

MeB – Pagine Elettroniche

Volume XV

Ottobre 2012

numero 8

CASO CONTRIBUTIVO

Rabdomiosarcoma embrionario infantile come possibile patologia “sentinella” dell’esposizione a diossine

Patrizia Gentilini

Oncoematologo, Associazione Medici per l'Ambiente ISDE Italia

Indirizzo per corrispondenza: patrizia.gentilini@villapacinotti.it

Embryonal rhabdomyosarcoma in childhood as possible sentinel pathology of the exposure to dioxins

Key words: Embryonal rhabdomyosarcoma, Waste incinerators, Dioxins**Abstract**

The rhabdomyosarcoma (RMS) is a tumour derived from the mesenchymal cells that give origin to striate muscle. It most frequently appears at the paediatric age and it has a high-grade malignancy that frequently gives metastasis (especially to the lung). There are two principal types: alveolar and embryonal RMS and the latter can appear in any localization. The case of an eight-year old patient with an embryonal rhabdomyosarcoma of the prostate, living with his family close to two waste incinerators is presented. A literature review, together with the analysis of local epidemiological data, lead to a possible pathogenetic link between specific pollutants emitted by waste incinerators (i.e. heavy metals and dioxins) and the onset of this specific histotype of RMS which, differently from the alveolar type, seems to be associated with environmental, but not with genetic factors. As already suggested for sarcomas in the adult age, the onset of embryonal rhabdomyosarcoma in paediatric age might be considered a marker of environmental pollution by waste-incineration.

ABSTRACT**RIASSUNTO**

Il **rabdomiosarcoma** (RMS) è un tumore solido derivato da cellule mesenchimali che danno origine a tessuto muscolare striato. Insorge con relativa frequenza in età pediatrica, ha elevata malignità e genera frequentemente metastasi, principalmente a livello polmonare. Ci sono due istotipi principali di RMS (alveolare e embrionario) e questo tumore può insorgere in qualunque sede. Riportiamo il caso di un paziente di otto anni affetto da RMS embrionario della prostata, residente con la sua famiglia nell'area di ricaduta degli inquinanti prodotti da due inceneritori di rifiuti. Una revisione della letteratura e l'analisi di alcuni dati epidemiologici del territorio

di residenza della famiglia di origine del bambino (Forlì) hanno consentito di formulare una ipotesi di legame patogenetico tra specifici inquinanti emessi dagli inceneritori (in particolare metalli pesanti e diossine) e l'insorgenza di questo specifico istotipo di RMS (embrionario) che, a differenza di quello alveolare, sembra essere associato a fattori esogeni piuttosto che a fattori genetici. Similmente a quanto già suggerito per il sarcoma in età adulta, il RMS embrionario in età pediatrica potrebbe essere considerato una possibile “patologia sentinella” dell'esposizione a diossine.

INTRODUZIONE

I sarcomi, tumori maligni di origine mesodermica, sono complessivamente rari, pur essendo relativamente frequenti nei primi anni di vita. L'interesse epidemiologico di questa patologia deriva da precedenti studi che hanno dimostrato come essa sia correlabile a inquinanti ambientali emessi da inceneritori di rifiuti, in particolare diossine¹⁻⁷.

Tale correlazione sembra essere evidente in un caso, di seguito descritto, di rabdomiosarcoma (RMS) embrionario insorto a livello genito-urinario in un bambino nato da madre esposta, ancor prima del concepimento, alle emissioni di due impianti di incenerimento (Forlì) strettamente contigui fra loro.

Il tempo di esposizione della madre era particolarmente lungo, in quanto questa ha sempre risieduto nell'area di ricaduta degli inquinanti, alimentandosi con prodotti coltivati in loco e con animali da cortile.

Il rarissimo istotipo di rabdomiosarcoma descritto in questo caso potrebbe essere considerato, al pari dei sarcomi nell'adulto, una patologia “sentinella” dell'esposizione al cocktail di inquinanti (in particolare diossine) emessi dagli impianti di incenerimento dei rifiuti.

PRESENTAZIONE DEL CASO

Il bambino primogenito nasce a termine, da parto eutocico dopo gravidanza regolare, peso alla nascita 4.380 Kg, allattamento fino ad 11 mesi al seno, nessun problema nel periodo perinatale, nè successivamente. L'anamnesi familiare era negativa per eventi di rilievo, i genitori erano in buona salute, non fumatori, con nessuna particolare esposizione di tipo lavorativo.

La famiglia ha sempre risieduto a circa 1700 m in linea d'aria da due inceneritori, uno per rifiuti solidi urbani (60.000 ton/anno) ed uno per rifiuti speciali ospedalieri (32.000 ton/anno). Coltiva un orto domestico e si alimenta prevalentemente con i propri prodotti, compresi animali da cortile.

All'età di 8 anni compare nel bambino nicturia e rapidamente insorge difficoltà nella minzione, che si fa sempre più evidente con comparsa di ritenzione acuta di urina per ostruzione uretrale.

Un esame ecoDoppler dimostra una prostata nettamente aumentata di volume e asimmetrica (lobo sin di 4.5 x 4.3x 4.5 cm, lobo dx di 2.1x 3 cm).

Una biopsia ecoguidata del lobo sinistro (sede apicale, paramediana e laterale) consente di formulare diagnosi istologica di rhabdomyosarcoma embrionario della prostata.

Indagini di biologia molecolare escludono la presenza di trascritti di fusione (PAX3-FKHR, PAX7-FKHR), in accordo con i dati di letteratura⁸ che vedono queste alterazioni espressione di traslocazioni cromosomiche tipiche dei rhabdomyosarcomi alveolari e non embrionali.

La diagnosi viene confermata all'estero e ulteriori indagini di immunohistochimica evidenziano positività della maggior parte delle cellule alla desmina, e, nel 30% di esse, positività per miogenina.

La stadiazione conferma la presenza di malattia in ambito genito-urinario e rileva minime lesioni al parenchima polmonare (a dx di 3 mm, a sin <3 mm), di non univoco significato.

Il bambino inizia il trattamento chemioterapico del caso, con 3 cicli di chemioterapia standard secondo il protocollo RMS 4.99, successivamente 3 cicli di chemioterapia ad alte dosi sequenziali e reinfusione di cellule staminali autologhe.

Vengono praticati inoltre ulteriori trattamenti anche con ipertermia, senza tuttavia mai ottenere il raggiungimento della remissione completa.

A distanza di tre anni e mezzo dalla diagnosi si registra il decesso per progressione della patologia.

REVISIONE DELLA LETTERATURA

Il rapporto tra inquinamento da diossine (tipici inquinanti emessi dagli impianti di incenerimento di rifiuti) e l'insorgenza dei sarcomi è stata sottolineata dall'Associazione Italiana di Epidemiologia, che afferma: "studi metodologicamente robusti e difficilmente contestabili hanno messo in evidenza eccessi di tumori riconducibili all'esposizione a diossine"⁹.

Il rhabdomyosarcoma rappresenta il tipo istologico più frequente fra i sarcomi del tessuto connettivo e degli altri tessuti molli in età pediatrica. Il tasso standardizzato di incidenza di tale tumore in Europa negli anni 1988–1997 è stato di 9.1 casi per milione di bambini¹⁰.

Questa neoplasia maligna trae il suo nome dal fatto che le cellule di origine mesenchimale che la compongono hanno

caratteristiche di differenziazione del tessuto muscolare scheletrico e possono insorgere anche in sedi anatomiche dove il tessuto muscolare striato è assente, come nei dotti biliari e nella vescica. Nel gruppo dei rhabdomyosarcomi rientrano vari sottotipi istologici, che si differenziano per caratteristiche morfologiche cellulari e tissutali. Numerose classificazioni si sono succedute nel tempo. La prima e più seguita classificazione istologica dei rhabdomyosarcomi è quella dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), in cui vengono contemplati i seguenti istotipi: embrionario, botroide, alveolare, pleomorfo, sarcoma non classificato, indeterminato a piccole cellule rotonde, sarcoma di Ewing extraosseo¹¹.

In tutte le classificazioni che sono state di volta in volta proposte, rientra tuttavia fra i più frequenti istotipi proprio quello embrionario, che rappresenta circa il 50% di tutti i rhabdomyosarcomi.

Il termine embrionario indica che le cellule tumorali assomigliano ai vari stadi dello sviluppo embrionale delle cellule muscolari.

Nel lavoro pubblicato da Pastore et al nel 2006⁹ viene riportata una amplissima casistica relativa a 5802 casi di sarcoma dei tessuti molli diagnosticati da 0 a 14 anni in tutta Europa (anni 1978-1997), ed in cui rientrano ben 3.365 casi di rhabdomyosarcomi scrupolosamente analizzati per sedi di insorgenza, sottotipi istologici, età, distribuzione geografica, andamento temporale ecc.

Nella *Tabella 1*¹⁰, i sarcomi dei tessuti molli (STS) insorti nell'infanzia vengono differenziati per sottotipi istologici e ne viene valutata l'incidenza in 4 successivi quinquenni.

Dallo studio citato emerge che sia l'incidenza complessiva dei sarcomi che quella dei rhabdomyosarcomi sono significativamente e progressivamente cresciute negli anni del periodo esaminato. In particolare l'istotipo embrionario, specie a localizzazione genito-urinaria, è quello che aumenta in modo prevalente in questa ampia casistica, ed è quello che contribuisce in modo determinante all'aumento statisticamente significativo di tutti i sarcomi nell'infanzia.

Per quanto attiene gli altri sottotipi si nota che l'alveolare ha un tasso medio di crescita annuo molto più basso rispetto all'embrionario e, soprattutto, non statisticamente significativo (AAPC=+0,6%, con p=0,605). Esso è inoltre caratterizzato dalla presenza di trascritti di fusione (PAX3-FKHR o PAX7-FKHR) ed appare logico supporre che questo istotipo sia da correlarsi maggiormente a fattori genetici. Neanche gli altri sottotipi mostrano un trend significativo di crescita (AAPC=-0,03% con p=0,964). Gli Autori dello studio concludono che l'incremento di circa il 2% annuo dei sarcomi dei tessuti molli non può essere spiegato solo da cambiamenti nella classificazione, e che tale incremento è dovuto prevalentemente ai RMS del sottotipo embrionario a livello genito-urinario.

Table 7 – Age-standardised incidence rates (ASR) of soft tissue sarcomas (STS) diagnosed in children aged 0–14 years in Europe during 1978–1997 (Source: ACCIS)

	n	ASR				AAPC	P
		1978–1982	1983–1987	1988–1992	1993–1997		
IX Soft tissue sarcomas	5111	7.3	8.2	9.0	9.6	1.8	< 0.0001
IXa Rhabdomyosarcoma	2940	4.2	5.0	5.4	5.4	1.3	< 0.0001
– embryonal	1790	2.2	3.1	3.5	3.6	1.7	< 0.0001
– alveolar	419	0.46	0.65	0.77	0.83	0.6	0.605
– other	731	1.6	1.3	1.2	1.0	–0.03	0.964
IXb Fibrosarcoma	721	1.2	1.2	1.2	1.1	0.01	0.985
IXc Kaposi sarcoma	10	0.028	0.014	0.011	0.014	0.01	0.999
IXd Other specified STS	1084	1.3	1.4	1.8	2.5	2.8	< 0.0001
IXe Unspecified	356	0.63	0.58	0.55	0.60	0.04	0.971

n, number of cases included in the analyses.
Average annual percent change (AAPC) was derived from poisson regression model of rate on calendar year, adjusted for gender, age group and region.

Tabella I. Incidenza dei sarcomi dei tessuti molli in bambini di età compresa tra 0 e 14 anni in Europa negli anni 1978- 1997¹⁰

LA SITUAZIONE DELLA CITTÀ DI FORLÌ

Il caso descritto potrebbe inquadrarsi nel contesto dei danni all'ambiente e alla salute prodotto dai due impianti di incenerimento (uno per rifiuti urbani, l'altro per rifiuti ospedalieri) presenti nella città di Forlì ed operanti dall'inizio degli anni '70, che sono già stato oggetto di una indagine epidemiologica¹²

In particolare, secondo la mappa riportata in Figura 1, il caso diagnosticato nel 2006 era residente nell'area sub-massimale di esposizione per ricadute di metalli pesanti emessi dai due inceneritori.

Nella mappa (Figura 1), i metalli pesanti sono stati considerati come "traccianti" dell'inquinamento prodotto dagli inceneritori. Da questa analisi sono emersi numerosi effetti sulla salute, in particolare femminile¹³.

In particolare, per lo stesso livello di esposizione per il quale si è registrato il caso di rhabdomyosarcoma nel 2006, si sono registrati numerosi altri rischi per la salute (Tabella II).

Di particolare rilievo l'incremento statisticamente significativo del 44% di abortività spontanea, coerente con i risultati di uno studio successivo (Moniter)¹⁴, condotto dalla regione Emilia Romagna in prossimità degli 8 inceneritori collocati sul territorio regionale. Dallo stesso studio emergono anche aumenti significativi dell'abortività spontanea e del numero di malformazioni, di nati pre termine e di bambini piccoli per età gestazionale.

Nello studio condotto a Forlì risultano segnalati 18 casi di sarcoma, e gli stessi Autori affermano che "gli eccessi di mortalità per sarcoma dei tessuti molli sono degni di nota" e che, considerando insieme i due sessi, "si osserva un aumento statisticamente significativo della mortalità nell'intervallo più elevato di metalli pesanti (RR = 10.97) [n.d.r.: ossia nel gruppo di popolazione a più elevata esposizione ai metalli pesanti] per la coorte di tutti i residenti".

È inoltre da segnalare che nei 18 anni di funzionamento del Registro Tumori della Romagna, su una popolazione complessiva di 1.300.000 persone, i soli tre casi di RMS embrionario registrati si sono verificati a Forlì (uno nel 1989, uno nel 2006, uno nel 2007). Pur essendoci nell'area coperta dal

Registro Tumori della Romagna altri due impianti di incenerimento (uno a Rimini, in funzione dal 1976 ed uno a Ravenna, attivo dal 2000), la peculiarità del territorio di Forlì è la presenza contemporanea di due impianti limitrofi: un inceneritore per rifiuti urbani ed uno per rifiuti ospedalieri. Inoltre, secondo i dati registrati nell'inventario nazionale delle emissioni, per il comparto "smaltimento rifiuti" si è avuta in provincia di Forlì una emissione di diossine dal 1990 al 2004 di molto superiore a quella riscontrata in altre Province limitrofe. (circa 6 grammi/anno).

MORTALITA' MASCHI

Patologie tumorali

cancro al colon retto: RR = 2.07

cancro alla prostata : RR = 2.07

cancro allo stomaco : RR = 1.08

per cancro alla vescica: RR = 1.54

Patologie non tumorali

malattie respiratorie acute: RR = 8.92

malattie respiratorie RR = 1.27

diabete RR = 1.20

MORTALITA' FEMMINE

Tutte le cause: RR= 1.07 (+ 7%)

Patologie tumorali:

tutti i tumori: RR = 1.26

cancro allo stomaco: RR = 2.88

per cancro al colon retto: RR = 2.03

cancro al fegato: RR = 1.56

cancro al polmone: RR = 1.14

cancro della mammella: RR = 1.10

cancro alla vescica: RR= 1.55

cancro al Sistema Nervoso Centrale: RR = 2.60

leucemie: RR = 1.71

Patologie non tumorali

malattie cardiovascolari: RR = 1.20

malattie ischemiche: RR = 1.21

malattie respiratorie acute: RR = 1.36

INCIDENZA DI CANCRO MASCHI

cancro allo stomaco: RR= 1.32

cancro al colon retto : RR= 1.28

tumori Sistema Nervoso Centrale: RR= 1.80

linfoma di Hodgkin: RR= 3.45

INCIDENZA DI CANCRO FEMMINE

cancro allo stomaco: RR = 1.72

cancro al colon retto: RR = 2.01

cancro a bronchi e polmoni: RR = 1.16

sarcoma dei tessuti molli: RR = 5.85

cancro a vescica RR = 1.07

tumori Sistema Nervoso Centrale RR = 1.28

linfomi di Hodgkin: RR = 1.81

leucemie: RR = 1.12

RICOVERI OSPEDALIERI FEMMINE

malattie renali: RR = 3.06

infarto del miocardio: RR= 1.4

scompenso cardiaco congestizio: RR = 1.32

infezioni respiratorie acute: RR = 1.21

aborti spontanei: RR = 1.42

RR = 1.44 (indipendentemente dalla durata della residenza)

In

Tabella

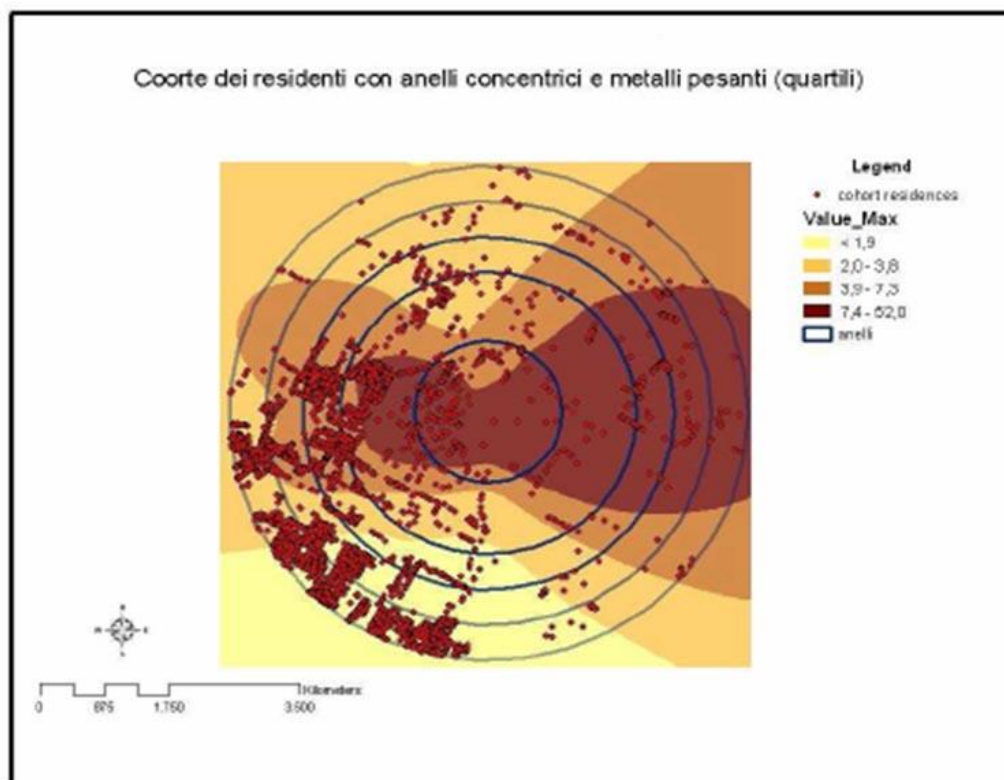


Figura 1. Mappa di esposizione per ricadute di metalli pesanti tratta dallo studio epidemiologico “Enhance Health”, che ha riguardato la popolazione esposta alle emissioni dei due impianti di incenerimento di rifiuti collocati nel territorio cittadino di Forlì¹¹

DISCUSSIONE

I dati sopra esposti, nel loro complesso, sono a favore della tesi che fattori esogeni abbiano un ruolo determinante nella genesi dei RMS embrionari e che, viceversa, fattori genetici ereditari siano maggiormente correlati all'istotipo alveolare e ad altri sottotipi non specificati.

L'aumento dell'incidenza documentata non sarebbe giustificabile sulla base dell'ipotesi di un ruolo prevalente dei fattori genetici/ereditari, che realisticamente non possono subire mutamenti così rapidi nel tempo. Risulta dunque particolarmente verosimile un ruolo determinante di fattori esogeni. Tale ipotesi risulta sostenuta dai risultati di un recente studio che dimostra come l'esposizione ad agenti esogeni (le radiazioni nel 1° e 3° trimestre di gravidanza), rappresenti un rischio statisticamente significativo solo per l'istotipo embrionario e non per gli altri istotipi¹⁵.

Nel rapporto AIRTUM 2008¹⁶ relativo al rabdomiosarcoma nell'infanzia non viene purtroppo fatta alcuna distinzione fra i due istotipi più frequenti (embrionario ed alveolare). Que-

sta distinzione avrebbe permesso di verificare se anche nel nostro paese e nel lungo periodo (considerata la relativa rarità della patologia), si conferma quanto emerge dall'ampio studio sopra citato¹⁰.

Indubbiamente la valutazione epidemiologica dei rischi tumorali nell'infanzia è complessa ed estremamente difficile da condurre, in quanto i tumori sono una patologia relativamente rara in questa età della vita. È difficile una adeguata valutazione della esposizione anche per l'importanza che rivestono le esposizioni genitoriali e degli stessi gameti, nonché il complesso problema della cancerogenesi transplacentare e per la molteplicità dei fattori di esposizione.

L'argomento appare tuttavia di estremo interesse sia per l'importanza della diagnosi, sia per l'incremento di tumori in età infantile registrato in Europa¹⁶ e nel nostro Paese. L'Italia è infatti ai vertici mondiali per incidenza di cancro nell'infanzia, con un incremento annuo del 2,2%, rispetto a quello europeo dell'1,1% e statunitense dello 0,6%. Mediamente si registrano circa 30 casi/anno in eccesso in Italia per ogni milione di bambini, rispetto a quanto si registra in altri paesi parimenti industrializzati¹⁷.

Knox (Regno Unito) ha pubblicato numerosi studi dal 1992 al 2006¹⁸⁻²¹ per indagare il rischio di morte per cancro da 0 a 15 anni in relazione ad esposizioni ambientali, ed in particolare a fonti emissive. Ha esaminato una ampia coorte di 22,458 bambini morti per cancro nel Regno Unito (leucemie e tumori solidi) fra il 1953 e il 1980, riscontrando clusters geografici in relazione alla località di nascita. Knox ha dimostrato che i clusters si presentavano più frequentemente intorno a siti industriali con combustioni su larga scala, ed in presenza di composti organici volatili o di incenerimento di rifiuti¹⁹. In un studio dello stesso gruppo pubblicato nel 2005²¹ sono state utilizzate, per la valutazione delle esposizioni, le mappe pubblicate dal *National Atmospheric Emissions Inventory* relative alle emissioni di diversi inquinanti. Ciò ha permesso di analizzare l'associazione tra il rischio di morte per tutti i tumori infantili (solidi e leucemie) e l'esposizione alla nascita a numerose sostanze chimiche emesse da sorgenti puntuali ad alta intensità (hotspot), tra cui gli inceneritori. Sono stati evidenziati RR statisticamente significativi per distanze alla nascita entro 1 km da sorgenti emissive di monossido di carbonio, particolato (PM10), Composti Organici Volatili, ossidi di azoto, benzene, 1-3 butadiene, diossine e benzo(a)pirene. I RR variano da 1.92 per il benzo(a)pirene a 2,21 per le diossine, fino a 3.81 per l'1-3 butadiene. È opportuno sottolineare come le emissioni degli inceneritori siano caratterizzate dalla presenza di tutte quelle sostanze a cui questo studio ha associato RR >1 in modo statisticamente significativo.

La principale e più importante osservazione degli studi di Knox riguarda il ruolo determinante dell'esposizione alla nascita o in utero rispetto a esposizioni successive. Esaminando i bambini che hanno cambiato residenza fra l'indirizzo di nascita e quello di morte, Knox ha rilevato come il rischio fosse più elevato per le migrazioni in allontanamento dalla fonte emissiva (indirizzo di nascita più vicino alla fonte emissiva rispetto all'indirizzo di morte) che viceversa. Questo suggeriva che il rischio maggiore è rappresentato da esposizioni preco-

ci, e che la malattia inizia spesso prima della nascita. Questa ultima considerazione è del tutto coerente con la possibilità di passaggio di cancerogeni dalla madre al feto (cancerogeni transplacentare), come già aveva intuito negli anni '70 Lorenzo Tomatis²².

Nella letteratura scientifica più recente sta emergendo con sempre maggior evidenza l'importanza delle esposizioni che avvengono nelle prime fasi della vita, fasi che appaiono cruciali per determinare lo stato complessivo di salute non solo nell'infanzia, ma anche in età adulta e non solo per quanto riguarda la cancerogenesi²³.

Dal punto di vista della pratica clinica, il rhabdomyosarcoma embrionario infantile è una patologia che raramente impegna, fortunatamente, i pediatri. Tuttavia, l'analisi del caso descritto offre la possibilità di sottolineare l'importanza dello studio dei meccanismi di interrelazione tra l'inquinamento da diossine/metalli pesanti emessi da impianti quali gli inceneritori e la fisiopatologia pediatrica e, soprattutto, della necessità di identificare strumenti epidemiologici utili a riconoscere gli effetti di tale particolare forma di inquinamento. È necessaria una costante interfaccia tra pediatri e organismi deputati al controllo ambientale ed all'analisi epidemiologica, fondamentale ai fini di ottenere una adeguata prevenzione primaria.

CONCLUSIONI

Il problema dei tumori nell'infanzia ed in particolare modo l'incremento che si registra per questa patologia infantile nel nostro Paese, in cui addirittura nei primi 12 mesi di vita è pari al 3,2% all'anno¹⁷, deve spingere la comunità scientifica e l'intera società ad interrogarsi sui motivi di questo triste primato e a porre in essere ogni sforzo per indagarne le cause e rimuoverle.

Il rhabdomyosarcoma embrionario (specie a localizzazione genito-urinaria) potrebbe essere un indicatore di esposizione a specifici inquinanti (quali le diossine) ed essere quindi il corrispettivo nell'infanzia di quanto sono i sarcomi nell'adulto. Esso potrebbe dunque rappresentare un "evento sentinella" nell'infanzia, al pari di quello rappresentato dai sarcomi nell'adulto, ormai concordemente ritenuti evento "sentinella" dell'esposizione a inquinanti quali le diossine, specie se emesse dai "vecchi" impianti di incenerimento.

Lo svolgimento di indagini con studi caso controllo circa questo particolare istotipo potrebbe dare un contributo alla conoscenza del problema.

Bibliografia

- Viel JF Arveaux P Bavarel J Cahn JY. Soft-tissue sarcoma and non-Hodgkin's lymphoma clusters around a municipal solid waste incinerator with high dioxin emission levels. *Am J Epidemiol* 2000;152:13-9.
- Zambon P. Ricci P, Bovo E, et al. Sarcoma risk and dioxin emissions from incinerators and industrial plants: a population based case-control study (Italy). *Environ Health* 2007;16:6-19.

- Tessari R, Canova C, Canal F, et al. Environmental pollution from dioxins and soft tissue sarcomas in the population of Venice and Mestre: an example of the use of current electronic information sources *Epidemiol Prev* 2006;30:191-8.
- Comba P, Ascoli V, Belli S, Benedetti M, Gatti L, Ricci P, Tieghi A. Risk of soft tissue sarcomas and residence in the neighbourhood of an incinerator of industrial wastes *Occup. Environ. Med* 2003;60:680-3.
- Floret N, Mauny F, Challier B, Cahn JY, Tourneux F, Viel JF. Dioxin emissions and soft-tissue sarcoma: results of a population-based case-control study. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2004;52(3):213-20.
- Biggeri A, Catelan D. Mortality for non Hodgkin lymphoma and soft-tissue sarcoma in the surrounding area of an urban waste incinerator. Campi Bisenzio (Tuscany, Italy) 1981-2001 2005, *Epidemiol Prev*; 29 (3-4)156-9.
- Etude d'incidence des cancers a proximité des usines d'incineration d'ordures menageres Institut de Veille Sanitaire, Sant Maurice Fabre P. 2008 http://www.invs.sante.fr/publications/2008/rapport_uiom/rapport_uiom.pdf (accesso 02/02/2012)
- Kapels KM, Nishio J, Zhou M, Qualman SJ, Bridge JA. Embryonal rhabdomyosarcoma with a der (16) t(1;16) translocation. *Cancer Genet Cytogenet* 2007;174:68-73.
- Pastore G, Peris-Bonet R, Carli M, Martínez-García C, Sánchez de Toledo J, Steliarova-Foucher E. Childhood soft tissue sarcomas incidence and survival in European children (1978–1997): Report from the Automated Childhood Cancer Information System project. *Eur J Cancer* 2006;42:2136-49.
- Trattamento dei rifiuti e Salute: Posizione dell'Associazione Italiana di Epidemiologia E&P anno (2008) 32(4-5) luglio-ottobre pag. 184-18.
- World Health Organization. Classification of Tumours: Fletcher CDM, Unni KK, Mertens F, editors. Pathology and Genetics of Tumors of Soft Tissue. Lyon: IARC Press; 2002. pp. 12–224
- Report finale Progetto Europeo “Enhance Health” – Interreg IIIC East Program http://www.arpa.emr.it/cms3/documenti/_cerca_doc/rifiuti/inceneritori/enh_relazione_finale.pdf (accesso 02/02/2012)
- Gentilini P, Valerio G. Inceneritori e cancro in Ambiente e Tumori AIOM. Supplemento alla rivista Tumori ott. 2011, pag 150-58.
- http://www.arpa.emr.it/pubblicazioni/moniter/generale_1526.asp (accesso 02/02/2012)
- Grufferman S, Ruymann F, Ogjanovic 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;18:1271-6.
- Steliarova-Foucher E, Stiller C, Kaatsch P, et al. Geographic patterns and time trends of cancer incidence and survival among children and adolescents in Europe since the 1970 (the ACCIS project): an epidemiological study- The Lancet 2004;364:2097-105.
- Registri Tumori (AIRTUM): I tumori infantili Rapporto 2008 http://www.registri-tumori.it/PDF/AIRTUM2008Infantili/E&P2S_024_art1.pdf
- Knox EG, Gilman EA. Hazard proximities of childhood cancers in Great Britain from 1953-80. *J. Epidemiol. Community Health* 1997;51:151-9.
- Gilman EA, Knox EG. Geographical distribution of birthplace of children with cancer in the U.K. *Br. J Cancer* 1998;77:842-9.
- Knox EG et al. “Childhood cancer, birthplaces, incinerators and landfill sites” in *Int. J Epidemiology* 2000;29:391-7.
- Knox EG. Childhood cancers and atmospheric carcinogens. *Jour of Epidemiology and Community Health* 2005;59:101-5.
- Tomatis L. Prenatal exposure to chemical carcinogens and its effect on subsequent generations. *Nation Cancer Inst Monog* 1979;51:159-84.
- Calkins K, Devaskar SU. Fetal origins of adult disease. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 2011;41:158-76.