

Articoli/Articles

ANALISI STORICO-EPIDEMIOLOGICA SULLA MORTALITÀ
PER LEUCEMIA NEL SALENTO DAL 1902 AL 2002

MARIA ROSA MONTINARI

Dipartimento di Scienze e Tecnologie Biologiche ed Ambientali
Università degli Studi del Salento, I

SUMMARY

*HISTORICAL EPIDEMIOLOGY OF LEUKAEMIA MORTALITY IN SALENTO
(ITALY) FROM 1902 TO 2002*

The aim of this study is to investigate leukaemia mortality in Salento. Leukaemia mortality in Salento's population is compared to data for Apulia and Italy, for 1902 to 2002. With particular reference to the period from 1969 to 2002, the paper looks at leukaemia mortality in male and female populations. Data on all eligible leukaemia deaths was obtained from the National Institute of Statistics (ISTAT). An increase of leukaemia mortality was observed both in male and female populations. Leukaemia mortality in Salento's female population was greater than amongst males.

Introduzione

E' stato condotto uno studio sulla mortalità per leucemia a Lecce e provincia, rapportata a quella della regione Puglia e dell'Italia a partire dal 1845 - anno in cui la malattia fu descritta da Virchow e Bennett- fino al 2002.

Le ricerche effettuate presso l'Archivio di Stato di Lecce¹, l'Archivio storico del Comune di Lecce², i più grossi presidi ospedalieri del Salento e l'Istat non hanno consentito di ottenere dati circa la mortalità della malattia nella provincia salentina, fino all'inizio del Novecento.

Key words: Leukaemia - Hstory of leukaemia - Epidemiology

I primi dati statistici provinciali, infatti, sono disponibili a partire dal 1902³; sino ad allora sono noti soltanto dati statistici nazionali per differenti cause di morte.

Esiste poi un vuoto documentale relativo ai valori di mortalità provinciali dal 1943 al 1948, riferibile al periodo bellico. I dati di mortalità di tale periodo sono invece disponibili su scala nazionale e regionale. Al fine di analizzare correttamente dati omogenei, si è ritenuto opportuno studiare i dati di mortalità per leucemia e di mortalità totale dell'intera popolazione (maschile e femminile) italiana, pugliese e leccese, considerando due periodi: 1902-1923 e 1924-2002. Ciò a causa di differenti codificazioni nosologiche utilizzate in tali periodi. Tutti i dati di mortalità utilizzati nel presente lavoro sono stati forniti dall'Istituto Nazionale di Statistica (ISTAT) e quindi elaborati.

Dai valori di decessi per leucemia rapportati ai decessi per tutte le cause di morte (decessi totali) sono state estrapolate le percentuali di mortalità per leucemia.

Inoltre, dal 1969 al 2002 è stato possibile raffrontare, anche per sesso, la mortalità per leucemia nel Salento, in Puglia e in Italia. Infatti, le caratteristiche demo-sociali (età, sesso e professione) dei deceduti sono disponibili per il dato provinciale solo dal 1969.

Aspetti storici delle leucemie

In alcune descrizioni anatomico-cliniche dei primi decenni del secolo XIX è rintracciabile una condizione patologica che oggi potremmo definire leucemica. L'aspetto di tipo purulento era stato osservato nel sangue di un cadavere da Alexandre Donné (1801-1878), medico francese, pioniere in campo microscopico, uno dei primi ad insegnare l'uso del microscopio per la diagnosi clinica. Nella sua relazione medica, Donné così descrive:

“Più della metà delle cellule erano globuli mucosi. Questo fatto necessita di alcune spiegazioni. Sappiamo che nel sangue normale vi sono tre tipi

cellulari. 1) le cellule rosse – costituenti essenziali del sangue; 2) le cellule bianche o cellule mucose (che ipotizzo secrete dalla parete vascolare; 3) i piccoli globuli. La seconda varietà cellulare è presente in tale abbondanza che ci si stupisce, non conoscendo il decorso clinico, se questo sangue non contiene pus. Ancora non si sa se le cellule del pus si differenzino dalle cellule mucose.

Donné incluse questa relazione nella sua raccolta di lezioni sul microscopio⁴.

Pochi mesi dopo, John Hughes Bennett (1812-1875), patologo al Royal Infirmary di Edinburgh, eseguiva un'autopsia su un paziente di 28 anni (John Menteith) che presentava tumore splenico e sintomi clinici della leucemia cronica. La relazione dettagliata dell'esame autoptico, dal titolo "Case of Hypertrophy of the Spleen and Liver in which Death took place from Suppuration of the Blood", fu pubblicata il 1 ottobre 1845 su *Edinburgh Medical and Surgical Journal*. Bennett aveva frequentato il Corso di Microscopia tenuto a Parigi da Donné e riteneva, come lui, che fosse necessario il microscopio come strumento diagnostico. Nella relazione autoptica, grazie all'esame microscopico, aveva potuto descrivere globuli sferici di varie dimensioni nei quali riconosceva un nucleo ben distinto, dopo l'aggiunta di acido acetico: "Questo nucleo era generalmente composto da un granulo grande..... ma qua e là due o tre granuli più piccoli"⁵. I suoi disegni di queste cellule furono pubblicati e rappresentano le prime illustrazioni di cellule del sangue di un paziente affetto da leucemia⁶. Un secondo caso di leucemia fu descritto da Rudolf Virchow (1821-1902) che, a ventiquattro anni, era già assistente di anatomia patologica al Charité Hospital di Berlino. La sua paziente, una donna di 50 anni (Marie Straide) ricoverata nel marzo del 1845 dopo quattro anni di malattia, presentava tumefazione all'addome inferiore. Quattro mesi dopo, alla morte della donna, Virchow eseguì l'autopsia. Riscontrò "ovunque, nei vasi, una massa totalmente simile al pus e nuclei di cellule di diverse forme". Inoltre, osservò un rapporto, tra

globuli rossi e cellule bianche, quasi opposto a quello del sangue normale. Virchow stava descrivendo un caso di leucemia linfocitica cronica che fu pubblicato nel novembre del 1845, sei settimane dopo il lavoro di Bennett, con il titolo di *Weisses Blut*⁷.

Nel 1847, Virchow riportò un caso analogo e per la prima volta usò il termine di leucemia (dal greco, letteralmente “sangue bianco”)⁸. Tale terminologia non era nuova in ambiente medico, in quanto era già stata utilizzata nel 1729 dal dottor Beal e nel 1749 dal dottor Lowernel⁹.

Successivamente, Virchow precisò la relazione esistente tra l’aspetto leucemico del sangue e la splenomegalia (leucemia splenica) e descrisse una forma di leucemia linfatica, diversa dalla splenica, caratterizzata da linfadenomegalia senza splenomegalia¹⁰. E’ suo merito avere attribuito a tale emopatia il significato di patologia primitiva, cioè indipendente da cause di tipo infiammatorio.

Henry Fuller (1820-1873) nel 1846, effettuò per la prima volta una diagnosi di leucemia su campione di sangue di un paziente vivente e non su campione autoptico. Medico al St. George Hospital di Londra, Fuller diagnosticò, molto probabilmente, una leucemia granulocitica cronica, esaminando al microscopio tre campioni di sangue del paziente in vita ed uno post-mortem. In tutti i campioni, osservò un aumentato numero di globuli bianchi¹¹. Fuller descrisse un altro caso clinico di particolare interesse storico: una bambina di nove anni in cura al St. George Hospital dal febbraio 1850 e deceduta dopo due mesi. Dalla descrizione Fuller chiarì che i sintomi della malattia erano iniziati circa otto mesi prima della morte ed erano caratterizzati da emorragia, splenomegalia, ed “un gran numero di globuli granulari poco colorati di diverse dimensioni”. Fece diagnosi di “leucocitemia”¹². Questo potrebbe essere il primo caso accertato di leucemia infantile.

Nel 1857, Nikolaus Friedreich, patologo di Wurzburg, descrisse per la prima volta un caso di leucemia linfatica acuta¹³ in una paziente di 46 anni. Il gran numero di leucociti presenti e la rapida evoluzione

della malattia (la donna morì dopo circa sei settimane dall'esordio dei sintomi) consentirono a Friedreich di effettuare tale diagnosi. Fondamentale contributo alla conoscenza delle leucemie fu apportato nel 1869 da Ernst Neumann (1834-1918). Patologo presso l'Università di Königsberg, sottolineò l'importanza, fino ad allora sconosciuta, delle alterazioni midollari nella genesi di tale emopatia e giunse, successivamente, alla conclusione che il sangue originava dal midollo osseo attraverso un processo continuo¹⁴. Un anno dopo, divenne particolarmente noto per avere descritto la cellula progenitrice dei globuli rossi (cellula di Neumann)¹⁵. Nel 1878 modificò la classificazione delle leucemie, aggiungendo la leucemia mieloide alle già conosciute splenica e linfatica¹⁶.

Un indispensabile contributo alla conoscenza degli elementi cellulari del sangue fu apportato da Paul Ehrlich (1854-1915), nel 1877. Ancora studente in medicina, mise a punto una colorazione con anilina che consentiva, per la prima volta, una chiara definizione del nucleo, citoplasma e granulazioni specifiche presenti nei leucociti degli strisci di sangue¹⁷. Noto patologo, direttore dell'Istituto di terapia sperimentale di Francoforte sul Meno e Nobel per la medicina nel 1908, sulla base delle sue colorazioni ematiche, distinse per primo i granulociti in neutrofili, eosinofili e basofili¹⁸. Inoltre, sostenne che la leucemia fosse una malattia primitiva del sistema emopoietico e grazie alle sue tecniche ebbe inizio lo studio morfologico dell'ematologia¹⁹.

La nuova caratterizzazione citologica consentiva di semplificare la classificazione della leucemia in due varietà, la mieloide e la linfatica. In tal modo egli fornì una base citologica alla distinzione anatomicopatologica che Virchow aveva effettuato tra leucemia splenica e leucemia linfatica, attribuendo alla prima una genesi midollare caratterizzata da iperplasia di leucociti granulosi polimorfi (mieloidi), ed alla seconda una patogenesi linfoghiandolare, con iperplasia di leucociti non granulosi (linfoidi)²⁰.

Artur Pappenheim (1870-1916), clinico medico di Berlino, illustre esponente dell'ematologia moderna, evidenziò casi di leucemia caratterizzata da numerosi leucociti non granulosi, ma non associata a linfadenomegalia, che non trovava una logica collocazione nosografica nella teoria dualistica elaborata da Virchow e da Ehrlich²¹.

Fu l'ematologo svizzero Otto Naegeli (1871-1938) nel 1900 a risolvere il problema interpretativo di tali forme, identificando un precursore non granuloso della linea leucocitaria mieloide ("mieloblasto" di Naegeli, "emocitoblasto" di Ferrata) e descrivendo leucemie a mieloblasti rapidamente evolutive²². Egli identificò, inoltre, il linfoblasto come precursore dei linfociti. Da allora, la presenza di linfoblasti e mieloblasti rappresentò un marker classico per la diagnosi di leucemia acuta.

Infine, Reschad e Schilling-Torgau nel 1913 descrissero un altro tipo di leucemia: la "leucemia monocitica"²³, anche se Naegeli riteneva il monocita una forma inconsueta di mieloblasto. Successivamente l'ipotesi di Naegeli fu ritenuta scorretta e la leucemia monocitica venne riconosciuta come una rara entità leucemica, il cui il quadro ematico predominante era fondamentalmente monocitico.

E' importante, infine, ricordare il contributo apportato da Giovanni Ghedini nella diagnosi ematologica delle malattie del sangue con l'introduzione della prima biopsia diagnostica effettuata con puntura esplorativa della tibia²⁴.

Intorno alla fine del diciannovesimo secolo, dunque, era stata già descritta l'origine delle cellule ematiche ed erano stati identificati alcuni dei loro precursori, così come era stata elaborata una classificazione dei vari sottotipi della leucemia, senza tuttavia alcun corrispondente progresso in campo terapeutico. Non era infatti disponibile alcun trattamento terapeutico efficace per la leucemia. Alfred Carpenter, uno specialista che tenne una relazione sulla leucemia presso la Medical Society of London, espresse così le frustrazioni terapeutiche: "C'è qualcosa che manca nell'attuale piano terapeutico, nonostante i medici cerchino continuamente metodi per la cura della

Mortalità per leucemia nel Salento

malattia che si sono dimostrati inutili e i testi continuano a consigliare medicine che non hanno mai apportato alcun beneficio”²⁵.

Mortalità per leucemia nell'intera popolazione dal 1902 al 1923 - Provincia di Lecce versus Italia/Regione Puglia

I valori di mortalità per leucemia (espressi in percentuale) riscontrati nell'intera popolazione salentina, pugliese e italiana dall'inizio del '900 al 1923 sono falsati a causa della classificazione nosologica utilizzata fino al 1923, nella quale sotto la voce leucemia²⁶ erano inclusi anche i dati relativi alla mortalità per anemia perniziosa e malattia di Hodgkin. Queste ultime sono classificate come patologie distinte solo dal 1924, in seguito all'adozione di un nuovo codice nosologico²⁷.

Tuttavia, dal 1905 al 1923, nella popolazione leccese, la percentuale di decessi risulta sempre più alta della media regionale e nazionale (Tab.1; Figg. 1, 2, 3). Questa differenza è, verosimilmente, riferibile ad una marcata disomogeneità di procedure diagnostiche e/o terapeutiche, legata a conoscenza frammentaria ed incompleta della patologia.

Tab. 1 - Percentuale di decessi per leucemia nella popolazione totale. Italia, Puglia, provincia di Lecce. 1902-1923.

Italia		Puglia		Lecce	
1902		1902	0,021	1902	0,032
1903	0,018	1903	0,005	1903	0,005
1904	0,004	1904	0,031	1904	0,025
1905	0,141	1905	0,188	1905	0,200
1906	0,206	1906	0,251	1906	0,259
1907	0,218	1907	0,237	1907	0,342
1908	0,204	1908	0,285	1908	0,387
1909	0,232	1909	0,312	1909	0,444
1910	0,247	1910	0,225	1910	0,373
1911	0,258	1911	0,304	1911	0,471
1912	0,266	1912	0,326	1912	0,444

	Italia		Puglia		Lecce
1913	0,249	1913	0,332	1913	0,395
1914	0,265	1914	0,243	1914	0,347
1915	0,220	1915	0,229	1915	0,365
1916	0,206	1916	0,262	1916	0,320
1917	0,198	1917	0,234	1917	0,257
1918	0,120	1918	0,132	1918	0,186
1919	0,167	1919	0,170	1919	0,228
1920	0,193	1920	0,179	1920	0,197
1921	0,220	1921	0,241	1921	0,285
1922	0,249	1922	0,189	1922	0,241
1923	0,239	1923	0,209	1923	0,269

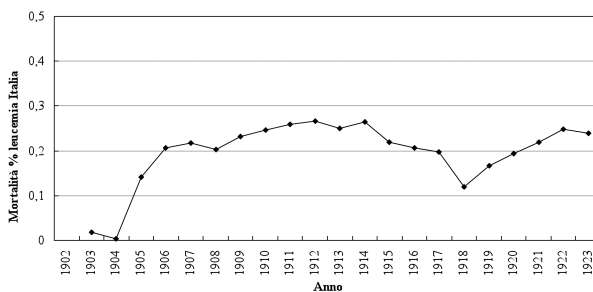


Fig. 1 - Percentuali di mortalità per leucemia nella popolazione italiana totale dal 1902 al 1923.

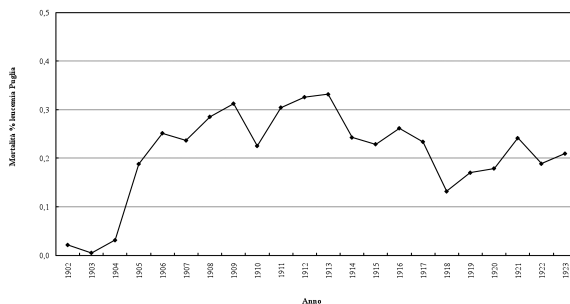


Fig. 2 - Percentuali di mortalità per leucemia nella popolazione pugliese totale dal 1902 al 1923.

Mortalità per leucemia nel Salento

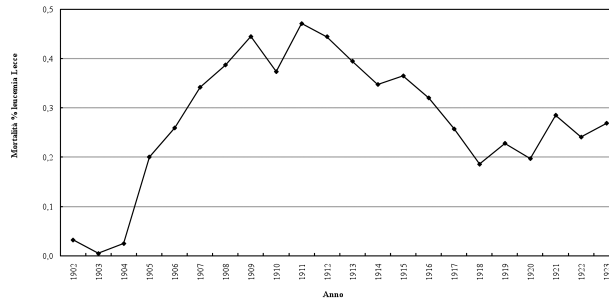


Fig. 3 - Percentuali di mortalità per leucemia nella popolazione salentina totale dal 1902 al 1923.

Mortalità per leucemia nell'intera popolazione dal 1924 al 2002 - Provincia di Lecce versus Italia/Regione Puglia

Nel ventennio successivo (1924-1942), la mortalità per leucemia subisce un regolare incremento nelle tre popolazioni esaminate, fino a raggiungere valori quasi raddoppiati nel 1942 rispetto al 1924 (Tab. 2).

A partire dal 1949, la mortalità per leucemia su scala nazionale, registrata in misura dello 0,28%, aumenta progressivamente, fino a raddoppiare nel 1959 (0,58%) e giungere allo 0,66% nel 1968. Aumento si osserva anche a livello regionale e provinciale (Tab. 2; Figg. 4, 5, 6).

Tab. 2 - Percentuale di decessi per leucemia nella popolazione totale. Italia, Puglia, provincia di Lecce. 1924-2002.

	Italia		Puglia		Lecce
1924	0,079	1924	0,061	1924	0,066
1925	0,089	1925	0,072	1925	0,048
1926	0,083	1926	0,055	1926	0,047
1927	0,094	1927	0,053	1927	0,070
1928	0,091	1928	0,054	1928	0,037
1929	0,083	1929	0,066	1929	0,102
1930	0,095	1930	0,067	1930	0,113

Tab. 2 - Continua.

	Italia		Puglia		Lecce
1931	0,116	1931	0,066	1931	0,091
1932	0,112	1932	0,094	1932	0,187
1933	0,132	1933	0,097	1933	0,189
1934	0,136	1934	0,111	1934	0,162
1935	0,126	1935	0,070	1935	0,064
1936	0,134	1936	0,107	1936	0,128
1937	0,130	1937	0,118	1937	0,108
1938	0,139	1938	0,129	1938	0,088
1939	0,153	1939	0,113	1939	0,164
1940	0,144	1940	0,095	1940	0,164
1941	0,143	1941	0,089	1941	0,134
1942	0,145	1942	0,114	1942	0,120
1943	0,127	1943	0,084	1943	0,000
1944	0,124	1944	0,110	1944	0,000
1945	0,173	1945	0,175	1945	0,000
1946	0,190	1946	0,126	1946	0,000
1947	0,226	1947	0,153	1947	0,000
1948	0,266	1948	0,209	1948	0,000
1949	0,276	1949	0,210	1949	0,237
1950	0,334	1950	0,276	1950	0,282
1951	0,324	1951	0,244	1951	0,264
1952	0,366	1952	0,262	1952	0,332
1953	0,398	1953	0,293	1953	0,401
1954	0,458	1954	0,425	1954	0,432
1955	0,469	1955	0,375	1955	0,417
1956	0,447	1956	0,376	1956	0,506
1957	0,483	1957	0,442	1957	0,342
1958	0,491	1958	0,445	1958	0,479
1959	0,576	1959	0,571	1959	0,683
1960	0,556	1960	0,436	1960	0,431
1961	0,596	1961	0,451	1961	0,492
1962	0,589	1962	0,525	1962	0,484
1963	0,595	1963	0,585	1963	0,551
1964	0,627	1964	0,644	1964	0,566
1965	0,600	1965	0,587	1965	0,622
1966	0,659	1966	0,560	1966	0,613

Mortalità per leucemia nel Salento

Tab. 2 - Continua.

	Italia		Puglia		Lecce
1967	0,667	1967	0,685	1967	0,702
1968	0,655	1968	0,692	1968	0,624
1969	0,710	1969	0,760	1969	0,740
1970	0,680	1970	0,670	1970	0,660
1971	0,700	1971	0,780	1971	0,720
1972	0,720	1972	0,740	1972	0,740
1973	0,690	1973	0,680	1973	0,760
1974	0,710	1974	0,700	1974	0,670
1975	0,730	1975	0,810	1975	0,800
1976	0,750	1976	0,690	1976	0,720
1977	0,760	1977	0,670	1977	0,660
1978	0,760	1978	0,770	1978	0,880
1979	0,800	1979	0,940	1979	0,770
1980	0,800	1980	0,860	1980	0,940
1981	0,810	1981	0,860	1981	0,700
1982	0,810	1982	0,760	1982	0,780
1983	0,810	1983	0,810	1983	0,710
1984	0,840	1984	0,870	1984	0,920
1985	0,850	1985	0,820	1985	0,880
1986	0,820	1986	0,870	1986	0,820
1987	0,860	1987	0,920	1987	0,940
1988	0,900	1988	1,010	1988	1,190
1989	0,910	1989	1,030	1989	0,890
1990	0,890	1990	1,030	1990	0,830
1991	0,910	1991	1,070	1991	0,970
1992	0,920	1992	0,980	1992	0,900
1993	0,910	1993	0,810	1993	0,650
1994	0,930	1994	0,850	1994	0,880
1995	0,910	1995	0,920	1995	0,950
1996	0,900	1996	1,030	1996	0,990
1997	0,920	1997	0,930	1997	0,790
1998	0,910	1998	1,070	1998	1,080
1999	0,900	1999	1,050	1999	1,070
2000	0,940	2000	0,980	2000	1,000
2001	0,990	2001	1,030	2001	0,990
2002	0,990	2002	1,140	2002	1,360

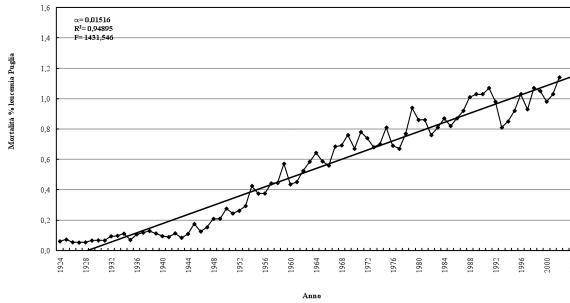


Fig. 4 - Percentuali di mortalità per leucemia nella popolazione italiana totale dal 1924 al 2002. Regressione lineare ed analisi statistica: α = pendenza della retta; R^2 = coefficiente di determinazione; F = valore della statistica test.

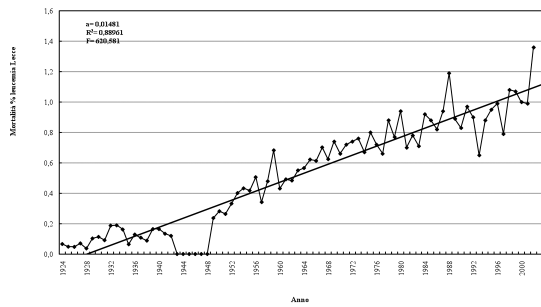


Fig. 5 - Percentuali di mortalità per leucemia nella popolazione pugliese totale dal 1924 al 2002.

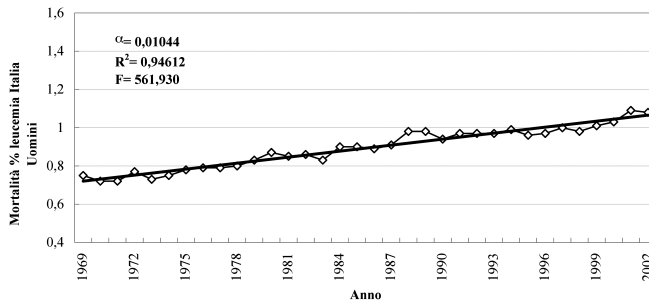


Fig. 6 - Percentuali di mortalità per leucemia nella popolazione salentina totale dal 1924 al 2002.

Mortalità per leucemia nel Salento

Nel decennio compreso tra il 1969 ed il 1979, la mortalità per leucemia in Italia subisce un lieve incremento che inizia verso la metà del decennio e porta allo 0,8% il valore della mortalità nel 1979. Nello stesso periodo, anche i decessi per leucemia in Puglia e nella provincia di Lecce presentano un graduale incremento. Nel Salento, il dato percentuale più elevato si osserva nel 1978 (0,88%).

In Italia nel decennio successivo (1980-1990) si passa da una mortalità dello 0,8% nel 1980 allo 0,89% nel 1990. Analogo andamento in Puglia e nel Salento: in particolare, nel 1988 si osserva, in provincia di Lecce, la percentuale di decessi per leucemia più alta, con un valore pari a 1,19%. Anche dal 1991 al 2002, la mortalità aumenta con lo stesso andamento: si osserva una mortalità dello 0,91% nel 1991 e si giunge allo 0,99% nel 2002 (Tab. 2; Figg.4, 5, 6).

E' importante sottolineare che dal 1998 al 2002 la mortalità per leucemia in Puglia e nella provincia di Lecce risulta costantemente più alta rispetto ai dati italiani. Il massimo valore si registra nella provincia di Lecce, con un picco dell'1,36% nel 2002 (valore in assoluto più elevato nei 79 anni esaminati).

L'analisi statistica del periodo considerato (1924-2002) evidenzia, pertanto, un trend di crescita della mortalità per leucemia nell'intera popolazione (maschile e femminile) sia in Italia che in Puglia e nella provincia di Lecce (Figg. 4, 5, 6). L'incremento della mortalità è lievemente maggiore tra la popolazione pugliese e leccese rispetto a quella italiana (rispettivamente $a=0,01516$, $a=0,01481$, $a=0,01346$).

Mortalità per leucemia nella popolazione maschile dal 1969 al 2002²⁸ - Provincia di Lecce versus Italia/Regione Puglia

Nel decennio compreso tra il 1969 ed il 1979, nella popolazione maschile salentina, la mortalità per leucemia supera quasi sempre i dati nazionali e regionali (Tab. 3).

Invece, dal 1980 al 1990, si evidenziano, spesso, in provincia di Lecce valori di mortalità più bassi rispetto a quelli nazionali (Tab. 3; Figg. 7, 8, 9).

Tab. 3 - Percentuale di decessi per leucemia nella popolazione maschile. Italia, Puglia, provincia di Lecce. 1969-2002.

	Italia uomini		Puglia uomini		Lecce uomini
1969	0,75	1969	0,88	1969	0,96
1970	0,72	1970	0,79	1970	0,83
1971	0,72	1971	0,84	1971	0,89
1972	0,77	1972	0,87	1972	0,94
1973	0,73	1973	0,72	1973	0,80
1974	0,75	1974	0,74	1974	0,62
1975	0,78	1975	0,85	1975	0,78
1976	0,79	1976	0,79	1976	0,82
1977	0,79	1977	0,78	1977	0,74
1978	0,80	1978	0,79	1978	0,99
1979	0,83	1979	1,05	1979	0,81
1980	0,87	1980	0,87	1980	0,82
1981	0,85	1981	0,94	1981	0,67
1982	0,86	1982	0,85	1982	0,69
1983	0,83	1983	0,88	1983	0,75
1984	0,90	1984	0,93	1984	0,91
1985	0,90	1985	0,91	1985	0,93
1986	0,89	1986	1,00	1986	0,79
1987	0,91	1987	1,00	1987	1,02
1988	0,98	1988	1,15	1988	1,36
1989	0,98	1989	1,06	1989	0,79
1990	0,94	1990	1,01	1990	0,78
1991	0,97	1991	1,11	1991	0,99
1992	0,97	1992	1,06	1992	0,96
1993	0,97	1993	0,92	1993	0,58
1994	0,99	1994	0,90	1994	0,85
1995	0,96	1995	0,94	1995	0,94
1996	0,97	1996	1,14	1996	1,21
1997	1,00	1997	0,94	1997	0,79
1998	0,98	1998	1,10	1998	1,35
1999	1,01	1999	1,02	1999	0,99
2000	1,03	2000	1,08	2000	1,15
2001	1,09	2001	1,16	2001	0,98
2002	1,08	2002	1,23	2002	1,41

Mortalità per leucemia nel Salento

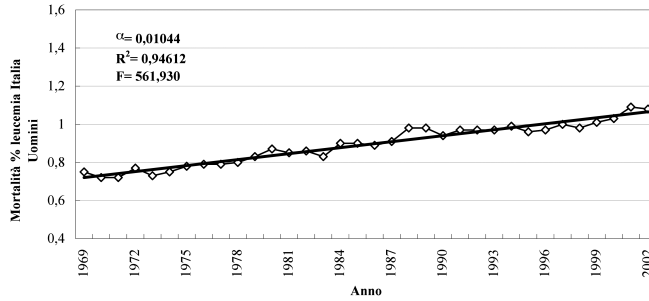


Fig. 7 - Percentuali di mortalità per leucemia nella popolazione maschile italiana dal 1969 al 2002. Regressione lineare ed analisi statistica: α = pendenza della retta; R^2 = coefficiente di determinazione; F = valore della statistica test.



Fig. 8 - Percentuali di mortalità per leucemia nella popolazione maschile pugliese dal 1969 al 2002.

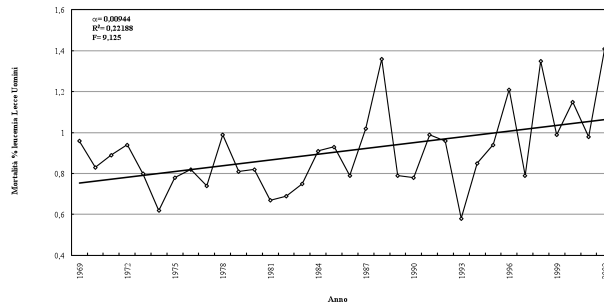


Fig. 9 - Percentuali di mortalità per leucemia nella popolazione maschile salentina dal 1969 al 2002.

Il decennio compreso tra il 1991 e il 2002 è caratterizzato da oscillazioni annuali della mortalità per leucemia nella provincia di Lecce. I picchi più alti si riscontrano nel 1996, 1998, 2000 e 2002 (picco massimo del decennio) ed indicano percentuali di mortalità maggiori rispetto ai valori italiani e pugliesi. E' importante sottolineare che la percentuale di mortalità maschile per leucemia del 2002, nella provincia di Lecce, raggiunge il valore più alto (1,41%) che si sia riscontrato dal 1969; ciò anche rispetto ai dati pugliesi e nazionali. Le regressioni lineari e l'analisi statistica dei dati confermano un trend di crescita della mortalità per leucemia nella popolazione maschile, in Italia, in Puglia e nel Salento, dal 1969 al 2002 (Figg.7, 8, 9). Tale trend è quasi sovrapponibile nella popolazione italiana e pugliese (rispettivamente $a=0.01044$ e $a=0.01032$) e lievemente inferiore nella provincia di Lecce ($a=0.00945$).

Mortalità per leucemia nella popolazione femminile dal 1969 al 2002 - Provincia di Lecce versus Italia/Regione Puglia

Tra il 1969 ed il 1979, i decessi per leucemia nella popolazione femminile pugliese e leccese sono prevalentemente più bassi rispetto a quelli italiani (Tab.4; Figg. 10, 11, 12).

Tab. 4: percentuale di decessi per leucemia nella popolazione femminile. Italia, Puglia, provincia di Lecce. 1969-2002.

	Italia donne		Puglia donne		Lecce donne
1969	0,67	1969	0,63	1969	0,49
1970	0,64	1970	0,55	1970	0,47
1971	0,68	1971	0,71	1971	0,52
1972	0,67	1972	0,60	1972	0,50
1973	0,65	1973	0,64	1973	0,71
1974	0,67	1974	0,66	1974	0,72

Mortalità per leucemia nel Salento

	Italia donne		Puglia donne		Lecce donne
1975	0,67	1975	0,76	1975	0,81
1976	0,71	1976	0,59	1976	0,60
1977	0,72	1977	0,54	1977	0,56
1978	0,71	1978	0,75	1978	0,76
1979	0,75	1979	0,82	1979	0,72
1980	0,72	1980	0,85	1980	1,07
1981	0,75	1981	0,77	1981	0,74
1982	0,75	1982	0,68	1982	0,89
1983	0,78	1983	0,74	1983	0,65
1984	0,78	1984	0,79	1984	0,94
1985	0,79	1985	0,71	1985	0,81
1986	0,75	1986	0,71	1986	0,85
1987	0,80	1987	0,83	1987	0,85
1988	0,82	1988	0,86	1988	1,01
1989	0,84	1989	0,99	1989	1,01
1990	0,83	1990	1,04	1990	0,88
1991	0,84	1991	1,03	1991	0,95
1992	0,87	1992	0,90	1992	0,83
1993	0,84	1993	0,68	1993	0,73
1994	0,87	1994	0,80	1994	0,92
1995	0,86	1995	0,90	1995	0,95
1996	0,83	1996	0,91	1996	0,76
1997	0,84	1997	0,91	1997	0,79
1998	0,83	1998	1,03	1998	0,79
1999	0,79	1999	1,08	1999	1,14
2000	0,84	2000	0,87	2000	0,83
2001	0,88	2001	0,89	2001	1,01
2002	0,90	2002	1,05	2002	1,30

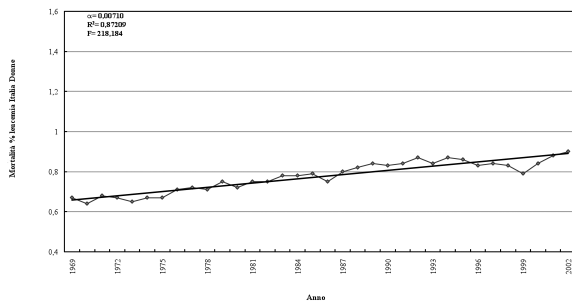


Fig. 10 - Percentuali di mortalità per leucemia nella popolazione femminile italiana dal 1969 al 2002.

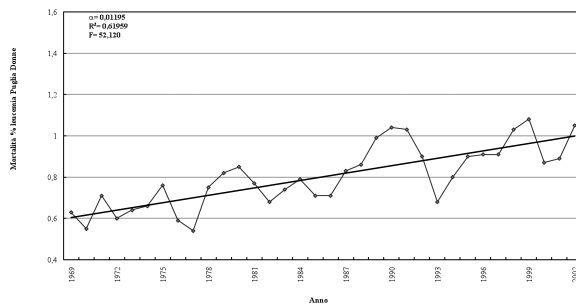


Fig. 11 - Percentuali di mortalità per leucemia nella popolazione femminile pugliese dal 1969 al 2002.

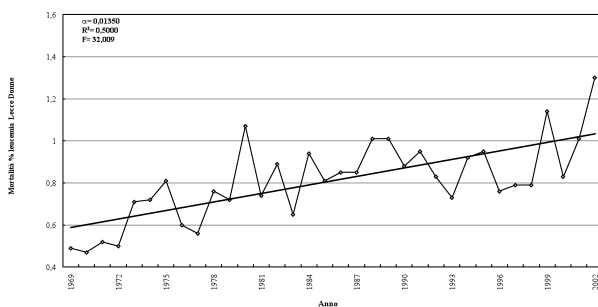


Fig. 12 - Percentuali di mortalità per leucemia nella popolazione femminile salentina dal 1969 al 2002.

Dal 1980 al 1990, al contrario, la percentuale di decessi femminili per leucemia nel Salento è più alta rispetto ai valori nazionali, con le uniche eccezioni per il 1981 ed il 1983. In questo decennio, nel nostro territorio, i dati percentuali di mortalità superano anche quelli regionali con l'eccezione del 1981, 1983 e 1990. Il picco di mortalità più elevato si nota nel 1980 espresso con la percentuale dell'1,07.

Tra il 1991 ed il 2002, va rimarcato, soprattutto, il picco di mortalità del 2002 (1,30%). In quest'ultimo anno, nella popolazione femminile leccese (così come per la popolazione maschile) si osserva la più alta percentuale di mortalità per leucemia riscontrata dal 1969 al 2002 (Tab. 4).

L'analisi delle regressioni lineari effettuate sui dati analizzati ha evidenziato un trend di crescita della mortalità per leucemia femminile, in Italia, in Puglia e nella provincia di Lecce (Figg. 10, 11, 12). Tuttavia, si è osservato un notevole incremento di mortalità nella provincia di Lecce rispetto al dato nazionale (rispettivamente $a=0.01351$, $a=0,00710$). Il valore regionale pugliese ($a=0.01195$) poco si discosta da quello leccese.

Conclusioni

Le leucemie rappresentano un gruppo eterogeneo di neoplasie che traggono origine dalla trasformazione maligna di cellule ematopoietiche, precursori degli elementi del sangue.

Le cellule leucemiche proliferano principalmente nel midollo osseo e nei tessuti linfoidei, ove interferiscono con le rispettive funzioni emopoietiche ed immunitarie e, infine, migrano nel sangue ed infiltrano altri parenchimi. Le cellule leucemiche sono caratterizzate da atipie morfologiche e funzionali di vario grado e da una alterata dinamica proliferativa e maturativa.

Le emolinfopatie maligne non costituiscono le più frequenti cause di morte, ma negli ultimi cinquant'anni la loro incidenza ha subito

un progressivo aumento. Tuttavia, non è sufficientemente chiaro se tale incremento sia reale e legato ad una maggiore esposizione a *noxae* ambientali cancerogene, ovvero se si tratti di una aumento apparente, dovuto ai notevoli progressi diagnostici nonché al prolungamento della vita media.

I dati elaborati in questo studio storico evidenziano, nel primo ventennio del '900, una non reale elevata mortalità per "leucemia" nelle tre popolazioni esaminate: ciò è dovuto (come precedentemente specificato) all'utilizzo, fino al 1923, di un unico codice nosologico che, sotto la voce "leucemia", comprendeva tre diverse patologie ematologiche (leucemia, anemia perniziosa e malattia di Hodgkin). Dal 1924 al 2002 si registra un trend di crescita della mortalità per leucemia in Italia, Puglia e provincia di Lecce; tuttavia, nell'intera popolazione (maschile e femminile) nazionale, l'incremento dei decessi è inferiore ($a=0.013460$) rispetto a quello riscontrato nella popolazione pugliese ($a=0,015165$) e leccese ($a= 0,014813$).

Inoltre, dall'indagine condotta su entrambi i sessi dal 1969 al 2002, è emerso un dato degno di particolare considerazione. In quest'arco temporale, la popolazione femminile salentina ha subito gli effetti infausti della malattia, esprimendo un incremento di mortalità quasi doppio ($a=0.013506$) rispetto a quello della popolazione femminile in Italia ($a=0,0071016$). Fortemente colpite sono anche le donne pugliesi tra le quali si nota un aumento di mortalità per leucemia ($a=0.011956$) di poco inferiore a quello delle leccesi.

Trend di crescita si registra anche nella popolazione maschile dal 1969 al 2002, sia su scala nazionale che regionale e provinciale. Però, tra gli uomini leccesi (al contrario delle donne) l'aumento della mortalità è lievemente inferiore ($a=0.0094469$) rispetto al dato italiano ($a=0.010442$) e pugliese ($a=0.010325$).

Questi dati confermano un incremento di mortalità in tutti e tre i gruppi di popolazione esaminati, malgrado i migliori risultati nelle

guarigioni, conseguiti grazie alla diagnostica precoce e alle terapie mirate negli ultimi decenni.

Rimangono aperti numerosi quesiti relativi all'eziologia della malattia, al ruolo svolto dalla contaminazione ambientale e/o dalla determinazione genetica.

Il modello multifattoriale ipotizza che l'ambiente e diversi geni contribuiscano al rischio di contrarre la malattia, ma la piena comprensione del meccanismo di predisposizione genetica delle leucemie richiede l'esatta conoscenza dei geni già noti, l'identificazione di altri e della loro interazione con l'ambiente e con agenti virali. A tal riguardo, importanti studi sono stati effettuati (Manzari V. e Frati L.) per individuare eventuali correlazioni tra retrovirus e patologie leucemiche.

Human T-cell leukemia-lymphoma viruses type 1 (HTLV-1) è stato il primo retrovirus ad essere isolato da una linea cellulare neoplastica di un paziente con leucemia a cellule T. La leucemia acuta a cellule T (ATL) è stata riscontrata in aree dove HTLV-1 è endemico.

Manzari e Frati hanno studiato il ruolo di HTLV nelle leucemie e linfomi a cellule T in Italia. In alcuni casi di pazienti affetti da tali patologie sono state trovate sequenze omologhe di HTLV-1 integrate nel DNA delle cellule T^{29,30}. Gli stessi autori hanno evidenziato come il Salento sia la prima area endemica per infezione da HTLV-1 nella popolazione bianca europea; infatti, nel siero di oltre il 9% della popolazione sana locale sono stati riscontrati anticorpi anti-HTLV-1³¹. Si individua così, nel Salento, il primo cluster europeo di malati e di pazienti sieropositivi per il virus HTLV-1, di provenienza probabilmente africana, ma non limitato al continente africano o agli Stati Uniti.

Numerosi recenti studi correlano alcuni polimorfismi genetici con una diversa suscettibilità alle leucemie. Polimorfismi nei geni codificanti enzimi implicati nel metabolismo dei folati (MTHFR) giocano, nell'adulto, un ruolo importante per l'insorgenza della leucemia

linfoblastica acuta (ALL) nell'adulto³², ma non sembrano cambiare la suscettibilità alla leucemia linfoblastica acuta nei bambini³³. Invece, in coreani adulti affetti da ALL, i polimorfismi del gene MTHFR non rappresentano fattori di rischio significativi per la malattia³⁴.

Polimorfismi del gene dell'aldochetoreduktasi 1C3 (AKR1C3), un regolatore della proliferazione e del differenziamento delle cellule mieloidi, sono importanti markers predittivi per la suscettibilità alla leucemia nei bambini³⁵. Analogamente, polimorfismi genetici a loci multipli di CYP2E1 (gene capace di rendere bioattivi molti procarcerogeni, tra cui il benzene) sono, verosimilmente, associati con il rischio di sviluppare ALL nei bambini³⁶.

L'inquinamento ambientale derivante dall'emissione dei gas di scarico del traffico veicolare aumenta in maniera significativa il rischio di leucemia nell'infanzia^{37, 38, 39}, così come recenti studi confermano che il fumo da sigaretta è un fattore di rischio per la leucemia mieloide acuta (AML)⁴⁰.

Anche l'esposizione ad alti livelli di campi magnetici a bassa frequenza aumenta il rischio di leucemia, soprattutto ALL, nei bambini⁴¹.

Associazione positiva sembrerebbe esistere tra radiazioni ionizzanti e mortalità per leucemia negli adulti⁴².

E' noto come il sesso femminile, dopo esposizione ad agenti alchilanti, antracicline e radioterapia utilizzati nel trattamento a lungo termine di patologie tumorali, sia esposto a un rischio maggiore di effetti sfavorevoli⁴³. Sulla base di queste conoscenze, la differenza di mortalità femminile per leucemia nel Salento, più alta rispetto alla media nazionale, potrebbe essere interpretata come una maggiore sensibilità di questo sesso rispetto ad inquinanti ambientali più presenti localmente. Infatti, il modello multifattoriale ipotizza che fattori ambientali scatenanti una malattia abbiano un impatto considerevole su individui geneticamente predisposti. Pertanto, la ricerca dei fattori ambientali delle malattie multifattoriali è più vantaggiosa se orientata sugli individui a più alto rischio genetico.

L'identificazione di questi soggetti dovrebbe aiutare ad individuare le componenti ambientali di tali patologie. Si potrebbero così puntualizzare interventi medici tesi a migliorare l'ambiente che coinvolge gli individui a maggior rischio e che, con più probabilità, beneficerebbero di questo tipo di intervento.

La Puglia, considerata "il tacco nero d'Europa" per l'inquinamento ambientale, emette, tra Taranto e Brindisi, il 30% della diossina prodotta in Italia e 36 milioni di tonnellate di gas inquinanti. Impianti chimici, siderurgici, centrali termoelettriche a carbone, raffinerie incidono, con alta probabilità, sulla elevata percentuale di mortalità per leucemia riscontrata nel nostro territorio.

BIBLIOGRAFIA E NOTE

Ringraziamenti

Desidero esprimere la mia più viva gratitudine alla Dott.ssa Antonella Ciccarese (Direzione centrale per la diffusione della cultura e supporto all'attività editoriale, ISTAT - Roma) per la puntuale e fattiva collaborazione offerta nella fornitura dei dati statistici, ed al Prof. Gianfausto Salvadori (Facoltà di Scienze matematiche, fisiche e naturali - Università del Salento) per i preziosi suggerimenti relativi alla elaborazione statistica dei dati.

1. Annali della Prefettura di Lecce, Serie I, Versamenti I-IV dal 1861 al 1910.
2. Schedatura Atti del Medico Provinciale, Cartelle 1-335.
3. "Statistica delle Cause di Morte", Direzione di Statistica del Ministero dell'Agricoltura, Industria e Commercio, 1902 - 1925; "Cause di morte" dell'Istituto Nazionale di Statistica, 1926 - 2002.
4. DONNÉ A., *Cours de microscopie*. Paris, J.B. Baillière, 1844, pp. 10-12.
5. BENNETT J. H., *Case of hypertrophy of the spleen and liver, in which death took place from suppuration of the blood*. Edinb. Med. Surg. J. 1845; 64: 413-423.
6. BENNETT J. H., *Leucocythemia or White Cell Blood*. Edinburgh 1852; pp. 7-82.
7. VIRCHOW R., *Weisses Blut*. N. Notiz. Geb. Natur- u. Heilk. 1845; 36, 151-156.
8. VIRCHOW R., *Zur pathologischen Physiologie des Blutes. II. Weisses Blut*. Archives of Pathology, Anatomy and Physiology 1847; I, 563-572.

9. LOWTHORP J., *Philosophical Transactions and Collections* 1749; III, 234-235. London.
10. VIRCHOW R., *Zur pathologischen Physiologie des Blutes. IV. Farblose, pigmentierte und geschwante nicht spezifische Zellen im Blut.* *Archives of Pathology, Anatomy and Physiology* 1849; 2, 587-598.
11. FULLER H. W., *Particulars of a case in which enormous enlargement of the spleen and liver, together with dilation of all the blood vessels of the body were found coincident with a peculiarly altered condition of the blood.* *Lancet* 1846; 2, 43-44.
12. FULLER H. W., *Encephaloid tumour of the abdomen.* *Transactions of the Pathology Society of London* 1850; 4, 224-225.
13. FRIEDREICH N., *Ein neuer Fall von Leukämie.* *Virchow's Archives of Pathology and Anatomy* 1857; 12, 37-58.
14. NEUMANN E., *Ueber die Bedeutung des Knochenmarkes für die Blutbildung. Ein Beitrag zur Entwicklungsgeschichte der Blutkörperchen.* *Archives Heilkunde* 1869; 10, 68-102.
15. NEUMANN E., *Ein Fall von Leukaemie mit Erkrankung des Knochenmarkes.* *Archives Heilkunde* 1870; 11:1-14.
16. NEUMANN E., *Ueber myelogene Leukämie.* *Berliner Klinische Wochenschrift* 1878; 15, 69.
17. EHRLICH P., *Beitrag zur Kenntnis der Anilinfärbungen und ihrer Verwendung in der mikroskopischen Technik.* *Archives Mikrochirurgie Anatomischer* 1877; 13: 263-277.
18. EHRLICH P., *Methodologische Beiträge zur Physiologie und Pathologie der verschiedenen Formen der Leukocyten.* *Zeitschrift Klinische Medizinische* 1880; 1: 553-560.
19. EHRLICH P., *Über die Bedeutung der neutrophilen Körnung.* *Charite Annales* 1887; 12: 288-295.
20. EHRLICH P., *Farbenanalytische Untersuchungen zur Histologie und Klinik.* Berlin, A. Hirschwald, 1891.
21. PAPPENHEIM A., *Grundriss der hamatologischen Diagnostik.* Leipzig, W. Klinkhardt, 1911.
22. NAEGELI O., *Über rothes Knochenmark und Myeloblasten.* *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 1900; 18, 287-290.
23. RESCHAD H. e SCHILLING-TORGAU V., *Über eine neue Leukämie durch edite Über gangsformen und ihre Bedeutung für die Selbständigkeit dieser Zellen.* *Munchener Medizinische Wochenschrift* 1913; 60: 1981-1984.

Mortalità per leucemia nel Salento

24. GHEDINI G., *Per la patogenesi e per la diagnosi delle malattie del sangue e degli organi emopoietici. Puntura esplorativa del midollo osseo.* Clin. Med. Ital. 1908; 47: 724-36.
25. CARPENTER A., *The treatment of leucocythaemia.* Lancet 1880; I: 172-173.
26. Leucemia, numero 40 dell'elenco nosologico in adozione dal 1902 al 1923. Fonte: "Statistica delle Cause di Morte" dell'Istituto Nazionale di Statistica.
27. Leucemia, numero 64a dell'elenco nosologico; Anemia perniciososa, numero 63a dell'elenco nosologico; Morbo Hodgkin, numero 64b dell'elenco nosologico. Fonte: "Statistica delle Cause di Morte"; "Movimento della Popolazione" e "Cause di Morte" dell'Istituto Nazionale di Statistica.
28. In quest'ultimo periodo, sotto la voce generica "leucemie" sono raggruppate tutte le forme neoplastiche ematopoietiche elencate nella IX Revisione della Classificazione Internazionale delle Malattie (ICD9), dal codice 204 al codice 208.9.
29. MANZARI V., FAZIO V.M., MARTINOTTI S., GRADILONE A., COLLALTI E., FATTOROSSO A., STOPPACCIARO A., VERANI P., FRATI L., *Human T-cell leukemia/lymphoma virus (HTLV I) DNA: detection in Italy in a lymphoma and in a Kaposi sarcoma patient.* Int. J. Cancer. 1984 Dec 15; 34 (6): 891-2.
30. GRADILONE A., ZANI M., BARILLARI G., MODESTI M., AGLIANÒ A.M., MAIORANO G., ORTONA L., FRATI L., MANZARI V., *HTLV-I and HIV infection in drug addicts in Italy.* Lancet 1986 Sep 27; 2 (8509): 753-4.
31. MANZARI V., BARILLARI G., ALBONICI L., FRENCH D., DE MARCHIS L., FRATI L., *Human T-lymphotropic retrovirus infection in Italy.* Ann N Y Acad Sci. 1987; 511: 401-5.
32. GEMMATI D., ONGARO A., SCAPOLI G.L., DELLA PORTA M., TOGNAZZO S., SERINO M. L., DI BONA E., RODEGHIERO F., GILLI G., REVERBERI R., CARUSO A., PASELLO M., PELLATI A., DE MATTEI M., *Common gene polymorphisms in the metabolic folate and methylation pathway and the risk of acute lymphoblastic leukemia and non-Hodgkin's lymphoma in adults.* Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2004 May; 13 (5): 787-94.
33. PEREIRA T.V., RUDNICKI M., PEREIRA A.C., POMBO-DE-OLIVEIRA M.S., FRANCO R.F., *5,10-Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms and acute lymphoblastic leukemia risk: a meta-analysis.* Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2006 Oct; 15 (10): 1956-63.
34. OH D., KIM N.K., JANG M.J., KIM H.C., LEE J.H., LEE J.A., AHN M.J., KIM C.S., KIM H.S., PARK S., CHIO H.S., MIN Y.H., *Association of the*

- 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR C677T and A1298C) polymorphisms in Korean patients with adult acute lymphoblastic leukemia. Anticancer Res. 2007 Sep-Oct; 27 (5A): 3419-24.*
35. LIU C.C., TSAI S.S., CHIU H.F., WU T.N., YANG C.Y., *Ambient exposure to criteria air pollutants and female lung cancer in Taiwan. Inhal Toxicol. 2008 Feb; 20 (3): 311-7.*
36. ULUSOY G., ADALI O., TUMER T.B., SAHIN G., GOZDASOGLU S., ARINÇ E., *Significance of genetic polymorphisms at multiple loci of CYP2E1 in the risk of development of childhood acute lymphoblastic leukemia. Oncology. 2007; 72 (1-2): 125-31.*
37. WENG H.H., TSAI S.S., CHIU H.F., WU T.N., YANG C.Y., *Association of childhood leukemia with residential exposure to petrochemical air pollution in taiwan. Inhal Toxicol. 2008 Jan; 20 (1): 31-6.*
38. WENG H.H., TSAI S.S., CHEN C.C., CHIU H.F., WU T.N., YANG C.Y., *Childhood leukemia development and correlation with traffic air pollution in Taiwan using nitrogen dioxide as an air pollutant marker. J. Toxicol. Environ. Health A. 2008; 71 (7): 434-8.*
39. KNOX E.G., *Leukaemia clusters in childhood: geographical analysis in Britain. J. Epidemiol. Community Health. 1994 Aug.4; (4): 369-76.*
40. FERNBERG P., ODENBRO A., BELLOCCO R., BOFFETTA P., PAWITAN Y., ZENDEHDEL K., ADAMI J., *Tobacco use, body mass index, and the risk of leukemia and multiple myeloma: a nationwide cohort study in Sweden. Cancer Res. 2007 Jun 15; 67 (12): 5983-6.*
41. KABUTO M., NITTA H., YAMAMOTO S., YAMAGUCHI N., AKIBA S., HONDAY., HAGIHARA J., ISAKA K., SAITO T., OJIMAT., NAKAMURA Y., MIZOUE T., ITO S., EBOSHIDA A., YAMAZAKI S., SOKEJIMA S., KUROKAWA Y., KUBO O., *Childhood leukemia and magnetic fields in Japan: a case-control study of childhood leukemia and residential power-frequency magnetic fields in Japan. Int. J. Cancer. 2006 Aug 1; 119 (3): 643-50.*
42. RICHARDSON D.B., WING S., *Leukemia mortality among workers at the Savannah River Site. Am. J. Epidemiol. 2007 Nov 1; 166 (9): 1015-22.*
43. ARMOSTRONG G.T., SKLAR CA., HUDSON M.M., ROBISON L.L., *Long-term health status among survivors of childhood cancer: does sex matter? J. Clin. Oncol. 2007 Oct 1; 25 (28): 4477-89.*

Correspondence should be addressed to:

Prof.ssa Maria Rosa Montinari, Dipartimento di Scienze e Tecnologie Biologiche ed Ambientali, Università degli Studi Del Salento, S.S. Lecce-Monteroni 73100 – Lecce