone G, Michelozzi P, Davoli M, Forastiere F, Stafoggia M. Big data in epidemiologia ambientale. Dati satellitari e uso del territorio per la stima delle esposizioni a livello nazionale [Big data in environmental epidemiology. Satellite and land use data for the estimation of environmental exposures at national level]. *Epidemiol Prev*. 2018 Jan-Feb;42(1):46-59. Italian. doi: 10.19191/EP18.1.P046.015. PMID: 29506361

[Bailey] Bailey WH, Wagner ME. IARC evaluation of ELF magnetic fields: public understanding of the 0.4-microT exposure metric. *J Expo Sci Environ Epidemiol*. 2008 May;18(3):233-5. doi: 10.1038/sj.jes.7500643. PMID: 18421295.

[Belson] Belson M, Kingsley B, Holmes A. Risk factors for acute leukemia in children: a review. *Environ Health Perspect*. 2007 Jan;115(1):138-45. doi: 10.1289/ehp.9023. Erratum in: *Environ Health Perspect*. 2010 Sep;118(9):A380. PMID: 17366834; PMCID: PMC1817663.

[Brownson] Brownson RC, Novotny TE, Perry MC. Cigarette smoking and adult leukemia. A meta-analysis. *Arch Intern Med*. 1993 Feb 22;153(4):469-75. PMID: 8435026.

Aldo Rosano, Barbara Pacelli, Nicolás Zengarini, Giuseppe Costa, Cesare Cislighi, Nicola Caranci. Aggiornamento e revisione dell'indice di deprivazione italiano 2011 a livello di sezione di censimento. *Epidemiologia&Prevenzione*, <https://epiprev.it/4849>

[Chen] Chen T, Zhang J, Zeng H, Zhang Y, Zhang Y, Zhou X, Zhao D, Feng Y, Zhou H. The impact of inflammation and cytokine expression of PM2.5 in AML. *Oncol Lett*. 2018 Aug;16(2):2732-2740. doi: 10.3892/ol.2018.8965. Epub 2018 Jun 13. PMID: 30013668; PMCID: PMC6036563.

[Clougherty] Clougherty JE. A growing role for gender analysis in air pollution epidemiology. *Environ Health Perspect*. 2010 Feb;118(2):167-76. doi: 10.1289/ehp.0900994. PMID: 20123621; PMCID: PMC2831913.

[Dobbins] Dobbins M, Decorby K, Choi BC. The Association between Obesity and Cancer Risk: A Meta-Analysis of Observational Studies from 1985 to 2011. *ISRN Prev Med*. 2013 Apr 4; 2013:680536. doi: 10.5402/2013/680536. PMID: 24977095; PMCID: PMC4062857.

[ENCR] <https://ecis.jrc.ec.europa.eu/> (accesso del 04/05/2023).

[Filippini] Filippini T, Hatch EE, Rothman KJ, Heck JE, Park AS, Crippa A, Orsini N, Vinceti M. Association between Outdoor Air Pollution and Childhood Leukemia: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis. *Environ Health Perspect*. 2019 Apr;127(4):46002. doi: 10.1289/EHP4381. PMID: 31017485; PMCID: PMC6785230.

[GLOBOCAN] <https://gco.iarc.fr/> (accesso del 04/05/2023)

[IARC] IARC, 2000. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans vol. 75. I. International Agency for Research on Cancer, Lyon, France.

[ISTAT] <https://demo.istat.it/> (accesso il 23/10/2023). Popolazione residente al 01.01.2023.

[Jin] Jin XT, Chen ML, Li RJ, An Q, Song L, Zhao Y, Xiao H, Cheng L, Li ZY. Progression and inflammation of human myeloid leukemia induced by ambient PM_{2.5} exposure. *Arch Toxicol.* 2016 Aug;90(8):1929-38. doi: 10.1007/s00204-015-1610-x. Epub 2015 Oct 20. PMID: 26486797.

[Kachuri] Kachuri L, Harris MA, MacLeod JS, Tjepkema M, Peters PA, Demers PA. Cancer risks in a population-based study of 70,570 agricultural workers: results from the Canadian census health and Environment cohort (CanCHEC). *BMC Cancer.* 2017 May 19;17(1):343. doi: 10.1186/s12885-017-3346-x. PMID: 28525996; PMCID: PMC5437486.

[Kane] Kane EV, Roman E, Cartwright R, Parker J, Morgan G. Tobacco and the risk of acute leukaemia in adults. *Br J Cancer.* 1999 Dec;81(7):1228-33. doi: 10.1038/sj.bjc.6690833. PMID: 10584886; PMCID: PMC2374333.

[Larsson] Larsson SC, Wolk A. Overweight and obesity and incidence of leukemia: a meta-analysis of cohort studies. *Int J Cancer.* 2008 Mar 15;122(6):1418-21. doi: 10.1002/ijc.23176. PMID: 18027857.

[Lee] Lee SJ. Chronic myelogenous leukaemia. *Br J Haematol.* 2000 Dec;111(4):993-1009. doi: 10.1046/j.1365-2141.2000.02216.x. PMID: 11167734.

[Liu] Liu R, Zhang L, McHale CM, Hammond SK. Paternal smoking and risk of childhood acute lymphoblastic leukemia: systematic review and meta-analysis. *J Oncol.* 2011; 2011:854584. doi: 10.1155/2011/854584. Epub 2011 May 29. PMID: 21765828; PMCID: PMC3132639.

[Malavolti] Malavolti M, Malagoli C, Filippini T, Wise LA, Bellelli A, Palazzi G, Cellini M, Costanzini S, Teggi S, Vinceti M. Residential proximity to petrol stations and risk of childhood leukemia. *Eur J Epidemiol.* 2023 Jul;38(7):771-782. doi: 10.1007/s10654-023-01009-0. Epub 2023 May 30. PMID: 37249787; PMCID: PMC10275799.

[Marcon] Marcon A, Fracasso ME, Marchetti P, Doria D, Girardi P, Guarda L, Pesce G, Pironi V, Ricci P, de Marco R. Outdoor formaldehyde and NO₂ exposures and markers of genotoxicity in children living near chipboard industries. *Environ Health Perspect.* 2014 Jun;122(6):639-45. doi: 10.1289/ehp.1307259. Epub 2014 Apr 2. PMID: 24694350; PMCID: PMC4050513.

[O'Donnell] O'Donnell MR, Abboud CN, Altman J, Appelbaum FR, Arber DA, Attar E, Borate U, Coutre SE, Damon LE, Goorha S, Lancet J, Maness LJ, Marcucci G, Millenson MM, Moore JO, Ravandi F, Shami PJ, Smith BD, Stone RM, Strickland SA, Tallman MS, Wang ES, Naganuma M, Gregory KM. NCCN Clinical Practice Guidelines Acute myeloid leukemia. *J Natl Compr Canc Netw.* 2012 Aug;10(8):984-1021. doi: 10.6004/jnccn.2012.0103. PMID: 22878824.

[Parodi] Parodi S, Vercelli M, Stella A, Stagnaro E, Valerio F. Lymphohaematopoietic system cancer incidence in an urban area near a coke oven plant: an ecological investigation. *Occup Environ Med.* 2003 Mar;60(3):187-93. doi: 10.1136/oem.60.3.187. PMID: 12598665; PMCID: PMC1740491.

[Polychronakis] Polychronakis I, Dounias G, Makropoulos V, Riza E, Linos A. Work-related leukemia: a systematic review. *J Occup Med Toxicol.* 2013 May 22;8(1):14. doi: 10.1186/1745-6673-8-14. PMID: 23697536; PMCID: PMC3668148.

[Puett] Puett RC, Poulsen AH, Taj T, Ketzler M, Geels C, Brandt J, Christensen JH, Sørensen M, Roswall N, Hvidtfeldt U, Raaschou-Nielsen O. Relationship of leukaemias with long-term ambient air pollution exposures in the adult Danish population. *Br J Cancer.* 2020 Dec;123(12):1818-1824. doi: 10.1038/s41416-020-01058-2. Epub 2020 Sep 17. PMID: 32939055; PMCID: PMC7722932.

[Pui] Pui CH, Robison LL, Look AT. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet.* 2008 Mar 22;371(9617):1030-43. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60457-2. PMID: 18358930.

[Raaschou-Nielsen] Raaschou-Nielsen O, Ketzel M, Harbo Poulsen A, Sørensen M. Traffic-related air pollution and risk for leukaemia of an adult population. *Int J Cancer*. 2016 Mar 1;138(5):1111-7. doi: 10.1002/ijc.29867. Epub 2015 Oct 9. PMID: 26415047.

[Redaelli] Redaelli A, Laskin BL, Stephens JM, Botteman MF, Pashos CL. A systematic literature review of the clinical and epidemiological burden of acute lymphoblastic leukaemia (ALL). *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2005 Mar;14(1):53-62. doi: 10.1111/j.1365-2354.2005.00513.x. PMID: 15698386.

[Rosano] Rosano A, Pacelli B, Zengarini N, Costa G, Cislighi C, Caranci N. Aggiornamento e revisione dell'indice di deprivazione italiano 2011 a livello di sezione di censimento [Update and review of the 2011 Italian deprivation index calculated at the census section level]. *Epidemiol Prev*. 2020 Mar-Jun;44(2-3):162-170. Italian. doi: 10.19191/EP20.2-3.P162.039. PMID: 32631016.

[Schinasi] Schinasi LH, De Roos AJ, Ray RM, Edlefsen KL, Parks CG, Howard BV, Meliker JR, Bonner MR, Wallace RB, LaCroix AZ. Insecticide exposure and farm history in relation to risk of lymphomas and leukemias in the Women's Health Initiative observational study cohort. *Ann Epidemiol*. 2015 Nov;25(11):803-10. doi: 10.1016/j.annepidem.2015.08.002. Epub 2015 Aug 19. PMID: 26365305; PMCID: PMC5435453.

[Shore] Shore DL, Sandler DP, Davey FR, McIntyre OR, Bloomfield CD. Acute leukemia and residential proximity to potential sources of environmental pollutants. *Arch Environ Health*. 1993 Nov-Dec;48(6):414-20. doi: 10.1080/00039896.1993.10545963. PMID: 8250593.

[Viadana III] Relazione conclusiva dello studio "Viadana III", Indagine epidemiologica sulla salute respiratoria in età pediatrica e sull'incidenza di tumori nel distretto sanitario di Viadana, 23 dicembre 2020
<https://www.ats-valpadana.it/studio-epidemiologico-viadana>

[Vinceti] Vinceti M, Rothman KJ, Crespi CM, Sterni A, Cherubini A, Guerra L, Maffei G, Ferretti E, Fabbi S, Teggi S, Consonni D, De Girolamo G, Meggiato A, Palazzi G, Paolucci P, Malagoli C. Leukemia risk in children exposed to benzene and PM10 from vehicular traffic: a case-control study in an Italian population. *Eur J Epidemiol*. 2012 Oct;27(10):781-90. doi: 10.1007/s10654-012-9727-1. Epub 2012 Aug 15. PMID: 22892901; PMCID: PMC3493667.

[Visser] Visser O, van Wijnen JH, van Leeuwen FE. Residential traffic density and cancer incidence in Amsterdam, 1989-1997. *Cancer Causes Control*. 2004 May;15(4):331-9. doi: 10.1023/B:CACO.0000027480.32494.a3. PMID: 15141134.

[Winters] Winters N, Goldberg MS, Hystad P, Villeneuve PJ, Johnson KC; Canadian Cancer Registries Epidemiology Group. Exposure to ambient air pollution in Canada and the risk of adult leukemia. *Sci Total Environ*. 2015 Sep 1;526:153-76. doi: 10.1016/j.scitotenv.2015.03.149. PMID: 25955692.

[Zeeb] Zeeb H, Blettner M. Adult leukaemia: what is the role of currently known risk factors? *Radiat Environ Biophys*. 1998 Feb;36(4):217-28. doi: 10.1007/s004110050075. PMID: 9523337.