

# L'allattamento materno riduce il rischio di leucemia in età pediatrica

Assunta Tornesello

Area Pediatrica, Università Cattolica del S. Cuore, Roma, e UOC di Oncoematologia Pediatrica, PO Vito Fazzi, Lecce

Recensione dell'articolo: Amitay EL, Keinan-Boker L. Breastfeeding and childhood leukemia incidence. A meta-analysis and systematic review. *JAMA Pediatr* 2015;169(6):e151025.

*The authors assess the relationship between duration of breastfeeding and incidence of acute childhood leukemia through a systematic review and meta-analysis of papers published between January 1960 and December 2014. The results indicate that, compared with no or shorter breastfeeding, any breastfeeding for 6 months or longer is associated with a 19% lower risk of childhood leukemia (odds ratio 0.81; 95% CI 0.73–0.89). A separate meta-analysis of 15 studies indicates that ever breastfed infants have a 11% lower risk for childhood leukemia than never breastfed infants. The authors conclude that 14% to 19% of all childhood leukemia cases may be prevented by breastfeeding for 6 months or more. These findings add to other health benefits for children and mother associated with breastfeeding.*

Lo studio di Amitay e Keinan-Boker valuta la relazione tra durata dell'allattamento al seno e incidenza di leucemia in età pediatrica, attraverso una revisione sistematica e una meta-analisi condotta sui lavori pubblicati tra gennaio 1960 e dicembre 2014. I risultati indicano che l'allattamento al seno di durata superiore a 6 mesi, se paragonato all'allattamento artificiale o all'allattamento al seno di durata inferiore a 6 mesi, si associa a una riduzione del rischio di ammalarsi di leucemia pari al 19% (odds ratio 0,81; IC 95% 0,73-0,89). Una meta-analisi distinta, effettuata su 15 lavori, che confronta l'allattamento al seno esclusivo con l'allattamento artificiale esclusivo, mostra una riduzione dell'11% del rischio di ammalarsi di leucemia. Gli autori concludono che una percentuale compresa tra il 14% e il 19% di tutte le leucemie in età pediatrica potrebbe essere evitata se tutti i bambini venissero allattati al seno per un periodo superiore a 6 mesi. Questo possibile vantaggio si aggiunge a tutti gli altri benefici dell'allattamento al seno per la madre e per il bambino.

## Introduzione

Il latte materno è un alimento completo, a basso costo e accessibile a tutti, che garantisce tutte le necessità nutrizionali del lattante. Le attuali raccomandazioni dell'Accademia Americana di Pediatria e dell'Organizzazione Mondiale della Sanità dicono che "il lattante deve essere alimentato esclusivamente con latte materno per i primi sei mesi di vita per ottenere

una crescita e uno sviluppo ottimali e una buona salute. Successivamente il bambino può ricevere alimenti complementari continuando tuttavia ad assumere latte materno fino a due anni di vita e oltre se madre e figlio lo desiderano" [1, 2].

Il latte materno non è semplicemente una fonte di nutrimento ma contiene molti componenti immunologicamente attivi che sono in grado di influenzare lo sviluppo del sistema immune del bambino. Gli oligosaccaridi indigeribili, per esempio, funzionano da prebiotici e inducono la proliferazione di batteri "benefici" in grado di inibire la proliferazione di altre specie "patogene" quali ad esempio *Salmonella*, *Listeria* e *Campylobacter*. Con l'allattamento materno viene inoltre fornita al neonato una considerevole quantità di IgA secretorie, prima fonte di protezione immunitaria antigene-specifica, dirette particolarmente contro la microflora microbica della madre. Le IgA secretorie, insieme agli oligosaccaridi indigeribili, sono responsabili di una diretta modulazione del microbiota intestinale [3].

Il latte materno contiene cellule staminali simili alle cellule embrionali umane. Tutti i giorni il bambino alimentato al seno ingerisce centinaia di milioni di queste cellule che, secondo l'ipotesi più accreditata, potrebbero sopravvivere anche per lunghi periodi nel tratto digestivo del neonato per poi entrare nel circolo ematico e migrare nei differenti organi, mantenendo la loro capacità di differenziarsi. Particolarmente suggestiva è la teoria del "microchimerismo"

legato proprio agli scambi materno-fetali durante la gravidanza e a quelli madre-bambino dopo la nascita. Cellule materne che passano attraverso la placenta nella vita fetale e attraverso il latte materno nella vita postnatale contribuirebbero a mantenere la persistenza di un microchimerismo nel bambino e, quindi, di allorveglianza, che potrebbe esitare in un effetto protettivo rispetto al rischio di sviluppare la leucemia [4].

La leucemia acuta è la neoplasia più frequente in età pediatrica; essa rappresenta infatti il 30% di tutte le neoplasie nell'età compresa tra 0 e 14 anni e la sua incidenza subisce un incremento annuale dello 0,9%. La leucemia linfatica acuta è di gran lunga la forma più frequente (76% dei casi); il suo picco di incidenza è nella fascia di età compresa tra 2 e 5 anni [5]. L'etiologia è a tutt'oggi poco conosciuta. Negli ultimi 20 anni è stato elaborato un modello darwiniano di storia naturale della leucemia linfatica acuta. Studi effettuati su spot ematici raccolti con i cartoncini per il test di Guthrie e su cellule cordonali hanno permesso di tracciare l'origine prenatale della leucemia, dimostrando la presenza di cloni preleucemici, cioè di cellule ematopoietiche primordiali portatrici di alterazioni genetiche caratteristiche delle leucemie acute. Non tutti i cloni di cellule preleucemiche però danno luogo a malattia conclamata, poiché è necessario che intervenga un secondo evento affinché la leucemia si manifesti clinicamente, oppure che il clone preleucemico trovi un ambiente ideale per svilupparsi. Un'ipotesi suggestiva suggerisce che il sistema immune, stimolato da un'infezione, può avere in alcuni casi una reazione abnorme alle infezioni e indurre, con un meccanismo trigger, lo sviluppo del clone leucemico attraverso l'azione di una o più citochine [6].

## Risultati dello studio

Amitay e Keinan-Boker [7], partendo dai presupposti illustrati, hanno disegnato uno studio che si propone di verificare la relazione tra allattamento al seno e sua durata (esposizione) con l'insorgenza di leucemia

in età pediatrica (outcome). A tale scopo sono stati valutati 638 lavori in lingua inglese pubblicati tra gennaio 1960 e dicembre 2014 su riviste *peer-reviewed*; la ricerca è stata effettuata su *PubMed*, *Cochrane Library* e *Scopus* tra luglio e dicembre 2014 utilizzando le seguenti parole chiave: *leukemia and breastfeeding*, *childhood cancer and breastfeeding*, *leukemia, breastfeeding e breast-feeding*. I due autori hanno effettuato la ricerca, che mirava ad individuare gli studi caso controllo, e rivisto e selezionato i lavori indipendentemente l'uno dall'altro. Sono stati individuati 25 lavori, nei quali la durata dell'allattamento al seno era espressa in mesi. Sette di questi lavori non erano inclusi nelle 3 meta-analisi pubblicate precedentemente. I 25 lavori identificati sono stati poi sottoposti a criteri più restrittivi di selezione attraverso l'utilizzo della scala specifica di Newcastle-Ottawa (NOS), con la quale sono stati identificati 18 lavori aventi un punteggio  $\geq 5$ . Non sono stati evidenziati bias di pubblicazione (valutazione effettuata con l'*Egger bias test* e con grafico *funnel plot*). Poiché non è stata dimostrata la presenza di eterogeneità tra gli studi, la meta-analisi è stata effettuata sia col modello a effetti fissi che con quello a effetti casuali; quest'ultimo è stato scelto per illustrare i risultati finali perché più conservativo. Sono stati utilizzati i risultati grezzi dei singoli studi, non corretti per eventuali fattori confondenti, in quanto questi erano potenzialmente differenti da studio a studio. Nel complesso sono stati valutati 10.292 casi di leucemia e 17.517 controlli. L'odds ratio (OR) di ogni singolo studio era compreso tra 0,34 e 1,25. La meta-analisi dei 18 studi selezionati ha indicato che l'allattamento al seno per un periodo superiore o uguale a 6 mesi riduce il rischio di ammalarsi di leucemia linfatica acuta del 19% (OR 0,81; IC 95% 0,73-0,89). L'analisi separata per gruppi è riportata nella **Tabella 1**. In un gruppo sono state escluse le leucemie insorte entro il primo anno di vita, sia perché l'insorgenza della leucemia in questa fascia di età può essere legata a fattori di rischio prenatali, sia perché la diagnosi stessa di leucemia può influenzare la durata dell'allattamento al seno. In questo gruppo il rischio d'insorgenza di leucemia si riduceva del 17% nei bambini allattati per un periodo uguale o superiore a 6 mesi (OR 0,83; IC 95% 0,73-0,94). L'effetto protettivo dell'allattamento al seno continuava ad essere evidente anche quando sono stati presi in esame solo i 9 studi che rispondevano a un criterio più restrittivo di valutazione della qualità, cioè quelli con punteggio NOS superiore o uguale a 8 (OR 0,86; IC 95% 0,78-0,94).

**TABELLA 1** Risultati della meta-analisi sui casi totali e suddivisi per gruppi

	n. studi analizzati	OR	IC 95%
Totale studi	18	0,81	0,73-0,89
Età diagnosi leucemia $\geq 1$ anno	8	0,83	0,73-0,94
NOS $\geq 8$	9	0,86	0,78-0,94
Paesi sviluppati	13	0,84	0,78-0,90
Solo leucemia linfatica acuta	11	0,82	0,73-0,93
Solo leucemia mieloide acuta	6	0,74	0,48-1,14
Allattamento esclusivo al seno vs allattamento esclusivo artificiale	15	0,89	0,84-0,96

**BOX 1** Evidenze dell'effetto protettivo dell'allattamento materno verso le leucemie infantili

L'allattamento materno per 6 mesi o più si associa a una riduzione del 19% del rischio di leucemia in età pediatrica (OR 0,81; IC 95% 0,73-0,89).

L'allattamento materno in qualunque momento e per qualunque durata si associa a una riduzione dell'11% del rischio di leucemia in età pediatrica.

Alcuni meccanismi biologici possono spiegare l'effetto protettivo dell'allattamento materno sul rischio di leucemia in età pediatrica, tra cui lo sviluppo di un microbioma più favorevole nell'intestino del lattante e la presenza di cellule staminali e *natural-killer* nel latte umano.

Similmente l'effetto protettivo dell'allattamento al seno per almeno 6 mesi è stato confermato anche nei 13 studi effettuati solo nei Paesi sviluppati (OR 0,84; IC 95% 0,78-0,90). L'analisi dei casi con diagnosi di leucemia mieloide acuta, separatamente da quelli con leucemia linfatica acuta, non ha invece confermato l'effetto protettivo dell'allattamento al seno, pur con una stima puntuale dell'OR pari a 0,74; questo risultato potrebbe essere dovuto alla numerosità non sufficientemente elevata delle osservazioni.

Infine sono stati confrontati i bambini allattati esclusivamente al seno per un periodo superiore a 6 mesi con quelli allattati solo artificialmente. Quindici studi consentivano questa analisi, anche se la definizione di "allattamento esclusivo artificiale" non era sempre uguale (ad es. in alcuni lavori venivano considerati tali anche i bambini che avevano ricevuto latte materno per meno di un mese); pur con questi limiti il confronto ancora una volta conferma l'effetto protettivo dell'allattamento al seno, con una riduzione del rischio pari all'11% (OR 0,89; IC 95% 0,84-0,94).

Nella **Tabella 2** vengono riportati i risultati degli studi con più di 1000 casi: a fronte di risultati non sempre omogenei, l'analisi dei 4 studi insieme conferma l'effetto protettivo dell'allattamento al seno (OR 0,84; IC 95% 0,75-0,94).

**Valutazione metodologica dello studio**

Lo studio è stato ben organizzato e ben condotto. L'obiettivo della revisione sistematica e della meta-analisi è definito chia-

ramente ed esplicitamente e può essere considerato rilevante se si considera la possibilità di prevenire, sia pur in una piccola percentuale di casi, una malattia grave come la leucemia con un provvedimento di salute pubblica accessibile e di basso costo come l'allattamento al seno. I criteri di inclusione sembrano ragionevoli e coerenti con l'obiettivo prefissato. La numerosità totale dei pazienti (10.292 casi di leucemia e 17.517 controlli) può essere considerata soddisfacente.

La valutazione della qualità della revisione sistematica e della meta-analisi, operata attraverso lo strumento AMSTAR [8], risulta positiva per tutti gli 11 criteri dello strumento; l'unica informazione non fornita è quella relativa alla presenza o meno di conflitti d'interesse nei singoli studi inclusi nella revisione.

Gli stessi autori in realtà segnalano, successivamente alla pubblicazione dell'articolo, un bias di selezione relativo all'inserimento di due lavori pubblicati rispettivamente nel 2001 e nel 2012, dove i partecipanti allo studio del 2012 sono in realtà un sottogruppo dei partecipanti allo studio del 2001. La rivalutazione dei risultati dopo la rimozione dell'articolo del 2012 incrementa solo lievemente l'eterogeneità degli studi (analisi effettuata con l'indice di eterogeneità di Higgins I<sup>2</sup>) e non modifica quindi i risultati e le conclusioni della meta-analisi [9].

Altre critiche metodologiche sono state oggetto di dibattito sulla stessa rivista nella quale è stato pubblicato l'articolo di Amitay e Keinan-Boker. Ojha e Asdahl, del Dipartimento di Epidemiologia del St. Ju-

TABELLA 2 Risultati riportati nei 4 lavori con casistica più numerosa

Lavoro analizzato	n. casi vs n. controlli	OR	IC 95%
Shu et al, 1999	2199 vs 2418	0,79	0,7-0,91
UK Childhood Cancer Study, 2001	1636 vs 6959	0,89	0,84-1,00
Lancashire, 2003	1325 vs 1327	1,04	0,86-1,26
Shüz, 1999	1001 vs 1001	1,2	0,9-1,6

de Children's Hospital di Memphis, hanno osservato che l'utilizzazione dei risultati grezzi e la mancata analisi dei fattori confondenti, uno per tutti l'età materna, potevano essere responsabili di una minore robustezza dei risultati. L'età materna, in effetti, può avere influenza sia sull'allattamento al seno e la sua durata sia sull'insorgenza della leucemia in età pediatrica [10]. A questo rilievo gli autori della meta-analisi hanno risposto che l'età materna non è l'unico fattore confondente; possono essere variabili confondenti anche il fumo o l'assunzione di alcol durante la gravidanza, l'età gestazionale, il peso alla nascita, le condizioni socioeconomiche, tutte variabili che possono essere messe in relazione sia con l'allattamento materno e la sua durata, sia con l'insorgenza della leucemia. È stato scelto di utilizzare i risultati grezzi, cioè i *crude odds ratio*, poiché anche la correzione per tutte le variabili confondenti, che si ricorda sono diverse da studio a studio, avrebbe potuto portare a risultati distorti (*biased*) [9]; questa decisione degli autori appare condivisibile.

Alcuni limiti dello studio derivano dall'aver incluso nella revisione sistematica e nella meta-analisi solo studi caso-controllo. Tale decisione era, in un certo senso, inevitabile, dal momento che, dando per scontata l'impossibilità di disegnare trials randomizzati sull'allattamento materno, anche gli studi di coorte sarebbero difficili da effettuare a causa della relativa rarità dell'outcome e del lungo periodo di follow-up necessario, con le inevitabili perdite di soggetti della coorte col passare del tempo.

Sinteticamente, i limiti più importanti sono rappresentati dalla possibilità di presenza di variabili confondenti, tra cui in particolare l'età materna cui si è accennato in precedenza, e di bias da ricordo (*recall bias*) dell'esposizione (allattamento materno e sua durata), evenienza, quest'ultima, considerata però dagli autori molto poco probabile. Un altro limite può derivare dalla variabilità della

frequenza di risposte ottenute, nei vari studi, per i casi (47%-98%) e per i controlli (71%-95%), laddove i più alti tassi di risposta sono stati osservati per le classi socioeconomiche più elevate. Gli autori dell'articolo segnalano anche la possibilità di *bias* derivanti dal fatto che l'allattamento materno è più frequente proprio nelle classi socioeconomiche più elevate; tuttavia ciò è poco verosimile dal momento che la classe sociale, pur associandosi all'esposizione, non è collegata direttamente con l'outcome, cioè col rischio di ammalarsi di leucemia in età pediatrica. L'ultimo limite, infine, potrebbe derivare dai differenti criteri adoperati per definire l'allattamento materno esclusivo.

### Conclusioni

Gli autori concludono che l'allattamento al seno per un periodo superiore a 6 mesi si associa a una riduzione del rischio di sviluppare leucemia in età pediatrica che oscilla dal 14% al 19%. L'allattamento al seno viene pertanto definito come "un provvedimento di salute pubblica a basso costo e altamente accessibile, i cui vantaggi e benefici devono essere divulgati". Poiché il principale obiettivo di salute pubblica è la prevenzione della morbilità, è necessario promuovere l'allattamento al seno mettendo in atto tutti quei provvedimenti di formazione e informazione indirizzati non solo alla madre, all'opinione pubblica e alla società nel suo complesso, ma soprattutto agli operatori sanitari e ai responsabili del funzionamento e dell'organizzazione delle strutture all'interno delle quali essi svolgono il loro lavoro.

In definitiva lo studio è interessante e ben condotto. Certamente offre interessanti spunti di riflessione e di ricerca soprattutto sui meccanismi biologici che potrebbero sottendere all'associazione tra allattamento al seno e riduzione del rischio di ammalarsi di leucemia in età pediatrica. Di certo è una buona occasione per ribadire l'utilità dell'allattamento al seno come uno dei cardini del

progetto di prevenzione "i primi 1000 giorni di vita", promosso dall'Organizzazione Mondiale della Sanità [11] e fatto proprio dall'Associazione Culturale Pediatri che lo ha inserito tra le sue attività e priorità [12].

### Conflitto d'interesse

L'Autore dichiara di non avere conflitti d'interesse.

✉ [assuntatornesello@gmail.com](mailto:assuntatornesello@gmail.com)

1. American Academy of Pediatrics. Breastfeeding and the use of human milk. Section on Breastfeeding. Pediatrics 2012;129:e827-41.
2. Breastfeeding Advocacy Initiative For the best start in life (WHO-UNICEF). [http://www.unicef.org/nutrition/files/Breastfeeding\\_Advocacy\\_Strategy-2015.pdf](http://www.unicef.org/nutrition/files/Breastfeeding_Advocacy_Strategy-2015.pdf).
3. Gura T. NaturÈs first functional food. Science 2014;345:747-9.
4. Hassiotou F, Hartmann PE. At the dawn of a new discovery: the potential of breast milk stem cells. Adv Nutr 2014;5:770-8.
5. AA.VV. I tumori in Italia. Rapporto AIR-TUM 2012. I tumori dei bambini e degli adolescenti. Epidemiol Prev 2013;37(1):Suppl. 1.
6. Greaves M. Infection, immune response and the aetiology of childhood leukemia. Nat Rev Cancer 2006;6:193-203.
7. Amitay EL, Keinan-Boker L. Breastfeeding and childhood leukemia incidence. A meta-analysis and systematic review. JAMA Pediatr 2015;169(6):e151025.
8. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. 2007;7:10.
9. Amitay EL, Keinan-Boker L. Breastfeeding and childhood leukemia incidence - Reply. JAMA Pediatr 2015;169(11):1071-2.
10. Ojha RP, Asdahl PH. Breastfeeding and childhood leukemia incidence: duplicate data inadvertently included in the meta-analysis and consideration of possible confounders. JAMA Pediatr 2015;169:1070.
11. Cunha AJ, Leite AJ, Almeida IS. The pediatrician's role in the first thousand days of the child: the pursuit of healthy nutrition and development. J Pediatr 2015;91(Suppl 1):S44-51.
12. Siani P. I primi mille. Quaderni acp 2016;23(3):98.