



Associazione Italiana
di Oncologia Medica



PROGETTO AMBIENTE E TUMORI

Coordinatore Ruggero Ridolfi



Associazione Italiana di Oncologia Medica

PROGETTO AMBIENTE E TUMORI



1° Edizione - Giugno 2011
Aiom - Associazione Italiana di Oncologia Medica
Via E. Nöe, 23 - 20133 Milano, Italy
Tel: +39 02 70632097
Fax: +39 02 2360018
E-mail: aiom@aiom.it
www.aiom.it

TUTTI I DIRITTI SONO RISERVATI

Progetto grafico e DTP: QG Project – Longone al Segrino (Co)
Stampa: Grafismi – Longone al Segrino (Co)



Associazione Italiana di Oncologia Medica

PROGETTO AMBIENTE E TUMORI

Coordinatore: Ruggero Ridolfi – Forlì

Gruppo di lavoro:

Paolo Antonio Ascierio – Napoli
Ernesto Burgio – Palermo
Bruno Castagneto – Novi Ligure (AL)
Giuseppe Comella – Napoli
Paolo Crosignani – Milano
Patrizia Gentilini – Forlì

Hanno collaborato:

Fabrizio Ayala – Napoli
Martina Bertoldi – Milano
Michelangiolo Bolognini – Pistoia
Alessandro Borgini – Milano
Floriana Boscaino – Avellino
Paolo Contiero – Milano
Davide Degli Esposti – Villejuif (FRANCIA)
Ileana De Michele – Napoli
Muller Fabbri – Columbus (OH - USA)
Paolo Franceschi – Savona
Valerio Gennaro – Genova
Laura Giorcelli – Novi Ligure (AL)
Sara Gioni – Milano
Vittorio Krogh – Milano
Antonio Malorni – Avellino
Marco Manservigi – Bologna
Marco Palla – Napoli
Giuseppe Palmieri – Sassari
Celestino Panizza – Brescia
Sabina Sieri – Milano
Morando Soffritti – Bologna
Ilaria Stevani – Novi Ligure (AL)
Andrea Tittarelli – Milano

Prefazione di:

Dominique Belpomme – Parigi (FRANCIA)

Commentary:

Pietro Comba – ISS Roma

Si ringraziano:

Carmelo Iacono – Ragusa (Presidente AIOM)
Francesco Boccardo – Genova (Past President AIOM)
e tutto il Consiglio Direttivo AIOM

Indice generale

INTRODUZIONE - <i>C. Iacono</i>	7
PREMESSA - <i>F. Boccardo</i>	8
PREFAZIONE	11
The environmental origin of cancers - <i>D. Belpomme</i>	12
INQUINAMENTO E TUMORI	17
Cancerogenesi ambientale: inquadramento - <i>P. Gentilini</i>	18
Cancerogenesi ambientale: vecchi e nuovi paradigmi - <i>E. Burgio</i>	28
Prolegomena alla cancerogenesi chimica - <i>E. Burgio</i>	41
Il problema dell'incremento dei tumori infantili. Cancerogenesi transplacentare e transgenerazionale - <i>E. Burgio</i>	51
CANCEROGENESI	63
La cancerogenesi da metalli pesanti - <i>E. Burgio</i>	64
Contaminazioni da Diossina nella Catena Alimentare - <i>A. Malorni, F. Boscaino, G. Palmieri</i>	73
Legame Diossina-AHR ed Immunosoppressione Tumorale - <i>R. Ridolfi</i>	82
Il ruolo dei microRNA - <i>M. Fabbri</i>	90
ALIMENTAZIONE E TUMORI	99
Linee guida su abitudini alimentari e Tumori - <i>S. Sieri, S. Grioni, V. Krogh</i>	100
Rischi cancerogeni dei dolcificanti artificiali: il caso dell'aspartame - <i>M. Soffritti, M. Manservigi</i>	103
I cancerogeni nelle acque per uso umano - <i>M. Bolognini</i>	110
INQUINAMENTO ATMOSFERICO E TUMORI	117
Inquinamento dell'aria e tumori umani - <i>P. Crosignani</i>	118
Leucemie infantili e traffico veicolare - <i>P. Crosignani, A. Tittarelli, M. Bertoldi, A. Borgini, P. Contiero</i>	127
GRANDI IMPIANTI E RISCHIO ONCOLOGICO	133
Acciaieria con forno elettrico - <i>C. Panizza</i>	134
Centrali a carbone - <i>P. Franceschi</i>	142
Inceneritori - <i>P. Gentilini, V. Gennaro</i>	150
AMIANTO - <i>B. Castagneto, I. Stevani, L. Giorcelli</i>	159
RADIAZIONI IONIZZANTI	165
Radiazioni ionizzanti di origine occupazionale, bellica e medica - <i>B. Castagneto, D. Degli Esposti, I. Stevani, L. Giorcelli</i>	166
Radiazioni cosmiche - <i>P.A. Ascierto</i>	176
RADIAZIONI NON IONIZZANTI	191
Radiazioni ottiche - <i>P. A. Ascierto, M. Palla, I. De Michele, F. Ayala</i>	192
LIMITI DI LEGGE E TUTELA DELLA SALUTE	205
Tutela della Salute fra Limiti di Legge e Principio di Precauzione - <i>R. Ridolfi, D. Degli Esposti</i>	206
COMMENTARY	217
Ambiente e tumori: sanità pubblica, ricerca scientifica, comunicazione - <i>P. Comba</i>	218
CONCLUSIONI - <i>R. Ridolfi, G. Comella</i>	221

Introduzione

La cancerogenesi ambientale e professionale rappresenta un'importante settore dell'oncologia di grande impatto per le scelte strategiche future. Nei paesi industrializzati ma anche nei paesi in via di sviluppo l'impatto delle scelte industriali e delle tecnologie "vecchie" e "nuove" sta modificando fortemente la vita sul nostro pianeta, ed uno dei principali indici di quest'alterato rapporto tra uomo e ambiente è rappresentato proprio dall'aumento di incidenza dei tumori. La conoscenza delle "cause" e la prevenzione primaria rappresentano quindi il primo strumento per un'adeguata strategia di controllo dei tumori. L'Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM) con il Progetto "Ambiente e Tumori" ha voluto ribadire l'impegno degli oncologi non solo nella diagnosi e terapia dei tumori, ma anche nelle strategie di controllo preventive.

In questo volume sono state riportate e discusse conoscenze già consolidate ma anche emergenti, che riguardano i meccanismi della cancerogenesi in generale, e la cancerogenesi transplacentare e trans-generazionale in relazione ai tumori infantili.

Il Progetto ha poi passato in rassegna le problematiche della cancerogenesi da metalli pesanti e quelle più attuali da diossine. Il rapporto tra alimentazione e tumori, da lungo tempo oggetto di ricerca di base ed epidemiologica, ha preso in esame le "abitudini alimentari", il rischio cancerogeno da additivi alimentari, e le problematiche oncologiche dell'inquinamento dell'acqua. Il rapporto tra l'inquinamento atmosferico e l'insorgenza di tumori, ed in particolare la correlazione causale tra traffico veicolare ed insorgenza di leucemie infantili rimane ancora oggi un ambito di discussione estremamente controverso. L'importanza dei grandi impianti industriali nell'aumento del rischio oncologico è stato affrontato in relazione agli stabilimenti industriali a maggiore impatto ambientale: acciaierie, centrali a carbone ed inceneritori.

La cancerogenesi da amianto rappresenta forse il più eclatante degli esempi negativi di quanto le conoscenze scien-

tifiche siano state per lungo tempo disattese. L'amianto che riconosce come tumore marker il mesotelioma maligno, ma che determina l'insorgenza anche di altre di neoplasie ed in particolare del carcinoma polmonare, oggi non più estraibile ed utilizzabile nell'industria, permane come rischio cancerogeno per ex-esposti e nell'ambiente. I lavoratori esposti nel passato potranno sviluppare patologie oncologiche con una latenza anche maggiore ai 30 anni dall'inizio dell'esposizione, ed inoltre l'amianto ancora presente come materiale coibente in edifici pubblici e privati, mezzi di trasporto, e manufatti rimane un importante rischio cancerogeno diffuso che richiede misure di controllo di sanità pubblica. Completano l'analisi dei rischi da esposizione ambientale, che derivano anche da abitudini di vita ed aspetti comportamentali, la discussione sulle radiazioni ionizzanti e non ionizzanti, come le radiazioni ultraviolette.

Questo Progetto su "Tumori e Ambiente" promosso da AIOM vuole in conclusione favorire le conoscenze su basi scientifiche dei rischi oncogeni ambientali, e promuovere la discussione sia sul difficile equilibrio tra sviluppo sostenibile e rischio accettabile, che sulle misure di controllo in ambito oncologico. Alcune tematiche sono ancora oggi estremamente controverse e gli articoli potrebbero risentire di queste diversità. Per un giusto equilibrio su diverse posizioni scientifiche alla fine del volume è stato sviluppato un "commentario" che riporta e rivede criticamente le diverse posizioni a cura di Pietro Comba Direttore del Reparto di Epidemiologia Ambientale dell'Istituto Superiore di Sanità.

Gli articoli che compongono questo Volume rispecchiano pertanto l'opinione degli Autori e non rappresentano una posizione ufficiale dell'AIOM.

Un grazie sentito a tutti i Collaboratori di questo importante Progetto ed in particolare a Ruggero Ridolfi il cui impegno continuo ha permesso la realizzazione di questo Volume.

Carmelo Iacono
Presidente Nazionale AIOM

Premessa

Sono sempre stato convinto, e la convinzione si è rafforzata man mano che la mia esperienza professionale è maturata con gli anni, che l'approccio al cancro dovrebbe essere globale attraverso uno sforzo, culturale ancor più che tecnologico, in grado di valutare compiutamente tutti i possibili strumenti capaci, almeno potenzialmente, di aiutare l'Umanità a sconfiggere questa terribile malattia. Devo dire che la convinzione si è andata rafforzando anche sulla base di evidenze scientifiche sempre più convincenti che sembrano alimentare di nuova linfa il vecchio, ma certamente non obsoleto assioma, che "prevenire sia meglio che curare".

Ritengo che una disamina obiettiva e realistica della situazione attuale non possa non trovare un accordo tra gli esperti delle varie discipline sulle seguenti considerazioni:

- 1) L'incidenza del cancro è in forte aumento in tutti i paesi del mondo, compresi i paesi del terzo mondo, e questo trend non può essere messo in relazione esclusivamente con l'invecchiamento progressivo delle popolazioni residenti e con la riduzione dell'incidenza di terribili "competitors" come le pandemie e più in generale le malattie infettive. L'aumento progressivo nell'incidenza di alcune neoplasie infantili o del giovane adulto sembrerebbe indirizzare fortemente verso queste conclusioni.
- 2) Esiste sicuramente una stretta associazione tra l'inquinamento ambientale, gli stili di vita e l'incidenza di certe neoplasie.
- 3) La prevenzione secondaria ha giocato certamente un ruolo importante nella riduzione della mortalità per alcune neoplasie, per esempio il carcinoma mammario, ma non vi è dubbio che sia necessario uno sforzo culturale per liberare da pregiudizi l'interpretazione di alcune recenti metanalisi che sembrerebbero ridimensionare l'utilità della prevenzione secondaria in alcuni specifici ambiti.
- 4) La prevenzione primaria è un'arma potenzialmente vincente, tuttavia non così "easy", vista la eziopatogenesi spesso multifattoriale dei tumori solidi, anche se le campagne contro il fumo o quelle aventi per oggetto la correzione di alcuni stili errati di vita han-

no dimostrato la possibilità concreta di potere ridurre l'incidenza di neoplasie ancora oggi altamente letali come per esempio il cancro del polmone.

- 5) L'inquinamento ambientale, inteso nel senso più ampio possibile, deve essere contrastato comunque, se non altro sulla base del principio di precauzione, al di là del reale impatto sulla possibile incidenza delle neoplasie, nell'ambito di una politica che si prefigga il mantenimento della salute dell'essere umano (ma anche degli altri esseri viventi) e l'integrità dell'ambiente e delle sue biodiversità.

Una corretta politica di tutela del territorio, così come dell'ambiente di lavoro e degli stili di vita, nonché l'incentivazione della prevenzione secondaria, non devono essere viste in antitesi, né sul piano culturale né tantomeno sul piano della sostenibilità, con lo sviluppo di tecnologie sempre più adeguate alla diagnosi e alla personalizzazione delle cure. Va da sé, infatti, che la riduzione dell'incidenza e della morbilità delle malattie neoplastiche comporti un risparmio di risorse che possono essere ancor più fruttuosamente impiegate nella ricerca tecnologica e farmacologica.

Certamente la tutela dell'ambiente e della salute dei cittadini non ammette deroghe di nessun tipo, né di tipo farmaco-economico, né tantomeno di tipo etico, all'impegno che la società moderna deve garantire ai propri cittadini nell'assistere li quando la salute l'abbiano comunque persa.

- 6) Abbiamo spesso assistito durante tutti questi anni, a dibattiti tra così detti esperti, che avrebbero dovuto chiarire le idee ai cittadini e ai decisori politici, spesso chiamati a non facili decisioni, come per esempio quelle relative allo smaltimento dei rifiuti o alla promozione del nucleare, ma che in realtà hanno finito per generare sconcerto e disinformazione anche tra noi medici specialisti. Durante il mio mandato presidenziale ho pertanto ritenuto opportuno che la nostra Associazione dovesse esercitare a pieno la propria vocazione di Società Scientifica anche attraverso l'ascolto dei pazienti e della comunità, esaltando così il proprio ruolo di garante (oltre che di custode) dei saperi, attraverso la creazione di un gruppo di lavoro su una tematica così delicata come "ambiente e tumori".

Personalmente non mi ero proposto l'obiettivo di arrivare al "vero", anche se devo compiacermi con tutti i colleghi e gli esperti della Task Force guidata da Ruggero Ridolfi, che hanno prodotto gli elaborati di grande ampiezza e rigore scientifico che potrete consultare su questo numero "speciale" di Tumori, ma piuttosto di sollevare un problema, certamente spinoso ma non oltremodo ineludibile.

Mi è sembrata questa un'ottima opportunità per stimolare comunque le menti e le coscienze e per far comprendere, soprattutto alle nuove leve, che il nostro impegno di cittadini e di medici non può esaurirsi nella cura e nell'assistenza ai sofferenti. Credo che questa esperienza, che è continuata anche sotto la presidenza illuminata del collega Iacono e che ha visto la piena partecipazione ed il supporto di tutto il consiglio direttivo di AIOM, sia sicuramente servita per convincere innanzitutto noi stessi che il ruolo della moderna medicina debba essere più ambizioso di quello del passato perché, ribaltando il vecchio paradigma che mette al centro del sistema il paziente, deve realizzarsi anche nel dedicare maggiori sforzi e nell'investire maggiori risorse nel mantenimento della salute del cittadino.

Ma soprattutto è servita, almeno a me, per ritrovarmi nelle scelte ideologiche e professionali che mi hanno attratto verso una "medicina dei tumori", che, senza reclamare primati o rubare competenze, rappresenti il punto di partenza per un confronto sempre più in chiave multidiscipli-

plinare su tutti i problemi e su tutte le fasi del cancro e il punto di arrivo di una visione di tipo olistico che non può (e probabilmente non deve...) ammettere deleghe da parte di noi oncologi medici nel contribuire alla tutela della nostra salute e di quella delle generazioni future.

"I have a dream" ha detto un grande Presidente americano, richiamandosi ad un grande profeta dei nostri tempi come Martin Luther King: anche noi, che siamo (scusate... siamo stati) dei piccoli presidenti, dobbiamo chiederci se abbiamo dei sogni e come immaginiamo il nostro futuro.

Ho pensato tante volte ai miei sogni, soprattutto tutte le volte, troppe, che mi sono dovuto arrendere di fronte alla supremazia del male, che ho dovuto salutare per sempre il paziente-amico-fratello che avevo cercato di aiutare con la "mia scienza" e con il mio conforto: ebbene, mi rendo conto di essere forse in controtendenza (... questa è la vera grandezza di una "grande" Associazione come AIOM che ha saputo premiare anche i disobbedienti come me...) ma il mio sogno non è uno scenario da guerre stellari e di bombe anti-cancro sempre più "intelligenti", ma piuttosto quello di un Eden ripulito dal cancro!

A questo punto, lascio ai nostri Soci e a tutti coloro che vorranno consultare questa edizione di "Tumori", la libertà di cullarsi nei sogni nei quali più si riconoscono, anche se probabilmente rappresentano delle utopie: a tutti auguro una buona, stimolante lettura!

Francesco Boccardo
Past President AIOM

PREFAZIONE

The environmental origin of cancers

D. Belpomme*

In memory of Lorenzo Tomatis

First, I would like to thank the editorial board of *Tumori* who accepted that I dedicate this special issue to the environmental causes of cancer, and all the scientists who contributed to it. Also let me pay posthumous tribute to Lorenzo Tomatis, former IARC director, for he was the first to draw the international scientific community's attention to the possibility of a causal link between cancer and environment, more precisely that in addition to cancer induction environment itself can induce cancer susceptibility in subsequent generations¹.

In 1875, the British surgeon Percival Pott described scrotum cancer in chimney sweeps, thus opening the field of what later on was named chemical carcinogenesis. In 1918 the two Japanese scientists, K. Yamagiwa and K. Ichikawa, confirmed experimentally that cancer can indeed be caused by exogenous chemicals by inducing tumors in rabbits after applying tar containing benzopyrene on their skin. In the early 20th century - after Roetgen discovered X-rays, Becquerel natural radioactivity, and Marie Curie artificial radioactivity - ionizing radiation was also proven to be mutagenic and carcinogenic, so in addition to chemical carcinogenesis, radiocarcinogenesis must be allowed. It is agreed that radiation can induce cancer, as attested by leukemia and cancers that occurred in Japan following the nuclear explosions of Hiroshima and Nagasaki in 1944, and melanoma and non melanoma skin cancers occurring following ultraviolet ray exposure. This might also be the case for leukemia and cancers following long term exposure to non-ionizing radiation, such as very low or extremely low frequency electromagnetic fields (children acute leukemia in the vicinity of high voltage power lines), and radiofrequency electromagnetic fields (brain tumors after prolonged use of cell phones). Moreover, following Peyton Roux's isolation of a chicken sarcoma virus in 1910, different types of oncogenic viruses were identified and proven to be just as mutagenic and carcinogenic agents, a finding that led to the concept that microorganisms could also be a cause of cancer, and that carcinogenesis is therefore multifactorial. Today there is no doubt that virus-induced cancers in humans, such as cervical cancers (papilloma-

virus), primary hepatocellular cancers (hepatitis B or C virus), some acute leukemia (HTL1 virus) and lymphoma (Epstein-Barr's virus) are environmental diseases.

However, there is still a scientific debate whether cancer may be caused by the numerous polluting activity-associated carcinogenic, mutagenic and reprotoxic (CMR) or presumed CMR chemicals that have been released in the environment since the Second World War. Moreover, although the causal link between occupational cancers and environmental chemical pollutants (asbestos, benzene, vinyl chloride monomer, heavy metals, etc.) has been acknowledged, the fraction of cancers attributable to occupation is often underestimated, owing to the very long exposure time period required for cancer to be clinically detectable, and thus to be declared as occupational disease by the public health authorities.

The role of chemical and physical environmental agents in the genesis of cancers affecting the general population, and the determination of the fraction of overall cancers attributable to pollution remains an issue. Part of today's medical community asserts that the dose of CMR or presumed CMR chemicals (or radiation) to which the general population is exposed is so low that the risk of cancers related to environmental pollution is negligible much lower than that of occupational cancers. On the basis of results obtained from several epidemiological studies, the present medical claim is generally to attribute the present growing incidence of cancers in developed as well as developing countries to lifestyle-related risk factors, such as tobacco and alcohol addiction, diet imbalance, overweight, obesity, inactivity, stress and hormones taken for contraception or for menopause.

Nevertheless, with the exception of tobacco smoking which results in the production of thousands of exogenous carcinogenic molecules in smoke and tar due to tobacco combustion and of hormones such as oestrogens which may be directly or indirectly carcinogenic in adults, - the latter case being associated with initial foetal alterations

* Professor in Medical Oncology, Paris Descartes University, F-75015 Paris, France. European Cancer and Environment Research Institute, Association for Research and Treatments Against Cancer (ARTAC), F-75015 Paris, France.

Pr. Belpomme D, ARTAC - 57-59 rue de la convention, 75015 Paris
Phone: +33 (0)1 45 78 53 53 - Fax: +33 (0)1 45 78 53 50 - E-mail: artac.cerc@gmail.com

PREFAZIONE
The environmental origin of cancers

(see further) - other lifestyle-related risk factors are not experimentally-proven to be associated with the induction of genuine cancer-causing agents, i.e. agents that are causally involved in the carcinogenesis process. These risk factors may however contribute to or amplify the carcinogenic effects of carcinogenic agents. Furthermore, tobacco and alcohol addiction have been declining for many years in most countries, and the effect of diet imbalance in the genesis of cancers is not proven^{2,3}. It therefore appears convincingly that lifestyle-related risk factors including tobacco smoking cannot account *per se* for the recently observed global growing incidence of cancer in many countries.

A further hypothesis has however been put forward, implicating longer life expectancy and widespread screening; in particular for the two hormone-dependant breast and prostate cancers, which presently represent more than 50% of overall cancer cases in many developed countries. But this hypothesis again does not fit in with overall scientific data as the incidence increase affects all age groups of the general population, including children and young adults and all types of cancers, including those which cannot be screened (such as leukemia and lymphoma and childhood cancers). Moreover, for cancers that can be screened, such as prostate and breast cancers, we must acknowledge that much of the incidence increase happens well before the screening procedures began, and that incidence rates still continue to grow more than 15 years after implementation, a finding suggesting that in addition to screening a genuine persistent growing incidence of cancer might be due to other factors².

Indeed, on the basis of recent toxicological and biological data, the clonogenic somatic mutation theory of carcinogenesis, whatever mutations are the direct consequence of genotoxic interactions between DNA and exogenous cancer-causing agents or the indirect consequence of environment-induced altered epigenetics-related mechanisms considerably supports the new paradigm according to which most cancers might actually be of environmental origin. Indeed pure mendelian or pseudomendelian inheritance accounts only for less than 1% of overall cancer cases. Moreover, if approximately one cancer in four (25%) is related to smoking addiction, owing to the presence of carcinogenic mutagenic agents and promoters in the smoke and tar, then the origin of the other 75% of cancers remains an issue. However at the exception of to-

bacco smoking, no other known lifestyle-related risk factor has been proven clearly to be directly or indirectly associated with mutagenic effects. This therefore led us to hypothesize that most non tobacco smoking-related cancers could be of environmental origin. Many arguments considerably reinforce this hypothesis. A striking example is alcohol consumption. Indeed on the basis of toxicological and biological data, alcohol should actually be considered as a cocarcinogen, rather than a carcinogen, albeit mostly on the basis of epidemiological data, it has been classified as carcinogen by IARC. Likewise, at the low doses they are usually prescribed, hormones used as contraceptive or replacement therapy for menopause are cancer promoters, not mutagens. Regarding overweight and obesity, it has been clearly shown by Philippe Irigaray (ARTAC) that adipose tissue does not only play a role in carcinogenesis due to its promoting and progressing endocrine properties but also and mostly because of its ability to store exogenous mutagenic lipophilic organic chemical pollutants⁴. Because we believe there cannot be a cancer without the presence of a certain number of driver mutations in a dividing cell and that with the exception of tobacco smoking, no lifestyle-related risk factors has been clearly identified as being associated with mutagenic properties, we suggest that many non smoking-related cancers may in fact be caused by environmental chemicals, as has already been proved for viruses and ionizing radiations.

It has been assumed for many years that low doses of cancer-causing agents like radiations or chemical pollutants present in the environment could not cause cancer. There are nevertheless several counterarguments opposing this simplistic viewpoint.

Indeed, in regards of research methodology, the objective is to prove cause-effect relationships despite the fact that the multifactorial process of carcinogenesis, the duration of exposure time at low doses, the diffuse, multiple and multiform nature of environmental pollution and the possibility of multifactorial cocktail effects are difficult to take into account and thus to analyze. As underlined by the *Paris Appeal*⁵ unfortunately epidemiological studies generally cannot reveal such a link, and consequently for environmental pollution a negative epidemiological finding may not be proof of an absence of risk. Indeed, as indicated above, epidemiological studies can mainly measure risk factors, i.e. factors furthering the effect of carcinogenic

PREFAZIONE

The environmental origin of cancers

agents but not the numerous and multiple agents directly involved in the carcinogenesis process.

With the discovery of oncogenes and tumor suppressor genes, it has been recognized that cancer is a genetic disease. However, such a somatic interpretation unfortunately leads to analyze cancer as effects not as causes. The latter are indeed both inherited and acquired: causes are found both in patients' germinal cells and in the environment. Whereas a few familial cancers are clearly of hereditary origin due to a Mendelian or other type segregation of high "penetrant" genes (these cancers account for less than 1% of overall cancer cases), other non sporadic cancers depend on inter-individual genetic (or epigenetic) polymorphism and thus concern individuals with different cancer susceptibility. As reported in this issue by Ernesto Burgio, a striking new concept that has recently emerged from rodent models is that developmental exposure to environmental chemicals such as endocrine disruptors can alter gene expression by epigenetic changes and thus can cause lasting functional changes in specific tissues and organs, leading environmental chemicals not only to induce cancer in these tissues and organs, but also confirming Tomatis' pioneered work, to increase cancer susceptibility in subsequent generations. It is worthy of note that such epigenetic alterations do not involve changes in DNA but may nevertheless be heritable. Consequently in addition to the so called classically-reported genetic polymorphism, we should now consider epigenetic differences between individuals, as far as cancer susceptibility is concerned. And this consideration may also be true for other diseases such as type 2 diabetes and obesity, which has been shown to be associated with cancer. In fact, the genetic and epigenetic susceptibility to cancer actually reinforce the concept of an environmental origin of many cancers, since polymorphic susceptibility variants can contribute to chemical carcinogenesis by activating the transformation of environmental procarcinogens into carcinogens or by enhancing the carcinogenic effect of carcinogens⁴.

The hypothesis according to which the growing cancer incidence might be explained by an increase in stochastic mutations due to an increase in the production of *endogenous chemical carcinogens* (such as endogenous free radicals), owing to a change in diet, does not fit in with recent epidemiological data³. Moreover on the basis of experimental carcinogenesis, apparently spontaneous can-

cers are relatively infrequent. By contrast, the recently increased number of *environmental chemical carcinogens* which have been shown to cause cancer in experimental studies might consequently account for its growing incidence in humans^{2,4,5}.

As revealed above, cancer may be not only an environmental disease but also a developmental one, and this could be particularly the case for hormone-dependant cancer such as testicular, breast and prostate cancers, due to the perinatal carcinogenic effect of endocrine disruptors.

Indeed, environmental carcinogens do not only affect adults, but also the fetus, infants, and even the pubescent adolescent, because at these different ages due to intensive cell growth, the organism is extremely vulnerable to any type of exogenous agent, whether physical, chemical or biological^{2,4}. We now know that lipophilic organic CMR substances (e.g. organochlorinated pesticides, dioxins, furans, PCBs and PAHs), stored before pregnancy in the future mother's adipose tissue, as well as carcinogenic metals stored in the organism can pass through the placental barrier to contaminate the fetus; to which they are especially toxic and so can induce irreversible molecular, cellular and tissue fetal alterations. The fetus, infant, child and adolescent are most susceptible to cancer because they correspond to narrow window periods of biological development during which enormously-complex tissue growth and organization do occur. As revealed by laboratory animal experiments, during these window periods of extreme biological vulnerability, the organism is very susceptible to environmentally-induced endocrine disruption as well as environmentally-induced inflammation.

Indeed, it has been shown in animals that experimental exposure to endocrine disruptors (or to inflammatory inducers) can cause cancers which may occur long after exposure peaked. Moreover, perinatal exposure to endocrine disruptors such as polychlorinated or polybromated biphenyls or dichlorodiphenyl trichloroethane molecules may affect puberty development and sexual maturation at adolescence and contribute in men in an increase in the occurrence of testicular cancer, poor semen quality and cryptorchidism, a bioclinical association which has been jointly termed the testicular dysgenesis syndrome. In addition exposure to environmental carcinogens during adolescence might also contribute to cancer occurrence long after exposure. After birth, the role of aging should also be mainly considered

PREFAZIONE
The environmental origin of cancers

from the concept of exposure time required for the intracellular bioaccumulation of carcinogenic mutations – the longer this time is, the higher the probability of cancer. When transposing animal data on endocrine disruption to humans, the first step of testicular, breast or prostate cancer initiation may thus take place as early as the fetal stage, while the cancer itself could clinically occur about 20-30 years after birth for testicular cancer, about 40-50 years after birth for breast cancer, and about 60-80 years after birth for prostate cancer; We presently interpret the length of these different preclinical latency periods as being related to exposure to other additional environmental carcinogens necessary for the complete development of the carcinogenesis process.

Because it reveals to be scientifically plausible, and helps integrating and interpreting correctly many epidemiological, toxicological and biological data that do not fit in with the current simplistic high-dose/occupational exposure

view of carcinogenesis, the environmental paradigm imposes on all public health officials and their masters, the urgent obligation to implement environmental prevention and precaution measures, especially in pregnant women, infants and children.

We must remember Galileo Galilei who between the 16th and 17th centuries, despite many controversies and trouble, introduced and used the scientific mind necessary to understand and interpret correctly the laws of nature. May this special issue convince oncologists and researchers that the current paradigm linking the origin of cancers to lifestyle alone is only partially true; and that, in addition to the carcinogenic role of tobacco addiction, environmental pollution by xenochemicals, radiation and microorganisms are probably the major cause of the presently observed growing incidence of cancer in Europe as well as in most areas in the world.

BIBLIOGRAFIA

1. Tomatis L. Prenatal exposure to chemical carcinogens and its effect on subsequent generations. *Natl Cancer Inst Monogr.* 1979 May;(51):159-184
2. Belpomme D, Irigaray P, Hardell L, Clapp R, Montagnier L, Epstein S, Saso AJ. The multitude and diversity of environmental carcinogens. *Environ Res.* 2007 Nov;105(3):414-429.
3. Boffetta P, Couto E, Wichmann J, Ferrari P, Trichopoulos D, et al. Fruit and vegetable intake and overall cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *J Natl Cancer Inst.* 2010;102(8):529-537.
4. Irigaray P, Belpomme D. Basic properties and molecular mechanisms of exogenous chemical carcinogens. *Carcinogenesis.* 2010;31(2):135-148.
5. The Paris Appeal. International Declaration on diseases due to chemical pollution. Available at: http://www.artac.info/index.php?option=com_content&view=category&id=76&Itemid=178

INQUINAMENTO E TUMORI

Cancerogenesi ambientale: inquadramento

Patrizia Gentilini*

ABSTRACT

Background: il concetto che i fattori ambientali, intesi come quelli cui ognuno di noi è involontariamente esposto, rappresentino un rischio oncogeno trascurabile appare oggi difficilmente credibile alla luce della crescente incidenza di cancro anche in giovani e giovanissimi e delle più recenti acquisizioni nel campo della cancerogenesi. Vi è infatti una crescente evidenza che l'esposizione anche a dosi basse o bassissime di agenti esogeni, specie in fasi cruciali dello sviluppo, è in grado di modificare l'assetto genetico/epigenetico intervenendo nel processo della cancerogenesi

Obiettivi: passare in rassegna i principali agenti cancerogeni, specie di origine antropica, presenti nelle matrici ambientali: aria, acqua, suolo ed in generale nell'ambiente di vita e valutarne il ruolo nell'ambito della cancerogenesi.

Metodi: revisione della letteratura.

Risultati: cancerogeni di varia natura, nonché molecole tossiche e persistenti sono sempre più presenti in aria, acqua, suolo, nel nostro stesso organismo e vengono trasmesse dalla madre al feto: esistono fondati motivi per ritenere che tutto ciò contribuisca in modo determinante alla crescente incidenza delle patologie tumorali.

Conclusioni: una reale possibilità di contrastare l'insorgenza del cancro non può prescindere da una riflessione sulle cause che lo determinano e, a nostro avviso, da una rivisitazione della Prevenzione Primaria e della modalità con cui è attuata.

ABSTRACT

Background: The theory that environmental factors, *i.e.*, external agents to which each of us is involuntarily exposed, represent a negligible oncogenic risk is losing scientific credibility in the wake of an increasing incidence of cancer in the young and very young and following recent advances made in the field of cancerogenesis. There is, in fact, growing evidence that exposure to even very small amounts of exogenous agents, especially during the crucial stages of human development, is capable of modifying genetic/epigenetic structure, intervening in the process of cancerogenesis.

Objectives: To examine the most widely known carcinogenic agents, especially those of anthropic origin, present

in environmental matrices, *i.e.* air, water, soil, and in general in the environment in which we live, and to evaluate their role with regard to carcinogenesis.

Methods: Review of the literature.

Results: In addition to carcinogens of varying origin, toxic and persistent molecules are increasingly present in air, water and soil; they are also present within our own bodies and are consequently transmitted from mother to fetus. There is now strong reason to believe that all these factors significantly contribute to the increasing incidence of neoplastic diseases.

Conclusions: We cannot hope to counter the onset of cancer without first reflecting on its causes and, in our opinion, without a careful re-evaluation of Primary Prevention and of the modalities with which it is implemented.

INTRODUZIONE

Accanto all'indubbio miglioramento dello stato di salute, nei paesi occidentali, per riduzione della mortalità ed aumento della speranza di vita si registra purtroppo un progressivo aumento delle malattie cronic-degenerative e, in primis, delle patologie oncologiche. Questo aumento viene generalmente considerato come l'inevitabile tributo da pagare alla crescita dell'aspettativa di vita, essendo le patologie cronic-degenerative – e in particolare il cancro – malattie tipiche dell'età avanzata. Per il cancro, in particolare, vengono ritenuti responsabili, oltre all'età, fattori legati allo stile di vita (tabagismo, mancato esercizio fisico, obesità, dieta), i miglioramenti diagnostici e la diffusione dei programmi di screening¹. I suddetti fattori non spiegano tuttavia compiutamente l'aumento dell'incidenza di specifiche forme tumorali (testicolo, tiroide, mammella, colon retto, prostata) e, soprattutto, dei tumori nei bambini e nei giovani^{2,3}. È necessario pertanto ipotizzare un ruolo eziologico sostanziale anche di fattori ambientali: è particolarmente inquietante in proposito il fatto che nel nostro stesso organismo si ritrovino pericolosi inquinanti trasmissibili al feto⁴.

Le attuali strategie per la lotta al cancro, finalizzate in modo prevalente alle scelte personali di vita o alla diagnosi precoce, non appaiono pertanto in grado di contrastare

* Patrizia Gentilini - International Society Doctors for Environment (Italy). ISDE, via Della Fioraia 17/19 - 52100 Arezzo - Tel. 0575-22256 - Fax 0575-28676

E-mail: patrizia.gentilini@villapacincti.it

INQUINAMENTO E TUMORI

Cancerogenesi ambientale: inquadramento

efficacemente la sua diffusione. Se il ruolo svolto da fattori ambientali è preponderante, solo con un approccio sistemico al complesso delle patologie umane⁵ e con l'adozione di misure di Prevenzione Primaria capaci di ridurre il carico globale nell'ambiente di agenti cancerogeni, si può ragionevolmente sperare di contrastare il dilagare della malattia.

MATERIALI E METODI

Utilizzando uno dei più diffusi motori di ricerca (PubMed), la digitazione delle parole chiave sotto indicate, ha prodotto (al 25 luglio 2009) i seguenti risultati:

- environment, cancer: 42.526 voci (6149 review)
- cancer, environmental pollutants: 10.279 voci (2.051 review)
- cancer, environmental factors: 21.832 voci (4.935 review)

La mole del materiale esistente e disponibile bene esprime la complessità del problema, ma al tempo stesso non aiuta a realizzare una sintesi che illustri, alla luce delle attuali conoscenze, la relazione tra inquinamento e tumori. Si è pertanto deciso di operare una scelta fra le più recenti revisioni, selezionando quelle che ci sono apparse di particolare rilievo, per completezza della trattazione, ricchezza di riferimenti bibliografici ed aderenza alle finalità del presente lavoro⁶⁻⁸.

RISULTATI

Epidemiologia del cancro

A partire dalla seconda guerra mondiale, l'incidenza complessiva di cancro è in crescita in tutto il mondo; si stima che dal 1990 essa sia cresciuta del 19%, con un incremento che riguarda soprattutto i paesi in via di sviluppo⁹. I tassi standardizzati negli ultimi 20 anni sono complessivamente in crescita in tutta Europa, come riportato nella *Figura 1* tratta da Belpomme⁶.

Per quanto attiene l'Italia l'incidenza dei tumori, nel loro complesso, misurata con i tassi standardizzati (quindi depurata del fattore invecchiamento) è in crescita sia fra gli uomini che fra le donne. La probabilità di ricevere una diagnosi di cancro nell'arco della vita (0-84 anni) in Italia è oggi 1:2 sia per i maschi che per le femmine¹⁰.

Il dato che però deve maggiormente far riflettere è l'aumento di cancro anche fra adolescenti e bambini: fra 0 a 14 anni si è registrato, nel nostro paese, nel periodo 1988-

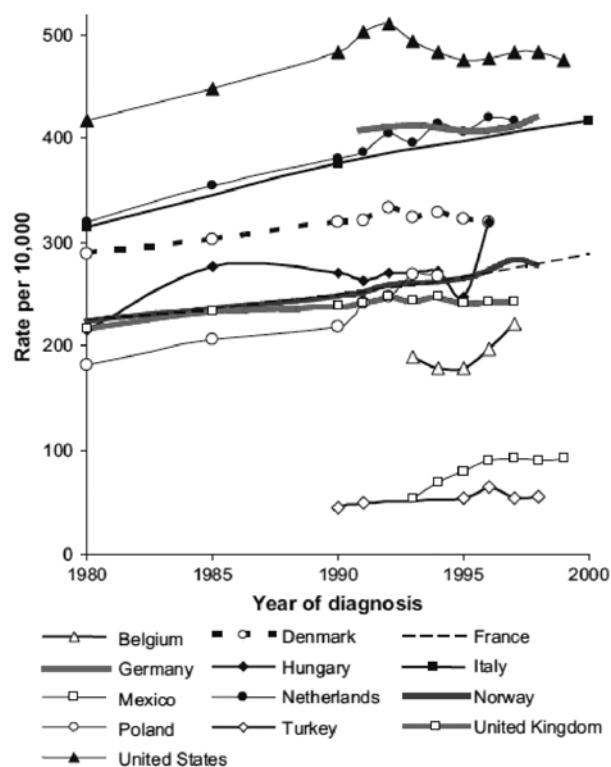


Figura 1- Tassi di incidenza di cancro in paesi sviluppati, da Belpomme et al⁶.

2002, un aumento medio percentuale annuo di incidenza per tutti i tumori del 2%, quasi doppio rispetto alla media europea che è dell'1.1%; nei primi 12 mesi di vita l'incremento annuo è addirittura del 3.2%. Fra le neoplasie (0-14 anni) in cui si registra il maggior incremento in Italia vs Europa vi sono linfomi (+ 4.6% vs + 0.6%) e leucemie (+1.6% vs + 0.6%)¹¹. Questi andamenti, non spiegabili né con stili di vita né con miglioramenti diagnostici, devono indurci a riflettere sul rischio rappresentato dalla crescente esposizione dell'infanzia ad agenti tossici, mutageni e cancerogeni presenti nel nostro habitat.

Inquinamento Ambientale

Gli agenti oncogeni presenti nell'ambiente possono essere suddivisi in: biologici, fisici, chimici. Alcuni di essi sono presenti da sempre e costituiscono fattori di rischio "di fondo" a cui però se ne sono aggiunti numerosissimi altri in ogni settore dell'attività umana, specie negli ultimi

INQUINAMENTO E TUMORI

Cancerogenesi ambientale: inquadramento

50 anni. Gli ultimi 50 anni sono stati infatti caratterizzati da un'eccezionale espansione delle attività industriali e da una profonda trasformazione di quelle agricole, entrambe favorite dalla facile accessibilità di fonti energetiche come petrolio e gas naturale; la progressiva globalizzazione ha favorito poi la diffusione di un modello di sviluppo basato su cicli di vita sempre più brevi dei manufatti, con conseguente crescita inesorabile, da una parte, del fabbisogno di energia e materie prime e, dall'altra, della produzione di scarti e rifiuti. In particolare tutto ciò ha comportato, anche a seguito del ruolo strategico che l'industria chimica ha assunto in questo scenario, una presenza sempre più massiccia di molecole estranee agli ecosistemi biologici (xenobiotici), spesso dotate di attività mutagena e/o cancerogena, che si sono quindi aggiunte agli agenti oncogeni già presenti nel nostro habitat. La straordinaria espansione delle telecomunicazioni e del trasporto a distanza dell'energia ha poi saturato l'etere di radiazioni elettromagnetiche, altra forma di inquinamento il cui rischio oncogeno suscita crescente preoccupazione. È innegabile, pertanto, che l'ambiente in cui viviamo ha subito e continua a subire profondi e progressivi mutamenti che si ripercuotono su tutte le forme di vita, uomo compreso.

Principali caratteristiche dell'inquinamento

Prima di analizzare sommariamente i principali agenti oncogeni (fisici, biologici, chimici) riteniamo utile descrivere alcune caratteristiche di fondo dell'inquinamento ambientale:

1. **Molteplicità e variabilità degli agenti:** inquinanti molteplici e di diversa natura sono presenti contemporaneamente e gli individui sono esposti a veri e propri "cocktail" che variano tanto nel tempo che nello spazio.
2. **Interazioni e sinergie fra agenti anche di diversa natura:** queste interazioni sono spesso difficilmente prevedibili e non sempre note, è emerso ad esempio che la clorazione dell'acqua, di per sé non cancerogena, comporta in presenza di contaminanti organici la formazione di agenti quali trialometani ed acido aloacetico dotati di azione mutagena e cancerogena in vitro ed in animali.
3. **Persistenza e ubiquitarità degli inquinanti:** numerosi inquinanti, sia inorganici che organici sono estremamente persistenti e propagandosi per mezzo dell'aria, dell'acqua o delle specie migratrici, possono ritrovarsi anche a migliaia di chilometri di distanza dal luogo in cui sono state rilasciate; un esempio emblematico è

quello del DDT, che, anche se messo al bando da decenni si ritrova ancora nel grasso degli orsi polari.

4. **Bioaccumulo e biomagnificazione di inquinanti attraverso la catena alimentare:** la persistenza di certi inquinanti è alla base del fenomeno del bioaccumulo: contaminando gli ecosistemi terrestri e acquatici questi agenti entrano nella catena alimentare e, di passaggio in passaggio, trattandosi prevalentemente di sostanze lipofile, si accumulano, concentrandosi in particolare nei tessuti grassi. Nell'uomo possono raggiungere concentrazioni anche centinaia di migliaia di volte più elevate rispetto all'ambiente circostante.
5. **Molteplicità delle azioni biologiche esercitate da singoli agenti:** numerosi agenti cancerogeni (radiazioni, virus, sostanze chimiche) esercitano anche altre azioni, ad esempio di immunodepressione, che concorrono ad amplificare la loro azione oncogena.

Le caratteristiche, sopra sommariamente descritte, rappresentano altrettante difficoltà per indagini epidemiologiche che intendano stabilire nessi di causalità tra inquinanti ambientali ed effetti patologici sulle popolazioni esposte, in particolare per le patologie tumorali caratterizzate da una origine *multifattoriale*, da *lunga latenza*, dall'importanza di *esposizioni precoci e a piccole dosi*.

Nonostante queste difficoltà l'epidemiologia rimane comunque uno strumento indispensabile, specie quando viene utilizzata in situazioni di esposizioni ben caratterizzate per intensità, durata e tipo di inquinanti presenti e qualora usufruisca di altri strumenti quali tossicologia, epidemiologia molecolare, tossicogenomica.

Principali agenti cancerogeni ambientali e loro modalità d'azione

Per una trattazione più completa e dettagliata dell'intero argomento, in particolare per quanto riguarda gli agenti, si rimanda alle due rassegne^{6,7} da cui è stata ricavata la *Tabella 1*.

Agenti biologici

Ricordiamo che complessivamente il 16% di tutti i tumori riconosce una eziologia virale: più precisamente il 25% dei tumori in Africa e circa il 10% nei paesi industrializzati. Non essendo di origine antropica, la loro trattazione esula dagli intenti del presente articolo, tuttavia il loro ruolo non può essere trascurato perché, pur non potendo ragionevol-

TABELLA 1

CLASSIFICAZIONE DI ALCUNI AGENTI AMBIENTALI IN BASE ALL' AZIONE CANCEROGENA ED ALL'ASSOCIAZIONE CON PATOLOGIE TUMORALI

Sintesi da Tabelle di Belpomme (6) e Clapp (7)

Agenti cancerogeni	Tumori associati/ evidenza		Mutageni (M) Promotori (P) Co-Cancerogeni (C)	
	forte ^a	sospetta ^b		
<i>Microrganismi</i>				
EBV	Naso-faringe, linfomi		M	
HBV/HCV	fegato		MP	
HHV-8	Sarcoma di Kaposi		C (?)	
HIV	Sarcoma di Kaposi, linfoma a cellule B		P	
HTLV-1	Leucemia, naso-faringe		M	
HPV	Cervice		M	
Helicobacter Pylori	stomaco		C	
<i>Radiazioni</i>				
Radiattività	Ossa, cervello e SNC, mammella, leucemie, fegato, polmone, MM, STM, pelle, tiroide	Vescica, colon, naso e nasofaringe, ovaio, stomaco	MP	
UV	pelle		MP	
CEM		cervello, mammella, leucemia	MPC	
<i>Particolato e Xenobiotici</i>				
Particolato fine		Polmone	C	
Asbesto	Polmone, laringe, mesotelioma		MC	
Coloranti azoici	vescica	prostata	M	
Bisfenolo-A		Mammella, prostata	M(?)P	
β-Naftilamina	vescica		M	
Benzene e derivati	Leucemie, LNH	Cervello/SNC, naso e naso-faringe, MM	M	
DEHP, BBP (ftalati)		Pancreas(?)	MP	
Formaldeide e derivati		Naso e naso-faringe	M	
Metalli	Arsenico	Vescica, polmone, pelle, STM (angiosarcoma)	Cervello/SNC, rene, fegato e vie biliari, prostata, STM	MC
	Berillio	Polmone		
	Cadmio	Polmone	Pancreas, rene, prostata	
	Cromo	Polmone, naso e nasofaringe		
	Piombo		Cervello/SNC, rene, stomaco	
	Mercurio		Cervello/SNC	
	Nichel	Polmone, naso e naso-faringe	Laringe, pancreas, stomaco	
<i>Composti N-nitroso*</i>				
Organo-clorurati	Diossine	LNH, STM, polmone	Mammella, MM, prostata	P
	Pesticidi	LNH, STM, Leucemie	Cervello/SNC, Mammella, MM, LNH, STM, Leucemie	M(alcuni) P
	PCB	Fegato e vie biliari	Mammella, LNH	M(alcuni) P
	Clorazione acque		Vescica, colon-retto, leucemia	M
IPA**	Polmone, pelle	Vescica, laringe, prostata	M / P	
Cloruro di Vinile	Fegato/vie biliari, STM (angiosarcoma)		M	

* Nitrati, Nitriti, Nitrosammine, Nitrosammidi

** IPA di alto peso molecolare (5-7 anelli) inducono processi di adduzione del DNA (?) e perciò sono mutageni, mentre IPA con basso peso molecolare (3-4 anelli) sono promotori genotossici (Trosko e Upham, 2005)

^aDa Clapp (7) pag 22: la forte evidenza di associazione causale si basa principalmente sulla classificazione nel Gruppo 1 dall'Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro (IARC).

^bDa Clapp (7) pag 22: la sospetta evidenza si basa su risultati di studi epidemiologici non sempre concordi, in cui comunque la presenza di studi ben disegnati con risultati positivi, già giustifica l'adozione di misure precauzionali.

INQUINAMENTO E TUMORI

Cancerogenesi ambientale: inquadramento

mente ritenerli responsabili dell'aumento di incidenza del cancro, essi, agendo in concomitanza e sinergia con i cancerogeni ambientali di origine antropica, ne amplificano gli effetti, svolgendo il ruolo di co-fattori.

Agenti fisici

Per quanto riguarda gli agenti fisici, l'esposizione a radiazioni, sia ionizzanti che non, sarà trattata dettagliatamente in specifici capitoli.

Inquinamento chimico e Xenobiotici

Col termine xenobiotici si intendono molecole chimiche artificiali, estranee ai processi naturali e sconosciute per le specie viventi, direttamente connesse con le attività umane, prodotte sia volontariamente che non ed immesse in quantità massiccia nel nostro habitat; purtroppo solo una minima parte degli oltre 100.000 composti chimici immessi sul mercato è stato testato per quanto attiene gli effetti sulla salute umana e si valuta che solo il 2% delle sostanze chimiche attualmente in commercio sia stato sottoposto a test di cancerogenicità¹². Ricordiamo che fra le 935 sostanze e/o attività esaminate dalla IARC, oltre 400 sono risultate agenti cancerogeni certi, probabili o possibili¹³. La sintesi di nuovi prodotti chimici è poi spesso accompagnata dalla formazione - voluta o accidentale - di sottoprodotti, la cui tossicità può, in certi casi, essere anche estremamente più elevata rispetto a quella del pro-

dotto finito (un esempio eclatante è quello della diossina). Per avere un'idea approssimativa della quantità di sostanze tossiche e cancerogene che vengono immesse ogni anno in aria ed acqua nel nostro paese, si è consultato in data 8 giugno 2009 il registro INES (Inventario Nazionale delle Emissioni e loro Sorgenti), che contiene informazioni su emissioni in aria ed acqua di specifici inquinanti provenienti dai principali settori produttivi e da stabilimenti di grossa taglia e capacità presenti sul territorio nazionale, i dati sono riportati in *Tabella 2*¹⁴. I quantitativi riportati in tabella rappresentano tuttavia solo una piccola parte di quelli complessivamente prodotti dalle attività antropiche in quanto non contemplano quelli provenienti da attività industriali, energetiche, artigianali e produttive di minor taglia, dai trasporti, dall'agricoltura e dallo smaltimento dei rifiuti. Sempre maggiore preoccupazione destano poi agenti, denominati endocrine disruptors o interferenti endocrini, per il ruolo cruciale che possono rivestire anche sul versante della trasformazione tumorale.

Endocrine disruptors (EDCs) o Interferenti Endocrini (IE)

Con questo termine si indica un gruppo ampio, eterogeneo e non completamente noto di sostanze persistenti di varia natura che, secondo la definizione dell'UE: "sono in grado di alterare la funzionalità del sistema endocrino, causando effetti avversi sulla salute di un organismo, oppure della sua progenie o di una sottopopolazione"; esaurienti

TABELLA 2
ALCUNI DEGLI INQUINANTI IMMESSI IN ARIA ED ACQUA IN ITALIA NEL 2005
(dal registro nazionale INES)

Inquinanti	Effetto cancerogeno secondo IARC	Unità misura	Emissioni in aria	Emissioni in acqua	Emissioni totali
Arsenico (As) e composti	1	kg/a	1981.3	6035.3	8016.6
Cadmio (Cd) e composti	1	kg/a	825.5	2207.5	3033.0
Cromo (Cr) e composti	1	kg/a	11063.5	128963.1	140026.6
Nichel (Ni) e composti	1	kg/a	37247.3	43365.8	80613.1
Benzene, toluene, etilbenzene, xileni (BTEX)	1*	kg/a	540499.6*	175067.8	715567.4
Mercurio (Hg) e composti	2b	kg/a	2821.2	1065.9	3887.1
Piombo (Pb) e composti	2a	kg/a	97063.6	17903.5	114967.1
Diossine (PCDD) + furani (PCDF)	1**	g/a	103.0	-----	103.0

* solo benzene

INQUINAMENTO E TUMORI

Cancerogenesi ambientale: inquadramento

informazioni su di essi si hanno dal sito apposito dell'Istituto Superiore di Sanità¹⁵. Fra gli EDCs rientrano composti organici (diossine, policlorobifenili), metalli quali Arsenico, Cadmio, ftalati, fitoestrogeni e molti pesticidi, che verranno affrontati più in dettaglio. L'esempio degli EDCs appare, pur fra i molti possibili, particolarmente interessante in quanto essi agiscono lentamente e a dosi minimali creando uno stress epi-genetico che, nel corso di anni o decenni, tende a tradursi in una alterazione dei programmi di proliferazione-differenziazione-morte cellulare.

Pesticidi

L'uso di pesticidi in agricoltura ha registrato negli ultimi decenni un incremento notevole e sono state introdotte sul mercato diverse centinaia di molecole, il loro uso continua a registrare un costante incremento anche nel nostro paese.

Dai dati ISTAT 2009 si ricava che sono state distribuite in Italia per uso agricolo 153.4 mila tonnellate di prodotti fitosanitari, che corrispondono ad un quantitativo medio 5.64 kg per ettaro.

I principali gruppi di tali prodotti - organoclorurati, organofosfati, carbamati, carbinoli - sono stati classificati come cancerogeni probabili o possibili dalla IARC ed alcuni come cancerogeni certi. Quasi tutti hanno una struttura che li avvicina agli endocrine disruptors ed agiscono sia come promotori che come mutageni. Una recente revisione¹⁶ di 28 studi condotti su una ampia coorte di agricoltori americani ha evidenziato per esposizione a 19 composti 66 incrementi di rischio per cancro (61 RR e 5 OR), di cui 49 statisticamente significativi. I rischi indagati hanno riguardato: tutti i tumori, polmone, pancreas, colon, retto, vescica, prostata, melanoma, cervello, leucemie, tutti i tumori del sistema emopoietico, LNH, mieloma multiplo. I RR statisticamente significativi variano da 1.16 per tutti i tumori a 5.72 per il mieloma multiplo; gli OR variano da 2.5 per il pancreas a 5.3 per il polmone. Le neoplasie che con maggiore evidenza sono correlate con l'esposizione a questi agenti sono quelle del sistema emopoietico: nello studio suddetto, ad esempio, sono emersi 21 RR variabili da 1.31 a 2.04 per tutti i tumori emopoietici, da 1.87 a 3.01 per le leucemie, da 2.01 a 2.6 per i LNH, da 5.01 a 5.72 per il mieloma multiplo.

Un recente studio, condotto in Francia¹⁷, ha fatto luce sui meccanismi molecolari che mettono in relazione l'espo-

sizione ai pesticidi con le malattie del sangue dimostrando una drammatica espansione di cloni di linfociti con la traslocazione (t: 14;18) primo passaggio per la successiva evoluzione linfomatosa in un gruppo di agricoltori esposti. In definitiva se la relazione fra pesticidi/fitofarmaci e tumori umani è stata ormai dimostrata per gli agricoltori o per i lavoratori esposti la dimostrazione che l'esposizione a dosi "ambientali" sia parimenti pericolosa è certamente più ardua, tuttavia è difficile "assolvere" queste molecole date le loro caratteristiche biologiche.

Relazione Ambiente-Cancro

In uno studio del 1997¹⁸ realizzato in Veneto si esprimeva in forma suggestiva la relazione fra degrado ambientale e cancro: era stato infatti notato che le aree di "deserto lichenico", ossia i territori in cui queste forme di vita, estremamente sensibili all'inquinamento aereo, specie da metalli pesanti, scompaiono, coincidono di fatto con le aree di maggior mortalità per cancro al polmone. Oggi la correlazione fra inquinamento atmosferico e cancro si deve considerare acquisita, dato che ad ogni incremento di 10 µg/m³ di PM 2.5 corrisponde un incremento di morte per cancro al polmone del 13%¹⁹.

Nuove conferme della relazione fra ambiente e cancro vengono da recenti discipline quali la epidemiologia molecolare, la metabolomica, ed in particolare dalla tossico-genomica che offre la possibilità di studiare migliaia di geni in contemporanea e monitorarne l'espressione in conseguenza di specifiche esposizioni. Una recente ed ampia indagine è stata condotta in 398 individui residenti da almeno 5 anni in 8 distretti delle Fiandre caratterizzati da insediamenti industriali/produttivi di vario tipo (chimico, metallurgico, raffinerie di petrolio, inceneritori, agricoltura intensiva). Lo studio ha indagato livelli ematici ed urinari di biomarker (Cea e PSA), ed agenti esogeni (metalli pesanti, diossine, PCB, metabolici di IPA ecc) e, su leucociti periferici, l'espressione di geni che regolano attività metaboliche, risposta immunitaria, proliferazione e differenziazione. Lo studio ha dimostrato che esistono molteplici e significative correlazioni fra espressione genica e cancerogeni ambientali ritrovati in sangue od urine e rappresenta un innovativo ed interessante approccio per indagare la relazione fra ambiente e tumori²⁰.

Numerosi studi epidemiologici comunque confermano la relazione tra ambiente e cancro specie in presenza di

INQUINAMENTO E TUMORI

Cancerogenesi ambientale: inquadramento

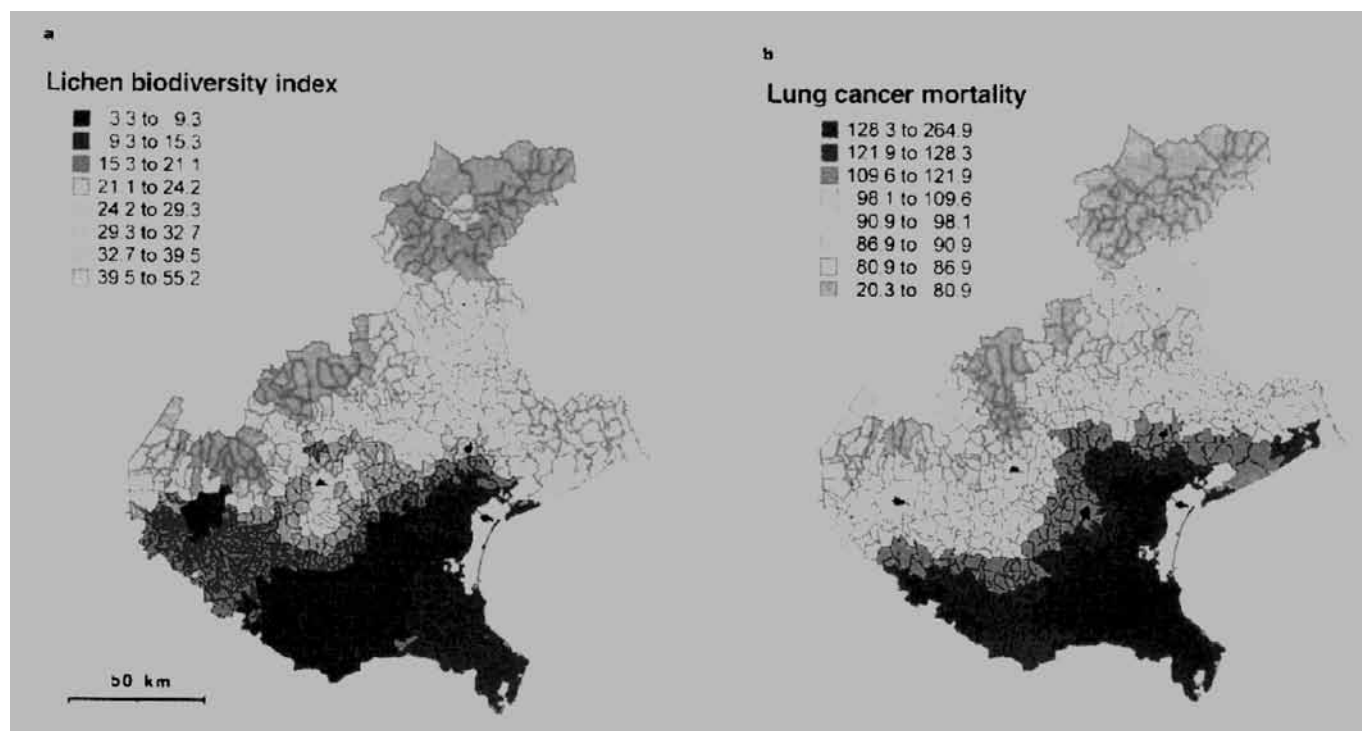


Figura 2 - Biodiversità lichenica (somma delle frequenze di tutte le specie epifitiche) e mortalità per cancro al polmone nei giovani maschi (rapporto osservati/attesi $\times 100$) nel Veneto¹⁸

particolari criticità del territorio: già in una indagine del 2002 condotta su 15 aree del nostro paese identificate ad alto rischio di crisi ambientale era stato evidenziato un incremento del 37% del rischio di morte per tutti i tumori e del 30% per cancro al polmone²¹. Ancora, in 196 Comuni della Campania interessati da sversamento illegale di rifiuti tossici, suddivisi in 5 classi di rischio crescente sulla base di un indice connesso al livello di inquinamento dovuto ai rifiuti²² si è registrato un trend statisticamente significativo di aumento della mortalità sia generale che per tutti i tumori al crescere dell'indice di esposizione. Per quanto attiene il cancro, usando il gruppo a più bassa esposizione come riferimento, l'eccesso di RR nel gruppo a più alta esposizione è risultato del 4.1 e del 6.6% rispettivamente per maschi e femmine per quanto attiene la mortalità per tutti i tumori ed addirittura del 19.3 e 29.1% per il cancro al fegato.

Di recente la gravità del rischio ambientale è stata riconfermata in un territorio fortemente industrializzato quale Taranto²³.

DISCUSSIONE

In tema di rischi ambientali un problema di cruciale importanza è rappresentato dall'informazione; Devra Davis afferma: "il modo con cui si confezionano le conoscenze sui rischi ambientali ha poco a che fare con i casi della scienza. Ogniqualevolta si solleva una questione di salute pubblica che ha ripercussioni per miliardi di dollari sulla vendita di un determinato tipo di beni l'onere della prova imposto a chi esamina i rischi può diventare tanto elevato da risultare insostenibile"²⁴. Di fatto si registrano ritardi anche di decenni dal momento del riconoscimento della pericolosità di una sostanza a quello in cui vengono adottate misure di protezione per la salute pubblica ed anche gli studi epidemiologici non sono esenti dai condizionamenti che la grande industria può esercitare offuscandone obiettività e scientificità^{25,26}.

Di fatto l'esposizione delle popolazioni ad una miriade di agenti che agiscono anche a basse dosi e spesso in modo sinergico non può più essere considerata ininfluente sullo stato di salute specie della componente più

INQUINAMENTO E TUMORI

Cancerogenesi ambientale: inquadramento

fragile, quali donne, bambini, neonati, feti. Viceversa l'adozione di misure di prevenzione primaria comporta anche in tempi rapidi, un miglioramento ragguardevole dello stato di salute: una recente ri-analisi²⁷ su sei città americane ha dimostrato come una diminuzione dell'inquinamento urbano da particolato fine comporta, dopo soli 3 anni, una diminuzione anche del rischio di carcinoma polmonare; un'altra conferma proviene, dalla Svezia dove, grazie a Lennart Hardell, negli anni '70 furono messi al bando alcuni pesticidi: ora, a distanza di trenta anni, in quel paese si sta registrando una diminuzione nell'incidenza dei linfomi²⁸. Questo tema meriterebbe una trattazione ben più dettagliata di quanto il carattere del presente articolo consenta.

CONCLUSIONI

“Il nostro ecosistema è ormai un esperimento chimico-biologico su larga scala, in cui siamo contemporaneamente coloro che sperimentano e coloro che lo subiscono, solo il tempo dirà se questo esperimento è ben condotto, come noi speriamo”.

Questa frase presa da Nature²⁹ ben riassume la complessità delle modificazioni indotte, per azione antropica, nel giro di pochissime generazioni, nel nostro habitat e le preoccupazioni che tutto ciò potrà comportare per la salute umana, come abbiamo cercato di sintetizzare in questo articolo.

In conclusione possiamo affermare che la relazione fra ambiente-cancro è da considerarsi assodata, anche se la frazione attribuibile ai singoli agenti inquinanti è difficile da quantificare. Questo problema tuttavia è di secondaria importanza, se non addirittura fuorviante perché è il momento di mettere in pratica ciò che già sappiamo: se l'efficacia della Prevenzione Primaria è universalmente accettata per quanto attiene l'abitudine al fumo ed è confermata nel caso della riduzione dell'inquinamento aereo o dell'esposizione a pesticidi, perché allora non estenderla ed applicare il medesimo impegno nel ridurre drasticamente l'esposizione delle popolazioni ai tanti agenti cancerogeni noti e presenti nel nostro habitat cui noi, e soprattutto i nostri bambini, siamo sempre più massicciamente esposti?

BIBLIOGRAFIA

1. Harvard Center for Cancer Prevention: Harvard Report on Cancer Prevention. Volume 1, Causes of human cancer. Cancer Causes Control 7: S3-S59, 1996.
2. Steliarova-Foucher E, Kaatsch P, Berrino F, Coeberg JW, ACCIS Scientific Committee Geographical patterns and time trends of cancer incidence and survival among children and adolescents in Europe since the 1970s (the ACCIS project): an epidemiological study, Lancet; 364: 2097-105, 2004
3. Belpomme D, Irigaray P, Saso AJ, Newby JA, Howard V, Clapp R, Hardell L. The growing incidence of cancer: role of lifestyle and screening detection, Int J Oncol.; 30:1037-1049, 2007
4. Barr DB Bishop a, Needhamll Concentration of xenobiotic chemicals in the maternal-fetal unit Reprod Toxicol, 23 (2) :260-6, 2007
5. J. M. Golk The forest for the trees: a systemic approach to human health research Environ Health Persp 115: 1261-1263, 2007
6. Belpomme D, Irigaray P, Hardell L, Clapp R, Montagnier L, Epstein S, Saso AJ. The multitude and diversity of environmental carcinogens, Environ Res 105: 414-429, 2007
7. Clapp RW, Jacobs MM, Loechler EL Environmental and Occupational Causes of Cancer, Rev Environ Health, 23(1):1-37, 2008

INQUINAMENTO E TUMORI
Cancerogenesi ambientale: inquadramento

8. Irigaray P, Newby N, Clapp R, Hardell L, Howard V, Montagnier L, Epstein S, Belomme D., Lifestyle-related factors and environmental agents causing cancer, *An overview*, *Biomed & Pharm* 61: 640-658, 2007
9. Stewart BW, Kleihues P, WHO World Cancer Report, IARC Press, Lyon 2003
10. Rapporto AIRTUM Incidenza e mortalità *Epidemiol Prev* 33 (1-2) suppl 2 pag.16-18, 2009
11. Tumori infantili Anno 32 (2) *Epidemiol Prev* suppl 2 pag 24-26, 2008
12. National Institute of Occupational Safety and Health. NIOSH Safety and Health Topic: Occupational Cancer, <http://www.cdc.gov/niosh/topics/cancer/>
13. International Agency for Research on Cancer. Complete list of agents evaluated and their classification <http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/index>
14. http://www.eper.sinanet.apat.it/site/it/IT/Registro_INES/Ricerca_per_inquinante/RicercaInquinanti.html.
15. <http://www.iss.it/inte/>
16. Wechenthal S, Moase C, Chan P A review of pesticides exposure and cancer incidence in the agricultural health study cohort *Environ Health Perspect* 118:1117-1125, 2010
17. Agopian J, Navarro JM, Gac AC, Lecluse Y, Briand M, Grenot P, Gauduchon P, Ruminy P, Lebailly P, Nadel B, Roulland S Agricultural pesticide exposure and the molecular connection to lymphomagenesis *J Exp Med* 206 (7): 1473-83, 2009
18. Cislighi C, Nimis PL Lichens, air pollution and lung cancer *Nature* 387 (6632):463-4, 1997
19. Pope III CA, Burnett RT, Thun MJ, Calle EE, Krewski D, Ito K, Thurston GD. Lung cancer, cardiopulmonary mortality, and long-term exposure to fine particulate air pollution. *JAMA* 287:1132-41, 2002
20. Van Leeuwen DM, Gottschalk RWH, van Larabeke NA, Nelen V, Baeyens JCS, van Delft JHM, Transcriptome analysis in peripheral blood of humans exposed to environmental carcinogens: a promising new biomarker in environmental health studies *Environ Health Perspect* 116 (11) :1519-25, 2008
21. Martuzzi M, Mitis F, Biggeri A, Terracini B, Bertollini R Environment and health status of the population in areas with high risk of environmental crisis in Italy *Epidemiol Prev*.26 (6 suppl) 1-53, 2002
22. Martuzzi M, Mitis F, Bianchi F, Minichilli F, Comba P, Fazzo L, Cancer Mortalità and congenital anomalies in a region with intense environmental pressure due to waste, *Occup Environ Med*. 66 (11):725-32, 2009
23. Graziano G, Bilancia M, Bisceglie L, De Nichilo G, Pollice A, Assennato G Statistical analysis of the incidence of some cancers in the province of Taranto, *Epidemiol Prev* 33 (1-2) 37-44, 2009
24. Davis D La storia segreta della guerra al cancro ed Codice, 2008

INQUINAMENTO E TUMORI
Cancerogenesi ambientale: inquadramento

25. Gennaro V. Tomatis L. Business bias: how epidemiologic studies may underestimate or fail to detect increased risks of cancer and other diseases *Int J Occup Environ Health* 11(4): 356-9, 2005
26. Kjaergard LL, Als-Nielsen B Association between competing interests and author's conclusions: epidemiological study of randomised clinical trials published in the BMJ, *BMJ* 325(7358): 249, 2002
27. Ladenf, Schwartz Fe, Dockery Du, Reduction in fine particulate air pollution and mortality. Extended follow-up of the Harvard six cities study, *AMJ Respir Crit Care med* 2006; 173:667-672
28. Hardell L. Pesticides, soft tissue sarcoma and non Hodgkin lymphoma – historical aspects on the precaution principle in cancer prevention *Acta Oncologica* ,47:347-354, 2008
29. J. W. Harper A degrading solution to pollution, *Nature* 29: 446 (7135):499-500, 2007

Cancerogenesi ambientale: vecchi e nuovi paradigmi

Burgio Ernesto*

ABSTRACT

Background: il paradigma cancerogenetico oggi dominante è la *Teoria Mutazionale Somatica (SMT)*, che interpreta il cancro come un *incidente genetico*, causato da una serie di *mutazioni sequenziali*, insorte più o meno casualmente e/o indotte da agenti e fattori genotossici che, provocando un aumento dell'indice di proliferazione e/o la riattivazione delle *telomerasi* e/o un blocco dell'apoptosi, conferirebbero a un dato clone cellulare un vantaggio selettivo e finirebbero con lo stabilizzarsi e trasmettersi da una generazione cellulare all'altra;

Obiettivi: scopo del capitolo è chiarire i motivi per cui, negli ultimi decenni, l'interpretazione del cancro come *malattia genetica*, insieme alla distinzione tra cancerogeni *esogeni* ed *endogeni* e alla bi-tripartizione del processo cancerogenetico in stadi ben definiti, ha condotto a una pericolosa sottovalutazione dei rischi cancerogenetici connessi all'inquinamento ambientale, oggi riconosciuto come fattore di primaria importanza in una percentuale di patologie neoplastiche oscillante, nelle diverse statistiche, tra il 2-3% e il 20%;

Metodi: revisione della letteratura;

Risultati: il principale limite del paradigma *SMT*, in relazione al problema che stiamo cercando di affrontare, consiste nel fatto che esso assegna al DNA un ruolo eminentemente passivo, di *bersaglio* degli agenti genotossici. Questi si limiterebbero a provocare, in una percentuale ridotta di casi, danni genetici *stocastici*, mentre, nella maggioranza dei casi, all'origine del cancro vi sarebbero mutazioni genetiche *casuali*;

Conclusioni: numerosi sono gli argomenti a favore dell'abbandono di un paradigma *riduzionista* e *gene-centrico* e di una sua sostituzione con un nuovo modello, basato su una rappresentazione più *dinamica* e *sistemica* del genoma e dell'intero organismo e sul riconoscimento di un ruolo attivo dell'ambiente nell'induzione di uno *stress* genomico protratto che potrebbe essere all'origine del progressivo incremento, in tutto il mondo industrializzato, di patologie croniche e neoplastiche.

a) Il cancro come malattia genetica e il paradigma mutazionale-stocastico (SMT)

La rivoluzione nel campo della ricerca sul cancro si può riassumere in una sola frase: il cancro è, in sostanza, una malattia genetica¹

Abbiamo ricordato nel precedente capitolo come per secoli il cancro sia stato universalmente considerato una malattia relativamente rara² e direttamente collegata a un'esposizione persistente a sostanze tossiche e inquinanti e come negli ultimi decenni la nostra rappresentazione del problema-cancro sia radicalmente mutata. L'approccio al problema è cambiato agli inizi del XX secolo. Alle iniziali osservazioni epidemiologiche si affiancarono allora i test tossicologici su animali da laboratorio, che ancora oggi rappresentano lo strumento più usato per la valutazione del rischio connesso a singoli cancerogeni chimici, e le prime ricerche su cellule in coltura, finalizzate alla individuazione e del meccanismo d'azione dei principali cancerogeni³. La cancerogenesi chimica sperimentale ebbe inizio con gli studi di Yamagiwa, Ichikawa e Tsutsui che, a distanza di un secolo e mezzo dalle osservazioni di Percival Pott sul carcinoma scrotale negli spazzacamini inglesi, riuscirono a provocare l'insorgenza di neoplasie sulla cute delle orecchie dei conigli, mediante ripetute applicazioni di catrame. Negli stessi anni (1912-15), studiando i ricci di mare, lo zoologo tedesco Boveri ipotizzò il ruolo pro-cancerogeno delle alterazioni cromosomiche (compresa l'*aneuploidia*), formulò il primo abbozzo di quella che sarebbe stata l'*ipotesi mutazionale somatica* e si espresse in termini di "evoluzione neoplastica".

Doveva però passare mezzo secolo perché si giungesse alle prime ipotesi scientifiche sulle origini genetiche del cancro. Nel 1971 Knudson formulò, a partire da una brillante analisi statistica dei casi ereditari e sporadici di retinoblastoma, l'ipotesi dei 2 stadi (*hits*) in cui il cancro era presentato, per la prima volta, come il prodotto di una precisa sequenza di mutazioni (la prima germinale o embrio-fetale precoce, la

* Burgio Ernesto: International Society of Doctors for Environment (ISDE - Italy) Scientific Committee President
E-mail: erburg@gmail.com

INQUINAMENTO E TUMORI

Cancerogenesi ambientale: vecchi e nuovi paradigmi

seconda somatica), e trovava una spiegazione convincente la relativa precocità e gravità (bilateralità, localizzazioni in altri tessuti) delle forme ereditarie⁴. Di poco successiva (1976) è la definizione di Nowell, forse la prima formulazione scientifica del cancro come **malattia genetica**: *si propone che la maggior parte dei tumori derivi da una singola cellula e che la progressione tumorale sia il risultato di una instabilità genetica acquisita all'interno del clone originale che consente la selezione sequenziale delle linee cellulari più aggressive. Le popolazioni di cellule tumorali appaiono geneticamente più instabili rispetto a quelle normali, forse per attivazione di specifici loci genici*⁵.

Ormai l'attenzione dei ricercatori era tutta rivolta a indagare le cause genetiche del cancro e **il ruolo dell'ambiente passò rapidamente in secondo piano**, anche a causa dei modelli riduzionisti che dominavano, in quegli anni, il campo della biologia molecolare ed evolutivista.

Nel 1991 Loeb sottolineò come nell'ambito di un qualsiasi tessuto neoplastico siano presenti, con ogni probabilità, migliaia di mutazioni e di anomalie cromosomiche e, rilanciando una tesi già proposta negli anni '50 da Nordling sulla tendenza delle cellule in attiva proliferazione ad accumulare mutazioni⁶, formulò la teoria del *mutator phenotype*⁷, proponendo, quale fattore oncogenetico fondamentale la tendenza intrinseca del clone/tessuto neoplastico ad accumulare alterazioni genetiche e cromosomiche.

Nel 2000, in un lavoro molto citato⁸, Hanahan e Weinberg definirono i 6+1 caratteri fondamentali conferiti a una cellula/clone neoplastico dal progressivo accumulo di **mutazioni sequenziali**: proliferazione indipendente dai segnali di crescita, insensibilità ai segnali inibitori, resistenza all'apoptosi, riattivazione della telomerasi (*immortalizzazione*), attivazione dell'angiogenesi, tendenza a metastatizzare, instabilità genomica (carattere *facilitatore*). Di poco successiva è la definizione seguente, particolarmente sintetica ed icastica, che definisce l'essenza della **Teoria Mutazionale Somatica (SMT)**: *insorgenza di mutazioni casuali nei geni che controllano la proliferazione e l'apoptosi sono responsabili del cancro*⁹.

Meccanismi Molecolari

Intanto, negli anni 80, i grandi progressi della biologia molecolare avevano consentito di meglio comprendere i meccanismi basilari, molecolari del processo di cancerogenesi. Furono scoperte e analizzate le traslocazioni all'origi-

ne di molti linfomi e leucemie (linfoma di Burkitt, CML, ALL)¹⁰ e le principali mutazioni, delezioni, duplicazioni a carico di alcuni geni-chiave. Si cominciò così a configurare il genoma come un **network genico** integrato, in grado di sovrintendere e modulare i programmi di proliferazione e differenziazione cellulare: un sistema interattivo nel quale i prodotti codificati dai *proto-oncogeni* agirebbero da acceleratori dei principali processi cellulari, mentre i geni *oncosoppressori* svolgerebbero un ruolo opposto. Qualsiasi alterazione di un simile equilibrio, che accentui il ruolo dei primi e riduca l'azione dei secondi, aprirebbe la strada a una degenerazione del clone/tessuto in senso neoplastico. È però evidente che sussistono due interpretazioni diverse, e per certi versi **antitetiche**, del suddetto modello: il processo neoplastico può esser visto, infatti, *tanto* come il prodotto di modifiche genetiche puntuali e *stocastiche*, in parte indotte da cause esogene, in parte spontanee, a carico dei suddetti geni, *quanto* come il risultato di un processo **attivo/reattivo**, messo in atto dal genoma in risposta alle continue sollecitazioni provenienti dall'ambiente. Le modifiche del **network genomico** sarebbero, in questa seconda interpretazione strategie messe in atto dal genoma per rispondere alle sollecitazioni provenienti dall'ambiente e per meglio adattarsi ad un (micro) ambiente in continua trasformazione.

Per alcuni decenni la prima di queste due letture ha regnato incontrastata. Anche perché la biologia molecolare della seconda metà del XX secolo era dominata da due grandi **paradigmi riduzionisti** - il *dogma centrale* di Crick, nel quale i singoli *geni* sono le unità fondamentali dell'informazione biologica ed esiste un flusso essenzialmente unidirezionale dell'informazione dal DNA, all'RNA, alle proteine e il modello *neo-darwinista*, basato sull'idea che il grande motore dell'evoluzione è la *selezione naturale*, che determina, nel lungo periodo, l'affermazione degli organismi dotati di maggior *fitness*/adattabilità (e della loro discendenza) - che non permettevano neppure di ipotizzare un modello di genoma attivo/reattivo.

Già a partire da queste semplici riflessioni e prima di passare in rapida rassegna alcune delle critiche più pertinenti al suddetto modello; di accennare ad alcuni fatti che depongono a favore di una più diretta relazione tra modifiche ambientali e cancro e di una capacità intrinseca al *network genomico* di rispondere in modo attivo/reattivo

INQUINAMENTO E TUMORI

Cancerogenesi ambientale: vecchi e nuovi paradigmi

e coordinato a tali modifiche; di proporre le coordinate essenziali di un paradigma alternativo, in cui il cancro sia riconosciuto come (il frutto/il fallimento di) un lento processo reattivo/adattativo da parte di tessuti lungamente esposti a uno stress ambientale, è importante ribadire che la SMT ha notevolmente contribuito a *sottostimare* il ruolo pro-cancerogenetico delle molte ed eccessivamente rapide trasformazioni ambientali provocate dall'attuale modello di sviluppo e, in particolare, dall'incauta immissione in ambiente di decine di migliaia di molecole di sintesi in grado di ingannare e alterare le nostre principali *pathways* biochimiche. Al punto che l'intuizione originaria del cancro come degenerazione tissutale direttamente o indirettamente causata da una esposizione prolungata ad agenti tossici è passata in secondo piano, mentre in gran parte della letteratura sull'argomento, la percentuale di tumori messi in relazione con fattori esogeni/ambientali oscilla tra un irrisorio 2-3% e un 20%, ancora di gran lunga insufficiente¹¹.

b) Le principali critiche al paradigma dominante

Una prima riflessione critica nei confronti della SMT potrebbe essere la seguente: se il paradigma mutazionale stocastico venisse accettato in modo acritico ed aprioristico, sarebbe difficile interpretare tutta una serie di **dati epidemici**, che si sono andati accumulando negli ultimi decenni:

- il continuo incremento di tumori, solo in parte motivato dall'aumento dell'età media e dai miglioramenti diagnostici;
- il fatto che lo stesso *trend* epidemico riguardi le patologie immunomediate, endocrino-metaboliche e cronico-degenerative sempre più chiaramente collegate alla trasformazione dell'ambiente e degli stili di vita;
- le notevoli differenze di incidenza di varie forme neoplastiche (e patologie in genere) in differenti regioni ed aree del pianeta: diversità sempre più chiaramente legata a **fattori ambientali e culturali** (esposizione a diversi agenti potenzialmente epi-genotossici, in specie attraverso la catena e le abitudini alimentari) che non a predisposizione genetica¹²;
- l'incremento di patologie neoplastiche (ma anche cronico-degenerative, immunomediate etc.) in aree ad alto tasso di inquinamento ambientale;
- l'incremento continuo e preoccupante di tumori infantili

(tra i dati più allarmanti l'incremento annuo del 3% dei tumori del primo anno di età nel nostro paese) evidentemente non spiegabile con la classica teoria dell'accumulo progressivo di lesioni ossidative a carico del DNA.

Una seconda riflessione concerne l'enorme prevalenza di patologie neoplastiche a carico di tessuti - cute ed epiteili (polmonare, gastroenterico, uterino) - continuamente esposti ad agenti inquinanti e potenzialmente (epi) genotossici o da questi agenti continuamente sollecitati a reagire (sistema immunocompetente e apparato neuroendocrino). Tali considerazioni insieme ai dati epidemici suesposti rendono piuttosto discutibili le valutazioni essenzialmente gene-centriche ed esplicitamente riduttive circa il ruolo causale svolto dai fattori ambientali¹³.

Ma i principali limiti della SMT emergono essenzialmente dalle critiche che in questi anni si sono andate accumulando, nei confronti di un paradigma astratto e *riduzionista*:

- che dà un peso eccessivo alle *mutazioni casuali*¹⁴, mentre è ormai noto che alla genesi del cancro contribuiscono numerosi fattori interdipendenti quali **modifiche epigenetiche** (in particolare l'ipometilazione diffusa e la conseguente instabilità genomica e microsatellitare e l'incrementata motilità delle sequenze mobili), difetti nei meccanismi di riparazione del DNA, modifiche cromosomiche complesse quali traslocazioni e duplicazioni, aneuploidia;
- che non sempre è in grado di documentare l'esistenza di *mutazioni specifiche* che esitino sicuramente in una ben definita forma neoplastica¹⁵, né di dimostrare una chiara relazione tra mutazioni e progressione tumorale (persino nel caso del modello-classico di Vogelstein, quello del carcinoma del colon, nessuna mutazione appare necessaria e sufficiente a determinare il passaggio tra uno stadio e l'altro della progressione neoplastica)¹⁶;
- che non è in grado né di offrire prove adeguate che tali mutazioni abbiano il ruolo principale nella genesi del cancro, né di chiarire adeguatamente l'azione degli agenti **cancerogeni non-mutageni**, né, tantomeno, di dare un'interpretazione accettabile dei complessi fenotipi tumorali e degli stessi processi cancerogenetici¹⁷;
- che non riconosce un ruolo altrettanto significativo al **microambiente**¹⁸ (componenti dello stroma¹⁹, endotelio²⁰, macrofagi attivati²¹ ecc.) e ai tessuti circostanti

INQUINAMENTO E TUMORI

Cancerogenesi ambientale: vecchi e nuovi paradigmi

o, per meglio dire, al percorso bio-evolutivo del tessuto in cui si è prodotta la degenerazione neoplastica (intesa come processo evolutivo distorto)²³;

- che, come detto, si fonda su un modello *gene-centrico* ormai superato (proprio sulla base della “valanga” di nuovi dati che giungono quotidianamente dal sequenziamento di differenti genomi) dai modelli genoma-centrici, nei quali non sono i singoli geni, bensì complesse reti geniche interattive a determinare il continuo mutare del fenotipo fisiologico e patologico²⁴;
- che non riconosce un ruolo significativo (per così dire *neo-lamarckiano*) di induzione/modulazione della risposta genomica alle “informazioni” provenienti dall’ambiente²⁵ né, tanto meno, un ruolo attivo e coordinato dell’intero genoma nel riconoscimento e nella risposta (adattativa) a tali informazioni e, di conseguenza, nel cancro un processo adattativo distorto a partire da alterazioni diffuse e progressive dell’assetto epigenetico di cellule e tessuti²⁶ sottoposti a condizioni di stress prolungato e di flogosi cronica²⁷;
- che non spiega il precoce manifestarsi di **aneuploidia**, spesso direttamente collegata a esposizione a molecole geno-tossiche, in cellule neoplastiche prive di mutazioni²⁸, né l’alta frequenza di tumori in sindromi caratterizzate da anomalie cariotipiche (**trisomie, disomie**)²⁹. [Studi recenti in questo campo hanno contribuito a mettere ulteriormente in crisi il paradigma mutazionale stocastico: si è visto, ad esempio, che nei soggetti affetti da Sindrome di Down non si ha un incremento di mutazioni aspecifiche, ma aberrazioni cromosomiche e forme neoplastiche peculiari per sede e forma, meglio comprensibili nell’ambito di un modello cancerogenetico “sistemico” (nell’ambito del quale le diverse forme tumorali sarebbero sintomatiche di un cariotipo sbilanciato in quanto trisomico)³⁰].

È importante sottolineare come molte di queste critiche al paradigma SMT e molti modelli oncogenetici alternativi derivino dai grandi progressi della biologia molecolare e, in particolare, dalle continue acquisizioni nel campo delle **omics** - *epigenomica, trascrittomica, (micro)RNA-omica, proteomica* - che mostrano, giorno dopo giorno, i limiti dei modelli bio-molecolari dominanti. Ed è anche importante notare come nelle critiche su elencate comincino a delinearsi un **paradigma completamente nuovo**, nell’ambito

del quale il processo cancerogenetico si configura come (il frutto di) un processo genomico attivo/reattivo, *id est* come un **processo evolutivo distorto**: nel genoma, sottoposto per anni a fattori e condizioni di stress che non riesce ad “ammortizzare”, si verrebbe cioè a determinare una condizione di instabilità e condizioni “pro-evolutive” (una maggior mobilità di sequenze mobili, *HERVs* ecc.; la ri-formattazione continua del genoma; la creazione di sempre nuove varianti proteiche ecc.) piuttosto che un accumulo di mutazioni “stocastiche”.

Per quanto concerne più specificamente il tema della presente monografia, è importante sottolineare come dalle critiche al paradigma dominante e dalle proposte di modelli alternativi emergano alcuni punti-chiave, concernenti i tre fattori principali che abbiamo visto implicati nel processo cancerogenetico: l’ambiente, il genoma, la selezione naturale.

Il *primo punto* concerne appunto il ruolo svolto, nel processo cancerogenetico, dall’**ambiente**: piuttosto che considerare gli agenti chimici (xenobiotici, molecole genotossiche), fisici (CEM, metalli pesanti, particolato ultrafine), biologici (antigeni virali o batterici) come semplici **induttori di danni stocastici** a carico della molecola di DNA, l’ambiente verrebbe a configurarsi, nel nuovo paradigma, come una fonte continua di “**informazioni**” in grado di interagire a vario livello su organismi, tessuti, cellule, inducendo le principali **bio-molecole** a *ri-configurarsi* e, nel medio-lungo termine, a trasformarsi stabilmente.

Una tale azione di induzione/modulazione molecolare verrebbe svolta da agenti:

- **chimici**: il caso paradigmatico essendo quello dei cosiddetti *interferenti endocrini (EDCs/Endocrine Disruptors)*, molecole mimetiche in grado di “ingannare” recettori membranari e nucleari e di indurre e modulare l’espressione genica e lo stesso assetto epi-genetico/genetico delle cellule³¹;
- **fisici**: il caso forse più emblematico e documentato essendo rappresentato dai metalli pesanti che, in particolare se veicolati all’interno delle cellule e del nucleo cellulare dal particolato ultrafine, interagiscono con diversi meccanismi sull’epigenoma e sul genoma cellulare³²;
- **biologici**: il caso più interessante essendo rappresentato da alcuni moduli molecolari propri del genoma di retrovirus oncogeni e o di alcune proteine codificate da virus

INQUINAMENTO E TUMORI

Cancerogenesi ambientale: vecchi e nuovi paradigmi

oncogeni a DNA, che inserendosi nel genoma cellulare o provocando una serie di trasformazioni epigenetiche³³ aprono la strada a una trasformazione adattiva/reattiva di organi e tessuti³⁴.

Il *secondo punto* concerne quello che nel paradigma dominante è considerato unicamente come il bersaglio di fattori/agenti genotossici esogeni: il **genoma**. Nel paradigma **SMT** il ruolo chiave è svolto da alcune lesioni genetiche *stocastiche* (in parte provocate, direttamente o indirettamente, da agenti potenzialmente genotossici) a carico di singoli geni che regolano funzioni fondamentali per la vita della cellula, sovrintendendo ai programmi differenziativi e proliferativi. Abbiamo visto come siano state individuate due grandi famiglie di geni, dotati di funzioni opposte: i *protoncogeni*, codificanti per fattori-chiave nei processi di attivazione di importanti *pathways* cellulari e del ciclo cellulare; gli *oncosoppressori*, codificanti per fattori-chiave nel controllo delle stesse funzioni e raggruppati da Vogelstein e Kinzler³⁵ in due categorie: i geni *gatekeepers* essenzialmente preposti al controllo del ciclo cellulare (es.: Rb e p53) e i geni *caretakers* deputati alla stabilizzazione e riparazione del DNA (es. BRCA 1-2)³⁶. Recentemente è stata aggiunta una terza categoria di geni potenzialmente coinvolti nella genesi del cancro: i geni *landscaper*, espressi in altri cloni cellulari, costitutivi del microambiente tumorale e/o dello stroma tessutale, che, se mutati, favorirebbero la degenerazione neoplastica³⁷; ci si è interrogati sul ruolo, prioritario o secondario, dell'*instabilità genomica* nella genesi del cancro³⁸; si è messa in discussione la stessa natura "somatica" delle mutazioni pro-cancerogene, aprendo definitivamente³⁹ la strada a quello che è diventato uno dei punti-cardine dei più recenti paradigmi di cancerogenesi, che riconoscono nel cancro il prodotto finale di un alterato processo di sviluppo. Ed è proprio a partire da tali riflessioni che alcuni ricercatori hanno cominciato a mettere in discussione, l'essenza stessa del processo mutazionale che, secondo il paradigma dominante, sarebbe all'origine del cancro. Particolarmente significativi appaiono, in tal senso, i tentativi di integrare il paradigma mutazionale stocastico (in cui il DNA è ancora rappresentato come una molecola essenzialmente statica, bersaglio passivo di agenti potenzialmente geno-tossici), con nuovi modelli molecolari in cui la degenerazione neoplastica è vista come la fase finale di un processo **evolutivo (reattivo/adattativo) distorto**,

all'origine del quale sarebbero alterazioni dell'assetto epigenetico a carico delle **cellule staminali** del tessuto colpito o, addirittura, delle cellule embrio-fetali in via differenziazione durante l'ontogenesi⁴⁰.

Terzo punto: nei nuovi modelli carcinogenetici, basati su meccanismi, complessi e protratti nel tempo, di interazione molecolare tra informazioni esogene e *network* genomico "fluidico", il terzo fattore, quello *selettivo*, conserverebbe un ruolo importante, ma eserciterebbe il suo ruolo promotore soltanto a *posteriori*.

c) Verso un paradigma epi-genetico del cancro

Definire un *fenotipo mutatore* o parlare di *instabilità genetica e/o micro-satellitare e/o cromosomica* (fenomeni differenti e non sempre coincidenti)⁴¹ non aiuta a chiarire il problema dell'origine delle frequenti alterazioni genetiche presenti in un clone neoplastico, che potrebbero essere tanto la causa che la conseguenza del processo neoplastico. Se nel paradigma *neodarwiniano* dominante le *mutazioni stocastiche* sono all'origine della trasformazione, nei modelli di cancerogenesi più recenti viene messa maggiormente in rilievo l'intrinseca capacità delle cellule di mettere in atto precise strategie di adattamento, basate sul rimodellamento attivo del proprio genoma in risposta a ben definite trasformazioni del (micro)ambiente tumorale⁴². Se per alcuni ricercatori l'*instabilità genetica* è un epifenomeno del processo neoplastico⁴³, per altri essa ne è la causa prima⁴⁴. Se alcuni – sulla scorta di esperimenti che dimostrano come le cellule esposte ad agenti fisici o chimici potenzialmente cancerogeni reagiscano con riarrangiamenti genomici su larga scala, trasmissibili alle successive generazioni cellulari, piuttosto che con singole mutazioni⁴⁵ – riconoscono nell'*instabilità genomica* un evento reattivo a uno *stress* indotto dall'esterno⁴⁶, altri mettono ancora l'accento sull'origine genetica/stocastica del processo, descrivendo il *mutator phenotype* come la conseguenza di una o più mutazioni (o epi-mutazioni) a carico di geni *gatekeeper* (in particolare il p53, un gene notoriamente mutato in oltre metà dei tumori)⁴⁷.

Già sulla base di queste poche considerazioni è facile intuire come il cardine di questa vera e propria *rivoluzione epistemica* sia la rappresentazione emergente del **genoma come network molecolare integrato** di sequenze geniche (codificanti per le proteine) e regolatrici interconnesse, di

INQUINAMENTO E TUMORI

Cancerogenesi ambientale: vecchi e nuovi paradigmi

fattori e cofattori di modulazione epigenetica e di trascrizione, di RNA minori: un sistema infinitamente complesso e dinamico, in grado di trasformarsi attivamente, di auto-ingegnerizzarsi⁴⁸, in risposta alle continue informazioni provenienti dal microambiente e dall'ambiente in senso lato.

È ormai evidente che le informazioni provenienti dall'ambiente "innescano" *pathways* cellulari complesse e specifiche che modificano l'assetto epigenetico del genoma in modo via, via più stabile e trasmissibile da una generazione cellulare all'altra. Ma è soprattutto importante sottolineare che tali modifiche non sono in alcun modo "casuali", ma riguardano aree specifiche del genoma e che uno *stress* genetico protratto sembra destinato a produrre, nel medio-lungo termine, un'**attivazione genomica sistemica**, mediante una ***ipo-metilazione progressiva e globale*** del DNA⁴⁹ ed una ***iper-metilazione distrettuale*** a carico delle isole CpG (*normalmente ipo-metilate*⁵⁰) della regione promotrice di ***geni oncosoppressori***. L'***ipometilazione globale del DNA*** favorirebbe tanto l'***instabilità genomica*** (in particolare, come meglio vedremo, accentuando la mobilità delle sequenze trasponibili e determinando la perdita dell'*imprinting* di alcuni geni-chiave⁵¹) che quella ***cromosomica*** (ad esempio destabilizzando i centromeri e favorendo una condizione di aneuploidia e incrementando i tassi di ricombinazione, il che predispone a LOH e apre la strada a riarrangiamenti cromosomici)⁵². L'***ipermetilazione selettiva delle isole CpG*** agisce invece bloccando l'azione di numerosi *geni oncosoppressori* che come p21⁵³, p14, p15, p16⁵⁴, p73⁵⁵, Rb⁵⁶ controllano i programmi di proliferazione cellulare, o come TMS-1, regolano l'apoptosi⁵⁷, o come i componenti della BRCA *pathway*, regolano i meccanismi di riparazione del DNA⁵⁸ ecc.

I meccanismi in atto in queste modifiche genomiche sono da tempo oggetto di studio⁵⁹, ma a tutt'oggi sono compresi solo in parte⁶⁰. Particolarmente interessanti sono le ricerche volte da *un lato* a collegare le trasformazioni ambientali e lo *stress* genomico, dall'altro a mettere a fuoco i modi in cui tale *stress* genomico favorisca la degenerazione in senso metaplastico/displastico e infine neoplastico di un tessuto. E in effetti negli ultimi anni numerosi studi hanno mostrato come cellule esposte a condizioni di "*stress ambientale protratto*" – che si traducono in una continua attivazione di segnali e circuiti proliferativi – vadano incontro ad una

riprogrammazione epigenetica complessiva e, in particolare, alle suaccennate trasformazioni epigenetiche⁶¹. È stato, in particolare, dimostrato come tanto l'*ipometilazione globale* del DNA⁶², quanto la *metilazione selettiva* delle regioni *promoter* dei geni oncosoppressori⁶³, che l'ipometilazione di alcuni oncogeni⁶⁴ siano peculiari delle lesioni pre/pro-cancerose e delle prime fasi della trasformazione neoplastica.

Una complessa serie di modifiche a carico della cromatina si verifica in cellule sottoposte a condizioni di ***stress*** cronico – come nel corso di lesioni e infiammazioni croniche a carico di un dato tessuto – che potrebbero *'fissare'* ben definite modifiche epigenetiche (ereditabili da una generazione cellulare all'altra), volte alla repressione trascrizionale di alcuni geni chiave o persino di intere reti geniche. Numerosi studi hanno dimostrato come, sebbene un simile condizionamento epigenetico (in specie a carico dei geni oncosoppressori) possa verificarsi in qualsiasi momento, esso si verifichi più frequentemente durante le ***prime fasi*** del processo neoplastico e nelle lesioni ***precancerose***⁶⁵. Simili eventi precoci di silenziamento genico potrebbero indurre nelle cellule uno stato di "dipendenza" da alcuni circuiti onco-genetici⁶⁶ e questo 'condizionamento epigenetico' potrebbe predisporre le cellule ad un accumulo di mutazioni genetiche in questi stessi circuiti, che potrebbero indurre e/o favorire la progressione tumorale⁶⁷.

Né mancano prove cliniche di simili meccanismi: può essere utile, ad esempio, ricordare come il silenziamento del gene CDKN2A consenta alle cellule epiteliali mammarie di sfuggire ai programmi di senescenza, determinando instabilità genetica ed altre proprietà pro-neoplastiche⁶⁸ e come l'inattivazione epigenetica dei geni SFPR (*loss of the epigenetic gatekeeper*)⁶⁹ rappresenti un evento precoce in alcuni carcinomi del colon-retto⁷⁰ contribuendo all'attivazione della *pathway* di segnalazione Wnt che è in genere riconosciuta come l'evento cancerogeno chiave di queste forme neoplastiche⁷¹.

A questo proposito possiamo ricordare come alcuni ricercatori impegnati nel campo dell'applicazione di modelli matematici ai sistemi biologici abbiano dimostrato come le cellule sottoposte a riprogrammazione epigenetica da *stress* vadano incontro a *senescenza precoce* e presentino un alto tasso di ***mutazioni genetiche non casuali***, chiaramente connesse alla ***riprogrammazione epigenetica da stress*** (in

INQUINAMENTO E TUMORI

Cancerogenesi ambientale: vecchi e nuovi paradigmi

quanto interessano le sequenze geniche “*epigeneticamente marcate*” e ne “consolidano” le specifiche trasformazioni funzionali⁷². Si tratta di acquisizioni molto importanti, che dimostrerebbero come una condizione di stress ambientale protratto non si limiti a indurre nelle cellule una riprogrammazione epigenetica *reattiva*, ma favorisca, nel tempo, l’insorgenza di *mutazioni “guidate”* e successivamente “premiare dalla selezione naturale”.

Il fulcro delle nuove rappresentazioni è chiaramente la grande idea del genoma (e dell’intero *network* molecolare che gli ruota attorno) quale entità dinamica, fluida, interattiva al suo interno e in continua comunicazione con l’esterno. Bisognerebbe comprendere, come hanno già sottolineato numerosi autori, che la piena comprensione di una simile rappresentazione, necessiterebbe dell’abbandono di alcune convinzioni e concettualizzazioni legate ai vecchi paradigmi, che ancora ci condizionano e limitano: come

la tendenza a considerare isolatamente le varie componenti del sistema o meglio del flusso di informazioni che definiamo vita/biosfera e a delimitare e contrapporre un *dentro* (genoma, cellula, organismo) e un *fuori* (ambiente)⁷³.

Probabilmente per giungere a una rappresentazione più chiara e vicina alla realtà del processo bio-evolutivo distorto che chiamiamo cancro (ma anche del processo bio-evolutivo naturale) dovremo sbarazzarci di questi ed altri limiti concettuali. Per il momento dobbiamo limitarci a sottolineare come i **nuovi paradigmi**, nei quali il processo neoplastico, al pari di qualsiasi processo biologico/bio-evolutivo, si configura come (il prodotto di) un **processo biochimico attivo/reattivo/adattativo che ha il suo epicentro nel network genomico**, ma che coinvolge l’intero organismo, appaiano più idonei a collegare tra loro e a meglio comprendere l’enorme quantità di dati che quotidianamente emergono dalla ricerca.

BIBLIOGRAFIA

1. Vogelstein B, Kinzler KW Cancer genes and the pathways they control. Nat Med. 2004 Aug;10(8):789-99 (The revolution in cancer research can be summed up in a single sentence: cancer is, in essence, a genetic disease)
2. Davis Devra The Secret History of the War on Cancer (2007); trad. Italiana: La storia segreta della Guerra al cancro Torino 2008 pp 21-33
3. Loeb LA, Harris CC. Advances in chemical carcinogenesis: a historical review and prospective. Cancer Res. 2008 Sep 1;68(17):6863-72
4. Per una recente disamina critica del modello di Knudson: Mastrangelo D, De Francesco S, Di Leonardo A, Lentini L, Hadjistilianou T. Retinoblastoma epidemiology: does the evidence matter? Eur J Cancer. 2007 Jul;43(10):1596-603.
5. Nowell PC. The clonal evolution of tumor cell populations. Science 1976 Oct 1;194(4260):23-8.”It is proposed that most neoplasms arise from a single cell of origin, and tumor progression results from acquired genetic variability within the original clone allowing sequential selection of more aggressive sublines. Tumor cell populations are apparently more genetically unstable than normal cells, perhaps from activation of specific gene loci in the neoplasm”
6. Nordling CO, A new theory on the cancer-inducing mechanism, Br J Cancer 7 (1953), pp. 68–72.
7. Loeb L A Mutator Phenotype May Be Required for Multistage Carcinogenesis Cancer Res (1991) 51:3075–3079,
8. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer Cell 2000 Jan 7;100(1):57-70. (Al 31 12 09 le citazioni segnalate su Scopus sono 6639)

INQUINAMENTO E TUMORI
Cancerogenesi ambientale: vecchi e nuovi paradigmi

9. Bertram, J.S. Molecular aspects of medicine 2001. 21: 167-223 “Random mutations in the genes which control proliferation or apoptosis are responsible for cancer”
10. Rowley JD. Chromosome translocations: dangerous liaisons revisited. *Nat Rev Cancer*. 2001 Dec;1(3):245-50
11. Prüss-Üstün A, Corvalan C. Preventing Disease through Health Environments. Towards an Estimate of the Environmental Burden of Disease Geneva: World Health Organization (2006); Boffetta P, McLaughlin JK, La Vecchia C, et al. “Environment” in cancer causation and etiological fractions: limitations and ambiguities. *Carcinogenesis* 2007; 28:913–915; Prüss-Üstün A, Corvalan C. Reply to the recent article by Boffetta et al. [28(5):913–915] on attribution of cancer to the environment. *Carcinogenesis* 2007; 28:1849
12. Hoover, R.N., Cancer-nature, nurture, or both. *N. Engl. J. Med.* (2000).343, 135–136; Lichtenstein, P., Holm, N.V., Verkasalo, P.K., Iliadou, A., Kaprio, J., Koskenvuo, M., Pukkala, E., Skytthe, A. and Hemminiki, K. Environmental and heritable factors in the causation of cancer. *N. Engl. J. Med.* (2000) 343, 78–85
13. Dix D. On the role of genes relative to the environment in carcinogenesis. *Mech Ageing Dev.*(2003) 124(3):323-32. Cfr. anche nota 19 e quanto già ditto nel cap precedente
14. Soto AM, Sonnenschein C The somatic mutation theory of cancer: growing problems with the paradigm? *BioEssays* 2004; 26:1097-1107; Van Regenmortel MHV Biological complexity emerges from the ashes of genetic reductionism. *J Mol Recognit* 2004 17:145–148
15. Heng, H. H., Cancer genome sequencing: the challenges ahead. *BioEssays* 2007. 29: 783-794; Heng, H. H., The gene-centric concept: a new liability? *BioEssays* 2008. 30: 196-197
16. Feinberg AP, Ohlsson R, Henikoff S. The epigenetic progenitor origin of human cancer *Nature Reviews Genetics* 2006, 7, 21-33
17. Duesberg P, Rasnick D. Aneuploidy, the somatic mutation that makes cancer a species of its own, *Cell Motil Cytoskel* 2000, 47, pp. 81–107
18. Liotta LA, Kohn EC The microenvironment of the tumour-host interface. *Nature* (2001) 411(6835):375–379; Kalluri R, Zeisberg M Fibroblasts in cancer. *Nat Rev Cancer* (2006) 6(5):392–401; Mbeunkui F, Johann DJ Jr Cancer and the tumor microenvironment: a review of an essential relationship. *Cancer Chemother Pharmacol.* (2009); 63(4): 571-82
19. Maffini MV, Soto AM, Calabro JM, Ucci AA, Sonnenschein C. The stroma as a crucial target in rat mammary gland carcinogenesis. *J Cell Sci* (2004) 117:1495–1502; Mueller MM, Fusenig NE Friends or foes—bipolar effects of the tumour stroma in cancer. *Nat Rev Cancer* (2004) 4(11):839–849; Radisky ES, Radisky DC. Stromal induction of breast cancer: inflammation and invasion. *Rev Endocr Metab Disord.* (2007); 8(3):279-87; Hu M, Yao J, Cai L, et al. Distinct epigenetic changes in the stromal cells of breast cancers. *Nat Genet* 2005; 37: 899–905; Fiegl H, Millinger S, Goebel G, et al . Breast cancer DNA methylation profiles in cancer cells and tumor stroma: association with HER-2/neu status in primary breast cancer. *Cancer Res* 2006; 66:29–33
20. Streubel B, Chott A, Huber D, Exner M, Jäger U, Wagner O, Schwarzinger I. Lymphoma-specific genetic aberrations in microvascular endothelial cells in B-cell lymphomas *N Engl J Med.* 2004;15;351(3):250-9

INQUINAMENTO E TUMORI
Cancerogenesi ambientale: vecchi e nuovi paradigmi

21. Chen JJ, Lin YC, Yao PL, et al. Tumor-associated macrophages: the double-edged sword in cancer progression *J Clin Oncol.* 2005 Feb 10;23(5):953-64
22. Elenbaas B, Weinberg RA. Heterotypic signaling between epithelial tumor cells and fibroblasts in carcinoma formation. *Exp Cell Res* 2001; 264: 169–184; Sternlicht MD, Kedeshian P, Shao ZM, et al. The human myoepithelial cell is a natural tumor suppressor. *Clin Cancer Res* 1997; 3: 1949–1958; Soto AM, Sonnenschein C Emergentism as a default: Cancer as a problem of tissue organization *Journal of Biosciences* (2005); 30(1), 103-118
23. Sonnenschein C, Soto AM. In utero exposure to bisphenol A alters the development and tissue organization of the mouse mammary gland. *Biol Reprod* 2001. 65:1215-1223; Soto AM, Vandenberg LN, Maffini MV, Sonnenschein C. Does breast cancer start in the womb? *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2008 Feb;102(2):125-33; Soto AM, Maffini MV, Sonnenschein C. Neoplasia as development gone awry: the role of endocrine disruptors. *Int J Androl.* 2008 Apr;31(2):288-93
24. Ye CJ, Liu G, Bremer SW, Heng HH. The dynamics of cancer chromosomes and genomes. *Cytogenet Genome Res.* 2007;118(2-4):237-46; Heng HH. 2009. The genome-centric concept: Re-synthesis of evolutionary theory. *BioEssays* 31:512–525; Heng HH, Bremer SW, Stevens JB, Ye KJ, Liu G, Ye CJ. Genetic and epigenetic heterogeneity in cancer: a genome-centric perspective. *J Cell Physiol.* 2009 Sep;220(3):538-47
25. Hauptmann S., Schmitt W.D. Transposable elements - Is there a link between evolution and cancer? *Medical Hypotheses*, 2006, 66 (3), pp. 580-591
26. Jaffe LF 2003 Epigenetic theories of cancer initiation. *Adv Cancer Res* 90:209–230
27. Balkwill, F. & Mantovani, A. Inflammation and cancer: back to Virchow? *Lancet* (2001). 357, 539-545; Coussens LM, Werb Z Inflammation and cancer. *Nature* (2002) 420(6917):860–867; Chen JJ, Lin YC, Yao PL, Yuan A, Chen HY, Shun CT, Tsai MF, Chen CH, Yang PC
28. Duesberg P, Li R, Rasnick D, Rausch C, Willer A, Kraemer A, Yerganian G, Hehlmann R. Aneuploidy precedes and segregates with chemical carcinogenesis. *Cancer Genet Cytogenet.* 2000 Jun;119(2):83-93
29. Duesberg P, Li R, Fabarius A, Hehlmann R. The chromosomal basis of cancer. *Cell Oncol.* 2005;27(5-6):293-318; Duesberg P, Li R, Fabarius A, Hehlmann R. Aneuploidy and cancer: from correlation to causation. *Contrib Microbiol.* 2006;13:16-44
30. Satgé D., Bénard J Carcinogenesis in Down syndrome: What can be learned from trisomy 21?. *Seminars in Cancer Biology* 18 (2008) 365–3
31. Pombo M, Castro-Feijóo L. Endocrine disruptors *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2005;18 Suppl 1:1145-55; Anway MD, Skinner MK Epigenetic transgenerational actions of endocrine disruptors. *Endocrinology.* 2006 Jun;147(6 Suppl): S43-9
32. Salnikow K., Zhitkovitch A. Genetic and Epigenetic Mechanisms in Metal Carcinogenesis and Cocarcinogenesis: Nickel, Arsenic and Chromium *Chem. Res. Toxicol.* 2008, 21, 28-44

INQUINAMENTO E TUMORI
Cancerogenesi ambientale: vecchi e nuovi paradigmi

33. È stato ad esempio dimostrato che alcuni proteine virali possono reclutare le acetiltransferasi (HATs) cellulari e controllare l'espressione genica: C. Caron et al., The viral control of cellular acetylation signaling, *Bioessays* (2003), 25, 58–65; D.E. Sterner and S.L. Berger, Acetylation of histones and transcription-related factors, *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* (2000), 64, 435–459
34. Lieberman PM Chromatin regulation of virus infection *Trends in Microbiology*, (2006), 14 (3),132-140
35. Kinzler KW, Vogelstein B. Gatekeepers and caretakers *Nature*; 1997; 386:761-3; Vogelstein B, Kinzler KW Cancer genes and the pathways they control. *Nat Med.* 2004 Aug;10(8):789-99
36. Levitt, N. and I. Hickson Caretaker tumor suppressor genes that defend genome integrity. *Trends in Molecular Medicine*; 2002. 8: 179 – 186
37. Michor, F. Dynamics of Cancer progression. *Nature Reviews Cancer* (2004); 4: 197
38. Sieber, O. M., Heinemann, K. & Tomlinson, I. P. Genomic instability — the engine of tumorigenesis? *Nature Rev. Cancer* (2003). 3, 701–708; Kopnin B. P. Genome instability and oncogenesis *Molecular Biology* (2007), 41 (2), p.329
39. In effetti già nel 1975 Cairns aveva ipotizzato che all'origine del processo di cancerogenesi fossero mutazioni a carico delle cellule staminali dei tessuti coinvolti: J. Cairns, Mutation selection and the natural history of cancer, *Nature* (1975), 255, pp. 197–200; Carney DN, Gazdar AF, Bunn PA Jr, Guccion JG. Demonstration of the stem cell nature of clonogenic tumor cells from lung cancer patients *Stem Cells.* 1982;1(3):149-64
40. Soto AM, Sonnenschein C The somatic mutation theory of cancer: growing problems with the paradigm? *BioEssays* 26:1097-1107, 2004; Soto AM, Vandenberg LN, Maffini MV, Sonnenschein C. Does breast cancer start in the womb? *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2008;102(2):125-33
41. Muresu R., Sini MC. et al., Chromosomal abnormalities and microsatellite instability in sporadic endometrial cancer, *Eur J Cancer* (2002), 38, 1802–1809; Tsushimi T., Noshima S., Oga A., Esato K., Sasaki K. DNA amplification and chromosomal translocations are accompanied by chromosomal instability: analysis of seven human colon cancer cell lines by comparative genomic hybridization and spectral karyotyping, *Cancer Genet Cytogenet* (2001), 126., 34–38; Planck M., Halvarsson B. et al., Cytogenetic aberrations and heterogeneity of mutations in repeat-containing genes in a colon carcinoma from a patient with hereditary nonpolyposis colorectal cancer, *Cancer Genet Cytogenet* (2002), 134, 46-54
42. Bindra R.S. Glazer P.M., Genetic instability and the tumor microenvironment: towards the concept of microenvironment-induced mutagenesis, *Mutat Res* (2005) 569, 75–85; Hauptmann S. Schmitt W.D. Transposable elements - Is there a link between evolution and cancer? *Medical Hypotheses*, 2006, 66 (3), pp. 580-591
43. Bishop J.M., The molecular genetics of cancer, *Science* (1987), 235, 305–311
44. Schmutte C. Fishel R. Genomic instability: first step to carcinogenesis, *Anticancer Res* (1999), 19, 4665–4696; Hartwell L., Defects in a cell cycle checkpoint may be responsible for the genomic instability of cancer cells, *Cell* (1992), 71, 543–546; Hittelman W.N., Genetic instability in epithelial tissues at risk for cancer, *Ann NY Acad Sci* (2001), 952, 1–12

INQUINAMENTO E TUMORI
Cancerogenesi ambientale: vecchi e nuovi paradigmi

45. Mondal S., Heidelberger C. In vitro malignant transformation by methylcholanthrene of the progeny of single cells derived from C3H mouse prostate Proc Natl Acad Sci USA (1970), 65, 219–225; Fernandez A., Mondal S. Heidelberger C., Probabilistic view of the transformation of cultured C3H/10T1/2 mouse embryo fibroblasts by 3-methylcholanthrene, Proc Natl Acad Sci USA (1980), 77, 7272–7276; Kennedy A.R., Little J.B., Investigation of the mechanism for enhancement of radiation transformation in vitro by 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate, Carcinogenesis (1980), 1, 1039–1047; Paquette B., Little J.B. Genomic rearrangements in mouse C3H/10T1/2 cells transformed by X-rays, UV-C, and 3-methylcholanthrene, detected by a DNA fingerprint assay, Cancer Res 52 (1992), 5788–5793
46. Foulds L., Neoplastic development, Academic Press, New York (1969); Rubin H., Yao A., Chow M. Heritable, population-wide damage to cells as the driving force of neoplastic transformation, Proc Natl Acad Sci USA (1995), 92, 4843–4847
47. Loeb K.R., Loeb L.A., Significance of multiple mutations in cancer Carcinogenesis (2000), 21, 379–385
48. Shapiro JA. Revisiting the central dogma in the 21st century. Ann NY Acad Sci. (2009);1178:6-28
49. In effetti la riduzione globale delle metilazioni fu una delle prime caratteristiche epi-genetiche riconosciute nel genoma neoplastico Andrew P. Feinberg and B. Vogelstein, Hypomethylation distinguishes genes of some human cancers from their normal counterparts, Nature 301 (1983), pp. 89–92; Feinberg, A. P. & Tycko, B. The history of cancer epigenetics. Nature Rev. Cancer (2004) .4, 143–153
50. Rollins, R. A. et al. Large-scale structure of genomic methylation patterns. Genome Res. (2006). 16, 157–163. Ma cfr anche: Illingworth, R. et al. A novel CpG island set identifies tissue-specific methylation at developmental gene loci. PLoS Biol. (2008). 6, e22
51. Ulaner GA, Vu TH, Li T, et al. Loss of imprinting of IGF2 and H19 in osteosarcoma is accompanied by reciprocal methylation changes of a CTCF-binding site. Hum Mol Genet. 2003;12:535-549
52. Gaudet F, Hodgson JG, Eden A, et al. Induction of tumors in mice by genomic hypomethylation. Science. 2003;300:489-492; Eden A, Gaudet F, Waghmare A, Jaenisch R. Chromosomal instability and tumors promoted by DNA hypomethylation. Science. 2003;300:455
53. Roman-Gomez J, Castillejo JA, Jimenez A, et al. 5' CpG island hypermethylation is associated with transcriptional silencing of the p21(CIP1/WAF1/SDI1) gene and confers poor prognosis in acute lymphoblastic leukemia. Blood. 2002;99:2291-2296; Boldt DH. p21(CIP1/WAF1/SDI1) hypermethylation: an exciting new lead in ALL biology. Blood. 2002;99:2283
54. Foster SA, Wong DJ, Barrett MT, Galloway DA. Inactivation of p16 in human mammary epithelial cells by CpG island methylation. Mol Cell Biol. 1998;18:1793-1801; Esteller M, Tortola S, Toyota M, et al. Hypermethylation-associated inactivation of p14(ARF) is independent of p16(INK4a) methylation and p53 mutational status. Cancer Res. 2000;60:129-133
55. Corn PG, Kuerbitz SJ, van Noesel MM, et al. Transcriptional silencing of the p73 gene in acute lymphoblastic leukemia and Burkitt's lymphoma is associated with 5' CpG island methylation. Cancer Res. 1999;59:3352-3356; Kawano S, Miller CW, Gombart AF, et al. Loss of p73 gene expression in leukemias/lymphomas due to hypermethylation. Blood. 1999;94:1113-1120

INQUINAMENTO E TUMORI
Cancerogenesi ambientale: vecchi e nuovi paradigmi

56. Sakai T, Toguchida J, Ohtani N, Yandell DW, Rapaport JM, Dryja TP. Allele-specific hypermethylation of the retinoblastoma tumor-suppressor gene. *Am J Hum Genet.* 1991;48:880-888; Stirzaker C, Millar DS, Paul CL, et al. Extensive DNA methylation spanning the Rb promoter in retinoblastoma tumors. *Cancer Res.* 1997;57:2229-2237; Chim CS, Wong KY, Loong F, Lam WW, Srivastava G. Frequent epigenetic inactivation of Rb1 in addition to p15 and p16 in mantle cell and follicular lymphoma. *Hum Pathol.* 2007;38:1849-1857
57. Banelli B, Casciano I, Croce M, et al. Expression and methylation of CASP8 in neuroblastoma: identification of a promoter region. *Nat Med.* 2002;8:1333-1335; Conway KE, McConnell BB, Bowring CE, Donald CD, Warren ST, Vertino PM. TMS1, a novel proapoptotic caspase recruitment domain protein, is a target of methylation-induced gene silencing in human breast cancers. *Cancer Res.* 2000;60:6236-6242
58. Catteau, A. and Morris, J.R. BRCA1 methylation: a significant role in tumour development? *Semin. Cancer Biol.*, (2002) 12, 359—371; Yoshida, K. and Miki, Y. Role of BRCA1 and BRCA2 as regulators of DNA repair, transcription and cell cycle in response to DNA damage. *Cancer Sci.*, (2004) 95, 866-871
59. Jones PA, Baylin SB. The fundamental role of epigenetic events in cancer. *Nat Rev Genet.* 2002;3:415-428
60. Piekarczyk RL, Bates SE. Epigenetic modifiers: basic understanding and clinical development. *Clin Cancer Res.* 2009;15:3918-3926
61. Per una visione più complessiva del rapporto tra stress ambientale e tensioni adattativo-proevolutive in ambito genomico cfr anche: López-Maury L, Marguerat S, Bähler J. Tuning gene expression to changing environments: from rapid responses to evolutionary adaptation *Nat Rev Genet.* 2008 Aug;9(8):583-93, oltre, naturalmente, al “classico” McClintock, B. The significance of responses of the genome to challenge. *Science* (1984) 226, 792–801
62. Cravo, M., Pinto, R., Fidalgo, P., Chaves, P., Gloria, L., Nobre-Leitao, C. and Costa Mira, F. Global DNA hypomethylation occurs in the early stages of intestinal type gastric carcinoma. *Gut*, (1996) 39, 434-438; Pogribny, I.P., James, S.J., Jernigan, S. and Pogribna, M. Genomic hypomethylation is specific for preneoplastic liver in folate/methyl deficient rats and does not occur in non-target tissues. *Mutat. Res.* (2004), 548, 53—59
63. Nuovo, G.J., Plaia, T.W., Belinsky, S.A., Baylin, S.B. and Herman, J.G. In situ detection of the hypermethylation-induced inactivation of the p16 gene as an early event in oncogenesis. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, (1999) 96, 12754—12759; Belinsky, S.A., Palmisano, W.A., Gilliland, F.D. et al. Aberrant promoter methylation in bronchial epithelium and sputum from current and former smokers. *Cancer Res.*, (2002) 62, 2370-2377; Hardie, L.J., Darnton, S.J., Wallis, Y.L., Chauhan, A., Hainaut, P., Wild, C.P. and Casson, A.G. p16 expression in Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma: association with genetic and epigenetic alterations. *Cancer Lett.* (2005) 217, 221-230
64. Jang, S.J., Soria, J.C., Wang, L., Hassan, K.A., Morice, R.C., Walsh, G.L., Hong, W.K. and Mao, L. Activation of melanoma antigen tumor antigens occurs early in lung carcinogenesis. *Cancer Res.*, (2001) 61, 7959-7963; Aiba, N., Nambu, S., Inoue, K. and Sasaki, H. Hypomethylation of the c-myc oncogene in liver cirrhosis and chronic hepatitis. *Gastroenterol. Jpn.*, (1989) 24, 270—276
65. Feinberg, A. P. & Tycko, B. The history of cancer epigenetics. *Nature Rev. Cancer* (2004) 4, 143-153; Yamada, Y. et al. Opposing effects of DNA hypomethylation on intestinal and liver carcinogenesis. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* (2005). 102, 13580–13585

INQUINAMENTO E TUMORI
Cancerogenesi ambientale: vecchi e nuovi paradigmi

66. Weinstein, I. B. Disorders in cell circuitry during multistage carcinogenesis: the role of homeostasis. *Carcinogenesis* (2000). 21, 857–864 Weinstein, I. B. Cancer. Addiction to oncogenes - the Achilles heel of cancer. *Science* (2002) 297, 63–64
67. Baylin SB, Ohm JE. Epigenetic gene silencing in cancer—a mechanism for early oncogenic pathway addiction? *Nat Rev Cancer* (2006);6:107–116
68. Holst, C. R. et al. Methylation of p16INK4a promoters occurs in vivo in histologically normal human mammary epithelia. *Cancer Res.* (2003) 63, 1596–1601; Romanov, S. R. et al. Normal human mammary epithelial cells spontaneously escape senescence and acquire genomic changes. *Nature* (2001).409, 633–637 ; Kiyono, T. et al. Both Rb/p16INK4a inactivation and telomerase activity are required to immortalize human epithelial cells. *Nature* (1998).396, 84–88; Wong, D. J., Foster, S. A., Galloway, D. A. & Reid, B. J. Progressive region-specific de novo methylation of the p16 CpG island in primary human mammary epithelial cell strains during escape from M(0) growth arrest. *Mol. Cell. Biol.* (1999).19, 5642–5651
69. Nelle normali cellule epiteliali del colon, le proteine SFRP (Secreted Frizzled-Related Proteins) funzionano da antagoniste della pathway di segnalazione Wnt, competendo con le proteine Wnt per il legame al recettore frizzled (FRZ). L'espressione delle SFRPs rappresenta quindi il fisiologico step epigenetico gatekeeper
70. Suzuki, H. et al. Epigenetic inactivation of SFRP genes allows constitutive WNT signaling in colorectal cancer. *Nature Genet.*(2004); 36, 417–422
71. Goss KH, Groden J. Biology of the adenomatous polyposis coli tumor suppressor. *J Clin Oncol* (2000);18:1967-1979; Gregorieff, A. & Clevers, H. Wnt signaling in the intestinal epithelium: from endoderm to cancer. *Genes Dev.* 19, 877–890 (2005)
72. Karpinets TV, Foy BD. Tumorigenesis: the adaptation of mammalian cells to sustained stress environment by epigenetic alterations and succeeding matched mutations. *Carcinogenesis.* (2005);26(8):1323-34
73. Gilbert SF Mechanisms for the environmental regulation of gene expression *Birth Defects Research Part C: Embryo Today: Reviews* (2005) Vol 72; 4, 291 – 299; Mattick JS, Taft RJ, Faulkner GJ. A global view of genomic information - moving beyond the gene and the master regulator. *Trends Genet.* 2010 Jan, 26, 21-28

Prolegomena alla cancerogenesi chimica

Burgio Ernesto

ABSTRACT

Background: nelle prime relazioni scientifiche sulle origini del cancro, nel corso del XVIII secolo, l'esposizione protratta a sostanze tossiche presenti in ambiente era stata indicata come la causa più probabile di cancro. Nel corso del XX secolo l'incidenza di neoplasie, in tutte le età della vita, è andata aumentando con impressionante regolarità, dapprima nel nord del pianeta e successivamente nei "paesi in via di sviluppo", di pari passo con la diffusione in ambiente di sostanze chimiche artificiali e sottoprodotti tossici dei moderni processi produttivi, in larga parte non biodegradabili, bio-accumulati nei singoli organismi, biomagnificati nelle catene trofiche.

Obiettivi: scopo del capitolo è chiarire i motivi per cui, negli ultimi decenni la distinzione tra fattori cancerogeni esogeni ed endogeni e la definizione di un modello bi-trifasico - induzione, promozione, (progressione) - del *processo cancerogenetico* ha condotto a una pericolosa sottovalutazione dei fattori ambientali di rischio oncogeno.

Metodi: revisione della letteratura.

Risultati: da un lato una miglior definizione dell'*inquinamento* ambientale come drammatica trasformazione delle *informazioni* provenienti dall'esterno, in grado di indurre, in cellule e tessuti, precise risposte biochimiche e (alla lunga) trasformazioni genetiche; dall'altro una miglior comprensione dei processi di *cell signaling*, ricezione, trasduzione, espressione genica, inducono a considerare criticamente tanto l'attuale distinzione tra cancerogeni *esogeni* ed *endogeni*, quanto la ripartizione in fasi del processo cancerogenetico.

Conclusioni: tanto la distinzione tra agenti cancerogeni *esogeni* ed *endogeni*, quanto il modello di cancerogenesi a stadi ben definiti e imputabili all'azione specifica di singoli agenti tossici appaiono riduttivi e fuorvianti. I principali processi (pro)cancerogeni *endogeni* - trasformazione metabolica degli agenti tossici, produzione di sostanze reattive/elettrofile, modulazione dell'espressione genica - sono infatti il portato della continua esposizione delle principali biomolecole a quantità infinitesimali di agenti esogeni e la trasformazione neoplastica si configura come un processo adattativo indotto da uno *stress* epigenetico persistente.

*Communication is the one essential property for life.
Chemicals that alter either or both levels of information flow
can have consequences that may be deleterious
to the individual or population¹*

Il cancro è stato a lungo interpretato come una malattia determinata da esposizione prolungata a sostanze irritanti o tossiche. Ancor prima che Percival Pott pubblicasse (1775)² la sua riflessione sulla inusuale frequenza dei tumori dello scroto negli spazzacamini inglesi, collegandola all'esposizione cronica alla fuliggine (documento universalmente riconosciuto quale pietra miliare nel campo della cancerogenesi occupazionale), un altro medico inglese aveva messo in connessione l'utilizzo del tabacco da fiuto con il cancro del naso-faringe (Hill, 1761). Era stata quindi la volta del cancro labiale nei fumatori accaniti di pipa (von *Soemmering*, 1795)³ mentre, alcuni decenni dopo, un medico italiano (Rigoni-Stern, 1842) notò come il cancro della cervice uterina fosse relativamente frequente nelle donne sposate e praticamente assente tra le suore, le quali erano, per contro, colpite con maggior frequenza da tumori mammari, probabilmente a causa dei corsetti troppo rigidi che comprimevano loro il seno.

Oggi non è più così: il cancro, da alcuni decenni, è quasi universalmente considerato, come abbiamo visto nel precedente capitolo, un *incidente genetico*, frutto di mutazioni in larga misura stocastiche, selezionate perché vantaggiose al clone cellulare che le possiede, e questo ha spinto i ricercatori di tutto il mondo a studiare a fondo i meccanismi molecolari del processo neoplastico (allo scopo di mettere a punto strategie diagnostiche sempre più sofisticate e precoci e terapie mirate e quindi più efficaci e meno tossiche) e a sottovalutare il ruolo delle cause ambientali e, di conseguenza, l'importanza della prevenzione primaria⁴.

Eppure i dati epidemici, che mostrano come nel corso del XX secolo l'incidenza di neoplasie in tutte le età della vita sia andata aumentando, con impressionante regolarità, in tutto il mondo industrializzato, fanno nascere molti legittimi dubbi circa la correttezza di questa "nuova" interpre-

* Burgio Ernesto: International Society of Doctors for Environment (ISDE - Italy) Scientific Committee President
E-mail: erburg@gmail.com

INQUINAMENTO E TUMORI

Prolegomena alla cancerogenesi chimica

tazione e strategia. Che si concordi o meno sull'utilizzo di un concetto allarmante come quello di *epidemia di cancro*⁵, rimane il dato innegabile che al giorno d'oggi 1:2-2,5 persone, in Occidente, si ammalano, nel corso della loro vita, di cancro; che il numero annuo dei decessi per cancro, nel mondo, è stimato tra i 6 e gli 8 milioni; che, soprattutto, la mortalità per neoplasie è più che raddoppiato negli ultimi 70 anni. Forse è eccessivo parlare di crescita esponenziale, ma certamente i dati sono preoccupanti, in specie per alcune localizzazioni e tipologie tumorali. I dati USA per gli anni '75-'90 sono a questo proposito emblematici: soprattutto per quanto concerne i carcinomi prostatico (+65%), polmonare nella donna (+65%), mammario (+30%), testicolare (+35%), renale (+25-40%), epatico (25-33%) e per i melanomi (+40-65%) e i linfomi non-Hodgkin (+35 nelle donne; +60% negli uomini). All'inizio del suo recente libro *La storia segreta della guerra al cancro* l'epidemiologa Devra Davis pone alcune domande particolarmente incisive in tal senso: perché il cancro al cervello è cinque volte più frequente negli States che in Giappone? Perché il tasso di cancro ai testicoli è aumentato del 50% in 10 anni in gran parte dei paesi industrializzati? Perché le donne contraggono oggi il cancro al seno in proporzione doppia rispetto alle loro nonne? Questi dati e queste domande hanno spinto molti a porsi con forza il problema di una possibile, recente sottovalutazione delle cause ambientali del cancro. Se infatti si continua a ipotizzare che il cancro sia il prodotto di mutazioni *stocastiche*, non è facile spiegare questi trend di costante incremento nel corso dell'ultimo secolo, né le differenze rilevate in varie regioni del mondo e legate a cause ambientali e stili di vita differenti, più che a cause genetiche.

Che ambiente e stili di vita influenzino in modo sostanziale la cancerogenesi e quindi l'incidenza delle diverse tipologie e localizzazioni neoplastiche è stato dimostrato da grandi studi epidemiologici, eseguiti a partire dai primi anni '70 su popolazioni migranti, che hanno notevolmente contribuito a distinguere e valutare il ruolo dei determinanti genetici da quello dei fattori ambientali. Tra questi studi notevole risonanza hanno avuto quelli sui giapponesi migrati nelle isole Hawaii nei primi decenni dello scorso secolo⁶, in ragione delle dimensioni significative del campione, dell'accuratezza e affidabilità nella raccolta dei dati e, a posteriori, della significatività dei risultati⁷. Tanto più dal momento che una più atten-

ta disamina dei dati dimostrò come, almeno per alcune neoplasie (come il CA mammario) l'incidenza nella prima generazione dei migranti rimaneva sovrapponibile a quella tipica del paese d'origine, per mutare rapidamente (adeguandosi a quella del paese di arrivo) nel corso della seconda generazione: dimostrazione di fondamentale importanza dell'impatto preponderante del mutato ambiente nelle primissime fasi della vita⁸.

È anche importante notare che i tessuti più colpiti dal cancro sono quelli direttamente esposti ad agenti pro-cancerogeni ambientali e/o a molecole ormono-simili o endocrinomimetiche. Si tratta evidentemente di un dato significativo, visto che gli ormoni sono i principali segnali molecolari che regolano, in specie negli organismi in via di sviluppo, i programmi di differenziazione/proliferazione cellulare (quelli più comunemente alterati in tutte le neoplasie); che ormai un uomo su tre è affetto da carcinoma prostatico e una donna su sette (ma in età sempre più giovanile) da carcinoma mammario⁹; che è praticamente impossibile stabilire mediante studi epidemiologici il nesso tra l'incremento di queste neoplasie e la diffusione sempre più ubiquitaria di decine di molecole dotate di effetti endocrino-mimetici, la cui precipua azione cancerogena consiste nell'alterare la programmazione epigenetica embrio-fetale di organi e tessuti (*programming fetale*)¹⁰, rendendoli, tra l'altro, più sensibili all'azione promotrice di molecole simili o differenti¹¹. Anche per ciò che concerne l'altro grande campo delle patologie neoplastiche, quello onco-ematologico, è evidente che le cellule generalmente interessate sono quelle più direttamente coinvolte nell'attivazione e coordinamento dei meccanismi di riconoscimento/memoria immunologica di lungo periodo. E in questa prospettiva andrebbe inquadrata e valutata anche la diminuzione di alcune forme e localizzazioni neoplastiche (carcinomi gastrico e della cervice uterina) direttamente legati a flogosi persistenti provocate e sostenute da agenti virali e/o microbici la cui azione può essere più facilmente prevenuta o contrastata.

Che negli ultimi decenni ci sia stato un notevole incremento di tumori in tutto il mondo e che tale aumento sia da mettere in relazione alla rapida trasformazione tanto degli "stili di vita" che dell'"ambiente" è dunque un dato difficilmente contestabile. Altrettanto innegabile è che questo incremento costante e progressivo è andato di pari passo con la diffusione in ambiente di sostanze chimiche artificiali

INQUINAMENTO E TUMORI

Prolegomena alla cancerogenesi chimica

e sottoprodotti tossici dei moderni processi produttivi: è stato, infatti, calcolato che ad un incremento del 5% della produzione industriale corrisponderebbe un incremento in ambiente di tali molecole di circa 10mila volte¹².

Molte di queste sostanze non sono biodegradabili e hanno un'emivita lunghissima - il tempo di dimezzamento per il DDT e i suoi principali metaboliti è stimato, ad esempio, in 10-15 anni - ed è stato dimostrato come l'esposizione precoce ad alcune di queste sostanze aumenti notevolmente il rischio di sviluppare il cancro del seno in età adulta¹³. Molte di esse si bio-accumulano negli organismi e biomagnificano nelle catene alimentari: il fattore-chiave in tal senso consiste nella loro *lipofilia*, che ne permette l'accumulo nel tessuto adiposo e il lentissimo rilascio in circolo e tessuti. Un tale meccanismo è stato documentato per tutta una serie di cancerogeni e pro-cancerogeni come diossine¹⁴, idrocarburi poli-aromatici¹⁵, pesticidi organo clorurati¹⁶, policlorobifenili (PCB), polychlorodibenzo-p-diossine e cloro-dibenzofurani¹⁷, ritardanti di fiamma polibromurati e ftalati¹⁸. Ed è evidente come la dimostrazione di un simile meccanismo rappresenti un argomento importante a favore della tesi secondo cui il principale problema, nel campo della cancerogenesi, è rappresentato dall'esposizione quotidiana a quantità infinitesimali di molecole pro-cancerogene e/o potenzialmente cancerogene¹⁹.

Oltre alle migliaia di molecole di sintesi, prodotte intenzionalmente, un gran numero di xenobiotici sono prodotti accidentali dei moderni processi produttivi e, più in generale, dell'enorme quantità di processi di combustione dislocati in tutto il pianeta: il loro trasporto a grandi distanze dal luogo di produzione, da parte di agenti climatici (venti, ciclo delle acque), biologici (microrganismi, catene alimentari), circuiti commerciali (basti pensare al latte e ai prodotti caseari inquinati da diossine) rappresenta la vera causa della diffusione capillare di migliaia di agenti biotossici in tutta la biosfera e nelle catene alimentari. Una situazione che limita notevolmente il valore degli studi epidemiologici "tradizionali", in larga parte basati sul confronto tra popolazioni esposte e "non esposte" che ha indotto alcuni gruppi di ricerca a studiare il *Chemical Burden*, *id est* il carico globale di sostanze tossiche, e in particolare genotossiche e mutagene, presente nel nostro organismo (e in particolare in cordoni ombelicali, sangue placentare, tessuti fetali)²⁰ e alcuni ricercatori della *Harvard School of Public*

Health a lanciare dalle pagine di *The Lancet* un veemente allarme sulle possibili conseguenze di questo inquinamento globale sulla salute dei nostri bambini²¹.

Oltre la metà della popolazione umana vive oggi (per la prima volta dall'inizio della sua storia) in certi urbani, la cui atmosfera è carica di sostanze potenzialmente genotossiche e cancerogene e di gas irritanti (ozono e ossidi di azoto e zolfo) che ne favoriscono l'azione pro-cancerogena. È noto da tempo, ad esempio, che la concentrazione di benzo(a)pirene nelle aree urbane e industrializzate è superiore di vari ordini di grandezza (fino a 100-300 ng/m₃) rispetto a quella tipica delle aree rurali e montane (ca. 0,04 ng/m₃) e numerose ricerche hanno dimostrato come le alterazioni genomiche (formazione di addotti, amplificazione di proto-oncogeni, aberrazioni cromosomiche, ipometilazione del DNA, mobilitazione di sequenze mobili, instabilità genetica...) ²² siano molto più frequenti in aeree particolarmente inquinate. E a proposito dell'alta concentrazione di benzo(a)pirene e altri IPA nell'aria delle nostre città è d'obbligo ricordare come alcuni recenti studi epidemici abbiano messo in evidenza il ruolo svolto dall'esposizione a tali sostanze durante la gravidanza (residenza in zone ad alto tasso di inquinamento) nelle madri di bambini leucemici²³.

Che il *trend* di incremento di molti tumori riguardi ormai anche il cosiddetto III mondo è un fatto riconosciuto. Anche in questo caso c'è chi attribuisce tale aumento all'acquisizione da parte delle popolazioni locali di "stili di vita" occidentali, *in primis* il fumo di tabacco, trascurando il fatto che l'aumento concerne essenzialmente tumori non direttamente connessi al tabagismo; altri riconoscono invece nell'inquinamento ambientale e nella improvvisa rapidissima diffusione di sostanze cancerogene in ambiente e catene alimentari, determinata dal progressivo dislocamento nel terzo mondo delle attività produttive più nocive, e favorita dall'assoluta mancanza di normative e controlli finalizzati alla tutela dei lavoratori e di popolazioni inconsapevoli dei rischi, la vera causa di questa repentina trasformazione epidemica²⁴.

I CANCEROGENI ESOGENI

Le principali molecole classificate come sicuramente cancerogene (direttamente genotossiche/mutagene) appartengono a poche "famiglie": *idrocarburi poliaromatici (IPA)*, *N-nitrosamine*, *amine aromatiche*, *aflatossine*. Si tratta di

INQUINAMENTO E TUMORI

Prolegomena alla cancerogenesi chimica

molecole che pur essendo strutturalmente assai diverse hanno modalità d'azione (cancerogena) simile: allo stato nativo o, più spesso, in seguito a modificazioni metaboliche da parte dei nostri sistemi enzimatici espongono gruppi elettrofili altamente reattivi (*structural alerts*)²⁵, in grado di stabilire legami covalenti con i siti nucleofili (ricchi di elettroni) delle nostre principali biomolecole (acidi nucleici, proteine) formando con esse speciali composti di addizione (*adducts*) che ne distorcono la struttura, interferendo con il loro funzionamento, determinando una de-regolazione delle principali *pathways* biochimiche, disturbando la corretta replicazione del DNA, aprendo così, in vario modo, la strada alla trasformazione neoplastica.

È dai primi anni '80²⁶ che la gran parte (circa il 75%) di queste molecole cancerogene vengono, di fatto, considerate *pro-cancerogene*: paradossalmente, infatti, sono generalmente i processi enzimatici di detossificazione che avvengono nel nostro organismo a produrre metaboliti intermedi estremamente reattivi (*Reactive Oxygenated Intermediates (ROIs)* in grado di formare gli addotti²⁷. È anche interessante notare come molti enzimi coinvolti in questi processi di detossificazione-attivazione metabolica siano *inducibili*, oltre che dagli *xenobiotici* suddetti, da parte di fattori endogeni (ormoni) ed esogeni (ambientali e dietetici).

Inducibile e multiallelico è anche il locus AH, nel quale sono localizzati i geni codificanti per le proteine recettoriali AhR, specifiche per IPA, molecole diossino-simili e altri xenobiotici potenzialmente cancerogeni. Le proteine AhR sono presenti nel citoplasma in forma inattiva, perché associate a proteine Hsp 90 che ne mascherano alcuni siti di dimerizzazione. Diossine, benzo(a)pirene e altri xenobiotici causano il distacco dalle Hsp 90, permettendo l'aggancio di AhR ad una proteina *carrier* (Arnt), con formazione di eterodimeri in grado di penetrare nel nucleo e di interagire col DNA: tanto AhR che Arnt possiedono infatti motivi bHLH che permettono loro di interagire con le sequenze promoter ed enhancer di numerosi geni²⁸, primi fra tutti i geni CYP1, attivandone la trascrizione (il che, in ultima analisi, condurrà appunto alla trasformazione degli xenobiotici procancerogeni in epossidi reattivi, elettrofili e quindi mutageni/cancerogeni)²⁹.

Oltre che alle suaccennate *allerte strutturali* la cancerogenicità di molte molecole xenobiotiche è legata ad altre carat-

teristiche strutturali e funzionali, quali il peso molecolare, la conformazione tridimensionale, la biodisponibilità e la solubilità. Spesso ancora più importante della stessa reattività è il grado di *idrofilia*, che determina tanto l'assorbimento, che il trasporto all'interno delle cellule, che le stesse interazioni molecolari.

Dovrebbe essere però ormai chiaro che, nell'ambito delle decine di migliaia di molecole xenobiotiche che pullulano nella biosfera e delle quali sappiamo assai poco, le molecole classificate come cancerogene, poiché dotate di attività pro-cancerogena e cancerogena diretta e documentabile sulla base di indagini tossicologiche tradizionali o di studi della relazione quantitativa struttura-attività (QSAR)³⁰, rappresentano soltanto la punta dell'*iceberg*.

Ma per riconoscere appieno l'entità di un simile problema bisognerà sostituire il paradigma tradizionale, basato, come illustrato nel precedente capitolo, su una sequela di mutazioni stocastiche solo in minima parte imputabili all'azione di specifici agenti mutageni, con un differente modello cancerogenetico, nel quale il cancro sia riconosciuto come il prodotto di un lungo processo adattativo. Un processo nel quale il genoma, esposto a *stress* protratto, sia forzato a ri-arrangiarsi continuamente, utilizzando meccanismi *epigenetici* (ipometilazione globale della sequenza-base di DNA, ipermetilazione delle isole CpG di specifici siti *promoter* di geni oncosoppressori, attivazione/mobilitazione di specifiche sequenze mobili, de-metilazione di specifici proto-oncogeni, modifiche delle code istoniche e più in generale meccanismi di trasformazione dell'assetto cromatinico) in grado di produrre variazioni dell'espressione genica e quindi modifiche funzionali (reattive/adattative) del tessuto interessato... ma vada incontro, in tal modo, ad una condizione di progressiva instabilità genetica e, infine, a trasformazioni genetiche potenzialmente irreversibili.

I CANCEROGENI ENDOGENI

Per meglio comprendere quanto sia difficile (e in un certo senso fuorviante) separare i *fattori cancerogeni endogeni* da quelli *esogeni*, può essere utile accennare brevemente al duplice ruolo - fisiologico e patologico - svolto dai *radicali liberi*. Con questo termine si indicano alcune specie chimiche molto reattive, a causa della presenza di elettroni spaiati nelle orbite periferiche: una configurazione che conferisce loro la tendenza a legarsi ad altri atomi/molecole

INQUINAMENTO E TUMORI

Prolegomena alla cancerogenesi chimica

per sottrarre gli elettroni mancanti e ne determina l'estrema pericolosità in ambito biologico, per i possibili danni alle principali bio-molecole (fosfolipidi di membrana, proteine recettoriali e strutturali, fattori di trascrizione e acidi nucleici). Non bisogna però dimenticare che, proprio a causa di questa particolare reattività e dell'estrema brevità della loro vita media, i radicali dell'ossigeno (ROS) e dell'azoto (RNS) svolgono funzioni importanti nell'ambito della cellula, in particolare agendo da *secondi messaggeri*. Occorre, a questo proposito, ricordare come le cellule degli organismi superiori comunichino tra loro e rispondano ai segnali esogeni secondo un preciso codice segnaletico: è a questo livello che i radicali liberi svolgono il loro ruolo, modulando le cascate di trasduzione del segnale (processi di *cell signaling*³¹, *signal transduction*³² ed espressione genica³³) e interferendo tanto con i programmi di proliferazione cellulare, quanto con quelli di senescenza e apoptosi (agendo quindi, potenzialmente, tanto in senso pro- che anti-tumorale).

La produzione di radicali liberi nei nostri tessuti è dunque un evento fisiologico: essi devono però essere mantenuti entro un bilancio relativamente costante tramite i sistemi *scavenger* (spazzini) costituiti da specifici enzimi (*superossido-dismutasi, catalasi, glutatione-perossidasi*). Le possibili cause di una eccessiva produzione di radicali liberi sono molte: qualsiasi situazione di *stress* sistemico (un eccesso di secrezione di glucocorticoidi induce produzione di ROS) e tissutale; tutte le condizioni di *flogosi persistente* (molte cellule coinvolte nelle reazioni immunologiche, in particolare quelle dotate di attività fagocitaria, producono notevoli quantità di ROS); vari agenti chimici e inquinanti e in particolare molti metalli, ma anche radiazioni, inquinamento atmosferico, fumo di sigaretta, farmaci. È quindi certamente corretto considerare i ROS tra le cause *endogene*³⁴ di *stress* genomico e di mutazioni in geni-chiave per la stabilità del genoma, proponendoli tra le principali cause del *mutator phenotype*³⁵ neoplastico; ma è altrettanto corretto e importante riconoscere - visto che una loro produzione eccessiva è causata dai fattori "esogeni" suaccennati - l'origine esogena (ambientale) di molti processi patologici (infiammatori e neoplastici) mediati da radicali liberi³⁶.

Le principali conseguenze di un eccesso di ROS sono lo *stress ossidativo*, la *perossidazione dei lipidi*, la *deplezione delle tiolo-proteine*, l'alterazione dell'*omeostasi del calcio* e, più

in generale, le suaccennate alterazioni funzionali delle principali *pathways* biochimiche di trasduzione e trascrizione genica. Proprio l'osservazione che i radicali liberi svolgono un ruolo chiave nei processi di *cell signaling* ha condotto all'identificazione e allo studio dei *target* molecolari specifici da essi attivati: in particolare i fattori di trascrizione precoci, quali le proteine attivanti [AP-1] e [AP-2], Nf-kB³⁷ e p21ras³⁸ che svolgono un ruolo cruciale nel controllo dei programmi di proliferazione e differenziamento cellulare, morfogenesi e flogosi³⁹.

Su queste basi appare più facilmente comprensibile anche la stretta interdipendenza tra infiammazione cronica e cancerogenesi: oltre a numerosi studi epidemiologici e tossicologici che hanno confermato il legame diretto tra produzione di ROS e fattori di crescita da parte delle cellule coinvolte nei processi infiammatori e attivazione dei programmi proliferativi in cellule "iniziate" (grazie all'attivazione dei summenzionati fattori di trascrizione AP-1 e NF-kB)⁴⁰, non va dimenticato che i processi infiammatori determinano a loro volta produzione e liberazione di ROS, da parte delle cellule fagocitarie, con instaurazione di un vero e proprio circuito vizioso e *stress ossidativo*⁴¹.

I rapporti tra infiammazione e cancro e, in particolare, il ruolo pro-cancerogeno delle flogosi croniche sono tra gli argomenti più studiati degli ultimi anni ed è stato dimostrato il ruolo promotore di NF-kB. Alcuni eleganti studi su topi knockout, in combinazione con particolari strategie di cancerogenesi chimica, atte a provocare forme di cancro (carcinoma epatocellulare e cancro del retto) associate a flogosi cronica indotta, hanno infatti dimostrato che l'inattivazione della pathway segnaletica coordinata da NF-kB nelle cellule a rischio di trasformazione maligna o nelle cellule infiammatorie induce un'attenuazione del processo neoplastico⁴². Gli stessi studi hanno inoltre svelato un ulteriore ruolo pro-cancerogeno di Nf-kB, consistente nell'incentivare la produzione di citochine pro-cancerogene da parte delle cellule infiammatorie coinvolte⁴³, dimostrando l'importanza delle interazioni paracrine nello sviluppo del cancro⁴⁴.

A questo punto è importante sottolineare come in tutto il mondo industrializzato molti dei fattori *esogeni* in grado di incrementare la produzione di ROS, e in particolare i metalli pesanti ed altri agenti inquinanti, siano diffusi nelle

INQUINAMENTO E TUMORI

Prolegomena alla cancerogenesi chimica

principali matrici dell'ecosfera e in particolare nell'atmosfera dei centri urbani e delle aree industriali e nelle catene alimentari e penetrino facilmente nei nostri tessuti, specie se veicolati attraverso le principali barriere biologiche dal *particolato ultrafine*, determinando, a lungo andare, una condizione di *stress ossidativo* cronico e di flogosi microvascolare sistemica⁴⁵. È in questi termini che bisognerà riconsiderare, in futuro, l'azione pro-cancerogena svolta, sinergicamente e quotidianamente, dai sempre più numerosi e diffusi agenti inquinati *esogeni* in grado di interagire, direttamente o con la mediazione di fattori *endogeni*, e in particolare dei *radicali liberi*, con le principali biomolecole, inducendo la lenta e progressiva trasformazione "adattativa" del genoma e promuovendo processi flogistici cronici e neoplastici⁴⁶.

CONCLUSIONI

Possiamo cercare di riassumere brevemente quanto detto fin qui nei termini seguenti: si è lungamente pensato che la genesi del cancro fosse imputabile ad una esposizione protratta ad agenti inquinanti *esogeni*; si è quindi passati ad una rappresentazione del processo cancerogenetico come essenzialmente *endogeno*, cioè dovuto ad alterazioni genetiche in larga misura casuali. A questo punto numerose considerazioni, tanto di ordine epidemico, che di ordine biologico, inducono a pensare che la netta contrapposizione tra fattori cancerogenetici esogeni ed endogeni sia stata fuorviante e che sussistono argomenti consistenti per la ricerca di un nuovo modello cancerogenetico, nel quale le sollecitazioni provenienti dall'esterno e le trasformazioni molecolari a carico delle principali biomolecole (e quindi di cellule e tessuti) siano riconosciute come strettamente interconnesse e interdipendenti. Un modello nel quale: le informazioni, provenienti dall'ambiente esterno (*stimoli esogeni*) e variamente modulate e trasformate dal (micro)ambiente interno, pervenute alla superficie di ogni singola cellula, vengano processate attraverso un *network* complesso di *pathways*

segnalistiche e tradotte in precisi *imputs* biochimici in grado di indurre il genoma a rimodellarsi continuamente, e il genoma venga a configurarsi come un *network* estremamente sofisticato e complesso di molecole (*DNA + epigenoma*) in continua interazione dinamica tra loro e in continua trasformazione reattiva e adattativa (*modifiche endogene*), in risposta alle sollecitazioni-informazioni provenienti dall'esterno.

In questa luce il cancro, al pari di qualsiasi trasformazione di ordine fisiologico e, *a fortiori*, di ordine patologico del nostro fenotipo, dovrebbe essere considerato il prodotto di un processo attivo-adattativo delle singole cellule e dell'intero organismo alle informazioni provenienti dal mondo esterno: un processo che ha inizio nelle primissime fasi dello sviluppo ontogenetico - di gran lunga le più importanti nel definire le modalità della progressiva interazione tra ambiente e cellule-tessuti-organismi - e che si protrae per tutta la vita del singolo individuo e, in un certo senso, anche oltre; un processo estremamente complesso e delicato, il cui programma di base è contenuto all'interno del genoma, ma la cui realizzazione deve essere indotta e modulata dalle informazioni provenienti dal mondo esterno (le quali, se distorte/innaturali e caotiche, non potranno che interferire pesantemente sul processo stesso).

Considerazioni che rafforzano quanto sostenuto nel capitolo precedente circa la necessità di elaborare nuovi modelli cancerogenetici, basati sul riconoscimento di un ruolo attivo/induttivo rilevante dell'ambiente e, in particolare, dell'inquinamento ambientale e ci spingono a riconoscere nella *prevenzione primaria* (*id est* nella radicale riduzione dell'esposizione delle popolazioni a migliaia di molecole ed agenti in grado di indurre - direttamente o, assai più spesso indirettamente - uno *stress genomico* protratto e una modifica reattiva di cellule e tessuti), l'unica possibilità di evitare un ulteriore incremento di casi di cancro e un'ulteriore riduzione dell'età di insorgenza.

BIBLIOGRAFIA

1. La comunicazione è la proprietà essenziale della vita. Molecole in grado di alterare in un modo o in un altro il flusso di informazioni tra cellule, tessuti, organismi..possono danneggiare i singoli individui, le popolazioni, le specie. In de Loof A Schroedinger 50 years ago: "What is life?" "The ability to communicate", a plausible reply? Int J Biochem 1993 25: 1715-1721

INQUINAMENTO E TUMORI
Prolegomena alla cancerogenesi chimica

2. Pott P, Cancer Scroti In: Chirurgical observations relative to the cataract, the polypus of the nose, the cancer of the scrotum, the different kinds of ruptures, and the modification of the toes and feet. London: Hawes, Clarke, Collins; 1775. p. 63–8
3. Tomatis L. Evoluzione della ricerca etiologica dei tumori *Epidemiol Prev* 1995; 19: 229-34
4. Tomatis L, Melnick RL, Haseman J, Barrett JC, Huff J. Alleged ‘misconceptions’ distort perceptions of environmental cancer risks *FASEB J.* 2001 Jan;15(1):195-203
5. Coggon D, Inskip H. Is there an epidemic of cancer? *BMJ.* 1994 Mar 12;308(6930):705-8
6. Haenszel, W., Kurihara, M., Segi, M. & Lee, R. K. Stomach cancer among Japanese in Hawaii. *J. Natl Cancer Inst.* 1972; 49, 969–988; Haenszel, W., Berg, J. W., Segi, M., Kurihara, M. & Locke, F. B. Large-bowel cancer in Hawaiian Japanese. *J. Natl Cancer Inst.* 1973; 1765–1779; Hirohata, T., Nomura, A. M., Hankin, J. H., Kolonel, L. N. & Lee, J. An epidemiologic study on the association between diet and breast cancer. *J. Natl Cancer Inst.* 1987; 78, 595–600; Stemmermann, G. N., Nomura, A. M., Chyou, P. H., Kato, I. & Kuroishi, T. Cancer incidence in Hawaiian Japanese: migrants from Okinawa compared with those from other prefectures. *Jpn. J. Cancer Res.* 82, 1366–1370 (1991)
7. L. N. Kolonel, D. Altshuler, and B. E. Henderson. The multiethnic cohort study: exploring genes, lifestyle and cancer risk. *Nat. Rev. Cancer.*2004; 4:519–27
8. Hernandez, B. Y. Highlights of recent cancer incidence data in Hawaii. *Hawaii Med. J.*2003; 62, 17–18
9. Sulle, finora sottovalutate, similarità tra queste due forme neoplastiche (e i processi cancerogenetici che le determinano): Risbridger GP, Davis ID, Birrell SN, Tilley WD. Breast and prostate cancer: more similar than different *Nat Rev Cancer.* 2010 Mar;10(3):205-12
10. Hilakivi-Clarke L, de Assis S. Fetal origins of breast cancer *Trends Endocrinol Metab.* (2006) Nov;17(9):340-8
11. Cook JD, Davis BJ, Cai SL, Barrett JC, Conti CJ, Walker CL. Interaction between genetic susceptibility and early-life environmental exposure determines tumor-suppressor-gene penetrance. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005 Jun 14;102(24):8644-9; Hilakivi-Clarke L. Nutritional modulation of terminal end buds: its relevance to breast cancer prevention. *Curr Cancer Drug Targets.* 2007 Aug;7(5):465-74; Warri A, Saarinen NM, Makela S, Hilakivi-Clarke L. The role of early life genistein exposures in modifying breast cancer risk *Br J Cancer.* 2008 May 6;98(9):1485-93
12. Tolone G. *Oncologia Generale* Palermo, 1999, p.317
13. Cohn BA, Wolff MS, Cirillo PM, Sholtz RI. DDT and breast cancer in young women: new data on the significance of age at exposure *Environ Health Perspect.* 2007 Oct;115(10):1406-14
14. Irigaray Ph. et al. Behaviour of dioxin in pig adipocytes. *Food Chem. Toxicol.*, (2005) 43, 457–460
15. Irigaray,P. et al. Benzo[a]pyrene impairs beta-adrenergic stimulation of adipose tissue lipolysis and causes weight gain in mice. A novel molecular mechanism of toxicity for a common food pollutant. *FEBS J.*, (2006) 273, 1362–1372

INQUINAMENTO E TUMORI
Prolegomena alla cancerogenesi chimica

16. Ohmiya, Y. et al. Effect of starvation on excretion distribution and metabolism of DDT in mice. *Toboku J. Exp. Med.* (1977), 122, 143–153
17. Payne, J. et al. Mixtures of four organochlorines enhance human breast cancer cell proliferation. *Environ. Health Perspect.*, (2001) 109, 391–397
18. Mes, J. et al. Di-n-butyl- and di-2-ethylhexyl phthalate in human adipose tissue. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* (1974), 12, 721–725; Mullerova, D. et al. White adipose tissue: storage and effector site for environmental pollutants. *Physiol. Res.* (2007), 56, 375–381
19. Kaltreider RC, Davis AM, Lariviere JP, Hamilton JW. Arsenic alters the function of the glucocorticoid receptor as a transcription factor. *Environ Health Perspect.* (2001);109(3):245-51; Irigaray Ph., Belpomme D. Basic properties and molecular mechanisms of exogenous chemical carcinogens *Carcinogenesis* 2010 31: 135-148
20. EWG (Environmental Working Group). 2003. *Body Burden: The Pollution in People*. Washington, DC. Available online at <http://www.ewg.org/reports/bodyburden/>; Walker JB, Seddon L, McMullen E, Houseman J, Tofflemire K, Corriveau A, Weber J-P, Mills C, Smith S, Van Oostdam J. 2003. Organochlorine levels in maternal and umbilical cord blood plasma in Arctic Canada *The Science of the Total Environment* 302:27-52
21. Grandjean P. and Landrigan P. Developmental Neurotoxicity of Industrial Chemicals. *Lancet.* 2006 Dec 16; 368 (9553): 2167-78
22. Veglia F, Loft S, Matullo G, Peluso M, Munnia A, Perera F, Phillips DH, Tang D, Autrup H, Raaschou-Nielsen O, Tjønneland A, Vineis P; Genair-EPIC Investigators. DNA adducts and cancer risk in prospective studies: a pooled analysis and a meta-analysis *Carcinogenesis*. 2008 May;29(5):932-6; Hou L, Wang H, Sartori S, Gawron A, Lissowska J, Bollati V, Tarantini L, Zhang FF, Zatonski W, Chow WH, Baccarelli A. Blood leukocyte DNA hypomethylation and gastric cancer risk in a high-risk Polish population *Int J Cancer*. 2010 Jan 22
23. Knox EG. Childhood cancers and atmospheric carcinogens *J Epidemiol Community Health.* 2005 Feb;59(2):101-5; Knox EG. Oil combustion and childhood cancers. *J Epidemiol Community Health.* 2005 Sep;59(9):755-60
24. Briggs D. Environmental pollution and the global burden of disease. *Br Med Bull* 2003; 68:1–24; Vineis P, Xun W. The emerging epidemic of environmental cancers in developing countries. *Ann Oncol.* 2009 Feb;20(2):205-12
25. Rosenkranz HS, Klopman G. Structural alerts to genotoxicity: the interaction of human and artificial intelligence *Mutagenesis* (1990) Jul;5(4):333-61; Hansch C., Hoekman D., Gao H. Comparative QSAR: toward a deeper understanding of chemico-biological interactions. *Chem. Rev.*, (1996) 96 (3), pp 1045–1076
26. Conney, A. H.: Induction of microsomal enzymes by foreign chemicals and carcinogenesis by polycyclic aromatic hydrocarbons: G. H. A. Clowes memorial lecture. *Cancer Res.* (1982)., 42: 4875-4917; Pelkonen, O., Nebert, D. W.: Metabolism of polycyclic aromatic hydrocarbons: etiologic role in carcinogenesis. *Pharmacol. Rev.* (1982)., 34: 189-222
27. Xue, W. and Warshawsky, D.: Metabolic activation of polycyclic and heterocyclic aromatic hydrocarbons and DNA damage: a review. *Toxicol. Appl. Pharmacol* (2005) 206: 73-93; Nebert, D.W. et al. The role of cytochrome P450 enzymes in endogenous signalling pathways and environmental carcinogenesis. *Nat. Rev. Cancer* (2006), 6, 947–960

INQUINAMENTO E TUMORI
Prolegomena alla cancerogenesi chimica

28. Fuji-Kuriyama, Y. et al. Transcriptional roles of AhR in expression of biological effects induced by endocrine disruptors. *Pure Appl. Chem.* (2003), 75, 1819–1826
29. Yang, S.K. et al. Enzymatic conversion of benzo(a)pyrene leading predominantly to the diol-epoxide r-7,t-8-dihydroxy-t-9,10-oxy-7,8,9,10-tetrahydrobenzo(a)pyrene through a single enantiomer of r-7, t-8-dihydroxy-7,8-dihydrobenzo(a)pyrene. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, (1976), 73, 2594–2598; Kim, J.H. et al. Metabolism of benzo[a]pyrene and benzo[a]pyrene-7,8-diol by human cytochrome P450 1B1. *Carcinogenesis*, (1998), 19, 1847–1853
30. Wold S, Eriksson L Statistical validation of QSAR results in Waterbeemd, Han van de. *Chemometric methods in molecular design*. Weinheim: VCH. (1995). pp. 309–318; Patani GA, LaVoie EJ Bioisosterism: A Rational Approach in Drug Design. *Chemical Reviews* (1996) 96 (8): 3147–3176
31. V.J. Thannickal and B.L. Fanburg, Reactive oxygen species in cell signaling, *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* (2000), 279, pp. L1005–L1028
32. V.P. Sah, T.M. Seasholtz, S.A. Sagi and J.H. Brown, The role of Rho in G protein-coupled receptor signal transduction, *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 40 (2000), pp. 459–489; K. Hensley, K.A. Robinson, S.P. Gabbita, S. Salsman and R.A. Floyd, Reactive oxygen species, cell signaling, and cell injury, *Free Rad. Biol. Med.* (2000), 28, pp. 1456–1462
33. H.J. Palmer, K.E. Paulson, Reactive oxygen species and antioxidants in signal transduction and gene expression, *Nutr. Rev.* (1997) 55, 353–361
34. Jackson, A.L. et al. (2001) The contribution of endogenous sources of DNA damage to the multiple mutations in cancer. *Mutat. Res.*, 477, 7–21
35. Loeb LA A mutator phenotype in cancer *Cancer Res.* (2001) Apr 15;61(8):3230-9
36. Irigaray, P. et al. Lifestyle-related factors and environmental agents causing cancer: an overview. *Biomed. Pharmacother.* (2007), 61, 640–658
37. Fattore chiave di un'importante pathway di trasduzione del segnale, attivata da numerosi segnali; regolatore centrale di varie risposte allo stress e infiammatorie; più di 150 geni bersaglio; il controllo della sua attività avviene con diversi passaggi, tutti regolabili. Yamamoto Y, Gaynor RB. Role of NF- κ B pathway in the pathogenesis of human disease states. *Curr. Mol Med.* 2001, 1: 287-296
38. Piccola GTPasi monomeriche del peso molecolare di 21 kDa (circa 190aa): rappresenta il dominio minimo in grado di legare e idrolizzare il GTP; è coinvolta nella trasduzione del segnale dei recettori Tyr-chinasi (RTK) nelle vie del differenziamento e proliferazione cellulare (mutazioni puntiformi rendono la proteina costitutivamente attiva » tumori). Lander HM, Ogiste JS, Teng KK, Novogrodsky A. p21 ras as a common signaling target of reactive free radicals and cellular redox stress. *J Biol Chem* 1995; 270: 21195-21198
39. Dalton PT, Shertzer HG, Puga A. Regulation of gene expression by reactive oxygen. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* (1999); 39: 67-101; Shi X, Dong Z, Huang C, Ma W, Liu K, Ye J, Chen F, Leonard SS, Ding M, Castranova V, Vallyathan V. The role of hydroxyl radical as a messenger in the activation of nuclear transcription factor NF- κ B. *Mol Cell Biochem* (1999); 194(1-2): 63-70; Valko M, Rhodes CJ, Moncol J, Izakovic M, Mazur M. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer *Chem Biol Interact.* 2006 Mar 10;160(1):1-40

INQUINAMENTO E TUMORI
Prolegomena alla cancerogenesi chimica

40. B. Halliwell, J.M.C. Gutteridge, Role of free-radicals and catalytic metal-ions in human-disease—an overview, *Meth. Enzymol.* (1990) 186, 1–85; Michael, K. Nuclear factor- κ B in cancer development and progression. *Nature*, (2006), 44, 431–435
41. Laskin DL Macrophages and Inflammatory Mediators in Chemical Toxicity: A Battle of Forces *Chem. Res. Toxicol.*, (2009), 22 (8), pp 1376–1385
42. Pikarsky, E. et al. NF- κ B functions as a tumour promoter in inflammation-associated cancer. *Nature* (2004), 431, 461–466; Greten, F. R. et al. IKK links inflammation and tumorigenesis in a mouse model of colitis-associated cancer. *Cell* (2004).118, 285–296
43. de Visser KE, Coussens LM. The inflammatory tumor microenvironment and its impact on cancer development. *Contrib Microbiol.* (2006);13:118-37; van Kempen LC, de Visser KE, Coussens LM. Inflammation, proteases and cancer. *Eur J Cancer.* (2006) Apr;42(6):728-34
44. de Visser KE, Eichten A, Coussens LM. Paradoxical roles of the immune system during cancer development. *Nat Rev Cancer.* (2006) Jan;6(1):24-37
45. Li N, Sioutas C, Cho A, Schmitz D, Misra C, Sempf J, Wang M, Oberley T, Froines J, Nel A Ultrafine particulate pollutants induce oxidative stress and mitochondrial damage *Environ Health Perspect.* 2003 Apr;111(4):455-60
46. Risom L, Møller P, Loft S. Oxidative stress-induced DNA damage by particulate air pollution *Mutat Res.* 2005 Dec 30;592(1-2):119-37; Nurkiewicz TR, Porter DW, Barger M, Millecchia L, Rao KM, Marvar PJ, Hubbs AF, Castranova V, Boegehold MA Systemic microvascular dysfunction and inflammation after pulmonary particulate matter exposure *Environ Health Perspect.* 2006 Mar;114(3):412-9
47. Knaapen AM, Borm PJ, Albrecht C, Schins RP. Inhaled particles and lung cancer. Part A: Mechanisms. *Int J Cancer.* 2004;109:799–809; Borm PJ, Schins RP, Albrecht C. Inhaled particles and lung cancer. Part B: Paradigms and risk assessment. *Int J Cancer.* 2004;110:3–14; Bräuner EV, Forchhammer L, Møller P, Simonsen J, Glasius M, Wählin P, Raaschou-Nielsen O, Loft S. Exposure to ultrafine particles from ambient air and oxidative stress-induced DNA damage. *Environ Health Perspect.* 2007 Aug;115(8):1177-82

Il problema dell'incremento dei tumori infantili

Cancerogenesi transplacentare e transgenerazionale

Burgio Ernesto

ABSTRACT

Background: generalmente si pensa al cancro come ad una malattia degli anziani e si sostiene che il *trend* continuo di incremento di tumori nel corso del XX secolo in tutti i paesi industrializzati possa essere spiegato mediante la teoria dell'accumulo progressivo di lesioni genetiche ossidative/stocastiche ed il miglioramento continuo delle capacità diagnostiche. Troppo spesso ci si dimentica che l'incremento riguarda tutte le età e, soprattutto negli ultimi decenni, i tumori infantili.

Obiettivi: l'obiettivo di questo capitolo consiste nel riconsiderare, alla luce dei nuovi modelli epigenetici di cancerogenesi ambientale e di trasmissione transgenerazionale del cancro, i recenti dati epidemiologici, che attestano un incremento significativo e costante dei tumori infantili in tutt'Europa, difficilmente interpretabile sulla base del paradigma mutazionale stocastico.

Metodi: revisione della letteratura.

Risultati: la cancerogenesi è un processo lungo e complesso: per ciò che concerne l'incremento dei tumori infantili, il fattore chiave è probabilmente rappresentato dall'esposizione dei genitori (gameti) o del feto nelle primissime fasi dello sviluppo ontogenetico.

Conclusioni: le principali possibilità che devono essere prese in considerazione sono: l'esposizione diretta dell'embrione/feto ad agenti fisici o, per *trasmissione transplacentare*, ad agenti biologici (virus) o chimici in grado di danneggiare direttamente il DNA fetale o di indurre alterazioni epigenetiche nei tessuti fetali (*programming fetale*) e la *trasmissione transgenerazionale* di "segnature" epigenetiche a carico dei gameti. Riconoscere l'importanza di questi meccanismi significherebbe, anche alla luce di quanto detto nei precedenti capitoli, non soltanto riconoscere il ruolo enormemente sottovalutato dell'inquinamento ambientale nella genesi e nell'incremento progressivo dei casi di cancro, ma anche ipotizzare che la fase di "iniziazione" tumorale rischia di verificarsi sempre più precocemente e che i *trend* di incremento del cancro nella primissima infanzia rappresentano un segnale di allarme, in relazione alla possibile amplificazione transgenerazionale delle modifiche (epi)genetiche/programmatiche e delle patologie correlate.

Generalmente si pensa al cancro come ad una malattia degli anziani e si sostiene che il *trend* continuo di incremento di tumori nel corso del XX secolo in tutti i paesi industrializzati possa essere spiegato mediante la teoria dell'accumulo progressivo di lesioni genetiche ossidative e stocastiche e il miglioramento continuo delle nostre capacità diagnostiche. Troppo spesso ci si dimentica che l'incremento riguarda tutte le età e, soprattutto, negli ultimi decenni, i tumori infantili.

In genere si afferma che i tumori infantili sono una patologia rara. Bisogna però intendersi. È opportuno ricordare come, in termini assoluti, di cancro si ammala un bambino su 5-600 e che oltre 13 mila bambini si ammalano di cancro ogni anno nei soli Stati Uniti d'America¹; come nonostante i significativi miglioramenti prognostici degli ultimi decenni il cancro rappresenti la prima causa di morte per malattia in età pediatrica²; come anche in questa fascia d'età, da 40 anni a questa parte, si assista in tutto il mondo a un incremento significativo e continuo della patologia tumorale. Il recente *Surveillance, Epidemiology, and End Results program data* per il periodo 1992-2004 documenta chiaramente questo *trend*³.

Se i dati degli Stati Uniti sono preoccupanti, in Europa e soprattutto in Italia la situazione non è migliore, anzi: come risulta chiaramente dal recente progetto *ACCIS (Automated Childhood Cancer Information System)* - un ampio monitoraggio condotto dalla IARC su 63 registri oncologici di 19 paesi europei, per un totale di oltre 130 mila tumori di tutti i tipi (113 mila pediatrici e 18 mila di età adolescenziale). Un primo *report* del progetto, pubblicato su *Lancet* nel 2004⁴, evidenziò un incremento annuo dell'1-1,5 % per tutte le neoplasie (con aumenti più marcati per alcuni linfomi, sarcomi dei tessuti molli, tumori delle cellule germinali e del sistema nervoso). Queste cifre, in un primo tempo accolte con qualche perplessità dalla comunità scientifica internazionale, furono pienamente confermate dalla successiva revisione (la più completa a tutt'oggi) dei dati emersi dallo stesso studio, che costitu-

* Burgio Ernesto: International Society of Doctors for Environment (ISDE - Italy) Scientific Committee President
E-mail: erburg@gmail.com

INQUINAMENTO E TUMORI

Il problema dell'incremento dei tumori infantili Cancerogenesi transplacentare e transgenerazionale

isce il più ampio *database* europeo sul cancro, pubblicata due anni dopo, in un numero monografico, dall'*European Journal of Cancer*⁵: 18 articoli in tutto, che contengono l'analisi dettagliata dei dati sui tassi di incidenza e sui *trends* di prevalenza e sopravvivenza delle principali neoplasie infantili e adolescenziali. Non è evidentemente possibile approfondire, in questa sede, l'argomento: può essere sufficiente sottolineare come in 20 anni (tra il 1978 e il 1997) si sia assistito, in Europa, ad un incremento medio generale di neoplasie ad insorgenza in età pediatrica dell'1,1% annuo (ma del 2% annuo circa nel primo anno di vita e dell'1,3% in età adolescenziale).

Se possibile ancora peggiori sembrano essere le notizie concernenti i bambini italiani. I recenti dati del Rapporto *AIRTUM* (*Associazione Italiana Registri Tumori*) 2008 sui tumori infantili⁶, dimostrano infatti come i dati di incidenza e gli andamenti temporali siano in Italia peggiori che negli altri paesi europei e negli USA (il che, sia detto per inciso, toglie valore all'ipotetico fattore "miglioramento diagnostico"). Forse il modo migliore di inquadrare e sintetizzare tali dati consiste nel citare alcuni passi tratti dalla sintesi finale del rapporto: "Il tasso di incidenza per tutti i tumori pediatrici in Italia (175,4 casi per milione/anno nel bambino, 270,3 casi nell'adolescente) è più alto di quello rilevato negli anni novanta negli Stati Uniti (158) e in Europa (140). In Germania è 141, in Francia è 138... Tra il 1988 e il 2002 si è osservato un aumento della frequenza (per tutti i tumori) del 2% annuo passando da 146,9 casi nel periodo 1988-1992 a 176,0 casi nel periodo 1998-2002. L'incremento più consistente riguarda i bambini al di sotto di un anno di età (+3,2%), seguiti da quelli di età compresa tra i 10 e i 14 anni (+2,4%). Tutti e tre i tumori più frequenti nei bambini sono in aumento: le leucemie (+1,6% annuo), i tumori del sistema nervoso centrale (+2,0% annuo) e soprattutto i linfomi (+4,6% anno)".

Si tratta evidentemente di dati significativi e preoccupanti: *in primis* perché, in questo caso, non è possibile proporre quale *causa prima* l'incremento/accumulo nel tempo di lesioni ossidative a carico del DNA e/o il progressivo indebolimento dei meccanismi di riparazione del DNA e/o le trasformazioni para-fisiologiche (es: ipometilazione diffusa e instabilità epi-genomica) legate all'invecchiamento (*aging*) dei tessuti; ma anche e soprattutto in quanto, come abbiamo già accennato e come cercheremo di meglio

illustrare, una discreta parte delle neoplasie infantili (e in particolare quella ad insorgenza nel corso del primo anno di età, la fascia d'età che ha registrato il maggior incremento) non può che essere il prodotto di un'esposizione assai precoce del feto, o addirittura dei suoi genitori (gameti). Due appaiono gli eventi più probabili: un'esposizione embrio-fetale diretta a fattori fisici (X-rays) o biologici (virus) e chimici (xenobiotici) per via *transplacentare*; un evento *transgenerazionale*, consistente nella trasmissione di modifiche epigenetiche o genetiche a carico dei gameti, potenzialmente trasmissibili da una generazione all'altra (il che impone di prendere in seria considerazione, anche sul piano epidemiologico, l'ipotesi di una progressiva amplificazione trans-generazionale del danno).

Un dato particolarmente preoccupante, già rilevato dal *report* iniziale, e poi confermato tanto dalla successiva e più completa analisi, quanto dal rapporto *AIRTUM*, concerne l'incremento delle neoplasie del primo anno di vita. Di grande rilievo appaiono, in questo contesto, i dati provenienti dagli studi dell'epidemiologo inglese Ernest Knox il quale, dopo aver passato in rassegna i luoghi di residenza dei bambini morti di cancro in Gran Bretagna tra il 1955 e il 1980, ha mostrato come il rischio aumenti in modo significativo non tanto per i bambini nati e cresciuti vicino a strade trafficate, pompe di benzina e stazioni di autobus, impianti industriali, quanto per i figli di donne residenti in tali aree nel periodo della gravidanza⁷.

È evidente che tanto i dati complessivi del progetto *ACCIS*, quanto gli studi di Knox che mettono l'accento sul nesso, ancora incredibilmente contestato da taluni, tra inquinamento atmosferico e cancro (secondo Knox un quarto delle neoplasie infantili avrebbe quest'origine), rappresentano una conferma della tesi, proposta e sostenuta già trenta anni orsono da Lorenzo Tomatis, della possibile trasmissione transplacentare e/o trans-generazionale di alcune forme di cancro⁸.

Crediamo che un'attenta riflessione su questi dati sia necessaria ed urgente: se l'incremento di patologie cronico-degenerative e neoplastiche sembra essere un segno-indice (anche quantitativo) dell'attuale modello di sviluppo⁹, l'incremento significativo delle neoplasie in età pediatrica rappresenta un dato particolarmente significativo e inquietante. E questo non soltanto perché nei bambini dovrebbero

INQUINAMENTO E TUMORI

Il problema dell'incremento dei tumori infantili

Cancerogenesi transplacentare e transgenerazionale

svolgere un ruolo minore l'esposizione ad agenti inquinanti legata alle cattive abitudini personali (*in primis* il fumo di sigaretta) e lo *stress*, ma soprattutto perché, come detto, non potrebbe realizzarsi in così breve tempo l'accumulo di lesioni ossidative e, più in generale, di alterazioni genetiche¹⁰ ed epigenetiche¹¹ generalmente considerate la causa prima di qualsiasi degenerazione in senso neoplastico.

Non bisognerebbe sottovalutare il fatto che l'esposizione dei gameti o dell'embrione e del feto, in particolari fasi dello sviluppo ontogenetico (*finestre di esposizione*), a numerose sostanze inquinanti, può aprire la strada a patologie neoplastiche (oltre che cronico-degenerative, endocrino-metaboliche etc.) destinate a manifestarsi soltanto in età adulta. Siamo nel campo (in grande espansione) della cosiddetta *Ipotesi dell'Origine embrio-fetale delle Malattie dell'Adulto (Developmental Origins of Health and Disease - DOHaD)*¹², connessa al *programming* fetale dei tessuti. Per quanto concerne la tematica della *cancerogenesi ambientale*, questo significa che molte neoplasie potrebbero avere inizio *in utero* o, quantomeno, che la "classica" fase dell'*iniziazione* neoplastica andrebbe in generale retrodatata al periodo prenatale (al periodo della programmazione epigenetica dei tessuti) o addirittura pre-zigotico.

Anche la tesi di una possibile origine del cancro da particolari cellule staminali, dapprima teorizzata¹³, poi confermata in varie forme e localizzazioni neoplastiche¹⁴ potrebbe ricollegarsi all'ipotesi di un'origine (epigenetica) embrio-fetale: nel senso che una parte delle cellule staminali in dotazione a un determinato tessuto potrebbero esser state epigeneticamente marcate/programmate *in utero* in risposta a particolari situazioni nutrizionali (carenziali o comunque poco idonee a un corretto sviluppo fetale) o a esposizioni a molecole potenzialmente (epi)geno-tossiche.

Quanto detto fin qui rappresenta un richiamo pressante allo studio dei nuovi paradigmi cancerogenetici, che propongono per un'origine sempre più precoce del processo neoplastico, riconoscendo in esso la conseguenza di un processo di sviluppo imperfetto: cioè di un difetto di programmazione dei tessuti che avverrebbe in età embrionale o fetale¹⁵ e le cui conseguenze si rivelerebbero dopo (molti) anni. Paradigmi tutto sommato poco noti e fondati su un assunto di base, che è appunto quello della *DOHaD* che da

modello patogenetico inizialmente proposto e validato per alcune patologie endocrino-metaboliche¹⁶, sembra assumere sempre di più i caratteri di un paradigma patogenetico "universale"¹⁷ in base al quale le alterazioni del microambiente uterino (legate a carenze nutrizionali, all'inquinamento progressivo dell'ambiente e delle catene alimentari o ad altre situazioni di *stress* materno-fetale) sembrerebbero poter indurre alterazioni dello sviluppo ontogenetico e, in particolare, dell'assetto epigenetico di vari tessuti ed organi.

Origini Fetali e Trasmissione Transgenerazionale del Cancro

Il feto è particolarmente vulnerabile ai cambiamenti ambientali interni ed esterni, che interagiscono influenzando lo sviluppo fetale e hanno conseguenze tanto immediate, che a lungo termine.

Tali influenze sono essenzialmente di natura epigenetica, in grado cioè di indurre specifiche marcature ed alterazioni ereditarie dell'espressione genica, senza modificazioni del DNA¹⁸.

Per quanto concerne il ruolo degli agenti *esogeni* (biologici, chimici, fisici) in grado di interferire direttamente o indirettamente (ad esempio mediante produzione di radicali liberi) con i meccanismi molecolari tanto della memoria genetica, che di quella epi-genetica valgono le considerazioni esposte nei precedenti capitoli. Esistono revisioni sufficientemente approfondite e complete, che prendono in considerazione tanto gli aspetti più generali¹⁹, che i meccanismi molecolari²⁰ implicati in questi nuovi modelli patogenetici, che potrebbero e dovrebbero cambiare in modo radicale la nostra rappresentazione delle origini di molte malattie e del cancro.

Attualmente molti studi in varie parti del mondo²¹ stanno valutando il *carico chimico (chemical body burden)* dei nostri organismi, **soprattutto in donne, bambini, embrioni e feti, fornendo non di rado risultati allarmanti.**

Tra i più conosciuti sono gli studi effettuati da ricercatori dell'*Environmental Working Group (EWG)*, che hanno documentato la presenza di decine di molecole tossiche, mutagene e cancerogene in sangue, urine, latte materno, cordone ombelicale di quasi tutti i soggetti sottoposti ad analisi: particolare preoccupazione, ha suscitato uno studio che documentava la presenza di sostanze (geno) tossiche e mutagene in tutti i cordoni ombelicali testati, a dimostrazione dell'ubiquità e precocità dell'esposizione fetale.

INQUINAMENTO E TUMORI

Il problema dell'incremento dei tumori infantili Cancerogenesi transplacentare e transgenerazionale

Il periodo dello sviluppo ontogenetico rappresenta una fase particolarmente critica per ciò che concerne la “programmazione” dei tessuti: è **ormai noto che l'esposizione a inquinanti ambientali per via inalatoria, o introdotti con il cibo dalla madre durante la gravidanza, può compromettere la programmazione epigenetica delle cellule e dei tessuti dell'embrione e del feto, interferendo con i programmi di differenziazione cellulare e quindi con la pianificazione e lo sviluppo di organi e tessuti**, aprendo la strada a malattie metaboliche, neuro-endocrine, neuro-degenerative e neoplastiche che possono verificarsi anni/decenni più tardi, in età adulta.

È utile, a questo proposito, ricordare come siano sufficienti quantità infinitesimali di agenti **epi-genotossici, quali metalli pesanti ed interferenti endocrini, per indurre cambiamenti nella conformazione della cromatina e, di conseguenza, per influire sull'espressione genica**. Si tratta di un processo lento, che può iniziare nelle prime fasi dello sviluppo fetale o addirittura riguardare i gameti e i cui effetti, essenzialmente legati alla particolare fase di sviluppo dei singoli organi e tessuti interessati, sono destinati a manifestarsi anche dopo anni o decenni. **E anche in questo senso vale la regola che è l'esposizione frequente a quantità minime a rappresentare il vero problema:** è stato infatti dimostrato che l'esposizione a inquinanti e interferenti endocrini in precise fasi dello sviluppo ontogenetico (finestre di esposizione) può indurre uno stress e specifiche modifiche epigenetiche²², acuire la sensibilità agli agenti cancerogeni²³ e influire sulla penetranza di particolari geni²⁴.

Fin dal 1964 Rose aveva descritto nuclei familiari gravati da aborti, alta mortalità infantile e alta incidenza di malattie coronarie²⁵; alcuni anni dopo Forsdahl documentò l'esistenza di *clusters* caratterizzati da alta mortalità infantile e patologie cardiovascolari su base aterosclerotica²⁶. I primi a ipotizzare in modo esplicito un rapporto di causa-effetto tra sofferenza uterina (e alti tassi di mortalità infantile) da carenza nutrizionale, successivi eccessi nutrizionali e incremento delle patologie cardiovascolari in età adulta furono però Barker e Osmond²⁷, i cui studi epidemiologici retrospettivi, che documentavano un'associazione significativa tra basso peso alla nascita e mortalità per patologie cardiovascolari avvalorarono l'ipotesi dell'origine fetale delle patologie cardiovascolari con espressione in età adulta, nota da allora con il termine di *Barker Hypothesis*.

Nei successivi venti anni, grazie a studi che documentarono un'associazione significativa tra basso peso alla nascita (indice aspecifico/grossolano, ma significativo di sofferenza prenatale) e varie patologie endocrino-metaboliche (insulino resistenza-diabete II-sindrome metabolica e ipercolesterolemie) e cardio-vascolari (ivi compresa l'ipertensione arteriosa) l'ambito di applicazione della *Barker Hypothesis* si andò estendendo ad altre patologie. Ci si rese poi conto che il periodo di particolare plasticità adattativa/evolutiva degli organismi in via di sviluppo si estende ben al di là del periodo fetale e si preferì parlare di ipotesi dell'origine (delle malattie proprie dell'adulto) nell'età dello sviluppo. In questo contesto l'idea che anche il cancro potesse essere il frutto di un'analogia alterata programmazione tissutale non tardò a manifestarsi, e già nel 1990 Tricophoulos pose il problema della possibile genesi in utero del carcinoma mammario²⁸.

Oggi la *DOHaD* propone che, nei mammiferi, durante i periodi critici dello sviluppo, prenatale e postnatale, vari stimoli/informazioni nutrizionali e ambientali in genere possano indurre trasformazioni permanenti dell'assetto epigenetico, aprendo la strada a malattie endocrino-metaboliche, cronico-degenerative e neoplastiche. Per quanto concerne l'ambito neoplastico potremmo dire che la *DOHaD* “anticipa” la fase di *iniziazione* tumorale, collocandola nel periodo embrio-fetale. A favore di questa ipotesi stanno: il notevole incremento di frequenza di neoplasie insorte nei primi anni di vita; la somiglianza tra le cellule leucemiche e di altri tumori infantili (Wilms, neuroblastoma) e le cellule embrio-fetali²⁹; la frequente associazione tra patologie malformative e neoplastiche³⁰; il sempre più frequente riscontro alla diagnosi prenatale di patologie neoplastiche³¹ e, in particolare, la dimostrazione di traslocazioni e fusioni geniche pre-leucemiche in neonati sani, destinati con notevole frequenza a sviluppare forme leucemiche³².

Sul piano epidemico la prima e più nota conferma di un'origine prenatale e, soprattutto, di una possibile trasmissione trans-generazionale di alcune forme di cancro risale agli anni 70: ai numerosi casi di adenocarcinoma vaginale in adolescenti le cui madri erano state sottoposte a terapia con il *Dietilstilbestrolo (DES)*, un potente estrogeno non steroideo di sintesi somministrato a fini anti-abortivi. Pur trattandosi di un farmaco destinato unicamente al trattamento di gravidanze a rischio; pur essendo stato

INQUINAMENTO E TUMORI

Il problema dell'incremento dei tumori infantili Cancerogenesi transplacentare e transgenerazionale

dimostrato che la gran parte delle donne sottoposte al trattamento non ne aveva alcuna necessità; pur essendone stata segnalata per tempo la scarsa efficacia, si è calcolato che, tra il 1938 ed il 1971, circa 10 milioni di donne ne fecero uso in gravidanza. Il 15 aprile del 1971 il *New England Journal of Medicine* pubblicò un *report* di tre medici del *Massachusetts General Hospital* che associava l'uso di DES in donne al primo trimestre di gravidanza e l'insorgenza nelle loro giovani figlie (età tra 14 e 22 a.) di una relativamente rara forma di adenocarcinoma della vagina e/o della cervice uterina³³. Negli anni successivi si scoprì che le "figlie del DES", erano anche a rischio di patologie autoimmuni e che il rischio di sviluppare un adenocarcinoma genitale era presente anche in età più tardiva (30-40 anni); che malformazioni genitali potevano colpire i figli di entrambi i sessi: criptorchidismo, ipoplasia testicolare, ipospadia, anomalie spermatiche nei maschi, infertilità, aborti, parti prematuri e gravidanze ectopiche nelle femmine; che all'uso di DES poteva conseguire un carcinoma mammario anche nelle donne che lo avevano assunto.

Fu ben presto evidente che, essendo il DES rapidamente metabolizzato ed eliminato dall'organismo, le suddette alterazioni persistenti e transgenerazionali che conseguono all'esposizione fetale al farmaco, non possono essere interpretate come effetti tossici diretti della molecola. E vari studi sperimentali su animali hanno da allora documentato gli effetti cancerogeni a lunga-lunghissima scadenza del DES e ne hanno chiarito, almeno in parte, il particolare meccanismo patogenetico e cancerogenetico, riassumibile in questi termini: l'esposizione al DES durante periodi critici dello sviluppo ontogenetico altera in modo permanente la programmazione (epigenetica) dei tessuti-bersaglio degli estrogeni, aprendo la strada a degenerazioni benigne e maligne dei tessuti (in particolare per ciò che concerne l'apparato riproduttivo)³⁴. Si è così scoperto che il DES induce l'espressione *in utero* di numerosi geni coinvolti nel *programming* tissutale - *Wnt7a*, *Hoxa9*, *Hoxa10*, *Hoxa11*³⁵ - determinando cambiamenti nell'architettura e morfologia dei tessuti e che tale azione richiede l'attivazione del recettore- α degli estrogeni (ER α). Osservazioni che hanno anche contribuito alla comprensione del periodo di sviluppo ontogenetico come periodo di grande plasticità adattativa (finestre di suscettibilità) all'azione di molecole esogene e, in particolare, di modulatori ormonali dotati di attività

(xeno)estrogenica, in grado di influenzare il *programming* tessutale e di aprire la strada a patologie cronico-degenerative, endocrino-metaboliche e neoplastiche destinate a manifestarsi dopo anni/decenni (in età adulta).

L'aspetto più preoccupante dell'intera vicenda concerne, quindi, il problema della possibile trasmissione trans-generazionale se non di un danno genetico, almeno delle marcature epigenetiche, indotte da un agente chimico. Tanto più che ancora oggi, a distanza di decenni e nonostante l'uso del DES sia stato bandito da oltre 30 anni, se ne continuano a registrare gli effetti negativi³⁶ e che è stato dimostrato come anche i discendenti di prima e seconda generazione dei topi esposti al DES presentino un'alta incidenza di tumori dell'apparato riproduttivo. Si tratta di un problema di grande rilievo, non soltanto per il fatto che le donne trattate col DES sono state, come detto, milioni, ma anche e soprattutto per la documentata azione pro-cancerogena, in certa misura analoga a quella del DES, di molte molecole (solo in parte note) disperse in ambiente e catene alimentari, dotate di attività endocrino-mimetica e di potenzialità sinergiche³⁷.

Dobbiamo anche ricordare come alcuni ricercatori avessero perfettamente descritto e compreso la portata di questo drammatico episodio più di 30 anni orsono, quando la componente epigenetica del nostro genoma era poco più che un'ipotesi. Lorenzo Tomatis, per oltre 10 anni direttore della IARC, per quasi 20 direttore scientifico di ISDE, aveva infatti lanciato l'allarme già nel 1979, dalle pagine di una monografia del *National Cancer Institute*: sottolineando come fosse ormai assodato che l'esposizione di animali in stato di gravidanza a sostanze chimiche cancerogene può indurre la comparsa di tumori nella prole; portando a sostegno della sua tesi una copiosa documentazione scientifica, concernente 38 differenti sostanze, appartenenti a gruppi chimici diversi; ricordando come non mancassero, purtroppo, neppure le osservazioni epidemiologiche concernenti esseri umani, visto che già in quegli anni in decine di "figlie del DES", si era sviluppato un adenocarcinoma della vagina. Partendo da questi dati Tomatis aveva esplicitamente posto il problema della possibile trasmissione transgenerazionale del cancro, ricordando come alcuni studi condotti su topi e ratti esposti ad agenti cancerogeni durante la gravidanza avessero documentato un'elevata in-

INQUINAMENTO E TUMORI

Il problema dell'incremento dei tumori infantili Cancerogenesi transplacentare e transgenerazionale

cidenza di tumori non solo nella prole di prima generazione, ma anche in animali della seconda e terza generazione, non esposti a tali sostanze³⁸.

Nei successivi trent'anni, pur avendo sia Tomatis che altri ricercatori³⁹, continuato a indagare a fondo il problema, e definitivamente chiarito la differenza sussistente tra un danno genetico individuale da esposizione *transplacentare* e la possibile trasmissione *transgenerazionale* di un danno epigenetico; pur essendosi accumulate, grazie anche ai grandi sviluppi della ricerca nel campo dell'epigenetica, le evidenze di una possibile origine fetale del cancro, assai poco si è fatto per correre ai ripari. Eppure è evidente che riconoscere l'importanza di questi meccanismi significherebbe, anche alla luce di quanto detto nei precedenti capitoli, non soltanto riconoscere il ruolo enormemente sottovalutato dell'inquinamento ambientale nella genesi e nell'incremento progressivo dei casi di cancro, ma anche dimostrare come la fase di "iniziazione" tumorale rischi di verificarsi sempre più precocemente e come i *trend* di incremento del cancro nella primissima infanzia rappresentino un segnale di allarme, in relazione ad una possibile amplificazione transgenerazionale delle modifiche (epi)genetiche/programmatiche e delle patologie connesse.

È infine importante sottolineare come all'origine dell'insufficiente comprensione di questi dati e della sottovalutazione di questi allarmi sia anche la progressiva *delega in bianco* agli studi epidemiologici, anch'essa puntualmente valutata in senso critico da Tomatis, per ciò che concerne la stima del rischio cancerogeno da esposizione a particolari fonti di inquinamento⁴⁰.

Su alcuni limiti degli studi epidemiologici si è lungamente discusso⁴¹: anche recentemente alcuni autori hanno messo in guardia nei confronti dei "*falsi positivi*"⁴², mentre altri hanno ribadito l'assai maggior frequenza (e pericolosità!) dei "*falsi negativi*"⁴³, non di rado legati a condizionamenti e pressioni da parte della grande industria⁴⁴. Ma è anche importante mettere in rilievo alcuni problemi e limiti intrinseci agli studi epidemiologici, che neppure gli *studi longitudinali di coorte* meglio "disegnati" e più indipendenti sono in grado di superare. L'obiettivo di tali studi è, in generale, l'attribuzione di un certo numero di *outcomes* all'esposizione diretta a fonti di inquinamento puntuale

(grande impianto) o diffuse sul territorio (traffico veicolare). Per raggiungere un simile obiettivo la popolazione in oggetto deve essere paragonata ad una meno esposta; deve essere valutato il ruolo di altre fonti di inquinamento presenti nello stesso territorio (*fattori di confondimento*); si dovrebbe tener conto non solo delle modalità di diffusione nell'ambiente dei vari inquinanti, ma anche della loro concreta "patogenicità e carcinogenicità" (*biodisponibilità*, penetrazione, persistenza e accumulo nei tessuti, penetrazione attraverso le barriere biologiche: membrane cellulare e nucleare, barriera emato-celebrale, epitelio bronco-alveolare, placenta). Se le difficoltà inerenti al ruolo dei *fattori di confondimento* sono abbastanza note; se le difficoltà nel reperimento di una popolazione poco esposta sono generalmente sottovalutate; alquanto approssimativa appare in genere la valutazione dei possibili effetti sulla salute umana (e sulle generazioni future) degli inquinanti immessi in ambiente. A questo proposito è importante sottolineare come il problema dell'inquinamento diffuso (connesso alla dispersione, permanenza e accumulo degli inquinanti nelle diverse matrici ambientali, nei singoli organismi e nelle catene alimentari) sia trascurabile se l'obiettivo è il calcolo della quota di inquinamento imputabile a una data fonte, ma rappresenti un problema di enorme rilievo se il fine è la valutazione dei danni sulla salute prodotti dal carico complessivo di inquinamento sulle popolazioni in esame. E questo non tanto perché se l'obiettivo è stabilire l'impatto di una singola fonte di inquinamento si rischia, paradossalmente, di "dimenticare" che le quote d'inquinamento provenienti dalle diverse fonti finiscono comunque col sommarsi tra loro; ma anche e soprattutto perché la crescente esposizione collettiva agli stessi inquinanti determina un carico chimico di base (*chemical burden*) al quale si aggiungono i nuovi inquinanti prodotti, contribuendo all'induzione di quello *stress epigenetico* protratto che, come abbiamo mostrato nei capitoli precedenti, sembra essere la vera causa dei meccanismi (flogogeni e pro-cancerogeni) che sono all'origine delle patologie croniche e neoplastiche e del loro incremento.

Se a questo punto cerchiamo di mettere insieme alcuni dei molti pezzi tuttora incredibilmente mancanti nella rappresentazione dominante - la crescente dispersione in ambiente di agenti inquinanti; il loro accumulo negli organi e tessuti degli organismi superiori, seguito da un lento ri-

INQUINAMENTO E TUMORI

Il problema dell'incremento dei tumori infantili Cancerogenesi transplacentare e transgenerazionale

lascio in circolo, che si traduce, di fatto, in una esposizione quotidiana a quantità minimali di agenti *epi-genotossici*; la loro bio-magnificazione nelle catene alimentari; gli *effetti epi-genotossici* (spesso sinergici) di molti di questi agenti e fattori ambientali, con conseguente *stress* genomico persistente e instabilità genetica; la trasmissione transplacentare di questi stessi agenti, in quantità generalmente insufficiente a determinare danni genetici e sintomi evidenti, ma sufficiente a interferire con lo sviluppo del feto e con la programmazione di organi e tessuti; la possibile trasmissione transgenerazionale delle “marcature epigenetiche” – crediamo che molti aspetti del *puzzle* che stiamo cercando di ricostruire comincino a chiarirsi.

In questo modo il problema dell'incremento dei tumori (e in particolare dei tumori infantili) verrebbe inserito in un contesto scientificamente più completo e corretto; si cesserebbe di ripetere affermazioni apodittiche e generiche, secondo cui per oltre il 90% dei tumori, la causa è ignota, mentre meno del 3% dei tumori avrebbe una diretta correlazione con esposizioni ambientali; ci si limiterebbe a chiedere agli studi epidemiologici e tossicologici ciò che tali studi possono dare, ricordando come per una valutazione dell'impatto dell'inquinamento ambientale sulla salute delle popolazioni direttamente e, soprattutto, indirettamente esposte (ivi comprese le generazioni future) tali studi non possano fornire alcuna risposta; si riconoscerebbe l'esigenza di limitare nei prossimi decenni non soltanto le emissioni di CO₂ e degli altri gas-serra, ma anche la produzione, immissione in ambiente, bio-accumulo e bio-magnificazione di agenti e sostanze (*epi-geno*)*tossiche* (pro-cancerogene e cancerogene); si com-

prenderebbe come per valutare l'impatto ambientale e sanitario (nel medio-lungo termine) di una qualsiasi fonte di inquinamento, sarebbe più semplice e sensato calcolare la tipologia e la quantità totale delle sostanze tossiche prodotte e immesse in ambiente, piuttosto che cercare di calcolare, con enormi difficoltà e dubbi risultati, la quota di patologie e di effetti negativi sulla salute umana - destinati a verificarsi dopo anni o decenni e/o a pesare sulla salute delle generazioni future - direttamente collegabili a quella singola fonte.

Quanto detto fin qui dovrebbe essere sufficiente a convincerci dell'urgenza di una drastica riduzione di tutte le principali fonti di inquinamento che possano ulteriormente incrementare il *toxic chemical burden* dei nostri bambini e delle generazioni future: a cominciare dal traffico veicolare nelle nostre città e autostrade e dai molti grandi impianti non necessari e facilmente sostituibili, che immettono quotidianamente in ambiente grandi quantità di agenti cancerogeni e *pro-cancerogeni*. Anche per non trascurare la grande lezione di Tomatis⁴⁵ secondo cui per invertire il *trend* di continuo aumento di tumori esiste una strada obbligata, quella della *prevenzione primaria* (id est della riduzione del *carico chimico globale*) e dell'inclusione tra i cancerogeni umani di tutte le sostanze per le quali esiste una sufficiente evidenza sperimentale negli studi di cancerogenesi chimica⁴⁶, ricordando come gli studi epidemiologici (oggi accreditati come quelli più utili per definire i rischi legati a una data esposizione) non consentano un allarme precoce, mentre bisognerebbe smetterla di contrabbandare diagnosi e terapie tempestive per strategie di prevenzione del cancro.

BIBLIOGRAFIA

1. Bleyer A, O'Leary M, Barr R, Ries LA, editors. Cancer epidemiology in older adolescents and young adults 15-29 years of age, including SEER incidence and survival: 1975-2000. NIH Pub. No. 06-5767. Bethesda (MD): National Cancer Institute; 2006
2. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2008. CA Cancer J Clin 2008;58:71 – 96
3. Linabery AM, Ross JA. Trends in childhood cancer incidence in the U.S. (1992-2004). Cancer 2008;112:416 – 32

INQUINAMENTO E TUMORI
Il problema dell'incremento dei tumori infantili
Cancerogenesi transplacentare e transgenerazionale

4. Steliarova-Foucher E, Stiller C, Kaatsch P, Berrino F, Coebergh JW, Lacour B, Parkin M. Geographical patterns and time trends of cancer incidence and survival among children and adolescents in Europe since the 1970s (the ACCISproject): an epidemiological study. *Lancet*. 2004 Dec 11-17;364(9451):2097-105
5. Steliarova-Foucher E., Coebergh J. W., Kaatsch P., Pritchard-Jones K., Stiller C. Cancer in children and adolescents in Europe. *Eur. J. Cancer* (2006) 42(13):1913–2190. E in particolare: Steliarova-Foucher E., Kaatsch P., Lacour B., Pompe-Kirn V., Eser S., Miranda A., Danzon A., Ratiu A., Parkin D. M. Quality, comparability and methods of analysis of data on childhood cancer in Europe (1978–1997): report from the ACCIS project. *Eur. J. Cancer* 2006; 42(13):1915–1951
6. Rapporto AIRTUM 2008 - Tumori infantili. Incidenza, sopravvivenza, andamenti temporali *Epidemiologia & Prevenzione* 2008; 32(3) Suppl 2: 1-112
7. Knox EG. Childhood cancers and atmospheric carcinogens. *J Epidemiol Community Health*. 2005 Feb;59(2):101-5; Knox EG. Roads, railways, and childhood cancers. *J Epidemiol Community Health*. 2006 Feb;60(2):136-41
8. Tomatis L. Prenatal exposure to chemical carcinogens and its effect on subsequent generations. *Natl Cancer Inst Monogr*. 1979 May;(51):159-84; Tomatis L. Overview of perinatal and multigeneration carcinogenesis. *IARC Sci Publ*. 1989;(96):1-15
9. Omran AR The epidemiologic transition: a theory of the epidemiology of population change. 1971 *Milbank Q*. 2005;83(4):731-57
10. Vogelstein B, Kinzler KW. Cancer genes and the pathways they control. *Nat Med*. 2004 Aug;10(8):789-99
11. Esteller M. Epigenetics in cancer. *N Engl J Med*. 2008 Mar 13;358(11):1148-59
12. Gluckman PD, Hanson MA. 2004. Developmental origins of disease paradigm: a mechanistic and evolutionary perspective. *Pediatr. Res*. 56:311–17
13. Nowell PC: The clonal evolution of tumor cell populations. *Science* (1976) 194, 23-28; Till JE: Stem cells in differentiation and neoplasia. (1982) *J Cell Physiol* 1, 3-11; Kondo S: Carcinogenesis in relation to the stem cell mutation hypothesis. *Differentiation* (1983) 24, 1-8
14. Bonnet D, Dick JE Human acute myeloid leukemia is organized as a hierarchy that originates from a primitive hematopoietic cell. *Nature medicine* 1997. 3 (7): 730–7; Wicha MS, Liu S, Dontu G. Cancer Stem Cells: An Old Idea--A Paradigm Shift *Cancer Res*. 2006 Feb 15;66(4):1883-90; Feinberg, A.P., Ohlsson, R. and Henikoff, S. The epigenetic progenitor origin of human cancer. *Nat Rev Genet*, (2006) 7, 21-33
15. Hilakivi-Clarke L, de Assis S. Fetal origins of breast cancer. *Trends Endocrinol Metab*. 2006 Nov;17(9):340-8; Soto AM, Vandenberg LN, Maffini MV, Sonnenschein C. Does breast cancer start in the womb? *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2008 Feb;102(2):125-33
16. Barker DJ, Eriksson JG, Forsén T, Osmond C. Fetal origins of adult disease: strength of effects and biological basis. *Int J Epidemiol*. 2002 Dec;31(6):1235-9; Lucas A, Fewtrell MS, Cole TJ. Fetal origins of adult disease—the hypothesis revisited. *BMJ* 1999;319:245–49

INQUINAMENTO E TUMORI
Il problema dell'incremento dei tumori infantili
Cancerogenesi transplacentare e transgenerazionale

17. Gluckman PD, Hanson MA. Living with the past: evolution, development, and patterns of disease. *Science* 2004;305:1733–1736
18. Jaenisch, R.; Bird, A. Epigenetic regulation of gene expression: how the genome integrates intrinsic and environmental signals. *Nature genetics* (2003), 33 Suppl: 245–254; Crews D, McLachlan JA. Epigenetics, evolution, endocrine disruption, health, and disease *Endocrinology*. 2006 Jun;147(6 Suppl):S4-10
19. Edwards TM, Myers JP. Environmental exposures and gene regulation in disease etiology *Environ Health Perspect.* (2007) Sep;115(9):1264-70; Reamon-Buettner SM, Borlak J. A new paradigm in toxicology and teratology: altering gene activity in the absence of DNA sequence variation *Reprod Toxicol.* (2007) Jul;24(1):20-30
20. Szyf M. The dynamic epigenome and its implications in toxicology *Toxicol Sci.* (2007) Nov;100(1):7-23.; Szyf M. The early life environment and the epigenome. *Biochim Biophys Acta.* (2009) Sep;1790(9):878-85
21. Ribas-Fito N, Cardo E, Sala M, Eulalia de Muga M, Mazon C, Verdu A, Kogevinas M, Grimalt JO, Sunyer J. Breastfeeding, exposure to organochlorine compounds, and neurodevelopment in infants. *Pediatrics.* 2003;111:e580-585; Nakamura T, Nakai K, Suzuki K, Matsumura T, Kameo S, Suzuki S, Saito Y, Satoh H. Determination of dioxins and polychlorinated biphenyls in breast milk, cord blood and maternal blood from residents of Tohoku, Japan. *Sci Total Environ.* 2008;394:39-51
22. Li S, Hansman R, Newbold R, Davis B, McLachlan JA, Barrett JC Neonatal diethylstilbestrol exposure induces persistent elevation of c-fos expression and hypomethylation in its exon-4 in mouse uterus. *Mol Carcinog* (2003), 38:78–84
23. Ho SM, Tang WY, Belmonte J, Prins GS Developmental exposure to estradiol and bisphenol A increases susceptibility to prostate carcinogenesis and epigenetically regulates phosphodiesterase type 4 variant 4. *Cancer Res* 2006; 66:5624–5632
24. Cook JD, Davis BJ, Cai SL, Barrett JC, Conti CJ, Walker CL. Interaction between genetic susceptibility and early-life environmental exposure determines tumor-suppressor-gene penetrance *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005 Jun 14;102(24):8644-9
25. Rose G. 1964. Familial patterns in ischaemic heart disease. *Br. J. Prev. Soc. Med.* 18:75–80
26. Forsdahl A. 1977. Are poor living conditions in childhood and adolescence an important risk factor for arteriosclerotic heart disease? *Br. J. Prev. Soc. Med.* 31:91–95
27. Barker DJ, Osmond C, Law CM. The intrauterine and early postnatal origins of cardiovascular disease and chronic bronchitis. *J Epidemiol Community Health.* 1989 Sep;43(3):237-40
28. Trichopoulos D. 1990. Hypothesis: Does breast cancer originate in utero? *Lancet* 335:939–40
29. Spector LG, Hooten AJ, Ross JA Ontogeny of Gene Expression: A Changing Environment for Malignancy *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention/* 17, 1021-3, 2008

INQUINAMENTO E TUMORI
Il problema dell'incremento dei tumori infantili
Cancerogenesi transplacentare e transgenerazionale

30. Merks JH, Ozgen HM, Koster J, Zwinderman AH, Caron HN, Hennekam RC. Prevalence and patterns of morphological abnormalities in patients with childhood cancer. *JAMA* 2008;299:61 – 9; Bjorge T, Cnattingius S, Lie RT, Tretli S, Engeland A. Cancer risk in children with birth defects and in their families: a population based cohort study of 5.2 million children from Norway and Sweden. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008;17:500 – 6
31. Vadeyar S, Ramsay M, James D, O'Neill D. Prenatal diagnosis of congenital Wilms' tumor (nephroblastoma) presenting as fetal hydrops. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;16:80 – 3; Bayoumy M, Wynn T, Jamil A, Kahw ash S, Klopfenstein K, Ruymann F. Prenatal presentation supports the in utero development of congenital leukemia: a case report. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003; 25:148 – 52; Hussain N, Curran A, Pilling D, et al. Congenital subependymal giant cell astrocytoma diagnosed on fetal MRI. *Arch Dis Child* 2006; 91:520
32. Greaves M. In utero origins of childhood leukaemia. *Early Hum Dev* 2005;81:123 – 9
33. Herbst AL, Ulfelder H, Poskanzer DC Adenocarcinoma of the vagina. Association of maternal stilbestrol therapy with tumor appearance in young women. *N Engl J Med* 1971 284 (15): 878-81; Herbst AL, Kurman RJ, Scully RE, Poskanzer DC. Clear-cell adenocarcinoma of the genital tract in young females. Registry report *N Engl J Med*. 1972 Dec 21;287(25):1259-64
34. Newbold RR. Lessons learned from perinatal exposure to diethylstilbestrol *Toxicol Appl Pharmacol*. 2004 Sep 1;199(2):142-50
35. Block K, Kardana A, Igarashi P, Taylor HS. In utero diethylstilbestrol (DES) exposure alters Hox gene expression in the developing mullerian system. *FASEB J*. 2000;14:1101–1108; Miller C, Degenhardt K, Sassoon DA. Fetal exposure to DES results in de-regulation of Wnt7a during uterine morphogenesis. *Nat Genet*. 1998;20:228–230
36. Kaufman RH, Adam E. Findings in female offspring of women exposed in utero to diethylstilbestrol. *Obstet Gynecol* 2002;99:197-200; Klip H, Verloop J, van Gool JD, Koster META, Burger CW, van Leeuwen FE. Hypospadias in sons of women exposed to diethylstilbestrol in utero: a cohort study. *Lancet* 2002; 359:1102-7; McLachlan JA. Commentary: prenatal exposure to diethylstilbestrol (DES): a continuing story. *Int J Epidemiol*. 2006 Aug;35(4):868-70
37. Arnold,S., Klotz,D.M., Collins,B.M., Vonier,P.M., Guillette,L.J., Jr and McLachlan,J.A. Synergistic activation of estrogen receptor with combinations of environmental chemicals. *Science*, 1996, 272, 1489–1492
38. Tomatis L. Prenatal exposure to chemical carcinogens and its effect on subsequent generations. *Natl Cancer Inst Monogr*. 1979 May;(51):159-84
39. Tomatis L, Narod S, Yamasaki H Transgeneration transmission of carcinogenic risk. *Carcinogenesis* (1992), Feb; 13(2):145-51; Nomura T. Transgenerational carcinogenesis: induction and transmission of genetic alterations and mechanisms of carcinogenesis *Mutat Res*. 2003 Nov;544(2-3):425-32
40. Tomatis L Primary prevention protects public health. *Ann N Y Acad Sci*. 2002 Dec;982:190-7
41. Gennaro V, Tomatis L. Business bias: how epidemiologic studies may underestimate or fail to detect increased risks of cancer and other diseases. *Int J Occup Environ Health* (2005) 11(4):356–359

INQUINAMENTO E TUMORI
Il problema dell'incremento dei tumori infantili
Cancerogenesi transplacentare e transgenerazionale

42. Boffetta P, McLaughlin JK, La Vecchia C, Tarone RE, Lipworth L, Blot WJ. False-positive results in cancer epidemiology: a plea for epistemological modesty. *J Natl Cancer Inst* (2008) 100(14):988-995
43. Clapp RW, Kriebel D. Re: False-positive results in cancer epidemiology: a plea for epistemological modesty. *J Natl Cancer Inst*. 2009 Feb 4;101(3):211-2; Crosignani P. Re: False-positive results in cancer epidemiology: a plea for epistemological modesty. *J Natl Cancer Inst*. 2009 Feb 4;101(3):212-3
44. Infante PF, Pohl GK Living in a chemical world: actions and reactions to industrial carcinogens. *Teratog Carcinog Mutagen*. 1988;8(4):225-49; Tomatis L. Identification of carcinogenic agents and primary prevention of cancer. *Ann N Y Acad Sci*. 2006 Sep;1076
45. Tomatis L. Identification of carcinogenic agents and primary prevention of cancer. *Ann N Y Acad Sci*. 2006 Sep;1076:1-14
46. Tomatis L. Role of experimental and epidemiological evidence of carcinogenicity in the primary prevention of cancer. *Ann Ist Super Sanita*. 2006;42(2):113-7

CANCEROGENESI

La cancerogenesi da metalli pesanti

Burgio Ernesto

ABSTRACT

Background: metalli cancerogeni sono ampiamente distribuiti nell'ambito della tavola periodica degli elementi. Nonostante la vasta gamma di proprietà fisico-chimiche, emergono alcuni meccanismi comuni, che possono essere considerati tipici della *cancerogenesi da metalli*: questi comprendono l'induzione di *stress* ossidativo, l'interferenza con i meccanismi di riparazione del DNA, l'attivazione di segnali mitogeni e, soprattutto, la modulazione epigenetica dell'espressione genica.

Obiettivi: nei capitoli precedenti abbiamo cercato di chiarire i motivi che hanno condotto a una generale sottovalutazione del ruolo dei cancerogeni ambientali (*esogeni*). In questo capitolo cercheremo di analizzare tale problema in rapporto alla *cancerogenesi da metalli*.

Metodi: revisione della letteratura.

Risultati: ogni specie metallica può innescare interazioni molecolari specifiche e anche se vengono coinvolte le stesse *pathways* cellulari, i meccanismi di base possono essere, di volta in volta, differenti.

Ma è importante sottolineare come tutti i meccanismi genetici ed epigenetici sopraelencati possano esitare, in ultima analisi, nella deregolamentazione dei programmi di proliferazione (e differenziazione) cellulare che rappresenta la vera causa del cancro.

Conclusioni: l'azione cancerogena e pro-cancerogena dei metalli è stata fin qui indagata essenzialmente in ambito tossicologico, privilegiando lo studio dei meccanismi genotossici (mutageni) diretti e indiretti (produzione di *radicali liberi*). È importante sottolineare come la cancerogenesi da metalli rappresenti invece un esempio ideale per introdurre i nuovi modelli "epigenetici" di cancerogenesi, basati sull'esposizione continua a quantità minimali di agenti epi-genotossici, in grado di indurre in varie popolazioni cellulari uno stato di stress genomico persistente e, per questa via, una condizione di flogosi cronica, con progressiva attivazione di specifiche *pathways* cellulari, favorenti la trasformazione del tessuto in senso neoplastico.

Epidemiological studies show that chromium and its alloys can be used safely in medical and dental prostheses even though chromate is identified as a carcinogen¹

Negli ultimi due decenni, il termine *metalli pesanti* è stato ampiamente utilizzato: spesso è stato usato come nome di gruppo per metalli e semimetalli (o metalloidi)² che sono stati associati a potenziale tossicità o eco-tossicità. Al fine di evitare l'uso del termine *metallo pesante* (secondo la IUPAC privo di senso e forviante), sarebbe necessaria una nuova classificazione, basata sulla *tavola periodica*, che dovrebbe riflettere la nostra comprensione delle basi chimiche di tossicità e consentire la previsione dei principali effetti tossici.

Gli organismi viventi richiedono quantità variabili di *metalli*: ferro, cobalto, rame, manganese, molibdeno e zinco sono necessari agli esseri umani: essi sono spesso associati a siti funzionali critici delle proteine, come *i domini a dita di zinco*, o alle proteine *carriers* di elettroni e ossigeno³. Alcuni metalli sono estremamente dannosi per la salute, proprio a causa della loro capacità di legarsi agli stessi siti molecolari, aprendo la strada a una grande varietà di patologie, ivi compreso il *cancro*⁴. Anche livelli eccessivi dei metalli utili possono risultare dannosi per l'organismo, mentre alcuni metalli, come il mercurio, l'arsenico, il plutonio e il piombo, sono tossici anche a dosi minime, non hanno alcun effetto benefico sugli organismi e il loro accumulo nel tempo può causare gravi malattie. Altri metalli che normalmente sono tossici - come vanadio, tungsteno, e cadmio - possono rivelarsi, in determinate condizioni, benefici. Recentemente vari metalli di origine antropica sono stati introdotti negli ecosistemi e costituiscono una componente importante dell'inquinamento ambientale; i prodotti secondari del trattamento improprio dei rifiuti (es.: ceneri di incenerimento) sono particolarmente ricchi di metalli pesanti e sono causa di preoccupazione; gli elementi che destano maggior allarme, sono in questo contesto, arsenico (As), cadmio (Cd), cobalto (Co), cromo (Cr), rame (Cu), mercurio (Hg), manganese (Mn), nichel (Ni), Piombo (Pb) e tallio (Tl), le cui

* Burgio Ernesto: International Society of Doctors for Environment (ISDE - Italy) Scientific Committee President
E-mail: erburg@gmail.com

CANCEROGENESI

La cancerogenesi da metalli pesanti

emissioni sono regolamentate negli inceneritori: alcuni di questi sono infatti cancerogeni (Co, Cr, Ni, As, Cd) e/o tossici per il SNC (Hg, Pb, As); per fegato e reni (Hg, Pb, Cd, Cu); per pelle, ossa e denti (Ni, Cd, Cu, Cr).

La natura delle patologie indotte sembra dipendere dal tipo di metallo, dalla sua concentrazione tissutale, dalla durata dell'esposizione (in generale è l'esposizione protratta a dosi infinitesimali a costituire il problema più grave). Un meccanismo univoco per tutti i metalli tossici e cancerogeni sarebbe inverosimile, date le loro molteplici caratteristiche chimiche, ma alcuni meccanismi fondamentali - l'induzione di stress ossidativo, l'interferenza con i meccanismi di riparazione del DNA, l'attivazione di segnali mitogeni e, soprattutto, la modulazione epigenetica dell'espressione genica - sono comuni a molti composti metallici.

Numerosi metalli e semimetalli sono stati classificati come cancerogeni certi o probabili dalla IARC⁵. Sono *cancerogeni certi* (gruppo 1): arsenico, berillio, cadmio, cromo esavalente (e loro composti); composti del nichel; arseniuro di gallio. Sono *probabili cancerogeni* (gruppo 2A): carburo di tungsteno+cobalto (lega), fosforo di indio, composti inorganici del piombo. Sono infine *possibili cancerogeni* (gruppo 2B) nickel, cobalto e composti, mercurio e composti, triossido di antimonio (Sb₂O₃) e anidride vanadica, comunemente nota come pentossido di vanadio (V₂O₅).

La *biodisponibilità* - che dipende da parametri biologici e dalle proprietà fisico-chimiche degli elementi metallici, dei loro ioni e composti - è la vera chiave per la valutazione della tossicità di elementi metallici e dei loro composti: il cromo e le sue leghe possono essere utilizzati con sicurezza nelle protesi, mentre i sali di cromo possono essere cancerogeni⁶. La *biodisponibilità* delle differenti specie metalliche rappresenta anche un fattore determinante nella cancerogenesi da metalli. Una barriera importante è rappresentata dalla membrana cellulare: i metalli possono entrare nella cellula attraverso i canali trasportatori di anioni o cationi; il particolato metallico disciolto in acque di cattiva qualità può penetrare nelle cellule per endocitosi ed è progressivamente dissolto nell'ambiente acido dei lisosomi, dove gli ioni metallici vengono liberati e distribuiti all'interno del citoplasma e del nucleo. Il ruolo-chiave svolto dal passaggio della membrana è particolarmente evidente nel caso dei composti del cromo: mentre il

cromo esavalente (VI) (noto cancerogeno umano e animale) è prontamente assorbito attraverso i canali anionici, anche a causa della sua somiglianza con i solfati, la membrana cellulare risulta quasi impermeabile al cromo trivalente (III), per il quale non è stata, infatti, osservata alcuna carcinogenicità.

Una volta penetrati all'interno della cellula gli ioni metallici non sembrano avere, nella gran parte dei casi, il DNA quale target molecolare primario. Anche se, a causa della loro natura cationica, in linea di principio essi potrebbero formare addotti con le basi del DNA (come può esser facilmente documentato *in vitro*); *in vivo* la regola è invece l'interazione preferenziale con le proteine. Una eccezione importante è rappresentata dal cromo (VI) che, dopo la sua riduzione intracellulare a cromo (III), si lega prontamente al DNA favorendo la formazione di *crosslink* DNA-DNA e DNA-proteine⁷. È dunque importante sottolineare come per la maggior parte dei composti metallici le interazioni con le proteine sembrano essere più rilevanti, in relazione alle potenzialità cancerogene, rispetto al danno diretto al DNA. Sono state individuate varie proteine-bersaglio, come quelle implicate nella riparazione del DNA e nelle *pathways* di trasduzione del segnale (in particolare nei *network* genici di soppressione tumorale) ed è stato dimostrato come esistano conformazioni proteiche particolarmente sensibili all'azione dei metalli. Come abbiamo già accennato, negli ultimi anni sono state identificate quali *target* molecolari specifici le *proteine a dito di zinco*, una famiglia di proteine in cui lo zinco è complessato a quattro cisteine invariante e/o residui di istidina per formare il dominio *dito di zinco* (*zinc finger*), coinvolto non solo nel legame al DNA, ma anche in interazioni proteina-proteina⁸. Oltre ai fattori di trascrizione, diverse proteine coinvolte nella segnalazione di danni e riparazione del DNA appartengono a questa famiglia e anche la proteina p53 possiede una struttura ligante lo zinco nel dominio di legame al DNA, fondamentale per l'attività trascrizionale. L'interferenza con l'azione di fattori di trascrizione ed enzimi di riparazione del DNA contenenti *domini a dito di zinco* rappresenta un meccanismo cancerogenetico scoperto di recente⁹ che vede coinvolti numerosi metalli e semimetalli cancerogeni di gruppo A, come arsenico, cadmio e nichel, e alcuni cancerogeni potenziali come cobalto e piombo.

Per diverse proteine *a dito di zinco*, le interazioni molecolari con ioni metallici tossici sono state chiarite nel detta-

CANCEROGENESI

La cancerogenesi da metalli pesanti

glio. Numerosi sono gli studi che mostrano come cromo, nichel, vanadio e piombo agiscano su importanti fattori di trascrizione come NF-KB¹⁰, AP-1¹¹ e p53¹². Il cadmio inibisce vari meccanismi di riparazione del DNA: per escissione di base (Base Excision Repair, o BER)¹³, per escissione di nucleotidi (Nucleotide Excision Repair, o NER), di correzione degli errori di replicazione e ricombinazione genetica Mismatch Repair (MMR)¹⁴ e di eliminazione del precursore (pre-mutageno) della sintesi di *DNA 8-oxo-dG TP*¹⁵. Ancora il cadmio può sostituire lo zinco nel dominio *zinc finger* delle proteine XPA - implicate nei meccanismi di riparazione per escissione di nucleotidi (Nucleotide Excision Repair - NER) - con conseguenti distorsioni strutturali che ne disturbano il corretto funzionamento all'interno del complesso di riparazione¹⁶.

In questo modo cadmio, nichel e altri metalli agiscono anche da *co-carcinogeni*, promovendo l'azione di raggi UV ed agenti alchilanti e ossidanti¹⁷. Alcuni metalli e semimetalli possono fungere da *co-carcinogeni* attivando pro-carcinogeni nel fegato¹⁸ o aumentando l'effetto promotore di ormoni steroidei endogeni, come gli estrogeni¹⁹. Alcuni metalli (arsenico, mercurio, etc.) riconoscono i gruppi sulfidrilici delle proteine come target specifico della propria azione tossica e inducono un meccanismo di tossicità non-recettoriale più aspecifico, che provoca l'alterazione della fluidità delle *membrane cellulari*, ma anche modifiche nella struttura degli *acidi nucleici* (cancerogenesi per mutagenicità diretta).

Per quanto concerne i meccanismi genotossici diretti messi in campo da singoli metalli possiamo ricordare come il Cromo (VI) sia captato dalle cellule come anione cromato e ridotto in sede intracellulare in intermedi reattivi e infine nel più stabile Cr (III), che può formare direttamente addotti con il DNA. Questi prodotti intermedi del Cr (III) possono influire sulla replicazione del DNA o ridurne la fedeltà, portando così a mutazioni²⁰. Il Cr (III) può anche formare *cross-links* DNA-proteine e DNA-amminoacidi e GSH²¹.

Altri metalli possono esercitare effetti *mutageni* interagendo direttamente con il DNA.

Composti del platino, come il *cis-diamin-dicloro-platino*, ad alto dosaggio sono ben noti agenti terapeutici anticancro. A dosaggio minore possono però formare DNA cross-link e DNA-protein cross-link e causare mutazioni²². Il Nickel può agire attraverso meccanismi epigenetici che coinvolgono le regioni etero-cromatiniche²³. Il meccanismo della carcino-

genesi da Arsenico è multifattoriale e ancora non del tutto chiarito. L'ipotesi più accreditata è che esso possa agire da promotore tumorale attraverso la produzione di ROS e l'attivazione di AP-1 e NF-kB²⁴ **e/o ipersecrezione di citochine pro-infiammatorie e altri fattori di crescita**²⁵. **Tuttavia, l'arsenico potrebbe esercitare la sua azione cancerogena anche attraverso meccanismi epigenetici, che determinano una ipometilazione del DNA (la deplezione di gruppi metilici potrebbe essere dovuta al fatto che l'arsenico deve essere continuamente metilato)**²⁶.

È comunque possibile affermare che, nel complesso, gli effetti legati all'interferenza con i meccanismi di riparazione del DNA e con i programmi di proliferazione cellulare, con le *pathways* di controllo del ciclo cellulare e con le funzioni dei circuiti di soppressione tumorale sembrano essere più importanti per i metalli cancerogeni rispetto agli effetti direttamente mutageni. La risultante di tutte queste azioni, che è l'*instabilità genomica*, ha del resto, sul piano della cancerogenesi, conseguenze molto simili o addirittura più severe del singolo danno genetico. **Dal momento che i sistemi di riparazione del DNA forniscono una protezione significativa non soltanto dai mutageni esogeni (ambientali), ma anche nei confronti del danno endogeno** al DNA (che si verifica continuamente, per esempio a causa di disturbi del metabolismo dell'ossigeno), una loro alterazione/inibizione si traduce infatti in un aumento di mutazioni pro-cancerogene²⁷. La produzione di specie reattive - radicali dell'ossigeno (*ROS*) e dell'azoto (*RNS*) - rappresenta, del resto, l'altro grande meccanismo patogenetico e cancerogenetico (per genotossicità indiretta) svolto da numerosi metalli. Nel capitolo 4 abbiamo avuto già modo di analizzare a fondo il duplice ruolo, benefico e dannoso, che ROS e RNS possono svolgere nei sistemi biologici²⁸. Gli effetti benefici sono connessi al loro ruolo fisiologico nella risposta cellulare a varie *noxae* patogene (in particolare nella difesa contro agenti infettivi) oltre che al loro importante ruolo di modulazione in tutta una serie di sistemi di segnalazione cellulare²⁹. È in questo secondo ambito che si colloca il loro ruolo-chiave di induttori e modulatori delle risposte mitogene: ROS e RNS possono infatti funzionare, a concentrazioni minime, da segnali mitogeni e attivare la trascrizione genica³⁰. Ma questo significa anche che uno *stress ossidativo* protratto può favorire la trasformazione in senso neoplastico non soltanto causando danni diretti al

CANCEROGENESI

La cancerogenesi da metalli pesanti

DNA, ma anche interferendo con i programmi di proliferazione e differenziazione cellulare. A concentrazioni più elevate, i ROS possono inoltre danneggiare seriamente le principali *biomolecole* (lipidi, proteine, acidi nucleici) e, di conseguenza, tutte le principali strutture della cellula (*stress ossidativo*)³¹ svolgendo un ruolo chiave nell'infiammazione cronica³² e nella trasformazione neoplastica³³.

Sono molti **gli studi che si sono concentrati sulla tossicità e cancerogenicità indotta dai metalli mediante la generazione di specie reattive dell'ossigeno e dell'azoto nei sistemi biologici**³⁴: la formazione di radicali liberi può causare varie modifiche del DNA e altri cambiamenti molecolari intracellulari, che potrebbero contribuire alla carcinogenesi. Un esempio particolare è rappresentato dai tumori provocati dall'amianto, che secondo alcuni autori potrebbero essere in realtà causati principalmente dalla generazione di radicali liberi, per la presenza di ferro nel minerale³⁵.

E sono numerosi gli ioni di metalli cancerogeni (arsenico, cromo, cobalto, nichel, vanadio...) in grado di indurre la formazione di specie reattive, tanto *in vivo* che *in vitro*. Per quanto concerne il meccanismo specifico della cancerogenesi susseguente a flogosi tissutale cronica, in cui i radicali liberi svolgono un ruolo cruciale³⁶, lo *stress ossidativo* determina, in ultima analisi, *perossidazione* lipidica e proteica e danni al DNA³⁷. È in questo modo che i metalli possono danneggiare le membrane biologiche, l'RNA e il DNA (tanto nucleare che mitocondriale) mediante reazioni di ossidazione, nitrificazione, alogenazione, inducendo, in ultima analisi, un incremento del tasso mutazionale³⁸. I sottoprodotti della perossidazione dei lipidi [trans-4-idrossi-2-nonenale (HNE), 4-idroperossi-2-nonenale (HPNE), e malon-di-aldeide (MDA)] possono anche, distaccarsi dalle membrane e causare addotti esociclici del DNA, che sono pro-mutageni, se non vengono rapidamente rimossi³⁹.

Meno nota, anche perché difficilmente rivelabile con le usuali modalità di studio in tossicologia, ma ancor più significativa per ciò che concerne la cancerogenicità di queste sostanze, è la capacità di molti metalli di interferire con i meccanismi fini della trascrizione genica. Emblematico in tal senso è il comportamento dell'arsenico, che legandosi a numerosi recettori ormonali o a co-fattori trascrizionali, condiziona, inibendola o accrescendola, in relazione alla dose, l'espressione di numerosi geni⁴⁰. È stato da più parti sottolineato come questo tipo di interferenza epi-genetica continua, prodotta da quantità infinitesimali di agenti me-

tallici, capillarmente diffusi tanto nelle catene alimentari, quanto nell'atmosfera dei centri urbani e nei dintorni di grandi impianti industriali (acciaierie, cementifici, inceneritori di rifiuti), rappresenti una delle minacce più concrete (e sottovalutate) per la salute delle popolazioni direttamente o indirettamente esposte⁴¹.

Ormai sufficientemente noti sono anche i meccanismi implicati: molti metalli pesanti, infatti, interferiscono tanto con la metilazione del DNA, quanto sulle modifiche a carico delle estremità n-terminali delle proteine istoniche (codice istonico), interferendo direttamente (tanto in senso attivatore, che in senso inibitorio) sull'espressione di numerosi geni. È infatti noto da tempo che alcuni xenobiotici, e in particolare alcuni metalli, sono in grado di alterare direttamente la struttura cromatinica⁴², interferendo con l'azione dei principali enzimi (HATs, HDACs) che ne modulano la struttura⁴³.

Ma il dato in assoluto più interessante (e preoccupante) che emerge dalla letteratura scientifica più recente, concerne quella che è stata definita un'attivazione potente e sorprendentemente selettiva, da parte dei metalli pesanti, delle principali *pathways* biochimiche intracellulari, collegate allo *stress* tissutale e frequentemente associate alla cancerogenesi umana⁴⁴. Oltre che direttamente sui fattori di trascrizione vari metalli possono infatti interferire più a monte, sulle vie di trasduzione del segnale e, in particolare, sulle cascate delle MAP-chinasi: metalli diversi hanno mostrato di influenzare le tre principali MAP chinasi (ERK, JNK e p38) attraverso percorsi differenti⁴⁵. Il cromo attiva tutte e tre le suddette MAP chinasi, con meccanismo dose e tempo dipendente. Altri metalli possono attivare solo una o due MAP chinasi, o anche interferire positivamente su una data *pathway* e negativamente su un'altra⁴⁶. Il *crosstalk* tra le diverse MAP chinasi è un altro fattore determinante degli effetti potenzialmente cancerogeni dell'esposizione ai metalli⁴⁷.

Su queste basi è evidente che le affermazioni "tradizionali" concernenti la limitata mutagenicità di molti metalli e la loro scarsa attitudine a formare addotti con il DNA (con l'eccezione del cromo esavalente) e la conseguente ipotesi di una loro azione pro-cancerogena prevalentemente indiretta (tramite produzione di ROS e RNS) dovrebbero essere riconsiderate criticamente.

CANCEROGENESI

La cancerogenesi da metalli pesanti

Il punto chiave per quanto concerne l'azione carcinogenetica e co-carcinogenetica dei metalli va forse riconosciuto nella loro capacità di interferire con i meccanismi di riparazione e trascrizione del DNA, di attivare, in modo altamente specifico e selettivo, le *pathways* di segnalazione dello stress cellulare e, infine, di poter modulare i meccanismi fini (epigenetici) della trascrizione genica⁴⁸. Discorso questo che vale, con ogni probabilità, per la gran parte dei fattori (co)cancerogeni, la cui azione si esplica dunque essenzialmente nel medio-lungo periodo, in forma di "bombardamento" subliminale, continuo ai danni delle principali biomolecole e, in particolare, di proteine e acidi nucleici. Il che dovrebbe spingerci a riconsiderare l'intero campo della carcinogenesi, come abbiamo cercato di dimostrare nei capitoli precedenti.

Possiamo concludere questo breve excursus sulla cancerogenesi da metalli con quello che ne rappresenta forse il capitolo più nuovo e interessante: quello della *cancerogenesi transgenerazionale* indotta da esposizione a metalli. Come abbiamo spiegato nel capitolo precedente di questa monografia, con il termine *carcinogenesi transgenerazionale* ci si riferisce alla trasmissione di fattori di rischio cancerogeno da parte di genitori esposti ad agenti cancerogeni alla progenie non esposta: il meccanismo implicato in questa trasmissione è epigenetico, non comportando modifiche della sequenza del DNA, ma modifiche ereditabili dell'assetto cromatinico. È importante sottolineare come tutta una serie di studi sperimentali abbia dimostrato un possibile ruolo dei metalli cancerogeni (cromo trivalente⁴⁹, arsenico⁵⁰) anche in quest'ambito.

BIBLIOGRAFIA

1. Heavy metals a meaningless term? (IUPAC Technical Report) Pure and Applied Chemistry (2002); 74 (5), 793-807 "Gli studi epidemiologici dimostrano che il cromo e le sue leghe possono essere utilizzati in modo sicuro nelle protesi mediche e dentarie, anche se i cromati sono identificati come agenti cancerogeni"
2. Nella tavola periodica fra i metalli e i nonmetalli si trovano i semimetalli (secondo IUPAC il termine metalloide sarebbe obsoleto) che hanno proprietà intermedie fra quelle dei metalli e dei nonmetalli e sono collocati sulla grande diagonale che suddivide gli elementi in base alle proprietà acido-base dei loro ossidi. Il semimetallo più importante sul piano tossicologico e cancerogenetico è l'arsenico (l'arsenico puro non è tossico: lo sono invece tutti i suoi composti che trovano impiego come pesticidi, erbicidi ed insetticidi)
3. Beyersmann D., Hartwig A. Carcinogenic metal compounds: recent insight into molecular and cellular mechanisms Arch Toxicol (2008) 82:493-512
4. Durham TR; Snow TS Metal ions and carcinogenesis in Cancer: Cell Structures, Carcinogens and Genomic Instability (2006) Basel
5. IARC. Some metals and metallic compounds. IARC Monogr. Eval. Carcinog. Risk Hum., (1980) 23
6. Heavy metals" a meaningless term? op. cit. "Il termine "heavy metal" non è mai stato definito da un organismo autorevole come la IUPAC.. Nessun tipo di relazione può essere trovata tra la densità (peso specifico) e uno dei vari concetti fisico-chimiche che sono stati utilizzati per definire "i metalli pesanti" e la tossicità o ecotossicità attribuita ad essi"
7. Bridgewater, L. C, Manning, F. C. R., and Patiemo, S. R. Basespecific arrest of in vitro DNA replication by carcinogenic chromium:Relationship to DNA interstrand crosslinking. Carcinogenesis (1994)15, 2421-2427

CANCEROGENESI
La cancerogenesi da metalli pesanti

8. Krishna SS, Majumdar I, Grishin NV. Structural classification of zinc fingers: survey and summary *Nucleic Acids Res.* 2003 Jan 15;31(2):532-50
9. Witkiewicz-Kucharczyk, A. et al. Damage of zinc fingers in DNA repair proteins, a novel molecular mechanism in carcinogenesis. *Toxicol. Lett.*, (2006), 162, 29–42
10. Ye J, Zhang X, Young HA, Mao Y, Shi X: Chromium(VI)-induced nuclear factor- κ B activation in intact cells via free radical reactions. *Carcinogenesis* (1995), 16: 2401–2405; Chen F, Ding M, Lu Y, Leonard SS, Vallyathan V, Castranova V, Shi X: Participation of MAP kinase p38 and I κ B kinase in chromium(VI)-induced NF- κ B and AP-1 activation. *J Environ Pathol Toxicol Oncol* (2000), 19: 231–238; Shi X, Ding M, Ye J, Wang S, Leonard SS, Zang L, Castranova V, Vallyathan V, Chiu A, Dalal N, Liu K: Cr (IV) causes activation of nuclear transcription factor-kappa B, DNA strand breaks and Dg hydroxylation via free radical reactions. *J Inorg Biochem* (1999), 75: 37–44
11. Huang C, Chen N, Ma WY, Dong Z: Vanadium induces AP-1- and NFkappB-dependent transcription activity. *Int J Oncol* (1998), 13: 711–715; Ding M, Li JJ, Leonard SS, Ye JP, Shi X, Colburn NH, Castranova V, Vallyathan V: Vanadate-induced activation of activator protein-1: Role of reactive oxygen species. *Carcinogenesis* (1999); 20: 633-638
12. Wang S, Leonard SS, Ye J, Ding M, Shi X: The role of hydroxyl radical as a messenger in Cr(VI)-induced p53 activation. *Am J Physiol* (2000), 279: C868–C875
13. Dally H, Hartwig A Induction and repair inhibition of oxidative DNA damage by nickel(II) and cadmium(II) in mammalian cells. *Carcinogenesis* (1997) 18:1021–1026
14. Jin YH, Clark AB, Slebos RJ, Al-Refal H, Taylor JA, Kunkel TA, Resnick MA, Gordenin DA Cadmium as a mutagen that acts by inhibiting mismatch repair. *Nat Genet* (2003) 34:326–329
15. Bialkowski K, Kasprzak KS A novel assay of 8-oxo-2'-deoxyguanosine 5'-triphosphate pyrophosphohydrolase (8-oxo-dGTPase) activity in cultured cells and its use for evaluation of cadmium (II) inhibition of this activity. *Nucleic Acids Res* (1998) 26:3194–3201
16. Hartwig A, Schwerdtle T Interactions of carcinogenic metal compounds with DNA repair processes: toxicological implications. *Toxicol Lett* (2002) 127:47–54
17. Fatur T, Tusek M, Falnoga I, Scancar J, Lah TT, Filipic M Cadmium inhibits repair of UV-, methyl methanesulfonate- and N-methyl-N-nitrosourea-induced DNA damage in Chinese hamster ovary cells. *Mutat Res* (2003) 529:109–116
18. 173. Hayes, R.B. The carcinogenicity of metals in humans. *Cancer Causes Control* (1997), 8, 371–385
19. Gurrpide, E. et al. Regulation of estrogen receptor levels in endometrial cancer cells. *Prog. Clin. Biol. Res.*, (1984) 142, 145-165.
20. Snow, E.T. A possible role for chromium(III) in genotoxicity. *Environ. Health Perspect.*, (1991), 92, 75–81; Snow, E.T. Effects of chromium on DNA replication in vitro. *Environ. Health Perspect.* (1994), 102, 41–44
21. Zhitkovich, A. et al. Formation of the amino acid-DNA complexes by hexavalent and trivalent chromium in vitro: importance of trivalent chromium and the phosphate group. *Biochemistry*, (1996) 35, 7275–7282

CANCEROGENESI
La cancerogenesi da metalli pesanti

22. Zwellig, L.A. et al. DNA-protein and DNA interstrand cross linking by cis- and trans-platinum(II) diamminedichloride in L1210 mouse leukemia cells and relation to cytotoxicity. *Cancer Res.* (1979), 39, 365–369; Donahue, B.A. et al. Characterization of a DNA damage-recognition protein from mammalian cells that binds specifically to intrastrand d(GpG) and d(ApG) DNA adducts of the anticancer drug cisplatin. *Biochemistry* (1990) 29, 5872–5880
23. Costa, M. Molecular mechanisms of nickel carcinogenesis. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* (1991), 31, 321–337
24. Liu, J. et al. Stress-related gene expression in mice treated with inorganic arsenicals. *Toxicol. Sci.* (2001), 61, 314–320; Hu, Y. et al. Effect of arsenic on transcription factor AP-1 and NF-kappaB DNA binding activity and related gene expression. *Toxicol. Lett.* (2002), 133, 33–45
25. Vega, L. et al. Differential effects of trivalent and pentavalent arsenicals on cell proliferation and cytokine secretion in normal human epidermal keratinocytes. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* (2001), 172, 225–232
26. Zhao, C.Q. et al. Association of arsenic-induced malignant transformation with DNA hypomethylation and aberrant gene expression. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, (1997), 94, 10907–10912
27. Beyersmann D., Hartwig A. Carcinogenic metal compounds: recent insight into molecular and cellular mechanisms *Arch Toxicol* (2008) 82:493–512
28. M. Valko, M. Izakovic, M. Mazur, C.J. Rhodes and J. Telser, Role of oxygen radicals in DNA damage and cancer incidence, *Mol. Cell. Biochem.* (2004), 266; 37–56
29. G. Poli, G. Leonarduzzi, F. Biasi and E. Chiarotto, Oxidative stress and cell signalling, *Curr. Med. Chem.* (2004), 11; pp. 1163–1182
30. Genestra M Oxyl radicals, redox-sensitive signalling cascades and antioxidants *Cell Signal* (2007); 19:1807–1819
31. M. Valko, H. Morris and M.T.D. Cronin, Metals, toxicity and oxidative stress, *Curr. Med. Chem.* 12 (2005), pp. 1161–1208; S.S. Leonard, G.K. Harris and X.L. Shi, Metal-induced oxidative stress and signal transduction, *Free Rad. Biol. Med.* 37 (2004), pp. 1921–1942; S.J. Stohs and D. Bagchi, Oxidative mechanisms in the toxicity of metal-ions, *Free Rad. Biol. Med.* 18 (1995), pp. 321–336
32. B. Halliwell and J.M.C. Gutteridge, Role of free-radicals and catalytic metal-ions in human-disease — an overview, *Meth. Enzymol.* (1990), 186 pp. 1–85; F. Chen, M. Ding, V. Castranova and X.L. Shi, Carcinogenic metals and NF-kappa B activation, *Mol. Cell. Biochem.* (2001), 222 pp. 159–171
33. Valko M., Rhodes C.J., Moncol J., Izakovic M., Mazur M. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer *Chemico-Biological Interactions*, (2006), 160 (1), 1–40
34. S.J. Stohs, D. Bagchi, Oxidative mechanisms in the toxicity of metal-ions, *Free Rad. Biol. Med.* 18 (1995) 321–336; S.S. Leonard, G.K. Harris, X.L. Shi, Metal-induced oxidative stress and signal transduction, *Free Rad. Biol. Med.* 37 (2004) 1921–1942; Valko M. et al Role of oxygen radicals in DNA damage and cancer incidence *Molecular and Cellular Biochemistry*, (2004) 266: 37–56; M. Valko, H. Morris, M.T.D. Cronin, Metals, toxicity and oxidative stress, *Curr. Med. Chem.* 12 (2005) 1161–1208

CANCEROGENESI
La cancerogenesi da metalli pesanti

35. Gilmour, P.S. et al. Free radical activity of industrial fibers: role of iron in oxidative stress and activation of transcription factors. *Environ. Health Perspect.* (1997), 105, 1313–1317; Mossman, B.T. et al. Oxidants and signaling by mitogen-activated protein kinases in lung epithelium. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*, (2006) 34, 666–669
36. Ohshima H., Tatemichi M., Sawa T. Chemical basis of inflammation-induced carcinogenesis *Archives of Biochemistry and Biophysics* (2003) 417 (1), pp. 3-11
37. Bartsch H, Nair J: Chronic inflammation and oxidative stress in the genesis and perpetuation of cancer: role of lipid peroxidation, DNA damage, and repair *Langenbecks Arch Surg* 2006, 391:499-510
38. Ohshima H, Tatemichi M, Sawa T: Chemical basis of inflammation-induced carcinogenesis *Arch Biochem Biophys* 2003, 417:3-11
39. Esterbauer H, Schaur RJ, Zollner H: Chemistry and biochemistry of 4-hydroxynonenal, malonaldehyde and related aldehydes. *Free Radic Biol Med* 1991, 11:81-128
40. Kaltreider RC, Davis AM, Lariviere JP, Hamilton JW Arsenic alters the function of the glucocorticoid receptor as a transcription factor *Environ Health Perspect.* 2001 Mar;109(3):245-51; Davey JC, Bodwell JE, Gosse JA, Hamilton JW Arsenic as an endocrine disruptor: effects of arsenic on estrogen receptor-mediated gene expression in vivo and in cell culture *Toxicol Sci.* 2007 Jul;98(1):75-86
41. Kapaj S, Peterson H, Liber K, Bhattacharya P. Human health effects from chronic arsenic poisoning--a review *J Environ Sci Health A Tox Hazard Subst Environ Eng.* 2006;41(10):2399-428; Hotchkiss AK, Rider CV, Blystone CR, Wilson VS, Hartig PC, Ankley GT, Foster PM, Gray CL, Gray LE. Fifteen years after "Wingspread"--environmental endocrine disruptors and human and wildlife health: where we are today and where we need to go. *Toxicol Sci.* 2008 Oct;105(2):235-59; Diamanti-Kandarakis E, Bourguignon JP, Giudice LC, Hauser R, Prins GS, Soto AM, Zoeller RT, Gore AC. Endocrine-disrupting chemicals: an Endocrine Society scientific statement *Endocr Rev.* 2009 Jun;30(4):293-342
42. Moggs JG, Orphanides G. The role of chromatin in molecular mechanisms of toxicity. *Toxicol Sci* (2004); 80(2):218-24
43. Broday, L., Peng, W., Kuo, M. H., Salnikow, K., Zoroddu, M., and Costa, M. Nickel compounds are novel inhibitors of histone H4 acetylation. *Cancer Res.* (2000). 60, 238–241; Yan, Y., Kluz, T., Zhang, P., Chen, H. B., and Costa, M. Analysis of specific lysine histone H3 and H4 acetylation and methylation status in clones of cells with a gene silenced by nickel exposure. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* (2003). 190, 272–277
44. Salnikow K, Zhitkovich A. Genetic and epigenetic mechanisms in metal carcinogenesis and cocarcinogenesis: nickel, arsenic, and chromium. *Chem Res Toxicol.* 2008 Jan;21(1):28-44
45. Cavigelli M, Li WW, Lin A, Su B, Yoshioka K, Karin M: The tumor promoter arsenite stimulates AP-1 activity by inhibiting a JNK phosphatase. *EMBO J* (1996) 15: 6269–6279; Liu K, Husler J, Ye J, Leonard SS, Cutler D, Chen F, Wang S, Zhang Z, Ding M, Wang L, Shi X: On the mechanism of Cr(VI)-induced carcinogenesis: Dose dependence of uptake and cellular responses. *Mol Cell Biochem* (2001) 222: 221–229
46. Qian Y, Jiang B, Leonard SS, Wang S, Zhang Z, Ye J, Chen F, Wang L, Flynn DC, Shi X: Cr(VI) increases tyrosine phosphorylation through reactive oxygen species-mediated reactions. *Mol Cell Biochem* (2001); 222:199–204

CANCEROGENESI
La cancerogenesi da metalli pesanti

47. Hartwell LH, Kastan MB: Cell cycle control and cancer. *Science* (1994), 266: 1821–1828; Shackelford RE, Kaufmann WK, Paules RS: Cell cycle control, checkpoint mechanisms, and genotoxic stress. *Environ Health Perspect* (1999), 107(suppl 1): 5–24
48. Salnikow K, Costa M. Epigenetic mechanisms of nickel carcinogenesis. *J Environ Pathol Toxicol Oncol* 2000;19:307–18; Poirier LA, Vlasova TI. The prospective role of abnormal methyl metabolism in cadmium toxicity. *Environ Health Perspect* 2002;110 Suppl 5:793–5
49. Cheng RY, Hockman T, Crawford E, Anderson LM, Shiao YH. Epigenetic and gene expression changes related to transgenerational carcinogenesis. *Mol Carcinog* 2004;40:1–11; Shiao YH, Crawford EB, Anderson LM, Patel P, Ko K. Allele-specific germ cell epimutation in the spacer promoter of the 45S ribosomal RNA gene after Cr(III) exposure. *Toxicol Appl Pharmacol* 2005;205:290–96
50. Waalkes MP, Liu J, Ward JM, Diwan BA. Mechanisms underlying arsenic carcinogenesis: hypersensitivity of mice exposed to inorganic arsenic during gestation. *Toxicology* 2004;198:31–8; Waalkes MP, Ward JM, Diwan BA. Induction of tumors of the liver, lung, ovary and adrenal in adult mice after brief maternal gestational exposure to inorganic arsenic: promotional effects of postnatal phorbol ester exposure on hepatic and pulmonary, but not dermal cancers. *Carcinogenesis* 2004;25:133–41

Contaminazioni da Diossina nella Catena Alimentare

Antonio Malorni, Floriana Boscaino, Giuseppe Palmieri*

ABSTRACT

Polychlorinated dibenzo-p-dioxins (PCDDs), polychlorinated dibenzofurans (PCDFs), and polychlorinated biphenyls (PCBs) are generically called dioxins because of their stereochemistry and toxicity, both of which are similar to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (2,3,7,8-TCDD), the most toxic chemical found to date. Dioxins are inadvertently produced as a result of chemical plant accidents and thermal reactions generated by the incineration of municipal solid waste and industrial waste. Food consumption is an important source of dioxins exposure in humans; indeed, dioxins accumulate within the food chain due to their high lipophilicity and stability (primary source of dioxin intake is consumption of animal fat, including milk and milk products). Among the 210 most relevant compounds, 17 have been classified as toxic for humans; however, their correlation with increased incidence of human diseases (cancers and others) is still highly controversial. Starting from a brief overview about the effects of dioxins on human health, we here reported a study about dioxin levels in Buffalo milk and mozzarella cheese samples from Campania region. On this regard, the assessment of dioxin concentrations in mammalian milk can be considered as a reliable marker to define a chemical contamination in a specific geographical area. Despite about 90% of milk and dairies samples presented contamination levels similar or quite lower than those observed in other European countries, detection of slightly higher contamination in remaining 10% of cases (though within the tolerability range) urges to intensify controls among food samples from geographical areas at "environmental risk".

Key words: dioxin contamination, food chain, mammalian milk, mass spectrometry.

INTRODUZIONE

Con il termine «diossine» si fa riferimento ad un insieme di 419 sostanze chimiche policlorurate di natura aromatica che appartengono a tre differenti famiglie con caratteristiche chimiche simili: le PoliCloroDibenzoDiossine (PCDD), i PoliCloroDibenzoFurani (PCDF) e i PoliCloroBifenili (PCB)¹⁻².

La famiglia delle PCDD comprende 75 composti, fra cui il più noto e il più tossico è rappresentato dalla 2,3,7,8-tetraclorodibenzodiossina (o 2,3,7,8-TCDD); quest'ultima ha anche la caratteristica di essere considerata tra le molecole più pericolose prodotte dall'uomo. La famiglia chimica dei PCDF è invece formata da 135 composti, i cui effetti sono identici a quelli della diossina. I PCB sono infine una categoria di 209 composti organici derivati dal bifenile per sostituzione degli atomi d'idrogeno con atomi di cloro (si presentano sotto l'aspetto di oli a bassa viscosità, ma di peso specifico superiore a quello dell'acqua). I PCB sono prodotti dell'industria chimica, a lungo utilizzati nella fabbricazione delle componenti elettriche (plastificanti, adesivi, fluidi dielettrici nei condensatori, trasformatori elettrici). Anche se il loro utilizzo è stato abbandonato, permangono attualmente i problemi legati alla dismissione dei PCB presenti nelle apparecchiature o negli oli minerali degli scorsi decenni. Questi composti sono pertanto ampiamente dispersi nell'ambiente (l'aria in pieno oceano presenta una concentrazione di PCB pari a 0,001 microgrammi/m³). A causa della loro ubiquità, i PCB possono essere riscontrati in quantità estremamente variabili nei campioni di interesse, interferendo quindi nelle analisi degli altri composti (PCDD e PCDF), i quali invece presentano la principale rilevanza dal punto di vista della tossicità per l'uomo¹⁻².

Le diossine sono sottoprodotti dei processi di combustione ed in passato sono state presenti come elementi di sintesi non desiderati nella produzione di DDT (insetticida), 2,4 D (diserbante), 2,4,5 T (defoliante), 2,4,5 TCP (conservante per legno), esaclorofene (disinfettante), PVC (materiale plastico) e di altri composti ancora. Attualmente, la principale fonte di produzione di diossine è rappresentata dalla combustione dei rifiuti sia urbani che ospedalieri; le diossine sono prodotte quando il processo di combustione dei materiali contenenti cloro avviene in difetto di ossigeno e a temperature inferiori a 800°C. Negli impianti di incenerimento sono obbligatoriamente operativi, già da tempo, accorgimenti tecnici che garantiscano la permanenza dei fumi di combustione ad una temperatura non inferiore a 850°C e per una durata sufficientemente lun-

* Antonio Malorni e Floriana Boscaino: Istituto di Scienze dell'Alimentazione - CNR, Via Roma 52, 83100 Avellino;
Giuseppe Palmieri: Istituto di Chimica Biomolecolare - CNR, Traversa La Crucca 3, 07100 Sassari
To whom correspondence should be addressed: Tel. +39 079 2841201/2; Fax +39 079 2841299; e-mail: gpalmieri@yahoo.com

CANCEROGENESI

Contaminazioni da Diossina nella Catena Alimentare

TABELLA 1
PERCENTUALI APPROSSIMATIVE DI
DIOSINE PRODOTTE ANNUALMENTE
IN EUROPA, IN RELAZIONE ALLE
FONTI DI EMISSIONE

Fonte	% per anno
Inceneritori di rifiuti urbani	28
Riscaldamento domestico (legna, carbone, ecc.)	18
Inceneritori di rifiuti ospedalieri	17
Fonderie e combustione industriale	16
Incendi e combustione rifiuti irregolare	11
Trasporto veicolare	2
Altro	8

ga, in modo da garantire la completa distruzione di tutti i prodotti di combustione incompleta, tra cui appunto le diossine (queste ultime vengono anche rimosse mediante sistemi di adsorbimento o ossidazione catalitica). Anche se la produzione totale è pertanto notevolmente ridotta, la combustione dei rifiuti produce ancora attualmente una certa quantità di diossine; un recente studio ha definito che il 70-90% delle diossine prodotte da tale combustione è costituito dai PCDF, circa il 20% è rappresentato dai PCDD, mentre i PCB sono presenti a bassissimi livelli³. In *Tabella 1* sono riportate le principali fonti di emissione di diossine in Europa⁴⁻⁶.

Negli ultimi anni, è stata ottenuta una considerevole riduzione delle emissioni di diossine da fonti industriali ed inceneritori, mentre non si è raggiunto un risultato egualmente soddisfacente per le fonti non-industriali⁶. Alla luce del fatto che le fonti industriali saranno sempre meglio controllate, si può ipotizzare che, nel prossimo futuro, le fonti non industriali avranno un ruolo predominante nell'immissione ambientale di diossine.

Tra i 210 composti più rilevanti (75 PCDD e 135 PCDF), solo 17 sono stati classificati come tossici per l'uomo. La loro pericolosità deriva dalla capacità di persistere e diffondere nell'ambiente nonché dalla tendenza ad accumularsi a livello degli organismi, dai primi gradini della catena alimentare fino all'uomo. La modalità di esposizione più importante è risultata infatti essere quella alimentare (bioaccumulo attraverso la catena alimentare); in genera-

le, più del 90% dell'esposizione complessiva umana alle diossine proviene dagli alimenti di origine animale. Infatti, le diossine sono estremamente lipofile, con spiccata solubilità e stabilità nei tessuti adiposi dei diversi organismi; esse pertanto presentano la caratteristica di concentrarsi, anche migliaia di volte, lungo la catena alimentare (in particolare nei cibi ad alta concentrazione di grassi: burro, oli alimentari, latte, formaggi, carne, eccetera). Poiché il carico di diossine negli animali è direttamente correlato alla contaminazione dei foraggi e mangimi, la riduzione della sua concentrazione nell'uomo deve basarsi sull'attuazione di appropriate misure di prevenzione primaria, partendo dalla identificazione delle principali fonti di emissione sul territorio, passando per il controllo dei materiali che costituiscono i foraggi e mangimi fino ad arrivare ad una maggiore tutela degli animali stessi.

La tetra-cloro-dibenzo-diossina (2,3,7,8-TCDD) è considerata la molecola più tossica tra tutti i possibili composti. Una elevata concentrazione di 2,3,7,8-TCDD nel sangue periferico (intorno ad un migliaio di picogrammi TEQ - vedi Metodi) scatena la cloracne, una particolare eruzione cutanea che può provocare cicatrici permanenti⁷. La 2,3,7,8-TCDD è stata classificata dalla *International Agency for Research on Cancer (IARC)* come un sicuro cancerogeno per gli animali, in quanto capace di alterare i meccanismi che controllano la proliferazione e l'apoptosi cellulare nonché di indurre stress ossidativo (con danno del DNA), favorendo principalmente lo sviluppo di linfomi e tumori epatici (sia per contatto cutaneo che per somministrazione orale o intraperitoneale)⁸. Per quanto riguarda l'effetto della 2,3,7,8-TCDD sulla salute umana, i dati epidemiologici relativi sia all'aumento di incidenza di alcuni tipi di tumori (linfomi non-Hodgkin, sarcomi dei tessuti molli e carcinomi polmonari) che alla correlazione con malattie non neoplastiche (diabete mellito, ischemia cardiaca, malattie respiratorie croniche, tiroiditi e tireopatie) tra coloro che sono stati esposti alla 2,3,7,8-TCDD, prevalentemente dal punto di vista professionale, sono estremamente controversi⁹⁻¹³. Considerando le diverse evidenze, nessun eccesso di morti da cancro, rispetto all'atteso, è stato tuttavia descritto nelle varie coorti di individui con cloracne né alcuna correlazione dose-risposta è stata descritta per l'incidenza di cancro da esposizione alla 2,3,7,8-TCDD⁷. La 2,3,7,8-TCDD è stata classificata dalla IARC come cancerogeno certo (Gruppo I), nella Monografia 69 del 1997⁸. A quella

CANCEROGENESI

Contaminazioni da Diossina nella Catena Alimentare

data, la valutazione poggiava sull'evidenza sufficiente di cancerogenicità nell'animale e sull'evidenza limitata di cancerogenicità nell'uomo. Successivamente, la stessa IARC, nella Monografia 100 del 2009, ha valutato come sufficiente anche l'evidenza della cancerogenicità per l'uomo, con riferimento ai tumori totali¹⁴. Tuttavia, nuovi studi su più ampia scala, che prevedano una migliore omogeneità dei diversi sottogruppi a confronto, potranno stabilire il reale ruolo di tali composti come cancerogeni umani. A testimonianza della continua ricerca di una migliore caratterizzazione del ruolo della 2,3,7,8-TCDD, un recente studio ha indicato un possibile effetto di tale composto nella regolazione della crescita e nello sviluppo riproduttivo degli animali, mediante interferenza con il sistema ipotalamico¹⁵. Nel corso degli ultimi anni, è stato inoltre dimostrato, negli animali e nell'uomo, che la 2,3,7,8-TCDD causa una marcata soppressione della risposta immunitaria (sia cellulare che umorale), attraverso un legame specifico con l'*aryl hydrocarbon receptor* (AhR)¹⁶.

Malgrado tali controversie, è necessario attuare tutte le misure per il controllo della contaminazione e diffusione delle diossine in ciascuna area geografica. A tale proposito, la valutazione della concentrazione di diossine nel latte prodotto dai mammiferi può essere considerata un indice abbastanza affidabile di contaminazione di un territorio. In questo nostro studio, riportiamo l'esperienza condotta nella regione Campania, relativamente alla determinazione del livello di diossine in campioni di latte e mozzarella di bufala.

MATERIALI E METODI

Definizione del rischio di esposizione

Al fine di valutare correttamente il rischio da esposizione alle diossine ed interpretare i risultati delle analisi di campioni contenenti miscele complesse di diossine, è stato introdotto il concetto di fattore di tossicità equivalente (TEQ), mediante il quale la tossicità di ogni singolo campione in esame viene espressa quantitativamente come somma delle tossicità equivalenti dei congeneri, calcolate moltiplicando la concentrazione analitica per un fattore di tossicità relativo alla diossina maggiormente tossica, la tetra-cloro-dibenzo-diossina (2,3,7,8-TCDD). In pratica, il fattore TEQ consente di misurare la tossicità di una miscela di diossine partendo dai contributi relativi dei singoli congeneri. È stato pertanto possibile definire le dosi massi-

me di tossicità da diossine:

- Dose Giornaliera Accettabile (TDI), 1÷4 picogrammi TEQ/giorno x kilogrammo peso corporeo [“4 picogrammi TEQ/giorno x Kg peso corporeo deve essere considerata la dose massima giornaliera tollerabile su base provvisoria, con l'obiettivo di ridurre l'assorbimento giornaliero intorno ad 1 picogrammo TEQ/giorno x Kg peso corporeo” - *Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO), Ginevra 25-29 maggio 1998*];
- Dose Giornaliera Accettabile (TDI) per persona di 70 Kg = 70÷240 pg TEQ (media, 155 pg TEQ)
- Dose Settimanale Ammissibile, 14 picogrammi TEQ x kilogrammo peso corporeo [*Comitato Scientifico per l'Alimentazione Umana (CSAU) dell'Unione Europea (UE), 30 maggio 2001*];
- Dose Settimanale Ammissibile per persona di 70 Kg = 980 pg TEQ
- Dose Tollerabile Mensile, 70 picogrammi TEQ x kilogrammo peso corporeo [*Riunione Congiunta Esperti FAO/WHO sugli Additivi Alimentari, Roma 4-14 giugno 2001*].
- Dose Mensile Tollerabile per persona di 70 Kg = 4.900 pg TEQ

La Dose Giornaliera Tollerabile proposta dal WHO non corrisponde ad una dose sicura (rischio zero), ma è il giusto compromesso tra un rischio aggiuntivo, estremamente basso, e la concentrazione "naturale" nel cibo, nell'acqua, e nell'aria di tali composti che si formano anche a seguito di eventi naturali (ad esempio, gli incendi di boschi).

Metodologia di rilevazione

Da un punto di vista analitico, l'analisi di queste sostanze è molto complessa; in particolare, quella della 2,3,7,8-TCDD è resa fortemente problematica per la presenza nel campione dei 21 restanti possibili isomeri della 2,3,7,8-TCDD e dei vari policloro-bifenili (PCB). Vista l'impossibilità per una completa separazione di tutti i componenti mediante gascromatografia (GC), i campioni sono analizzati in alta risoluzione mediante scansione di ioni selezionati (SIM; Selected Ion Monitoring), come precedentemente descritto dal nostro gruppo¹⁷.

Per le diossine, che includono 7 congeneri tossici dei 75 possibili PCDD, 10 congeneri tossici dei 135 possibili PCDF e 12 congeneri tossici “dioxin like” dei 209 possibili PCB, i metodi ufficiali di analisi, messi a punto dall'EPA¹⁸⁻¹⁹, prevedono l'impiego di una procedura di

CANCEROGENESI

Contaminazioni da Diossina nella Catena Alimentare

analisi quantitativa in alta risoluzione per diluizione isotopica, mediante “high resolution gas chromatography/high resolution mass spectrometry” (HRGC/HRMS), come descritto in precedenza dal nostro gruppo²⁰⁻²¹. In particolare, il metodo consiste essenzialmente di tre fasi: estrazione, frazionamento con purificazione e quantificazione mediante analisi in HRGC/HRMS (Figura 1).

Per quanto riguarda l'estrazione, un'aliquota del liofilizzato viene fortificata con appropriato standard interno (miscela di traccianti isotopicamente marcati - $^{13}\text{C}_{12}$ - contenente almeno un congenere per ciascun gruppo omologo) e sottoposta ad estrazione tramite cromatografia ad adsorbimento su gel di silice, utilizzando miscele di solventi organici. La quantificazione viene effettuata utilizzando uno spettrometro di massa ad alta risoluzione (HRGC/HRMS Autospec Ultima) interfacciato con un gas cromatografo (HP6890). In pratica, 1 μl di estratto è iniettato in modalità splitless ad una temperatura di 280°C, in condizioni gascromatografiche che prevedono: temperatura iniziale di 140°C, rampa termica di 10 °C/min fino a 220°C, seguita da una rampa termica di 28,5 °C/min fino a 260°C ed una ulteriore rampa termica di 12.5 n°C/min fino a 310°C. Come gas *carrier* viene utilizzato He puro per gas cromatografia. Lo spettrometro di massa opera mediante ionizzazione elettronica, che prevede l'utilizzo di *multiple group* SIM e cinque diverse funzioni (una per ogni gruppo di congeneri: tetra-, penta-, esa-, epta- e octa-cloro sostituiti). Ciò permette di determinare gli analiti di interesse a livelli di ppq (parti per quadrilione, 10^{-6} ppm).

La natura molto complessa delle miscele di PCDD, PCDF e PCB rende complicata non solo la preparazione dei campioni e l'analisi finale ma anche la valutazione del rischio. Per facilitare sia la valutazione del rischio sia il controllo dell'esposizione è stato introdotto il concetto di “Fattore di Tossicità Equivalente” (TEF) per tutti i congeneri tossici, che vanno singolarmente dosati mediante HRGC/HRMS²². Le concentrazioni risultanti moltiplicate per i rispettivi TEF e sommate insieme forniscono un valore di tossicità, espresso in unità di tossicità equivalente del WHO (WHO-TEQ), calcolato secondo la seguente equazione:

$$\text{TEQ} = \sum_i (\text{PCDD}_i \times \text{TEF}_i) + \sum_i (\text{PCDF}_i \times \text{TEF}_i) + \sum_i (\text{PCB}_i \times \text{TEF}_i).$$

Risultati e Discussione

Nel corso degli ultimi anni, diversi allarmi sono scattati

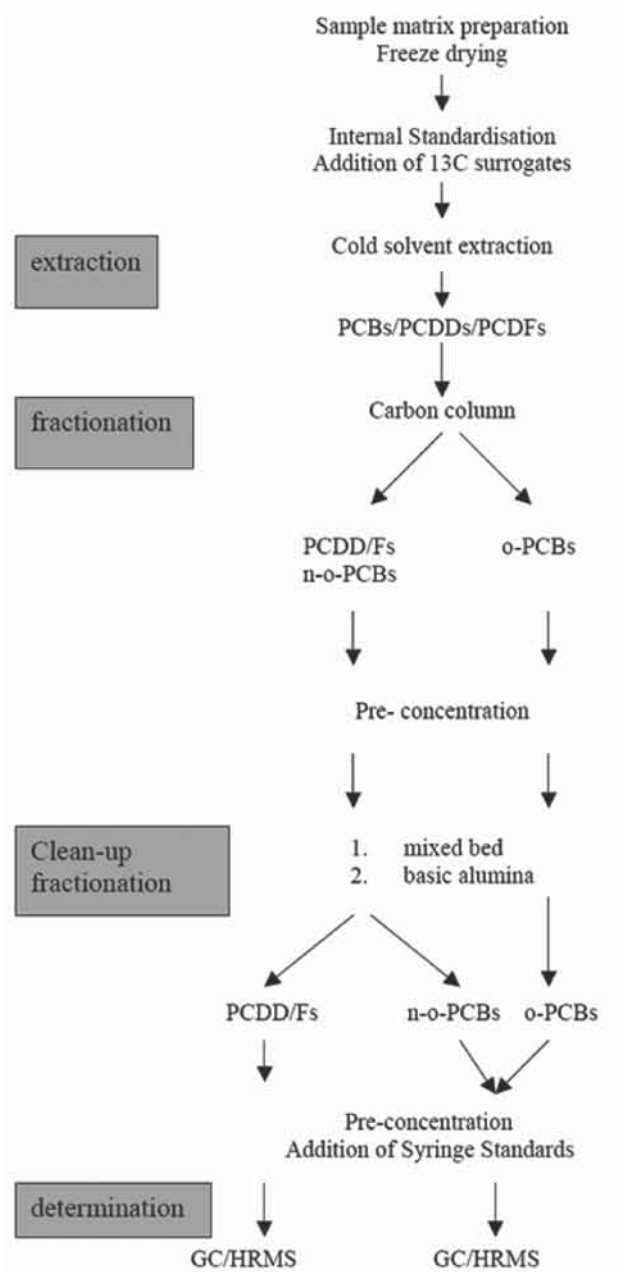


Figura 1 - Schema delle procedure per la determinazione delle diossine. GC, gas-cromatografia; HRMS, spettrometria di massa ad alta risoluzione (high resolution mass spectrometry).

CANCEROGENESI

Contaminazioni da Diossina nella Catena Alimentare

in Campania in relazione ad ipotetiche contaminazioni di diossine. In questa regione, l'emergenza legata allo smaltimento illegale dei rifiuti (congiuntamente agli incendi a cielo aperto dei cumuli di rifiuti non smaltiti) è stata associata ad un aumento di diagnosi di tumori e malformazioni congenite in determinate aree geografiche²³⁻²⁵. In particolare, è stato descritto un aumentato rischio di mortalità da cancro per tutti i tipi di tumori, in entrambi i sessi, e per il carcinoma gastrico e polmonare, per i soli maschi²⁶. Dal punto di vista pratico, le diossine generate dalla combustione si disperdono nell'aria e la loro concentrazione diminuisce quanto più ci si allontana dalla sorgente. Successivamente, queste molecole cadono al suolo; con il tempo, la concentrazione di diossine nel terreno posto sottovento alla sorgente aumenta quindi progressivamente. Un terreno contaminato da diossine resta tale molto a lungo,

in quanto sono trascurabili i fenomeni di decontaminazione naturale. L'erba rappresenta il primo componente della catena alimentare che può venire contaminato dalla diossina (sia per l'incenerimento di rifiuti che per l'uso di pesticidi clorurati). Negli animali erbivori, le diossine, altamente lipofile, sono trasferite dall'erba ai tessuti adiposi, i quali funzionano come "serbatoio" di diossine. In tutti i mammiferi, compreso l'uomo, tali sostanze vengono concentrate nel latte e, quindi, possono essere "prelevate" durante l'allattamento. Bisogna tuttavia sottolineare che il latte materno, benché sia l'alimento più contaminato, è anche il più innocuo in quanto il metabolismo e l'accrescimento rapido dei neonati (con produzione di feci molto grasse) sono tali che le diossine (e in particolare, la 2,3,7,8-TCDD, la cui emivita nell'adulto è di circa 7-11 anni), hanno una emivita nel neonato di poche settimane²⁷

TABELLA 2

VALORI WHO-TEF DEI CONGENERI DI PCDD, PCDF E PCB RISCONTRATI NEI CAMPIONI DI LATTE E MOZZARELLA DI BUFALA CAMPANA

Congeneri PCDD e PCDF	WHO TEF	Congeneri PCB	WHO TEF
2,3,7,8-TCDD	1	IUPAC 77	0.0001
1,2,3,7,8-penta-CDD	1	IUPAC 81	0.0001
1,2,3,4,7,8-esa-CDD	0.1	IUPAC 105	0.0001
1,2,3,6,7,8-esa-CDD	0.1	IUPAC 114	0.0005
1,2,3,7,8,9-esa -CDD	0.1	IUPAC 118	0.0001
1,2,3,4,6,7,8-epta-CDD	0.01	IUPAC 123	0.0001
octa -CDD	0.0001	IUPAC 126	0.1
2,3,7,8-TCDF	0.1	IUPAC 156	0.0005
1,2,3,7,8-penta-CDF	0.05	IUPAC 157	0.0005
2,3,4,7,8-penta-CDF	0.5	IUPAC 167	0.00001
1,2,3,4,7,8-esa-CDF	0.1	IUPAC 169	0.01
1,2,3,6,7,8-esa-CDF	0.1	IUPAC 189	0.0001
1,2,3,7,8,9-esa -CDF	0.1		
2,3,4,6,7,8-esa -CDF	0.1		
1,2,3,4,6,7,8-epta -CDF	0.01		
1,2,3,4,7,8,9-epta -CDF	0.01		
octa -CDF	0.0001		

CANCEROGENESI

Contaminazioni da Diossina nella Catena Alimentare

(si ipotizza che gli effetti delle diossine sui neonati siano legati non a contaminazione del latte materno piuttosto ad esposizione materna nel corso della vita fetale²⁸).

La valutazione della concentrazione di diossine nel latte prodotto dai mammiferi può essere considerato un indice abbastanza affidabile di contaminazione da tali composti (anche se si deve sottolineare che ogni contaminazione va riferita alla zona di provenienza del foraggio per animali). A titolo esemplificativo, uno studio condotto in Francia su latte vaccino ha evidenziato una contaminazione da diossine nei campioni provenienti da allevamenti in cui le mucche si alimentavano su prati posti sottovento ad un vicino inceneritore²⁹. In tale latte, le concentrazioni di diossine erano maggiori di 5 pg TEQ/g di grasso, valore nettamente superiore a quello massimo ammesso dall'UE (3 pg TEQ/g di grasso)³⁰. In *Figura 2*, sono riportati esempi di contaminazione da diossine in campioni di latte vaccino e materno in paesi europei³¹⁻³². Bisogna sottolineare che la quantità di diossine nel latte materno sarà sempre maggiore di quella

nel latte degli altri mammiferi, in quanto l'uomo è al vertice della catena alimentare.

In Campania, il latte di bufala è abbondantemente utilizzato per la preparazione della mozzarella e dei latticini campani (tali prodotti alimentari sono poi distribuiti e consumati a livello nazionale ed internazionale). In una recente esperienza presso l'Istituto di Scienze dell'Alimentazione del CNR di Avellino ed il Laboratorio Diossine e Microinquinanti organici della Stazione Sperimentale per le Industrie delle Essenze e dei Derivati dagli Agrumi di Reggio Calabria, sono state messe a punto le procedure per la determinazione di diossine in campioni di latte e mozzarella di bufala¹⁷.

Sono stati analizzati 64 campioni di mozzarella di bufala campana, 43 campioni di latte di bufala campana, 26 campioni di mozzarella di bufala prodotta al di fuori della Campania (*Tabella 2*). Tutti i 90 campioni di mozzarella di bufala analizzati presentavano valori di concentrazioni di PCDD e PCDF inferiori ai 3 pg TEQ/g di grasso (*Figura 3A*). In particolare: 87% dei campioni presentava valori inferiori a 1 pg/g; 11% di essi, valori compresi tra 1 e 2 pg/g; 2% di essi, valori compresi tra 2 e 3 pg/g. Dei 43 campioni di latte di bufala analizzati, solo 5 campioni (12%) presentavano valori di concentrazioni di PCDD/PCDF superiori ai limiti di legge, comunque inferiori a 5 pg TEQ/g di grasso (*Figura 3B*). Dei rimanenti campioni, 75% di essi presentava valori inferiori a 1 pg/g; 13% di essi, valori compresi tra 1 e 3 pg/g. Il valore medio delle concentrazioni per ciascun congenere di PCDD/PCDF risultava essere inferiore a 1.2 pg TEQ/g di grasso. Malgrado la crisi dello smaltimento dei rifiuti ed il conseguente degrado ambientale del territorio, l'87% della produzione di mozzarella di bufala era pertanto da considerarsi "incontaminata" e la rimanente parte presentava livelli di contaminazione al di sotto delle soglie di tollerabilità stabilite dal WHO.

La valutazione dei campioni di latte e mozzarella di bufala mostrava che la contaminazione da PCB è prevalente rispetto a quella dei PCDD/PCDF. Tuttavia, il profilo delle concentrazioni di PCB era sovrapponibile ai dati di letteratura per i prodotti caseari in Europa, con una prevalenza del contaminante ubiquitario PCB-118. In uno studio dell'Istituto Zooprofilattico Sperimentale del Mezzogiorno di Portici (Napoli), campioni di latte campano presentavano invece una prevalenza dei PCDF³³, suggerendo che la diversa tipologia di mangimi utilizzati nei vari allevamenti sia responsabile della variazione di

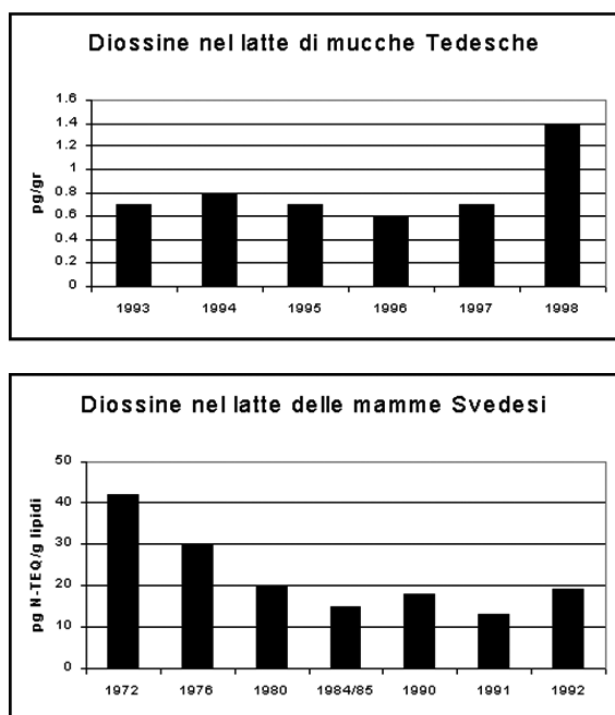


Figura 2 - Esempi di concentrazioni di diossine in campioni di latte vaccino e materno in Germania e Svezia.

CANCEROGENESI
Contaminazioni da Diossina nella Catena Alimentare

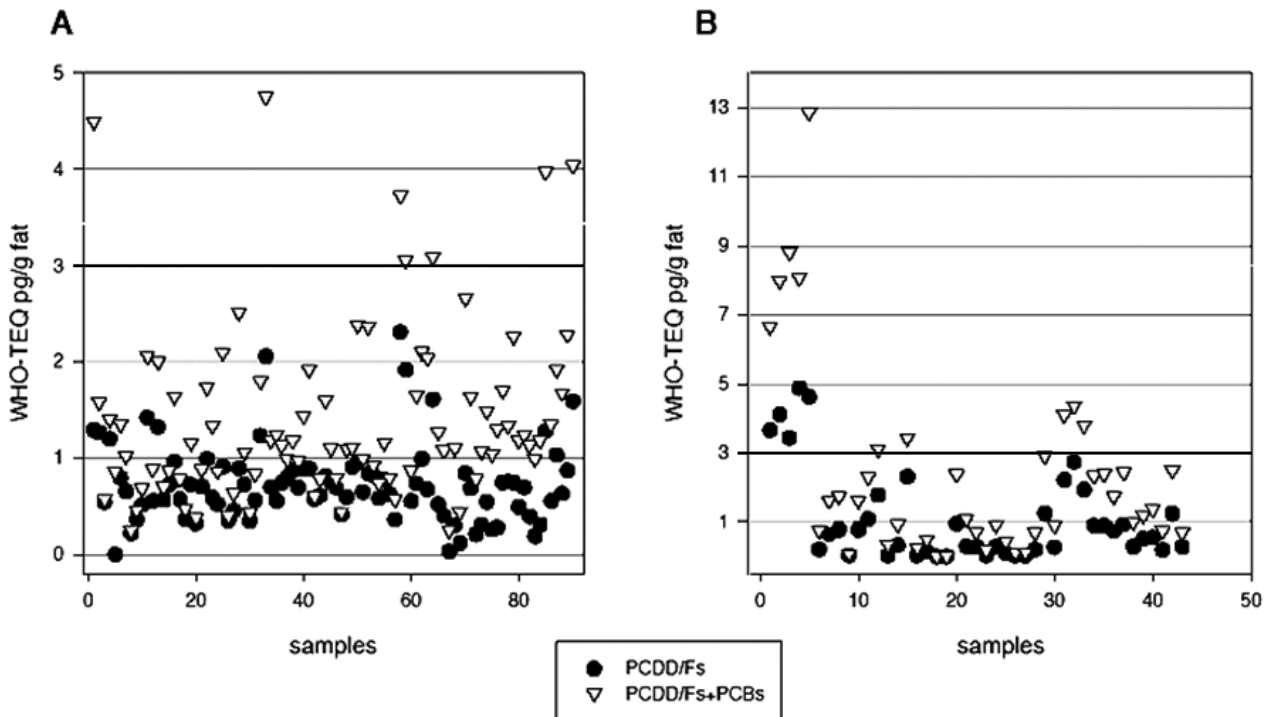


Figura 3 - Livelli di PCDD/PCDF e PCDD/PCDF+PCB, espressi in pg TEQ/g di grasso, in campioni di mozzarella di bufala (A) e latte di bufala (B).

concentrazione di tali composti.

In conclusione, la nostra esperienza può essere considerata un ulteriore contributo per sostenere che deve essere implementato il monitoraggio dei composti organoclorurati sia negli alimenti per l'uomo che nei mangimi per

gli animali nei singoli territori (soprattutto, nelle aree geografiche "a rischio ambientale"), al fine di evitare che i livelli di tali sostanze, non sottoposte a controllo costante, possano superare la soglia di tollerabilità, diventando un rischio per la salute umana.

BIBLIOGRAFIA

1. K. Ballschmitter, R. Bacher. Dioxine VCH. ISBN 3-527-28768-X. 1996
2. www.iss.it/diossina/diossina
3. Shibamoto T, Yasuhara A, Katami T. Dioxin formation from waste incineration. Rev Environ Contam Toxicol.190:1-41, 2007
4. USEPA. 'Locating and Estimating Air Emissions from Sources of Dioxins and Furans', Office of Air Quality Planning and Standards, Research Triangle Park, NC. 1995

CANCEROGENESI
Contaminazioni da Diossina nella Catena Alimentare

5. Her Majesties Inspectorate of Pollution (HMIP). 'A Review of Dioxin Emissions in the UK', Report No. DOE/HMIP/RR/95/004, Department of the Environment. 1995
6. Quaß U, Fermann M, Broker G. The European Dioxin Air Emission Inventory Project-Final Results. *Chemosphere* 54: 1319–1327, 2004
7. Bond GG, McLaren EA, Brenner FE, et al. Incidence of chloracne among chemical workers potentially exposed to chlorinated dioxins. *J Occup Med.*31: 771–774, 1989
8. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Vol 69. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Polychlorinated dibenzo-para-dioxins and polychlorinated dibenzofurans; pp. 1–631, 1997
9. Steenland K, Piacitelli L, Deddens J, et al. Cancer, heart disease, and diabetes in workers exposed to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *J Natl Cancer Inst.* 91:779–786, 1999
10. Bodner KM, Collins JJ, Bloemen LJ, et al. Cancer risk for chemical workers exposed to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Occup Environ Med.* 60: 672–675, 2003
11. Michalek JE, Pavuk M. Diabetes and cancer in veterans of Operation Ranch Hand after adjustment for calendar period, days of spraying, and time spent in Southeast Asia. *J Occup Environ Med.* 50: 330–340, 2008
12. Consonni D, Pesatori AC, Zocchetti C, et al. Mortality in a population exposed to dioxin after the Seveso, Italy, accident in 1976: 25 years of follow-up. *Am J Epidemiol.* 167: 847–858, 2008
13. Steenland K, Bertazzi P, Baccarelli A, et al. Dioxin revisited: developments since the 1997 IARC classification of dioxin as a human carcinogen. *Environ Health Perspect.* 112: 1265–1268, 2004
14. Baan R, Grosse Y, Straif K, Secretan B, El Ghissassi F, Bouvard V, Benbrahim-Tallaa L, Guha N, Freeman C, Galichet L, Cogliano V. A review of human carcinogens - Part F: Chemical agents and related occupations . *Lancet Oncology* 10: 1143-1144, 2009
15. Clements RJ, Lawrence RC, Blank JL. Effects of intrauterine 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin on the development and function of the gonadotrophin releasing hormone neuronal system in the male rat. *Reprod Toxicol.* 28: 38-45, 2009
16. Ridolfi R, Guidoboni M, Ridolfi L. Cancer immunoediting and dioxin-activating aryl hydrocarbon receptor: a missing link in the shift toward tumor immunoescape? *J Nucl Acids Invest.* 1:e6: 24-30, 2010
17. Santelli F, Boscaino F, Cautela D, Castaldo D, Malorni A. Determination of polychlorinated dibenzo-p-dioxins (PCDDs), polychlorinated dibenzo-p-furans (PCDFs) and polychlorinated biphenyls (PCBs) in buffalo milk and mozzarella cheese. *Eur Food Res Technol* 223: 51-56, 2006
18. Method US EPA 1613/94, Tetra- through octa- chlorinated dioxins and furans by isotope dilution HRGC-HRMS
19. Method US EPA 1668, revision A, Chlorinated Biphenyl Congeners in Water, Soil, Sediment, and Tissue by HRGC/HRMS

CANCEROGENESI
Contaminazioni da Diossina nella Catena Alimentare

20. Cozzolino R, Passalacqua S, Salemi S, Garozzo G. Identification of adulteration in water buffalo mozzarella and in ewe cheese by using whey proteins as biomarkers and matrix-assisted laser desorption/ionization mass spectrometry. *J. Mass Spectrom.* 37: 985-991, 2002
21. Cautela D, Castaldo D, Santelli F, et al. Survey of polychlorinated dibenzo-p-dioxins (PCDDs), Polychlorinated Dibenzofurans (PCDFs), polychlorinated biphenyls (PCBs), and mineral components in Italian citrus cold-pressed essential oils. *J Agric Food Chem.* 55: 1627-37, 2007
22. Linee-guida per interventi analitici mirati al rilevamento di PCB, PCDD, e PCDF in prodotti alimentari. Istituto Superiore di Sanità. ISS-XEN-99-2, 1999
23. Senior K, Mazza A. Italian "Triangle of death" linked to waste crisis. *Lancet Oncol.* 5: 525-527, 2004
24. Bianchi F, Comba P, Martuzzi M, et al. Italian "Triangle of death" *Lancet-Oncology* 5:710, 2004
25. Comba P, Bianchi F, Fazzo L, Martina L, Menegozzo M, Minichilli F, Mitis F, Musmeci L, Pizzuti R, Santoro M, Trinca S, Martuzzi M; Health Impact of Waste Management Campania Working Group. Cancer mortality in an area of Campania (Italy) characterized by multiple toxic dumping sites. *Ann N Y Acad Sci.* 1076: 449-61, 2006
26. Martuzzi M, Mitis F, Bianchi F, Minichilli F, Comba P, Fazzo L. Cancer mortality and congenital anomalies in a region of Italy with intense environmental pressure due to waste. *Occup Environ Med.* 66: 725-32, 2009
27. Massart F, Gherarducci G, Marchi B, Saggese G. Chemical Biomarkers of Human Breast Milk Pollution. *Biomark Insights.* 3:159-169, 2008
28. Nishijo M, Tawara K, Nakagawa H, et al. 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin in maternal breast milk and newborn head circumference. *J Expo Sci Environ Epidemiol.* 18: 246-51, 2008
29. Durand B, Dufour B, Vindel E, Fraisse D. A survey of PCDD and PCDF in French long-life half-skimmed drinking milk. *Chemosphere.* 41: 865-869, 2000
30. *European Food Research and Technology* 223: 51-56, 2006
31. Norén K. Contemporary and retrospective investigations of human milk in the trend studies of organochlorine contaminants in Sweden. *Sci Total Environ.* 139-140: 347-355, 1993
32. Malisch R, Bruns-Weller E, Knoll A, et al. Results of an "emergency quality control study" as confirmation of a PCDD/PCDF-contamination of milk and butter samples. *Chemosphere.* 40: 1033-1040, 2000
33. Esposito M, Cavallo S, Serpe FP, D'Ambrosio R, Gallo P, Colarusso G, Pellicanò R, Baldi L, Guarino A, Serpe L. Levels and congener profiles of polychlorinated dibenzo-p-dioxins, polychlorinated dibenzofurans and dioxin-like polychlorinated biphenyls in cow's milk collected in Campania, Italy. *Chemosphere.* 77:1212-6, 2009

Legame Diossina-AHR (Aryl hydrocarbon Receptor) ed Immunosoppressione Tumorale

Ruggero Ridolfi*

ABSTRACT:

The aryl hydrocarbon receptor (AHR), which has the higher affinity of link with Dioxin (TCDD), is a protein best known for its role in immunotoxicity, including thymic involution. The link AHR-TCDD leads to a profound suppression of both humoral and cellular immune responses and several recent reviews provide comprehensive summary of this literature. Immunesuppression condition causes a lack of control in tumor growth and in different other diseases. Dioxin releases, from industrial and waste incinerators, over the last few decades have caused widespread contamination of food that leads an accumulation in fat tissue, due to an “half-life” in men of 7 – 11 years. The continuous and durable activation of AHR can cause a condition of perpetual immunesuppression which facilitates the onset, the growth and the diffusion of tumors, overall in young people. In the cancer immunoediting hypothesis this condition led to shift the balance between immune system and cancer inevitably towards tumor escape.

L'Aryl Hydrocarbon Receptor (AHR), una proteina nota per il suo ruolo di regolatore negativo dell'immunotossicità inclusa una precoce involuzione timica, è il recettore a cui si lega con altissima affinità (10^{-12}) la Diossina. Il legame Diossina-AHR induce una profonda soppressione sia dell'immunità umorale che di quella cellulare come è documentato da ampie recenti review comparse in letteratura. La condizione di immunosoppressione porta ad un'assenza di controllo nei confronti dei tumori e di altre malattie croniche. La Diossina rilasciata nell'ambiente negli ultimi decenni soprattutto da impianti di incenerimento industriale o di rifiuti urbani, finisce inevitabilmente nella catena alimentare accumulandosi nei tessuti adiposi, anche perché nel corpo umano ha un tempo di dimezzamento di 7-11 anni. È ipotizzabile, pertanto, che si determini così una continua e duratura attivazione dell'AHR ed una perpetua condizione di immunosoppressione, che a sua volta può favorire l'insorgenza e la diffusione dei tumori. Nell'ipotesi dell'Immunoediting questa condizione porta ad un continuo sbilanciamento verso l'immuno-escape tumorale.

Sistema Immunitario e Tumori

Le controverse relazioni tra sistema immunitario e cancro, descritte in passato con le teorie della “Immunosorveglianza” e della “Immunostimolazione”, sono state recentemente integrate da GP Dunn in una nuova ipotesi unitaria definita “Immunoediting”. Essa prevede un processo “a tre fasi”: a) Eliminazione del tumore; b) Equilibrio, fra microambiente e tumore; c) Escape: crescita del tumore che evade ed annulla progressivamente la risposta immunitaria¹⁻³. L'interazione fra tumore e sistema immunitario è fortemente influenzata dal microambiente: il tumore nasce e si sviluppa in tessuti cronicamente alterati in cui cause endogene ed esogene creano un ambiente sempre più tollerogenico⁴. Per questo motivo il microambiente tumorale è una importante barriera per le immunoterapie, infatti è molto controllato attraverso una attività coordinata di cellule linfoidi e mieloidi ad azione regolatoria in parallelo ad una attività di immunosoppressione diretta provocata dalle cellule tumorali stesse^{5,6}. La risposta immunitaria antitumorale coinvolge sia l'immunità innata che l'adattativa: la prima gioca un ruolo fondamentale nell'immunosorveglianza iniziale, mentre la seconda entra in gioco nel momento dell'eradicazione di un tumore già sviluppato⁷. Merita una particolare attenzione il ruolo delle Cellule Dendritiche (DC), che appare fondamentale nell'interfaccia tra immunità innata ed adattativa⁸. La loro funzione principale è di presentare l'antigene regolando l'attività della immunità adattativa: a seconda delle condizioni possono dare segnali sia di attivazione citotossica che di tolleranza antigene-specifica⁹. Il microambiente e “segnali di pericolo” (*danger signals*), come per esempio uno stato infiammatorio acuto, influenzano lo stato maturativo delle DC e quindi il tipo di risposta T che ne consegue^{10,11}. La crescita tumorale è inoltre favorita anche dalla presenza di linfociti immunoregolatori (T-Reg), protettori nei confronti di attacchi autoimmuni ed inibitori della citotossicità in generale: sono linfociti CD4+ CD25+ che esprimono il fattore di trascrizione FOXP3 noto per l'attività immunosoppressiva¹². L'aumento di T-Reg esprimenti FOXP3 dapprima nel microambiente tumorale e successivamente

*ISDE – Forlì; Immunotherapy Unit – Istituto Scientifico Romagnolo per lo Studio e la Cura dei Tumori (IRST),
V Maroncelli 40, 47014 Meldola (Forlì) - Italy.
Tel. 0543 739261 - Fax 0543 739249
e-mail: r.ridolfi@irst.emr.it ; ruggero.ridolfi@virgilio.it

te in circolo è riportata ormai in numerose casistiche di pazienti oncologici, correla con il crescere dello stadio di malattia ed è associato a peggiore prognosi¹³. Questi linfociti producono citochine ad attività immunosoppressiva come TGF- β e IL-35, determinando una cascata di eventi che portano ad una immunosoppressione generalizzata della gran parte delle cellule che infiltrano il tumore¹⁴. Si possono trovare, inoltre, macrofagi (cellule soppressorie di derivazione mieloidale) che agiscono attraverso enzimi coinvolti nel metabolismo dell'arginina e nella sintesi di ossido nitrico (NOS)¹⁵. Tutte le condizioni sopradescritte sono favorevoli alla crescita tumorale e la possibilità di evasione nei confronti del sistema immunitario. Si aggiunge a questo la produzione tumorale di citochine immunosoppressive come IL-10, TGF- β , e VEGF, quella di microvescicole che trasportano molecole inibitorie¹⁶, di proteine immunosoppressive come indoleammine 2,3-dioxygenase (IDO)¹⁷ e di recettori, quali PD-L1, FAS-L e TRAIL, capaci di indurre apoptosi dei linfociti T infiltranti il tumore¹⁸.

Aryl Hydrocarbon Receptor (AHR) e Diossina

Da alcuni anni gli Immunologi hanno evidenziato come il segnale regolatore delle T-Reg sia l'aryl hydrocarbon receptor (AHR), una proteina con funzioni filogenetiche antiche, tanto che la si ritrova in specie inferiori fino alla *Drosophila* e studiata per circa 30 anni come recettore di contaminanti ambientali, in particolare delle Diossine, (TCDD)¹⁹. Anche se questo recettore è noto da molti anni, la sua funzione immunosoppressiva è stata evidenziata solo di recente, e tale attività è indotta proprio dai ligandi, come la TCDD²⁰. AHR è espresso nelle cellule del midollo osseo ed il suo legame con la TCDD induce una importante immunosoppressione sia dell'immunità umorale che cellulare²¹; ed anche se TCDD-AHR sopprime i linfociti B CD40L+, restano le cellule T il bersaglio principale²². L'attivazione di AHR, indotta da TCDD, determina una precoce involuzione timica con conseguente perdita di timociti, arresto della loro proliferazione e migrazione prematura delle cellule T progenitrici. All'involuzione timica si associa una iperespressione di FAS-L nelle cellule stromali del timo, che induce apoptosi nei linfociti T, dotati costitutivamente del recettore FAS-R^{23,24}.

Il legame AHR-Diossina impatta pesantemente anche sul fenotipo delle DC, sul loro funzionamento e sul loro numero, determinandone una attivazione precoce, breve

e fugace ed un altrettanto rapido esaurimento funzionale²⁵. Anche se all'inizio il legame AHR-TCDD aumenta l'espressione di alcune molecole di maturazione e attivazione delle DC, ed una maggior produzione di IL-12, il rapido esaurimento delle DC stesse, i loro segnali inefficaci ed il loro rapido declino numerico e funzionale negli organi linfoidi come la milza, per aumentata apoptosi, spiegano l'effetto finale di induzione di anergia e tolleranza provocata dal legame AHR-Diossina²⁶.

Un altro target importante di AHR attivato sono i linfociti T-reg: sotto stimolo AHR si esalta la differenziazione e lo sviluppo dei T-reg ed anche quella dei linfociti T-helper che producono IL-17 (Th17 cells)^{27,28}. Queste due popolazioni di cellule immunoregatorie sono coinvolte nel delicato bilancio che ci deve essere fra una risposta immunitaria efficace senza che si sviluppi autoimmunità. Il potente legame AHR-TCDD, invece, è in grado di indurre oltre alla generazione di Th17 anche la proliferazione ed attivazione delle T-reg, al contrario dei ligandi naturali²⁹. Sotto stimolo Diossina-AHR le T-Reg giungono a produrre TGF- β fino a 13 volte in più rispetto ai controlli e nell'ambiente immunosoppressivo che si crea, direttamente ed indirettamente, anche le DC sono avviate energicamente sul versante tollerogenico o anergico, con inibizione del controllo della malattia neoplastica ed esaltazione delle manifestazioni autoimmuni e allergiche³⁰.

Altre evidenze epidemiologiche, infatti, sostengono ancora di più l'idea che l'esposizione a ligandi esogeni agonisti di AHR possa causare gravi alterazioni nello sviluppo del sistema immunitario³¹.

Una esperienza del tutto particolare è la tragica esperienza di Seveso, che ha consentito di valutare parametri e riscontri sia nel momento della gravissima contaminazione acuta da Diossina avvenuta nel 1976 e di monitorare riscontri ed effetti anche a distanza di 20 e più anni dall'intossicazione. Da un lato sono stati confermati i dati di cancerogenicità della molecola con un aumento di tutti i tumori fra la popolazione maschile più esposta rispetto alla meno esposta (RR = 1,3), con particolare riguardo per il cancro del retto (RR = 2,4), per quello del polmone (RR = 1,3) ed un eccesso di tumori linfopietici registrato in entrambi i sessi (RR = 1,7): Linfoma di Hodgkin (RR = 4,9), Non-Hodgkin (RR = 2,8) e Leucemia Mieloidale (RR = 3,8)³². Dall'altro sono state condotte verifiche a distanza di 20 anni su soggetti fortemente esposti e "sani". Ne è

emerso un aumento di linfociti circolanti con traslocazione t(14;18) indicante un elevato rischio di linfoma ed una riduzione dell'espressione dell'AHR in cellule non stimolate, che correla coi livelli plasmatici di TCDD³³. Questo dato, secondo gli Autori, potrebbe significare che l'esposizione a lungo termine della Diossina finisce con l'alterare la regolazione del pathway dell'AHR, senza però che questo possa farci capire al momento quanto esso influisca sulla pur certa cancerogenicità della TCDD³⁴. Indagini più dirette sul sistema immunitario, sempre a 20 anni dall'incidente, ci dicono che non si osservano effetti significativi sulla funzionalità ipofisaria, mentre è stata riscontrata una forte relazione inversa, nel plasma, fra IgG ed aumentati livelli di TCDD^{35,36}.

Più recentemente, al di fuori dell'esperienza di Seveso, si è visto che aumentati livelli di diossine nel latte materno e nel cordone ombelicale correlano con aumentate infezioni delle vie respiratorie nell'infanzia e con una ridotta risposta anticorpale ai vaccini nei bambini³⁸. Una minor funzionalità polmonare, con aumentata congestione da infiltrazione neutrofila è stata associata ad una esposizione peri-natale alle diossine³⁹.

È evidente che i danni che derivano dalla grave alterazione immunitaria causata dal legame Diossina-AHR non riguardano solo la sfera Oncologica, ma che questa è probabilmente rappresenta la punta di un iceberg, particolarmente inquietante, di un grave dissesto del controllo immunitario dell'organismo con tutte le sue possibili implicazioni, soprattutto se avviene nei primi anni di vita.

La Diossina

Con il nome Diossine sono comprese le molecole della famiglia degli organoclorati: di queste la più nota e studiata è la 2, 3, 7, 8 tetrachlorodibenzo-p-dioxin TCDD (diossina di Seveso), che è presa come riferimento "base" nella lista dei cancerogeni di classe I della IARC⁴⁰. Queste sostanze, presenti in natura solo per emissioni vulcaniche o per incendi di foreste, sono state ampiamente diffuse nell'ambiente negli ultimi decenni per colpa dell'uomo^{19,41}. Le emissioni di Diossine-simili prodotte annualmente dalle fonti industriali e civili registrate dall'Inventario Nazionale delle Emissioni sono dell'ordine di 320 gr/anno⁴². I dati della "European Dioxin Inventory" indicano come nel 2005 la fonte di maggiore emissione di diossine per l'Italia sia l'incenerimento industriale o dei rifiuti (64%

del totale)⁴³. Le diossine, estremamente stabili, finiscono inevitabilmente nella catena alimentare⁴⁴. Secondo l'OMS la dose considerata tollerabile in Europa nel cibo è di 2 picogrammi/kg/die, ma è evidente che questo "limite" non tutela nei confronti di un possibile accumulo nell'organismo, dato che il loro tempo di dimezzamento nel corpo umano è di ben 7-11 anni. L'accumulo maggiore avviene nei tessuti adiposi e di conseguenza nel latte⁴⁵. La Diossina ha un'altissima affinità per il recettore AHR, a cui si lega, attivandolo^{19,46}. Se, dunque, un organismo accumula Diossina, e lo fa soprattutto nei primi anni di vita, ha praticamente il recettore AHR perennemente attivato e quindi ha una pressione immunosoppressiva continua e pressoché ininterrotta.

Discussione e Conclusioni

Nell'ipotesi del cancer immunoediting le fasi dell'immunosorveglianza e, se vogliamo, anche quella dell'equilibrium dovrebbero proteggerci dalla crescita tumorale e sembrano, invece, essere sempre meno efficaci col passare degli anni, visto il continuo aumentare dell'incidenza tumorale soprattutto nelle giovani generazioni⁴⁷. Ora abbiamo l'evidenza che una sostanza esterna, che l'uomo ha maldestramente diffuso nell'ambiente dove era fino a due secoli fa praticamente inesistente (tranne che per emissioni vulcaniche o incendi di foreste), è l'attivatrice di una importante funzione di disregolazione del nostro sistema immunitario^{30,48}. Iniziamo ad intravedere come tramite una cascata di citochine immunosoppressive l'attivazione di AHR da parte di TCDD apra la strada verso una perversa alleanza per la insorgenza, la crescita e la diffusione del cancro.

L'esposizione alla Diossina, che ritroviamo nell'ambiente soprattutto a causa degli impianti di incenerimento^{42,43}, ha un'altissima affinità con il recettore e, data la lunghissima persistenza nell'organismo non può che provocare effetti a lungo termine con una profonda soppressione immunitaria. Riprendendo l'ipotesi dell'Immunoediting, la forte e continua stimolazione della Diossina sul recettore AHR sembra essere in grado di accelerare lo spostamento verso le fasi di evoluzione successiva, provocando una Elimination inefficace, un Equilibrium poco stabile ed una condizione importante e duratura di Escape tumorale (Tab. 1)⁴⁹. Questa pressione, probabilmente tanto più forte e dannosa quanto più durerà l'accumulo, fa fortemente temere per le giovani generazioni che forse stanno vivendo, da circa

CANCEROGENESI

Legame Diossina-AHR (Aryl hydrocarbon Receptor) ed Immunosoppressione Tumorale

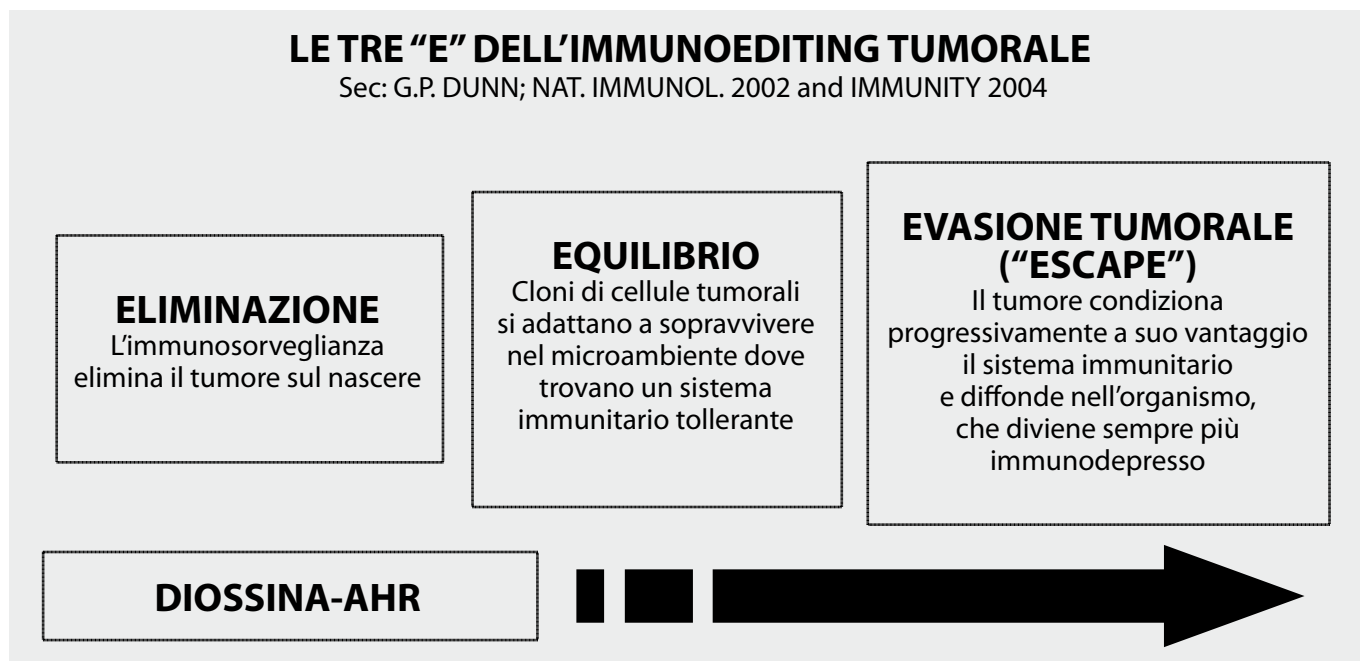


Tabella 1: Il legame Diossina-AHR agisce in tutte le fasi favorendo lo spostamento verso l'Immunosoppressione Tumorale

30-40 anni, in questa condizione fino dai primi momenti della loro esistenza. L'aumento del 2% annuo di incidenza dei tumori dell'infanzia registrato negli ultimi 10 anni in Italia, quello di leucemie, linfomi e sarcomi in giovane età ed l'aumento dell'1% annuo di incidenza dei tumori della mammella nell'età da 0 a 44 anni (1998-2005), potrebbero non essere estranei ai meccanismi sopradescritti^{50,51}. Per di più occorre segnalare come l'attività del recettore AHR in epoca fetale fa temere che le predisposizioni immunosoppressive possano generarsi già nell'utero materno, se non addirittura nelle cellule gonadiche dei genitori, per una cancerogenesi transgenerazionale^{52,53}.

In conclusione, il nostro sistema immunitario potrebbe essere in grado di proteggerci dall'insorgenza e dalla crescita e diffusione dei tumori, ma trova nel microambiente alterato da elementi di immunosoppressione, un alleato del cancro difficilmente superabile.

Sembra giunto il momento di considerare decisamente un cambiamento di strategia nella lotta contro il cancro. Se, da un lato, non possiamo tralasciare le terapie anche costose ed il ricorso alla diagnosi precoce ed agli screening, ci sono, d'altra parte, dati inoppugnabili che ci devono far ritenere prioritaria la battaglia sul versante della Prevenzione Primaria⁵⁴. Si stanno trovando gli anelli mancanti che spiegano come l'inquinamento ambientale sia direttamente implicato nel divenire della nostra stessa esistenza e ne determini lo stato di salute o di progressiva impotenza contro malattie degenerative gravi. Forse questi condizionamenti si prefigurano addirittura prima della nascita e, comunque, saranno soprattutto le nuove generazioni a pagarne le conseguenze. È giunta l'ora di ridurre ed eliminare le fonti di emissione degli inquinanti che causano le premesse del danno; è il momento di investire anche nella Prevenzione Primaria⁵⁵.

BIBLIOGRAFIA

1. Ichim CV: Revisiting immunosurveillance and immunostimulation: implications for cancer immunotherapy. *J Transl Med*, 3: 8; 2005
2. Dunn, G.P., Bruce, A.T., Ikeda, H., Old, L.J. e Schreiber, R.D. Cancer immunoediting: from immunosurveillance to tumor escape. *Nat. Immunol.* 3: 991. 2002
3. Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD: The immunobiology of cancer immunosurveillance and immunoediting. *Immunity*, 21:137-148. 2004
4. Koebel CM, Vermi W, Swann JB, Zerafa N, Rodig SJ, Old LJ, Smyth MJ, Schreiber RD: Adaptive immunity maintains occult cancer in an equilibrium state. *Nature* , 450: 903-907. 2007
5. Ferrone S, Whiteside TL. Tumor microenvironment and immune escape. *Surg Oncol Clin N Am.*;16(4):755-74, viii. 2007
6. Whiteside TL. The tumor microenvironment and its role in promoting tumor growth. *Oncogene.* 9;27(45):5904-12; 2008
7. Terabe, M., Berzofsky, J.A., Immunoregulatory T cells in tumor immunity. *Curr. Opin. Immunol.*16, 157-162. 2004
8. Banchereau, J., Steinman, R.M.,. Dendritic cells and the control of immunity. *Nature.* 392, 245-252. 1998
9. Lanzavecchia, A., Sallusto, F., Regulation of T cell immunity by dendritic cells. *Cell.* 106, 263-266. 2001
10. Serafini P, Borrello I, Bronte V. Myeloid suppressor cells in cancer: recruitment, phenotype, properties, and mechanisms of immune suppression. *Semin Cancer Biol.*;16(1):53-65. 2006
11. Filipazzi P, Valenti R, Huber V, Pilla L, Canese P, Iero M, Castelli C, Mariani L, Parmiani G, Rivoltini L. Identification of a new subset of myeloid suppressor cells in peripheral blood of melanoma patients with modulation by a granulocyte-macrophage colony-stimulation factor-based antitumor vaccine. *J Clin Oncol.* ;25(18):2546-53; 2007
12. Yamazaki, S., Iyoda, T., Tarbell, K., Olson, K., Velinzon, K., Inaba, K., Steinman, R.M., Direct expansion of functional CD25+CD4+ regulatory T cells by antigen-processing dendritic cells. *J. Exp. Med.*. 198, 235-247. 2004
13. Viguiet M, Lemaître F, Verola O, Cho MS, Gorochoff G, Dubertret L, Bachelez H, Kourilsky P, Ferradini L. Foxp3 expressing CD4+CD25(high) regulatory T cells are overrepresented in human metastatic melanoma lymph nodes and inhibit the function of infiltrating T cells. *J Immunol.*;173(2):1444-53; 2004
14. Collison LW, Workman CJ, Kuo TT, Boyd K, Wang Y, Vignali KM, Cross R, Sehy D, Blumberg RS, Vignali DA. The inhibitory cytokine IL-35 contributes to regulatory T-cell function. *Nature.*;450(7169):566-9. 2007
15. Sica A, Bronte V. Altered macrophage differentiation and immune dysfunction in tumor development. *J Clin Invest.*;117(5):1155-66; 2007

CANCEROGENESI

Legame Diossina-AHR (Aryl hydrocarbon Receptor) ed Immunosoppressione Tumorale

16. Whiteside, T.L., Rabinowich, H., The role of Fas/FasL in immuno-suppression induced by human tumors. *Cancer Immunol. Immuno-ther.* 46, 175-184. 1998
17. Munn DH, Mellor AL. Indoleamine 2,3-dioxygenase and tumor-induced tolerance. *J Clin Invest.*;117(5):1147-54. 2007
18. Butte MJ, Peña-Cruz V, Kim MJ, Freeman GJ, Sharpe AH Interaction of human PD-L1 and B7-1. *Mol Immunol*; 45(13):3567-72. 2008
19. Stevens EA, Mezrich JD, Bradfield CA. The aryl hydrocarbon receptor: a perspective on potential roles in the immune system. *Immunology.*;127(3):299-311. Review. 2009
20. N.I. Kerkvliet, Recent advances in understanding the mechanisms of TCDD immunotoxicity, *Int Immunopharmacol* 2. 277–291. 2002
21. B.A. Vorderstrasse, L.B. Stepan, A.E. Silverstone and N.I. Kerkvliet, Aryl hydrocarbon receptor-deficient mice generate normal immune responses to model antigens and are resistant to TCDD-induced immune suppression, *Toxicol Appl Pharmacol* 171 157–164. 2001
22. Ito T, Inouye K, Fujimaki H, Tohyama C, Nohara K. Mechanism of TCDD-induced suppression of antibody production: effect on T cell-derived cytokine production in the primary immune reaction of mice. *Toxicol Sci*; 70:46–54. 2002
23. Laiosa MD, Wyman A, Murante FG, Fiore NC, Staples JE, Gasiewicz TA, Silverstone AE. Cell proliferation arrest within intrathymic lymphocyte progenitor cells causes thymic atrophy mediated by the aryl hydrocarbon receptor. *J Immunol*; 171:4582–91. 2003
24. McMillan BJ, McMillan SN, Glover E, Bradfield CA. 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin induces premature activation of the KLF2 regulon during thymocyte development. *J Biol Chem*; 282:12590–7. 2007
25. B.A.Vorderstrasse, E.A.Dearstyne and N.I.Kerkvliet, Influence of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin on the antigen-presenting activity of dendritic cells, *Toxicol Sci* 72. 103–112; 2003
26. J.A. Lee, J.A. Hwang, H.N. Sung, C.H. Jeon, B.C. Gill and H.J. Youn et al., 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin modulates functional differentiation of mouse bone marrow-derived dendritic cells: Downregulation of RelB by 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin, *Toxicol Lett* 173. 31–40; 2007
27. C.J. Funatake, N.B. Marshall, L.B. Stepan, D.V. Mourich and N.I. Kerkvliet, Cutting edge: activation of the aryl hydrocarbon receptor by 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin generates a population of CD4⁺ CD25⁺ cells with characteristics of regulatory T cells, *J Immunol* 175. 4184–4188. 2005
28. M. Veldhoen, K. Hirota, A.M. Westendorf, J. Buer, L. Dumoutier and J.C. Renauld et al., The aryl hydrocarbon receptor links TH17-cell-mediated autoimmunity to environmental toxins, *Nature* 453. 106–109; 2008
29. F.J. Quintana, A.S. Basso, A.H. Iglesias, T. Korn, M.F. Farez and E. Bettelli et al., Control of T(reg) and T(H)17 cell differentiation by the aryl hydrocarbon receptor, *Nature* 453. 65–71; 2008

CANCEROGENESI

Legame Diossina-AHR (Aryl hydrocarbon Receptor) ed Immunosoppressione Tumorale

30. Esser C, Rannug A, Stockinger B. The aryl hydrocarbon receptor in immunity. *Trends Immunol.*;30(9):447-54. 2009
31. Stockinger B. Beyond toxicity: aryl hydrocarbon receptor-mediated functions in the immune system. *J Biol.*; 8(7):61. 2009
32. Bertazzi PA, Consonni D, Bachetti S, Rubagotti M, Baccarelli A, Zocchetti C, Pesatori AC. Health effects of dioxin exposure: a 20-year mortality study. *Am J Epidemiol.* 2001 Jun 1;153(11):1031-44. Review
33. Baccarelli A, Hirt C, Pesatori AC, Consonni D, Patterson DG Jr, Bertazzi PA, Dölken G, Landi MT. t(14;18) translocations in lymphocytes of healthy dioxin-exposed individuals from Seveso, Italy. *Carcinogenesis.* 2006 Oct;27(10):2001-7. Epub 2006 Mar 16
34. Landi MT, Bertazzi PA, Baccarelli A, Consonni D, Masten S, Lucier G, Mocarelli P, Needham L, Caporaso N, Grassman J. TCDD-mediated alterations in the AhR-dependent pathway in Seveso, Italy, 20 years after the accident. *Carcinogenesis.* 2003 Apr;24(4):673-80
35. Pesatori AC, Baccarelli A, Consonni D, Lania A, Beck-Peccoz P, Bertazzi PA, Spada A. Aryl hydrocarbon receptor-interacting protein and pituitary adenomas: a population-based study on subjects exposed to dioxin after the Seveso, Italy, accident. *Eur J Endocrinol.* 2008 Dec;159(6):699-703. Epub 2008 Sep 11
36. Baccarelli A, Mocarelli P, Patterson DG Jr, Bonzini M, Pesatori AC, Caporaso N, Landi MT. Immunologic effects of dioxin: new results from Seveso and comparison with other studies. *Environ Health Perspect.* 2002 Dec;110(12):1169-73. Review
37. Baccarelli A, Pesatori AC, Masten SA, Patterson DG Jr, Needham LL, Mocarelli P, Caporaso NE, Consonni D, Grassman JA, Bertazzi PA, Landi MT. Aryl-hydrocarbon receptor-dependent pathway and toxic effects of TCDD in humans: a population-based study in Seveso, Italy. *Toxicol Lett.* 2004 Apr 1;149(1-3):287-93
38. Dallaire F, Dewailly E, Muckle G, Vizena C, Jacobson S, Jacobson J, Ayotte P. Acute infections and environmental exposure to organochlorines in Inuit infants from Nunavik. *Environ. Health Perspect.* 112:1359–1364. 2004
39. ten Tusscher T, de Weerd J, Roos C, Griffioen R, De Jongh F, Westra M, van der Slikk J, Oosting J, Olie K, Koppe J. Decreased lung function associated with perinatal exposure to Dutch background levels of dioxins. *Acta Paediatr.* 90:1292–1298. 2001
40. Tomatis L.: The IARC monographs program: changing attitudes towards public health. *Int J Occup Environ Health.*;8(2):144-52. 2002
41. Steenland K, Bertazzi P et al “Dioxin revisited: developments since the 1997 IARC classification of dioxin as a human carcinogen.” *Environ. Health Perspect.*; 112: 1265-1268; 2004
42. Viviano G. Settimo G. De Stefanis P. Marsili G. “Municipal Solid Waste Incineration: the Italian Situation” Scientific Symposium. International Meeting on health and environment: challenges for the future. Istituto Superiore di Sanità. Rome, December 9-11: Abstr.09/C12 pag 146 , 2009

CANCEROGENESI

Legame Diossina-AHR (Aryl hydrocarbon Receptor) ed Immunosoppressione Tumorale

43. Thompson J, Anthony H: "The Health Effects of Waste Incinerators" 4th Report of the British Society for Ecological Medicine Second Edition, 19-21; 2008
44. Schecter A, Gasiewicz T. Health hazard assessment of chlorinated dioxins and dibenzofurans contained in human milk. *Chemosphere*; 16:2147-54; 1987
45. Schecter A, Startin J, Wright C et al. Congener-specific levels of dioxins and dibenzofurans in US food and estimated daily dioxin toxic equivalent intake. *Env Health Perspect*; 102: 962-966; 1994
46. Schecter A, Birnbaum L, Ryan JJ, Constable JD. "Dioxins: an overview". *Environ Res.*;101(3):419-28. Review. 2006
47. Belpomme D et al. The growing incidence of cancer: role of lifestyle and screening detection, *Int. J. of Oncology* 30:1037-1049, 2007
48. Clapp RW, Jacobs MM, Loechler EL Environmental and occupational causes of cancer: new evidence 2005-2007. *Rev Environ Health.*; (Links Boston University School of Public Health, Boston, MA 02118, USA. richard.clapp@gmail.com) 23(1):1-37; 2008
49. Ridolfi R, Guidoboni M, Ridolfi L. Cancer immunoediting and dioxin-activating aryl hydrocarbon receptor: a missing link in the shift toward tumor immunoescape? *Journal of Nucleic Acids Investigation* 2010; 1:e6; 24-30
50. AIRTUM Working Group - Tumori infantili. Incidenza, sopravvivenza, andamenti temporali *Epidemiologia & Prevenzione* 2008; 32(3) Suppl 2: 1-112 2008
51. AIRTUM Working Group: "New incidence mortality data 2003-2205" *Epidemiol. E Prevenz.* 33 (Suppl 2), 2009
52. Tomatis L, Narod S, Yamasaki H.: Transgeneration transmission of carcinogenic risk. *Carcinogenesis.*;13(2):145-51. Review. 1992
53. Pacchierotti F, et al; Evaluation of aneugenic effects of bisphenol A in somatic and germ cells of the mouse. *Mutat Res.* 12;651(1-2):64-70. 2008
54. Epstein SS; "The politics of cancer" *JAMA*; 26;284(4):442 ; 2000
55. Tomatis L, Huff J. Evolution of cancer etiology and primary prevention. *Environ Health Perspect.*;109(10):A458-60. 2001

Il ruolo dei microRNA

Muller Fabbri, M.D.*

ABSTRACT

I microRNA (miRNA) sono RNA non codificanti proteine, con funzione di regolatori dell'espressione genica. Una robusta letteratura scientifica ha chiaramente documentato il loro coinvolgimento nel processo di cancerogenesi umana. Infatti, i miRNA sono espressi in maniera aberrante in quasi tutti i tipi di tumore, rispetto alla controparte tissutale normale. Questo articolo riassume quali miRNA agiscono prevalentemente da oncogeni o da oncosoppressori, tratta della relazione miRNA-epigenetica del cancro ed esamina le basi molecolari del loro coinvolgimento nella cancerogenesi umana.

ABSTRACT

MicroRNAs (miRNAs) are non-coding RNAs with gene regulatory functions. Several studies have documented their aberrant expression in almost all human tumors with respect to the normal tissue counterpart, claiming for a role for miRNAs in human cancerogenesis. This paper describes the better characterized miRNAs which act as tumor-suppressor genes or as oncogenes, clarifies their relationship with epigenetics and explains the molecular bases of their implications in human cancerogenesis.

Parole-chiave: microRNA, gene oncosoppressore, oncogene.

INTRODUZIONE

I miRNA sono RNA non codificanti che regolano l'espressione genica. Sono coinvolti in numerosi processi biologici, che vanno dallo sviluppo, differenziazione, apoptosi e proliferazione cellulare, alla senescenza e al metabolismo^{1,2}. La biogenesi dei miRNA è schematizzata nella *Figura 1*. Nella maggior parte dei casi i miRNA inibiscono l'espressione dei loro geni target, anche se recentemente è stato dimostrato che in alcuni casi sono capaci di favorire la traduzione dei loro RNA messaggeri (mRNA) target in proteine³. Ogni miRNA ha come bersaglio centinaia di mRNA diversi e, di converso, un singolo mRNA può essere bersagliato da molti diversi miRNA. L'avvento di metodiche "high throughput" (cioè capaci di fornire contemporaneamente l'espressione di molti miRNA o mRNA da uno stesso cam-

pione biologico), ha permesso di dimostrare che il miRNoma (definito come la totalità dei miRNA espressi in uno specifico genoma) differisce in cellule tumorali, rispetto alle cellule normali^{4,5}.

I miRNA sono geni cancro-correlati

La prima evidenza di una correlazione tra cancro e miRNA è emersa dalla dimostrazione che i miRNA sono frequentemente localizzati in regioni genomiche cancro-associate (cancer associated genomic regions o CAGR)⁶. Le CAGR includono siti fragili (FRA), cioè aree del genoma dove sono frequentemente localizzati geni oncosoppressori (OS), e regioni frequentemente soggette a delezione, amplificazione, perdita di eterozigosi (LOH) e traslocazione. Dopo aver identificato la localizzazione cromosomica di 186 miRNA e confrontato tale mappatura con quella di alterazioni genetiche non casuali, precedentemente identificate, Calin et al. ha trovato che il 52.5% dei miRNA sono localizzati in CAGR, 19% all'interno o in prossimità di FRA, e circa 43% in regioni di LOH o soggette ad amplificazione genica⁶. Va osservato che alcuni miRNA (come miR-29a e miR-29b-1) sono localizzati in FRA (specificamente FRA7H) nei quali non è presente alcun gene OS noto, tra i geni codificanti proteine. Questo dato suggerisce che questi due miRNA (ma si potrebbero includere molti altri esempi di questo tipo) potrebbero essi stessi avere una funzione da gene OS. Da questo primo lavoro ne sono derivati molti altri, che hanno mostrato come il miRNoma è alterato praticamente in tutte le neoplasie umane^{7,8}, e che specifici profili di espressione (chiamati "signatures") di miRNA, sono specifici per un tipo di tumore, talvolta con implicazioni prognostiche⁹⁻¹¹.

MiRNA come geni oncosoppressori (OS)

In molti tumori l'espressione dei miRNA è ridotta rispetto alla controparte tissutale normale, suggerendo un comportamento da gene OS.

La più frequente aberrazione cromosomica nella leucemia linfatica cronica (LLC) è la delezione della regione genomica 13q14.3^{12,13}, dove è localizzato uno specifico cluster di

* Department of Molecular Virology, Immunology and Medical Genetics. The Ohio State University Comprehensive Cancer Center, Columbus, OH 43210-USA
Intestazione: MicroRNA e cancerogenesi.

Contatto: Muller Fabbri, M.D., 1092 Biomedical Research Tower, 460W 12th Avenue, Columbus, OH 43210-USA. Phone: (1)-614-292-1019; Fax: (1)-614-292-3558; e-mail: muller.fabbri@osumc.edu

CANCEROGENESI
Il ruolo dei microRNA

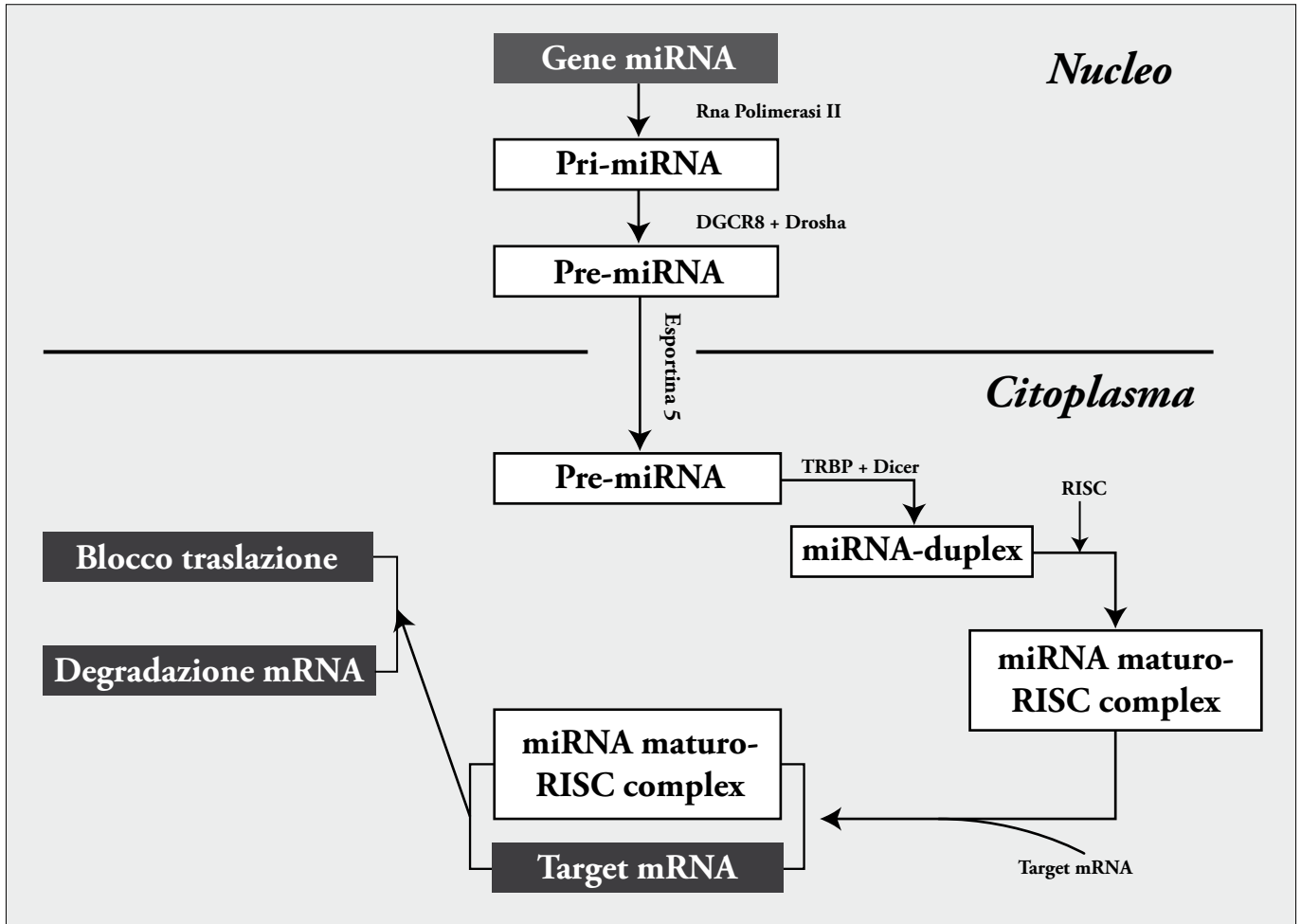


Figura 1. Biogenesi dei miRNA.

Il gene dei miRNA viene trascritto da una RNA polimerasi II in un lungo precursore, chiamato pri-miRNA. L'RNA polimerasi Drosha, col cofattore enzimatico DGCR8, processa il pri-miRNA in un precursore più corto, detto pre-miRNA, il quale viene traslocato dal nucleo al citoplasma cellulare, ad opera di Esportina 5. Giunto nel citoplasma, l'enzima Dicer, col cofattore TRBP, tagliano il pre-miRNA in un miRNA duplex, che si lega al complesso RISC (RNA-induced silence complex), di cui fanno parte anche alcuni membri della famiglia degli Argonauti. Il miRNA maturo a questo punto viene diretto da RISC verso i suoi mRNA target e il legame miRNA:mRNA conduce ad una inibizione dell'espressione del gene target mediante un blocco sterico della sua traduzione in proteina, oppure mediante l'induzione di degradazione del messaggero.

due miRNA (il miR-15a/16-1 cluster)¹⁴. Entrambi i miRNA di questo cluster sono assenti o hanno un'espressione fortemente ridotta in circa il 68% dei casi di LLC¹⁴, suggerendo un possibile ruolo come OS per questo cluster nella LLC. La conferma di ciò è stata ottenuta dimostrando che il miR-15a e il miR-16 hanno come target diretto il gene antiapoptotico BCL2¹⁵, che codifica per una proteina iper-

espressa nella maggior parte dei linfociti B maligni della LLC¹⁶. Infatti, silenziando Bcl2, i miR-15a e -16 contrastano l'effetto antiapoptotico di Bcl2. La ri-espressione dei due miRNA ha un effetto apoptotico sulle cellule leucemiche e inibisce la crescita tumorale anche in modelli murini, confermando il ruolo anti-tumorale dei due miRNA^{15,17}. Questi stessi due miRNA sembrano coinvolti anche in

casi di LLC familiare, come dimostrato dal fatto che una mutazione puntiforme nella sequenza del precursore del miR-16, responsabile di una ridotta espressione della forma matura del miR-16, è stata riscontrata in due pazienti con LLC, uno dei quali con familiarità per LLC e cancro della mammella¹⁸. Inoltre, Raveche et al. ha dimostrato che una mutazione puntiforme molto simile a quella appena descritta (sempre a livello del precursore del miR-16 e sempre risultante in una ridotta espressione del miR-16 maturo) è presente nel ceppo murino New Zealand Black, che spontaneamente sviluppa LLC^{19,20}. Le aberrazioni del miRNoma hanno anche significato prognostico. Infatti, specifiche “signatures” di miRNA riescono a differenziare la forma indolente di LLC (caratterizzata da bassi livelli di ZAP-70 e IgV_H mutato), dalla forma aggressiva¹⁸.

Anche la famiglia dei miR-29 (che comprende i miR-29a, -29b e -29c) sembra agire da OS, silenziando direttamente alcuni enzimi responsabili della metilazione del DNA. Nelle cellule tumorali una iper-espressione delle DNA metiltransferasi (DNMT) (gli enzimi responsabili del silenziamento dell'espressione di un gene mediante induzione di iper-metilazione del loro promotore) è stata descritta ed è responsabile del silenziamento di geni OS²¹. Il nostro gruppo per primo ha dimostrato che i miR-29 silenziano direttamente le due “de novo” DNMT (DNMT3A e DNMT3B, responsabili della metilazione di nuovi siti promotori)²¹, e indirettamente (silenziando il suo fattore attivante Sp1) la DNMT1, detta “di mantenimento”, in quanto responsabile del mantenimento dello stato metilato di specifici promotori²². In un modello di cancro polmonare, il globale effetto di silenziamento dei miR-29 su tutte le tre principali forme di DNMT, si traduce in una globale ipo-metilazione della cellula neoplastica transfettata coi miR-29 e nella ri-espressione di importanti OS (come i geni WWOX e FHIT), normalmente silenziati, in questo tumore, a causa di uno stato iper-metilato del loro promotore²¹. Come effetto della ri-espressione di questi geni OS, le cellule di tumore polmonare vanno in apoptosi sia in vitro che in modelli murini. Questa scoperta rappresenta un nuovo meccanismo d'azione per i miRNA, in base al quale, questi RNA non codificanti possono agire da OS non solo silenziando direttamente oncogeni (come il caso del miR-15a e del miR-16), ma anche ri-attivando geni OS che sono silenziati da fenomeni epigenetici, quali l'iper-metilazione del loro promotore (come nel caso dei miR-29).

MiRNA come oncogeni (OG)

Studiando il profilo di espressione dei miRNA in 6 diversi tipi di tumore umano, Volinia et al. ha scoperto che alcuni miRNA sono costantemente iper-espressi nei tumori rispetto ai tessuti sani, implicando un loro ruolo come OG²³. Tra questi, i meglio caratterizzati sono il miR-155, miR-21, e il cluster miR-17-92.

Il miR-155 accelera la linfomagenesi indotta da c-MYC in un modello di pollo²⁴. Dopo questa iniziale osservazione, è stato visto che in modelli murini transgenici, in cui il miR-155 viene selettivamente iper-espresso nei linfociti B, compare una neoplasia ematologica con le caratteristiche di una leucemia linfoblastica acuta/linfoma ad alto grado, quando gli animali raggiungono in media i 9 mesi di età²⁵. Lo sviluppo di questa neoplasia è preceduto da una proliferazione policlonale delle cellule pre-B. Inoltre la neoplasia ha una presentazione clinica variabile, è trapiantabile e sviluppa un'espansione oligo/monoclonale²⁵. In questi topi transgenici, sono le cellule B-precursore con la più alta espressione di miR-155 ad originare la leucemia²⁶. Da un punto di vista della patogenesi molecolare, si ritiene che l'effetto sia almeno in parte dovuto al fatto che tra i target del miR-155 vi sono il gene SHIP (Src homology 2 domain-containing inositol-5-phosphatase) e il gene C/EBPbeta (CCAAT enhancer-binding protein beta), due regolatori del pathway di interleuchina 6. Infatti, si ritiene che silenziando SHIP e C/EBPbeta, il miR-155 inneschi una cascata di eventi che promuove l'accumulo di grandi cellule pre-B e la comparsa della leucemia/linfoma²⁶. Due gruppi distinti hanno sviluppato un modello murino knockout (KO) per il miR-155 nei linfociti B e hanno dimostrato che la mancanza di questo miR modifica la produzione di citochine in favore di una differenziazione linfocitaria di tipo T_H2²⁷, e risulta in una alterazione della capacità delle cellule dendritiche (DC) di attivare le cellule T, a causa di una presentazione antigenica anomala o dell'alterazione di funzioni co-stimolatorie²⁸. Elevati livelli di miR-155 sono stati descritti anche nel linfoma diffuso a grandi cellule (DLBCL), la più frequente forma di linfoma dell'adulto^{29,30}. Inoltre i livelli di miR-155 sono più elevati nella variante “a cellule B attivate” di DLBCL (ABC-DLBCL), rispetto alla variante “a centro germinativo B-cell-like” (GCB-DLBCL)^{29,31}. Dal momento che ABC-DLBCL e GCB-DLBCL hanno tassi di sopravvivenza a 5 anni rispettivamente del 30% e 59%³², ne consegue che i livelli di

espressione del miR-155 hanno un significato prognostico importante nel DLBCL. Una correlazione tra espressione di miR-155 e di NFκB è stata descritta nelle linee cellulari e nei pazienti affetti da DLBCL³³.

Il miR-21 è iper-espresso in numerosi tumori sia solidi che ematologici. Il suo ruolo come OG è in parte dovuto al suo effetto di targeting diretto su geni OS come PTEN e PDCD4^{34,35}.

Il cluster miR-17-92 è localizzato nella regione 13q31-32, che è frequentemente amplificata nei linfomi B³⁶, ed è iper-espresso in oltre il 60% dei pazienti affetti da linfomi B³⁷. In modelli murini transgenici, il cluster miR-17-92 si associa ad un elevato tasso di disordini linfoproliferativi e autoimmuni e l'exitus avviene più precocemente³⁸. Questi eventi possono essere spiegati molecolarmente dal fatto che il cluster silenzia direttamente gli OS PTEN e BIM, i quali controllano l'apoptosi dei linfociti B³⁸. Alcuni membri del cluster 17-92 hanno miR omologhi in altri due clusters: uno sul cromosoma 7 (il cluster miR-106b-25), e uno sul cromosoma X (il cluster miR-106a-363). Le interazioni tra questi cluster e l'oncogene c-MYC sono complesse e solo in parte completamente decifrate. L'oncogene c-MYC transattiva sia il cluster sul cromosoma 7, sia quello sul cromosoma 13³⁹, insieme con E2F1, un fattore di trascrizione che promuove la progressione nel ciclo cellulare⁴⁰. A sua volta, E2F1 (che è un target diretto del cluster miR-17-92) regola i geni "ospite" in cui sono localizzati i cluster miR-106b-25 e miR-17-92 e pertanto anche l'espressione dei cluster stessi. È stato anche dimostrato che il cluster miR-106a-363 è iper-espresso nel 46% delle leucemie umane T (acute o croniche)⁴¹, implicando un suo coinvolgimento nella patogenesi delle leucemie T. È interessante osservare che due di questi tre cluster omologhi (specificamente il cluster miR-106b-25 e miR-17-92) interferiscono anche col pathway di transforming growth factor-beta (TGF-beta)⁴², il quale è frequentemente inibito in molte diverse

neoplasie⁴³. Infine, Ventura et al. ha dimostrato che il modello murino di doppio KO dei cluster 17-92 e 106b-25, sviluppa un fenotipo molto più aggressivo del singolo miR-17-92 KO⁴⁴, suggerendo che entrambi i cluster controllano l'apoptosi delle cellule maligne.

Conclusione

Anche se dal punto di vista strettamente accademico i miRNA si possono classificare come OS o come OG, appare sempre più chiaro che una tale categorizzazione è limitativa se non, in alcuni casi, del tutto errata. Infatti, il fenotipo derivante dalla iper-/ipo-espressione di un miRNA è la risultante del suo targeting su molti e diversi geni, alcuni dei quali OG, altri OS. Infatti, uno studio condotto dal nostro gruppo ha valutato la totalità dei geni de-regolati da una iper-espressione del cluster miR-15a/16-1 nella LLC⁴⁵. Studiando gli effetti di questo cluster sia a livello di trascrittoma (quindi sugli mRNA), sia a livello di proteoma (a livello della espressione proteica), abbiamo dimostrato che circa il 14% di tutto il genoma umano è regolato (direttamente o indirettamente) da questo cluster di miRNA. Tra i geni de-regolati vi sono sia OG (come Bcl2), che OS, confermando che l'affermazione che il cluster miR-15a/16-1 agisce come OS non è *sensu strictu* corretta. In generale una duplice natura come OG e OS, è stata dimostrata anche per molti altri miRNA⁴⁶. È stato inoltre osservato che l'effetto finale della variazione dell'espressione di un miRNA può differire in base all'istologia tumorale e anche in maniera specie-specifica, rivelando la complessità del ruolo di questi RNA non codificanti nel processo di cancerogenesi. Queste considerazioni, insieme con la crescente evidenza che fattori ambientali interagiscono col genoma umano e la sua regolazione epigenetica, e l'esistenza, come visto, di una interconnessione tra miRNA ed epigenetica, sono a sostegno di un possibile coinvolgimento dei miRNA nella cancerogenesi ambientale.

BIBLIOGRAFIA

1. Ambros, V., and Lee, R. C. (2004) Identification of microRNAs and other tiny noncoding RNAs by cDNA cloning, *Methods Mol Biol* 265, 131-158
2. Bartel, D. P. (2004) MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function., *Cell* 116, 281-297

CANCEROGENESI
Il ruolo dei microRNA

3. Vasudevan, S., Tong, Y., and Steitz, J. A. (2007) Switching from repression to activation: microRNAs can up-regulate translation, *Science* (New York, N.Y) 318, 1931-1934
4. Liu, C. G., Calin, G. A., Meloon, B., Gamlie, N., Sevignani, C., Ferracin, M., Dumitru, C. D., Shimizu, M., Zupo, S., Dono, M., Alder, H., Bullrich, F., Negrini, M., and Croce, C. M. (2004) An oligonucleotide microchip for genome-wide microRNA profiling in human and mouse tissues, *Proc Natl Acad Sci U S A* 101, 9740-9744
5. Lu, J., Getz, G., Miska, E. A., Alvarez-Saavedra, E., Lamb, J., Peck, D., Sweet-Cordero, A., Ebert, B. L., Mak, R. H., Ferrando, A. A., Downing, J. R., Jacks, T., Horvitz, H. R., and Golub, T. R. (2005) MicroRNA expression profiles classify human cancers., *Nature* 435, 834-838
6. Calin, G. A., Sevignani, C., Dumitru, C. D., Hyslop, T., Noch, E., Yendamuri, S., Shimizu, M., Rattan, S., Bullrich, F., Negrini, M., and Croce, C. M. (2004) Human microRNA genes are frequently located at fragile sites and genomic regions involved in cancers, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 101, 2999-3004
7. Fabbri, M., Croce, C. M., and Calin, G. A. (2009) MicroRNAs in the ontogeny of leukemias and lymphomas, *Leukemia & lymphoma* 50, 160-170
8. Croce, C. M. (2009) Causes and consequences of microRNA dysregulation in cancer, *Nature reviews* 10, 704-714
9. Calin, G. A., and Croce, C. M. (2006) MicroRNA signatures in human cancers, *Nature reviews* 6, 857-866
10. Khoshnaw, S. M., Green, A. R., Powe, D. G., and Ellis, I. O. (2009) MicroRNA involvement in the pathogenesis and management of breast cancer, *Journal of clinical pathology* 62, 422-428
11. Ortholan, C., Puissegur, M. P., Ilie, M., Barbry, P., Mari, B., and Hofman, P. (2009) MicroRNAs and lung cancer: new oncogenes and tumor suppressors, new prognostic factors and potential therapeutic targets, *Current medicinal chemistry* 16, 1047-1061
12. Bullrich, F., Fujii, H., Calin, G., Mabuchi, H., Negrini, M., Pekarsky, Y., Rassenti, L., Alder, H., Reed, J. C., Keating, M. J., Kipps, T. J., and Croce, C. M. (2001) Characterization of the 13q14 tumor suppressor locus in CLL: identification of ALT1, an alternative splice variant of the LEU2 gene, *Cancer Res* 61, 6640-6648
13. Bullinger, L., Dohner, K., Bair, E., Frohling, S., Schlenk, R. F., Tibshirani, R., Dohner, H., and Pollack, J. R. (2004) Use of gene-expression profiling to identify prognostic subclasses in adult acute myeloid leukemia, *N Engl J Med* 350, 1605-1616
14. Calin, G. A., Dumitru, C. D., Shimizu, M., Bichi, R., Zupo, S., Noch, E., Alder, H., Rattan, S., Keating, M., Rai, K., Rassenti, L., Kipps, T., Negrini, M., Bullrich, F., and Croce, C. (2002) Frequent deletions and down-regulation of micro- RNA genes miR15 and miR16 at 13q14 in chronic lymphocytic leukemia., *Proc Natl Acad Sc U S A*. 99, 15524-15529
15. Cimmino, A., Calin, G. A., Fabbri, M., Iorio, M. V., Ferracin, M., Shimizu, M., Wojcik, S. E., Aqeilan, R., Zupo, S., Dono, M., Rassenti, L., Alder, H., Volinia, S., Liu, C. G., Kipps, T. J., Negrini, M., and Croce, C. M. (2005) miR-15 and miR-16 induce apoptosis by targeting BCL2, *Proc Natl Acad Sc U S A*. 102, 13944-13949

CANCEROGENESI
Il ruolo dei microRNA

16. Kitada, S., Andersen, J., Akar, S., Zapata, J. M., Takayama, S., Krajewski, S., Wang, H. G., Zhang, X., Bullrich, F., Croce, C. M., Rai, K., Hines, J., and Reed, J. C. (1998) Expression of apoptosis-regulating proteins in chronic lymphocytic leukemia: correlations with In vitro and In vivo chemoresponses, *Blood* 91, 3379-3389
17. Bonci, D., Coppola, V., Musumeci, M., Addario, A., Giuffrida, R., Memeo, L., D'Urso, L., Pagliuca, A., Biffoni, M., Labbaye, C., Bartucci, M., Muto, G., Peschle, C., and De Maria, R. (2008) The miR-15a-miR-16-1 cluster controls prostate cancer by targeting multiple oncogenic activities, *Nature medicine* 14, 1271-1277
18. Calin, G. A., Ferracin, M., Cimmino, A., Di Leva, G., Shimizu, M., Wojcik, S. E., Iorio, M. V., Visone, R., Sever, N. I., Fabbri, M., Iuliano, R., Palumbo, T., Pichiorri, F., Roldo, C., Garzon, R., Sevignani, C., Rassenti, L., Alder, H., Volinia, S., Liu, C. G., Kipps, T. J., Negrini, M., and Croce, C. M. (2005) A MicroRNA signature associated with prognosis and progression in chronic lymphocytic leukemia, *N Engl J Med* 353, 1793-1801
19. Scaglione, B. J., Salerno, E., Balan, M., Coffman, F., Landgraf, P., Abbasi, F., Kotenko, S., Marti, G. E., and Raveche, E. S. (2007) Murine models of chronic lymphocytic leukaemia: role of microRNA-16 in the New Zealand Black mouse model, *Br J Haematol* 139, 645-657
20. Raveche, E. S., Salerno, E., Scaglione, B. J., Manohar, V., Abbasi, F., Lin, Y. C., Fredrickson, T., Landgraf, P., Ramachandra, S., Huppi, K., Toro, J. R., Zenger, V. E., Metcalf, R. A., and Marti, G. E. (2007) Abnormal microRNA-16 locus with synteny to human 13q14 linked to CLL in NZB mice, *Blood*
21. Fabbri, M., Garzon, R., Cimmino, A., Liu, Z., Zanesi, N., Callegari, E., Liu, S., Alder, H., Costinean, S., Fernandez-Cymering, C., Volinia, S., Guler, G., Morrison, C. D., Chan, K. K., Marcucci, G., Calin, G. A., Huebner, K., and Croce, C. M. (2007) MicroRNA-29 family reverts aberrant methylation in lung cancer by targeting DNA methyltransferases 3A and 3B, *Proc Natl Acad Sci U S A* 104, 15805-15810
22. Garzon, R., Liu, S., Fabbri, M., Liu, Z., Heaphy, C. E., Callegari, E., Schwind, S., Pang, J., Yu, J., Muthusamy, N., Havelange, V., Volinia, S., Blum, W., Rush, L. J., Perrotti, D., Andreeff, M., Bloomfield, C. D., Byrd, J. C., Chan, K., Wu, L. C., Croce, C. M., and Marcucci, G. (2009) MicroRNA-29b induces global DNA hypomethylation and tumor suppressor gene reexpression in acute myeloid leukemia by targeting directly DNMT3A and 3B and indirectly DNMT1, *Blood* 113, 6411-6418
23. Volinia, S., Calin, G. A., Liu, C. G., Ambs, S., Cimmino, A., Petrocca, F., Visone, R., Iorio, M., Roldo, C., Ferracin, M., Prueitt, R. L., Yanaihara, N., Lanza, G., Scarpa, A., Vecchione, A., Negrini, M., Harris, C. C., and Croce, C. M. (2006) A microRNA expression signature of human solid tumors defines cancer gene targets, *Proc Natl Acad Sci U S A* 103, 2257-2261
24. Tam, W., Hughes, S. H., Hayward, W. S., and Besmer, P. (2002) Avian bic, a gene isolated from a common retroviral site in avian leukosis virus-induced lymphomas that encodes a noncoding RNA, cooperates with c-myc in lymphomagenesis and erythroleukemogenesis., *J Virol.* 76, 4275-4286
25. Costinean, S., Zanesi, N., Pekarsky, Y., Tili, E., Volinia, S., Heerema, N., and Croce, C. M. (2006) Pre-B cell proliferation and lymphoblastic leukemia/high-grade lymphoma in E(mu)-miR155 transgenic mice, *Proc Natl Acad Sci U S A* 103, 7024-7029

CANCEROGENESI
Il ruolo dei microRNA

26. Costinean, S., Sandhu, S. K., Pedersen, I. M., Tili, E., Trotta, R., Perrotti, D., Ciarlariello, D., Neviani, P., Harb, J., Kauffman, L. R., Shidham, A., and Croce, C. M. (2009) Src homology 2 domain-containing inositol-5-phosphatase and CCAAT enhancer-binding protein beta are targeted by miR-155 in B cells of Emicro-MiR-155 transgenic mice, *Blood* 114, 1374-1382
27. Thai, T. H., Calado, D. P., Casola, S., Ansel, K. M., Xiao, C., Xue, Y., Murphy, A., Frendewey, D., Valenzuela, D., Kutok, J. L., Schmidt-Supprian, M., Rajewsky, N., Yancopoulos, G., Rao, A., and Rajewsky, K. (2007) Regulation of the germinal center response by microRNA-155, *Science* 316, 604-608
28. Rodriguez, A., Vigorito, E., Clare, S., Warren, M. V., Couttet, P., Soond, D. R., van Dongen, S., Grocock, R. J., Das, P. P., Miska, E. A., Vetrie, D., Okkenhaug, K., Enright, A. J., Dougan, G., Turner, M., and Bradley, A. (2007) Requirement of bic/microRNA-155 for normal immune function, *Science* 316, 608-611
29. Lawrie, C. H., Soneji, S., Marafioti, T., Cooper, C. D., Palazzo, S., Paterson, J. C., Cattan, H., Enver, T., Mager, R., Boultonwood, J., Wainscoat, J. S., and Hatton, C. S. (2007) MicroRNA expression distinguishes between germinal center B cell-like and activated B cell-like subtypes of diffuse large B cell lymphoma, *Int J Cancer* 121, 1156-1161
30. Roehle, A., Hoefig, K. P., Reptsilber, D., Thorns, C., Ziepert, M., Wesche, K. O., Thiery, M., Loeffler, M., Klapper, W., Pfreundschuh, M., Matolcsy, A., Bernd, H. W., Reiniger, L., Merz, H., and Feller, A. C. (2008) MicroRNA signatures characterize diffuse large B-cell lymphomas and follicular lymphomas, *Br J Haematol*
31. Eis, P. S., Tam, W., Sun, L., Chadburn, A., Li, Z., Gomez, M. F., Lund, E., and Dahlberg, J. E. (2005) Accumulation of miR-155 and BIC RNA in human B cell lymphomas., *Proc Natl Acad Sci U S A* 102, 3627-3632
32. Rosenwald, A., Wright, G., Leroy, K., Yu, X., Gaulard, P., Gascoyne, R. D., Chan, W. C., Zhao, T., Haioun, C., Greiner, T. C., Weisenburger, D. D., Lynch, J. C., Vose, J., Armitage, J. O., Smeland, E. B., Kvaloy, S., Holte, H., Delabie, J., Campo, E., Montserrat, E., Lopez-Guillermo, A., Ott, G., Muller-Hermelink, H. K., Connors, J. M., Braziel, R., Grogan, T. M., Fisher, R. I., Miller, T. P., LeBlanc, M., Chiorazzi, M., Zhao, H., Yang, L., Powell, J., Wilson, W. H., Jaffe, E. S., Simon, R., Klausner, R. D., and Staudt, L. M. (2003) Molecular diagnosis of primary mediastinal B cell lymphoma identifies a clinically favorable subgroup of diffuse large B cell lymphoma related to Hodgkin lymphoma, *The Journal of experimental medicine* 198, 851-862
33. Rai, D., Karanti, S., Jung, I., Dahia, P. L., and Aguiar, R. C. (2008) Coordinated expression of microRNA-155 and predicted target genes in diffuse large B-cell lymphoma, *Cancer Genet Cytogenet* 181, 8-15
34. Frankel, L. B., Christoffersen, N. R., Jacobsen, A., Lindow, M., Krogh, A., and Lund, A. H. (2008) Programmed cell death 4 (PDCD4) is an important functional target of the microRNA miR-21 in breast cancer cells, *J Biol Chem* 283, 1026-1033
35. Meng, F., Henson, R., Wehbe-Janek, H., Ghoshal, K., Jacob, S. T., and Patel, T. (2007) MicroRNA-21 regulates expression of the PTEN tumor suppressor gene in human hepatocellular cancer, *Gastroenterology* 133, 647-658
36. He, L., Thomson, J. M., Hemann, M. T., Hernando-Monge, E., Mu, D., Goodson, S., Powers, S., Cordon-Cardo, C., Lowe, S. W., Hannon, G. J., and Hammond, S. M. (2005) A microRNA polycistron as a potential human oncogene., *Nature* 435, 828-833

CANCEROGENESI
Il ruolo dei microRNA

37. Ota, A., Tagawa, H., Karnan, S., Tsuzuki, S., Karpas, A., Kira, S., Yoshida, Y., and Seto, M. (2004) Identification and characterization of a novel gene, C13orf25, as a target for 13q31-q32 amplification in malignant lymphoma., *Cancer Res.* 64, 3087-3095
38. Xiao, C., Srinivasan, L., Calado, D. P., Patterson, H. C., Zhang, B., Wang, J., Henderson, J. M., Kutok, J. L., and Rajewsky, K. (2008) Lymphoproliferative disease and autoimmunity in mice with increased miR-17-92 expression in lymphocytes, *Nat Immunol* 9, 405-414
39. O'Donnell, K. A., Wentzel, E. A., Zeller, K. I., Dang, C. V., and Mendell, J. T. (2005) c-Myc-regulated microRNAs modulate E2F1 expression., *Nature* 435, 839-843
40. Leone, G., DeGregori, J., Sears, R., Jakoi, L., and Nevins, J. R. (1997) Myc and Ras collaborate in inducing accumulation of active cyclin E/Cdk2 and E2F, *Nature* 387, 422-426
41. Landais, S., Landry, S., Legault, P., and Rassart, E. (2007) Oncogenic potential of the miR-106-363 cluster and its implication in human T-cell leukemia, *Cancer Res* 67, 5699-5707
42. Petrocca, F., Visone, R., Onelli, M. R., Shah, M. H., Nicoloso, M. S., de Martino, I., Iliopoulos, D., Pilozzi, E., Liu, C. G., Negrini, M., Cavazzini, L., Volinia, S., Alder, H., Ruco, L. P., Baldassarre, G., Croce, C. M., and Vecchione, A. (2008) E2F1-regulated microRNAs impair TGFbeta-dependent cell-cycle arrest and apoptosis in gastric cancer, *Cancer cell* 13, 272-286
43. Derynck, R., Akhurst, R. J., and Balmain, A. (2001) TGF-beta signaling in tumor suppression and cancer progression, *Nature genetics* 29, 117-129
44. Ventura, A., Young, A. G., Winslow, M. M., Lintault, L., Meissner, A., Erkeland, S. J., Newman, J., Bronson, R. T., Crowley, D., Stone, J. R., Jaenisch, R., Sharp, P. A., and Jacks, T. (2008) Targeted deletion reveals essential and overlapping functions of the miR-17 through 92 family of miRNA clusters, *Cell* 132, 875-886
45. Calin, G. A., Cimmino, A., Fabbri, M., Ferracin, M., Wojcik, S. E., Shimizu, M., Taccioli, C., Zanesi, N., Garzon, R., Aqeilan, R. I., Alder, H., Volinia, S., Rassenti, L., Liu, X., Liu, C. G., Kipps, T. J., Negrini, M., and Croce, C. M. (2008) MiR-15a and miR-16-1 cluster functions in human leukemia, *Proc Natl Acad Sci U S A* 105, 5166-5171
46. Fabbri, M., Ivan, M., Cimmino, A., Negrini, M., and Calin, G. A. (2007) Regulatory mechanisms of microRNAs involvement in cancer, *Expert Opin Biol Ther* 7, 1009-1019

ALIMENTAZIONE E TUMORI

Linee guida su abitudini alimentari e Tumori

Sabina Sieri, Sara Grioni, Vittorio Krogh*

ABSTRACT

Il rischio di tumore è associato oltre a fattori biologici anche a componenti sociali, culturali, economici e geografici: tra questi la relazione tra Dieta e Cancro è da lungo studiata. Negli ultimi decenni Istituzioni pubbliche e Organismi scientifici hanno dato vita, nei principali Paesi del mondo, a linee guida o Direttive alimentari. Nella stessa direzione si sono mosse le principali Agenzie internazionali che si occupano di alimentazione e salute.

Organismi autorevoli come American Cancer Society, Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro, Fondo Mondiale per la Ricerca sul Cancro (WCRF) e Dietary Guidelines Advisory Committee si impegnano periodicamente nell'aggiornamento e divulgazione di indicazioni rivolte alla popolazione al fine di promuovere abitudini alimentari e stili di vita che consentano di ridurre i fattori di rischio di tumori e altre malattie cronico degenerative ad essi correlati.

BRIEF REPORT

Negli ultimi decenni Istituzioni pubbliche e Organismi scientifici hanno dato vita, nei principali Paesi del mondo, a linee guida o direttive alimentari. Nella stessa direzione si sono mosse le principali Agenzie internazionali che si occupano di alimentazione e salute.

Data la forte evidenza scientifica che una alimentazione sana e una regolare attività fisica possano ridurre l'insorgenza di tumori, la Società Americana per il Cancro (American Cancer Society) ha diffuso nel 2002 le linee guida su nutrizione ed attività fisica per la prevenzione del cancro¹:

1) mangiare una varietà di cibi sani, prediligendo le fonti vegetali e in particolare:

- mangiare 5 o più porzioni di frutta e verdura tutti i giorni
- includere vegetali e frutta in ogni pasto e negli spuntini
- mangiare una grande varietà di vegetali e frutta
- limitare il consumo di patatine fritte, e altri vegetali fritti
- scegliere un succo di frutta e verdura controllando che sia 100% di frutta o verdura

- preferire cereali integrali rispetto a quelli raffinati e agli zuccheri
- limitare il consumo di carne rossa
- scegliere quegli alimenti che ti aiutano a mantenere un adeguato peso corporeo

2) adottare uno stile di vita fisicamente attivo:

Per gli adulti

- impegnarsi in un'attività fisica moderata di almeno 30 minuti per cinque o più giorni alla settimana;
- 45 minuti o più di attività moderata-vigorosa in 5 o più giorni alla settimana possono ulteriormente ridurre il rischio di tumore alla mammella e al colon.

Per bambini ed adolescenti

- Impegnarsi in almeno 60 minuti al giorno di attività moderata-vigorosa per almeno 5 giorni a settimana.

3) mantenere un giusto peso durante la tua vita

4) limitarne il consumo di bevande alcoliche

L'Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro (IARC) ha redatto nel 2002 una monografia sul controllo del peso e dell'attività fisica². La prevalenza di sovrappeso e obesità in adulti e bambini è aumentata rapidamente negli ultimi vent'anni in molte nazioni. Le conclusioni sono state le seguenti:

- La diminuzione dell'attività fisica è uno dei maggiori contributori all'incremento dell'obesità e sovrappeso.
- Gli studi epidemiologici, sperimentali su animali e meccanicistici supportano un effetto benefico del controllo del peso e attività fisica nella prevenzione del cancro.
- Limitare l'aumento ponderale durante la vita evitando sovrappeso e obesità, riduce il rischio di tumore alla mammella in post-menopausa, del colon, dell'utero (endometrio), rene e esofago.
- Perdere peso negli obesi e nelle persone in sovrappeso riduce il rischio di questi tumori, ma non si possono trarre conclusioni per la scarsità delle informazioni epidemiologiche
- L'attività fisica regolare riduce il rischio di tumore della mammella, del colon e probabilmente utero(endometrio) e prostata.

* Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori, Milano – SS di Epidemiologia Nutrizionale

Vittorio Krogh, MD MS

Department of Preventive & Predictive Medicine

Head of Nutritional Epidemiology Unit

Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori - Milan - Via Venezian, 1 - 20133 Milan - Italy - Tel. +39-0223903508 Fax +39-0223903510

E-mail: vittorio.krogh@istitutotumori.mi.it

ALIMENTAZIONE E TUMORI

Linee guida su abitudini alimentari e Tumori

- Considerando eccesso ponderale e inattività fisica entrambi contribuiscono da un quarto ad un terzo dei tumori del mammella, colon, endometrio, rene ed esofago.

Le linee guida del Dietary Guidelines Advisory Committee (DGCA) vengono revisionate e aggiornate per legge ogni 5 anni (Public Law 101-445, Title III, 7 U.S.C. 5301 et seq.) al fine di promuovere uno stile alimentare salutare e ridurre il rischio di sviluppare patologie croniche attraverso una corretta alimentazione e una regolare attività fisica. Sono rivolte alla popolazione americana dai tre anni in poi mentre in caso di patologie o in condizioni particolari (gravidanza) le raccomandazioni devono essere accompagnate da indicazioni specifiche.

Le linee guida per la popolazione americana formulate nel 2005 dal DGAC si riassumono nei seguenti punti:

- consumare una ricca varietà di alimenti scelti fra frutta, verdura, legumi, cereali, carne e latticini considerando il proprio fabbisogno energetico
- tenere sotto controllo la quantità di calorie introdotte per mantenere il corretto peso
- fare attività fisica quotidianamente
- incrementare il consumo giornaliero di frutta e verdura, cereali integrali e latticini a basso contenuto di grassi
- scegliere fonti di grassi salutari
- scegliere fonti di carboidrati salutari
- consumare poco sale e scegliere alimenti con un basso contenuto di sale
- consumare alcol con moderazione
- conservare gli alimenti in modo appropriato.

Il Fondo Mondiale per la Ricerca sul Cancro (WCRF), la cui missione è di promuovere la prevenzione primaria dei tumori attraverso la ricerca e la divulgazione della conoscenza sulle loro cause, ha concluso nel 2007 un'opera di revisione di tutti gli studi scientifici sul rapporto fra alimentazione e tumori: "Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: a Global Perspective" (www.dietandcancerreport.org)⁴. Lo scopo del Report è quello di studiare in che misura dieta, attività fisica e composizione corporea possono modificare il rischio di tumore ed inoltre di diffondere raccomandazioni basate su solide evidenze scientifiche con il fine di ridurre l'occorrenza del cancro. Vi hanno contribuito oltre 100 ricercatori, epidemiologi e biologi, di una ventina di centri di ricerca fra i più pre-

stigiosi del mondo. La struttura del progetto ha previsto una fase iniziale con la stesura di un manuale contenente regole e procedure standardizzate per una revisione sistematica della letteratura scientifica su Dieta, Attività fisica e prevenzione del cancro. In ciascuno dei centri di ricerca responsabile della revisione della letteratura per specifiche sedi tumorali, la valutazione dei risultati è avvenuta tramite procedure meta-analitiche con stesura di report finali. Il volume termina in maniera molto prudente nelle conclusioni, che riassumono in 10 raccomandazioni solo i risultati più solidi della ricerca scientifica:

- **Mantenere il peso corporeo all'interno di un range di normalità** basato sulle proprie caratteristiche fisiche, evitando aumenti di peso e di circonferenza addominale. Le indicazioni suggeriscono un BMI (peso Kg/altezza m²) compreso tra 21 e 23 durante l'età adulta. Sovrappeso e obesità aumentano il rischio per diversi tipi di tumore, oltre ad altre patologie come ipertensione, diabete di tipo II, dislipidemia, ictus e malattie cardiache.
- **Fare attività fisica quotidianamente.** Tutte le forme di attività fisica proteggono da alcuni tipi di tumore oltre che contrastare l'insorgenza di sovrappeso o obesità. Mantenersi attivi camminando velocemente per 30 minuti al giorno e limitare le attività sedentarie, come guardare la televisione. Cercare inoltre di dedicarsi ad attività sportive più intense per almeno 30 minuti al giorno.
- **Ridurre il consumo di alimenti ad alta densità energetica.** Sono così definiti gli alimenti che hanno un contenuto di energia superiore a 225 kcal per 100 g. Il loro consumo va limitato in quanto aumentano il rischio di sovrappeso e obesità se consumati spesso e in porzioni abbondanti.
- **Evitare il consumo di bevande zuccherate (bevande gassate, bibite) e limitare il consumo di succhi di frutta.** Dato il contenuto di acqua, le bevande hanno di solito un contenuto calorico minore rispetto ai cibi solidi. Tuttavia le bevande zuccherate forniscono energia ma non inducono il senso di sazietà, promuovendo un eccessivo introito di calorie.
- **Consumare prevalentemente alimenti di origine vegetale.** È consigliato il consumo giornaliero di almeno 5 porzioni (400 g totali) di vegetali non amidacei (escluse quindi le patate) e frutta. Il consumo di alimenti amidacei andrebbe invece limitato preferendo invece cereali poco raffinati e legumi, al fine di raggiungere la dose

ALIMENTAZIONE E TUMORI

Linee guida su abitudini alimentari e Tumori

giornaliera consigliata di fibra (25 g).

- **Ridurre il consumo di alimenti di origine animale.** Limitare il consumo di carne rossa a 400 g alla settimana, scegliendo fra i tagli più magri. Limitare il più possibile insaccati e carni in scatola, dato l'alto contenuto di sale e di conservanti.
- **Ridurre il consumo di bevande alcoliche.** Limitare il consumo giornaliero a non più di 24 g di etanolo per gli uomini e 12 g per le donne. Non esistono differenze significative riguardanti il tipo di bevanda ma il fattore importante è la quantità di etanolo consumata. I bambini e le gestanti non dovrebbero consumare bevande alcoliche.
- **Prestare attenzione ai metodi di lavorazione, cottura e conservazione.** Limitare il consumo di alimenti conservati sotto sale, affumicati o al quale sono stati aggiunti conservanti chimici. Non superare la dose totale di 2.4 g di sodio (equivalenti a 6g di sale da cucina) al giorno. Conservare i cibi a temperature e livelli di umidità adeguati, in particolare cereali e legumi su cui si possono sviluppare muffe, responsabili della produzione di aflatoxine cancerogene.
- **Utilizzo di supplementi e integratori.** Nessun supplemento o integratore è consigliato per la prevenzione del cancro.
- **Allattamento al seno.** Allattare almeno fino al sesto

mese porta benefici sia alla madre che al bambino. Gli studi hanno dimostrato una protezione dal tumore al seno per la madre e un'attività preventiva contro obesità e sovrappeso nel bambino.

- **Per chi ha già superato la malattia.** Queste raccomandazioni sono valide compatibilmente con la propria condizione fisica.

Al volume ha fatto seguito nel 2009 la pubblicazione di: "Policy and Action for Cancer Prevention" (<http://www.dietandcancerreport.org/pr>) nel quale, ai vari livelli decisionali della società che vanno dalle Agenzie delle Nazioni Unite alle singole famiglie, vengono fornite raccomandazioni su come mettere in pratica i risultati del rapporto "Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: a Global Perspective".

CONCLUSIONI

Tutte queste raccomandazioni formulate dalle diverse società internazionali valgono verosimilmente per la prevenzione dei tumori in generale, ma lo stile alimentare e di vita che le favorisce l'insorgenza dei tumori è lo stesso che promuove lo sviluppo di altre malattie croniche prevalenti nel mondo occidentale, in particolare il diabete e le malattie cardiovascolari.

BIBLIOGRAFIA

1. Byers T, Nestle M, McTiernan A, Doyle C, Currie-Williams A, Gansler T, Thun M; American Cancer Society 2001 Nutrition and Physical Activity Guidelines Advisory Committee. American Cancer Society guidelines on nutrition and physical activity for cancer prevention: Reducing the risk of cancer with healthy food choices and physical activity. *CA Cancer J Clin.* 2002 Mar-Apr;52(2):92-119
2. IARC. Weight Control and Physical Activity. IARC Handbooks of Cancer Prevention. (IARC press, Lyon, 2002a)
3. U.S. Department of Health and Human Services, U.S. Department of Agriculture. Dietary guidelines for Americans, 2005. Washington (DC): U.S. Department of Health and Human Services, U.S. Department of Agriculture; 2005. 84 p. www.Health.gov/dietaryguidelines/dga2005/report
4. World Cancer Research Found / American Institute for Cancer Research. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: a Global Perspective. Washington DC: AICR, 2007

Rischi cancerogeni dei dolcificanti artificiali: il caso dell'aspartame

Morando Soffritti e Marco Manservigi*

RIASSUNTO

L'inadeguatezza delle conoscenze scientifiche relative alla sicurezza di importanti prodotti che fanno parte della dieta quotidiana, ha motivato l'Istituto Ramazzini a dare vita ad un impegnativo programma di studi sperimentali di cancerogenicità su ratti e topi riguardanti varie tipologie di prodotti fra cui alcuni dolcificanti artificiali quali: l'aspartame, il sucralosio, l'acesulfame-potassio.

L'aspartame (APM) è il dolcificante artificiale maggiormente utilizzato dopo la saccarina ed è presente in oltre 6000 prodotti, dei quali oltre 500 farmaci, fra cui numerosi usati anche in pediatria. Sono centinaia di milioni le persone che usano quotidianamente APM e, fra essi, i bambini e le donne in gravidanza sono i maggiori consumatori (circa 2,5-5 mg/kg p.c. al dì). Il consumo giornaliero di aspartame permesso dalla normativa europea è di 40 mg/kg p.c.

L'aspartame non risulta essere genotossico nei vari sistemi in vitro ed in vivo utilizzati. Studi sperimentali a lungo termine su ratti e topi condotti dall'industria produttrice negli anni '70, non hanno evidenziato effetti cancerogeni. Complessivamente a nostro avviso, ma anche secondo altri, i suddetti studi non si possono ritenere adeguati per dimostrare la sicurezza dell'aspartame per quanto riguarda gli effetti tossici a lungo termine, in particolare quelli cancerogeni. Ciò a causa di limiti del disegno sperimentale quali soprattutto un ristretto numero di animali per sesso e per gruppo sperimentale, e la durata della sperimentazione (limitata ai 2/3 della vita degli animali).

Per questi motivi a partire dalla fine degli anni '90 l'Istituto Ramazzini ha dato corso ad una serie di esperimenti su ratti e topi nei quali l'APM è stato somministrato nel cibo a vari livelli di dose e ad un ampio numero di animali per sesso e per gruppo, iniziando il trattamento a diverse età (prenatale e postnatale) e per diversa durata (breve periodo o per tutta la vita) e tenendo gli animali di tutti gli esperimenti sotto osservazione fino alla loro morte spontanea. Nel presente lavoro sono riportati e commentati i risultati del primo esperimento (su 1800 ratti) in cui l'esposizione

è iniziata a 8 settimane di età e continuata per tutta la vita, e del secondo esperimento (su oltre 470 ratti) in cui il trattamento è iniziato dal 12° giorno di vita fetale (trattando la madre) e continuato per tutta la vita.

Key words: dolcificanti artificiali, aspartame, cancerogenicità, ratti.

INTRODUZIONE

Le grandi vie attraverso le quali l'uomo entra in contatto con l'ambiente che lo circonda sono essenzialmente tre: quella cutanea, quella respiratoria e quella ingestiva. Attraverso la via ingestiva vengono introdotti nell'organismo non solo alimenti, bevande ed in generale tutto ciò che viene portato alla bocca con le dita, ma anche ciò che si deposita nel cavo orale dall'aria che si respira. È certo però che gli alimenti e le bevande rappresentano il volume più rilevante di ciò che viene ingerito.

L'alimentazione negli ultimi decenni ha subito un mutamento quantitativo e soprattutto qualitativo straordinario, in conseguenza di uno sviluppo consumistico dell'economia di mercato che ha determinato nei paesi industrializzati un profondo cambiamento sociale.

Basti pensare agli effetti che ha avuto, a partire dall'inizio degli anni '80, il decremento lento ma costante del reddito familiare, basato fino ad allora prevalentemente sul lavoro maschile. Questa ed altre motivazioni, hanno spinto un gran numero di donne ad entrare nel mondo del lavoro determinando un aumento della domanda di servizi, fra cui la preparazione del cibo per la famiglia, in precedenza comunemente svolta dalla "donna di casa". E quindi, mentre nel passato venivano dedicate quattro o cinque ore della giornata per curare il cibo familiare, oggi in oltre la metà delle famiglie possono essere sufficienti anche pochi minuti: basta acquistare cibi preconfezionati e riscaldarli nel forno a microonde.

Per dare la dimensione della diffusione di questo nuovo comportamento, basti pensare, come riportato in una interessante e nota pubblicazione di Schlosser (2001)¹, che circa il 90% dei soldi spesi dagli Americani per il cibo ser-

* Centro di Ricerca sul Cancro "Cesare Maltoni", Istituto Ramazzini, Bologna

Indirizzo dell'istituzione: Centro di Ricerca sul Cancro "Cesare Maltoni", Istituto Ramazzini - Castello di Bentivoglio, Via Saliceto, 3 - 40010 Bentivoglio (BO), Italia
Tel. +39 051 6640460 - Fax +39 051 6640223 - e-mail: crcdi@ramazzini.it - www.ramazzini.it

Indirizzo per la corrispondenza: M. Soffritti, Centro di Ricerca sul Cancro "Cesare Maltoni", Istituto Ramazzini, Castello di Bentivoglio, Via Saliceto, 3
40010 Bentivoglio (BO), Italia - Tel. +39 051 6640460 - Fax +39 051 6640223 - e-mail: crcdi@ramazzini.it - www.ramazzini.it

TABELLA 1

PROGETTO INTEGRATO DI STUDI SPERIMENTALI DI CANCEROGENICITÀ SULL'ASPARTAME CONDOTTI DAL CENTRO DI RICERCA SUL CANCRO CESARE MALTONI DELL'ISTITUTO RAMAZZINI

Esperimenti	Animali		Stato dell'arte
	Specie	N.	
1	Ratti Sprague Dawley	1.800	Publicato (2005; 2006)
2	Ratti Sprague Dawley	470	Publicato (2007)
3	Ratti Sprague Dawley	429	In corso (biofase terminata)
4	Ratti Sprague Dawley	430	In corso (biofase terminata)
5	Topi Swiss	852	In corso (pre-pubblicazione)

vono per acquistare alimenti preconfezionati o, come altrimenti si dice, "lavorati". Oltre a ciò ogni anno vengono introdotti sul mercato circa diecimila nuovi tipi di prodotti alimentari preconfezionati.

I cibi preconfezionati per essere conservati nel lungo periodo, e/o essere pronti all'uso, devono essere congelati e disidratati e quindi trattati con preservanti per la conservazione a lungo termine. Ciò ha un effetto negativo sulla loro appetibilità dovuto, ad esempio, alla perdita di gran parte del sapore. Il sapore può però essere recuperato mediante l'uso di aromatizzanti chimici volatili che servono a riprodurre i sapori desiderati dal consumatore. La riproduzione artificiale di un aroma comporta un processo di sintesi chimica molto complesso. Come esempio basta ricordare che per riprodurre l'aroma della fragola è necessaria la miscela di piccolissime quantità di almeno 350 composti chimici (Schlosser, 2001)¹.

Altre sostanze utilizzate per rendere più desiderabili i cibi preconfezionati sono i coloranti. Vari studi hanno dimostrato che il colore del cibo può condizionare la percezione positiva dello stesso al pari del sapore, tanto che lo stesso cibo è più gradito quando il colore è brillante piuttosto che opaco.

Oltre ai preservanti, gli aromatizzanti ed i coloranti, non possono essere dimenticati gli emulsionanti, gli addensanti, gli antiossidanti, gli edulcoranti, i gelificanti, gli sbiancanti e tanti altri ancora. Tutte queste sostanze entrano a far parte di quel lungo elenco di prodotti che vengono definiti

"additivi alimentari". Gli additivi alimentari sono per legge sostanze senza potere nutritivo che vengono aggiunti al cibo per conservare nel tempo le sue proprietà chimiche e fisiche oltre che impartire particolari caratteristiche inerenti l'aspetto, i sapori e la consistenza: in definitiva svolgono una funzione di "cosmesi" degli alimenti.

La trasparenza richiesta dalle normative vigenti per quanto riguarda i costituenti chimici dei vari additivi è quasi inesistente, il che consente alle industrie produttrici di mantenere segrete le formule. Ciò che viene rivelato sono le categorie di prodotti presenti: edulcoranti, aromatizzanti, emulsionanti, ecc.

Ne consegue che la possibilità per le associazioni che si occupano della tutela dei diritti del consumatore di poter valutare la sicurezza dei vari prodotti in commercio risulta estremamente limitata.

L'inadeguatezza delle conoscenze scientifiche relative alla sicurezza di importanti prodotti che fanno parte della dieta quotidiana, ha motivato l'Istituto Ramazzini a dare vita ad un impegnativo programma di studi sperimentali di cancerogenicità su ratti e topi riguardanti varie tipologie di prodotti, in particolare additivi, fra cui alcuni dolcificanti artificiali quali: l'aspartame, il sucralosio, l'acesulfame-potassio.

Nel presente lavoro vengono riportati i risultati, a tutt'oggi pubblicati, degli studi condotti sull'aspartame, i progetti in essere e futuri e quindi alcune considerazioni finali di carattere generale.

ALIMENTAZIONE E TUMORI

Rischi cancerogeni dei dolcificanti artificiali: il caso dell'aspartame

DATI GENERALI SULL'ASPARTAME

L'aspartame (APM) è stato scoperto casualmente nel 1965 da un chimico di una industria chimica americana, la Searle G.D., poi entrata a far parte del gruppo Monsanto.

Oggi, dopo la saccarina, l'aspartame è il dolcificante artificiale maggiormente utilizzato. È presente in oltre 6000 prodotti, fra cui oltre 500 farmaci, di cui numerosi usati anche in pediatria. Sono centinaia di milioni le persone che usano quotidianamente aspartame e, fra esse, i bambini e le donne in gravidanza sono i maggiori consumatori (circa 2,5-5 mg/kg p.c. al dì) (Butchko, 2002)². Il consumo giornaliero di aspartame ammesso dalla normativa europea e dalla Food and Drug Administration (FDA) negli USA è rispettivamente di 40 mg/kg p.c., e 50 mg/kg p.c.. Una volta ingerito, l'APM viene metabolizzato, sia nei roditori che nell'uomo, a livello del tratto intestinale in due aminoacidi, la fenilalanina e l'acido aspartico, e in metanolo il quale a sua volta viene metabolizzato in formaldeide e quindi in acido acetico.

L'aspartame non risulta essere genotossico nei vari test in vitro ed in vivo utilizzati. Studi sperimentali a lungo termine su ratti e topi condotti dalla Searle G.D., l'industria produttrice negli anni '70, non hanno evidenziato effetti

cancerogeni. Complessivamente a nostro avviso, ma anche secondo altri, i suddetti studi non possono ritenersi adeguati per dimostrare la sicurezza dell'aspartame, soprattutto per quanto riguarda gli effetti tossici a lungo termine, in particolare quelli cancerogeni. Ciò a causa di limiti del disegno sperimentale dovuti soprattutto al ristretto numero di animali per sesso e per gruppo sperimentale (30-32 rispetto agli standard attuali richiesti, almeno 50 per sesso e per gruppo) e alla durata della sperimentazione (ridotta ai 2/3 della vita degli animali).

Per questi motivi a partire dalla fine degli anni '90 nei laboratori del Centro di Ricerca sul Cancro "Cesare Maltoni" dell'Istituto Ramazzini sono stati condotti esperimenti su ratti e topi nei quali l'aspartame è stato somministrato con il cibo a vari livelli di dose e ad un ampio numero di animali per sesso e per gruppo, iniziando il trattamento a diverse età (prenatale o postnatale) e per diversa durata (breve periodo o per tutta la vita) e comunque tenendo gli animali di tutti gli esperimenti sotto osservazione fino alla loro morte spontanea. Complessivamente il numero degli animali sperimentali utilizzati fino al momento attuale è di oltre 3900 (Tabella 1). Il progetto è finanziato interamente dall'Istituto Ramazzini.

TABELLA 2

INCIDENZA DI LINFOMI/LEUCEMIE IN RATTI SPRAGUE-DAWLEY FEMMINE TRATTATE CON APM NEL CIBO DA 8 SETTIMANE DI ETÀ FINO A MORTE SPONTANEA

Dose ppm (mg/kg p.c.)	N. animali all'inizio dell'esperimento	Animali portatori di linfoma/leucemia ^a		
		N.	%	
100.000	(5.000)	100	25	25,0 ^{##}
50.000	(2.500)	100	25	25,0 ^{##}
10.000	(500)	100	19	19,0 [#]
2.000	(100)	150	28	18,7 [#]
400	(20)	150	30	20,0 ^{##}
80	(4)	150	22	14,7
0	(0)	150	13	8,7 [#]

^a Il valore di significatività relativo alla dose-risposta è riportato vicino all'incidenza del gruppo di controllo

[#] $p < 0,05$ usando il poly-k test ($k = 3$)

^{##} $p < 0,01$ usando il poly-k test ($k = 3$)

ALIMENTAZIONE E TUMORI
Rischi cancerogeni dei dolcificanti artificiali: il caso dell'aspartame

RISULTATI DEL PRIMO STUDIO

Il primo studio è stato condotto su 1800 ratti (100-150 per sesso per gruppo) di 8 settimane di età all'inizio del trattamento. Al fine di simulare un'assunzione giornaliera pari a 5000, 2500, 500, 100, 20, 4, oppure 0 mg/Kg di p.c., l'APM è stato aggiunto alla dieta standard nelle quantità di 100.000, 50.000, 10.000, 2.000, 400, 80, 0 ppm. Il trattamento degli animali è durato fino alla loro morte naturale. Di ogni animale deceduto è stata fatta una necropsia completa ed effettuata una valutazione istopatologica di tutti gli organi e tessuti prelevati, per un totale di oltre 30.000 preparati istopatologici esaminati microscopicamente.

I risultati dello studio hanno evidenziato che: 1) l'aspartame induce un aumento significativo dose-correlato dell'incidenza di linfomi e leucemie (Tabella 2) e di neoplasie delle pelvi renali nelle femmine, e dei tumori maligni dei nervi cranici periferici nei ratti maschi. Tale aumento statisticamente significativo è stato osservato anche alla dose di 20 mg/kg di p.c., una dose inferiore a quella ammessa per l'uomo dalla normativa vigente (50-40 mg/kg di p.c.); 2) l'aggiunta di aspartame al cibo comporta una diminuzione dell'assunzione di cibo correlata con la dose del composto, senza però determinare una differenza del peso corporeo tra gli animali trattati rispetto a quelli non trattati.

Sulla base di questi risultati è stato dimostrato per la prima volta sperimentalmente, che l'APM è un agente cancerogeno multipotente, cioè in grado di indurre tumori maligni

nei ratti, anche a dosi correntemente ammesse per l'alimentazione umana. I dati inoltre hanno dimostrato che l'integrazione della dieta con aspartame non induce alcuna modificazione dell'andamento del peso corporeo degli animali trattati rispetto ai non trattati.

I risultati dell'esperimento sono stati comunicati nella primavera del 2005 alle autorità di sanità pubblica, in specifico all'Istituto Superiore di Sanità in aprile e in giugno all'Agenzia Europea per la Sicurezza degli Alimenti (EFSA) di Parma. Sempre in giugno i dati sono stati comunicati e discussi all'Università della Columbia a New York, all'Istituto Nazionale del Cancro a Washington, ed al National Toxicology Program in Nord Carolina, USA.

I primi risultati sono stati pubblicati sul Giornale Europeo di Oncologia nel giugno 2005 (Soffritti et al., 2005)³ e, successivamente, i risultati finali sono stati presentati a Bologna alla conferenza internazionale promossa dal Collegium Ramazzini su "Progettare il Futuro alla Luce del Passato: Vivere nel Mondo della Chimica" nel Settembre 2005, e pubblicati sugli Annali dell'Accademia delle Scienze di New York (Belpoggi et al., 2006)⁴ e infine su Environmental Health Perspectives (Soffritti et al., 2006)⁵. Data la consolidata e riconosciuta esperienza del Centro di Ricerca sul Cancro dell'Istituto Ramazzini nella conduzione di studi di cancerogenicità su roditori, e il livello di sensitività dello studio, per l'ampio numero di ratti per sesso e per livelli di dose saggiati, i risultati hanno attratto l'attenzione e l'interesse della comunità scientifica oltre che

TABELLA 3

INCIDENZA DI TUMORI MALIGNI IN RATTI SPRAGUE-DAWLEY MASCHI TRATTATI CON APM NEL CIBO DAL 12° GIORNO DI VITA FETALE FINO A MORTE SPONTANEA

Dose ppm (mg/kg p.c.)	N. animali all'inizio	Tumori maligni ^a				Animali portatori di linfoma/ leucemia		Animali portatori di carcinoma mammario	
		Animali portatori di tumori		Tumori totali		N.	%	N.	%
		N.	%	N.	N. x 100 animali				
2.000 (100)	70	28	40,0 ^{**}	31	44,3	12	17,1	2	2,9
400 (20)	70	18	25,7	19	27,1	11	15,7	0	-
0 (0)	95	23	24,2 ^{**}	26	27,4	9	9,5	0	-

^a Il valore di significatività relativo alla dose-risposta è riportato vicino all'incidenza del gruppo di controllo

^{**}p <0,01 usando il Cox Regression Model

ALIMENTAZIONE E TUMORI
Rischi cancerogeni dei dolcificanti artificiali: il caso dell'aspartame

TABELLA 4

INCIDENZA DI TUMORI MALIGNI IN RATTI SPRAGUE-DAWLEY FEMMINE TRATTATE CON APM NEL CIBO DAL 12° GIORNO DI VITA FETALE FINO A MORTE SPONTANEA

Dose ppm (mg/kg p.c.)	N. animali all'inizio	Tumori maligni ^a				Animali portatori di linfomi/leucemie		Animali portatori di carcinoma mammario	
		Animali portatori di tumori		Tumori totali		N.	%	N.	%
		N.	%	N.	N. x 100 animali	N.	%	N.	%
2.000 (100)	70	37	52,9	60	85,7	22	31,4 [#]	11 (15) ^b	15,7 [#]
400 (20)	70	31	44,3	44	62,9	12	17,1	5 (6)	7,1
0 (0)	95	42	44,2	48	50,5	12	12,6 [#]	5 (6)	5,3 [#]

^a Il valore di significatività relativo alla dose-risposta è riportato vicino all'incidenza del gruppo di controllo

^b Numero di animali (numero di tumori). Un animale può essere portatore di tumori multipli

[#] $p < 0,05$; ^{##} $p < 0,01$ usando il Cox Regression Model

TABELLA 5

CONFRONTO DELL'INCIDENZA DI LINFOMI/LEUCEMIE (L/L) IN RATTI SPRAGUE DAWLEY FEMMINE QUANDO L'ESPOSIZIONE AD APM INIZIA DAL PERIODO PRENATALE O POSTATALE E CONTINUA PER TUTTA LA VITA

Dose ppm (mg/kg p.c.)	Percentuale di animali portatori di L/L	
	Esposizione prenatale % (N. animali all'inizio)	Esposizione postnatale % (N. animali all'inizio)
2.000 (100)	31,4 (70)	18,7 (150)
400 (20)	17,1 (70)	20,0 (150)
0 (0)	12,6 (95)	8,7 (150)

delle agenzie nazionali e internazionali responsabili della tutela della sicurezza degli alimenti fra cui il Consiglio Superiore della Sanità del Ministero della Salute, l'EFSA, e la FDA degli USA.

RISULTATI DEL SECONDO STUDIO

Appena fu percepito, durante la elaborazione dei risultati del primo studio, che l'aspartame produceva effetti cancerogeni, fu immediatamente avviato un secondo studio, sempre su ratti, iniziando il trattamento dalla vita prenatale (il periodo più vulnerabile) fino alla morte spontanea, al fine di consentire una più adeguata quantificazione dei rischi cancerogeni. Lo studio (Soffritti et al., 2007)⁶ è stato condotto

su 400 ratti Sprague-Dawley maschi e femmine (70-95 per sesso/gruppo), trattati con APM nel cibo alla dose di 2.000, 400, 0 ppm (equivalente a 100 e 20 mg/kg di p.c.) a partire dal 12° giorno di vita fetale fino a morte spontanea. Tutti gli animali sono stati osservati per tutta la vita, sottoposti a completa necropsia dopo il decesso, a cui è seguito l'esame microscopico di tutti i tessuti ed organi prelevati.

Lo studio ha dimostrato che l'aspartame induce un aumento significativo dell'incidenza di linfomi/leucemie in maschi e femmine e dei carcinomi mammari nelle femmine (Tabelle 3 e 4). Lo studio ha dimostrato inoltre che quando il trattamento inizia a partire dalla vita fetale, l'effetto cancerogeno aumenta (Tabella 5).

ALIMENTAZIONE E TUMORI

Rischi cancerogeni dei dolcificanti artificiali: il caso dell'aspartame

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

I due studi di cancerogenicità sull'APM, condotti su ratti Sprague-Dawley trattati a partire dal periodo prenatale o postatale e quindi per tutta la vita, hanno dimostrato che l'APM è un agente cancerogeno multipotente, capace di indurre nei ratti neoplasie anche a dosi ammesse per l'alimentazione umana (inferiori a 50-40 mg/kg di p.c.). Questi risultati non sono in accordo con i risultati negativi degli studi sui ratti ottenuti a metà degli anni '70 dall'industria produttrice. In verità i suddetti studi non sono confrontabili in quanto: 1) il numero di animali per sesso e per gruppo (30-60) utilizzati negli studi dell'industria produttrice è molto più piccolo rispetto al numero utilizzato nei nostri esperimenti ed anche rispetto al numero di animali richiesto attualmente dalle agenzie internazionali per gli studi di cancerogenicità (almeno 50 per sesso e per gruppo); e 2) la durata dell'osservazione, pari ai due terzi della vita degli animali, rispetto all'intero arco vitale nei nostri esperimenti. Questi due fattori effettivamente condizionano negativamente la sensibilità degli studi condotti dalla Searle G.D.

Nonostante ciò, i nostri risultati sono stati oggetto di severe critiche da parte dell'industria, di agenzie nazionali ed internazionali e di alcuni autori, che personalmente non accettiamo.

La prima reazione negativa è venuta dall'EFSA (2006)⁷ la quale, a proposito dell'aumento significativo dose-correlato dei linfomi e leucemie negli animali trattati con APM

afferitava che "ciò non è dovuto all'APM..., ma la spiegazione più plausibile è che sia dovuto ad infezioni respiratorie di cui soffrivano gli animali". La FDA degli USA (2007)⁸ concordava con questa valutazione di EFSA.

A questa obiezione abbiamo risposto che gli animali lasciati morire spontaneamente sono soggetti a patologie respiratorie terminali, sia per quanto riguarda ratti e topi che l'uomo (Soffritti, 2006)⁵. Oltre a ciò, i linfomi e leucemie riguardavano il più delle volte non soltanto un organo (il polmone), ma a volte anche altri tessuti ed organi (fegato, milza, linfonodi, ecc), a conferma che le neoplasie ematopoietiche sono sistemiche e non secondarie a processi infiammatori (Soffritti et al., 2007)⁶.

È infine da notare che dopo la comunicazione e la pubblicazione dei dati sulla cancerogenicità dell'aspartame, non una ricerca è stata compiuta o programmata dalle agenzie preposte e dalle industrie interessate, come anche richiesto in vari casi da membri della comunità scientifica internazionale (Abdo et al., 2007; Huff and Ladou, 2007; Davis, 2008; Caldwell et al., 2008; Caldwell et al., 2009)⁹⁻¹³.

In conclusione, sulla base dei risultati dei nostri studi fino ad ora portati a termine, è urgente, a nostro avviso, rivedere le normative attuali che riguardano l'assunzione giornaliera di aspartame. Ciò è possibile applicando, in termini cautelativi, il principio di precauzione, a protezione delle fasce di popolazione a maggior rischio, i bambini e le donne in gravidanza.

BIBLIOGRAFIA

1. Schlosser E. *Fast Food Nation. The Dark Side of the All-American Meal*. Perennial, 356 pp., Houghton Mifflin, New York, 2001
2. Butchko HH, Stargel WW, Comer CP, Mayhew DA, Benninger C, Blackburn GL, de Sonneville LM, Geha RS, Hertelendy Z, Koestner A, Leon AS, Liepa GU, McMartin KE, Mendenhall CL, Munro IC, Novotny EJ, Renwick AG, Schiffman SS, Schomer DL, Shaywitz BA, Spiers PA, Tephly TR, Thomas JA, Trefz FK. Aspartame: review of safety. *Intake of Aspartame vs Acceptable Daily Intake*. *Regul Toxicol Pharmacol* 35:S13-S16, 2002
3. Soffritti M, Belpoggi F, Degli Esposti D, Lambertini L. Aspartame induces lymphomas and leukaemias in rats. *Eur J Oncol* 10:107-116, 2005

ALIMENTAZIONE E TUMORI
Rischi cancerogeni dei dolcificanti artificiali: il caso dell'aspartame

4. Belpoggi F, Soffritti M, Padovani M, Degli Esposti D, Lauriola M, Minardi F. Results of long-term carcinogenicity bioassays on Sprague-Dawley rats exposed to aspartame administered in feed. *Ann NY Acad Sci* 1076:559-577, 2006
5. Soffritti M, Belpoggi F, Degli Esposti D, Lambertini L, Tibaldi E, Rigano A. First experimental demonstration of the multipotential carcinogenic effects of aspartame administered in the feed to Sprague Dawley rats. *Environ Health Perspect* 114:379-385, 2006
6. Soffritti M, Belpoggi F, Tibaldi E, Degli Esposti D, Lauriola M. Life-span exposure to low doses of aspartame beginning during prenatal life increases cancer effects in rats. *Environ Health Perspect* 115:1293-1297, 2007
7. EFSA (European Food Safety Authority). Opinion of the Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in contact with Food (AFC) on a request from the Commission related to a new long-term carcinogenicity study on aspartame. Question number EFSA-Q-2005-122. Adopted on 3 May 2006. *The EFSA Journal* 356:1-44
8. FDA (Food and Drug Administration). FDA statement on european aspartame study. Center for Food Safety and Applied Nutrition, FDA, April 20, 2007
9. Abdo KM, Camargo CA, Davis D, Egilman D, Epstein SS, Froines J, Hattis D, Hooper K, Huff J, Infante PF, Jakobson MF, Teitelbaum DT, Tickner JA. Letter to the editor. *Int J Occup Environ Health* 13:449-450, 2007
10. Huff J, Ladou J. Aspartame bioassay finding portend human cancer hazards. *Int J Occup Environ Health* 13:446-448, 2007
11. Davis DL, Ganter L, Weinkle J. Letters to the editor. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 17(5):1295-1296, 2008
12. Caldwell JC, Jinot J, DeVoney D, Gift JS. Evaluation of evidence for infection as a mode of action for induction of rat lymphoma. *Environ Mol Mutagen* 49:155-164, 2008
13. Caldwell JC, Jinot J, DeVoney D, Gift JS. Letter to the editor. *Environ Mol Mutagen* 50:6-9, 2009

I cancerogeni nelle acque per uso umano

Michelangiolo Bolognini*

THE CARCINOGENIC SUBSTANCES IN THE DRINKABLE WATERS

The presence of carcinogenic substances in the drinkable waters is considerable for its direct use like food, or for the possible contamination of other food.

Carcinogenic substances find in the sources of supply for natural origin, or for pollution from improper digestion of litter in the subsoil.

In many productive areas the water contamination also has happened followed of the directed drainage, in the water body, of industrial sewers.

Another source of contamination of the sources of water supplying, is that due to emitted the agricultural use and the fallen back one of polluting in atmosphere.

A carcinogenic specific substances of contamination of source further of the drinkable water is had to the treatments to eliminate or to reduce the contaminating microbial.

The normative regulation of drinkable water, as regards the protection of health is unsatisfactory, the establishment of concentration limits is through a cost-benefit assessment of where commercial interests are often the most relevant, moreover they are previewed and granted exceptions to the normative limits also for toxic and cancercausing substances.

Some substances, like dioxines and PCB, come simply ignored.

The contamination from arsenic represents an example of limits and deficiencies in normative matter.

RIASSUNTO

I cancerogeni nelle acque per uso umano

La presenza di sostanze cancerogene nelle acque destinate per uso umano è rilevante sia per il suo uso diretto come alimento, sia per la possibile contaminazione di altri alimenti.

Sostanze cancerogene si possono ritrovare nelle fonti di approvvigionamento per origine naturale, o per inquinamento da improprio smaltimento di rifiuti nel sottosuolo. In molte aree produttive la contaminazione idrica è anche avvenuta seguito dello scarico diretto, nel corpo idrico, di reflui.

Un'altra fonte di contaminazione delle fonti di approvvigionamento idrico, è quella dovuta all'uso agricolo e alla ricaduta di inquinanti emessi in atmosfera.

Una ulteriore specifica fonte di contaminazione di sostanze cancerogene dell'acqua destinata per uso umano è dovuta ai trattamenti per eliminare o ridurre i contaminanti microbici.

La regolamentazione normativa delle acque potabili, per quanto riguarda la tutela della salute è poco soddisfacente, la fissazione dei limiti di concentrazione avviene mediante una valutazione dei costi-benefici dove gli interessi commerciali sono, spesso, i più rilevanti, inoltre sono previste e concesse deroghe ai limiti normativi anche per sostanze tossiche e cancerogene.

Alcune sostanze, come diossine e PCB, vengono semplicemente ignorate.

La contaminazione da arsenico rappresenta un esempio di limiti e carenze in materia normativa.

INTRODUZIONE

La presenza di sostanze cancerogene nelle acque destinate per uso umano può rivestire sul versante sanitario una specifica rilevanza, stante l'importanza diretta che l'acqua ha sia come alimento: un individuo adulto assume quotidianamente, oltre 1,5 litri di acqua il giorno; sia come fonte di contaminazione di altri alimenti vegetali e animali¹.

Fonti di inquinamento

Sostanze cancerogene si possono ritrovare, nelle fonti di approvvigionamento idrico, per origine geologica.

In diversi casi, alla presenza naturale, si vengono ad aggiungere anche contaminazioni causate da attività industriali e da impropri smaltimenti di rifiuti industriali e/o di scarti minerari.

Una delle fonti rilevanti di inquinamento delle fonti di approvvigionamento idrico è correlata allo smaltimento inadeguato di rifiuti (soprattutto di origine industriale) nel sottosuolo, spesso anche a ridosso degli stessi stabilimenti, senza prevedere una idonea impermeabilizzazione dell'area utilizzata ed adeguata gestione del percolato, o con smalti-

* Dipartimento Prevenzione Az. USL3 viale Matteotti 19, 51100 Pistoia
To whom correspondence should be addressed: Tel. +39 0573 352754; Fax +39 0573 352783;
e-mail: m.bolognini@usl3.toscana.it

mento diretto nel sottosuolo di reflui industriali.

Con riferimento ad inquinamento da fonti industriali si possono segnalare l'emblematica vicenda di Love Canal negli USA, dove nell'area di scavo di un canale non completato furono per anni interrati, senza alcuna precauzione, rifiuti industriali dove erano presenti ogni sorta di contaminanti, compresi PCB e diossine, che comportò anche l'evacuazione dei residenti e varie conseguenze sanitarie², o anche, in tempi più recenti, le vicende legate dello smaltimento illegale di rifiuti in Campania che sono state più volte discusse per quanto riguarda il loro impatto sul versante sanitario^{3,4}, suscitando anche polemiche prese di posizione da parte di tecnici che rivestono cariche presso organismi Istituzionali^{5,6,7}.

Le fonti di origine agricola

Un'altra fonte, che può rivestire una discreta rilevanza, nella contaminazione delle fonti di approvvigionamento idrico, è legata alle attività agricole.

La presenza di nitrati nelle acque destinate ad uso umano che possono indurre, all'interno del corpo, la formazione di nitrosammine trova come una sua causa il loro eccessivo utilizzo come fertilizzante.

La presenza quasi ubiquitaria dei nitrati nell'acqua potabile è stata relazionata anche con il costante aumento di incidenza dei linfomi non-Hodkin⁸.

Altri contaminanti di derivazione agricola sono i fitofarmaci che vengono utilizzati nelle varie fasi colturali e che quindi si possono ritrovare nelle acque destinate all'uso umano.

Le Linee guida dell'O.M.S. per la qualità dell'acque potabili⁹ che rappresentano un necessario riferimento per le regolamentazioni nazionali, prendono in considerazione, per la fissazione di limiti, 33 sostanze.

Si deve evidenziare che queste sostanze sono in buona parte classificate solo come possibili cancerogeni per l'uomo, Gruppo 2B I.A.R.C., o come non classificabili per la loro cancerogenicità per l'uomo, Gruppo 3 I.A.R.C.

Questo fatto non deve comunque tranquillizzare in quanto il Gruppo 2B, che nella classificazione della I.A.R.C. raggruppa i possibili cancerogeni, rappresenta una grande "area di parcheggio" per sostanze potenzialmente anche assai pericolose dovuta alla relativa inadeguatezza dei dati sperimentali e dei dati epidemiologici nel fornire evidenza di cancerogenicità; si deve comunque ricordare come que-

sta relativa inadeguatezza non dovrebbe essere considerata equivalente ad una evidenza negativa¹⁰.

Comunque, operativamente, la classificazione di una sostanza del Gruppo 2B, nella classificazione della I.A.R.C., a differenza delle classificazioni in Gruppo 1 e 2A, non impone vincoli normativi particolari nelle materie inerenti il campo occupazionale ed ambientale, fatto particolarmente utile sul versante economico coloro che le producono e le commercializzano.

Non è un caso che la pressione dei portatori degli interessi economici si è rivolta, a partire dagli anni '90, soprattutto ad una strategia di condizionamento, in ambito I.A.R.C., per ottenere valutazioni di cancerogenicità meno stringenti ed impegnative, così come autorevolmente affermato proprio da colui che era stato per lungo tempo il suo direttore, il prof. Lorenzo Tomatis^{11,12}, fatto questo ribadito anche dal suo collaboratore e già responsabile della pubblicazione delle monografie I.A.R.C. James Huff¹³; si deve anche rilevare come queste problematiche siano state oggetto di prese d'atto degli errori commessi e che si è manifestata la volontà di intraprendere un nuovo corso¹⁴.

Le Linee guida dell'O.M.S. per la qualità dell'acque potabili non forniscono valutazioni per ulteriori 39 fitofarmaci utilizzati in agricoltura.

Questa mancata valutazione viene giustificata con varie motivazioni: dalla "improbabile presenza nell'acqua potabile", alla "insufficienza dei dati", ed ha come conseguenza che per questi fitofarmaci non vengono fissati valori limite. Sulla base di questi fatti diventano pertanto assai consigliabili pratiche agricole che privilegino il minor utilizzo possibile di queste sostanze, tenuto conto di questi evidenti limiti valutativi.

Gli inquinanti radioattivi

Agenti sicuramente cancerogeni sono invece gli isotopi radioattivi dell'Uranio, Torio, Radio, Piombo, Polonio, Cesio, Stronzio, Iodio e Carbonio, nonché il Plutonio ed il Trizio, sostanze che possono essere presenti nelle acque destinate all'uso umano.

Gli isotopi radioattivi possono trovare la loro origine dalla presenza geologica nelle aree delle sorgenti, dalla loro presenza naturale nelle materie prime utilizzate in produzioni industriali come, ad esempio la produzione di fertilizzanti fosfatati a partire da prodotti contaminati, dagli usi medicali, dalle centrali energetiche ed altri impianti

ALIMENTAZIONE E TUMORI

I cancerogeni nelle acque per uso umano

di produzione, a queste fonti vanno aggiunti i pregressi rilasci accidentali, ma anche volontari, come nel caso delle sperimentazioni di ordigni bellici in atmosfera.

Le Linee guida dell'O.M.S. per la qualità dell'acque potabili individuano una soglia di 0,1 mSv al disotto della quale non sono necessarie azioni di trattamento o bonifica delle acque.

In alcune zone geografiche può essere significativa anche la presenza nell'acqua del Radon che viene rilasciato dalla superficie a contatto dell'aria, normalmente la concentrazione di Radon nelle acque distribuite dagli acquedotti è inferiore a 0,4 Bq/litro.

La contaminazione da condutture

Un ulteriore fonte di contaminazione delle acque destinate all'uso umano può derivare da condutture e depositi.

Le Linee guida dell'O.M.S. per la qualità dell'acque potabili fissano valori limite per il Piombo, Antimonio e Nickel che possono derivare da vecchie tubature, ed anche per il Benzo(a)pirene, lo Stirene ed il Cloruro di vinile che possono essere presenti nelle condutture realizzate in materiale plastico, mentre non fissano limiti per quanto attiene la presenza di fibre di asbesto rilasciate in acqua da manufatti realizzati in cemento-amianto.

Per l'asbesto, cancerogeno del gruppo 1 I.A.R.C., i cui danni sono ben accertati nel caso della inalazione delle fibre, sono invece carenti le prove relative ad effetti dannosi dovute all'ingestione di fibre presenti nell'acqua.

Il livello delle fibre areodisperse di asbesto nelle abitazioni può comunque aumentare, rispetto al fondo, a causa del rilascio di fibre da acque particolarmente aggressive, che facilitano il rilascio di fibre, qualora queste siano state condottate in reti realizzate con cemento-amianto, mentre particolari precauzioni devono essere prese per le operazioni di manutenzione e sostituzione di queste reti a tutela dei lavoratori.

La contaminazione idrica da trattamenti di disinfezione

Una significativa problematica sanitaria legata alla contaminazione chimica dell'acqua destinata per uso umano è quella specificamente dovuta al trattamento che essa subisce al fine di eliminare la presenza microbica.

Questi trattamenti avvengono più spesso con l'utilizzo di cloro libero che, in acque di non particolare buona qualità iniziale, forma sostanze indesiderate.

Nel caso di utilizzo dell'ipoclorito, il disinfettante attualmente più usato, si formano sostanze organoalogenate quali i Trialometani, gli acidi aloacetici, la cloropicrina, i clorofenoli e gli alofurani; sostanze inorganiche, quali i Clorati, e sostanze non alogenate: quali le aldeidi, gli acidi carbossilici ed il benzene; nel caso di utilizzo di Biossido di cloro le sostanze che si possono formare sono i Cloriti ed i Clorati; nel caso di utilizzo di Clorammine le sostanze indesiderate che si possono formare sono gli Aloacetoni, gli Acidi cloroacetici, gli Alochetoni, l'Idrazina, i Nitrati ed i Nitriti; mentre nel caso di utilizzo dell'Ozono quale disinfettante, tra le sostanze indesiderate che si possono formare, si possono ricordare il Bromoformo, l'Acido monobromoacetico, l'Acido dibromoacetico, i Clorati, gli Iodati e i Bromati, gli Epossidi, le Aldeidi, gli Acidi carbossilici e vari Chetoni. Le Linee guida dell'O.M.S. per la qualità dell'acque potabili fissano limiti per il Cloro e le Monocloramine, per i Trialometani e per ulteriori 16 sostanze indesiderate derivate dai trattamenti di disinfezione.

La presenza di svariate sostanze indesiderate, anche con caratteristiche di cancerogenicità, secondo la classificazione della I.A.R.C. nelle acque per uso umano che sono state sottoposte a disinfezione, possono causare effetti negativi sulla salute umana¹⁵.

Appare comunque chiaro come questa presenza di composti chimici dovuta ai trattamenti di potabilizzazione e che si ritrovano nell'acqua fornita al consumo, dovrebbe imporre una oculata strategia di approvvigionamento che privilegi, per quanto possibile, acque di buona qualità iniziale che riducono al minimo indispensabile questi trattamenti, questo avviene quando sono disponibili acque sotterranee provenienti da aree senza significativa presenza di inquinanti.

Purtroppo non sempre risulta possibile attuare questa strategia, sia per l'oggettiva ragione della carenza di queste fonti, ma anche, sempre più spesso per l'imporsi di altre finalità, di natura commerciale, che sfruttando fonti di approvvigionamento magari più abbondanti, ma di qualità più scadente, come nel caso di acque superficiali da invasi di modesta taglia o da corsi d'acqua già inquinati, comportano trattamenti di potabilizzazione, e di disinfezione, molto sofisticati e costosi.

Questi trattamenti più sofisticati fanno innalzare le tariffe idriche, conseguenza che può essere volontariamente ricercata dal gestore del servizio idrico, in quanto in tal modo

ALIMENTAZIONE E TUMORI

I cancerogeni nelle acque per uso umano

viene incrementata la quota percentualmente remunerata del capitale investito.

In più, la gestione delle acque che, nel nostro Paese, in un tempo ancora abbastanza recente faceva soprattutto carico alle Comunità locali, in forma diretta o mediante Aziende municipalizzate, ha visto recentemente l'entrata in campo di Imprese private (anche a carattere multinazionale) che possono trovare utile privilegiare fonti di approvvigionamento di qualità scadente che impongono trattamenti più costosi.

Questi trattamenti però difficilmente arrivano all'eliminazione completa delle sostanze indesiderate, comprese quelle cancerogene, dall'acqua destinata al consumo umano, in quanto vengono limitati allo stretto indispensabile quegli ulteriori trattamenti finalizzati all'eliminazione, o almeno alla loro drastica riduzione.

Questi ulteriori e più drastici trattamenti, pure possibili, renderebbero non economica la gestione del servizio idrico per un ulteriore inaccettabile incremento tariffario.

Esempi di questa strategia di approvvigionamento si ritrovano in Toscana, dove sono iniziati i primi esempi di gestione di tipo privatistico, anche da parte di Imprese multinazionali, avvenuti in Italia, gestione che si è poi ripetuta in altre località italiane¹⁶.

Altre fonti di contaminazione, che possono essere anche abbastanza rilevanti in diverse aree geografiche, in presenza di sorgenti inquinanti puntuali o diffuse, sono quelle legate alla ricaduta di inquinanti emessi in atmosfera.

Gli inquinanti che in questi casi rivestono un particolare significato sanitario sono metalli pesanti quali il Piombo, il Cadmio, il Nickel, il Cromo, il Mercurio e, di nuovo, l'Arsenico; a questi si possono aggiungere le sostanze persistenti organiche quali diossine, furani e Polibifenili clorurati e/o bromurati che derivano da vari processi di combustione, ed anche l'esaclorobenzene prodotto specificatamente dall'incenerimento di fanghi di depurazione¹⁷.

La regolazione normativa

Per quanto riguarda la regolamentazione normativa per le acque destinate all'uso umano, così come avviene in altri campi e settori, può risultare essere inadeguata allo scopo di proteggere la salute.

Per quanto attiene la normativa degli Stati Uniti, per molti versi esemplare, per quanto attiene la normativa sull'acqua potabile, diversamente dal caso degli additivi alimentari,

dove non sono permessi rischi aggiuntivi di contrarre il cancro, si ammette che per le sostanze cancerogene presenti nell'acqua possa esistere il limite di un caso aggiuntivo di cancro, in 70 anni, per 10.000¹⁸, questo valore risulta essere 10 volte più alto di quanto previsto dalle Linee guida dell'O.M.S. per la qualità dell'acque potabili, che stabiliscono come "accettabile", per quanto attiene il cancro, il limite di un caso aggiuntivo di cancro in 70 anni per 100.000, mentre si ricorda che nella valutazione dell'"accettabilità del rischio", per le singole sostanze rilasciate nell'ambiente, il limite normativo che viene comunemente adottato è invece quello, più restrittivo, di un caso aggiuntivo di cancro in 70 anni per milione di persone.

La normativa italiana per quanto attiene i valori limite nelle acque per uso umano, derivata da specifica Direttiva Comunitaria, la 83 del 1998, con i Decreti Legislativi 2 febbraio 2001 n. 31 e 2 febbraio 2002 n. 27, risulta essere abbastanza allineata con quella delle Linee guida dell'O.M.S. per la qualità dell'acque potabili.

C'è però da rimarcare il fatto che la normativa ammette deroghe anche nei confronti di limiti per sostanze tossiche e cancerogene.

Queste deroghe, almeno nel nostro Paese, vengono concesse con una certa generosità ogni qual volta siano richieste alle Autorità ministeriali dai Gestori del servizio idrico tramite le Regioni o le Province autonome¹⁹.

Alcune sostanze, poi, almeno in Italia, vengono semplicemente ignorate, come nel caso delle diossine e dei PCB.

In ogni caso la fissazione dei limiti di concentrazione avviene mediante una valutazione dei costi-benefici dove gli interessi commerciali possono risultare essere i più rilevanti. Emblematica, a tale proposito, è stata la vicenda legata alla fissazione dei limiti normativi per l'arsenico nelle acque potabili avvenuta negli Stati Uniti nel passaggio tra l'amministrazione Clinton e l'amministrazione Bush jr.

Il caso della fissazione dei limiti dell'arsenico negli USA

L'Arsenico è un cancerogeno riconosciuto dell'uomo, Gruppo 1 I.A.R.C., la sua presenza in determinate concentrazioni nell'acqua destinata all'uso umano era stata riconosciuta, già nel 1980, come causa di incremento di tumori in diverse sedi, in particolare la cute, la vescica, il rene, il fegato, il colon ed il polmone sia nella popolazione maschile che in quella femminile²⁰.

Una più recente revisione, sempre effettuata dalla I.A.R.C.,

ALIMENTAZIONE E TUMORI

I cancerogeni nelle acque per uso umano

ha confermato l'esistenza di prove sufficienti per quanto riguarda la presenza dell'arsenico in determinate concentrazioni nell'acqua destinata all'uso umano e l'incremento di tumori polmonari, cutanei e vescicali e, con più limitate prove, con l'incremento di tumori renali, epatici e prostatici²¹.

L'arsenico si ritrova con relativa frequenza nel sottosuolo di molte aree geografiche, dal Bengala, a diverse aree di Stati Uniti, Cile, Argentina, Taiwan e, in Italia, in alcune zone dell'Emilia e della Lombardia (province di Mantova e Cremona), del Veneto (province di Padova e Verona), dell'Alto Adige, della Campania e nelle zone tra Lazio e Toscana.

Dal punto di vista produttivo l'Arsenico viene utilizzato nell'industria del vetro, nella produzione di smalti e nell'elettronica, ma si ritrova soprattutto si ritrova nei residui di varie ulteriori attività produttive.

Uno degli ultimi atti dell'uscente Amministrazione Clinton era stata la riduzione dei limiti normativi dell'arsenico nell'acqua potabile da 50 a 10 microgrammi/litro, limite che era stato proposto già dal 1962 la US Public Health Service e riproposto anche dalla Agenzia Federale Ambientale – E.P.A. ma non che era stato applicato in precedenza a causa delle pressioni dei vari gruppi economici che sarebbero stati danneggiati da questa riduzione.

Questa riduzione venne revocata il 20 marzo 2001 dalla nuova amministrazione del presidente Bush jr. che dichiarava "all'ultimo minuto il mio predecessore ha preso una decisione, noi la revochiamo per poter legiferare in base ad una solida scienza".

A proposito di "solida scienza", il 19 aprile 2001 veniva pubblicato sul Wall Street Journal un memorabile articolo del giornalista Peter Waldman²² dove erano raccontate le manipolazioni a cui avevano ricorso i gruppi di pressione e le imprese interessate a rendere meno stringente la regolamentazione, dalla l'American Water Works Association, che raggruppava le società che di gestione della fornitura delle acque, alle International Lead and Zinc Research Organization e la Atlantic Richfield Co, in rappresentanza degli interessi minerari, fino alla associazione scientifica industriale Society of Environmental Geochemistry and Health.

L'articolo del Wall Street Journal descriveva con precisi dettagli l'arruolamento di epidemiologi compiacenti che avevano volontariamente falsificato i risultati che dimostravano i danni causati dall'arsenico, come pure il tentativo di annullare o limitare l'impatto dei numerosi studi che in varie parti del mondo, dal Cile a Taiwan,

dimostravano l'eccesso di patologie tumorali legate all'assunzione di arsenico.

Nel testo venivano riportate anche le dichiarazioni del tossicologo Paul Mushak che, dopo aver collaborato con la Society of Environmental Geochemistry and Health per una conferenza biennale sull'arsenico, si era dimesso dopo che si era accorto che lo scopo del progetto era quello di impedire una legislazione più rigida; Mushak trovava "stupefacente" anche il ruolo dei tecnici dell'E.P.A. in quanto "Non erano persone che pur essendo dell'E.P.A., esercitano i propri diritti di scienziati, ma al contrario partecipavano a una task force mirata a sabotare il legittimo processo di regolamentazione".

Il dibattito in merito alla regolamentazione dell'arsenico, negli Stati Uniti, si sviluppò quindi, successivamente, in modo molto pragmatico, sulle diverse valutazioni costi-benefici se, ad esempio i 181 milioni di dollari annui necessari per ridurre l'arsenico nell'acqua potabile a 10 microgrammi/litro valessero il costi dei tumori alla vescica ed al polmone dovuti all'eccesso di arsenico presente nell'acqua causati dall'acqua valutati tra i 140 ed i 198 milioni di dollari, un problema di queste valutazioni risultava però essere quello di non tenere sufficientemente conto della valutazione "economica" delle altre patologie²³, restando quindi i danni sottovalutati.

La sottovalutazione dei danni risulta del resto essere presente anche nella trattazione sui danni da arsenico fatta dal giurista statunitense Cass R. Sunstein in un testo ormai classico sulla gestione dei rischi ambientali in campo sanitario²⁴ dove si valuta il costo di una vita salvata dalla normativa in modo settoriale, ad esempio, in 2,7 milioni di dollari per una normativa dell'arsenico sulle fonderie, in 13,5 milioni di dollari nel caso della regolamentazione delle emissioni dalle vetrerie ed in 106,9 milioni di dollari nel caso di norme più generali poste a protezione dei lavoratori.

Le ultime linee guida dell'E.P.A., del 2006, riconoscevano comunque, per l'arsenico, il valore limite di 10 microgrammi/litro, il valore di 2 microgrammi/litro, relativo al rischio aggiuntivo di un caso di cancro in 70 anni per 10.000 persone ed il valore obiettivo zero.

Discussione

Per un bene prezioso ed indispensabile come l'acqua sono difficilmente eludibili le problematiche che mettono in

ALIMENTAZIONE E TUMORI

I cancerogeni nelle acque per uso umano

rapporto popolazione, soggetti economici e decisori politici, da una parte, con le conoscenze scientifiche sulla sua contaminazione con sostanze nocive per la salute proprie dei tecnici, medici e scienziati, dall'altra parte.

Andrebbe intanto tenuto presente la questione della responsabilità degli esecutivi politici per patologie che potrebbero essere evitate.

In determinate occasioni più che invocare il Principio di Precauzione, quale politica di gestione dei rischi in presenza di incertezze scientifiche, si potrebbe forse considerare quanto le incertezze residue derivano da deliberate azioni di sottovalutazione dei rischi sanitari e quanto da reali carenze nel campo della ricerca.

Si può inoltre far rilevare come le valutazioni "costi-benefici", che pure hanno il pregio di porre in campo, in modo esplicito, le valutazioni economiche che sottostanno alle scelte che la politica applica anche al campo medico e biologico, possono risultare viziate non solo dalla sottovalutazione dei danni, pure molte volte presente; ma anche dalla riduzione, a termini esclusivamente economici, di aspetti della vita umana di difficile valutazione, qua-

li la sofferenza evitabile, il senso di giustizia e la dignità. Il problema, in un sistema di governo democratico, è anche quello di fare in modo che il potere politico possa riuscire ad avere formali e esplicite legittimazioni, da parte della sovranità popolare, rappresentata dalla cittadinanza tutta, per questi aspetti, dove sono in gioco diritti generali di vita e di morte.

Sarebbe quindi utile meglio focalizzare l'attenzione di tutta la popolazione su queste tematiche, attualmente ristretta ai pochi soggetti direttamente interessati.

Contribuire a realizzare, su queste tematiche, una conoscenza adeguata ed obbiettiva è per tecnici, medici e scienziati, che vogliono rivendicare l'indipendenza e l'utilità della loro funzione, uno dei campi nel quale fornire il proprio contributo.

A tale proposito si ricorda come, con molta lungimiranza, la legge istitutiva del Servizio Sanitario nazionale italiano²⁵ prevedeva come primo dei suoi obiettivi: "la formazione di una moderna coscienza sanitaria sulla base di un'adeguata educazione sanitaria del cittadino e delle comunità".

BIBLIOGRAFIA

1. Cantor PK. Carcinogens in drinking water: the epidemiologic evidence. *Reviews on Environ Health* 2010;25(1)
2. Gensburg LJ, Pantea C, Fitzgerald E, et al. Mortality among former Love Canal residents. *Environmental Health Perspectives* 2009;117(2):209-16
3. P. Comba, F. Bianchi, L.Fazzo et al. "Health Impact of waste management Campania "Working Group". Cancer mortality in an area of Campania (Italy), characterized by multiple toxic doping sites", *Ann NY Acad Sci* 2006; 1076: 449-61
4. Martuzzi M, Mitis F, Bianchi F, et al. Cancer mortality and congenital anomalies in a region of Italy with intense environmental pressure due to waste. *Occup Environ Med* 2009;66:725-732
5. D'Argenio P Critiche allo studio "Trattamento dei rifiuti in Campania: impatto sulla salute umana *Epidemiol Prev* 2008;32:189-192
6. D'Argenio P. Ulteriori critiche allo studio di Comba et al. su salute e rifiuti in Campania. *Epidemiol Prev* 2009;33:3
7. Comba P. La risposta degli autori. *Epidemiol Prev* 2009;33:3-4

ALIMENTAZIONE E TUMORI
I cancerogeni nelle acque per uso umano

8. L.Tomatis “Prevenzione fra precauzione e responsabilità”, in Atti del Seminario Nazionale Integrazione Ambiente-Salute, ARPAT-ARPAM, 2001
9. W.H.O. Guidelines for Drinking-water Quality, Third Edition, Geneva 2004
10. L. Tomatis Come dovrebbe cambiare la prevenzione primaria *Epidemiol Prev* 2005;29(5-6):8-12
11. L. Carra, L.Tomatis Lo IARC è trasparente ed indipendente? *Epidemiol Prev* 2003;27:136-138
12. L. Tomatis “The IARC Monographs Program: changing attitudes towards public health” *Int J Occup Environ Health*, 2002; 8: 144–152
13. J.Huff “IARC monographs, industry influence, and upgrading, downgrading, and Under-grading Chemicals, A Personal Point of View.” *Int J Occup Environ Health*,2002; 8: 249–252
14. D. Collingridge “Increased transparency in IARC Monograph programme“: *Lancet Oncol Vol 6: 735 Oct 2005*
15. Nieuwenhuijsen MJ, Smith R, Golfopoulos S, et al. Health impacts of long-term exposure to disinfection by-products in drinking water in Europe: HIWATE. *Journal of Water and Health* 2009:185-207
16. Giuseppe Altamore “Acqua SPA. Dall’oro nero all’oro blu”, Mondadori , Milano 2006
17. R de Lauretis et al : Emissioni in atmosfera di PCB e HCB in Italia dal 1990 al 2006, Istituto Superiore per la Protezione e Ricerca Ambientale, 2009; in http://www.apat.gov.it/site/_files/Emissioni_atmosfera_PCB_HCB.pdf
18. EPA, United States Environmental Protection Agency, 2006 Edition of the Drinking Water Standards and Health Advisories
19. Come esempio: Decreto del Ministero del lavoro, della salute e delle politiche sociali del 20 maggio 2009, Disciplina concernente le deroghe alle caratteristiche di qualità delle acque destinate al consumo umano (G.U. serie Generale n. 165 del 18 luglio 2009)
20. IARC Monographs, 23, 39-141, 1980
21. A review of human carcinogens – PartC: metals, arsenic, dusts, and fibres: *Lancet Oncol Vol 10: 453-44 May 2009*
22. Reperibile in: <http://www.mail-archive.com/pen-l@galaxy.csuchico.edu/msg55345.html>
23. EPA Office of Water, "Technical Fact Sheet: Final Rule for Arsenic in Drinking Water [EPA 815-F-00-016] ,"(January 2001) in http://www.epa.gov/safewater/ars/-ars_rule_techfactsheet.html
24. Cass R. Sunstein: *Risk and Reason*, Cambridge University Press, 2002
25. Legge 28 dicembre 1978 n. 833

INQUINAMENTO ATMOSFERICO E TUMORI

Inquinamento dell'aria e tumori umani

Paolo Crosignani, Andrea Tittarelli, Martina Bertoldi, Alessandro Borgini, Paolo Contiero*

RIASSUNTO

L'evidenza che l'inquinamento dell'aria sia causa di tumori del polmone è convincente. Tutti gli studi prospettici condotti negli Stati Uniti e in Europa hanno stimato rischi consistenti per il carcinoma polmonare in relazione alla esposizione a particolato fine. Gli stessi risultati sono stati ritrovati in studi caso-controllo. L'Organizzazione Mondiale della Sanità ha stimato che ad ogni incremento di esposizione di 10 ug/m³ di particolato fine sia associato un incremento di rischio dell'8%. Benché il rischio per tumore polmonare sia basso se confrontato con il fumo attivo di tabacco, l'elevato numero di individui esposti a livelli anche elevati di particolato, come in certe zone del nord Italia e dell'Europa del Nord e dell'Est fa dell'inquinamento un importante fattore etiologico per il tumore del polmone. Si può stimare che in un'area inquinata, una quota del 20% dei casi sia attribuibile all'inquinamento atmosferico.

Poiché l'inquinamento atmosferico è responsabile anche di molti altri effetti negativi sulla salute umana, esso deve diventare una priorità per la sanità pubblica.

AIR POLLUTION AND HUMAN CANCER

Abstract

The evidence in favour of the carcinogenicity of air pollution for lung cancer is convincing. All prospective studies carried out in US and Europe show consistent risks for lung cancer in relation to exposure to fine particles. Several case-control studies show comparable associations. The WHO estimated that extra-exposure to 10 ug/m³ of fine particles is associated with an excess risk of 8%. The risk for lung cancer associated with air pollution is low compared with active tobacco smoking. Nevertheless, as the number of people exposed is considerable and the levels of exposure, especially in some regions of northern Italy and eastern and northern Europe, are high, a proportion of 20% of lung cancer in these polluted areas can be due to air pollution.

As air pollution is associated with many other health adverse effects, air pollution is to be considered a public health priority.

Premessa

Per inquinamento dell'aria viene considerata la presenza di sostanze che non si troverebbero senza l'attività dell'uomo nell'aria respirata. Nei paesi occidentali biossido di zolfo (SO₂), Ozono (O₃), ossidi di azoto (NO e NO₂), composti organici volatili (VOC) e particolato (PM) hanno come origine principale l'uso dei combustibili fossili.

Tra i composti organici volatili sono classificati come cancerogeni il benzene e l'1-3 butadiene. Anche gli idrocarburi aromatici policiclici, presenti nell'aria inquinata dovuti alle emissioni delle combustioni e spesso adesi al particolato, sono classificati come cancerogeni certi o probabili per l'uomo¹. Inoltre, le emissioni dei motori diesel sono classificate da IARC come probabili cancerogeni (2A), mentre quelle dei motori a benzina sono classificate come possibili (2B)². Per questi motivi, anche se le valutazioni IARC si basano principalmente su studi che hanno riguardato esposizioni in ambito lavorativo, è plausibile che l'aria inquinata possa essere un fattore di rischio per i tumori umani. Non saranno in questa rassegna considerate le sorgenti all'interno degli ambienti di vita e di lavoro.

Tumore del polmone

Il maggior determinante del cancro polmonare è rappresentato dal fumo di sigaretta³; altri sono costituiti dalle esposizioni professionali e dalla dieta⁴. Il cancro del polmone è una patologia a lunga latenza ed il rischio è determinato dalla esposizioni avvenute negli anni precedenti. Questo preclude che si possa direttamente confrontare il rischio di tumore polmonare in popolazioni esposte a diversi livelli di inquinamento. Il ruolo del fumo di sigaretta è talmente forte che basterebbe una piccola differenza nelle abitudini tabagiche delle popolazioni che si confrontano per alterare la stima del ruolo dell'inquinamento.

Per studiare il ruolo dell'inquinamento atmosferico per il tumore del polmone è quindi necessario effettuare studi analitici, cioè basati sulla osservazione di individui e, per ciascun soggetto, disporre sia di informazioni sul fumo e possibilmente anche sugli altri determinanti. Tutti gli studi utilizzati in questa revisione hanno analizzato l'effetto dell'inquinamento tenendo conto almeno del fattore più

* Unità Operativa "Registro Tumori ed Epidemiologia Ambientale". Fondazione IRCCS Istituto dei Tumori, Milano

INQUINAMENTO ATMOSFERICO E TUMORI

Inquinamento dell'aria e tumori umani

importante: il fumo di sigaretta. Molti degli studi considerati hanno anche tenuto conto delle esposizioni professionali e della dieta.

Se è relativamente semplice rilevare in modo anamnestico il fumo, le esposizioni professionali e le abitudini dietetiche, il livello quantitativo delle esposizioni ad inquinanti, specie per i livelli di esposizioni passate, non è direttamente ottenibile del soggetto. Al soggetto vengono quindi attribuite le esposizioni dell'ambiente in cui ha vissuto, quasi sempre ricavate da misure effettuate da agenzie pubbliche. È anche necessario disporre di queste misure oppure ricorrere a stime per un congruo periodo precedente la diagnosi. Il rischio di tumore polmonare è infatti determinato dalla esposizione cumulativa a cancerogeni ed il tumore polmonare presenta lunghi tempi di latenza.

Poiché gli inquinanti dell'aria sono misurati da un numero ridotto di stazioni di misura, l'esposizione di ciascun soggetto viene ricavata attribuendogli quella della stazione più vicina, ovvero per interpolazione spaziale dei valori misurati dalle stazioni disponibili. Sempre si considera come esposizione quella relativa alla residenza anagrafica e quasi mai si tiene anche conto di altri luoghi in cui il soggetto possa passare parte del suo tempo, ad esempio il luogo di lavoro. Tutte queste imperfezioni sulla stima a lungo termine dell'esposizione all'inquinamento atmosferico, essendo comuni tra tutti i soggetti in studio e non correlate allo stato di malattia, portano probabilmente ad una sottostima dei rischi reali⁵.

Avendo la stessa origine, le concentrazioni delle sostanze derivanti da processi di combustione sono molto correlate tra di loro⁶ ed è stato sollevato il problema di individuare il ruolo di ciascun inquinante. Il particolato si presenta come una miscela in grado di causare numerosi effetti avversi sulla salute⁷. Il particolato viene distinto sulla base del diametro aerodinamico e viene misurato in massa. Il particolato di dimensioni inferiori a 2,5 micron è probabilmente la sostanza responsabile di molti degli effetti sulla salute osservati. Esso infatti può penetrare sino alle parti più profonde del polmone ed essere vettore di numerose sostanze nocive. Il particolato viene distinto in funzione del diametro espresso in micron. Il PM_{2.5} è quindi una frazione del PM₁₀. Si stima che nelle aree caratterizzate da traffico veicolare, il pm_{2.5} sia tra il 60 e l'80% del PM₁₀. Poiché particolato ed ossidi di azoto sono molto correlati,

è sensato, quando non vi siano misure o stime del particolato sufficientemente precise e particolareggiate, sostituire al particolato come indicatore di esposizione gli ossidi di azoto^{8,9}. Circa la validità di misurazioni ambientali come indicatori della esposizione propria del soggetto, vi sono indicazioni che i livelli di particolato ambientale siano un buon predittore della esposizione personale⁶.

Un indicatore di esposizione che viene frequentemente utilizzato è la distanza dalle sorgenti di inquinanti, in particolare modo da sorgenti lineari quali strade a grande traffico ovvero da sorgenti puntuali. La valutazione tiene conto sia della quantità delle emissioni, quali il numero dei veicoli/ora per le strade oppure il volume/ora di gas emessi dai cammini, sia della distanza. Anche questo indicatore si presenta come ragionevole. Infatti vi sono numerose indicazioni di letteratura che sia gli inquinanti gassosi sia il particolato si distribuiscano con una concentrazione proporzionale alla quantità di emissioni e che diminuisce all'aumentare della distanza dalla sorgente. Questa diminuzione è di tipo gaussiano, e si stima che già a distanza di 70 metri dalla sorgente la concentrazione sia degli inquinanti gassosi sia del particolato fine sia il 40% di quella valutata a contatto della sorgente emissiva¹⁰.

Un altro fattore importante che determina la concentrazione degli inquinanti sono i fenomeni atmosferici. In mancanza di vento e precipitazioni, la quantità di emissioni e la distanza dalla sorgente rappresentano gli unici determinanti per la stima dell'esposizione.

Materiali e metodi

Per reperire gli articoli di interesse è stata consultata MEDLINE con parole chiave "air pollution", "traffic", "particulate matter", "pm10", "pm2.5", "nitric oxide*" combinate con "cancer" o "neoplasms". Sono stati rilette i lavori originali utilizzando anche la bibliografia di questi per reperire lavori precedenti. In presenza di più lavori che riportano risultati dello stesso studio è stato considerato solo quello con il follow-up di maggior lunghezza ovvero quello che riporta risultati specifici per tumore. Nel caso di disponibilità di end-point sia di incidenza sia di mortalità è stata privilegiata l'incidenza in quanto, specie per il polmone, si tratta di un dato più preciso e che esclude la possibilità che il tumore al polmone sia una sede secondaria. Si è deciso di escludere lavori di tipo ecologico. È stato anche verificato che i rischi siano stati stimati tenendo conto del fumo di sigaretta.

INQUINAMENTO ATMOSFERICO E TUMORI
Inquinamento dell'aria e tumori umani

TABELLA 1
STUDI PROSPETTICI SU INQUINAMENTO DELL'ARIA E CANCRO DEL POLMONE

Studio/ primo autore, anno, (riferimento), paese	M/I	Inquinanti considerati in questa revisione	Dim/follow-up	Casi; RR(CI)	Note e RR per incremento 10 ug/m3 di PM2.5
AHSMOG Abbey 1999 ¹² USA	M	66-87 PM10 87-92 misure 66-87 stimato da TSP	6338 77-92 ZIP codes e interpolazione tra stazioni	18; 3.36 (1.57-7.19) M 12; 1.33 F (0.60-2.96) per TSP IQR 24.08	Non fumatori RR2.5=1.98 M 1.13 F
ACS Pope 2002 ¹³ USA	M	99-00 PM10,2.5 per città da misure e stime	500000 82-98 116 città	1.13 (1.04-1.22) per 10 pm2.5	RR2.5= 1.13
Coorte Norvegese 2003 Nafstad ¹⁴ Norvegia	I	NO2 stimato per anno da modelli di dispersione + strade grande traffico con conteggio veicoli, residenza	16209 1972-73 sino al 1998	148; NO2 1.10 (1.03-1.17)	Non rischio per SO2. Solo la città di OSLO RR2.5 = 1.05
PAARC 2005 Filleul ¹⁵ , Francia	M	NO2 stimato all'arruolamento per area	14284; 74-76 sino al 2000	178; RR=1.06 (0.87-1.29) per 10 ug/m3 NO2 escl. stazioni "traffic"	RR2.5 = 1.03
Gen-Air 2006 Vineis ¹⁶ , 15 aree in Europa	I	NO2, PM10 dalla stazione di background più vicina. residenza	Casi e controlli non fumatori da coorte EPIC	197; RR=1.14 (0.78-1.67) per 10 ug/m3 di NO2	Non fumatori, 10 paesi europei RR2.5=1.07 SGT=1.46 Non rischio per PM10
Harvard Six Cities Study, Laden 2006 ¹⁷ , USA	M	PM2.5 delle città misurato o stimato	8096 74/77-98	226; RR 2.5= 1.27 (0.96-1.69)	RR2.5=1.27
NLCS 2007 Beelen ¹⁸ , Olanda	M	Black smoke e NO2 da modelli	120852 1986 sino al 1996	1888; RR 2.5= 1.06 (0.82-1.38)	RR2.5 = 1.06

Gli studi sono riportati per anno di pubblicazione

IQR: range interquartile, RR: rischio relativo SGT: vicinanza a strade a grande traffico

INQUINAMENTO ATMOSFERICO E TUMORI

Inquinamento dell'aria e tumori umani

In questo lavoro, quando possibile, è stato anche stimato per ciascuno studio, il rischio associato ad un incremento di particolato fine (PM_{2.5}) di 10 ug/m³. Si tratta di un valore basilare per le valutazioni di impatto supponendo che la relazione tra concentrazione di particolato e rischio sia lineare¹¹.

RISULTATI

Tumori del polmone

Sulla relazione tra tumori del polmone e inquinamento atmosferico sono stati reperiti ed inclusi in questa revisione 7 studi prospettici¹²⁻¹⁸ e 9 studi di tipo caso controllo²¹⁻²⁹. La *Tabella 1* riporta le principali caratteristiche ed i risultati degli studi prospettici sin qui disponibili.

Il primo e fondamentale studio, pubblicato nel 1993¹⁹ sul ruolo dell'inquinamento sulla salute, è lo studio delle sei città americane. In questo studio l'esposizione individuale è stata stimata dai livelli misurati nella città di residenza. Questo studio è importante perché, quando ancora non erano disponibili misure del particolato fine, venne impiantata una rete di misuratori per il PM_{2.5}. I risultati, pubblicati nel 1993, furono molto diffusi e stimolarono l'analisi della grande coorte della American Cancer Society. Più tardi furono pubblicati studi realizzati in Europa. Tutti questi studi indicano un aumento di rischio compreso tra 1.03 (PAARC, P13) e 1.27 (Harvard six cities study). Da una analisi dei maggiori studi prospettici, l'Organizzazione Mondiale della Sanità²⁰ ha stimato un aumento del rischio pari 1.08 per ogni 10 ug/m³ di PM_{2.5}. Esistono inoltre forti evidenze che gli effetti a lungo termine siano in relazione lineare con i livelli di particolato e che non esistano soglie¹¹.

La *Tabella 2* riporta analogamente alla *Tabella 1* i risultati degli studi analitici tipo caso-controllo.

Cinque anni dopo lo storico lavoro di Doll e Hill³⁰ era già stata compiuta la prima valutazione del ruolo dell'inquinamento atmosferico nella etiologia del carcinoma polmonare²¹. I risultati indicano già da allora un importante ruolo dell'inquinamento atmosferico nella genesi del carcinoma polmonare.

I valori di rischio relativo stimati sia dagli studi prospettici, sia dagli studi caso-controllo presentano un range tra 3.36 ed 1.06. Si tratta di valori modesti se paragonati ai fumo attivo di tabacco. Tuttavia, date le dimensioni delle popolazioni esposte e dei livelli medi di inquinamento elevati, questi rischi esprimono effetti importanti in termini di sa-

lute delle popolazioni esposte.

Ad esempio, se si considera che i livelli di particolato fine a Milano sono da ritenersi attorno ai 50 ug/m³, e che il livello indicato dalla Comunità Europea come obiettivo per il 2010 è di 20 ug/m³, si può stimare che il rischio relativo della popolazione di Milano, rispetto al livello obiettivo della CE sia di 1.24.

La proporzione di casi di tumore polmonare attribuibili all'inquinamento sarà: $(1.24-1)/1.24 = 0.19^5$, cioè quasi il 20% dei tumori polmonari che si verificano nella popolazione sono dovuti alla differenza di esposizione tra il livello obiettivo della CE (20 ug/m³) ed il livello attuale di particolato nell'aria milanese³¹. Questo non significa che circa il 90% dei tumori polmonari dei milanesi non sia anche attribuibile al fumo di sigaretta. Circa il ruolo dei vari fattori, si segnala un recente articolo³².

Nonostante il rischio di tumore polmonare sia determinato in larga misura dalla dose cumulativa di cancerogeni, la riduzione della esposizione a particolato ha effetti importanti. Una recente ri-analisi³³ della coorte delle sei città americane^{17,19} ha dimostrato che una diminuzione dell'inquinamento comporta, dopo soli 3 anni, una diminuzione anche del rischio di carcinoma polmonare. Questo dato ha importanti implicazioni di carattere preventivo, in quanto qualsiasi riduzione dei livelli di inquinamento non comporta solo la riduzione, immediata, degli effetti a breve termine, ma anche, in un tempo estremamente breve, degli effetti a lungo termine, molto più importanti come numero di soggetti affetti e come gravità⁷.

Per completezza, l'appendice 1 riporta gli articoli non considerati in questa revisione³⁴⁻³⁹.

Mammella femminile

Vi sono evidenze che gli idrocarburi aromatici policiclici (IAP) possano indurre tumori alla mammella nell'animale da esperimento⁴⁰. Esiste inoltre di uno studio caso-controllo di popolazione⁴¹, che ha considerato 1068 casi e 1944 controlli di cui è stata ottenuta una storia residenziale completa. L'esposizione ad IAP è stata stimata con un modello che ha considerato sia i dati di traffico sia le condizioni meteorologiche. L'aspetto importante di questo studio è la caratterizzazione della esposizione in due periodi importanti per lo sviluppo e la differenziazione della ghiandola mammaria: il menarca e l'età al primo figlio. Rischi superiori all'unità sono stati ottenuti sono nelle donne non

INQUINAMENTO ATMOSFERICO E TUMORI
Inquinamento dell'aria e tumori umani

TABELLA 2
RISULTATI DEGLI STUDI CASO-CONTROLLO SU TUMORE DEL POLMONE ED INQUINAMENTO ATMOSFERICO

Primo autore, anno, (riferimento), paese	P/H	Inquinanti considerati in questa revisione	Dimensioni dello studio	RR(CI)	RR per incremento 10 ug/m ³ di PM _{2,5} Note
Stocks, 1955 ²¹ , Inghilterra	H	TSP	10000 decessi vs 12000 ricoverati	1.71 (nc) per TSP 363 vs 49	1.04
Vena, 1982 ²² , USA	H	TSP	417 casi incident 752 ricoveri per non npl o resp.	1.26 (nc) per TSP 200 vs 80	1.04
Jedrychowski, 1990 ²³ , Polonia	P	TSP	901 decessi per ca polm. maschi e 198 femmini, vs 875 M e 198 F dcd per cause non respiratorie	M: 1.46 (1.06-1.99) per TSP 150 vs 120 F: 1.17 (0.70-1.96)	M: 1.30 F: 1.11 In Cracovia le maggiori fonti di particolato sono le industrie ed il riscaldamento
Katsouyanni, 1991 ²⁴ , Grecia	H	„smoke“ da noi interpretato come TSP	101 casi F e 89 ctr residenti in Atene, intervista in H	1.27 per TSP 400 vs 100	1.01
Jockel, 1992 ²⁵ USA	H	Indice semiquantitativo da TSP ed emissioni	80 casi e 160 ctr intervistati	1.16 (0.64-2.13)	Non è calcolabile il rischio dato l'indice usato. RR=1.26 se si considerano 20 anni di latenza
Barbone, 1995 (26), Italia	P	TSP da 28 stazioni	755 casi 755 ctr deceduti, intervista ai prossimi	1.4 (1.1-1.8) per 300 vs 150 TSP	1.05
Pawlega, 1997 (27)	P	TSP	176 casi e 341 ctr M	Studio negativo	Relazione inversa con TSP per quartiere
Nyberg 2000 ²⁸ , Svezia	P	NO ₂ e SO ₂ da inventario emissioni, GIS, modelli di dispersione	1042 casi e 1274 ctr + 1090 ctr matched per stato in vita	1.6 (1.07-2.39) per NO ₂ 30 vs 10 con lag di 10 anni Non relazione con SO ₂ (riscaldamento)	1.6
Chu 2006 ²⁹ , Taiwan	P	PM ₁₀ , o ₃ , CO, NO ₂ , SO ₂ aggregati in un indice	972 casi e 972 ctr deceduti, F	1.15 (0.92-1.45) per indice intermedio e 1.33 (1.07-1.66) per indice elevato	RR PM _{2,5} non calcolabile; Non aggiustato per tabacco ma la prevalenza di fumatrici è molto bassa

TSP: particolato totale sospeso, ctr: controlli; M: maschi; F: femmine, nc: non calcolabile, P/H A basi di popolazione/a base ospedaliera.

INQUINAMENTO ATMOSFERICO E TUMORI

Inquinamento dell'aria e tumori umani

APPENDICE 1

LAVORI NON CONSIDERATI

Studio (riferimento), paese	M/I	Esposizione	RR(CI)	Tipo	Note
Buell 1967 ³⁴ , USA	M	Zona ritenuta ad alto inquinamento vs zona ritenuta a basso	Studio negativo	Prospettico Ecologico	Non vi sono indicatori di esposizione, né individuale né di area
Engholm 1996 ³⁵ , Danimarca	M	Città vs rurale	RR=3 (2.4-3.7)	Prospettico Ecologico	Non vi sono indicatori di esposizione, né individuale né di area
Naess 2006 ³⁶ , Norvegia	M	PM2.5 alla residenza stimati con modello di dispersione	RR2.5= M1.07 F 1.16	Prospettico 1992-1998	Confronto tra 470 quartieri di Oslo. Manca l'aggiustamento individuale per tabacco
XU 1989 ³⁷ , Cina	I	Misure soggettive di inquinamento	2.3 M; 2.5 F	Caso/controllo	Studio cinese con notevole inquinamento indoor
Holowaty, 1991 ³⁸ , Canada	I	Urbano/rurale	Rischio per inquinamento alla nascita	Caso/controllo	Studi di piccole dimensioni (51 casi e 45 controlli)
Gupta 2001 ³⁹ , India	H	Urbano vs rurale	negativo	Caso/controlli	Lo studio non comprende aree urbane

fumatrici e per l'età al menarca solo nelle donne in premenopausa, mentre l'esposizione al momento della nascita del primo figlio si è rivelata importante sia in pre- sia in postmenopausa. L'esposizione ad inquinamento atmosferico in particolari periodi della vita della donna è probabilmente associabile ad un eccesso di rischio e questi risultati dovrebbero essere oggetto di ulteriori ricerche.

Discussione

L'apparente eterogeneità nei risultati sui tumori del polmone può essere spiegata nella diversa composizione del particolato, ed anche dalle diverse modalità per la stima della esposizione. L'inquinamento dell'aria è una miscela di numerosissime sostanze ed è ben difficile che uno studio epidemiologico possa individuare quale sia o siano quella o quelle che determinano gli effetti cancerogeni osservati. Vanno quindi considerati come equivalenti i risultati che si riferiscono a diversi inquinanti (es NO_x, PM_{2,5}) od indicatori (es. distanza da strade a grande traffico). Poiché, provenendo dalla stessa sorgente, NO₂ e PM_{2,5} sono molto correlati, la eventuale discordanza tra questi risultati è con ogni probabilità da attribuire non ad

una reale differenza nel potenziale cancerogeno dei diversi inquinanti considerati quanto piuttosto da errori di misura o delle tecniche di analisi statistica utilizzate. È questo il caso di un recente lavoro¹⁶ che mentre stima un rischio di 1.14 (0.78-1.67) per un incremento di biossido di azoto pari a 10 ug/m³, trova un rischio di 0.9 (0.70-1.18) per un incremento di 10 ug/m³ di PM_{2,5}.

Conclusioni

L'associazione tra inquinamento atmosferico e tumore del polmone è supportata da numerosi dati di letteratura. Pur avendo valutato l'esposizione con metodologie diverse, i risultati degli studi sono concordanti anche per il valore del rischio relativo, che si situa tra 1.08 e 1.12 per ogni incremento di 10 ug/m³ di concentrazione di particolato fine (PM_{2,5}). Per i tumori della mammella femminile vi sono indicazioni di esistenza di un rischio. Complessivamente l'informazione disponibile indica la necessità di una azione incisiva contro l'inquinamento da traffico, specie nelle aree più inquinate. Senza questa azione le vittime dell'inquinamento continueranno a costituire un importante carico di sofferenza per l'intera collettività.

INQUINAMENTO ATMOSFERICO E TUMORI
Inquinamento dell'aria e tumori umani

BIBLIOGRAFIA

1. IARC Monographs on the carcinogenic risk to humans. Vol 92 (in preparation) (<http://monographs.iarc.fr/ENG/Meetings/92-pahs.pdf>, accesso il 31 marzo 2009)
2. IARC Monographs on the carcinogenic risk to humans. 1989, Diesel and gasoline engine exhausts and some nitroarenes. Vol. 46
3. IARC Monographs on the carcinogenic risk to humans. 2004, Tobacco Smoke; Vol. 83
4. Alberg AJ, Brock MV, Samet JM. Epidemiology of lung cancer: looking to the future. *J Clin Oncol* 2005 ;23: 3175-85
5. Breslow NE, Day NE. Statistical methods in cancer research. Vol 1 The analysis of case-control studies. IARC Sci Publi no 32. IARC, Lyon, 1980
6. Sarnat JA, Schwartz J, Catalano PJ, Suh HH. Gaseous pollutants in particulate matter epidemiology: confounders or surrogates ? *Environ Health Perspect* 2001; 109: 1053-1061
7. Chen H, Goldberg MS, Villeneuve PJ. A systematic review of the relation between long-term exposure to ambient air pollution and chronic disease. *Rev on Environ Health* 2008; 23: 243-297
8. Lam GCK, Leung DYC, Niewiadomski M, Pang SW, Lee AWF, Louie PKK. Street-level concentration of nitrogen dioxide and suspended particulate matter in Hong Kong. *Atmospheric Environment* 1999; 33: 1-11
9. Azenkamo-von Arx ME, Gotschi T, Ackermann U, Bono R, Burney P, Cyrus J, Jarvis D, Lillienberg L, Luczynska C, Maldonaldo JA, Jaen A...PM2.5 and NO2 assessment in 21 European study centres of ECRHS II: annual means and seasonal differences. *Atmospheric Environment* 2004; 38: 1943-1953
10. Naser TM, Kanda I, Ohara T, Sakamoto K, Kobayashi S, Nitta H, Nataami T. Analysis of traffic-related NOx and EC concentrations at various distances from major roads in Japan. *Atmospheric Environment* 2009 (in press, on line):1-12
11. Schwartz J, Coull B, Laden F, Ryan L. The effect of dose and timing of dose on the association between airborne particles and survival. *Environ Health Perspect* 2008; 116: 64-69
12. Abbey DE, Nishino N, McDonnell WF, Burchette RJ, Knutsen SF, Beeson WL, Yang JX. Long-term inhalable particles and other air pollutants related to mortality in nonsmokers. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 373-382
13. Pope III CA, Burnett RT, Thun MJ, Calle EE, Krewski D, Ito K, Thurston GD. Lung cancer, cardiopulmonary mortality, and long-term exposure to fine particulate air pollution. *JAMA* 2002; 287: 1132-1141
14. Nafstad P, Haeim LL, Oftedal B, Gram F, Heolme I, Hjermann I, Loren P. Lung cancer and air pollution: a 27 year follow-up of 16209 Norwegian men. *Thorax* 2003; 58: 1071-1076
15. Filleul L, Rondeau V, Vandentorren S, Le Moual N, Cantagrel A, Annesi-Maesano I, Charpin D, Declercq C, Neukrich F, Paris C, Vervloet D, Brochard P, Tessier J-F, Kauffmann F, Baldi I. Twenty five year mortality and air pollution: results from the French PAARC survey. *Occup Environ Med* 2005; 62: 453-460

INQUINAMENTO ATMOSFERICO E TUMORI
Inquinamento dell'aria e tumori umani

16. Vineis P, Hoek G, Kryzanowski M, Vigna-Taglianti F, Veglia F, Airoidi L, et al. Air pollution and risk of lung cancer in a prospective study in Europe. *Int J Cancer* 2006; 119: 169-174
17. Laden F, Schwartz J, Speizer FE, Dockery DW. Reduction in fine particulate air pollution and mortality. Extended follow-up of the Harvard Six Cities Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 667-672
18. Beelen R, Hoek G, van der Brandt P, Goldbohm RA, Fisher P, Shouten Lj, Jerret M Hughes E, Armstrong B, Brunekreef B. Long-term effects of traffic-related air pollution on mortality in a Dutch cohort (NLCS-Air Study). *Environ Health Perspect* 2008; 116: 196-202
19. Dockery DW, Pope III CA, Xu X, Spengler JD, Ware JH, Fay ME, Ferris BG, Speizer FE. An association between air pollution and mortality in six US cities. *N Engl J Med* 1993; 329: 1753-1759
20. Martuzzi M, Mitis F, Iavarone I, Serinelli M. Health impact of PM10 and ozone in 13 Italian cities. 2006 WHO regional office for Europe, Copenhagen, Denmark
21. Stocks P, Campbell JM. Lung cancer death rates among non-smokers and pipe and cigarette smokers. An evaluation in relation to air pollution by benzpyrene and other substances. *British medical Journal* 1955; 924: 923-929
22. Vena J. Air pollution as a risk factor in lung cancer. *Am J Epidemiol* 1982; 116: 42-56
23. Jedrychowski W, Becher H, Wahrendorf J, Basa-Cierpialek Z. A case-control study of lung cancer with speciale reference to the effect of air pollution in Poland. *Journal Epidemiol Community Health* 1990; 44: 114-120
24. Katsouyanni K, Trichopoulos D, Kalandidi A, Tomos P, Riboli E. A case-control study of air pollution and tobacco smoking in lung cancer among women in Athens. *Preventive Medicine* 1991; 20: 271-278
25. Jokel K, Ahrens W, Wichmann H, Becher H, Bolm-Audorff U, Jahn I, Molik B, Greiser E, Timm J. Occupational and environmental hazards associated with lung cancer. *Int J Epidemiol* 1992; 21 (2): 202-213
26. Barbone F, Bovenzi M, Cavalleri F, Stanta G. Air pollution and lung cancer in Trieste, Italy. *Am J Epidemiol* 1995, 141 (12): 1161-1169
27. Pawlega J, Rachtan J, Dyba T. Evaluation of certain risk factors for lung cancer in Cracow (Poland). *Acta Oncologica* 1997; 36 (5): 471-476
28. Nyberg F, Gustavsson P, Jarup L, Bellander T, Berglund N, Jakobson R, Pershagen G. Urban air pollution and lung cancer in Stockolm. *Epidemiology* 2000; 11: 487-495
29. Chiu HF, Cheng MH, Tsai SS, Wu TN, Kuo HW, Yang CY. Outdoor air pollution and female lung cancer in Taiwan. *Inhalation Toxicol* 2006; 18(13): 1025-1031
30. Doll R, Hill AB, Smoking and carcinoma of the lung; preliminary report. *British Medical Journal*, 1950; 2: 739
31. Crosignani P, Borgini A, Cadum E, Mirabelli D, Porro E. New directions: air pollution-how many victims? *Atmospheric Environment* 2002; 36: 4705-4706

INQUINAMENTO ATMOSFERICO E TUMORI
Inquinamento dell'aria e tumori umani

32. Crosignani P, Audisio R, Amendola P, Scaburri A. I confonditori e le confusioni. *Giornale Italiano di Medicina del Lavoro*, 2008; 30 (4): 392-395
33. Schwartz J, Coull B, Laden F, Ryan L. The Effect of Dose and Timing of Dose on the Association between Airborne Particles and Survival (*Environmental Health Perspectives*, 2008; 116 (1): 64-69
34. Buell P, Dunn JE, Breslow L. Cancer of the lung and Los Angeles-type air pollution. *Cancer* 1967; 20: 2139-2147
35. Engholm G, Palmgren F, Lynge E. Lung cancer, smoking and environment: a cohort study of the Danish population. *BMJ* 1996; 312: 1259-1263
36. Naess O, Nafstad P, Amodt G, Claussen B, Rosland P. Relation between concentration of air pollution and cause-specific mortality: four year exposures to nitrogen dioxide and particulate matter pollutants in 470 neighbourhoods in Oslo, Norway. *Am J Epidemiol* 2006; 165: 435-443
37. Xu, Blot WJ, Xiao HP, Wu A, Feng YP, Stone BJ, Sun J, Ershaw AG, Henderson BE, Fraumeni JF. Smoking, air pollution and the high rates of lung cancer in Shenyang, China. *JNCI* 1989 81 (23): 1800-1806
38. Holowaty EJ, Risch HA, Miller AB, Burch JD. Lung cancer in women in the Niagara Region, Ontario: a case-control study. *Can J Public Health* 1991; 82 (5): 304-309
39. Gupta D, Boffetta P, Gaborieau V, Jindal SK. Risk factors for lung cancer in Candigarh, India. *Indian J Med Res.* 2001; 113: 142-150
40. McCarty KM, Santella RM, Steck SE, Cleveland RJ, Ahn J, Ambrosone CB, North K, Sagiv SK, Eng SM, Teitelbaum SL, Neugut Ai, Gammon MD. PAH-DNA Adducts, cigarette smoking, GST polymorphism, and breast cancer risk. *Environ Health Perspect* 2009; 117: 552-558
41. Nie J, Beyea J, Bonner MR, Han D, Vena JE, Rogerson P, Vito D, Muti P, Trevisan M, Edge SB, Freudenheim JL. Exposure to traffic emissions throughout life and risk of breast cancer: the Western New York Exposures and Breast Cancer (WEB) Study. *Cancer Causes Control* 2007; 18: 947-955

Leucemie infantili e traffico veicolare

Paolo Crosignani, Andrea Tittarelli, Martina Bertoldi, Alessandro Borgini, Paolo Contiero

I tumori infantili sono in aumento. Una recente monografia dell'Associazione Italiana Registri Tumori¹ mostra un aumento del 1.6% annuo per le leucemie, del 4.6% per linfomi e del 2.0% per i tumori del sistema nervoso. Questo dato, non riconducibile a miglioramenti diagnostici, indica nell'ambiente una causa possibile di questi tumori, dato l'enorme aumento dell'uso di combustibili fossili che si è verificato negli ultimi anni. È anche plausibile che i bambini rappresentino una popolazione particolarmente

suscettibile, dato l'elevato turn-over cellulare e il minor peso corporeo².

La *tabella 1* mostra gli articoli da noi reperiti che hanno analizzato la relazione tra rischio di leucemia e traffico veicolare. La ricerca è stata condotta sino al 30.06.2009. Vengono solo considerati in questa tabella i lavori che hanno analizzato esclusivamente le fonti di esposizione derivanti da traffico veicolare o correlate con questo e che abbiano utilizzato indicatori individuali di esposizione.

TABELLA 1
STUDI SU INQUINAMENTO ATMOSFERICO E LEUCEMIA INFANTILE

Autori, anno, (ref)	Soggetti	Esposizione	Risultati: RR e (95% CI)	Commenti
Vertheimer e Leeper, 1979 ³	344 deceduti per cancro età <19 e 344 ctr appaiati per nascita	Distanza ≤ 40 mt da strade a grande traffico	RR 2.24 (esposti ad ELF) e 1.19 (non esposti ad ELF)	Esposizione ad ELF come scopo del lavoro. Prima osservazione pubblicata
Savitz e Feingold, 1989 ⁴	98 casi incidenti di leucemia e 262 ctr con numero telefonico casuale	Densità di traffico ≥ 500 veicoli/die vs < 500	RR 2.1 (1.1-4)	Anche associazioni con tumori cerebrali (RR 1.7, ns) e tessuti molli (RR 1.4, ns)
Feychting et al, 1998 ⁵	142 casi e 540 ctr da coorte di esposti ad elettrodotti	NO ₂ come indicatore stimato da traffico e caratteristiche della viabilità della residenza	RR 1.9 per NO ₂ 50-79 ug/m ³ vs < 49. RR 3.8 per NO ₂ > 80 ug/m ³	
Harrison et al. 1999 ⁶ ,	130 casi e 251 tumori solidi come controlli	Residenza <100 mt da strade a grande traffico o da stazioni di servizio	RR 1.61 strade a grande traffico e 1.99 distributori	Valutata anche l'incidenza con stime dei denominatori: 1.16 per strade grande traffico e 1.48 per distributori
Pearson et al. 2000 ⁷	97 casi e 259 ctr. Rianalisi di ²	Modello gaussiano	RR 8.28 per 8 casi fortemente esposti	
Raaschou-Nielsen et al 2001 ⁸ ,	883 casi incidenti e 1765 controlli di popolazione	Modello stima benzene e NO ₂ che comprende la configurazione della strada ed il traffico come intensità e tipo	Studio negativo sia per la residenza in utero sia per la residenza del bambino	Rischio aumentato per traffico e linfomi
Reynolds et al. 2001 ⁹	90 casi incidenti e 349 ctr di popolazione	Densità di traffico per l'indirizzo alla nascita entro 550 mt e stima esposizione con modello gaussiano	RR 1.48 per ≥ del 75% percentile di esposizione vs gli altri soggetti	Studi presentato nell'abstract come negativo. Tiene conto del SES
Langoltz et al. 2002 ¹⁰	212 casi incidenti e 202 ctr appaiati	Densità di traffico per la residenza più lunga e stima esposizione con modello gaussiano	RR 1.4 per i soggetti più esposti	Ri-analisi di uno studio del 1991 in Los Angeles su ELF

INQUINAMENTO ATMOSFERICO E TUMORI

Leucemie infantili e traffico veicolare

Autori, anno, (ref)	Soggetti	Esposizione	Risultati: RR e (95% CI)	Commenti
Crosignani et al. 2004 ¹¹	120 casi incidenti e 480 ctr di popolazione	Stima con modello gaussiano della esposizione a benzene da traffico	RR 1.51 per benzene tra 0.1 e 10 ug/m ³ RR 3.91 per benzene > 10 ug/m ³	Anche relazione con numero di veicoli e distanza da trade a grande traffico
Reynolds et al. 2004 ¹²	4369 casi incidenti e 8730 ctr matched di età < 5 anni	Traffico in un buffer di 500 ft (167 mt)	Studio negativo	
Steffen et al. 2004 ¹³	Studio ospedaliero multicentrico 280 casi e 285 controlli	Ricostruzione anamnestica delle esposizioni a strade a grande traffico e distributori od officine	RR 1.3 per <50 mt da strade a grande traffico e 4.7 durata-dipendente per vicinanza a stazioni di servizio	
Knox, 2006 ¹⁴	Studio sui casi deceduti in Inghilterra 1955-1980; RR calcolati dal rapporto di migrazione tra nascita e morte dei casi	Mappa dettagliata delle residenze e delle strade divise per tipologia	RR 2.12 strade grande traffico; RR 1.76 per traffico intermedio; RR 1.50 per autostrade RR 1.17 per basso traffico e RR 0.92 per traffico scarso	
Reynolds et al. 2008 ¹⁵	310 casi incidenti e 396 controlli.	Traffico in un buffer di 500 ft (167 mt)	RR 1.24 per esposizione lifetime	Il lavoro viene presentato come negativo nell'abstract
Weng et al. 2008 ¹⁶	308 asi deceduti e 308 controlli deceduti	NO ₂ misurato da centraline di ciascun comune	RR 1.70 per livelli intermedi e 2.29 per livelli elevati di NO ₂	L'indicatore individuale è riferito al comune di residenza del bambino

Abbreviazioni: CI: intervallo di confidenza, ctr: controlli, ELF: campi elettromagnetici a bassa frequenza, ns: non significativo, RR: rischio relativo, SES: stati socio-economico

Con la medesima metodologia utilizzata per lo studio referenziato in¹⁴, Knox trova una relazione tra tumori infantili e cancerogeni in atmosfera¹⁷ e con i processi di combustione del petrolio¹⁸.

Esistono anche evidenze in favore della associazione tra traffico veicolare e leucemie basate su studi ecologici. Un vecchio studio¹⁹ mostra un legame tra incidentalità stradale e mortalità per leucemia tra vari paesi. Uno studio più recente condotto a Londra²⁰ e basato sull'inventario delle emissioni mostra una chiara relazione tra l'incidenza di leucemie e le emissioni di benzene, in primo luogo da traffico veicolare. In California è stata rilevato un RR di 1.15 per le microaree con maggior esposizione a traffico²¹ ed un aumento di rischio dose-dipendente da esposizione ambientale alle sostanze cancerogene considerate nel loro

insieme²². Uno studio condotto sull'incidenza dei tumori di ogni sede ad Amsterdam²³ ha fatto rilevare un RR di 2.63, basato su 5 casi con residenza in strade a grande traffico rispetto al resto della città. E negli Stati Uniti un lavoro basato sulla mappa delle esposizioni a benzene e 1-3 butadiene, dovute principalmente a traffico veicolare, ha rilevato per le aree a maggior concentrazione (5.5 vs 1.2 ug/m³ di benzene) un rischio dose-dipendente di 1.37²⁴. Un recente studio condotto a Taiwan²⁵ trova inoltre una relazione, dose dipendente, tra la densità di distributori di carburante ed il rischio di leucemia infantile, con un rischio di 1.91 per le aree a densità più elevata.

Nonostante tutte queste evidenze, una revisione di Raaschou Nielsen e della Reynolds²⁶ pubblicata nel 2006 in-

INQUINAMENTO ATMOSFERICO E TUMORI

Leucemie infantili e traffico veicolare

dica come questo rischio non sussista. Ambedue gli AA hanno infatti realizzato studi di ampie dimensioni con risultati negativi (8,12). Tuttavia gli studi di validazione condotti da Raaschou Nielsen (27,28) indicano una validità discutibile degli indicatori di esposizione utilizzati. Per quanto riguarda gli studi della Reynolds, questi utilizzano come indicatore di esposizione la presenza di strade a grande traffico entro un "buffer" di 170 mt (500 piedi) di diametro. Osserviamo che quando la stessa Reynolds⁹ utilizza come indicatori di esposizione i modelli di dispersione, un rischio da esposizione viene messo in evidenza, mentre, utilizzando semplicemente la presenza delle strade all'interno del "buffer" i risultati sono negativi.

Un altro errore di questa "review" è di ritenere i risultati che non raggiungano la significatività statistica come negativi. È questo un atteggiamento oggi inaccettabile.

Il tipo istologico più frequente per le leucemie infantili è quello linfocitico, mentre è diffusa l'opinione che l'esposizione a benzene comporti unicamente un aumento di ri-

schio per la leucemia mieloide. Questa credenza è stata invocata come una evidenza contraria al legame tra leucemie infantili ed esposizione a traffico veicolare. Già nel 1997 una revisione dell'evidenza sull'uomo da parte di Savitz e Andrews²⁹ metteva in luce il fatto che il rischio da esposizione a benzene non era affatto limitato al tipo mieloide, ma che anche il tipo linfoide era ugualmente a rischio.

Circa i tempi di latenza che, nel caso dei tumori infantili non possono che essere estremamente ridotti, è importante una osservazione di Finkelstein³⁰ che, analizzando la coorte di esposti a benzene da cui è emersa l'evidenza di cancerogenicità per l'uomo del benzene, ha rilevato come il rischio maggiore fosse associato alle esposizioni degli ultimi 10 anni. Tutte queste evidenze sono a favore di un eccesso di rischio di leucemie infantili per esposizione a traffico veicolare. Dati anche gli altri importanti effetti dell'inquinamento atmosferico sulla salute del bambino³¹ e dell'adulto³², è oggi più che mai doverosa una politica di abbattimento delle esposizioni.

BIBLIOGRAFIA

1. AIRTUM working group. I tumori infantili: incidenza, sopravvivenza, andamenti temporali. Epidemiologia e Prevenzione, Rapporto 2008; Inferenze ed., Milano
2. Wild CP, Klenjans J. Children and increased susceptibility to environmental carcinogens: evidence or empathy? Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2003; 12: 1389-1394
3. Vertheimer N, Leeper ED. Electrical wiring configuration and childhood cancer. Am j Epidemiol, 1979; 109: 273-284
4. Savitz DA, Feingold L. Association of childhood cancer with residential traffic density. Scand J Work Environ Health, 1989; 15: 360-363
5. Feychting M, Svensson D, Ahlbom A. Exposure to motor vehicle exhaust and childhood cancer. Scand J Work Environ Health 1998; 24(1): 8-11
6. Harrison RM, Leung PL, Somerville L, Smith R, Gilman E. Analysis of incidence of childhood cancer in the West Midland of the United Kingdom in relation to proximity to main roads and petrol stations. Occup Environ Med 1999; 56: 774-780
7. Pearson R, Watchel H, Ebi KL. Distance-weighted traffic density in proximity to a home is a risk factor for leukemia and other childhood cancers. J Air Waste Man Assoc 2000; 50: 175-180

INQUINAMENTO ATMOSFERICO E TUMORI
Leucemie infantili e traffico veicolare

8. Raaschou-Nielsen O, Hertel O, Thomsen BL, Olsen JH. Air pollution from traffic at the residence of children with cancer. *Am J Epidemiol* 2001; 153: 433-443
9. Reynolds P, Elkin E, Scalf R, Von Behren J, and Neutra RR A case-Control Pilot Study of Traffic Exposures and Early Childhood Leukemia Using a Geographic Information System *Bioelectromagnetics* 2001; 5:S58-S68
10. Langholtz B, Ebi KE, Thomas DC, Peters JM, London SJ. Traffic density and the risk of childhood leukaemia in a Los Angeles case-control study. *Ann Epidemiol.* 2002; 12: 482-487
11. Crosignani P, Tittarelli A, Borgini A, Codazzi T, Rovelli A, Porro E, Contiero P, Bianchi N, Tagliabue G, Fissi R, Rossitto F and Berrino F. Childhood leukemia and road traffic: a population-based case-control study. *Int. J Cancer* 2004; 108: 596-599
12. Reynolds P, Von Behren J, Gunier RB, Goldberg DE, and Hertz A. Residential exposure to traffic in California and childhood cancer. *Epidemiology* 2004; 15: 6-12
13. Steffen C, Auclerc MF, Auvrignon A, Baruchel A, Kebaili K, Lambilliotte A, Leverger G, Sommelet D, Vilmer E, Hémon D, Clavel J. Acute childhood leukaemia and environmental exposure to potential sources of benzene and other hydrocarbons; a case-control study. *Occup Environ Med* 2004; 61: 773-778
14. Knox EG. Roads, railways and childhood cancers. *J Epidem. Comm. Health* 2006; XXX
15. Von Behren J, Reynolds P, Gunier RB, Rull RP, Hertz A, Urayama KY, Kronish D, Buffler PA. Residential traffic density and childhood leukemia risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008; 17: 2298-2301
16. Weng HH, Tsai SS, Chen CC, Chiu HF, Wu TN, Yang CY. 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: 434-438
17. Knox EG. Childhood cancers and atmospheric carcinogens. *J Epidem. Comm. Health* 2005; 59: 101-105
18. Knox EG. Oil combustion and childhood cancer. *J Epidem. Comm. Health* 2005; 59: 755-760
19. Robinson AA. Leukaemia, a close association with vehicle travel. *Med Hypotheses*, 1991; 36: 172-177
20. Best N, Cockings S, Bennett J, Wakefield J, Elliott P. Ecological regression analysis of environmental benzene exposure and childhood leukaemia: sensitivity to data inaccuracies, geographical scale and ecological bias. *J R Stat Soc* 2001; 164: 155-174
21. Reynolds P, Behren JV, Gunier RB, Goldberg DE, Hertz A, Smith D. Traffic patterns and childhood cancer incidence rates in California United States. 2002; 13: 665-673
22. Reynolds P, Von Behren J, Gunier RB, Goldberg DE, Hertz A, and Smith DF. Childhood cancer Incidence Rates and Hazardous Air pollutants in California: An Exploratory Analysis. *Environ Health Perspect* 2003; 111: 663-668

INQUINAMENTO ATMOSFERICO E TUMORI
Leucemie infantili e traffico veicolare

23. Visser O, Van Wijnen JH & Van Leeuwen FE. Residential traffic density and cancer incidence in Amsterdam, 1989-1997. *Cancer Causes Control* 2004; 15: 331-339
24. Withworth KW, Symanski E, Coker AL. Childhood lymphoematopoietic cancer incidence and hazardous air pollutants in southeast Texas. *Environ Health Perspect.* 2008; 116: 1576-1580
25. Weng HH, Tsai SS, Chen CC, Chiu HF, Wu TN, Yang CY. Childhood leukemia and traffic air pollution in Taiwan: petrol station density as an indicator. *J Toxicol Environ Health A* 2009; 72:83-87
26. Nielsen R, Reynolds P. Air pollution and childhood cancer: A review of the epidemiological literature. *Int J Cancer* 2006; 118: 2920-2929
27. Nielsen OR, Olsen JH, Hertel O, Berkowicz R, Skov H, Hansen Mh, Lohse C. Exposure of Danish children to traffic exhaust fumes. *the Science of Total Environ.*1996; 189-190: 51-55
28. Raaschou-Nielsen O, Lohse C, Thomsen BL, Skrov H, Olsen JH. Ambient air levels and the exposure of children to benzene, toluene and xylenes in Denmark *Environ Research* 1997; 75: 149-159
29. Savitz DA, Andrews KW. Review of epidemiologic evidence on benzene and lymphatic and hematopoietic cancer. *Am J Ind Med* 1997; 31: 287-295
30. Finkelstein MM. Leukemia after exposure to benzene: temporal trends and implications for standards. *Am J Ind Med* 2000; 38: 1-7
31. Götschi T, Heinrich J, Sunyer J, Künzli N. Long-term effects of ambient air pollution on lung function: a review. *Epidemiology.* 2008 Sep;19(5):690-70
32. Dockery DW. Health effects of particulate air pollution *Ann Epidemiol.* 2009 Apr;19:257-63

GRANDI IMPIANTI E RISCHIO ONCOLOGICO

Acciaieria con forno elettrico

Celestino Panizza*

ABSTRACT

Le acciaierie con forno elettrico, sono una tecnologia relativamente diffusa in alcune aree del territorio nazionale, dedicata al recupero di rottame di ferro che le Direttive Europee considerano, a tutti gli effetti, rifiuti e rappresenta l'esempio paradigmatico delle problematiche di impatto sulla salute dei processi di recupero mediante fusione di rottame di metalli ferrosi e non ferrosi.

Mentre gli studi epidemiologici occupazionali hanno documentato gli effetti sulla salute dei lavoratori, gli studi sulla salute delle popolazioni residenti nei pressi di questi impianti sono limitati. La natura e l'entità delle emissioni in aria ed i rifiuti prodotti tuttavia contengono rilevanti quantità di composti (diossine, PCB, IPA, metalli pesanti) riconosciuti cancerogeni e che rappresentano un rischio anche per la popolazione generale.

INTRODUZIONE

L'acciaieria elettrica si fonda sul recupero dei rottami ferrosi attraverso la rifusione mediante forno elettrico ad arco voltaico.

Attualmente circa il 60% della produzione di acciaio in Italia avviene mediante fusione di rottame con forno elettrico il restante mediante siderurgia primaria¹.

L'acciaieria elettrica viene qui considerata come esempio al quale possono essere ricondotti altri impianti di rifusione di rottame che presentano problematiche sanitarie analoghe come la fusione di rottami di rame, ottone, alluminio. Il Regolamento (CE) N. 304/2009 include i processi di recupero del ferro e loro leghe e di recupero di metalli non ferrosi fra quelli che smaltiscono o recuperano rifiuti contaminati da inquinanti organici persistenti (POPS) e come tali devono rispettare i limiti di emissione fissati per gli inceneritori di rifiuti.

La filiera del recupero e riciclo del rottame di ferro presenta una serie di punti critici in relazione alle emissioni inquinanti: i luoghi di conferimento, stoccaggio e pretrattamento del rottame; i parchi rottame, con eventuali mulini di frantumazione; i forni fusori; i rifiuti solidi prodotti. Al processo di fusione è spesso associata la lavorazione di laminazione del metallo per la produzione di semilavorati di ferro per la commercializzazione.

L'acciaieria elettrica tipica attuale, produce circa 100 t di acciaio/ora, con tempi di fusione nel forno di 1 ora e 24 colate/giorno.

Materiali e metodi

Per caratterizzare il rischio cancerogeno dell'acciaieria elettrica sono stati raccolti dati sulla presenza di composti cancerogeni nelle emissioni.

Per reperire gli articoli di interesse è stata consultato il database di PUBMED con parole chiave "iron foundry", "steel foundry", "cancer", "neoplasms", "human health", "health effects" e reperiti rapporti e studi o articoli di casi di studio di siti sede di impianti siderurgici.

Caratterizzazione delle emissioni

Nei cicli produttivi tipici della fusione secondaria di ferro ed acciaio con presenti numerosi cancerogeni. Nella *tabella n. 1* è riportata la classificazione di cancerogenicità dei principali composti riscontrabili nella fusione di metalli secondo la I.A.R.C. e la C.E.

L'impatto sull'ambiente esterno avviene per effetto di dispersione di polveri o fumi non trattenute dai sistemi di abbattimento o per la produzione di rifiuti.

Un'acciaieria elettrica si contraddistingue per il tipo di rifiuti che produce per le importanti immissioni in atmosfera: la produzione di una tonnellata di acciaio dà origine a 2000 kg polveri/ora e quindi la produzione di polveri dai sistemi di abbattimento fumi, in un forno elettrico oscilli tra 10 e 20 kg per tonnellata di acciaio prodotto (la stima più verosimile è di almeno 280.000 t/anno in Italia)¹.

Le polveri dei sistemi di abbattimento sono da trattarsi come rifiuti pericolosi ("inertizzazione" e collocazione in discariche adeguate). La *tabella n. 2* ne indica la composizione tipica. Invece le scorie che risultano dalla fusione sino all'entrata in vigore del D. Lgs. 22/97 il problema dello "smaltimento" delle scorie d'acciaieria era essenzialmente di natura "quantitativa" e "paesaggistica" in quanto tali rifiuti venivano scaricati, per lo più, in prossimità degli impianti siderurgici occupando grandi spazi e deturpando il paesaggio. Non era considerata la loro potenziale pericolosità per la presenza di metalli e

* Medico del Lavoro A.S.L. Brescia - celestino.panizza@aslombrescia.it

GRANDI IMPIANTI E RISCHIO ONCOLOGICO
Acciaieria con forno elettrico

TABELLA 1

PROFILO DI RISCHIO* CANCEROGENO DI NATURA CHIMICA

Inquinanti	Componenti	Classificazione IARC	Categoria CE
METALLI	Cromo e composti esavalenti	1	1,2
	cadmio e composti	1	2
	nicel e composti	1	1,3
	Arsenico e composti	1	1
	piombo (composti)	2A	3
	Berillio, be composti, be ossidi	1	2
SILICE	quarzo, tridimite, cristobalite	1	-
FIBRE	ceramiche refrattarie	2B	2
	Amianto	1	1
Composti ORGANOCOLORURATI	Policlorodibenzofurani	2B	2
	Policlorobifenili	2A	-
	tetraclorodibenzo- <i>para</i> -diossina	1	-
	Esaclorobenzene	2B	2
IPA	benzo(a)antracene	2A	2
	benzo(a)pirene	2A	2
	dibenzo(a,h)antracene	2A	2
	benzo(b)fluorantene	2B	2
	benzo(j)fluorantene	2B	2
	benzo(k)fluorantene	2B	2
ESAUSTI DIESEL	polveri e fumi (IPA)	2A	-

* principali sostanze, preparati o miscele classificati cancerogeni e mutageni presenti nel tipico ciclo produttivo dei comparti ACCIAIERIA ELETTRICA di rottame in categoria 1 e 2 CE e in gruppo 1 e 2A IARC (revisione 2004)

composti organo clorurati. La *tabella n. 3* riporta alcuni dati sulla composizione delle scorie nelle quali è significativa la presenza di metalli pesanti alcuni con riconosciuto potere cancerogeno.

Un ulteriore elemento che caratterizza il rischio è costituito dalla formazione di composti organoclorurati. I PCDD/F (policloro-diossine e furani) si formano come sottoprodotti in numerosi processi chimici, nonché in quasi tutti i processi di combustione in presenza di precursori contenenti carbonio, ossigeno, idrogeno ed alogeni.

Altro aspetto è quello dei PCB (Policlorobifenili) in quanto il rottame, costituito in particolare dai veicoli fuori uso in entrata nei mulini di frantumazione, contiene apparecchi (condensatori, trasformatori, altri contenitori di oli minerali) contaminati da PCB la cui macinazione in impianti sussidiari all'acciaieria ha originato

numerosi casi di inquinamento dei suoli.

Un'indagine condotta su cinque acciaierie del bresciano² sulle polveri offre una dimensione abbastanza precisa delle quantità di microinquinanti organici prodotte da questi impianti, destinate ad essere disperse nell'ambiente (*tabella n. 4*).

Le emissioni di diossine e PCB dovuti alla combustione di rottame/rifiuto contaminato da vernici, plastiche, oli sono elevate anche in confronto con il limite di emissione per gli inceneritori di rifiuti pari a 0,1 ng Teq/Nm³ per PCDD/F, limite come detto, che vale anche per le acciaierie dal 2009.

In generale il contributo di un'acciaieria alle emissioni di diossina è molto rilevante al pari delle emissioni per tonnellata di prodotto di impianti di fusione secondaria di alluminio e superiore a quella di altri metalli (*tabella n. 5*).

GRANDI IMPIANTI E RISCHIO ONCOLOGICO
Acciaieria con forno elettrico

LA RADIOATTIVITÀ

A partire dagli inizi degli anni '90 eventi di contaminazione radioattiva, legati direttamente al ciclo dei rottami, hanno cominciato a verificarsi con una certa frequenza e, comunque, tali da costituire un campanello d'allarme per le autorità competenti. La casistica relativa al riciclo di rottami, nazionale ed internazionale, consente una più precisa comprensione dell'estensione del fenomeno e delle possibili conseguenze sull'ambiente e sull'uomo. Si segnalano (1998) un totale di 53 fusioni incidentali in un periodo di circa 16 anni, 30 delle quali avvenute negli USA e le altre 23 nel resto del mondo; risultano invece molto più numerosi i casi di radiocontaminazione (circa 300 eventi nei soli USA) in cui non si è giunti alla fusione della sorgente individuata.

Gli isotopi radioattivi più frequentemente presenti sono rispettivamente: Cesio 137, Cobalto 60, Radio 226, Torio, Americio 241; le industrie maggiormente coinvolte risultano essere quelle dell'acciaio, dell'alluminio, dell'oro - rame - piombo.

TABELLA 2
INTERVALLO DI COMPOSIZIONE
(% IN PESO) POLVERI ABBATTIMENTO
FUMI (10-20 KG/T DI PRODOTTO)

Fe	24 – 50
Mn	2.3 – 6.2
Zn	8 – 35
Pb	0.4 – 6.2
Cu	0.3
Ni	0.02 – 0.5
Al	0.05 – 1.4
Cd	0.02 – 0.05
Hg	0.002 – 0.05
Ca	1.3 – 10
Si	0.6 -1.9
Mg	0.3 – 2.7

TABELLA 3
INTERVALLO DI COMPOSIZIONE SCORIE FORNO ELETTRICO (100 KG/T)

	Concentrazione (mg/kg)	%
Silicio (SiO ₂)		15,4
Calcio ossido (CaO)		40,7
Magnesio Ossido (MgO)		6,9
Alluminio ossido (Al ₂ O ₃)		9,2
Ferro ossido (FeO)		10,5
Manganese ossido (MnO)		7,0
Manganese ossido (MnO)		1,5
Arsenico (As)	<1	
Mercurio (Hg)	<0,5	
Nichel (Ni)	214,7	
Piombo (Pb)	201,7	
Rame solubile (Cu)	15,4	

GRANDI IMPIANTI E RISCHIO ONCOLOGICO
Acciaieria con forno elettrico

TABELLA 4

**CONCENTRAZIONI DI DIOSSINE, PCB ED HCB (ESACLOROBENZENE)
NELLE EMISSIONI IN ATMOSFERA DA ACCIAIERIE CON FORNO ELETTRICO**

		Intervallo	Media
PCDD/F	ng WHO Teq(*)/Nm ³	0,10 - 0,93	0,52
PCB	ng/Nm ³	5 - 1151	578
HCB	ng/Nm ³	27-126	76,4

* Tossicità equivalente (WHO Teq) la tossicità dei congeneri diossine e, quando indicato, PCB rapportata al congenere maggiormente tossico 3,4,7,8 tetracloro-dibenzodiossina.

TABELLA 5

**STIMA DELLE EMISSIONI NAZIONALI IN ATMOSFERA DI PCDD, PCDF, PCB, HCB E
IPA DA IMPIANTI METALLURGICI SECONDARI**

	Acciaio (EAF) (media)	Car shredder (range)	Alluminio (media)	Trattamento Tornitura alluminio (range)	Leghe rame (media)	Trattamento Tornitura rame (range)	Piombo (range)
PCDD/F (g/l-Teq/anno)	73,4	0,04-011	61	0,03-017	2,5	0,49-0,98	0,7-0,9
PCDD/F/PCB (g/WHO-Teq/anno)	89,9	0,28-0,65	73	0,05-0,23	3,1	0,57-1,1	1,1-1,4

Studi sul rapporto acciaierie e tumori

Monografia IARC

L'Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro (IARC) nel 1987³ ha classificato come cancerogeno certo per l'uomo (gruppo 1) l'occupazione svolta nella fusione dell'acciaio e del ferro rivalutando il precedente giudizio espresso nel 1984⁴ che aveva classificato tale processo lavorativo come probabile cancerogeno (gruppo 2A) con limitata evidenza per il tumore del polmone.

Studi occupazionali

La grande maggioranza degli studi⁵⁻⁴⁰ di coorte e gli studi

caso-controllo, successivi al 1987, ha evidenziato un eccesso significativo di mortalità e rischi relativi elevati per tumore polmonare e riguardano sia il ciclo integrale di produzione di ghisa ed acciaio sia la fusione secondaria del metallo. Dove sono state raccolte adeguate informazioni conclude per lo scarso (o nullo) ruolo confondente del fumo di tabacco, in particolare per gli studi che hanno evidenziato eccessi di rischio importanti. Buona parte degli studi sono coerenti nel segnalare che gli eccessi di mortalità, nonché i rischi relativi elevati, per tumore del polmone sono di proporzioni crescenti con l'aumentare della durata dell'attività lavorativa a rischio e con l'espo-

GRANDI IMPIANTI E RISCHIO ONCOLOGICO

Acciaieria con forno elettrico

sizione combinata a diverse sostanze chimiche. Recentemente⁴¹, in addetti ad acciaieria elettrica, è stato riscontrato un aumento di numero di copie di DNA mitocondriale (RMtDNAcn) correlato ad esposizione a PM10 e PM1. Il RMtDNAcn è un marker di danno e malfunzionamento mitocondriale dovuto a stress ossidativo. Lo stesso gruppo di ricerca ha riscontrato⁴² la diminuzione della metilazione globale del DNA e delle sequenze Alu e LINE-1, correlato con le concentrazioni di PM10. Queste modificazioni sono implicate nelle alterazioni di espressione genica e nella elevata instabilità genomica.

Studi su popolazione

È stato pubblicato uno studio di popolazione residente nei dintorni di due fonderie di acciaio⁴³. Lo studio datato è tuttavia significativo. Confronta la mortalità per tumori

primitivi dell'apparato respiratorio della popolazione residente nei pressi delle fonderie con la mortalità della popolazione scozzese. Gli autori concludono con la conferma dell'ipotesi che l'inquinamento di metalli è associata ai casi di tumore: viene osservato un gradiente tra zone ad alto rischio e zone a basso rischio anche dopo standardizzazione per classe sociale ed raggiunge la significatività statistica per le donne per cui difficilmente l'effetto è spiegabile con la maggiore abitudine al fumo e l'occupazione dei residente nelle aree a maggiore inquinamento.

Più in generale sono stati documentati effetti sulla salute in residenti nei pressi di impianti di produzione primaria dell'acciaio da minerale (a ciclo integrale) a Taranto^{44,45}, Genova^{46,47} a Piombino⁴⁸. Altri studi di popolazione hanno evidenziato l'associazione tra residenza e impianti industriali tra cui fonderie di acciaio e LNH⁴⁸.

BIBLIOGRAFIA

1. APAT - Il ciclo industriale dell'acciaio da forno elettrico in Italia - Rapporti 38/2003
2. Min. dell'Ambiente e della Tutela del territorio, ENEA, AIB – Valutazione delle emissioni di inquinanti organici persistenti da parte dell'industria metallurgica secondaria. 2003
3. IARC Polynuclear Aromatic Compounds, Part 3, Industrial Exposures in Aluminium Production, Coal Gasification, Coke Production, and Iron and Steel Founding -Monographs Vol. 34
4. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Overall Evaluations of Carcinogenicity: An Updating of IARC Monographs - Volumes 1 to 42 Supplement 7 <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/suppl7/suppl7.pdf>

STUDI OCCUPAZIONALI

5. Adzersen KH, Becker N, Steindorf K et al. Cancer mortality in a cohort of male german iron foundry workers. *Am J Ind Med*, 2003; 43: 295-305
6. Ahn YS, Park RM, Stayner L, Kang SK et al. Cancer morbidity in iron and steel workers in Korea. *Am J Ind Med*, 2006; 49: 647-657
7. Andjelkovich DA, Mathew RM, Richardson RB et al. Mortality of iron foundry workers: I. Overall Findings. *JOM*, 1990; 32 (6): 529-540

GRANDI IMPIANTI E RISCHIO ONCOLOGICO
Acciaieria con forno elettrico

8. Andjelkovich DA, Mathew RM, Yu RC et al. Mortality of iron foundry workers: II. Analysis by work area. JOM, 1992; 34 (4): 391-401
9. Andjelkovich DA, Shy CM, Brown MH et al. Mortality of iron foundry workers: III. Lung cancer case-control study. JOM, 1994; 36 (12): 1301-1309
10. Becher H, Jedrychowski W, Flak E et al. Lung cancer, smoking, and employment in foundries. Scand J Work Environ Health, 1989; 15: 38-42
11. Blot WJ, Brown LM, Pottern LM et al. Lung cancer among long-term steel workers. American Journal of epidemiology, 1983; 117 (6): 706-716
12. Finkelstein MM, Wilk N. Investigation of a lung cancer cluster in the melt shop of an Ontario steel producer. Am J Ind Med, 1990; 17 (4): 483-91
13. Finkelstein MM, Boulard M, Wilk N. Increased risk of lung cancer in the melting department of a second Ontario steel manufacturer. Am J Ind Med, 1991; 19 (2): 183-94
14. Finkelstein MM. Lung cancer among steelworkers in Ontario. Am J Ind Med, 1994 ; 26 : 549-557
15. Firth HM, Elwood JM, Cox B, Herbison GP. Historical cohort study of a New Zealand foundry and heavy engineering plant. Occup Environ Med 1999;56:134-138
16. Fletcher AC, Ades A. Lung cancer mortality in a cohort of English foundry workers. Scand J Work Environ Health, 1984; 10 (1): 7-16
17. Gibson ES, Martin RH, Lockington JN. Lung cancer mortality in a steel foundry. J Occup Med 1977; 19(12):807-12
18. Hauptmann M, Pohlabein H, Lubin JH et al. The exposure-time-reponse relationship between occupational exposure and lung cancer in two German case-control studies. Am J Ind Med 2002; 41:89-97
19. Hoshuyama T, Pan G, Tanaka C et al. Mortality of iron-steel workers in Anshan, China : a retrospective cohort study. Int J Occup Environ Health, 2006; 12: 193-202
20. Koskela RS, Hernberg S, Karava R et al. A mortality study of foundry workers. Scan J Work Environ Health, 1976; 2 (1): 73-89
21. Jockel KH, Ahrens W, Wichmann HE et al. Occupational and environmental hazards associated with lung cancer. Int J Epidemiol 1992;21(2):202-13
22. Lloyd JW, Lundin FE, Rcdmond CK et al. Long term mortality study of steelworkers. IV. Mortality by work area. J Occup Med, 1970; 12: 151-7
23. Moulin JJ, Portefaix P, Wild P et al. Mortality study among workers producing ferroalloys and stainless steel in France. Br J Ind Med, 1990; 47: 537-543

GRANDI IMPIANTI E RISCHIO ONCOLOGICO
Acciaieria con forno elettrico

24. Moulin JJ, Wild P, Mantout B et al. Mortality from lung cancer and cardiovascular diseases among stainless-steel producing workers. *Cancer Causes and Control*, 1993; 4: 75-81
25. Moulin JJ, Lafontaine M, Mantout B et al. La mortalité par cancers broncho-pulmonaires parmi les salariés de deux usines siderurgiques. *Rec Epidem et Santé Publ*, 1995; 43 : 107-121
26. Moulin JJ, Clavel T, Roy D et al. Risk of lung cancer in workers producing stainless steel and metallic alloys. *Int Arch Occup Environ Health*, 2000; 73: 171-180
27. Neuberger M, Kundi M, Haider M et al. Cancer mortality of dust workers and controls. Results of a prospective study. In: *Prevention of Occupational Cancer-International Symposium (Occupational Safety & Health Series N. 46)*; Geneva, International Labour Office, 1982: 235-241
28. Palmer WG, Scott WD. Lung cancer in foundry workers: a review. *American Industrial Hygiene Association Journal*, 1981; 42: 329-340
29. Park RM, Ahn YS, Stayner LT et al. Mortality of iron and steel workers in Korea. *Am J Ind Med*, 2005; 48: 194-204
30. Radford EP. Cancer mortality in the steel industry. *Ann NY Acad Sci* 1976; 271: 228-33
31. Redmond CK, Wigand HS, Rockette HE et al. Long term mortality experience of steel workers. 1981, NIOSH publication N. 81-120
32. Rodriguez V, Tardon A, Kogevinas M et al. Lung cancer risk in iron and steel foundry workers : a nested case control study in Asturias, Spain. *Am J Ind Med*, 2000; 38: 644-650
33. Sherson D. Cancer incidence among foundry workers in Denmark. *Arch Environ Health* 1991;46(2)75-81
34. Silverstein M, Maizlish N, Park R et al. Mortality among ferrous foundry workers. *Am J Ind Med*, 1986; 10 (1): 27-43
35. Sorahan T, Cooke MA. Cancer mortality in a cohort of United Kingdom steel foundry workers: 1946-85. *Br J Ind Med*, 1989; 46 (2): 74-81
36. Sorahan T, Faux AM, Cooke MA. Mortality among a cohort of United Kingdom steel foundry workers with special reference to cancers of the stomach and lung, 1946-90. *Occup Environ Med*, 1994; 51: 316-322
37. Tola S. Epidemiology of lung cancer in foundries. *J Toxicol Environ Health* 1980;6 (5-6):1195-200
38. Xu Z, Pan GW, Liu LM et al. Cancer risks among iron and steel workers in Anshan, China, Part I: proportional mortality ratio analysis. *Am J Ind Med*, 1996; 30: 1-6
39. Xu Z, Brown LM, Pan GW et al. Cancer risks among iron and steel workers in Anshan, China, Part II: case-control studies of lung and stomach cancer. *Am J Ind Med*, 1996; 30: 7-15

GRANDI IMPIANTI E RISCHIO ONCOLOGICO
Acciaieria con forno elettrico

40. Wu-Williams AH, Blot WJ, Dai XD et al. Occupation and lung cancer risk among women in Northern China. *Am J Ind Med* 1993;24:67-79
41. Hou L. et. al. Airborne particulate matter and mitochondrial damage: a cross-sectional study. *Environmental Health* 2010, 9:48
42. Tarantini L. et al. Effects of Particulate Matter on Genomic DNA Methylation Content and iNOS Promoter Methylation. *Environ Health Perspect* 2009, 117:217-222
43. Smith GH, et al. Respiratory cancer and air pollution from iron foundries in a Scottish town: an epidemiological and environmental study *Brit.J.Ind.Me.*1987;44:795-802
44. Vivia G. e all. – La valutazione della qualità dell’aria in una zona urbana-industriale: il caso Taranto. *Epidemiol.Prev* 2005 29(5-6)
45. Nichilo G. e all. – Dati di mortalità e incidenza per neoplasie dell’apparato emolinfopoietico nell’area a rischio di Taranto ed analisi di incidenza e mortalità nel quartiere Tamburini. *Relazione XII Riunione annuale Associazione Italia Registri Tumori – Mantova 2008*
46. Valerio F, Stella A. Daminelli E. – Identificazione delle fonti di emissione di idrocarburi policiclici aromatici (IPA) e benzene: l’esperienza di Genova- Cornigliano. *Epidemiol.Prev* 2005 29(5-6)
47. Casella C. e all. – Stato di salute dei residenti nei pressi di un’acciaieria. *Epidemiol.Prev* 2005 29(5-6)
48. Chellini E. e all. – Studio geografico sulla mortalità per tumore del polmone nei residenti a Piombino attorno alla locale cokeria. *Epidemiol.Prev* 2005 29(5-6)
49. Johnson K.C. et al. Residential Proximity to Industrial Plants and Non-Hodgkin Lymphoma *Epidemiology* 2003, 14:6

Centrali a carbone

Paolo Franceschi*

INTRODUZIONE

I dati sul possibile rapporto di causalità fra centrali a carbone ed insorgenza di tumori maligni nelle popolazioni circostanti si possono studiare in maniera diversa:

1. Verifica della presenza nelle emissioni delle centrali a carbone di sostanze cancerogene per l'uomo.
2. Studi di mutagenicità in vitro e su animali delle ceneri di carbone.
3. Studi condotti sull'ambiente e sull'uomo, in popolazioni residenti nei pressi di centrali a carbone.
4. Studi condotti per ottenere stime sempre più adeguate dell'impatto sanitario (e non) delle centrali a carbone

MATERIALI E METODI

Lo studio è basato su dati della letteratura specializzata reperibile attraverso Medline e su documenti ufficiali di Enti e Istituzioni Pubbliche.

RISULTATI

1. *Presenza di cancerogeni nelle emissioni delle centrali a carbone:*

Le centrali a carbone emettono nell'ambiente una grande quantità di composti organici ed inorganici, ossidanti ed acidi, e contribuiscono in maniera importante all'inquinamento da particolato. In Liguria per esempio la centrale elettrica a carbone da 660 MW, situata nell'area di Savona, Vado e Quiliano, è la prioritaria responsabile delle emissioni di ossidi di azoto (68,3%); PM10 (39,4%), ossidi di zolfo (89,9%) e composti organici volatili (37,9%) di questa zona portuale ed industriale³.

Sostanze ad attività cancerogena per l'uomo sono emesse in quantità enormi dalle centrali a carbone².

Inquinanti prodotti da una centrale elettrica a carbone con potenziale cancerogenicità.

- POLVERI (in particolare PM2.5)
- benzopirene, diossine, benzene
- Microinquinanti inorganici (Cd, Cromo, Mn, Ni, Pb, Cu, Co, Hg, Arsenico, Vanadio, Silicio)
- Isotopi Radioattivi naturali¹

ALCUNE DELLE SOSTANZE AD ATTIVITÀ CANCEROGENA PER L'UOMO SECONDO LO IARC :

Agente	Grado di evidenza IARC	Effetto cancerogeno
Idrocarburi policiclici aromatici	2b	fegato, polmone, leucemia
Benzene	1	leucemia
Arsenico	1	pelle, polmone, fegato, vescica, rene, colon
Berillio	1	polmone
Cadmio	1	polmone, prostata
Cromo	1	polmone
Nickel	1	polmone
Mercurio	2b	polmone, pancreas, colon, prostata, encefalo, rene
Piombo	2b	polmone, vescica, rene, tratto gastroenterico
Diossina	1	sarcomi

*Struttura Complessa di Pneumologia - Ospedale S. Paolo , via Genova, 17100 Savona.
mail franceschipao@libero.it
Tel. 3901984041- FAX 390198404985

Di alcune di queste sostanze, l'entità del contributo delle centrali a carbone alle emissioni totali è assai elevato.

Secondo il piano regionale della Qualità dell' Aria in Liguria del 2006³, in Liguria, regione caratterizzata anche da altre industrie (siderurgiche, petrolchimiche, cokerie) le centrali a carbone emettono l' 89% del mercurio, il 55% del Nickel e del Piombo, il 43% dell'Arsenico, il 15% del cadmio emessi totalmente in tale regione da ogni fonte antropica.

Per quanto riguarda l'emissione di radionuclidi naturali, responsabili prevalentemente di leucemie, linfomi e tumori del polmone (Radon), i problemi principali si pongono durante l'esposizione fetale, a causa della maggiore sensibilità del genoma dell'embrione e del feto agli effetti mutageni e potenzialmente cancerogeni delle radiazioni ionizzanti^{4,5}.

Oltre alla diffusione in atmosfera degli isotopi radioattivi, deve destare attenzione anche l'utilizzo delle ceneri derivanti dalla combustione del carbone per la costruzione di edifici, in quanto esse presentano valori di radioattività che eccedono o sono molto vicini ai valori massimi di radioattività consentiti dalle normative radio protezionistiche⁶. Venendo agli effetti cancerogeni del particolato, gli studi di Pope⁷ hanno calcolato per ogni incremento di 10 microgrammi/m³ di PM 2,5 (polveri sottili o respirabili) un corrispondente incremento del 14% dell'incidenza del cancro del polmone nella popolazione generale.

La quota di *particolato sottile primario* emesso da una centrale a carbone è assai cospicua.

È ancora più importante in termini quantitativi il contributo alla formazione del particolato sottile secondario, che si forma in atmosfera principalmente attraverso la trasformazione degli ossidi di zolfo e di azoto rispettivamente in solfati e nitrati, ma anche dell' ammoniaca, utilizzata negli impianti di abbattimento degli NOx, in sali di ammonio. La pericolosità delle polveri sottili, (PM 2.5), dipende anche dal fatto che i metalli pesanti, gli isotopi radioattivi naturali e gli idrocarburi policiclici aromatici derivanti dalla combustione del carbone fossile tendono a concentrarsi nella frazione più sottile delle polveri, quella cioè che non viene trattenuta dagli elettrofiltri e viene pertanto dispersa in atmosfera¹.

Le polveri sottili provenienti dalle centrali a carbone risultano particolarmente pericolose per l'uomo se comparate

con altri tipi di particolato⁸.

Gli studi in vitro di Fisher forniscono una conferma della particolare pericolosità di questa tipologia di particolato, in quanto dimostrano che la mutagenicità delle polveri raccolte all'uscita delle ciminiere, di diametro aerodinamico particolarmente fine (micro e nano polveri), è molto maggiore rispetto a quella delle polveri trattenute dai filtri, molto più grossolane⁹.

Segnalazioni di potenziale rischio per la salute umana derivanti dalla combustione del carbone comprendono anche la formazione di nanocristalli di quarzo (SiO₂) prodotti durante la combustione a partire dal quarzo presente in quantità più o meno cospicue nel carbone. In alcune aree della Cina, dove viene utilizzato un carbone particolarmente ricco di silice, la mortalità per cancro del polmone in donne non fumatrici risulta molto più elevata che altrove. L'ipotesi più accreditata è quella che il quarzo presente nel carbone durante la combustione si trasformi in nanoparticelle di quarzo che provocano l'eccesso di rischio di cancro del polmone riscontrato nelle donne non fumatrici. Nell'area dello Xuan Wei, una regione rurale della Cina, dove si utilizza carbone ad alto contenuto di quarzo, il rischio relativo (RR) di morte per cancro del polmone nei maschi rispetto alle femmine è di 1.09 contro i valori medi di 2.09, mentre l'età media di diagnosi è di 55 anni contro i 65 anni delle altre regioni⁹.

Tale problema si pone in maniera particolare anche per i lavoratori delle centrali a carbone¹¹.

Un'ulteriore fonte di preoccupazione sono le enormi quantità di ceneri che derivano dalla combustione del carbone, in quanto è stato dimostrato il loro effetto genotossico e mutageno¹².

Il problema si pone sia quando le ceneri vengono smaltite in discariche non adeguate alle norme di legge, a causa del percolato, sia quando vengano usate come base per la produzione di cemento.

2. Studi di mutagenicità in vitro e su animali delle ceneri di carbone

Gli studi di mutagenicità in vitro hanno dimostrato senza ombra di dubbio il grande potere mutageno delle ceneri di carbone, in particolare quelle di minori dimensioni, non trattenute dai filtri elettrostatici delle centrali a carbone^{8,13}. Anche il percolato proveniente dalle discariche contenenti le ceneri di carbone ha dimostrato un notevole effetto ge-

notossico e mutageno in vitro, e può creare effetti avversi sulla vegetazione e sulla salute delle popolazioni umane esposte¹².

Nelle caverie i principali tumori derivanti dalla somministrazione di ceneri di carbone sono carcinomi a cellule squamose e adenocarcinomi del polmone¹³.

3) Studi condotti sull'uomo, in popolazioni residenti nei pressi di centrali a carbone.

Una metodologia corretta di studio dell'impatto sanitario che si verificano a causa delle centrali a carbone sarebbe quella di rilevare gli eventi che si verificano in gruppi di popolazione suddivisi in base a diversi livelli di esposizione all'inquinamento, correggendo i risultati per quelle varianti socio-economiche che sempre intervengono nel determinismo del cancro e ancor più della sua mortalità.

È anche importante stabilire quali siano i marcatori che più fedelmente descrivono l'inquinamento da combustione del carbone.

A questo scopo, sembra corretto considerare che alcuni inquinanti primari come gli ossidi di azoto e le polveri sottili, o secondari come l'ozono, possono più facilmente derivare da diverse fonti d'inquinamento, quali il traffico veicolare e altre sorgenti di combustione (acciaierie, cementifici, riscaldamento domestico ecc.), per cui diventa difficile discriminare il contributo delle varie fonti, essendone molto diversa la modalità di emissione.

Sembra pertanto più efficace utilizzare la determinazione della concentrazione di alcuni metalli pesanti prodotti specificamente dalla combustione del carbone, che possono essere considerati come "marcatori" di questo specifico tipo di inquinamento¹⁸.

In alternativa può essere utile studiare la concentrazione di ossidi di zolfo, che provengono quasi esclusivamente dalla combustione del carbone (in assenza di altre aziende che utilizzino il carbone (cockerie) o olio combustibile ad alto tenore di zolfo (navi in territori adiacenti a infrastrutture portuali).

Per quanto riguarda le modalità di rilevazione degli inquinanti, trattandosi di un territorio molto ampio da studiare, sembrerebbe più appropriato utilizzare la metodica del bioaccumulo lichenico, tecnica assai studiata e ampiamente validata e utilizzata, che consente di monitorare aree molto estese di territorio con risoluzioni anche molto piccole^{19,20,21,22}.

La stima dell'inquinamento da ossidi di zolfo su vaste aree

può essere condotta mediante metodiche di biodiversità lichenica²².

Il limite degli studi di biodiversità e bioindicazione lichenica sono quelli di non fornire dati quantitativi dell'inquinamento, ma solo qualitativi, e non essere pertanto rapportabili ai limiti di legge vigenti. Un approccio interessante sarebbe quello di studiare una scala di commutazione fra indice di biodiversità lichenica e livelli atmosferici di determinati inquinanti.

Uno studio italiano¹⁸ ha comparato le concentrazioni di metalli pesanti con l'incidenza di tumori del polmone. I metalli pesanti sono stati utilizzati come indicatori della combustione del carbone ottenute mediante lo studio della bioconcentrazione nei licheni nell'area di La Spezia, ove la principale fonte di inquinamento è costituita da una centrale termoelettrica a carbone. Questo procedimento è stato stabilito in concordanza con altri studi che riferiscono un'alta concentrazione di metalli pesanti (Al, As, Cd, Cr, Mg, Hg, Ni, Pb, Cu, Ti, V, Zn) nei licheni che crescono nelle aree esposte all'inquinamento dovuto a centrali elettriche a carbone. Lo studio ha dimostrato che le aree in cui era maggiore la concentrazione di metalli pesanti nei licheni presentavano anche i più elevati tassi di mortalità standardizzata per tumore del polmone nelle donne nel periodo 1988-1996.

Si deve tuttavia ricordare che l'inquinamento atmosferico dell'area citata, essendo un'area portuale, risente anche del contributo delle emissioni da navi ed attività cantieristiche. Inoltre nel comune di la Spezia erano presenti un vecchio inceneritore (ormai chiuso da decenni), e lavorazioni con piombo (anche questa fabbrica era chiusa da decenni).

Va rimarcato che per lo studio degli effetti dell'inquinamento, sono particolarmente indicativi i dati che si riferiscono alla patologia nelle donne, in quanto mediamente esposte per maggior tempo, essendo più spesso casalinghe, all'inquinamento dell'ambiente di cui si vuole studiare l'effetto. Inoltre, mentre nei maschi l'abitudine al fumo negli ultimi anni si è ridotta in maniera significativa, nelle donne il tasso di fumatrici è stabile da decenni²³.

In particolare lo studio dimostrava che:

- a) La mortalità standardizzata per tumore del polmone in ambedue i sessi era maggiore nelle aree più urbanizzate a est della provincia, e diminuiva via via procedendo verso le aree rurali o semi-rurali del ponente. (*Figura 1*) (Il dato sui maschi è una riprova dell'effetto sinergico

GRANDI IMPIANTI E RISCHIO ONCOLOGICO

Centrali a carbone

- fra fumo di sigaretta ed inquinamento ambientale^{23,24}.
- b) Nel golfo di La Spezia, ove erano state condotte le misurazioni dei metalli pesanti, le concentrazioni erano massime nell'area di La Spezia, ed in particolare nella circoscrizione di La Spezia 5, sede della centrale a carbone (Figura 2)^{25,26}.
- c) L'area in cui la concentrazione di metalli pesanti risulta-

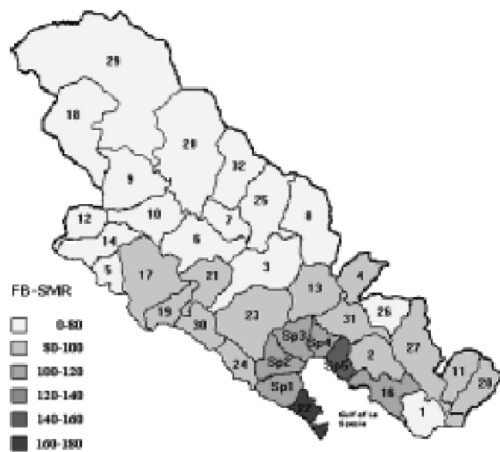


Figure 3 - Province of La Spezia (Liguria Region, Italy). Geographic distribution of full Bayes standardized mortality ratios (FB-SMR) from female lung cancer during 1988-1996 (standard population: whole Province). Administrative areas in La Spezia Province: 1) Ameglia, 2) Arcola, 3) Beverino, 4) Bolano, 5) Bonassola, 6) Borghetto di Vara, 7) Brugnato, 8) Calice al Cornoviglio, 9) Carro, 10) Carradano, 11) Castelnuovo Magra, 12) Deiva Marina, 13) Follo, 14) Framura, 16) Lerici, 17) Levanto, 18) Maissana, 19) Monterosso al Mare, 20) Ortonovo, 21) Pignone, 22) Portovenere, 23) Riccò del Golfo di Spezia, 24) Rimaggiore, 25) Rocchetta di Vara, 26) Santo Stefano di Magra, 27) Sarzana, 28) Sesta Godano, 29) Varese Ligure, 30) Vernazza, 31) Vezzano Ligure, 32) Zignago, SP1) La Spezia, district 1, SP2) La Spezia, district 2, SP3) La Spezia, district 3, SP4) La Spezia, district 4, SP5) La Spezia, district 5.

Figura 1.

va più elevata in assoluto era tuttavia quella del comune di Portovenere, a circa 10 Km di distanza dalla centrale a carbone, esposta ai venti prevalenti di tramontana che vi trasportano le emissioni della centrale.

- d) Le aree maggiormente inquinate da metalli pesanti risultavano anche quelle con il tasso di mortalità standardizzata femminile maggiore per cancro del polmone, con valori di rischio relativo rispetto alla città di La Spezia di 1,5 a Spezia 5 e di 2 a Portovenere rispetto alla mortalità standardizzata riscontrata nelle restanti aree urbane.
- e) Il tasso standardizzato di mortalità per cancro polmona-

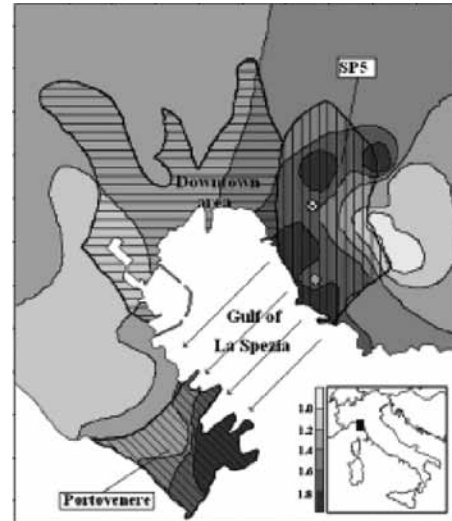


Figure 1 - Province of La Spezia (Liguria Region, Italy). Geographic distribution of vanadium concentration in lichens ($\mu\text{g/g}$ dry weight) in 1994 in the Gulf of La Spezia area. \rightarrow , wind direction; \odot , power station.

Figura 2.

re per tutte le età era di 9.3/100 mila nelle aree rurali, 12.5/100mila nelle aree urbane, 22.4/100mila a Spezia 5, 29.5/100 mila a Portovenere (Figura 3).

Una indicazione sul fatto che intorno alle centrali a carbone esistano peggiori qualità dell'aria e maggiore concentrazione di metalli pesanti è riscontrabile in alcuni studi condotti in Liguria attraverso metodiche di bioindicazione lichenica²⁷, nei quali si dimostra che le aree più inquinate si rilevano nelle zone al cui centro sono insediate centrali a carbone (Savona, Genova, La Spezia).

In uno studio condotto in Spagna²⁸ è stata studiata la mortalità per cancro del polmone, della laringe e della vescica nelle città Spagnole. È stato riscontrato un eccesso di mor-

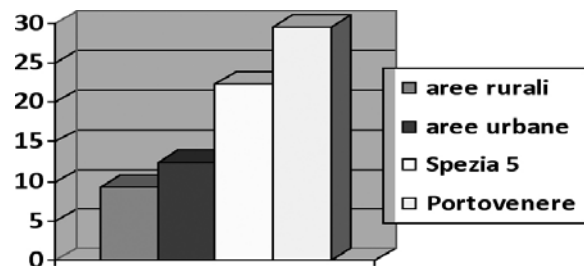


Figura 3.

talità per il cancro del polmone in tutta la popolazione, e per il cancro della laringe fra i maschi, nelle città nei cui pressi sorgono installazioni di combustione per la produzione di energia presenti da prima del 1990. Mentre il cancro del polmone aumenta per qualunque tipo di combustibile utilizzato, per il cancro della laringe e della vescica l'eccesso è associato solo alla combustione del carbone. C'è un effetto gradiente di rischio in prossimità di molte installazioni.

4. Studi condotti per ottenere stime dell'impatto sanitario delle centrali a carbone.

Il progetto della Comunità europea EXTERNE¹⁴ ha dimostrato che il costo di produzione di elettricità dal carbone e dall'olio combustibile raddoppierebbe qualora fossero conteggiati i costi esterni, come i danni sanitari. Lo studio afferma: **“Secondo gli scienziati, nell' anno 2000, l'inquinamento atmosferico ha causato la perdita di circa 3 milioni di anni di vita in tutta l'Europa. Questo corrisponde a più di 300.000 morti premature all'anno. L'inquinamento da centrali elettriche nell'Europa a 25 causa un impatto sulla salute, incluse la morbilità, equivalenti a decine di miliardi di euro ogni anno... Questi inquinanti riducono l'aspettativa di vita e danneggiano la salute dell'uomo (malattie cardiache, asma, cancro)”**.

Uno studio statunitense¹⁵ eseguito per valutare l'impatto sulla salute dei cittadini di 17 centrali a carbone di cui era prevista la costruzione nello stato del Texas, che avrebbero causato emissioni annuali pari a circa 100.000 tonnellate di ossidi di azoto e di ossidi di zolfo, ha calcolato che i costi annui in termini di mortalità indotti delle centrali a carbone proposte sarebbe stato di 1,4 miliardi di dollari, con un costo previsto per tutto il periodo di funzionamento (50 anni) pari a circa 72 miliardi di dollari.

Le previsioni infatti sono che queste 17 centrali a carbone causerebbero, nel periodo di funzionamento previsto, (50 anni) ben dodicimila morti e 72 miliardi di dollari di costi sanitari.

Le principali cause di tali costi sono attribuibili a malattie

cardiovascolari, respiratorie e al *cancro del polmone*^{15,16,17}. Secondo un recente studio della Scuola di Salute Pubblica dell'Università di Harvard³⁵, la variabilità dei danni alla salute causati da una centrale a carbone dipendono da due fattori principali:

- 1) la quantità di polveri sottili primarie, di ossidi di zolfo, e di ossidi di azoto emesse dalle ciminiere, e
- 2) dalla ubicazione della centrale e dal conseguente numero di persone esposte all'inquinamento

ALTRE SEGNALAZIONI IN LETTERATURA

Sono state riscontrate in letteratura maggiori incidenze intorno a centrali a carbone quali:

1. Cancro cutaneo non melanoma: le persone che vivevano vicino a centrali a carbone presentavano valori significativi di eccesso di arsenico nelle urine (27%), con un incremento del 32% dei casi di cancri della cute n.m.^{29,30,31,32}.
2. Cancro dello stomaco³³
3. Cancro del polmone, laringe, vescica²⁸
4. In generale l'esposizione ai fumi della combustione del carbone sembra favorire i processi di metilazione, che possono essere coinvolti nella genesi dei tumori³⁴.

CONCLUSIONI

Le centrali a carbone, nelle aree in cui sorgono, causano un'alta percentuale di inquinanti rispetto alle altre fonti di inquinamento.

I territori nei quali sono insediate centrali a carbone presentano elevati livelli di inquinamento ambientale, rilevati mediante le metodiche di biodiversità e di bioindicazione lichenica.

Gli studi condotti sulle popolazioni residenti nei pressi di centrali a carbone hanno dimostrato un aumento dell'incidenza di tumori di laringe, polmoni e vescica.

Gli studi di stima di impatto ambientale dimostrano uno stretto rapporto fra livelli di emissioni, numero di persone esposte e danni sanitari, compreso il cancro.

Sono inoltre segnalati aumenti dell'incidenza di cancro della cute non melanoma e di cancro dello stomaco.

GRANDI IMPIANTI E RISCHIO ONCOLOGICO
Centrali a carbone

BIBLIOGRAFIA E RIFERIMENTI

1. Aaron J Cohen Outdoor air pollution and Lung Cancer, *Environ Health Perspect* 108(suppl 4):743-750 (2000)
2. Registro INES 2006
3. Piano Regionale della qualità dell' aria 2006 Liguria, pagg. 1072 – 1074
- 3a. Piano Regionale della qualità dell' aria 2006 Liguria, pag. 1002
4. Energy systems and the environment, 30 marzo 2005, doc 10486, a cura della Commissione Ambiente, Agricoltura e Affari Regionali e Locali del Parlamento Europeo
5. Dai L Spatial distribution and risk assessment of radionuclides in soils around a coal-fired power plant: a case study from the city of Baoji, China. *Environ Res.* 2007 Jun;104(2):201-8. Epub 2007 Jan 22
6. Lu X, Zhang X: Radionuclide content and associated radiation hazards of building materials and by-products in Baoji, West China. *Radiat Prot Dosimetry.* 2008;128(4):471-6. Epub 2007 Oct 6
7. Pope AC Lung cancer, cardiopulmonary mortality, and long term exposure to fine air pollution. *Journal of American Medical Association,* 2002; 287:1132-1141
8. Gilmour MI Comparative toxicity of size-fractionated airborne particulate matter obtained from different cities in the United States. *Inhal Toxicol.* 2007;19 Sup
9. Physical factors affecting the mutagenicity of fly ash from a coal-fired power plant. Gl Fisher, 1979 *Science* 204, 879-881
10. BMC Public Health 2008, 8:398 Nanoquartz in Late Permian C1 coal and the high incidence of female lung cancer in the Pearl River Origin area: a retrospective cohort study Linwei Tian
11. Hicks J, Yager J. Airborne crystalline silica concentrations at coal-fired power plants associated with coal fly ash. *J Occup Environ Hyg.* 2006 Aug;3(8):448-55
12. Chakraborty R, Mukherjee A: Mutagenicity and genotoxicity of coal fly ash water leachate. *Ecotoxicol Environ Saf.* 2009 Mar;72(3):838-42
13. J Smith-Sonnenborn, (1981) *Science* 207, 180-182)Mutagenicity of fly ash particles in *Paramecium*
14. European commission , community research: ExternE Externalities of Energy methodology 2005 update
15. Premature Mortality from Proposed New Coal-fired Power Plants in Texas. A research brief by Public Citizen's Texas Office and the Sustainable Energy and Economic Development (SEED) Coalition. November 2006
16. Brunekreef, B., Air Pollution and Life Expectancy: Is There a Relation? 54 *Occup. Environ. Med.* 781-84 (1997)

GRANDI IMPIANTI E RISCHIO ONCOLOGICO
Centrali a carbone

17. U.S. EPA, OAR, "Final Report to Congress on Benefits and Costs of the Clean Air Act, 1970 to 1990", EPA 410-R-97-002 (October 1997) at I-23
18. Stefano Parodi: LUNG CANCER MORTALITY IN A DISTRICT OF LA SPEZIA (ITALY) EXPOSED TO AIR POLLUTION FROM INDUSTRIAL PLANTS, *Tumori*, 90: 181-185, 2004
19. Cislaghi C., Nimis P.L., (1997). Lichens, air pollution and lung cancer. *Nature*, 387:463-464
20. ANPA: agenzia nazionale per la protezione dell' ambiente agenzia Nazionale per la protezione dell' Ambiente: I.B.L.: indice di biodiversità lichenica, manuali e linee guida 2/2001
21. Nimis P.L., Bargagli R. (1999). Linee guida per l'utilizzo dei licheni epifiti come bioaccumulatori di metalli in traccia. Atti Workshop, Roma 26-27 novembre 1998. A.N.P.A.
22. Nimis P.L., Castello M., Perotti M. (1990). Lichens as biomonitors of sulphur dioxide pollution in La Spezia (Northern Italy). *Lichenologist*, 22: 333-344
23. Karch NJ, Schneiderman MA. Explaining the Urban Factor in Lung Cancer Mortality. A report of the Natural Resources Defense Council. Washington, DC: Clement Associates, Inc., (1981)
24. Speizer FE, Samet JM. Air pollution and lung cancer. In: *Epidemiology of Lung Cancer* Samet JM, ed). New York: Marcel Dekker, 1994; 131-146
25. Comune della Spezia: La Città e l'ENEL. Atti del Convegno di Villa Marigola del 24 Novembre 1994. Comune di La Spezia, La Spezia, 1995
26. Olmez I, Centin Gulovali M, Gordon GE: Trace element concentration in the lichens near a coal-fired power plant. *Atmos Environ*, 19: 1663-1669, 1985
27. Giordani P. Bruniati B., Alleteo D: Effects of atmospheric pollution on lichen biodiversity (LB) in a mediterranean region (Liguria, northwest Italy) *Environmental pollution* 2002, 118: 50-64
28. Mortality due to lung, laryngeal and bladder cancer in towns lying in the vicinity of combustion installations Javier García-Pérez, Marina Pollán, Elena Boldo, Beatriz Pérez-Gómez, Nuria Aragonés, Virginia Lope, Rebeca Ramis, Enrique Vidal and Gonzalo López-Abente. , *Science of The Total Environment*, Volume 407, Issue 8, 1 April 2009, Pages 2593-2602
29. *Am J Epidemiol*. 2002 May 1; 155(9):798-809. Environmental arsenic exposure from a coal-burning power plant as a potential risk factor for non-melanoma skin carcinoma: results from a case-control study in the district of Prievidza, Slovakia. Pesch B, Ranft U, Jakubis P, Nieuwenhuijsen MJ, Hergemöller A, Unfried K, Jakubis M, Miskovic P, Keegan T
30. *Environ Health Perspect*. 2003 Jun; 111(7):889-94. Association between arsenic exposure from a coal-burning power plant and urinary arsenic concentrations in Prievidza District, Slovakia. Ranft U, Miskovic P, Pesch B, Jakubis P, Fabianova E, Keegan T, Hergemöller A, Jakubis M, Nieuwenhuijsen MJ; EXPASCAN Study Group. Institut für Umweltmedizinische Forschung an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Düsseldorf, Germany. ranft@uni-duesseldorf.de

GRANDI IMPIANTI E RISCHIO ONCOLOGICO
Centrali a carbone

31. Environ Geochem Health. 2008 Nov 25. [Epub ahead of print]Ecological and human health risk aspects of burning arsenic-rich coal. Bencko V, Rameš J, Fabiánová E, Pešek J, Jakubis M. Institute of Hygiene and Epidemiology, First Faculty of Medicine, Charles University in Prague, Studnickova 7, 128 00, Praha 2, Czech Republic, vladimir.bencko@lf1.cuni.cz
32. Cent Eur J Public Health. 2000 Feb;8(1):28-32. Health risk assessment for inhalation exposure to arsenic. Fabiánová E, Hettychová L, Koppová K, Hrubá F, Marko M, Maroni M, Grech G, Bencko V. State Institute of Public Health, Banská Bystrica, Slovak Republic
33. Probl Sotsialnoi Gig Zdravookhranennii i Istor Med. 2008 May-Jun;(3):18-21. [The morbidity of stomach cancer among the workers of key industries of the Kuznetsk Basin (Kuzbas)] Mun SA, Larin SA, Glushkov AN, Schastlivtsev EL, Brailovskii VV, Chukhrov IuS, Baibulatov RA
34. Anticancer Res. 2008 Jul-Aug;28(4B):2061-6. Aberrant gene promoter methylation in sputum from individuals exposed to smoky coal emissions. Liu Y, Lan Q, Shen M, Jin J, Mumford J, Ren D, Keohavong P. Department of Environmental and Occupational Health, University of Pittsburgh, Pittsburgh, PA 15219, USA
35. Risk Analysis, Vol. 29, No. 7, 2009. Uncertainty and Variability in Health-Related Damages from Coal-Fired Power Plants in the United States, Jonathan I. Levy, Lisa K. Baxter, and Joel Schwartz
36. Relazione dello stato dell' ambiente in Liguria, ARPAL 2005, capitolo 3.2.1, pagina 120

Inceneritori

Patrizia Gentilini, Valerio Gennaro*

ABSTRACT

Premessa: gli inceneritori sono grossi impianti concepiti per ridurre il volume *visibile* dei rifiuti da conferire in discarica. Essi producono anche ingenti quantità di ceneri, fumi e polveri che causano inquinamento ambientale e possibili danni alla salute. Tra i principali inquinanti, molti dotati di azione tossica, mutagena e cancerogena, ricordiamo, oltre alle polveri fini e ultrafini (come PM₁₀, PM₁, PM_{0.1}), anche diossine, furani, acido cloridrico, ossidi di azoto, ossidi di zolfo, idrocarburi e metalli pesanti.

Obiettivo: descrivere le principali evidenze scientifiche relative all'incremento di rischio per patologie oncologiche nelle popolazioni esposte all'inquinamento da inceneritori.

Materiali e metodi: è stata individuata l'ampia letteratura scientifica disponibile dal 1987. La qualità e i risultati degli studi di tipo sperimentale ed epidemiologico appaiono variabili. Abbiamo esaminato esclusivamente gli studi sui tumori, tralasciando di riportare gli studi sulle malformazioni e su altre patologie non neoplastiche (anche se numerosi). In particolare sono stati esaminati due recenti studi condotti in Italia (2007) ed in Francia (2008) che hanno considerato parametri quantitativi e qualitativi sull'esposizione, rispettivamente a *metalli pesanti e diossine*.

Risultati: particolarmente importanti risultano gli eccessi nel complesso dei tumori, neoplasie polmonari, linfomi non Hodgkin, sarcomi dei tessuti molli e neoplasie infantili. Due recenti studi adeguatamente condotti in Italia ed in Francia hanno evidenziato conseguenze particolarmente gravi. Lo studio italiano ha stimato tra le donne residenti almeno 5 anni in aree esposte alla ricaduta di *metalli pesanti* rilevanti aumenti del rischio di morte per tutte le cause (RR = 1.07-1.17) e tutti i tumori (RR = 1.17-1.54). Nello studio francese sono emersi aumenti di rischio nell'insieme dei tumori sia nei maschi (RR = 1.03) sia nelle femmine (RR = 1.06) residenti nelle aree di ricaduta delle *diossine*.

Conclusioni: le evidenze scientifiche acquisite negli studi più attenti alla valutazione dell'esposizione delle popolazioni hanno rilevato un aumentato rischio di cancro ed altre patologie. Siamo preoccupati per il fatto che i miglioramenti tecnologici degli impianti di nuova generazione non riescono a compensare i rischi connessi all'aumento della

loro capacità e veloce diffusione sul territorio così come non riescono a trattenere ed abbattere ingenti quantità di particolato ultrafine. Per questo motivo e per non ripetere i numerosi errori commessi nel passato (con asbesto, benzene, cloruro di vinile, piombo, inquinamento atmosferico, etc.) riteniamo che vadano applicati i principi di *prevenzione* e di *precauzione*, privilegiando la riduzione della produzione di rifiuti e promuovendo il riciclo della materia, con impatti sanitari, ambientali ed economici nettamente inferiori rispetto a quelli provocati dalla combustione dei rifiuti.

ABSTRACT

Introduction: incinerators are big plants designed to reduce the visible volume of waste destined to landfill sites. At the same time, though, they produce large quantities of ashes, fumes and dusts that may cause environmental pollution and health damages. Major pollutants, even at low levels, can synergistically act as toxicants, mutagens, carcinogens and endocrine disruptors. These include fine and ultrafine particles (such as PM₁₀, PM₁, PM_{0.1}), dioxins, furans, hydrochloric acid, nitrogen oxides, sulfur oxides, hydrocarbons and heavy metals.

Objective: We aim to analyze the main scientific evidences about the increasing risk of cancer in populations exposed to incinerator-related pollution.

Materials and methods: the extensive scientific literature available since 1987 has been evaluated. Quality and results of both experimental and epidemiological studies seem to be variable. We only reviewed studies about cancer, leaving the effects on malformations and other non-neoplastic diseases out (even if they are numerous). In particular we chose to examine two well designed, recent studies conducted in Italy (2007) and in France (2008) where quantitative and qualitative parameters on exposure, respectively, *heavy metals* and *dioxins*, were properly examined.

Results: the excess risks for all tumors combined, lung cancer, non-Hodgkin's lymphomas (NHL), sarcomas and childhood cancers turned out to be especially important. Two recent studies properly conducted in Italy and France have shown particularly serious consequences. The Italian

* Patrizia Gentilini - International Society of Doctors for Environment (ISDE, Italia) - via Della Fioraia 17/19 - 52100 Arezzo
Tel. 0575-22256 - Fax 0575-28676 - e-mail: patrizia.gentilini@villapacinotti.it
Valerio Gennaro - Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro (IST) Genova - ISDE, Italia

GRANDI IMPIANTI E RISCHIO ONCOLOGICO

Inceneritori

study points out that women who have resided for at least five years in the heavy metals polluted areas showed significantly increased relative risks RR of death from all causes (RR = 1.07 – 1.17) and all cancers (RR = 1.17- 1.54). The French study revealed appreciably increased risks for all tumors among males (RR = 1.03) and females (RR = 1.06) resident in dioxins-polluted areas.

Conclusions: epidemiological studies properly designed to analyze exposed populations have detected increased air pollution and related cancer and not neoplastic risks excesses. We fear that technological improvements of new generation plants won't actually compensate for the new risks related to oversize capacity and invasive presence of these plants, that nowadays produce large quantities of ultrafine particulate material which cannot be held back by the fumes abatement systems. In order to avoid reiteration of past mistakes (i.e. with asbestos, benzene, lead, vinyl chloride, air pollution, etc.), we believe that the *principles of prevention and precaution* should be applied, encouraging the reduction of wastes and supporting the recycling of materials. These days, this process can be easily carried out with an impact on health, environment and economy considerably lower, if compared to waste combustion.

INTRODUZIONE

Gli inceneritori rientrano, nella normativa italiana, fra le industrie insalubri di classe I e indipendentemente dalla tecnologia adottata, danno origine a diverse centinaia di inquinanti¹. La formazione di tali inquinanti dipende dai materiali combustibili, dalla loro combinazione casuale nei forni, dalle temperature di esercizio e soprattutto dalle variazioni di queste ultime nei diversi comparti². Fra le principali categorie di inquinanti emessi distinguiamo: particolato - inalabile (PM₁₀), fine (PM_{2,5}) ed ultrafine (PM_{0,1}) - metalli pesanti, diossine, composti organici volatili, ossidi di azoto e zolfo, ozono. Tali sostanze esplicano i loro effetti nocivi o per inalazione, o per contatto cutaneo, o per contaminazione alimentare; molte fra esse sono tossiche, mutagene, persistenti, bioaccumulabili, con distruzione dell'equilibrio endocrino

ed alcune sono già classificate dall'*International Agency for the Research on Cancer* (IARC) come cancerogeni *certi, probabili e possibili* per l'uomo (Gruppo 1, 2A, 2B). Ricordiamo: *Arsenico*⁽¹⁾, *Benzene*⁽¹⁾, *Berillio*⁽¹⁾, *Cadmio*⁽¹⁾, *Cromo*⁽²⁾, *Diossine*⁽³⁾, *Furani*, *Idrocarburi Policiclici Aromatici (IPA)*⁽⁴⁾, *Mercurio*, *Nichel*⁽⁵⁾, *Piombo*⁽⁶⁾, *Policlorobifenili*.

Nel momento stesso in cui risulta accertata la presenza nelle emissioni degli inceneritori di sostanze classificate come cancerogeni certi per l'uomo, il rischio oncogeno non dovrebbe essere posto in discussione, soprattutto se si considera che tali emissioni sono costituite da una miscela di sostanze che, combinate tra loro, sono in grado di moltiplicare l'effetto del singolo componente. Test di mutagenesi hanno ad esempio mostrato che le emissioni prodotte dagli inceneritori di rifiuti solidi urbani (RSU) presentano un'attività mutagena più rilevante rispetto alle emissioni prodotte da altri processi di combustione³ e si è stimato che la mutagenicità delle emissioni da inceneritore equivalga a quella di diverse migliaia di autovetture⁴. Gli inceneritori sono anche fonte non trascurabile di particolato: uno studio condotto in una città Svedese ha stimato che un moderno impianto di incenerimento produca dal 17 al 32% del PM_{2,5} urbano⁵ ed un altro che a Parigi l'inceneritore, insieme a traffico veicolare e riscaldamento, sia una delle tre maggiori fonti di particolato⁶.

Le conseguenze sulla salute umana del particolato sono da tempo riconosciute e sono tanto più gravi quanto minore è il diametro delle particelle: i moderni inceneritori, a causa delle elevate temperature di esercizio, sono fonte ragguardevole di particolato ultrafine⁷. Le particelle di dimensioni inferiori a 0.1µm non vengono trattenute neppure dai più moderni sistemi di abbattimento e non sono soggette ad alcun tipo di monitoraggio; queste particelle sono in grado di attraversare la parete degli alveoli polmonari, entrare nel circolo ematico e giungere in ogni distretto dell'organismo: i danni che ne conseguono sono rappresentati da stress ossidativo, stato di infiammazione generalizzato, aumento della viscosità del sangue, alterazione delle più delicate funzioni cellulari⁸.

(1) Gruppo IARC 1

(2) 1 Cromo VI

(3) 1 TCDD (2,3,7,8-Tetraclorodibenzodiossina)

(4) 1 Benzo(a)pirene, 2A e 2B altri

(5) 1 Composti, 2B Nichel

(6) 2A composti inorganici, 2B Piombo

MATERIALI E METODI

Sono stati analizzati gli studi sperimentali ed epidemiologici pubblicati dal 1987 al 2009 e reperiti nel database *PUBMED del National Library of Medicine* (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>). A questi sono stati aggiunti due recenti studi prodotti da agenzie pubbliche, caratterizzati da disegni e risultati per molti aspetti sovrapponibili, non reperibili sul database in quanto pubblicati solo sui siti delle rispettive agenzie. Sebbene la molteplicità ed eterogeneità delle emissioni da inceneritori renda difficile lo studio della relazione tra specifici inquinanti, tumori e patologie non neoplastiche, la letteratura scientifica è ampia, spesso di buona qualità e sufficientemente coerente nei risultati. In questo nostro articolo ci limiteremo esclusivamente ai tumori.

RISULTATI

Dopo una rapida rassegna degli studi mirati alle neoplasie pubblicati prima del 2004 e già esaminati nella review di Franchini e coll.⁹ valuteremo in modo sintetico, gli studi successivi al 2004 soffermandoci poi su due studi prodotti da agenzie pubbliche^{24,25}, non considerati dalle review esistenti, ma che riteniamo importante analizzare in quanto comunque effettuati da pubbliche agenzie e tali da introdurre nuove evidenze fra loro coerenti.

Effetti neoplastici emersi da studi antecedenti il 2004

Una revisione del 2004 su 46 studi condotti con particolare rigore ha evidenziato un'associazione statisticamente significativa in due terzi dei risultati attinenti il cancro in termini di mortalità, incidenza e prevalenza⁹.

Alcuni studi hanno evidenziato incrementi di incidenza o mortalità per *tumore al polmone* in relazione alla vicinanza ad inceneritori. Uno studio caso-controllo condotto a Trieste¹⁰ ha mostrato un aumento statisticamente significativo del rischio di morte per tumore polmonare associato alla vicinanza con un inceneritore, rispetto ad altre fonti di rischio presenti nel territorio; un altro condotto a Prato¹¹ ha evidenziato una diminuzione di incidenza e mortalità per cancro al polmone, statisticamente significativa per i maschi, all'allontanarsi da un inceneritore di fanghi di depurazione.

Un ampio ed importante studio geografico-ecologico condotto in Inghilterra¹² su 72 inceneritori e su una popolazione di 14 milioni di persone ha evidenziato che,

all'allontanarsi dagli impianti, diminuiva significativamente l'incidenza dell'*insieme dei tumori* attribuibile particolarmente al *cancro al polmone, stomaco, colon e fegato*. Questo studio appare particolarmente importante per numerosità della casistica e tipologia delle neoplasie esaminate.

La relazione tra tumori *pediatrici* ed esposizione ad emissioni da inceneritori è stata esaminata da Knox¹³: è stato analizzato il ruolo svolto nell'insorgenza dei tumori infantili dall'esposizione precoce alle emissioni prodotte da impianti di incenerimento (70 di RSU e 307 piccoli inceneritori ospedalieri). Analizzando i decessi per cancro infantile (0-14 anni) dei soggetti che avevano trasferito la loro residenza durante il periodo compreso tra la nascita e la morte ed esprimendo il Rischio Relativo (RR) sotto forma di rapporto tra i casi che si erano allontanati e quelli che si erano avvicinati rispetto alla sorgente, lo studio ha evidenziato che tutti i rischi sono significativamente superiori ad 1; in particolare 1.85, 2.01 e 1.73 per cerchi di raggio pari a 4, 5 e 6 km, rispettivamente.

Alcuni studi hanno poi associato l'emissione di diossine da parte di inceneritori con *linfomi non Hodgkin* (LNH) e *sarcomi dei tessuti molli* (STM).

Uno studio condotto in Francia ha messo in evidenza eccessi di incidenza sia per i STM (RR = 1.44; p = 0.004) che per i LNH (RR = 1.27; p = 0.0003)¹⁴, una successiva rianalisi¹⁵ ha confermato il rischio per i LNH, evidenziando, dopo aggiustamento per stato socioeconomico, un RR di 2.3 (IC 95% = 1.4 – 3.8) per gli abitanti dell'area a maggiore esposizione rispetto a quelli a minore esposizione.

Nel 2003, uno studio caso-controllo condotto a Mantova¹⁶ ha valutato il rischio di incidenza per STM associato alla residenza nei dintorni di un inceneritore di rifiuti industriali. Lo studio ha esaminato 37 casi e 171 controlli ricostruendone la storia residenziale per circa 30 anni ed ha trovato un elevato Odds Ratio (OR) entro 2 km dalla sorgente (OR = 31.4; IC 95% = 5.6 - 176.1).

Studi successivi al 2004

Gli studi pubblicati dopo il 2004 hanno confermato molti risultati precedenti, specie quelli riferiti all'associazione tra emissioni di diossine e LNH e STM ed hanno fatto emergere nuove evidenze.

Linfomi non Hodgkin

Due studi francesi^{17,18} hanno proseguito le precedenti indagini. Il primo, ha escluso che gli effetti trovati nel precedente studio¹⁴ potessero essere attribuiti a diossine provenienti da fonti diverse dall'inceneritore; il secondo ha indagato l'associazione tra emissioni di diossina e LNH, estendendo lo studio a quattro dipartimenti in cui operavano 13 inceneritori di RSU. È stato usato un modello computerizzato per la stima della dispersione atmosferica delle diossine, trovando una relazione statisticamente significativa con un RR = 1.120 (IC 95% = 1.002-1.251). Anche altri studi italiani hanno confermato eccessi di linfomi per esposizioni a diossine^{19,20}.

Sarcomi

Un ampio studio caso-controllo effettuato in provincia di Venezia, particolarmente rigoroso per quanto riguarda la stima delle emissioni, la ricostruzione della storia abitativa, la validazione dei casi e la revisione diagnostica, ha confermato i risultati dei precedenti studi²¹. Lo studio ha considerato 33 impianti (inceneritori di RSU, industriali ed ospedalieri) ed ha considerato 186 casi e 588 controlli. È stata ricostruita sia la storia abitativa dei soggetti sia quella emissiva degli impianti. È emerso un rischio statisticamente significativo correlato sia all'intensità che alla durata dell'esposizione alle emissioni degli inceneritori di RSU (OR = 3.3).

Tumori nell'infanzia

La rarità di questi tumori rende difficile realizzare studi epidemiologici in grado di evidenziare con sufficiente potenza statistica la correlazione di tali tumori con le emissioni degli impianti di incenerimento.

Restano per questo particolarmente significativi i molteplici studi di EG Knox, che hanno messo in relazione il rischio di morte per cancro nell'infanzia con l'esposizione precoce a fonti emissive di vari inquinanti, compresi inceneritori per rifiuti. In uno studio del 2005²² l'autore ha valutato le esposizioni in base alle mappe del National Atmospheric Emissions Inventory. 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 inceneritori. Evidenziati RR statisticamente significativi per distanze alla nascita

entro 1 km da sorgenti emissive di: *monossido di carbonio, particolato PM₁₀, Composti Organici Volatili (COV), ossidi di azoto, benzene, 1-3 butadiene, diossine e benzo(a)pirene*. I RR variavano da 1.92 per il benzo(a)pirene a 2.21 per le diossine, fino a 3.81 per l'1-3 butadiene; le emissioni degli inceneritori sono caratterizzate dalla presenza di tutte quelle sostanze a cui è associato un RR maggiore di 1 in modo statisticamente significativo.

Studio dell' Institut de Veille Sanitarie (2008)

Questo studio, condotto in Francia dall'*Institut de Veille Sanitarie* (INVS)²³, ha considerato 135.567 casi di cancro insorti nel periodo 1990-1999 nelle popolazioni residenti nell'area di ricaduta degli inquinanti emessi da 16 inceneritori di RSU attivi tra il 1972 ed il 1990.

Lo studio, di tipo geografico-ecologico, ha considerato l'esposizione a *diossine* stimata con un modello di dispersione atmosferica. Suddivisa l'esposizione in percentili, sono stati espressi i risultati sotto forma di RR confrontando l'incidenza delle neoplasie tra le aree maggiormente esposte (90° percentile) e quelle a minore esposizione (2,5° percentile). Sono state considerate l'insieme delle neoplasie ed i tumori che avevano già evidenziato un'associazione positiva con le emissioni degli inceneritori. I risultati presentano RR maggiori di 1 per la quasi totalità delle patologie tumorali considerate.

L'elemento di maggiore novità di questo studio è quello di aver messo in evidenza l'incremento di rischio statisticamente significativo osservato in particolare nelle femmine per l'insieme dei tumori (RR = 1.06; IC95% = 1.01-1.12), per il tumore alla mammella (RR = 1.09; IC95% = 1.01-1.18) e per il LNH (RR = 1.18; IC95% = 1.01-1.38). Nei maschi risulta elevato il mieloma multiplo (RR = 1.23; IC95% = 1.00-1.52).

I LNH appaiono aumentati anche nell'insieme dei sessi (RR = 1.12; IC95% = 1.00-1.12).

Appaiono molto prossimi alla soglia di significatività statistica convenzionale gli incrementi per sarcomi (RR = 1.22; IC95% = 0.98-1.22), tumori al fegato (RR = 1.16; IC95% = 0.99-1.37) e mieloma multiplo (RR = 1.16; IC95% = 0.97-1.40) in entrambi i sessi.

Studio Enhance Health (2007)

L'aumento di rischio per tutti i tumori nella popolazione femminile si osserva anche in uno studio condotto in

GRANDI IMPIANTI E RISCHIO ONCOLOGICO

Inceneritori

Italia²⁴, sulla popolazione residente dal 1990 al 2003 nel raggio di 3.5 km da due impianti di incenerimento (rifiuti urbani e ospedalieri) strettamente contigui. Pur trattandosi di uno studio su piccola area, la metodologia adottata e l'impianto generale dello studio ne rendono i risultati particolarmente degni di nota. Ci soffermiamo in particolare su questo studio perché è ancora del tutto ignorato nelle review esistenti. L'esposizione a *metalli pesanti* (cadmio, nichel, mercurio e piombo) assunta come indicatore dell'inquinamento da inceneritori, è stata valutata in base ad un modello di dispersione in aria e suddivisa in 4 livelli crescenti, rispetto ai quali è stata georeferenziata la popolazione residente. Lo studio ha calcolato i RR nei diversi livelli rispetto a quello a più bassa esposizione, evidenziando danni importanti specie nel sesso femminile: in *figura 1* è rappresentato il rischio di morte per tutti i tumori al variare del livello di esposizione e in *tabella 1* sono riassunti i risultati più significativi di mortalità.

Anche se l'oggetto del presente articolo riguarda solo le patologie neoplastiche, si vuole sottolineare che in questo studio i decessi in eccesso per tutte le cause (incluso i tumori) nell'intero periodo 1990-2003, tra le donne esposte

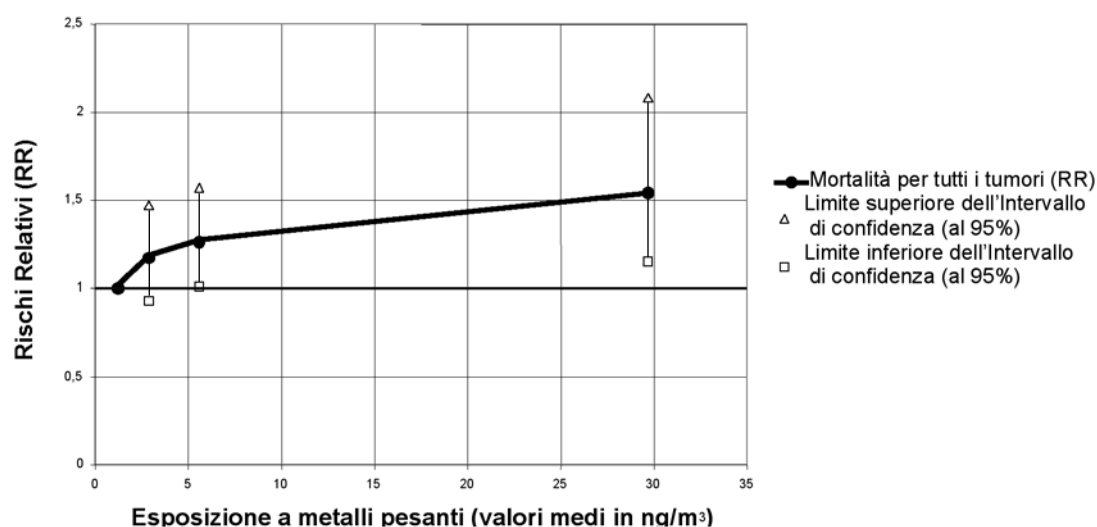
almeno 5 anni, erano stimati 116 casi in più, mentre per i soli tumori erano 73 casi. L'analisi dei soli tumori avrebbe fatto perdere ben 43 casi non neoplastici, ovvero il 37% del totale. Inoltre, dall'analisi delle SDO (Schede di Dimissione Ospedaliera), emergevano altri danni alla salute: altri aumenti statisticamente significativi di ricoveri per patologie respiratorie, renali, cardiache, diabete ed abortività spontanea.

La maggior presenza di effetti sulle donne, come notato anche nello studio francese, può essere attribuito alla loro maggior stanzialità nell'area esposta.

DISCUSSIONE

Un problema aperto è rappresentato dalla determinazione degli effettivi livelli di esposizione dei soggetti indagati; nella maggior parte degli studi si è proceduto con stime indirette, ponendo in relazione i livelli di inquinamento con la residenza anagrafica dei soggetti. Alcuni studi hanno assunto come proxy dell'esposizione la distanza dall'inceneritore (*analisi per anelli*). Altri, più correttamente, hanno utilizzato modelli di dispersione degli inquinanti basati sulle caratteristiche emissive della sorgente e su parametri

Figura 1. Studio Enhance Health: Mortalità per l'insieme dei tumori nelle donne residenti per oltre 5 anni nelle aree con differente livello di metalli pesanti. Rischi relativi (RR) ed intervalli di confidenza (IC95%).



GRANDI IMPIANTI E RISCHIO ONCOLOGICO
Inceneritori

TABELLA 1

STUDIO ENHANCE HEALTH (CORIANO-FORLÌ): MORTALITÀ PER SPECIFICHE CAUSE TRA DONNE RESIDENTI ALMENO 5 ANNI IN AREE CON DIFFERENTI LIVELLI DI ESPOSIZIONE A METALLI PESANTI. RISCHI RELATIVI (RR), NUMERO CASI (OSS.) E LIMITI DI CONFIDENZA AL 95% (LC95%)

Metalli Pesanti (ng/m3)	Tutte le cause		Tutti i tumori	Tumori Colon-Retto	Tumori Stomaco	Tumori Mammella
	RR (LC95%)	Oss	RR (LC95%)	RR (LC95%)	RR (LC95%)	RR (LC95%)
< 1.9 (Rif.)	1	538	1	1	1	1
2.0 - 3.8	1.17*	502 1.08 - 1.28	1.17 (0.93-1.47)	1.32 (0.63-2.79)	1.75 (0.83-3.69)	1.21 (0.67-2.21)
3.9 - 7.3	1.07	452 (0.98-1.16)	1.26* (1.01-1.57)	2.03* (1.0-4.13)	2.88* (1.47-5.65)	1.10 (0.60-2.01)
7.4 - 52.0	1.09	162 (0.96-1.23)	1.54* (1.15-2.08)	2.47* (1.0-6.10)	2.56* (1.04-6.28)	2.16* (1.10-4.27)

* Rischi relativi statisticamente significativi (LC 95%)

meteorologici ed orografici del luogo (*analisi per livelli di inquinamento*). Di fatto gli studi condotti con modelli di dispersione si sono rivelati in grado di evidenziare aumenti significativi per cancro, a differenza di numerosi studi meramente spaziali. Tuttavia lo studio francese dell'INVS, che stima le esposizioni attraverso un modello di dispersione, conferma in buona parte anche quantitativamente gli incrementi di rischio trovati 10 anni prima nello studio spaziale di Elliot, rivisti alla luce di una recente metanalisi²⁵, che tuttavia non ha preso in esame lo studio francese. A completamento di quanto sopra, lo studio Enhance Health ulteriormente conferma, relativamente alla popolazione femminile, rischi evidenziati da Elliot in tumori non considerati nello studio francese.

Quasi tutti gli studi, tuttavia, hanno trascurato l'esposizione per via alimentare, fonte prioritaria di assimilazione delle diossine e di altri inquinanti persistenti e bioaccumulabili, di cui gli inceneritori sono indiscutibili sorgenti. Attraverso la catena alimentare anche soggetti residenti fuori dalle aree di ricaduta degli inquinanti possono subire una

importante esposizione. Se poi queste popolazioni sono considerate - come spesso accade - *gruppi di riferimento* negli studi epidemiologici, si determina inevitabilmente una sottostima del rischio nella popolazione in studio.

Comunque vi è sufficiente accordo nel riconoscere i danni alla salute, specie tumorali, originati dai vecchi impianti di incenerimento. Ciò è confermato dalla posizione dell'Associazione Italiana di Epidemiologia (AIE) che afferma: *gli impianti di vecchia generazione hanno certamente comportato l'esposizione ambientale della popolazione residente a livelli elevati di sostanze tossiche.[...] Studi metodologicamente robusti e difficilmente contestabili hanno messo in evidenza eccessi di tumori riconducibili all'esposizione a diossine*²⁶. Viceversa è aperto il dibattito circa i rischi rappresentati dai nuovi impianti che per alcuni sarebbero del tutto trascurabili, per altri viceversa degni di nota²⁷.

La presunta maggior sicurezza dei nuovi impianti si fonda su due assunti:

- 1) che i nuovi limiti imposti alle emissioni dalle normative attuali siano molto più restrittivi dei limiti precedenti.

Ciò tuttavia non tiene adeguatamente conto del fatto che ad esempio per le diossine i nuovi limiti comportano modalità di misura e di calcolo delle concentrazioni nettamente diversi rispetto a prima: ciò rende estremamente difficile la comparazione dei valori emissivi misurati in precedenza con quelli attuali. Infatti il precedente limite di 4000 ng/m³ si riferiva al *peso totale* delle diossine, indipendentemente dalla loro tossicità, mentre l'attuale di 0.1 ng/m³ si riferisce solo ai 17 congeneri più tossici, ciascuno pesato in base alla sua tossicità equivalente (TEQ) rispetto alla diossina di riferimento (2,3,7,8 TCDD); tenuto conto del fatto che spesso i congeneri meno tossici - il cui peso relativo nel calcolo della TEQ può essere ridotto anche di 4 ordini di grandezza - sono anche quelli presenti in quantità maggiori, ciò comporta che l'effettiva riduzione delle diossine nelle emissioni possa risultare nettamente inferiore a quanto può apparire dal semplice confronto tra i due limiti.

- 2) che l'applicazione delle migliori tecnologie disponibili (*Best Available Technology, BAT*) riduca le emissioni inquinanti a livelli trascurabili; viceversa, anche con le BAT, rimangono aperti numerosi aspetti critici legati alle caratteristiche dei sistemi di abbattimento, alla composizione dei rifiuti, al controllo delle fasi critiche di accensione e spegnimento²⁸. Inoltre la maggiore efficacia delle BAT comporta il trasferimento degli inquinanti più pericolosi e persistenti dai fumi alle ceneri, aspetto troppo spesso trascurato²⁹.

CONCLUSIONI

Esistono convincenti evidenze circa l'aumento del rischio di cancro e patologie non neoplastiche connesso con l'esposizione alle emissioni dei vecchi inceneritori, ed in particolare circa gli *eccessi di tumori riconducibili all'esposizione a diossine*²⁶. Non esistono invece sul piano scientifico-epidemiologico evidenze in grado di far ritenere che gli inceneritori attualmente in funzione comportino minore impatto sanitario, in particolare a lungo termine, sulle patologie cronico-degenerative, incluso quelle neoplastiche: la taglia ed il numero degli impianti tende a crescere costantemente e ciò potrà dare un contributo non trascurabile su scala globale a gas serra e a inquinanti persistenti, come segnalato anche da un recente Report OMS³⁰.

L'incenerimento non risolve il problema dei rifiuti, sia perché lo sposta in atmosfera e in discarica dove vengono conferiti i residui tossici della combustione e della depurazione dei fumi, sia soprattutto perché confligge con la riduzione dei rifiuti ed il riciclo dei materiali, in quanto *una volta che questi impianti molto costosi sono stati costruiti, i gestori necessitano di una fonte continua di rifiuti per alimentarli*³¹.

È assolutamente raccomandabile pertanto che, in sostituzione della combustione, vengano implementate pratiche quali riduzione, recupero e riciclo: ciò darebbe un sostanziale contributo alla prevenzione primaria e ad un corretto utilizzo delle risorse.

GRANDI IMPIANTI E RISCHIO ONCOLOGICO
Inceneritori

BIBLIOGRAFIA

1. Rowat SC. Incinerator toxic emissions: a brief summary of human health effect with a note on regulatory control. *Medical Hypothesis*, 52 (5), 389-396 1999
2. Cormier SA, Lomnicki S, Backes W, Dellinger B. Origin and health impacts of emissions of toxic by-products and fine particles from combustion and thermal treatment of hazardous wastes and material. *Environ Health Perspec* 114(6): 810-7 2006
3. Victorin K, Stahlberg M, Ahlberg UG. Emission of mutagenic substances from waste incineration plants. *Waste Manage Res* 6 : 149-161 1988
4. De Marini DM. Induction of mutation spectra by complex mixtures: approaches, problems, and possibilities. *Environ Health Perspect*; 102 Suppl 4:127-130 1994
5. Aboh I J K Henriksson D, Laursen J, Lundin M, Pind N, Lindgren ES, Wahnstrom T. EDXRF characterisation of elemental contents in PM 2.5 in a medium-sized Swedish city dominated by a modern waste incineration plant. *X-Ray Spectrometry*, 36(2) 104-1 2007
6. Widory D. Nitrogen isotopes: tracers of origin and processing affecting PM10 in the atmosphere of Paris (*Atmospheric Environment*) 42 (11) 2382-239 2007
7. Linzalone N, Bianchi F. Incinerators: not only dioxins and heavy metals, also fine and ultrafine particles. *Epidemiol Prev.* 31(1):62-6 2007
8. Yang W, Peters Ji, Williams Ii R.O. Inhaled nanoparticles- a current review. *International Journal of Pharmaceutics* 356 (1-2) 239-247 2008
9. Franchini M, Rial M, Buiatti E, Bianchi F. Health effects of exposure to waste incinerator emissions: a review of epidemiological studies. *Ann. I.S.S.* 40(1):101-115 2004
10. Biggeri A, Barbone F, Lagazio C, Bovenzi M, Stanta G. Pollution and lung cancer in Trieste; Italy spatial analysis of risk as a function of distance from sources. *Environ Health Perspect* 104(7): 750-54 1996
11. Chellini E, Cherubini M, Chetoni L, Seniori Costantini A, Biggeri A, Vannucchi G. Risk of respiratory cancer near a sewage plant in Prato, Italy. *G Archives of Environmental Health* vol 57 No 6, 1-4 2002
12. Elliott P, Shaddick G, Kleinschmidt I, Jolley D, Walls P, Beresford J. Cancer incidence near municipal solid waste incinerators in Great Britain. *Br J Cancer*; 73(5):702-710 1996
13. Knox EG. Childhood cancer, birthplaces, incinerators and landfill sites. *Int. J Epidemiol* 29: 391-7 2000
14. Viel JF, Arveux P, Baverel 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* 152 (1):13-9 2000
15. Floret N, Mauny F, Challier B, Arveux P, Cahn JY, Viel JF. Dioxin emissions from a solid waste incinerator and risk of non Hodgkin lymphoma. *Epidemiology* 14(4) 392-98 2003

GRANDI IMPIANTI E RISCHIO ONCOLOGICO
Inceneritori

16. 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* 60: 680-683 2003
17. Floret N, Lucot E, Badot PM, Mauny F, Viel JFA. Municipal solid waste incinerator as the single dominant point source of PCDD/Fs in an area of increased non Hodgkin's lymphoma incidence *Chemosphere* 68(8): 1419-26 2007
18. Viel JF, Daniau C, Gorla S, Fabre P, De Crouy-Chanel P, Sauleau EA, Empereur-Bissonnet P. Risk for non Hodgkin lymphoma in the vicinity of French municipal solid waste incinerators *Environ Health* 7:51 2008
19. 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. *Epidemiol Prev* 29 (3-4)156-9 2005
20. Bianchi F, Minichilli F. Mortality for non Hodgkin lymphoma in the period 1981-2000 in 25 Italian municipalities with urban solid waste incinerators. *Epidemiol. Prev* 30 (2) 80-1 2006
21. Zambon P, Ricci P, Bovo M, Casula A, Gattolin M, Fiore AR, Chiosi F, Guzzinati S. Sarcoma risk and dioxin emissions from incinerators and industrial plants: a population based case-control study (Italy). *Environmental Health* 16;6-19 2007
22. Knox EG. Childhood cancers and atmospheric carcinogens *Jour of Epidemiology and Community Health*; 59: 101-105 2005
23. Institut de Veille Sanitaire. Etude d'incidence des cancers à proximité des usines d'incinération d'ordure ménagères (2008). http://www.invs.sante.fr/publications/2008/rapport_uiom/report_incidence_cancers_incinerators.pdf
24. Progetto Enhance Health. Valutazione dello stato di salute della popolazione residente nell'area di Coriano (Forlì) 2007. http://www.arpa.emr.it/cms3/documenti/_cerca_doc/rifiuti/inceneritori/enh_relazione_finale.pdf
25. Porta D, Milani S, Lazzarino AI, Perucci CA, Forastiere F. Systematic review of epidemiological studies on health effects associated with management of solid waste. *Environmental Health* 8:60 2009
26. Trattamento dei rifiuti e salute Posizione dell'Associazione Italiana di Epidemiologia. *Epidemiol Prev* 31:3-4 2008
27. Lettera aperta ai Colleghi dell'AIE. *Epidemiol Prev* 32 (4-5):188 2008
28. Wang L, His H, Chang J. Influence of start-up on PCDD/F emission of incinerators. *Chemosphere* 2007;67:1346-53
29. Valerio F. Review on environmental impact of solid waste produced by municipal urban waste incinerators. *Epidemiol Prev* 32(4-5):244-53 2008
30. WHO workshop, Population Health and Waste management: scientific data and policy option. Executive summary, page 19; Italy 29-30 March 2007
31. Kriebel D. Incinerators, birth defects and the legacy of Thomas Bayes. *Occup Environ Med*; 67:433-34; 2010

AMIANTO

Amianto

Bruno Castagneto*, Ilaria Stevani*, Laura Giorcelli*

ABSTRACT

Asbestos, a mineral belonging to the chemical class of silicates, has been widely used in the past because of its mechanical, thermic, and to chemical agents resistance, and to its flexibility and acoustic insulation properties. However, these characteristics of substance highly adaptable at very low-cost, in addition to the most common uses, have favored a myriad of disparate and unpredictable utilizations. Recently, besides its well documented etiological role as causal agent of the pleural mesothelioma, asbestos has been included by the IARC (International Agency for Research on Cancer) in carcinogen Group 1 as regard to lung cancer, larynx cancer, ovary cancer, and, albeit with limited evidence, to colon-rectum cancer. Despite the frequently asserted role of other cofactors, asbestos can still is identified as the only sure etiological agent implicated in the pathogenesis of malignant mesothelioma of the pleura. Besides its known and well documented role concerning the occupational aspect, recent epidemiological data relating to some geographical areas, taking in consideration the general population, seem to indicate a possible link between disease risk and the point of source of pollution.

INTRODUZIONE

L'amianto od asbesto (vedi *tabella 1*) è un minerale appartenente alla classe chimica dei silicati e si ottiene mediante macinazione ed arricchimento dopo estrazione dalla roccia madre.

Fino all'inizio degli anni '90 l'Italia è stata seconda solo all'Unione Sovietica nella produzione di amianto in Europa. In virtù della sua resistenza meccanica, al calore ed agli agenti chimici, della sua flessibilità e delle sue proprietà di isolante acustico, è stato ampiamente utilizzato in passato nell'edilizia in lega con materiali da costruzione (calce, gesso, cemento) e quale isolante termico.

Fra gli impieghi più comuni ricordiamo quelli per l'allestimento di coperture di edifici, per la preparazione di freni o frizioni, per l'isolamento termico nell'industria siderurgica e per la coibentazione di vagoni ferroviari, navi, appartamenti e scuole.

Fra le utilizzazioni meno note si potrebbero citare quelle

per la produzione di collettori per acquedotti e fognature, per l'isolamento dei cavi elettrici e per la realizzazione di impianti di condizionamento.

Tuttavia, le sue caratteristiche di sostanza estremamente adattabile ad una miriade di utilizzi a bassi costi, accanto a quelli più noti, ne hanno favorito gli usi più disparati ed imprevedibili.

Si hanno tracce del suo impiego fin dall'antichità, quando i Persiani ed i Romani lo utilizzavano per la preparazione di manufatti per avvolgere i cadaveri da cremare onde ottenere ceneri più pure e chiare. Nel 600, in base ad una ricetta del medico naturalista Boezio, si hanno sue tracce per la preparazione di un medicamento per la cura della crosta lattea, mentre più recentemente, negli anni '60, i suoi usi "terapeutici" vennero estesi alla produzione di una polvere per limitare la sudorazione dei piedi e ad una pasta per le otturazioni dentarie.

Ancora, l'asbesto è stato usato, in lega con il cemento, per la copertura di selciati di cortili, per prodotti a base di talco, per l'allestimento di filtri per il vino ed addirittura per la preparazione di filtri per le sigarette.

Dell'amianto sono ormai certe le correlazioni con patologie tumorali quali il mesotelioma pleurico conseguentemente ad esposizione professionale. Recentemente l'IARC (Agency for Research on Cancer) ha definito l'amianto agente cancerogeno certo (Gruppo 1), oltre che per la pleura, anche per il polmone, il laringe, l'ovaio, il peritoneo, il pericardio, la tunica vaginale del testicolo e, seppur con evidenza limitata, per il colon-retto, lo stomaco ed il faringe¹. È facile intuire tuttavia come, per i suoi utilizzi ubiquitari e sconsiderati, esso possa essere chiamato in causa quale agente cancerogeno, oltre che dal punto di vista occupazionale, anche dal punto di vista ambientale in senso lato.

MATERIALI E METODI

Le informazioni relative a questo contributo sono state ricavate dai dati dell'ultimo rapporto pubblicato nel 2006 dall'Istituto Superiore per la Prevenzione e la Sicurezza del Lavoro (ISPESL) e del registro nazionale dei mesoteliomi (ReNaM). Tali dati sono stati integrati con una ricerca sistematica condotta su MEDLINE.

* SOS Oncologia, Ospedale San Giacomo, Novi Ligure (AL)

TABELLA 1
TIPI DI AMIANTO O ASBESTO

AMIANTO O ASBESTO	SERPENTINO Silicato di magnesio	Crisotilo (amianto bianco) $Mg_3Si_2O_5(OH)_4$ <i>Dal greco: fibra d'oro</i>
	ANFIBOLI Silicati di calcio e magnesio	Actinolite $Ca_2(Mg, Fe)_5Si_8O_{22}(OH)_2$ <i>Dal greco: pietra raggiata</i>
		Tremolite $Ca_2Mg_5Si_8O_{22}(OH)_2$ <i>Dal nome della Val Tremola in Svizzera</i>
		Antofillite $(Mg, Fe)_7Si_8O_{22}(OH)_2$ <i>Dal greco: garofano</i>
		Amosite (amianto bruno) $(Mg, Fe)_7Si_8O_{22}(OH)_2$ <i>Acronimo di "Asbestos Mines of South Africa"</i> <i>(nome commerciale dei minerali grunerite e cummingtonite)</i>
		Crocidolite (amianto blu) $Na_2(Mg, Fe)_7Si_8O_{22}(OH)_2$ <i>Dal greco: fiocco di lana</i> <i>Varietà fibrosa del minerale riebeckite</i>

Risultati

Julian Peto, nell'ormai famoso articolo pubblicato su *Lancet* nel 1995, aveva previsto in maniera esemplare che intorno al 2020, in rapporto all'incremento dell'importazione di asbesto a partire dai primi del novecento fino agli anni sessanta-settanta, nel sesso maschile, nel Regno Unito, si sarebbe registrato il picco di decessi da mesotelioma della pleura². Per quanto riguarda l'Italia, nel 2006 è stato pubblicato a cura dell'Istituto Superiore per la Prevenzione e la Sicurezza del Lavoro (ISPESL) il secondo rapporto sull'incidenza e la sopravvivenza e sugli approfondimenti in merito alle modalità di esposizione ad amianto per i casi di neoplasie asbesto-correlate incidenti fino al 2001.

In base ai dati forniti dal registro nazionale dei mesoteliomi (ReNaM) è confermata una correlazione statistica fra consumi, produzione ed importazione di amianto e tasso

di mortalità per tumore maligno della pleura in ambedue i sessi (ISPESL. Secondo rapporto ReNaM, 2006).

In particolare, le correlazioni più significative emergerebbero fra produzione, consumi e tassi di mortalità per un tempo di latenza di 40 anni dall'inizio dell'esposizione (nei maschi con un r di Pearson tra 0,87 e 0,91; $p < 0,0001$). Tale tendenza sarebbe confermata anche nel sesso femminile in maniera statisticamente significativa (r di Pearson tra 0,76 e 0,81; $p < 0,001$). Le correlazioni sarebbero decisamente più basse per quanto concerne le importazioni. Per quanto riguarda le regioni italiane, i tassi standardizzati x 100000 abitanti per sesso e periodo di incidenza 1998-2001 vedrebbero ai primi posti la Liguria ed il Piemonte sia nel sesso maschile (rispettivamente 10.40 e 3.95 x 100000), sia in quello femminile (rispettivamente 2.31 e 2.13 x 100000).

Dai dati dell'ISPESL, inoltre, emerge un elemento molto interessante che riguarda il numero e la percentuale dei casi rilevati in rapporto alla modalità di esposizione.

Infatti si rileva che solo il 42.6 dei casi di mesotelioma maligno sarebbe dovuto ad esposizione professionale certa, il 10.8% ad esposizione professionale probabile, il 14.0% ad esposizione professionale possibile e ben il 32.5% ad altre cause. Nel dettaglio di quest'ultima percentuale, ad esclusione del 4.3% di casi da esposizione familiare od indiretta (verosimilmente tramite gli indumenti di lavoro), non si può fare a meno di osservare che il 4.2% è stato attribuito ad esposizione ambientale, l'1.3% ad esposizione genericamente extralavorativa, il 6.1% ad improbabile esposizione ed il 16.6% ad esposizione ignota.

Tutti questi rilievi non fanno che consolidare l'impressione che, fermo restando il dato acquisito e certo di una correlazione legata all'esposizione occupazionale, dal punto di vista ambientale in senso lato l'inquinamento da asbesto possa rappresentare un fattore di rischio per la popolazione generale.

Questa considerazione sembrerebbe di particolare rilevanza in una realtà come quella di Casale Monferrato, dove fino alla metà degli anni '80 è stata presente l'Eternit, la più importante fabbrica di manufatti in cemento-amianto che abbia mai operato sul territorio nazionale.

In questa zona, in cui, dai dati del Registro Tumori del Piemonte, risulta particolarmente elevato rispetto alla media nazionale il tasso di incidenza di mesotelioma pleurico per il periodo 1999-2001, sia per il sesso maschile, sia per quello femminile (rispettivamente 21,1 e 13.3 x 100000 abitanti) il Centro Prevenzione Oncologica (CPO) del Piemonte ha eseguito uno studio caso-controllo.

È stato evidenziato come la popolazione residente a Casale Monferrato fosse esposta ad un rischio molto alto di ammalare di mesotelioma pleurico, soprattutto tenendo conto dell'esclusione dall'analisi dei lavoratori dell'Eternit, con un OR = 20.6 (95% CI, 6.2-68.6).

Ai fini del riconoscimento delle potenzialità cancerogene dell'asbesto in senso ambientale certamente l'elemento più determinante deriva dall'osservazione che il rischio relativo tenderebbe ad essere inversamente proporzionale alla distanza dalla fonte inquinante rappresentata dalla fabbrica, con un OR di 27.7 (95% CI: 3.1, 247.7) a meno di 500 metri, di 22.0 (95% CI: 6.3, 76.5) fra 500 e 1499 metri, di 21.0 (95% CI: 4.9, 91.8) fra 1500 e 2499 metri, di 11.1

(CI 95%: 1.8, 67.2) a più di 2500 metri e di 8.3 (95% CI: 2.1, 32.6) per i paesi limitrofi.

Gli autori hanno potuto stabilire la correlazione fra esposizione ambientale all'asbesto e mesotelioma maligno della pleura escludendo tutte le altre possibili fonti di esposizione, quale, ad esempio, quella lavorativa³.

Un più recente aggiornamento relativo alla popolazione casalese conferma come il rischio diminuisca rapidamente con l'aumento della distanza dalla fabbrica, ma che, a 10 chilometri, tale rischio sia quantificabile ancora nella percentuale del 60% rispetto alla sua valutazione alla fonte. Inoltre, il rischio relativo per gli esposti in senso occupazionale è stato valutato 6.0 (95% CI, 2.9-13.0), ma è risultato aumentare a 27.5 (95% CI, 7.8-153.4) quando aggiustato in base alla distanza residenziale dalla fabbrica⁴. Oltre alla realtà di Casale Monferrato esistono altri esempi di inquinamento ambientale da amianto meno noti quali, ad esempio, quello di Biancavilla, una cittadina del sud est della Sicilia dove, in seguito ad uno studio dell'Istituto Superiore della Sanità, è stato documentato un cluster di decessi da mesotelioma pleurico in rapporto alla contaminazione di un nuovo tipo di anfibolo, la fluoro-edenite, riscontrato nel materiale utilizzato nell'industria edilizia⁵. È bene precisare che, sia la fluoro-edenite, sia l'erionite, sono minerali asbestiformi che non rientrano nella definizione merceologica di amianto. Sempre a livello nazionale, in relazione ad esposizione all'asbesto, è stato evidenziato un eccesso di incidenza nella zona di Broni, in provincia di Pavia⁶, a Monfalcone, Genova e La Spezia relativamente all'attività dei cantieri navali⁷ ed, al sud Italia, a Taranto⁸. A livello internazionale, invece, probabilmente la testimonianza più sconcertante è quella relativa ad una vera e propria epidemia senza precedenti di mesotelioma segnalata in Turchia, in tre villaggi della regione della Cappadocia ed attribuibile all'erionite contenuta nel materiale per la costruzione delle rudimentali abitazioni di quelle località. Gli autori dello studio in questione segnalano che addirittura un 50% delle morti degli abitanti di questi insediamenti sia da ricondursi a tale esposizione⁹.

Alcuni studi riportano una potenzialità cancerogena variabile in rapporto ai diversi tipi di asbesto. Infatti Hodgson e coll. attribuiscono un rischio crescente dal crisotilo all'amosite ed alla crocidolite¹⁰. Queste ed altre osservazioni hanno indotto in passato a ritenere di poter assolvere il crisotilo definendolo "meno pericoloso"¹¹, al punto da

considerarlo, per ovvi motivi commerciali, un'alternativa proponibile rispetto ad altri tipi di amianto.

Tuttavia è bene precisare che, in virtù di una sua maggiore diffusione ed utilizzo, soprattutto in combinazione con altri tipi di fibre quali tremolite o crocidolite, il crisotilo è da considerarsi non meno pericoloso in termini di cancerogenicità¹², tanto da rappresentare a livello mondiale¹³ l'agente causale più determinante per quanto concerne le neoplasie amianto correlate.

A proposito della tremolite sono da tenere in considerazione alcune interessanti osservazioni relative ad un aumentato rischio di mesotelioma per cause geologiche nei confronti di residenti in Anatolia, una regione del sud-est della Turchia¹⁴. Il possibile ruolo della tremolite quale contaminante del talco e del crisotilo è stato documentato in uno studio che ha analizzato mediante microscopia elettronica la concentrazione di tale minerale in 312 casi di mesotelioma pleurico diagnosticato in gran parte in soggetti esposti professionalmente¹⁵.

Infine, anche se i pareri al riguardo non sono del tutto univoci, deve essere sottolineato il possibile effetto dell'esposizione all'amianto in edifici con coibentazioni deteriorate.

A supporto di questa ipotesi si possono citare il recente studio che riporta un eccesso di rischio di mesotelioma per i decoibentatori¹⁶ e quello relativo ai lavoratori impegnati in attività di manutenzione in edilizia¹⁷.

A conferma di questi importanti contributi non deve essere trascurato il fatto che per il Registro Italiano Mesoteliomi l'attività lavorativa in ambito edile è stata quella più frequentemente riportata e che nel Secondo Rapporto ReNaM vengono citate 17 circostanze di esposizione secondarie ad inquinamento urbano di fondo e 13 relative alla presenza presso l'abitazione di superfici in cemento-amianto deteriorate.

CONCLUSIONI

In conclusione, nonostante il frequentemente invocato ruolo di altri cofattori¹⁸, l'amianto si può ancora definire l'unico sicuro agente causale implicato nella patogenesi del mesotelioma maligno della pleura. Oltre al ben noto e documentato rilievo di un suo ruolo come agente cancerogeno dal punto di vista occupazionale il dato certamente più recente e preoccupante è relativo ad un suo verosimile ed allarmante impatto sul piano ambientale.

BIBLIOGRAFIA

1. Straif K, Benbrahim L, Baan R, Grosse Y, Secretan B, Ghissassi F, Bouvard V, Guha N, Freeman C, Galichet L, Coglianò V: A review of human carcinogens-Part C: metals, arsenic, dusts, and fibres. *Lancet Oncol.* 10(5):453-4, 2009
2. Peto J, Hodgson JT, Matthews FE, Jones JR: Continuing increase in mesothelioma mortality in Britain *Lancet.* 1995 Mar 4;345(8949):535-9
3. Magnani C, Dalmaso P, Buggeri A: Increased risk of malignant mesothelioma of the pleura after residential or domestic exposure to asbestos: a case-control study in Casale Monferrato, Italy. *Environ Health Perspect.* 109(9):915-9, 2001
4. Maule MM, Magnani C, Dalmaso P, Mirabelli D, Merletti F, Biggeri A: Modeling mesothelioma risk associated with environmental asbestos exposure. *Environ Health Perspect.* 115(7):1066-71, 2007
5. Comba P, Gianfagna A, Paoletti L: Pleural mesothelioma cases in Biancavilla are related to a new fluoro-edenite fibrous amphibole. *Arch Environ Health.* 58(4):229-32, 2003

6. Amendola P, Belli S, Binazzi A, Cavalleri A, Comba P, Mastrantonio M, Trinca S: Mortality from malignant pleural neoplasms in Broni (Pavia), 1980-1997. *Epidem Prev.* 27(2):86-90, 2003
7. Bianchi C, Bianchi T, Tommasi M: Mesothelioma of the pleura in the Province of Trieste: *Med Lav.* 98(5):374-80, 2007
8. Graziano G, Bilancia M, Bisceglia L, de Nichilo G, Pollice A, Assennato G: Statistical analysis of the incidence of some cancers in the province of Taranto 1999-2001. *Epidem Prev.* 33(1-2), 2009
9. Carbone M, Emri S, Dogan AU, Steele I, Tuncer M, Pass HI, Baris YI: A mesothelioma epidemic in Cappadocia: scientific developments and unexpected social outcomes. *Nat. Rev. Cancer* 7(2):147-54, 2007
10. Hodgson JT, Darnton A: The quantitative risk of mesothelioma and lung cancer in relation to asbestos exposure. *Ann. Occup. Hyg* 44: 565-601, 2000
11. McDonald JC, and McDonald AD: Chrysotile, tremolite and carcinogenicity. *Ann Occup Hyg.* 41(6):699-705, 1997
12. Terracini B: The scientific basis of a total asbestos ban. *Med Lav.* 97(2):383-92, 2006
13. Cullen MR: Chrysotile asbestos: enough is enough. *Lancet.* 9;351(9113):1377-8, 1998
14. Senyigit A, Dalgic A, Kavak O, Tanrikulu AC: Determination of exposure to asbestos (tremolite) and mesothelioma risk in the southeastern region of Turkey. *Arch Environ Health.* 59(12):658-62, 2004
15. Roggli VL, Vollmer RT, Butnor KJ, Sporn TA: Tremolite and mesothelioma. *Ann Occup Hyg.* 4(5):447-453, 2002
16. Frost G, Harding AH, Darnton A, McElvenny D, Morgan D: Occupational exposure to asbestos and mortality among asbestos removal workers: a Poisson regression analysis. *Br J Cancer.* 99(5):822-9, 2008
17. Rake C, Gilham C, Hatch J, Darnton A, Hodgson J, Peto J: Occupational, domestic and environmental mesothelioma risks in the British population: a case-control study. *Br J Cancer.* 100(7):1175-83, 2009
18. Carbone M, Pass HI, Miele L, Bocchetta M: New developments about the association of SV40 with human mesothelioma. *Oncogene* 11;22(33):5173-80, 2003

RADIAZIONI IONIZZANTI

Radiazioni ionizzanti di origine occupazionale, bellica e medicale

Bruno Castagneto, Davide Degli Esposti, Ilaria Stevani, Laura Giorcelli*

ABSTRACT

Ionizing radiation are partly natural and partly caused by human activities and delivers an average individual effective dose of about 2-3 millisieverts (mSv)/year. Natural radiation arises mainly from radon and its derivatives and from cosmic radiation, while man-made sources come from medical uses, nuclear weapons testing and nuclear installations discharges.

Epidemiological studies have provided a positive link between ionizing radiation and carcinogenesis. This correlation, particularly in relation to leukemia and cancer of the thyroid, has been confirmed by UNSCEAR (United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation) 2000 Report regarding the survivors of Nagasaki and Hiroshima atomic blasts. Concerning medical source, the increasing use of diagnostic and interventional radiology can result in high cumulative doses of radiation. In the same way the emerging problem of the hazard from residential level of radon has to be emphasized.

INTRODUZIONE

Le radiazioni ionizzanti consistono in particelle e fotoni con sufficiente energia da ionizzare (causare la rimozione di un elettrone) l'atomo con il quale si verifica la collisione, inducendo dei cambiamenti chimici che possono essere biologicamente rilevanti per le funzioni cellulari¹. Oltre ad alterare il DNA direttamente o tramite la produzione di radicali liberi, le radiazioni ionizzanti possono indurre segnali che alterano le interazioni multicellulari². Nel caso in cui tale fenomeno non conduca alla morte cellulare, alterazioni subletali possono innescare la cancerogenesi. La sostanziale differenza fra le radiazioni ionizzanti e non ionizzanti consiste nel fatto che queste ultime (campi elettromagnetici a bassa e molto bassa frequenza) non posseggono l'energia sufficiente per produrre il suddetto fenomeno di ionizzazione. I meccanismi attualmente noti che mediano gli effetti biologici delle radiazioni non ionizzanti riguardano in particolare fenomeni di surriscaldamento dovuti all'assorbimento di energia e all'alterazione dei flussi di Ca^{2+3} .

Un nuclide, il cui nucleo risulta dalla composizione di

protoni e neutroni si definisce radio-attivo se è in grado di trasformarsi in un determinato periodo di tempo in un altro nuclide con l'emissione di radiazioni ionizzanti. Fino alla scoperta dei raggi X da parte di Wilhelm Röntgen nel 1895 gli esseri umani erano esposti solo alle fonti naturali di radiazioni, in particolare alla radiazione di fondo (dovuta ai raggi cosmici, alla radiazione terrestre ed ai radionuclidi ingeriti) e all'esposizione al radon e, conseguentemente, ai suoi prodotti di decadimento⁴. Le sorgenti di radiazioni ionizzanti sono quindi ubiquitarie. È interessante sottolineare come la più sostanziale esposizione da fonti naturali derivi dall'inalazione di radon e dei suoi prodotti di decadimento. A queste fonti naturali si devono aggiungere le radiazioni prodotte dall'uomo, quali, ad esempio, quelle per uso medicale, o per uso bellico in rapporto a test nucleari, o derivanti dallo smaltimento di sostanze da centrali nucleari⁵.

Una sintetica rassegna di alcune definizioni fisiche permetterà una migliore comprensione degli effetti biologici delle radiazioni ionizzanti. Eventuali approfondimenti, al di là degli obiettivi di questo articolo, possono essere ritrovati nei documenti dell'International Commission on Radiological Protection (ICRP)^{6,7}. In particolare bisogna notare che, al contrario delle sostanze chimiche, i radionuclidi non sono misurati in unità di massa, ma in attività. La massa e l'attività sono correlate tra loro dalla costante di decadimento del radionuclide. L'attività è definita come il numero di trasformazioni nucleari per unità di tempo ed è misurata in becquerel (Bq). Durante la trasformazione nucleare, la particella emessa possiede un'energia che è misurata in electron-Volts (eV): i raggi X possono avere un'energia che varia dai 10 ai 10^6 eV, mentre i raggi γ hanno energie superiori a 10^6 eV. L'esposizione è misurata in roentgen (R) ed è definita come la quantità di radiazione X o γ che produce una carica di 2.58×10^{-4} C per kg di aria. La dose di radiazione è misurata da diverse grandezze. La *dose di assorbimento* è la grandezza *fisica* essenziale ed è definita come la quantità di energia per unità di massa di un organo o tessuto ed è misurata in gray (1 Gy = 1J/kg). Il danno biologico con conseguente rischio di cancerogenesi dipende dalla cosiddetta densità di ionizzazio-

* Bruno Castagneto, Ilaria Stevani, Laura Giorcelli - SOS Oncologia, Ospedale San Giacomo, Novi Ligure (AL)

Davide Degli Esposti - AP-HP, INSERM U1004, Université Paris 11, PRES Universud-Paris, Service de Biochimie et Biologie moléculaire, Hôpital Paul Brousse, Villejuif, France - e-mail: davide.degliestposti@gmail.com

RADIAZIONI IONIZZANTI

Radiazioni ionizzanti di origine occupazionale, bellica e medica

ne di un determinato tipo di radiazione nel suo impatto con il tessuto in questione. A tale proposito si distinguono radiazioni densamente (particelle alfa e neutroni) e meno densamente ionizzanti (raggi X e particelle beta). La dose *equivalente* è l'unità *dosimetrica* essenziale. È ottenuta ponderando la dose di assorbimento di un organo o tessuto tramite un fattore di ponderazione caratteristico della radiazione (radiation weighting factor) che riflette l'efficacia biologica delle particelle cariche che producono la ionizzazione nel tessuto. La dose equivalente pertanto ci informa sul rischio di cancro per un particolare tipo di tessuto in relazione all'esposizione ad un determinato tipo di radiazione. La *dose efficace*, infine, è una grandezza dosimetrica che indica il danno biologico complessivo associato con l'irraggiamento e prende in considerazione le variazioni della dose equivalente in funzione della diversa radiosensibilità di organi e tessuti, attraverso l'utilizzo di fattori di ponderazione caratteristici dei diversi tessuti. È importante notare che la dose equivalente e la dose efficace sono grandezze dosimetriche e possono variare in funzione dei cambiamenti che le autorità regolative effettuano sui fattori di ponderazione, mentre l'esposizione e la dose assorbita sono grandezze fisiche non soggette a modificazione delle autorità regolative. La dose equivalente e la dose efficace si misurano in sievert (Sv).

Gli effetti dell'esposizione a radiazioni ionizzanti, che rappresenta una delle situazioni di maggior rischio di cancerogenesi dopo il fumo di tabacco, sono stati ampiamente studiati dal punto di vista epidemiologico e sperimentale^{5,8,9,10}. Anche se esistono aree geografiche in cui l'entità dell'esposizione può essere fino a dieci volte maggiore, si ritiene che mediamente un individuo risulti sottoposto ad una dose di radiazione efficace proveniente da fonti naturali di 2-3 mSv all'anno¹. Per quanto riguarda le fonti generate dall'attività umana, nei paesi sviluppati, le procedure mediche producono una dose efficace annuale media di 1-2 mSv, con valori fino a 100 mSv nella diagnostica radiologica.

Materiali e metodi

Le informazioni relative a questo contributo sono state ricavate dagli studi eseguiti nell'ambito dei più importanti organi e comitati a livello internazionale quali: National Research Council (NCR), National Radiological Protection Board (NRPB), United Nations Scientific Committee

on the effects of Atomic Radiation, International Agency for Research on Cancer (IARC). Tali dati sono stati integrati con una ricerca sistematica condotta su MEDLINE.

Risultati

Il rischio negli esposti ad esplosioni nucleari

Non vi è dubbio che la maggior parte dei dati sui rapporti fra radiazioni ionizzanti ed incidenza di cancro sia dovuta agli studi sui sopravvissuti alle esplosioni atomiche di Nagasaki ed Hiroshima dell'Agosto 1945. Nel 1948 fu notato un evidente eccesso di incidenza di leucemia in tale popolazione¹¹.

Nell'ambito dello studio denominato Life Span Study furono seguite circa 93000 persone, includendo praticamente tutti i sopravvissuti che si trovavano in prossimità del punto di detonazione. Ciascun soggetto fu intervistato in merito alla sua collocazione al momento dell'esposizione e per ognuno fu possibile ricostruire le dosi di radiazione ricevute. Più di 86500 persone furono valutate nel tempo con un sistema affidabile di dosimetria ed in circa 50000 casi furono riscontrati dosi in eccesso di 5 mSv¹².

Dal rapporto UNSCEAR 2000 risulta un eccesso di rischio relativo particolarmente evidente (ERR di 4.4/Sv (90% CI: 3.2 – 5.6) per la maggior parte delle forme leucemiche, ad esclusione della leucemia linfatica cronica che è rara nella popolazione giapponese⁵. Tuttavia un elevato livello di rischio relativo è stato documentato anche per una varietà di tumori solidi quali le neoplasie della mammella, della tiroide e del polmone. In particolare, il tumore della tiroide fu il primo tumore solido per cui fu dimostrato nei sopravvissuti un eccesso di rischio, particolarmente accentuato ERR di 6.3/Sv (90% CI: 5.1 – 10.1) per i soggetti esposti di età inferiore a 20 anni¹³.

Per quanto concerne il tumore del polmone fu presa in considerazione la difficoltà di un possibile fattore confondente rappresentato dal fumo. Pierce e collaboratori, su una coorte di 45113 sopravvissuti, per il periodo 1958-1994, riportando i risultati di uno studio relativo a 592 casi di neoplasia polmonare per i quali si poteva disporre di dati attendibili sull'abitudine al fumo, poterono concludere che il fumo aveva determinato un effetto additivo e non moltiplicativo¹⁴. Per le neoplasie mammarie l'eccesso di rischio fu particolarmente evidente (ERR di 2.41/Sv (90% CI: 1.63 – 3.44) nelle donne esposte di età inferiore a 20 anni¹⁵.

Esposizione occupazionale

Studi epidemiologici eseguiti su lavoratori delle miniere hanno dimostrato un inequivocabile rapporto fra inalazione di radon o suoi prodotti di decadimento (polonio 218 e 214) e rischio di neoplasie del polmone. Tali prodotti sarebbero in grado di svolgere l'azione cancerogena mediante l'emissione di particelle alfa che si depositerebbero a livello della mucosa bronchiale. L'eccesso di rischio sembra crescere in maniera lineare all'entità di esposizione. Una pooled analysis di 11 studi di coorte ha permesso di documentare circa 2700 casi di morti per neoplasia polmonare su un totale di 68000 lavoratori di miniera¹⁶.

Per i lavoratori del settore aeronautico è stato dimostrato un incremento dell'esposizione alle elevate altitudini, ma l'aumento di alcuni mSv all'anno non è stato considerato tale da giustificare un sostanziale eccesso di rischio¹⁷.

I lavoratori impiegati nel settore dell'industria bellica finalizzata alla produzione di armi nucleari, vista la protratta esposizione a basse dosi di radiazioni nucleari, si possono considerare particolarmente adatti per gli studi epidemiologici. Per meglio comprendere i risultati dei contributi scientifici pubblicati in questo ambito bisogna premettere alcuni concetti fondamentali. Il primo riguarda la definizione del cosiddetto *eccesso di rischio relativo* (ERR) che esprime il proporzionale incremento della mortalità da cancro in rapporto al rischio assoluto ambientale. Il secondo concetto, ossia il *coefficiente di eccesso di rischio relativo*, definisce l'entità di variazione dell'ERR in rapporto al variare della dose di radiazioni, ossia rappresenta la pendenza della correlazione lineare dose-risposta. Lo studio inglese del National Registry for Radiation Workers (NRRW) ha preso in considerazione 3500 casi di morte per cancro su un totale di circa 125000 lavoratori che furono esposti durante il periodo occupazionale ad una dose media di 30 mSv¹⁸. Il trend di mortalità per leucosi (ad esclusione della LLC) in rapporto alla dose fu solo marginalmente significativo, con un coefficiente di eccesso di rischio relativo (ERR) di 2.55/Sv (90% CI: -0.03, 7.16), mentre, con un coefficiente di eccesso di rischio relativo di 0.09/Sv (90% CI: -28, 0.52), non fu individuata alcuna correlazione in rapporto alla dose relativamente ad altre forme di cancro. Nel 2007 furono resi noti i dati dello studio comprendente circa 600000 lavoratori, di cui circa 400000 valutabili, che rappresenta la più ampia casistica mai pubblicata per il settore nucleare. Un'associazione significativa fu osser-

vata fra la dose di radiazione e la mortalità per qualsiasi causa, principalmente in rapporto all'incremento della mortalità da cancro, (ERR di 0.97, 90% CI: 0.28,1.97). Particolare associazione fu individuata con il cancro del polmone (ERR 1.86, 90% CI: 0.49, 3.63), solo in parte, a detta degli autori, attribuibile al concorso di un effetto confondente rappresentato dall'abitudine al fumo che è riconosciuta la principale causa di neoplasia polmonare¹⁹. Riguardo all'esposizione ad uranio impoverito, una revisione degli studi condotti su addetti alla produzione di munizioni ha concluso che non esiste un evidente incremento del rischio di cancro in questi lavoratori²⁰. Sebbene gli studi epidemiologici attualmente disponibili non abbiano individuato un aumento di rischio di cancro in popolazioni esposte, in particolare personale militare, è da sottolineare che il breve periodo di latenza considerato (5-15 anni) e l'assenza di una precisa valutazione dell'esposizione non permettono di trarre conclusioni definitive²¹. Inoltre recenti studi *in vitro* e *in vivo* hanno mostrato potenziali effetti leucemogeni e genotossici dell'uranio impoverito²². Alla luce di questi risultati, solo adeguati studi sperimentali di cancerogenesi a lungo termine e studi epidemiologici con un sufficiente numero di esposti e in grado di ricostruire la storia espositiva permetteranno una più precisa valutazione del rischio cancerogeno.

Circa mezzo milione di lavoratori furono coinvolti nelle operazioni di bonifica in seguito al noto incidente della centrale nucleare di Chernobyl del 1986. La relativa brevità del follow-up ha consentito una valutazione dell'eccesso di rischio per quanto concerne le forme leucemiche che presentano un tempo di latenza breve. Uno studio eseguito in Russia nel 1997 aveva evidenziato un eccesso di leucemie in rapporto ai dati di incidenza nazionale²³. Peraltro tale conclusione non è stata confermata in un successivo studio caso-controllo condotto dagli stessi autori²⁴. Per quanto concerne i tumori solidi fra i suddetti lavoratori non è stato documentato un eccesso di incidenza in confronto con la popolazione generale²⁵.

Radon ed altre forme di esposizione ambientale

Il radon-222 deriva, mediante un processo di decadimento, dall'uranio-238 che è presente naturalmente nella crosta terrestre ed è la fonte, insieme ai suoi prodotti di decadimento, fra cui il polonio 218 e 214, di circa la metà delle radiazioni ionizzanti di origine non medica⁵. Le

RADIAZIONI IONIZZATI

Radiazioni ionizzanti di origine occupazionale, bellica e medicale

concentrazioni medie di radon negli edifici osservate in diversi paesi europei variano da 20 a 125 Bq/m³, ma in alcune regioni, come la Cornovaglia, si possono osservare concentrazioni molto al di sopra delle medie nazionali (170 Bq/m³ vs 20 Bq/m³ osservati mediamente nel Regno Unito)²⁶. Inoltre in alcuni edifici sono state misurate concentrazioni superiori a 100000 Bq/m³²⁶.

Nel corso del processo di decadimento di questi elementi vengono emesse particelle alfa che possono essere inalate depositandosi sulla superficie dell'albero bronchiale ed esponendo così le cellule ad un elevato rischio da radiazione, in particolare per quanto riguarda le neoplasie polmonari. L'eccesso di incidenza di tale patologia, come già accennato, è stato inequivocabilmente evidenziato per i lavoratori impegnati nelle miniere, ma, vista la tendenza del radon o dei suoi derivati a diffondersi per gradiente dal sottosuolo in superficie ed all'interno delle abitazioni, è stata ipotizzata una verosimile esposizione di tipo ambientale-residenziale. Darby e coll. hanno pubblicato un'analisi dei risultati di ben 13 studi europei caso-controllo coinvolgente 7148 persone con neoplasia polmonare e 14208 controlli riguardante la possibile correlazione fra radon da esposizione residenziale e tumore del polmone. Per un periodo di rilevazione medio di 23 anni la concentrazione media di radon nelle abitazioni delle persone con neoplasia polmonare fu di 104 becquerels/m³, mentre nelle case dei controlli fu di 97 becquerels/m³. Il rischio risultò aumentare dell'8.4% (95% CI: 3.0, 15.8) per ogni incremento di 100 becquerels/m³ (P=0.0007) e fu dimostrata una correlazione lineare dose-risposta. Un effetto additivo fu evidenziato per i fumatori, dal momento che, in assenza di altre cause, il rischio assoluto di cancro del polmone fu di ben 25 volte maggiore rispetto ai non fumatori. Le conclusioni furono che, in ambito europeo, il radon sarebbe responsabile di circa il 9% delle morti da neoplasia polmonare e del 2% delle morti globali da cancro²⁷. Per quanto concerne altre forme neoplastiche quali la leucosi ed alcuni tumori solidi nel bambino, alcuni studi ecologici hanno mostrato un'associazione tra l'esposizione al radon e aumento di incidenza di leucemie, mentre altri studi caso-controllo non hanno confermato questo dato²⁸. Recentemente uno studio danese ha mostrato un aumento del rischio relativo di leucemia infantile in bambini esposti a radon e inquinamento da traffico²⁹.

Un tema molto dibattuto e di attualità, soprattutto negli

Stati Uniti e nei paesi anglosassoni, è quello relativo alle misure atte a contenere l'inquinamento da radon o suoi derivati all'interno degli edifici. Nel 1993, il rapporto del Working Group dell'Organizzazione Mondiale della Sanità sull'inquinamento da radon negli edifici, confermando la cancerogenicità del gas e dei suoi prodotti di decadimento, evidenziava la pericolosità di alcune situazioni espositive ed auspicava interventi di riduzione dell'esposizione anche in situazioni meno severe. In particolare si sottolineava il fatto che, data la presenza naturale e ubiquitaria del radon, piuttosto che fissare dei valori limite di riferimento, si dovesse enfatizzare l'utilizzo di criteri sanitari recenti e di strategie di gestione del rischio tali da minimizzare l'esposizione. Nel 2009, l'OMS ha proposto come valore massimo accettabile nelle abitazioni 100 Bq/m³³⁰. È interessante notare come negli Stati Uniti, dove l'EPA propone un valore per cui un intervento di diminuzione dell'esposizione è raccomandato a 4pCi/l (148 Bq/m³)³¹, sia stato sottolineato che la maggior parte dei tumori al polmone indotti dal radon insorgano a esposizioni inferiori a questo livello³². A tale proposito è utile ricordare che esistono forme di prevenzione primaria che consistono nella possibilità di misurare con particolari rilevatori la concentrazione del gas nell'area destinata ad eventuali insediamenti abitativi, onde escludere siti caratterizzati da particolare rischio. Al fine di mitigare i possibili rischi da esposizione al radon sono disponibili strategie basate su criteri di bioedilizia, attuabili nel corso dei lavori di edificazione. In sintesi, tali strategie consistono nella possibilità di applicare come isolanti spesse guaine di materiale plastificato sulla superficie delle fondamenta o di utilizzare sistemi di aspirazione prima dell'ingresso del gas o di favorirne lo smaltimento, garantendone la risalita verso l'esterno attraverso intercapedini collegate a particolari camini di aspirazione.

Un recente lavoro pubblicato su *British Medical Journal* si è posto l'obiettivo di quantificare il numero di morti da cancro polmonare in seguito ad esposizione a radon nel Regno Unito, di determinare il rapporto costo-efficacia relativo all'adozione di misure per contenerne l'inquinamento residenziale e di valutare la potenzialità di ridurre, attraverso tali manovre, la mortalità da cancro. Considerando che ogni anno nel Regno Unito si registrano circa 1110 morti per cancro del polmone imputabili al radon

RADIAZIONI IONIZZATI

Radiazioni ionizzanti di origine occupazionale, bellica e medicale

(circa il 3.3% dei casi totali da cancro del polmone) gli autori evidenziano come l'adozione di provvedimenti per aree a particolare rischio possa essere vantaggiosa in termini di costo efficacia e come tale vantaggio potrebbe essere mantenuto estendendo tale politica di prevenzione a tutto il territorio nazionale. È importante sottolineare come le attuali misure di prevenzione nel Regno Unito prendano in considerazione concentrazioni superiori a 200 Becquerels/m³, ma come, nel dettaglio di questo eccellente lavoro, sia stato evidenziato che solo il 5% delle morti corrispondano a residenti in abitazioni la cui concentrazione sia superiore a tale valore³³.

Come è noto l'incidente nucleare verificatosi a Chernobyl nel 1986 determinò una contaminazione non solo in Ucraina, Bielorussia e Russia, ma anche, seppur in misura più contenuta, nel resto dell'Europa. La più evidente conseguenza dell'esposizione allo I¹³¹ fu un consistente aumento dell'incidenza di tumori della tiroide nei bambini³⁴⁻³⁶. Scarsa evidenza fu documentata relativamente al rischio di leucosi nei bambini³⁷, mentre nessun eccesso di rischio fu evidenziato con neoplasie nell'adulto³⁸. Sebbene gli studi epidemiologici abbiano difficoltà metodologiche nel valutare l'impatto sul rischio di cancro in una popolazione esposta a lunga distanza dall'incidente, come quella europea, è stato stimato che, a vent'anni dall'incidente, circa 1000 casi di cancro alla tiroide e 4000 casi di altri tumori maligni potrebbero essere stati causati da quell'episodio³⁹.

Nel corso degli anni '80 e '90 fu notato un eccesso di casi di leucosi nei bambini nelle aree in prossimità di centrali nucleari installate in Inghilterra, in Scozia ed in Francia⁴⁰. Recentemente, basandosi sui risultati dello studio tedesco KiKK⁴¹, è stato proposto che le dosi di radionuclidi ambientali provenienti da centrali nucleari, a cui le donne incinte e i bambini che abitano nelle vicinanze sono esposti, possano essere superiori a quanto finora sospettato, provocando un'esposizione del feto i cui tessuti sono particolarmente radiosensibili⁴².

Radiazioni in ambito medicale

Le prime osservazioni di una correlazione fra radiazioni ed aumentata incidenza di cancro nei lavoratori impiegati nell'ambito della radiologia diagnostica risalgono agli studi di March della metà del secolo scorso⁴³, anticipando addirittura quelle sull'esposizione successiva alle bombe atomiche. In base a dati più recenti, uno studio eseguito

nel Regno Unito sembrerebbe confermare per i radiologi, rispetto a tutti gli altri medici, un aumento della mortalità per cancro del 41%⁴⁴.

È indispensabile far notare, tuttavia, come le precauzioni adottate al fine di limitare l'entità dell'esposizione per i lavoratori del settore, abbiano determinato nel tempo una progressiva riduzione del rischio^{45,46}.

Altri contributi da considerare ormai storici riguardano individui radiotrattati per spondilite anchilosante o cancro dell'utero. Questi ed altri studi sembrerebbero documentare un eccesso di rischio relativo, ancorché più basso in paragone a quello dei sopravvissuti alle esplosioni atomiche, per quanto concerne la leucosi mieloide acuta, la leucosi mieloide cronica e la leucosi linfatica cronica⁴⁷. Sempre in ambito terapeutico un eccesso di rischio è stato evidenziato per il carcinoma della tiroide, particolarmente per i soggetti esposti in età infantile⁴⁸, mentre un dato di interesse ormai storico sembrerebbe escludere un eccesso di rischio fra i pazienti trattati con pneumotorace terapeutico e sottoposti a ripetute valutazioni in fluoroscopia⁴⁹.

Una nota a parte infine merita l'argomento del rischio correlato all'utilizzo di metodiche a scopo diagnostico. In tale ambito le dosi impiegate possono variare da 0.1 mSv nel caso di una singola radiografia del torace, a 2-5 mSv per una mammografia, a 50 mSv per una tomografia assiale computerizzata dell'encefalo fino addirittura a 100 mSv per una TAC spirale total-body⁵⁰. Non è difficile immaginare come la crescente diffusione della radiologia interventistica, per quanto concerne, ad esempio, la cardiologia e l'epatologia, possa condizionare un'aumentata esposizione a questo tipo di radiazioni ionizzanti comprese fra 0,1 e 100 mSv e definite a basse dosi^{51,52}. Considerando che la dose limite annuale di esposizione per le fonti artificiali suggerita dall'ICRP (International Commission on Radiological Protection) è di 1 mSv è facile intuire come un ricorso eccessivo a tali indagini possa rivelarsi rischioso in termini di cancerogenesi. Sebbene il danno indotto al DNA sia proporzionale alla dose di radiazioni secondo un modello lineare "non soglia" è ormai consolidato il concetto che basse dosi di radiazioni possano aumentare la possibilità di indurre il cancro⁵³. Recenti osservazioni sembrerebbero suggerire un uso più sensato ed appropriato di metodiche che comportano l'utilizzo di radiazioni ionizzanti pur se a basse dosi^{54,55}.

RADIAZIONI IONIZZATI

Radiazioni ionizzanti di origine occupazionale, bellica e medica

CONCLUSIONI

Il rischio cancerogeno associato all'esposizione a radiazioni ionizzanti è noto e riportato in letteratura almeno dalla metà del '900^{5,11,43}. Le radiazioni ionizzanti sono un riconosciuto agente cancerogeno multipotente in grado di indurre tumori emolinfopoiетici e tumori solidi in diversi organi e tessuti¹.

L'utilizzo di armi nucleari, come nel caso di Hiroshima e Nagasaki, o incidenti a reattori nucleari come quello di Chernobyl danno luogo ad esposizioni ad elevate dosi di radiazioni ionizzanti che aumentano il rischio di cancro nella popolazione sopravvissuta⁵⁶. Esposizioni accidentali o intenzionali a basse dosi di radiazioni ionizzanti riguardano invece tutta la popolazione mondiale. Le fonti principali sulle quali è possibile intervenire per ridurre l'esposizione sono quelle ambientali, in particolare l'esposizione al radon, e occupazionali (lavoratori nelle miniere o nell'industria bellica). È inoltre importante notare come

l'utilizzo diagnostico e terapeutico delle radiazioni ionizzanti è, nei paesi industrializzati, il maggior fattore espositivo dovuto all'attività umana⁴.

Per quanto riguarda l'esposizione da radon e i suoi prodotti di decadimento, sono certamente applicabili misure di prevenzione primaria in fase di programmazione edilizia e strategie per affrontare adeguatamente alcune situazioni espositive preesistenti potrebbero essere offerte da particolari soluzioni di tipo bioarchitettico⁵⁷. Per quanto riguarda l'esposizione dovuta all'impiego medicale delle radiazioni ionizzanti, è auspicabile che vengano attuati e implementati programmi di costante aggiornamento alla classe medica riguardo l'utilizzo di tecniche alternative, come ultrasuoni o risonanza magnetica⁵⁸ e parallelamente venga sostenuto lo sviluppo di tecnologie che consentano una minore esposizione dei pazienti mantenendo l'efficacia diagnostica e terapeutica necessaria.

BIBLIOGRAFIA

1. International Agency for Research on Cancer (IARC). IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans Volume 75 Ionizing Radiation, Part 1: X- and Gamma (g)-Radiation, and Neutrons. IARC Press, Lyon, 2000
2. Barcellos-Hoff MH, Nguyen DH. Radiation carcinogenesis in context: how do irradiated tissues become tumors? *Health Phys*, 97(5): 446-457, 2009
3. Santini MT, Rainaldi G, Indovina PL. Cellular effects of extremely low frequency (ELF) electromagnetic fields. *Int J Radiat Biol*, 85(4): 294-313, 2009
4. United Nations Scientific Committee on the effects of Atomic Radiation. Sources and effects of Ionizing Radiation. UNSCEAR 1993 Report to the General Assembly, with Scientific annexes. United Nations: New York, 1993
5. United Nations Scientific Committee on the effects of Atomic Radiation. Sources and effects of Ionizing Radiation. UNSCEAR 2000 Report to the General Assembly, with Scientific annexes. United Nations: New York, 2000
6. International Commission on Radiological Protection (ICRP). 1990 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 60, *Annals of the ICRP*; Vol. 21. Pergamon Press, Oxford, 1991
7. International Commission on Radiological Protection (ICRP) Genetic Susceptibility to Cancer (ICRP Publication 79), Elsevier Science, Amsterdam, 1999

RADIAZIONI IONIZZATI
Radiazioni ionizzanti di origine occupazionale, bellica e medicale

8. National Research Council (NCR), Committee on the Biological Effects of Ionizing Radiations. Health effects of Ionizing Exposure to low levels of Ionizing Radiations, BEIR V. National Academy Press: Washington, DC., 1990
9. National Radiological Protection Board (NRPB) 1993. Estimates of late radiation risk to the UK population, Documents of the NRPB, Vol. 4, No. 4. National Radiological Protection Board: Chilton
10. International Agency for Research on Cancer (IARC). IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans Volume 78 Ionizing Radiation, Part 2: Some Internally Deposited Radionuclides. IARC Press: Lyon, 2001
11. Folley JH, Borges W, Yamawaki T: Incidence of leukemia in survivors of the atomic bomb in Hiroshima and Nagasaki, Japan. *Am J Med*, 13(3): 311-321, 1952
12. Shimizu Y, Schull WS, Kato H: Cancer risk among atomic bomb survivors. The RERF Lifespan Study. *Radiation Effects Research Foundation*, 264(5): 622-3, 1990
13. Hollingsworth DR, Hamilton HB, Hatfield GE: Radiation and carcinoma of the thyroid. *Conn Med*, 27: 762-5, 1963
14. Pierce DA, Sharp GB and Mabuchi K: Joint effects of radiation and smoking on lung cancer risk among Atomic bomb survivors. *Radiat. Res*, 163(6): 694-695, 2005
15. Land CE, Tokunaga M, Tokuoka S, Nakamura N: Early-onset breast cancer in A-bomb survivors. *Lancet*, 24; 342(8865):237, 1993
16. Lubin JH, Boice JD Jr, Edling C, Hornung RW, Howe GR, Kunz E, Kusiak RA, Morrison HI, Radford EP, Samet JM, Tirmarche M, Woodward A, Yao SX, Pierce DA: Lung cancer in radon-exposed miners and estimation of risk from indoor exposure. *J Natl Cancer Inst*, 1; 89(1): 49-57, 1997
17. Boice Jr Jd, Blettner M, Auvinen A: Epidemiologic studies of pilots and aircrew. *Health Phys*, 79(5): 576-584, 2000
18. Muirhead CR, Goodill AA, Haylock RG, Vokes J, Little MP, Jackson DA, O'Hagan JA, Thomas JM, Kendall GM, Silk TJ, Bingham D, Berridge GL: Occupational radiation exposure and mortality: second analysis of the National Registry for Radiation Workers. *J Radiol Prot*, 19(1): 3-26, 1999
19. Vrijheid M, Cardis E, Blettner M, Gilbert E, Hakama M, Hill C, Howe G, Kaldor J, Muirhead CR, Schubauer-Berigan M, Yoshimura T, Ahn YO, Ashmore P, Auvinen A, Bae JM, Engels H, Gulis G, Habib RR, Hosoda Y, Kurtinaitis J, Malke H, Moser M, Rodriguez-Artalejo F, Rogel A, Tardy H, Telle-Lamberton M, Turai I, Usel M, Veress K: The 15-Country collaborative study of cancer risk among radiation workers in the nuclear industry: design, epidemiological methods and descriptive results. *Radiat Res*, 167(4): 361-379, 2007
20. Beral V and Darby SC. The health hazard of depleted uranium munitions, Part 1. The Royal Society: London, pp. 75-80, 2001
21. Tirmarche M, Baysson H, Telle-Lamberton M. [Uranium exposure and cancer risk: a review of epidemiological studies]. *Rev Epidemiol Sante Publique*, 52(1): 81-90, 2004. [Article in French]

RADIAZIONI IONIZZATI
Radiazioni ionizzanti di origine occupazionale, bellica e medicale

22. Miller AC, McClain D. A review of depleted uranium biological effects: in vitro and in vivo studies. *Rev Environ Health*, 22(1): 75-89, 2007
23. Ivanov VK, Tsyb AF, Gorsky AI, Maksyutov MA, Rastopchin EM, Konogorov AP, Korelo AM, Biryukov AP, Matyash VA: Leukaemia and thyroid cancer in emergency workers of the Chernobyl accident: estimation of radiation risk (1985-1995). *Radiat Environ Biophys*, 36(1):9-16, 1997
24. Ivanov VK, Tsyb AF, Konogorov AP, Rastopchin EM, Khait SE. *J Radiol Prot*, 17: 137-157, 1997
25. Ivanov VK, Gorski AI, Tsyb AF, Ivanov SI, Naumenko RN, Ivanova LV: Solid cancer incidence among the Chernobyl emergency workers residing in Russia: estimation of radiation risks. *Radiat Environ Biophys*, 43(1): 35-42, 2004
26. World Health Organisation (WHO). *Indoor Air Quality: a risk-based approach to health criteria for radon indoors*. WHO Press, Denmark, 1996
27. Darby S, Hill D, Auvinen A, Barros-Dios JM, Baysson H, Bochicchio F, Deo H, Falk R, Forastiere F, Hakama M, Heid I, Kreienbrock L, Kreuzer M, Lagarde F, Mäkeläinen I, Muirhead C, Oberaigner W, Pershagen G, Ruano-Ravina A, Ruosteenoja E, Rosario AS, Tirmarche M, Tomásek L, Whitley E, Wichmann HE, Doll R: Radon in homes and risk of lung cancer: collaborative analysis of individual data from 13 European case-control studies. *BMJ*, 29; 330(7485): 223-228, 2005
28. Laurier D, Valenty M and Tirmarche M: Radon exposure and the risk of leukemia: a review of epidemiological studies. *Health Phys*, 81: 272-288, 2001
29. Andersen CE, Andersen HP, Gravesen P, Lind M, Ulbak K, Hertel O, Schüz J, Raaschou-Nielsen O. Is there any interaction between domestic radon exposure and air pollution from traffic in relation to childhood leukemia risk? *Cancer Causes Control*. In press
30. World Health Organisation (WHO). *WHO handbook on indoor radon*. WHO Press, Geneva, 2009
31. Environmental Protection Agency (EPA). *Reducing environmental cancer risk. 2008-2009 Annual report*. President's cancer panel. 2010
32. Filed RW. President's cancer panel meeting. 2008
33. Alastair G, Read S, McGale P, Darby S: Lung cancer deaths from indoor radon and the cost effectiveness and potential of polizie to reduce them. *BMJ*, 338: 3310-3321, 2009
34. Williams D: Cancer after nuclear fallout: lessons from the Chernobyl accident. *Nat. Rev. Cancer*, 2: 543-549, 2002
35. Cardis E, Kesminiene A, Ivanov V, Malakhova I, Shibata Y, Khrouch V, Drozdovitch V, Maceika E, Zvonova I, Vlasov O, Bouville A, Goulko G, Hoshi M, Abrosimov A, Anoshko J, Astakhova L, Chekin S, Demidchik E, Galanti R, Ito M, Korobova E, Lushnikov E, Maksyutov M, Masyakin V, Nerovnia A, Parshin V, Parshkov E, Piliptsevich N, Pinchera A, Polyakov S, Shabeka N, Suonio E, Tenet V, Tsyb A, Yamashita S, Williams D. Risk of thyroid cancer after exposure to ¹³¹I in childhood. *J Natl Cancer Inst*, 97: 724-732, 2005

RADIAZIONI IONIZZATI
Radiazioni ionizzanti di origine occupazionale, bellica e medicale

36. Cardis E, Howe G, Ron E, Bebeshko V, Bogdanova T, Bouville A, Carr Z, Chumak V, Davis S, Demidchik Y, Drozdovitch V, Gentner N, Gudzenko N, Hatch M, Ivanov V, Jacob P, Kapitonova E, Kenigsberg Y, Kesminiene A, Kopecky KJ, Kryuchkov V, Loos A, Pinchera A, reiners C, Repacholi M, Shibata Y, Shore RE, Thomas G, Tirmarche M, Yamashita S, Zvonova I. Cancer consequences of the Chernobyl accident: 20 years on. *J Radiol Prot*, 26: 127-140, 2006
37. Parkin DM, Clayton D, Black RJ, Masuyer E, Friedl HP, Ivanov E, Sinnaeve J, Tzvetansky CG, Geryk E, Storm HH, Rahu M, Pukkala E, Bernard JL, Carli PM, L'Huillier MC, Ménégot F, Schaffer P, Schraub S, Kaatsch P, Michaelis J, Apjok E, Schuler D, Crosignani P, Magnani C, Bennett BG: Childhood leukaemia in Europe after Chernobyl: 5 year follow-up. *Br. J. Cancer*, 73: 1006-1012, 1996
38. Moysich KB, Menezes RJ, Michalek AM: Chernobyl-related ionising radiation exposure and cancer risk: an epidemiological review. *Lancet Oncol*, 3: 269-279, 2002
39. Cardis E, Krewski D, Boniol M, Drozdovitch V, Darby SC, Gilbert ES, Akiba S, Benichou J, Ferlay J, Gandini S, Hill C, Howe G, Kesminiene A, Moser M, Sanchez M, Storm H, Voisin L, Boyle P. Estimates of the cancer burden from radioactive fallout from the Chernobyl accident. *Int J Cancer*, 119: 1224-1235, 2006
40. Guizard AV, Boutou O, Pottier D, Troussard X, Pheby D, Launoy G, Slama R, Spira A, ARKM. The incidence of childhood leukemia around the La Hague nuclear waste reprocessing plant (France): a survey for the years 1978-1998. *J Epidemiol Community Health*, 55: 469-474, 2001
41. Kaatsch P, Spix C, Schulze-Rath R, Schmiedel S, Blettner M. Leukemias in young children living in the vicinity of nuclear power plants in Germany 1980-2003. *Int J Cancer*, 122: 721-726, 2008
42. Fairlie I. Commentary: childhood cancer near nuclear power stations. *Environmental Health*, 8: 43, 2009
43. March HC: Leukemia in radiologists in a 20 year period. *Am J Med Sci*, 220(3): 282-6, 1950
44. Berrington A, Darby SC, Weiss HA, Doll R: 100 years of observation on British radiologists: mortality from cancer and other causes 1897-1997. *Br J. Radiol*, 74: 507 – 519, 2001
45. Mohan AK, Hauptmann M, Linet MS, Ron E, Lubin JH, Freedman DM, Alexander BH, Boice Jr JD, Doody MM and Matanoski GM: Breast cancer mortality among female radiologic technologists in the United States. *J Natl. Cancer Inst*, 94: 943 – 948, 2002
46. Sigurdson AJ, Doody MM, Rao RS, Freedman DM, Alexander BH, Hauptmann M, Mohan AK, Yoshinaga S, Hill DA, Tarone R, Mabuchi K, Ron E and Linet MS: Cancer incidence in the US radiologic technologists health study, 1983-1998. *Cancer*, 97(12): 3080 – 3089, 2003
47. Little MP: Comparison of the risks of cancer incidence and mortality following radiation therapy for benign and malignant disease with the cancer risks observed in the Japanese A-bomb survivors. *Int J Radiat Biol*, 77: 431 – 464, 2001
48. Ron E, Lubin JH, Shore RE, Mabuchi K, Modan B, Pottner LM, Schneider AB, Tucker MA and Boice Jr JD: Thyroid cancer after exposure to external radiation: a pooled analysis of seven studies. *Radiat Res*, 141(3): 259 – 277, 1995

RADIAZIONI IONIZZATI
Radiazioni ionizzanti di origine occupazionale, bellica e medicale

49. Little MP and Boice Jr JD: Comparison of breast cancer incidence in the Massachusetts tuberculosis fluoroscopy cohort and in the Japanese atomic bomb survivors. *Radiat. Res*, 151: 218- 224, 1999
50. Mullenders L, Atkinson M, Paretzke H, Sabatier L, Bouffler S: Assessing cancer risks of low-dose radiation. *Nat Rev Cancer*, 9(8): 596-604, 2009
51. Hidajat N, Wust P, Felix R, Schröder RJ: Radiation exposure to patients and staff in hepatic chemoembolization: risk estimation of cancer and deterministic effects. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 29: 791-6, 2006
52. Papageorgiou E, Tsapaki V, Tsalafoutas JA, Maurikou E, Kottou S, Orfanos A, Karidas G, Fidanis T, Zafiriadou F, Neofotistou V: Comparison of patients doses in interventional radiology procedures performed in two large hospitals in Greece. *Radiat Prot Dosimetry*, 124: 97-102, 2007
53. ICRP. Publication 99: Low-dose Extrapolation of Radiation Related Cancer Risk. (Elsevier. USA. 2006)
54. Griffey RT, Sodickson A: Cumulative radiation exposure and cancer risk estimates in emergency department patients undergoing repeat or multiple CT. *AJR Am J Roentgenol*, 192(4): 887-892, 2009
55. Huang B, Law MW, Kong PL: Whole-body PET/CT scanning: estimation of radiation dose and cancer risk. *Radiology*, 251(1):166- 74, 2009
56. Schneider G, Burkart W. [Health risks of ionizing radiation]. *Radiologe*, 38(9): 719-725, 1998 [Article in German]
57. Groves-Kirkby CJ, Denman AR, Phillips PS, Crockett RG, Woolridge AC, Tornberg R: Radon mitigation in domestic properties and its health implications. A comparison between during-construction and post-construction radon reduction. *Environ Int*, 32(4):435-43, 2006
58. Yaffe MJ, Boyd NF, Byng JW, Jong RA, Fishell E, Lockwood GA, Little LE, Tritchler DL. Breast cancer risk and measured mammographic density. *Eur J Cancer Prev*, 7 Suppl 1: S47-S55, 1998

Radiazioni cosmiche

Paolo A. Ascierto*

ABSTRACT

Radiation originating from outer space and the sun is called cosmic radiation (CR). CR is part of our natural environment, and we are constantly exposed to a certain amount of ionizing radiation.

The objective of this work was to assess the possible correlation between CR and the risk of cancer. The literature of the last 15-20 years was searched using the Pubmed database. We searched for keywords in the title and in the abstract, when available. We also performed a manual search of references cited in the selected articles, and in selected reviews or books.

By the analysis of the literature data, it is not possible to make definitive conclusions. The discussion about the increased risk for some type of cancer and the number of flight-hours, socio-economical factors, style of life like an increased exposure to sunbed for cabinet attendance and pilots, it's still open. Anyway, the increasing number of melanoma diagnosis observed in several studies, cannot simply be explained with a different style of life, but it requires study in deep. Finally, the pregnant who are frequent flyers, should know about the exposure dosage and limits these to avoid of overcome the limit of 1 mSv.

Le radiazioni provenienti dallo spazio esterno e dal sole sono denominate radiazioni cosmiche (RC).

Le RC sono parte del nostro ambiente naturale e tutti noi siamo costantemente esposti ad una certa quantità di tali radiazioni ionizzanti.

L'obiettivo di questo lavoro è stato quello di valutare la possibile correlazione tra RC ed il rischio di cancro. Abbiamo cercato gli articoli inerenti tale problematica nella letteratura degli ultimi 15-20 anni attraverso il Pubmed database. Abbiamo cercato le parole chiave nel titolo e nell'abstract quando disponibile. Abbiamo anche effettuato una ricerca manuale delle referenze citate negli articoli selezionati, nelle recensioni e nei libri selezionati.

L'analisi dei dati della letteratura ha mostrato che al momento non è possibile fare conclusioni definitive. Risulta ancora aperto il dibattito sull'aumento del rischio per alcuni tipi di cancro nell'ambito del personale di volo ed i piloti, ed il numero di ore di volo, i fattori socio-economici, lo

stile di vita come l'aumento del rischio dovuto all'uso dei lettini solari. Tuttavia, il numero crescente di diagnosi di melanoma osservato in molti studi, non può essere spiegato semplicemente con il diverso stile di vita del personale di volo, ma richiede uno studio più approfondito.

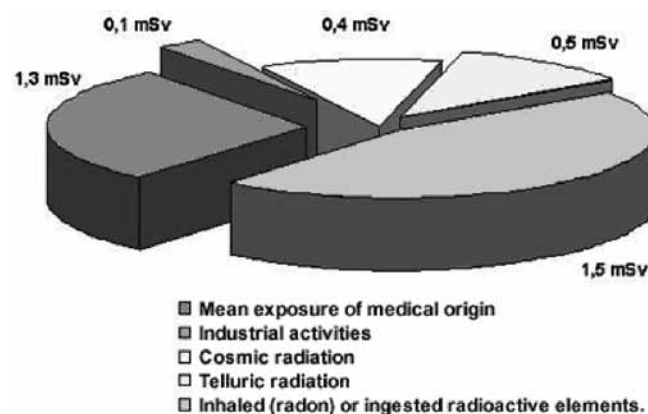
Infine, la donne in gravidanza che viaggiano in aereo frequentemente, dovrebbero conoscere i rischi connessi all'esposizione alle RC ed il dosaggio di queste, onde evitare di superare il limite di 1 mSv.

INTRODUZIONE

Le radiazioni che originano al di fuori dello spazio e dal sole sono denominate radiazioni cosmiche (RC). Queste, insieme alle radiazioni emesse dal materiale radioattivo contenuto nel nostro pianeta, rappresentano il background radioattivo terrestre verso il quale comparare eventuali sovraesposizioni¹.

A livello del suolo, le RC rappresentano solo una piccola parte (11%) della radiazioni ionizzanti a cui un individuo è comunemente esposto. Infatti, tutti gli organismi viventi sono esposti a radiazioni ionizzanti in modo continuo e quotidiano. Questo tipo di esposizione è denominata radiazione di fondo. L'unità internazionale della dose di

Figura 1: Sorgenti di radioattività come percentuale della dose ricevuta. Fonte: UNISCEAR (United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiations)²



* Unita Operativa Complessa di Oncologia Medica e Terapie Innovative
Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori – Fondazione "Pascale" – Napoli

RADIAZIONI IONIZZATI

Radiazioni cosmiche

radiazione è chiamato il Sievert (Sv). Un Sievert è una grande unità di dosaggio e l'unità più in uso è il milliSievert ($1000 \text{ mSv} = 1 \text{ Sv}$). Le fonti naturali terrestri espongono ciascuno di noi ad una dose totale media di $2,4 \text{ mSv/anno}$ (Figura 1)², anche se con notevoli variazioni a seconda delle regioni. La maggior parte di queste fonti è data da un discendente di un gas di uranio naturale, il radon, che si concentra in ambienti chiusi come le abitazioni. Vi sono, inoltre, radiazioni del suolo terrestre provenienti da rocce di superficie, in particolare di granito, che contengono elementi radioattivi come l'uranio, che risale dalla formazione del pianeta. Anche l'acqua e gli alimenti ingeriti contengono elementi radioattivi. Infine, vi sono anche radiazioni interne come quelle provenienti dall'interno dei nostri organismi, vale a dire il potassio 40, che è naturalmente presente nei nostri tessuti. Inoltre, le attività umane che utilizzano le radiazioni ionizzanti contribuiscono a una media annuale di $1,4 \text{ mSv}$ di esposizione, provenienti principalmente dalle attività mediche (radio-diagnostica e terapia radiante). Il "medio" è, ovviamente, l'esposizione a scopo medico privo di qualsiasi significato individuale: essa dipende dal tipo di test e da eventuali trattamenti a cui è sottoposto ogni persona.

I raggi cosmici sono essenzialmente costituiti da nuclei atomici (principalmente protoni) dotati di grande energia e che si abbattono sulla Terra provenienti dallo spazio. Interagendo con i nuclei dell'alta atmosfera terrestre producono tutta una varietà di altre particelle³.

I livelli di radiazioni cosmiche sono influenzati dall'altitudine, dalla latitudine e dalla fase solare: aumentano con l'aumentare dell'altitudine (al di sopra dei 20 km dal suolo) e della latitudine. Infatti, l'attuale livello di radiazioni è influenzato soprattutto dalle capacità schermanti dell'atmosfera terrestre³. Maggiore è l'altitudine, più rarefatta è l'atmosfera, minore sarà l'effetto barriera (Figura 2)³. Inoltre, la linea di propagazione delle RC è influenzata dall'azione dei campi magnetici; la conseguenza pratica di ciò è che le RC subiscono una deflessione dovuta all'elettromagnetismo terrestre che sarà maggiore in corrispondenza dell'equatore (dove è più forte il campo magnetico) e minore ai poli (dove il campo magnetico è più debole). Le RC hanno destato l'attenzione solo in tempi recenti quando, con l'avvento dei nuovi aeroplani, si sono tracciate rotte ad altitudini maggiori (quote superiori ai 10.000 metri dove le RC cominciano a diventare rile-

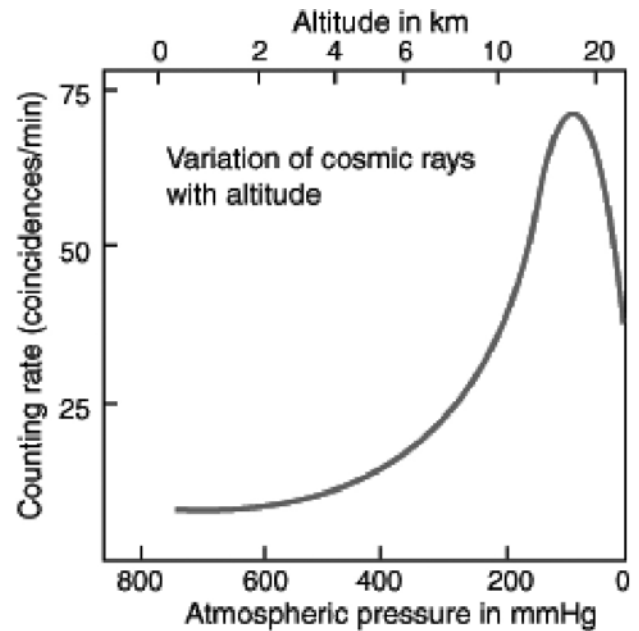


Figura 2: Variazione dei raggi cosmici in funzione dell'altitudine³.

vanti in termini di radioprotezione). Inoltre, la maggior parte dei voli intercontinentali segue rotte ad alta latitudine (prossime ai poli) dove l'effetto del campo magnetico terrestre è minore.

Pertanto, l'effetto particolare per gli equipaggi di volo e per i viaggiatori è dovuto ad un aumento del tempo di esposizione a tali radiazioni durante il volo rispetto allo stare al suolo. Gli equipaggi passano oltre 1.000 ore/anno a bordo di aeroplani che comporta una dose effettiva annuale di radiazioni tra i 2 ed i 5 milliSievert (mSv) per molti assistenti di volo e piloti. I viaggiatori, invece, ricevono frazioni decisamente inferiori di tali radiazioni anche se la Commissione Internazionale sulla Protezione Radiologica (ICRP, 2005)⁴ specifica che un'attenzione particolare deve essere riservata ai "frequent flyers" ed alle donne in stato di gravidanza.

Le Tabella 1, 2 e 3 mostrano la dose di esposizione alle RC in funzione dell'altitudine⁵ e durante la permanenza a bordo di alcuni voli principali^{1,5}.

EFFETTI BIOLOGICI

Le RC, essendo radiazioni ionizzanti, provocano effetti biologici dovuti al danno diretto su cellule, tessuti, com-

RADIAZIONI IONIZZATI
Radiazioni cosmiche

TABELLA 1

ORE DI ESPOSIZIONE PER LA DOSE EFFETTIVA DI 1 MILLISIEVERT⁵

Altitudine (ft)	Altitudine (m)	Ore alla latitudine 60° N	Ore all'equatore
27,000	8,230	630	1,330
30,000	9,140	440	980
33,000	10,060	320	750
36,000	10,970	250	600
39,000	11,890	200	490
42,000	12,800	160	420
45,000	13,720	140	380
48,000	14,630	120	350

TABELLA 2

DOSE DI RADIAZIONI COSMICHE SU ALCUNI VOLI PRINCIPALI¹

Volo		Durata (ore)	Dose stimata di Radiazioni (microSievert)
Da	A		
Sydney	Singapore	7.50	17
Bangkok	Washington	28.10 (via Sydney, Los Angeles)	70
London	Tokyo	12.00	58
Buenos Aires	Athens	18.35 (via Milan)	41
New York	Paris	7.00	35
Frankfurt	Los Angeles	9.50	51
Johannesburg	Mumbai	9.10	16

TABELLA 3

DOSE DI RADIAZIONI COSMICHE PER SINGOLO VOLO E N. DI VOLI NECESSARI PER L'ESPOSIZIONE AD 1 MSV PER TRATTA⁵

Rotte stimate	Dose/Volo (µSv)	N. voli per 1 mSv
Darwin-Perth	16	62
Perth-Broome-Darwin	8	131
Darwin-Singapore	9	107
Frankfurt-Singapore	39	25
Melbourne-Johannesburg	71	14
Melbourne-Singapore-London	65	15
London-Singapore-Melbourne	42	23

Dati forniti dal Capitano Ian Getley 1 mSv = 1000 µSv

RADIAZIONI IONIZZATI

Radiazioni cosmiche

ponenti di cellule ed enzimi. In particolare, le radiazioni ionizzanti possono arrecare danni al DNA direttamente o attraverso la produzione di sostanze che agiscono sui legami chimici dell'elica del DNA. Tali danni sono responsabili della trasformazione neoplastica o del potenziale teratogeno di tali radiazioni. Le *tabelle 4 e 5* riassumono i danni genetici provocati dall'esposizione alle RC⁶. Negli ultimi anni sono stati pubblicati numerosi studi sul danno prodotto dalle RC a livello genetico e sul rischio potenziale di trasformazione neoplastica⁷⁻⁴⁴.

Negli ultimi anni sono stati effettuati diversi studi sul ruolo delle RC sulla salute umana: i dati disponibili riguardano essenzialmente le neoplasie e la possibilità di danni al prodotto del concepimento⁴⁵⁻⁹⁴.

MATERIALI E METODI

Le informazioni relative all'argomento del lavoro sono state estrapolate da informazioni e studi eseguiti nell'ambito dei più importanti organi e comitati a livello internazionale quali World Health Organization (WHO), International Commission on Radiological Protection (ICRP), Australian Radiation Protection and Nuclear Safety Agency. Inoltre, tali dati sono stati integrati da una ricerca sistematica condotta su MEDLINE. La ricerca di pubblicazioni sul rapporto tra radiazioni cosmiche e cancro è stata effettuata inserendo le keywords "cosmic radiation" and "cancer".

RISULTATI

Negli ultimi anni stati effettuati diversi studi sul ruolo delle RC sulla salute umana: i dati disponibili riguardano essenzialmente le neoplasie e la possibilità di danni al prodotto del concepimento. La *Tabella 6* riassume i dati statistici più significativi estrapolati dagli studi epidemiologici ritenuti più importanti ed effettuati sulla correlazione cancro/radiazioni cosmiche.

Uno dei primi studi al riguardo è quello di Salisbury et al. (1991)⁴⁷ che hanno riscontrato una mortalità per tumore nella media della popolazione generale con, addirittura, una ridotta mortalità per accidenti cardiovascolari. Al contrario, Irvine e Davies (1992)⁴⁸ hanno riscontrato un aumento significativo della mortalità per tumore ed in particolare per: tumori cerebrali, leucemia, cancro della prostata e, soprattutto melanoma. Pukkala et al. (1995)⁵⁰ hanno condotto uno studio su 1577 assistenti di volo di sesso femminile e 187 assistenti di volo di sesso maschile che avevano lavorato per compagnie finlandesi. È stato rilevato un incremento del Tasso di Incidenza Standardizzato (TIS) per il cancro della mammella e tumori ossei. Il rischio di leucemia e di melanoma non è stato significativo. In uno studio di coorte retrospettivo condotto su 458 piloti islandesi, Rafnsson et al. (2000)⁵⁹ hanno prestato particolare attenzione ad una sottocorte di piloti operanti su rotte internazionali. Infatti, in tale sottogruppo è stato evidenziando un incremento del TIS per tutti i tipi di tumori.

TABELLA 4

DANNI GENETICI PRODOTTI DALL'ESPOSIZIONE ALLE RADIAZIONI COSMICHE. DA KIM & LEE 2007⁶

Classificazione	Tipi di danno	Referenza
Danno al DNA	Rottura della doppia elica di DNA	Friedberg et al., 2002 ²⁵
	Rottura della singola elica di DNA	O'Brien et al., 1992 ⁷
	DNA-DNA cross-link	
	DNA-Proteine cross-link	
	Prodotti ossidativi del DNA (es. 8-OhdG, timina glicolo, dimeri di timina, etc.)	
Danno citogenetico	Aberrazioni cromosomiche	Obe et al., 1997 ¹²
	Formazione di micronuclei	
	Sister chromatid exchange	

RADIAZIONI IONIZZATI
Radiazioni cosmiche

TABELLA 5
ALTERAZIONI CITOGENETICHE RICONTRATE IN PILOTI ED ASTRONAUTI.
DA KIM & LEE 2007⁶

Metodi	Risultati	Campioni	Referenza
Fluorescent in situ hybridization (FISH)	+	n = 48 maschi membri dell'equipaggio 18 anni di esperienza di volo	Cavallo et al., 2002 ²³
Aberrazioni Cromosomiche (Cas)	+	Linfociti estratti dal sangue periferico CAs: rotture, aperture	
Aberrazioni Cromosomiche	+	n = 7 astronauti La frequenza di aberrazioni correlava con la dose di radiazioni cosmiche stimata assorbita Linfociti estratti dal sangue periferico	Obe et al., 1997 ¹²
Aberrazioni Cromosomiche	-	n = 58 femmine assistenti di cabina Nessuna differenza Linfociti estratti dal sangue periferico	Wolf et al., 1999a ¹⁴
Aberrazioni Cromosomiche	-	n = 59 femmine assistenti di cabina Nessuna differenza Linfociti estratti dal sangue periferico	Wolf et al., 1999b ¹⁵
Aberrazioni Cromosomiche	+	n = 9 membri dell'equipaggio Aumento significativo di circa tre volte della presenza di cromosomi dicentrici e cromosomi ad anello Linfociti estratti dal sangue periferico	Heimers et al., 1995 ⁸
Aberrazioni Cromosomiche	+	n = 18 piloti di Concorde Aumento significativo di circa 8 volte di cromosomi dicentrici nel gruppo del Concorde Linfociti estratti dal sangue periferico	Heimers et al., 2000 ¹⁷
FISH	+	Un italiano e otto russi cosmonauti	Greco et al., 2003 ²⁶
FISH	-	n = 11 astronauti Nessuna evidenza di qualsiasi inversione (cambi intracromosomiali) nel cromosoma 5 Linfociti estratti dal sangue periferico	Horstmann et al., 2005 ³⁷

RADIAZIONI IONIZZATI

Radiazioni cosmiche

Inoltre, il TIS per il melanoma è risultato di 10.20, (3.29 - 23.81) nel campione intero e di 15.63 (5.04 - 36.46) nel sottogruppo. Sempre il gruppo di Rafnsson (2001)⁶³ ha condotto in Islanda uno studio di popolazione su di un campione di 1690 assistenti di volo (158 uomini e 1532 donne) riscontrando, nel personale di sesso femminile, un aumento significativo del rischio per melanoma. Inoltre, è stato osservato nelle donne con anzianità di servizio maggiore di 15 anni, un incremento del rischio generico per il cancro e per il cancro della mammella. Tali incrementi del rischio per melanoma e cancro della mammella potrebbero essere correlati con l'attività occupazionale e quindi all'esposizione alle RC.

La metanalisi di Ballard del 2000⁶⁰ ha evidenziato un eccesso di mortalità nel personale aereo di sesso maschile per il carcinoma del colon, della prostata, del cervello e per il melanoma, mentre per il sesso femminile ha mostrato un aumento del rischio in particolare per il tumore della mammella, del colon e per il melanoma (vedi risultati *tabella 6*). Tuttavia, al di là del fattore occupazionale dell'esposizione alle RC, anche fattori non occupazionali potrebbero contribuire a questo incremento del rischio.

Nello studio di coorte retrospettivo di Haldorsen et al. (2001)⁶¹ è stato riscontrato, in entrambi i sessi, un aumento del rischio per melanoma e tumori della cute non melanoma, mentre non è stato osservato alcun rischio per i tumori radiazioni-indotti. Nello studio di Ballard et al. (2002)⁶⁹, invece, è stato riscontrato solo tra il personale di volo maschile un incremento di leucemia sulla scorta di 8 morti per tale causa e con un trend positivo per la durata dell'impiego ($p = 0.046$).

Blettner et al (2002)⁷³ hanno eseguito uno studio di coorte storica tra gli assistenti di volo impiegati da due compagnie tedesche dal 1953 evidenziando solo un aumento del Tasso di Mortalità Standardizzato (TMS) per il cancro della mammella. Il TMS non ha mostrato alcuna correlazione con la durata dell'impiego. Di interesse è stato il riscontro di un numero elevato di morti per AIDS [TMS 40 (28.9 - 55.8)].

Sempre il gruppo di Blettner (2003)⁷⁹ ha riportato i risultati di uno studio di coorte che ha coinvolto 9 paesi europei (Danimarca, Finlandia, Germania, Gran Bretagna, Grecia, Islanda, Italia, Norvegia e Svezia) includendo un totale di 28.000 persone. È stato riscontrato un aumento di mortalità per melanoma mentre non è stata riscontrata

alcuna associazione tra il periodo o la durata dell'impiego e la mortalità per cancro.

Reynolds (2002)⁷⁰ ha valutato l'incidenza di cancro della mammella ed altri tipi di tumore tra i membri dell'associazione degli assistenti di volo (AFA) residenti in California. Tra i vari tipi di cancro, il cancro della mammella ed il melanoma hanno evidenziato un incremento del TIS. In entrambi i casi, il rischio maggiore è sembrato essere per il personale con un maggior numero di anni di servizio e quindi con tempi più prolungati di esposizione.

Nello studio di Pukkala et al. del 2002⁷⁴, l'unico incremento statisticamente significativo è stato il TIS per i tumori della pelle (melanoma e non-melanoma). Il rischio relativo per cancro della pelle aumentava con l'aumentare della dose di esposizione stimata. Infine, anche il rischio relativo per cancro della prostata aumentava con l'aumentare del numero di ore di volo su lunghe distanze. Sempre il gruppo di Pukkala (2003)⁷⁸ ha riportato i risultati di uno studio di coorte eseguito su di un campione di 10051 piloti di sesso maschile e 160 piloti di sesso femminile di nazionalità danese, finlandese, islandese, norvegese e svedese. L'unico aumento significativo del TIS è stato per i tumori della pelle. Anche in questo caso, il RR per cancro della pelle aumentava con l'aumentare del periodo di impiego, del numero delle ore di volo e della dose stimata di radiazioni. Invece, lo studio ellenico di Paridou et al. (2003)⁷⁶, non ha dimostrato correlazioni tra i fattori di rischio occupazionali ed il rischio di cancro. Tuttavia è da sottolineare che il numero degli eventi riscontrati era troppo esiguo per poter trarre delle conclusioni. Nello studio di Zeeb et al. (2003)⁷⁷ condotto in otto nazioni Europee, la mortalità per melanoma tra il personale di bordo maschile era alquanto aumentata. Tuttavia, lo studio conclude che tra il personale di volo non vi è alcun incremento di mortalità che possa essere attribuito alle RC o ad altri fattori occupazionali. Anche Langner et al (2004)⁸⁰ in uno studio di coorte europeo, non hanno riscontrato alcun aumento del rischio di morte per cancro dovuto a radiazioni ionizzanti. Stesse conclusioni per lo studio finlandese di Koio et al (2005)⁸²: la dose cumulativa di radiazioni non ha mostrato effetti per il rischio di cancro mammario.

La metanalisi di Buja et al (2005)⁸⁴ ha evidenziato un incremento del rischio per melanoma negli assistenti di volo, nei piloti civili e nei piloti militari. Nelle stesse categorie è stato riscontrato un incremento del rischio per cancro

RADIAZIONI IONIZZATI
Radiazioni cosmiche

TABELLA 6
RISULTATI PRINCIPALI DEI MAGGIORI STUDI EPIDEMIOLOGICI CONDOTTI
SUL RISCHIO ONCOLOGICO CORRELATO ALL'ESPOSIZIONE A RADIAZIONI
COSMICHE

Referenza bibliografica	Patologia a rischio	Indicatore epidemiologico (95% C.I.)
Irvine and Davie ⁴⁸	Melanoma Cancro del Colon Tumori cerebrali	TMP 6,68 TMP 2,3 TMP 2,68
Pukkala et al ⁵⁰	Cancro della mammella Tumori Ossei (donne)	TIS 1,87 (1,15-2,23) TIS 15,10 (1,82-54,40)
Rafnsson et al ⁵⁹	Tutti i Tumori	TIS 0,97 (0,62-1,46) TIS 1,16 (0,70-1,81) piloti operanti su tratte internazionali
	Melanoma	TIS 10,20 (3,29-23,81) TIS 15,63 (5,04-36,46) piloti operanti su tratte internazionali
Rafnsson et al ⁶³	Tutti i Tumori (donne > 15 anni di servizio) Melanoma (donne) Cancro della Mammella (donne > 15 anni di servizio)	TIS 1,3 (1,0-1,8) TIS 3,0 (1,2-6,2) TIS 1,6 (1,0-2,4)
Ballard et al (Metanalisi) ⁶⁰	Melanoma (uomini) Tumori cerebrali (uomini) Cancro della Prostata (uomini) Tumori Cerebrali (uomini) Tutti i Tumori (donne) Melanoma (donne) Cancro della Mammella (donne)	RRcM 11,97 (1,02-3,82) RRcM 1,49 (0,89-2,20) RRcI 1,65 (1,19-2,29) RRcI 1,74 (0,87-3,30) RRcI 1,29 (0,98-1,70) RRcI 11,54 (0,83-2,87) RRcI 1,35 (1,00-1,83)
Haldorsen et al ⁶¹	Melanoma (uomini) Melanoma (donne) Tumori della cute non melanoma (uomini) Tumori della cute non melanoma (donne)	TIS 2,9 (1,1-6,4) TIS 1,7 (1,0-2,7) TIS 9,9 (4,5-18,8) TIS 2,9 (1,0-6,9)
Ballard et al ⁶⁹	Leucemia	TMS 1,73 (0,75-3,41)
Blettner et al ⁷³	Cancro della Mammella	TMS 1,28 (0,72-2,20)
Blettner et al ⁷⁹	Melanoma Cancro del Polmone	TMS 1,78 (1,15-2,67) TMS 0,53 (0,44-0,62)
Reynolds et al ⁷⁰	Cancro della Mammella Melanoma	TIS 1,36 (1,04-1,75) TIS 1,76 (0,91-3,09)

RADIAZIONI IONIZZATI
Radiazioni cosmiche

Referenza bibliografica	Patologia a rischio	Indicatore epidemiologico (95% C.I.)
Pukkala et al ⁷⁴	Melanoma (uomini)	TIS 2,3 (1,7-3,0)
	Tumori della cute non melanoma (uomini)	TIS 2,1 (1,7-2,8)
	Carcinoma basocellulare (uomini)	TIS 2,5 (1,9-3,2)
Pukkala et al ⁷⁸	Melanoma	TIS 2,3 (1,7-3,0)
	Carcinoma squamocellulare	TIS 2,1 (1,7-2,8)
	Carcinoma basocellulare	TIS 2,5 (1,9-3,2)
Paridou et al ⁷⁶	Tutti i Tumori	TMS 0,6 (0,3-0,9)
Zeeb et al. ⁷⁷	Tutti i Tumori (donne)	TMS 0,78 (0,66-0,95)
	Cancro della Mammella	TMS 1,11 (0,82-1,48)
	Melanoma (uomini)	TMS 1,93 (0,70-4,44)
Buja et al ⁸⁴ (Metanalisi)	Melanoma (assistenti di volo)	TIS 3,42 (1,94-6,06)
	Melanoma (piloti civili)	TIS 2,18 (1,69-2,80)
	Melanoma (piloti militari)	TIS 1,43 (1,09-1,87)
	Tumori della cute non melanoma (assistenti di volo)	TIS 7,46 (3,52-15,89)
	Tumori della cute non melanoma (piloti civili)	TIS 1,88 (1,23-2,88)
	Tumori della cute non melanoma (piloti militari)	TIS 1,80 (1,25-2,58)
	Cancro della prostata (piloti civili)	TIS 1,47 (1,06-2,05)
	Sarcoma di Kaposi (assistenti di volo uomini)	TIS 21,5 (2,25-205,8)
	Linfoma non Hodgkin (assistenti di volo uomini)	TIS 2,49 (1,03-6,03)
Buja et al. ⁸⁵ (Metanalisi)	Tutti i Tumori (donne)	TIS 1,11 (0,98-1,25)
	Melanoma (donne)	TIS 2,15 (1,56-2,88)
	Cancro della Mammella	TIS 1,40 (1,19-1,65)
Tokumar et al ⁹⁰	Cancro della mammella	RRc 2,3 (1,58-2,88)
	Melanoma (donne)	RRc 1,41 (1,22-1,62)
	Tutti i Tumori (donne)	RRc 1,10 (0,99-1,21)
	Leucemia (donne)	RRc 1,93 (0,92-4,07)

Legenda: TMP = Tasso di Mortalità Proporzionale, TIS = tasso di Incidenza Standardizzato; RRcM = Rischio Relativo Combinato di Mortalità; RRcI = Rischio relativo Combinato di Incidenza; TMS = tasso di Mortalità Standardizzato; RRc = rischio relativo Combinato.

RADIAZIONI IONIZZATI

Radiazioni cosmiche

della pelle non melanoma. Il cambiamento continuo di fuso orario, con una alterazione del ritmo sonno/veglia, causerebbe un'alterata produzione ormonale che si rifletterebbe in un aumentato rischio di cancro alla prostata. Tra gli assistenti di volo di sesso maschile, è stato osservato un aumento del rischio per Sarcoma di Kaposi e linfoma non Hodgkin. L'incremento di incidenza di questi ultimi due tumori è stata intesa come conseguenza della maggior frequenza di AIDS come causa di morte in questa categoria professionale. Sempre il gruppo di Buja (2006)⁸⁵ ha pubblicato i risultati di una meta-analisi sull'incidenza del cancro nelle assistenti di volo. Tale meta-analisi ha mostrato un incremento significativo del TIS per melanoma e per cancro della mammella.

Infine, la metanalisi di Tokumaru (2006)⁹⁰ ha evidenziato un incremento statisticamente significativo del rischio per cancro della mammella e per il melanoma nelle assistenti di volo di sesso femminile. Tuttavia, nonostante il principale indiziato è rappresentato dall'esposizione alle radiazioni cosmiche durante le ore di volo, non è possibile escludere altri fattori di tipo non occupazionale e socio-economici.

DISCUSSIONE

Alla fine di queste breve esposizione riassuntiva dei maggiori studi effettuati sul possibile nesso tra esposizione alle RC ed aumento dell'incidenza di cancro, non si possono trarre conclusioni definitive. È tuttora aperta la discussione sulla possibile correlazione tra aumento del rischio per alcuni tipi di cancro e numero di ore di volo, fattori socio-economici, stile di vita come un eccesso di esposizione a lettini solari a UV tra il personale di volo. Tuttavia, l'incremento per melanoma osservato nella maggior parte

degli studi non può essere semplicemente spiegato con un differente stile di vita da parte dei piloti e personale di bordo ma merita un maggior approfondimento considerato anche che a bordo di un aereo c'è una schermatura consistente contro le radiazioni U.V.

In Europa il tema della radioprotezione del personale di volo è divenuto Legge Europea nel 1996 grazie alla "European Radiation Protection Directive". L'articolo 42 della Direttiva Europea del 1996 raccomanda in particolare che venga effettuata una valutazione dell'esposizione del personale potenzialmente esposto a più di 1mSv/anno di radiazioni ionizzanti, valore che rappresenta il valore normale di esposizione rilevato a 500 metri sul livello del mare di un individuo non esposto per ragioni professionali alle radiazioni ionizzanti e che siano prese in considerazione le stime di esposizione del personale di volo al momento della pianificazione degli equipaggi nell'ottica di ottenere la minor esposizione possibile compatibilmente con le necessità di servizio.

Il livello più basso della soglia di rischio viene applicato ai bambini non ancora nati. Quando viene dichiarata la gravidanza, è necessario intraprendere le misure necessarie a non superare le dosi di 1 mSv per il resto della gravidanza. Osservando la tabella 3, per raggiungere la dose di 1 mSv è necessario un numero considerevole di voli. Pertanto è più probabile che tale condizione si verifichi in circostanze di esposizione professionale o in circostanze particolari come per le persone che viaggiano frequentemente (frequent flyers). Le donne in gravidanza che viaggiano spesso in aereo, devono essere consapevoli delle dosi di esposizione e intraprendere le azioni appropriate al fine di evitare di superare il limite di 1 mSv.

BIBLIOGRAFIA

1. World Health Organization. Ionizing Radiation. Cosmic Radiation http://www.who.int/ionizing_radiation/env/cosmic/en/
2. Sievert. <http://www.sievert-system.org/WebMasters/en/rayonnement.html>
3. Cosmic Rays, site web. <http://hyperphysics.phy-astr.gsu.edu/HBASE/astro/cosmic.html>

RADIAZIONI IONIZZATI
Radiazioni cosmiche

4. Recommendations of the International Commission on Radiological Protection (ICRP) 2005. http://www.icrp.org/docs/2005_recs_CONSULTATION_Draft1a.pdf
5. Australian Government. Australian Radiation Protection and Nuclear Safety Agency http://www.arpsa.gov.au/RadiationProtection/factsheets/is_cosmic.cfm
6. Kim JN, Lee BM. Risk factors, health risks, and risk management for aircraft personnel and frequent flyers. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev.* 2007;10: 223-34
7. O'Brien, K., Friedberg, W., Duke, F. E., Snyder, L., et al. The exposure of aircraft crew to radiation of extra-terrestrial origin. *Radiat. Protect. Dosim.* 1992; 45:145-62
8. Heimers, A., Schröder, H., Lengfelder, E., and Schmitz-Feuerhake, I.. Chromosome aberration analysis in aircrew members. *Radiat. Protect. Dosim.* 1995; 60:171-5
9. Yang TC, Mei M, George KA, Craise LM. DNA damage and repair in oncogenic transformation by heavy ion radiation. *Adv Space Res.* 1996;18:149-58
10. Durante M, Grossi GF, Yang TC. Radiation-induced chromosomal instability in human mammary epithelial cells. *Adv Space Res.* 1996; 18:99-108
11. Yang TC, Georgy KA, Tavakoli A, Craise LM, Durante M. Radiogenic transformation of human mammary epithelial cells in vitro. *Radiat Oncol Investig.* 1996; 3:412-9
12. Obe, G., Johannes, I., Johannes, C., Hallman, K., Reitz, G., and Facius, R.. Chromosomal aberrations in blood lymphocytes of astronauts after long-term space flights. *Int. J. Radiat. Biol.* 1997; 72:727-34
13. Ducray C, Sabatier L. Role of chromosome instability in long term effect of manned-space missions. *Adv Space Res.* 1998; 22:597-602
14. Wolf, G., Obe, G., and Bergau, L. Cytogenetic investigations in flight personnel. *Radiat. Protect. Dosim.* 1999; 86:275-278
15. Wolf, G., Pieper, R., and Obe, G.. Chromosomal alterations in peripheral lymphocytes of female cabin attendants. *Int. J. Radiat. Biol.* 1999; 75:829-836
16. Williams JR, Zhang Y, Zhou H, Osman M, Cha D, Kavet R, Cuccinotta F, Dicello JF, Dillehay LE. Predicting cancer rates in astronauts from animal carcinogenesis studies and cellular markers. *Mutat Res.* 1999;430:255-69
17. Heimers, A. Chromosome aberration analysis in Concorde pilots. *Mutat. Res.* 2000; 467:169-76
18. Ishizaki K, Nishizawa K, Kato T, Kitao H, Han ZB, Hirayama J, Suzuki F, Cannon TF, Kamigaichi S, Tawarayama Y, Masukawa M, Shimazu T, Ikenaga M. Genetic changes induced in human cells in Space Shuttle experiment (STS-95). *Aviat Space Environ Med.* 2001; 72:794-8

RADIAZIONI IONIZZATI
Radiazioni cosmiche

19. Weinfeld M, Rasouli-Nia A, Chaudhry MA, Britten RA. Response of base excision repair enzymes to complex DNA lesions. *Radiat Res.* 2001; 156:584-9
20. Durante M, Bonassi S, George K, Cucinotta FA. Risk estimation based on chromosomal aberrations induced by radiation. *Radiat Res.* 2001; 156:662-7
21. Grosovsky A, Bethel H, Parks K, Ritter L, Giver C, Gauny S, Wiese C, Kronenberg A. Genomic instability in human lymphoid cells exposed to 1 GeV/amu Fe ions. *Phys Med.* 2001; 17 (Suppl 1):238-40
22. Palumbo G, Varriale L, Paba V, Sasso A, Crescenzi E, Gialanella G, Grossi G, Pugliese MG, Scampoli P. Effect of space radiation on expression of apoptosis-related genes in endometrial cells: a preliminary study. *Phys Med.* 2001;17 (Suppl 1):241-6
23. Cavallo D, Marinaccio A, Perniconi B, Tomao P, Pecoriello V, Moccaldi R, Iavicoli S. Chromosomal aberrations in long-haul air crew members. *Mutat Res.* 2002; 513:11-5
24. Belli M, Sapora O, Tabocchini MA. Molecular targets in cellular response to ionizing radiation and implications in space radiation protection. *J Radiat Res (Tokyo).* 2002;43 (Suppl 1):S13-9
25. Friedberg W, Copeland K, Duke FE, Nicholas JS, Darden EB Jr, O'Brien K 3rd. Radiation exposure of aircrews. *Occup Med.* 2002; 17:293-309
26. Greco, O., Durante, M., Gialanella, G., Grossi, G., Pugliese, M., Scampoli, P., Snigiryova, G., and Obe, G.. Biological dosimetry in Russian and Italian astronauts. *Adv. Space Res.* 2003; 31:1495-503
27. Iavicoli S, Marinaccio A, Perniconi B, Palmi S, Cavallo D. [Study of the genotoxic effects of exposure to cosmic radiation in flight personnel using cytogenetic and molecular techniques]. *Med Lav.* 2003; 94:192-9
28. Brooks AL, Lei XC, Rithidech K. Changes in biomarkers from space radiation may reflect dose not risk. *Adv Space Res.* 2003; 31:1505-12
29. Kakinuma S, Kubo A, Amasaki Y, Nojima K, Monobe M, Majima HJ, Imaoka T, Nishimura M, Shimada Y. Loss of heterozygosity in heavy-ion-induced murine T-cell lymphomas. *Biol Sci Space.* 2003;17:187
30. Setlow RB. A second life in science--working after the age of 65. *DNA Repair (Amst).* 2004; 3:441-9
31. Durante M, Ando K, Furusawa Y, Obe G, George K, Cucinotta FA. Complex chromosomal rearrangements induced in vivo by heavy ions. *Cytogenet Genome Res.* 2004; 104:240-4
32. Dicello JF, Christian A, Cucinotta FA, Gridley DS, Kathirithamby R, Mann J, Markham AR, Moyers MF, Novak GR, Piantadosi S, Ricart-Arbona R, Simonson DM, Strandberg JD, Vazquez M, Williams JR, Zhang Y, Zhou H, Huso D. In vivo mammary tumorigenesis in the Sprague-Dawley rat and microdosimetric correlates. *Phys Med Biol.* 2004; 49:3817-30
33. Yatagai F. Mutations induced by heavy charged particles. *Biol Sci Space.* 2004; 18:224-34

RADIAZIONI IONIZZATI
Radiazioni cosmiche

34. Waligórski MP, Hollmark M, Lind B, Gudowska I. Cellular parameters for track structure modeling of radiation hazard in space. *Adv Space Res.* 2004; 34:1378-82
35. Cucinotta FA, Schimmerling W, Wilson JW, Peterson LE, Saganti PB, Dicello JF. Uncertainties in estimates of the risks of late effects from space radiation. *Adv Space Res.* 2004; 34:1383-9
36. Kakinuma S, Kubo A, Amasaki Y, Nohima K, Imaoka T, Nishimura M, Shimada Y. Effect of carbon ions on life span shortening and tumorigenesis in mice. *Biol Sci Space.* 2004; 18:190
37. Horstmann, M., Durante, M., Johannes, C., Pieper, R., and Obe, G.. Space radiation does not induce a significant increase of intrachromosomal exchanges in astronauts' lymphocytes. *Radiat. Environ. Biophys.* 2005; 44: 219–224
38. Shimada A, Shima A, Nojima K, Seino Y, Setlow RB. Germ cell mutagenesis in medaka fish after exposures to high-energy cosmic ray nuclei: A human model. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005; 102:6063-7
39. Durante M. Biomarkers of space radiation risk. *Radiat Res.* 2005; 164:467-73
40. Zhang Q, Williams ES, Askin KF, Peng Y, Bedford JS, Liber HL, Bailey SM. Suppression of DNA-PK by RNAi has different quantitative effects on telomere dysfunction and mutagenesis in human lymphoblasts treated with gamma rays or HZE particles. *Radiat Res.* 2005; 164:497-504
41. Mukherjee B, Camacho CV, Tomimatsu N, Miller J, Burma S. Modulation of the DNA-damage response to HZE particles by shielding. *DNA Repair (Amst).* 2008; 7:1717-30
42. Yong LC, Sigurdson AJ, Ward EM, Waters MA, Whelan EA, Petersen MR, Bhatti P, Ramsey MJ, Ron E, Tucker JD. Increased frequency of chromosome translocations in airline pilots with long-term flying experience. *Occup Environ Med.* 2009; 66:56-62
43. Jäkel O. The relative biological effectiveness of proton and ion beams. *Z Med Phys.* 2008; 18:276-85
44. Roig AI, Hight SK, Shay JW. Two- and three-dimensional models for risk assessment of radiation-enhanced colorectal tumorigenesis. *Radiat Res.* 2009; 171:33-40
45. Mason TJ, Miller RW. Cosmic radiation at high altitudes and U.S. cancer mortality, 1950-1969. *Radiat Res.* 1974; 60:302-6
46. Friedberg W, Faulkner DN, Snyder L, Darden EB Jr, O'Brien K. Galactic cosmic radiation exposure and associated health risks for air carrier crewmembers. *Aviat Space Environ Med.* 1989; 60:1104-8
47. Salisbury DA, Band PR, Threlfall WJ, Gallagher RP. Mortality among British Columbia pilots. *Aviat Space Environ Med.* 1991; 62:351-2
48. Irvine D, Davies DM. The mortality of British Airways pilots, 1966-1989: a proportional mortality study. *Aviat Space Environ Med.* 1992; 63:276-9

RADIAZIONI IONIZZATI
Radiazioni cosmiche

49. Peterson LE, Pepper LJ, Hamm PB, Gilbert SL. Longitudinal study of astronaut health: mortality in the years 1959-1991. *Radiat Res.* 1993; 133:257-64
50. Pukkala E, Auvinen A, Wahlberg G. Incidence of cancer among Finnish airline cabin attendants, 1967-92. *BMJ.* 1995; 311:649-52
51. Winther JF, Ulbak K, Dreyer L, Pukkala E, Osterlind A. Avoidable cancers in the Nordic countries. *Radiation. AP-MIS Suppl.* 1997; 76:83-99
52. Risk of ionizing radiation exposure to children: a subject review. American Academy of Pediatrics. Committee on Environmental Health. *Pediatrics.* 1998; 101:717-9
53. Blettner M, Grosche B, Zeeb H. Occupational cancer risk in pilots and flight attendants: current epidemiological knowledge. *Radiat Environ Biophys.* 1998; 37:75-80
54. Lerchl A. Flight attendants, breast cancer, and melatonin. *Lancet.* 1998; 352:1388-9
55. Geeze DS. Pregnancy and in-flight cosmic radiation. *Aviat Space Environ Med.* 1998; 69:1061-4
56. Nicholas JS, Lackland DT, Dosemeci M, Mohr LC Jr, Dunbar JB, Grosche B, Hoel DG. Mortality among US commercial pilots and navigators. *J Occup Environ Med.* 1998; 40:980-5
57. Badrinath P, Ramaiah S. Risk of breast cancer among female airline cabin attendants. Findings may have been due to exposure to cosmic radiation or recall bias. *BMJ.* 1999; 318:125
58. Gundestrup M, Storm HH. Radiation-induced acute myeloid leukaemia and other cancers in commercial jet cockpit crew: a population-based cohort study. *Lancet.* 1999; 354:2029-31
59. Rafnsson V, Hrafnkelsson J, Tulinius H. Incidence of cancer among commercial airline pilots. *Occup Environ Med* 2000; 57:175-9
60. Ballard T, Lagorio S, De Angelis G, Verdecchia A. Cancer incidence and mortality among flight personnel: a meta-analysis. *Aviat Space Environ Med* 2000; 71:216-24
61. Haldorsen T, Reitan JB, Tveten U. Cancer incidence among Norwegian airline cabin attendants. *Int J Epidemiol* 2001; 30:825-30
62. Boice JD Jr, Blettner M, Auvinen A. Epidemiologic studies of pilots and aircrew. *Health Phys.* 2000; 79:576-84
63. Rafnsson V, Tulinius H, Jónasson JG, Hrafnkelsson J. Risk of breast cancer in female flight attendants: a population-based study (Iceland). *Cancer Causes Control* 2001; 12:95-101
64. Haldorsen T, Reitan JB, Tveten U. Cancer incidence among Norwegian airline cabin attendants. *Int J Epidemiol.* 2001; 30:825-30

RADIAZIONI IONIZZATI
Radiazioni cosmiche

65. Lynge E. Commentary: cancer in the air. *Int J Epidemiol.* 2001; 30:830-2
66. Lim MK. Exposure of airline pilots and cabin crew to cosmic radiation during flight--what's the fuss?. *Ann Acad Med Singapore.* 2001; 30:494-8
67. De Angelis G, Caldora M, Santaquilani M, Scipione R, Verdecchia A. Radiation-induced biological effects on crew members: a combined analysis on atmospheric flight personnel. *Phys Med.* 2001; 17 (Suppl 1):173-4
68. Iavicoli S, Ricciardi-Tenore G, Perniconi B, Girardi S, Bova M, Baretta F, Tomao P, Meotti GP, Castellani P, Cavallo D. [Exposure to cosmic radiation among aeronautic staff]. *G Ital Med Lav Ergon.* 2002; 24:87-91
69. Ballard TJ, Lagorio S, De Santis M, De Angelis G, Santaquilani M, Caldora M, Verdecchia A. A retrospective cohort mortality study of Italian commercial airline cockpit crew and cabin attendants, 1965-96. *Int J Occup Environ Health* 2002; 8:87-96
70. Reynolds P, Cone J, Layefsky M, Goldberg DE, Hurley S. Cancer incidence in California flight attendants (United States). *Cancer Causes Control* 2002; 13:317-24
71. UK Childhood Cancer Study Investigators. The United Kingdom Childhood Cancer Study of exposure to domestic sources of ionising radiation: 2: gamma radiation. *Br J Cancer.* 2002; 86:1727-31
72. Lim MK. Cosmic rays: are air crew at risk?. *Occup Environ Med.* 2002; 59:428-32; discussion 432-3
73. Blettner M, Zeeb H, Langner I, Hammer GP, Schafft T. Mortality from cancer and other causes among airline cabin attendants in Germany, 1960-1997. *Am J Epidemiol* 2002; 156:556-65
74. Pukkala E, Aspholm R, Auvinen A, Eliasch H, Gundestrup M, Haldorsen T, Hammar N, Hrafnkelsson J, Kyyrönen P, Linnarsjö A, Rafnsson V, Storm H, Tveten U. Incidence of cancer among Nordic airline pilots over five decades: occupational cohort study. *BMJ* 2002; 325:567
75. Zeeb H, Blettner M, Hammer GP, Langner I. Cohort mortality study of German cockpit crew, 1960-1997. *Epidemiology.* 2002; 13:693-9
76. Paridou A, Velonakis E, Langner I, Zeeb H, Blettner M, Tzonou A. Mortality among pilots and cabin crew in Greece, 1960-1997. *Int J Epidemiol* 2003; 32:244-7
77. Zeeb H, Blettner M, Langner I, Hammer GP, Ballard TJ, Santaquilani M, Gundestrup M, Storm H, Haldorsen T, Tveten U, Hammar N, Linnarsjö A, Velonakis E, Tzonou A, Auvinen A, Pukkala E, Rafnsson V, Hrafnkelsson J. Mortality from cancer and other causes among airline cabin attendants in Europe: a collaborative cohort study in eight countries. *Am J Epidemiol* 2003; 158:35-46
78. Pukkala E, Aspholm R, Auvinen A, Eliasch H, Gundestrup M, Haldorsen T, Hammar N, Hrafnkelsson J, Kyyrönen P, Linnarsjö A, Rafnsson V, Storm H, Tveten U. Cancer incidence among 10,211 airline pilots: a Nordic study. *Aviat Space Environ Med* 2003; 74:699-706

RADIAZIONI IONIZZATI
Radiazioni cosmiche

79. Blettner M, Zeeb H, Auvinen A, Ballard TJ, Caldora M, Eliasch H, Gundestrup M, Haldorsen T, Hammar N, Hammer GP, Irvine D, Langner I, Paridou A, Pukkala E, Rafnsson V, Storm H, Tulinius H, Tveten U, Tzonou A. Mortality from cancer and other causes among male airline cockpit crew in Europe. *Int J Cancer* 2003; 106:946-52
80. Langner I, Blettner M, Gundestrup M, Storm H, Aspholm R, Auvinen A, Pukkala E, Hammer GP, Zeeb H, Hrafnkelsson J, Rafnsson V, Tulinius H, De Angelis G, Verdecchia A, Haldorsen T, Tveten U, Eliasch H, Hammar N, Linnarsjö A. Cosmic radiation and cancer mortality among airline pilots: results from a European cohort study (ESCAPE). *Radiat Environ Biophys* 2004; 42:247-56
81. Sigurdson AJ, Ron E. Cosmic radiation exposure and cancer risk among flight crew. *Cancer Invest.* 2004; 22:743-61
82. Kojo K, Pukkala E, Auvinen A. Breast cancer risk among Finnish cabin attendants: a nested case-control study. *Occup Environ Med* 2005; 62:488-93
83. Rafnsson V. Breast cancer among airline cabin attendants. *Occup Environ Med.* 2006; 63:71
84. Buja A, Lange JH, Perissinotto E, Rausa G, Grigoletto F, Canova C, Mastrangelo G. Cancer incidence among male military and civil pilots and flight attendants: an analysis on published data. *Toxicol Ind Health* 2005; 21:273-82
85. Buja A, Mastrangelo G, Perissinotto E, Grigoletto F, Frigo AC, Rausa G, Marin V, Canova C, Dominici F. Cancer incidence among female flight attendants: a meta-analysis of published data. *J Womens Health (Larchmt)* 2006; 15:98-105
86. Ott C, Huber S. [The clinical significance of cosmic radiation in aviation]. *Praxis (Bern 1994).* 2006; 95:99-106
87. Parker EN. Shielding space travelers. *Sci Am.* 2006; 294:40-7
88. Cucinotta FA, Durante M. Cancer risk from exposure to galactic cosmic rays: implications for space exploration by human beings. *Lancet Oncol.* 2006; 7:431-5
89. Evrard AS, Hémon D, Billon S, Laurier D, Jouglu E, Tirmarche M, Clavel J. Childhood leukemia incidence and exposure to indoor radon, terrestrial and cosmic gamma radiation. *Health Phys.* 2006; 90:569-79
90. Tokumaru O, Haruki K, Bacal K, Katagiri T, Yamamoto T, Sakurai Y. Incidence of cancer among female flight attendants: a meta-analysis. *J Travel Med* 2006; 13:127-32
91. Salhab M, Mokbel K. Breast cancer risk in flight attendants: an update. *Int J Fertil Womens Med.* 2006; 51:205-7
92. Focosi D. Acute myeloid leukaemia. *Lancet.* 2007; 369:367
93. Kim JN, Lee BM. Risk factors, health risks, and risk management for aircraft personnel and frequent flyers. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev.* 2007; 10:223-34
94. Bagshaw M. Cosmic radiation in commercial aviation. *Travel Med Infect Dis.* 2008; 6:125-7

RADIAZIONI NON IONIZZANTI

Radiazioni ottiche

Paolo A. Ascierto, Marco Palla, Ileana De Michele, Fabrizio Ayala*

ABSTRACT

Electromagnetic radiation with wave length (λ) in the range 100 nm to 1 mm is known as "Optical Radiation" and comprehend the portion of the electromagnetic spectrum from the ultra violet radiation (UVR) to the infra-red radiation (RIR), including the visible (VIS).

The objective of this work was to assess, in the literature of the last 15 years, the contribution of optical radiation exposure to human ill health in the risk of cancer.

By the analysis of the current literature it appeared evident a clear correlation between UVR exposure and risk of skin cancer. Instead, there are not clearly evidences that the exposure to RIR and laser may be at such risk. Most important, it has been clearly demonstrated a strong correlation between the artificial UVR exposure and the risk of melanoma and squamous cell carcinoma. In particular, when the exposure starts before 30 years age old, the risk of melanoma increase of 75%.

For prevention purpose it will be important to increase the information campaign about the risk of an incorrect sun exposure and it will be crucial in the prevention strategy to approach at artificial UVR exposure problem in the same manner of fighting to smoke of cigarettes.

Le radiazioni elettromagnetiche con lunghezza d'onda (λ) compresa nel range tra 100 nm e 1 mm sono conosciute come "radiazioni ottiche" e racchiudono quella porzione dello spettro elettromagnetico che va dalla radiazione ultravioletta (UVR) alla radiazione infrarossa (RIR), incluso il visibile (VIS).

L'obiettivo di questo lavoro è stato quello di valutare, nella letteratura degli ultimi 15 anni, la correlazione tra l'esposizione alle radiazioni ottiche ed il rischio di cancro.

Dall'analisi della letteratura corrente è apparsa evidente una chiara correlazione tra l'esposizione UVR ed il rischio di cancro della pelle. Invece, non ci sono chiare evidenze che l'esposizione alle RIR ed al laser possono essere a rischio di cancro. Il dato più importante è la dimostrazione di una forte correlazione tra l'esposizione artificiale agli UVR ed il rischio di melanoma e di carcinoma a cellule squamose. In particolare, quando l'esposizione inizia prima dei 30 anni, il rischio di melanoma aumenta del 75%.

Al fine della prevenzione sarà importante l'incremento di campagne di informazione sui rischi di una incorretta esposizione al sole e sarà fondamentale, nella strategia di prevenzione, l'affrontare il problema dell'esposizione artificiale agli UVR allo stesso modo e con la stessa determinazione della lotta al fumo di sigarette.

INTRODUZIONE

Le radiazioni elettromagnetiche nel range di lunghezza d'onda (λ) tra 100 nm e 1 mm sono riconosciute con il termine "radiazioni ottiche", a cui si associa quella porzione dello spettro elettromagnetico che va dall'**ultravioletto (UV)** all'**infrarosso (IR)**, incluso il **visibile (VIS)**.

Le radiazioni ottiche di λ tra 100-400 nm sono denominate **radiazioni ultraviolette (UVR)**, quelle tra 380-780 nm **radiazioni visibili** e quelle tra 780 nm-1 mm **radiazioni infrarosse**. La regione dell'UV è a sua volta suddivisa in **UVC** (λ 100-280 nm), **UVB** (λ 280-315 nm) e **UVA** (λ 315-400 nm), con una minima sovrapposizione con il VIS tra 380 e 400 nm; anche la regione dell'IR è ulteriormente suddivisa in **IRA** (λ 780-1400 nm), **IRB** (λ 1400-3000 nm) e **IRC** (λ 3000 nm – 1 mm). Queste bande spettrali, definite nel 1987¹ dalla Commissione Internazionale sull'Illuminazione (CIE), rappresentano il punto di partenza per un approccio alla questione degli effetti biologici delle radiazioni ottiche.

Radiazioni Ultra-Violette (UVR)

Il nostro pianeta è sottoposto ad un irraggiamento solare stimato attorno a 1.350 W/m², anche se in realtà solo 900 W/m² raggiungono la superficie terrestre. Di questa quantità la componente UV costituisce una piccola frazione perché il sole emette nel visibile e nell'infrarosso; la

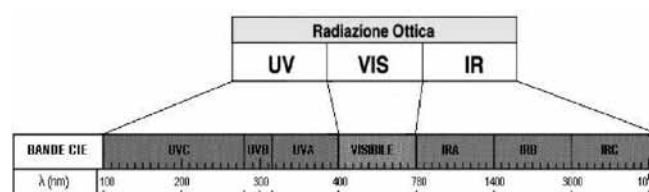


Figura 1: Radiazioni ottiche. Lunghezza d'onda delle principali radiazioni ottiche².

* Unità Operativa Complessa di Oncologia Medica e Terapie Innovative
Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori – Fondazione "Pascale" – Napoli

RADIAZIONI NON IONIZZATI

Radiazioni ottiche

massima componente misurata al suolo è di 70 W/m² ed è rappresentata da UVA, quella UVB è di 2,5 W/m² mentre la componente UVC è nulla³.

Per avere un'idea sulle caratteristiche delle UVR che raggiungono la superficie terrestre, bisogna considerare che durante una giornata di sole sulla costa Mediterranea, a mezzogiorno lo spettro solare contiene il 4–5% di radiazioni UVB ed il 95–96% di UVA. Tuttavia, la frazione di UV che raggiunge la superficie terrestre varia nel tempo e nello spazio e dipende da vari fattori (Ora del giorno, stagione, latitudine, altitudine, condizioni meteorologiche, riflessione)³.

Tenendo conto di tutti questi fattori si può stimare la dose presunta di UV che raggiunge il nostro corpo (e che dipende sempre dal tempo di esposizione) in una data ora, giorno e spazio con un indice (UV index⁴) espresso con una scala da 1 a 10 (tale indice è un indicatore dell'irradianza al suolo su una superficie orizzontale) stabilendo quanto tempo si può stare al sole senza subire danni.

Per quanto riguarda quest'ultimi, si differenziano effetti a breve termine da quelli a lungo termine. Infatti, alcuni degli effetti avversi sulla salute umana sono visibili entro poche ore dall'esposizione e sono dovuti all'azione delle UVR sull'epidermide che porta alla liberazione di sostanze che causano vasodilatazione ed eritema (eritema solare, ustione, fotofobia, etc.). Tra gli effetti tardivi devono essere ricordati i fenomeni di invecchiamento accelerato della cute (photoaging), con perdita di elasticità della stessa e comparsa di macchie, nonché l'insorgenza di tumori cutanei, la cataratta, ed un effetto immunodepressivo.

Effetti Biologici

Per lunghezze d'onda inferiori a 290 nm l'assorbimento cutaneo degli UV è limitato all'epidermide; tra 290 e 320 nm raggiunge il derma circa il 10% di tali raggi, mentre per lunghezze d'onda superiori a 320 nm si arriva al 50%. Negli uomini gli UVA penetrano più in profondità nella pelle rispetto agli UVB. Poiché gli UVA rappresentano la maggior parte delle radiazioni UV presenti nello spettro delle radiazioni solari che raggiungono la superficie terrestre e dei dispositivi artificiali, sono soprattutto gli UVA rispetto agli UVB che raggiungono lo strato basale dell'epidermide dove sono presenti le cellule staminali cheratinocitiche ed i melanociti⁵. Le proprietà mutagene degli UVA sono state confermate in molti studi⁵⁻¹¹.

Gli UVB sono agenti carcinogeni che vengono assorbiti direttamente dal DNA e possono causare danni diretti al DNA stesso. Questi danni includono la tipica formazione di dimeri di ciclo butano pirimidine (CPD) e 6-4 fotoprodotto (6-4P). Le mutazioni indotte dagli UVB sono conversioni del tipo C → T e CC → TT comunemente denominate mutazioni "UVB fingerprint" o "UVB signature". Inoltre, gli UVB possono anche indurre la formazione di ossigeno singoletto (O₂-), un composto ossidativo che è altamente reattivo e può causare danni indiretti al DNA¹². Tuttavia, un recente studio ha ipotizzato che la conversione C → T può essere provocata anche dagli UVA¹³.

Gli UVA, invece, non sono assorbiti dal DNA e quindi non hanno un impatto diretto su questo. Questi inducono danni al DNA per via indiretta attraverso l'assorbimento dei fotoni delle radiazioni UVA da parte di altre strutture cellulari (cromofori) con la formazione di specie reattive dell'ossigeno (come l'ossigeno singoletto ed il perossido di idrogeno) che reagiscono prevalentemente con le guanine provocando mutazioni del DNA. Il danno al DNA prodotto dagli UVA è caratterizzato dalla conversione T → G denominata anche "UVA fingerprint" o "UVA signature"¹⁴.

Le radiazioni UVA e UVB possono causare un danno cellulare attraverso meccanismi differenti^{15,16}. Entrambi, per esempio, possono agire sull'espressione delle proteine p53 e bcl-2, importanti nella regolazione dell'apoptosi indotta dalle UVR¹⁷⁻²⁰. Infatti, mutazioni nel gene della p53 sono state riscontrate sia nel carcinoma basocellulare (BCC)^{21,22} che nel carcinoma squamo cellulare (SCC)^{23,24}. Recentemente, sono stati pubblicati diversi studi che mostrano una correlazione patogenetica tra UVR e tumori della pelle²⁵⁻²⁹. Un'ultima curiosità degna di nota: alcuni studi hanno dimostrato che l'abbronzatura pre-vacanziera indotta artificialmente, determina soltanto una minima o addirittura nessuna protezione contro i danni al DNA indotti dal sole³⁰⁻³².

Radiazioni Infrarosse (RIR) e Laser

La Commissione Internazionale sulla Protezione da Radiazioni Non Ionizzanti (ICNIRP) offre attualmente pochi orientamenti per quanto riguarda l'esposizione umana a radiazioni infrarosse³³.

Negli ultimi anni, nuovi tipi di apparecchi di riscaldamento ad infrarossi (e.g., scaldavivande e cabine di riscaldamento infrarosse, note come "saune infrarosse") sono stati introdotti per uso domestico. Solo poco si conosce sugli

effetti biologici delle RIR, sebbene la cute sia notevolmente esposta a fonti naturali ed artificiali. In accordo con i dati epidemiologici e clinici, questo tipo di radiazione è implicata nel processo di invecchiamento cutaneo prematuro e di carcinogenesi, pertanto l'esposizione ad esse non risulta affatto innocua. Da ricordare gli effetti lesivi delle RIR sul cristallino (cataratta dei soffiatori di vetro) dovuta ad un aumento della temperatura del cristallino stesso risultante dal calore prodotto nell'iride dall'assorbimento delle RIR.

L'acronimo L.A.S.E.R. deriva dalla espressione inglese *Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation*, ovvero amplificazione della luce mediante emissione stimolata di radiazione. Si tratta di radiazioni elettromagnetiche non ionizzanti. Diversamente dalle radiazioni ionizzanti, l'energia delle radiazioni non ionizzanti non è sufficiente a ionizzare atomi e molecole modificandone i legami; tuttavia, esse possono rompere i legami chimici attraverso reazioni fotochimiche che rientrano nei loro effetti biologici.

MATERIALI E METODI

Le informazioni relative all'argomento del lavoro sono state estrapolate da studi eseguiti nell'ambito dei più importanti organi e comitati a livello internazionale quali la Commissione Internazionale sulla Protezione dalle Radiazioni Non Ionizzanti (ICNIRP), la Commissione Internazionale sull'Illuminazione (CIE), the World Health Organization (WHO), the INTERSUN Programme, the International Agency for Research on Cancer (IARC), the U.S. Environmental Protection Agency SunWise Program, the National Weather Service - Climate Prediction Center (NWS-CPC), l'United Nations Environment Programme (UNEP), l'Organizzazione Meteorologica Mondiale (OMM) e la Commissione Elettrotecnica Internazionale. Inoltre, tali dati sono stati integrati da una ricerca sistematica condotta su MEDLINE.

La ricerca di pubblicazioni sul rapporto tra UVR e cancro è stata effettuata inserendo, in diverse combinazioni, le seguenti keywords: "ultraviolet radiation", "cancer", "tumor", "UVR", "skin cancer", "melanoma", "basal cell carcinoma", "squamous cell carcinoma", "BCC", "SSC", "sun tanning", "sunburn", "solaria", "sunlamp", "sunbed", "artificial UV". La ricerca di pubblicazioni sul rapporto tra IR e tumori cutanei è stata effettuata inserendo,

in diverse combinazioni, le seguenti keywords "infrared radiation", "IR", "cancer", "tumor", "skin cancer", "melanoma", "squamous cell carcinoma", "SCC", "basal cell carcinoma", "BCC". La ricerca di pubblicazioni che descrivessero l'esistenza di un rapporto tra laser e insorgenza di neoplasie è stata effettuata inserendo, in diverse combinazioni, le seguenti keywords: "cancer", "tumour", "skin cancer", "melanoma", "squamous cell carcinoma", "basal cell carcinoma", "SCC", "BCC", per quanto riguarda le patologie; per definire i dispositivi abbiamo invece utilizzato le keyword: "laser", "Nd:YAG", "Diode", "Alexandrite", "Carbon dioxide", "Ruby", "Erbium-YAG", "Pulsed dye", "Argon".

Abbiamo inoltre effettuato una ricerca tra i riferimenti bibliografici citati negli articoli selezionati e in riviste o libri consultati.

RISULTATI

Esposizione solare

La *tabella 1* riassume i principali studi relativi all'associazione UVR e tumori cutanei³⁴⁻⁴⁴. In numerosi studi epidemiologici l'esposizione ai raggi UV solari è stata riconosciuta come la principale causa comportamentale di comparsa del melanoma. Tuttavia, una relazione dose-risposta tra questa esposizione ed il rischio di melanoma non è sempre dimostrabile poichè è fortemente legata a variabili del paziente quali il fototipo e la tendenza a sviluppare nevi^{42,45}. È stato ampiamente dimostrato che un'eccessiva esposizione cumulativa solare, intesa come ore totali nel corso della vita, sia il principale fattore causale nella patogenesi del melanoma⁴⁶. In particolare, vi è una correlazione stretta tra l'insorgenza di melanoma con le intense esposizioni acute intermittenti ed il numero di "scottature" (eritemi solari). Il rischio relativo è più elevato se ciò avviene in infanzia ed adolescenza, rispetto all'età adulta [OR 4.3 (1.7-11.1)]³⁶.

La modalità di esposizione ai raggi solari è la chiave determinante per lo sviluppo del melanoma⁴⁷. La maggioranza degli studi riporta una correlazione diretta tra esposizione solare ricreativa o intermittente e comparsa del melanoma: Elwood et al. hanno riportato nella loro metanalisi del 1997 un OR di 1.71³⁵. Un'associazione inversa (quindi un effetto protettivo) è legata ad un'esposizione continuativa o lavorativa, soprattutto negli individui che si abbronzano facilmente e si ustionano

RADIAZIONI NON IONIZZATI
Radiazioni ottiche

TABELLA 1
PRINCIPALI STUDI PUBBLICATI SULL'ASSOCIAZIONE TRA ESPOSIZIONE SOLARE AGLI UV E IL RISCHIO DI INSORGENZA DI MELANOMA, CARCINOMA BASOCELLULARE E SQUAMOCELLULARE

Referenza Bibliografica	Tipo di esposizione	Indicatore - Epidemiologico (95% C.I.)	Commenti
MELANOMA			
White E et al. (1994) ³⁴	cronica	OR 0.3 (0.16-0.59)	esposizione in età 2-20 anni
Elwood JM et al. (1997) ³⁵	intermittente cronica (lavorativa) totale-cumulativa	OR 1.71 (1.54-1.90) OR 0.86 (0.77-0.96) OR 1.18 (1.02-1.38)	<u>metanalisi</u> – 29 studi
Autier P et al. (1998) ³⁶	> 1 anno aree tropicali o sub-tropicali > 1 anno aree tropicali o sub-tropicali	OR 4.3 (1.7-11.1) OR 4.1 (1.3-13.4)	esposizione in età inferiore a 10 anni esposizione in adolescenza ed età adulta
Walter SD et al. (1999) ³⁷	cronica intermittente	OR 0.67 (0.52-0.85) OR 1.67 (1.31-2.12)	esposizione in età inferiore a 18 anni
Kaskel P et al. (2001) ³⁸	cronica intermittente	OR 0.3 (0.1-1.1) OR 2.4 (1.2-4.9)	esposizione in età inferiore a 12 anni
Whiteman DC et al. (2006) ³⁹	cronica intermittente	OR 2.49 (1.12-5.54) OR 0.38 (0.17-0.83)	sede: testa e collo
Kricker A et al. (2007) ⁴⁰	cronica intermittente (spiaggia) intermittente (ricreativa)	OR 1.03 OR 1.85 OR 1.38	melanomi multipli vs singolo melanoma
Nagore E et al. (2009) ⁴¹	cronica (< 20 anni) cronica (> 20 anni)	OR 0.6 (0.3-1.3) OR 2.1 (1.1-4.0)	età alla diagnosi > 60 anni
CARCINOMA BASOCELLULARE E SPINOCELLULARE			
Armstrong BK et al. (2001) ⁴²	intermittente cronica (lavorativa) totale-cumulativa	BCC RR 1.38 (1.24-1.54) SCC RR 0.91 (0.68-1.22) BCC RR 1.19 (1.07-1.32) SCC RR 1.64 (1.26-2.13) BCC RR 0.98 (0.68-1.41) SCC RR 1.53 (1.02-2.27)	<u>metanalisi</u>
Zanetti R et al. (2006) ⁴³	intermittente cronica (lavorativa) totale-cumulativa	BCC OR 1.3 (0.72-2.39) SCC OR 0.6 (0.29-1.21) BCC OR 1.2 (0.70-2.13) SCC OR 2.2 (1.13-4.08) BCC OR 1.7 (0.97-3.03) SCC OR 1.8 (0.95-3.32)	
Han J et al. (2006) ⁴⁴	totale-cumulativa	BCC OR 1.95 (1.34-2.83) SCC OR 1.97 (1.37-2.85)	

RADIAZIONI NON IONIZZATI

Radiazioni ottiche

raramente^{35,48} (sempre nella metanalisi di Elwood l'OR è stato di 0.86). Infatti, numerosi studi confermano l'effetto protettivo delle esposizioni solari continuative nell'infanzia e nell'adolescenza, soprattutto nei soggetti con fototipo III-IV^{34,38}. Viceversa esposizioni eccessive, in soggetti chiari e nei primi 10 anni di vita, sono ad elevato rischio per i melanomi in età adulta^{42,49,50}.

Recenti studi epidemiologici hanno dimostrato che i raggi UV solari hanno un ruolo definito anche nella comparsa del melanoma della congiuntiva e dell'iride, con meccanismi patogenetici simili a quelli cutanei [OR 3.5 (1.2–8.9)]^{51,52}. La frequente localizzazione al settore inferiore dell'iride conferma il ruolo di tali radiazioni⁵³. È presente una bassa correlazione tra esposizione a radiazioni UV solari e melanoma del corpo ciliare e della corioide, aree oculari non direttamente esposte [OR 1.1 (0.7–1.6)]⁵⁴.

Oltre al melanoma anche l'epitelioma basocellulare (BCC) e l'epitelioma squamocellulare (SCC) sono correlati con l'esposizione alle UVR. Il BCC è senza dubbio la neoplasia cutanea più frequente ed i raggi UV ne rappresentano il principale agente eziologico⁵⁵. Pattern di esposizione solare di tipo intermittente e dosi elevate di UV in infanzia sono i dati più riscontrati nei pazienti affetti da questo tumore^{35,42,43}. Il SCC, invece, è fortemente correlato ad elevate dosi di esposizione totale o a quelle di tipo cronico-lavorativo^{42,43}.

Lettoni solari e lampade abbronzanti

Negli anni 2003-2004, dopo la pubblicazione negli USA del 10° report sulla carcinogenesi ad opera del National Toxicology Program⁵⁶, in cui le radiazioni UV totali venivano riconosciute e classificate come “agente carcinogeno per l'uomo”, l'attenzione si è focalizzata su di una possibile correlazione tra esposizione artificiale alle radiazioni UV ed il cancro della pelle. Per questo motivo, l'Agenzia Internazionale di Ricerca sul Cancro (IARC) ha incaricato un gruppo di esperti di produrre una metanalisi sugli studi di correlazione tra esposizione artificiale agli UV e tumori cutanei che rappresenta il documento più aggiornato sull'argomento⁵⁷.

Nella *tabella 2* sono riassunti i risultati della metanalisi condotta dal Working Group dello IARC. Da questa si evince che il RR di melanoma, ottenuto dai 19 studi considerati nella metanalisi, è di 1.15. Quando l'analisi è stata ristretta ai 9 studi di popolazione caso-controllo ed allo

studio di coorte, il RR è stato di 1.17 (0.96–1.42). Gli studi che hanno esaminato l'età della prima esposizione hanno riscontrato un aumento del rischio per melanoma quando l'esposizione è iniziata prima dei 30 anni con una stima del RR di 1.75. Non ci sono state evidenze consistenti per una relazione dose-risposta tra esposizione artificiale agli UV e rischio di melanoma.

Per quanto riguarda il rischio di carcinoma squamocellulare e basocellulare, è stato evidenziato un effetto significativo dell'esposizione alle lampade abbronzanti per il carcinoma squamocellulare (RR 2.25), ma nessuna correlazione per il carcinoma basocellulare (RR 1.03).

In sintesi, il dato più eclatante della metanalisi dello IARC è che il rischio di melanoma cutaneo è incrementato del 75% quando si utilizzano dispositivi abbronzanti prima dei 30 anni di età [1.75 (1.35–2.26)]. Per tale motivo, un recente lavoro⁵⁸ ha classificato i dispositivi abbronzanti come dispositivo ad emissione di radiazioni carcinogeniche, ossia al Gruppo 1.

Apparecchi ad UVB per Fototerapia

I dispositivi artificiali ad UV (fototerapia) sono utilizzati per curare un varietà di patologia cutanee. Poiché la psoriasi rappresenta l'affezione maggiormente trattata con tali dispositivi, (a banda larga per molti anni e, solo recentemente, a banda stretta), gli studi presenti in letteratura riguardano soprattutto l'osservazione in pazienti con psoriasi trattati con fototerapia. Gli studi presenti in letteratura non hanno evidenziato associazioni significative tra l'utilizzo di dispositivi UV per fototerapia (a banda larga o a banda stretta) e l'aumentata incidenza di basaliomi, spinaliomi o melanomi. Tuttavia, nonostante questi dati possano sembrare rassicuranti non escludono la possibilità di un incremento del rischio nei pazienti trattati con alti dosi di UV.

PUVA Terapia

La sua applicazione è soprattutto nella cura della psoriasi. In generale c'è una chiara evidenza che la PUVA aumenti il rischio di SCC, sebbene è difficile discernere la causalità della PUVA da altri fattori poiché i pazienti trattati hanno spesso ricevuto diversi trattamenti carcinogenici. La PUVA effettuata per lunghi periodi è associata ad un incremento di spinaliomi e melanomi. In particolare, in letteratura sono riportati due importanti studi di coorte

TABELLA 2

RISULTATI DELLA METANALISI DELLO IARC SUGLI STUDI PUBBLICATI SUL RAPPORTO TRA ESPOSIZIONE A LAMPADE ABBRONZANTI ED IL RISCHIO DI INSORGENZA DI MELANOMA, CARCINOMA SQUAMOCELLULARE E CARCINOMA BASOCELLULARE⁵⁷

Esposizione	Numero degli studi	Rischio Relativo	Eterogeneità
			valore $p \chi^2$
Melanoma			
Esposizione alle lampade	19	1.15 (1.00-1.31)	0.013
Prima esposizione in giovane età	7	1.75 (1.35-2.26)	0.55
Esposizione passata	5	1.49 (0.93-2.38)	0.018
Esposizione recente	5	1.10 (0.76-1.60)	0,05625
Carcinoma squamocellulare			
Esposizione alle lampade	3	2.25 (1.08-4.70)	0.10
Carcinoma basocellulare			
Esposizione alle lampade	4	1.03 (0.56-1.90)	0.06

sull'associazione PUVA terapia e cancro della pelle: uno di 4799 pazienti eseguito in Svezia⁵⁹, ed un altro di 1380 pazienti effettuato negli USA⁶⁰. Nello studio svedese il RR per SCC è stato di 5.6 negli uomini (CI, 4.4–7.1) e 3.6 nelle donne (CI, 2.1–5.8). Nella coorte statunitense, circa un quarto dei pazienti che avevano ricevuto più di 2000 J/cm² avevano sviluppato un SCC. Successivamente, gli stessi Autori hanno eseguito un metanalisi, riportando che i pazienti esposti ad alte dosi di PUVA (più di 200 trattamenti o più di 2000 J/cm²) avevano un rischio 14 volte più alto rispetto ai pazienti trattati con <100 trattamenti o esposti a <1000 J/cm².

Per quanto riguarda il rischio di melanoma associate alla PUVA, il dato è più controverso. Infatti, se nella coorte americana è stato riportato un aumento del rischio di melanoma (incremento di 10 volte nell'incidenza di melanoma invasivo), nella coorte svedese non è stato riportato alcun incremento del rischio per melanoma. Poiché questo studio è più consistente del precedente ed il periodo di follow up è notevole (una lunghezza media di 16 anni), i dati ottenuti da questa coorte sono i più persuasivi tra i due studi.

Esposizione a Radiazioni Infrarosse ed a luce o radiazioni laser

Come i raggi UV possono provocare la comparsa di cheratosi attiniche e carcinomi cutanei, anche le RIR possono indurre, a distanza di molto tempo (15-20 anni) la comparsa di cheratosi attiniche che possono evolvere in carcinomi in situ o invasivi. L'esposizione protratta della cute al calore induce alterazioni particolari note come eritema da scaldino, dermatite da calore o *erythema ab igne*. In definitiva, i pochi dati trovati in seguito alla ricerca di articoli e/o riferimenti bibliografici che parlano di infrarossi e tumori (cutanei, in particolare) sono riferiti a case report di tumori insorti secondariamente dopo lunghi anni sull'*erythema ab igne*⁶¹⁻⁷⁴.

Per quanto riguarda l'esposizione a sorgenti laser, è importante specificare che si intende luce laser solo quando è visibile, altrimenti ci si riferisce a radiazioni laser. Allo stato attuale non esistono ancora studi che dimostrino la potenziale cancerogenicità di tali dispositivi anche se questo potrebbe dipendere dalla relativa rarità delle esposizioni al fascio laser conseguente alle caratteristiche (tecnologiche) delle sorgenti in esame.

RADIAZIONI NON IONIZZATI

Radiazioni ottiche

Va comunque segnalata la presenza in letteratura di diversi case report su tumori maligni insorti su lesioni benigne dopo prolungati trattamenti laser. In questi rari casi non è comunque possibile escludere la potenziale possibilità di errori diagnostici pretrattamento⁷⁵⁻⁸⁵.

CONCLUSIONI

Dall'analisi della letteratura sull'argomento risulta una chiara associazione tra esposizione UVR e rischio di tumori cutanei. Non ci sono chiare evidenze, invece, per le RIR e l'esposizione al laser. Al fine preventivo sarebbe auspicabile l'incremento di campagne informative riguardo i rischi connessi con l'esposizione "abitudinaria" al sole

(principale fonte di UVR), la corretta esposizione a questo e le categorie di persone maggiormente a rischio.

Un discorso a parte merita l'esposizione a dispositivi artificiali abbronzanti. Oramai coscienti dell'esistenza di una forte associazione tra questi e rischio di melanoma e carcinoma squamocellulare (soprattutto quando la prima esposizione avviene in giovane età), è di importanza fondamentale che vengano attuate misure preventive adeguate come proibire ai minori e scoraggiare i giovani nell'uso di tali lampade. In definitiva, sarebbe ora di procedere nei confronti dell'esposizione alle lampade abbronzanti in modo analogo a quanto fatto per il fumo di sigarette.

BIBLIOGRAFIA

1. International Commission on Illumination. <http://www.cie.co.at>
2. Sicurezza & Energia Multiservice. Radiazioni Ottiche. <http://www.sicurezzaenergia.com/Sicurezza-sul-lavoro/Radiazioni-ottiche.php>
3. Ultraviolet radiation and health. World Health Organization. http://www.who.int/uv/uv_and_health/en/index.html
4. World Health Organization. Global solar UV index. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/who271/en>
5. Agar NS, Halliday GM, Barnetson RS, Ananthaswamy HN, Wheeler M, Jones AM. The basal layer in human squamous tumors harbors more UVA than UVB fingerprint mutations: A role for UVA in human skin carcinogenesis. *Proc Natl Acad Sciences USA* 2004; 101:4954-9
6. Robert C, Muel B, Benoit A, Dubertret L, Sarasin A, Sary A. Cell survival and shuttle vector mutagenesis induced by UVA and UVB radiation in a human cell line. *J Invest Dermatol* 1996;106:721-8
7. Pavel S, Smit NP, Van Der Meulen H, Kolb RM, de Groot AJ, van der Velden PA, Gruis NA, Bergman W. Homozygous germline mutation of CDKN2A/p16 and glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in a multiple melanoma case. *Melanoma Res* 2003; 13:171-8
8. Pfeifer GP, You YH, Besaratinia A. Mutations induced by ultraviolet light. *Mutat Res* 2005; 571:19-31
9. Halliday G. Inflammation, gene mutation and photoimmunosuppression in response to UVR-induced oxidative damage contributes to photocarcinogenesis. *Mut Res* 2005; 571:107-20
10. Halliday GM, Agar NS, Barnetson RS, Ananthaswamy HN, Jones AM. UV-A fingerprint mutations in human skin cancer. *Photochem Photobiol* 2005; 81:3-8

RADIAZIONI NON IONIZZATI
Radiazioni ottiche

11. Ridley AJ, Whiteside JR, McMillan TJ, Allinson SL. Cellular and subcellular responses to UVA in relation to carcinogenesis. *Int J Radiat. Biol.* 2009; 85:177-95
12. Griffiths HR, Mistry P, Herbert KE, Lunec J. Molecular and cellular effects of ultraviolet light-induced genotoxicity. *Crit Rev Clin Lab Sci* 1998; 35:189-237
13. Runger TM. C→T transition mutations are not solely UVB-signature mutations, because they are also generated by UVA. *J Invest Dermatol.* 2008; 128:2138-40
14. Drobetsky EA, Turcotte J, Chateaufort A. A role for ultraviolet A in solar mutagenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92:2350-4
15. Nishigaki R, Mitani H, Tsuchida N, Shima A. Effect of cyclobutane pyrimidine dimers on apoptosis induced by different wavelengths of UV. *Photochem Photobiol* 1999; 70:228-35
16. Zhang H, Rosdahl I. Ultraviolet A and B differently induce intracellular protein expression in human skin melanocytes - A speculation of separate pathways in initiation of melanoma. *Carcinogenesis* 2003; 24:1929-34
17. Woollons A, Clingen PH, Price ML, Arlett CF, Green MH. Induction of mutagenic damage in human fibroblasts after exposure to artificial tanning lamps. *Br J Dermatol* 1997; 137:687-92
18. Wang Y, Rosenstein B, Goldwyn S, Zhang X, Lebowitz M, Wei H. Differential regulation of P53 and Bcl-2 expression by ultraviolet A and B. *J Invest Dermatol* 1998; 111:380-4
19. Whitmore SE, Morison WL, Potten CS, Chadwick C. Tanning salon exposure and molecular alterations. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44:775-80
20. Persson AE, Edstrom DW, Backvall H, Lundeberg J, Ponten F, Ros AM, Williams C. The mutagenic effect of ultraviolet-A1 on human skin demonstrated by sequencing the p53 gene in single keratinocytes. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2002; 18:287-93
21. Situm M, Buljan M, Bulat V, Lugovic Mihic L, Bolanca Z, Simic D. The role of UV radiation in the development of basal cell carcinoma. *Coll Antropol* 2008; 32:167-70
22. Gailani MR, Leffell DJ, Ziegler A, Gross EG, Brash DE, Bale AE. Relationship between sunlight exposure and a key genetic alteration in basal cell carcinoma. *J Natl Cancer Inst.* 1996; 88:349-54
23. Benjamin CL, Melnikova VO, Ananthaswamy HN. p53 protein and pathogenesis of melanoma and non-melanoma skin cancer. *Adv Exp Med Biol* 2008; 624:265-82
24. Pacifico A, Leone G. Role of p53 and CDKN2A inactivation in human squamous cell carcinomas. *J Biomed Biotechnol* 2007; 2007(3):43418
25. Runger TM. How different wavelengths of the ultraviolet spectrum contribute to skin carcinogenesis: the role of cellular damage responses. *J Invest Dermatol* 2007; 127:2103-5

RADIAZIONI NON IONIZZATI
Radiazioni ottiche

26. Moan J, Porojnicu AC, Dahlback A. Ultraviolet radiation and malignant melanoma. *Adv Exp Med Biol* 2008; 624:104-16
27. Bennett DC. Ultraviolet wavebands and melanoma initiation. *Pigment Cell Melanoma Res* 2008; 21:520-4
28. Marrot L, Meunier JR. Skin DNA photodamage and its biological consequences. *J Am Acad Dermatol.* 2008; 58:S139-48
29. Runger TM, Kappes UP. Mechanisms of mutation formation with long wave ultraviolet light (UVA). *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2008; 24:2-10
30. Hemminki K, Bykov VJ, Marcusson JA. Re: Sunscreen use and duration of sun exposure: A double-blind, randomised trial. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91:2046–7
31. Bykov VJ, Marcusson JA, Hemminki K. Protective effects of tanning on cutaneous melanoma. *Dermatology* 2001; 202:22–6
32. Ruegemer J, Schuetz B, Hermann K, Hein R, Ring J, Abeck D. UV-induced skin changes due to regular use of commercial sunbeds. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2002; 18:223–7
33. International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection. Guidelines on limits of exposure to laser radiation of wavelengths between 180 nm and 1,000 μ m. *Health Phys* 1996; 71:804–14
34. White E, Kirkpatrick CS, Lee JA. Case-control study of malignant melanoma in Washington State. I. Constitutional factors and sun exposure. *Am J Epidemiol* 1994; 139:857–68
35. Elwood JM, Jopson J. Melanoma and sun exposure: an overview of published studies. *Int J Cancer* 1997; 73:198–203
36. Autier P and Dore JF. Influence of sun exposures during childhood and during adulthood on melanoma risk. *Int. J. Cancer*:1998; 77:533–537
37. Walter SD, King WD, Marrett LD. Association of cutaneous malignant melanoma with intermittent exposure to ultraviolet radiation: results of a casecontrol study in Ontario, Canada. *Int J Epidemiol* 1999; 28:418–27
38. Kaskel P, Sander S, Kron M, Kind P, Peter RU, Krahn G. Outdoor activities in childhood: a protective factor for cutaneous melanoma? Results of a case-control study in 271 matched pairs. *Br J Dermatol* 2001; 145:602–9
39. Whiteman DC, Stickley M, Watt P et al. Anatomic Site, Sun Exposure, and Risk of Cutaneous Melanoma. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3172-7
40. Krickler A, Armstrong BK, Goumas C, Litchfield M, Begg CB, Hummer AJ, Marrett LD, Theis B, Millikan RC, Thomas N, Culver HA, Gallagher RP, Dwyer T, Rebbeck TR, Kanetsky PA, Busam K, From L, Mujumdar U, Zanetti R, Berwick M; for the GEM Study Group. Ambient UV, personal sun exposure and risk of multiple primary melanomas. *Cancer Causes Control* 2007; 18:295-304

RADIAZIONI NON IONIZZATI
Radiazioni ottiche

41. Nagore E, Hueso L, Botella-Estrada R, Alfaro-Rubio A, Serna I, Guallar J, González I, Ribes I, Guillen C. Smoking, sun exposure, number of nevi and previous neoplasias are risk factors for melanoma in older patients (60 years and over). *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009; 2009 Jun 26. Armstrong BK, Krickler A. The epidemiology of UV induced skin cancer. *J Photochem Photobiol B* 2001; 63:8-18
42. Armstrong BK, Krickler A. The epidemiology of UV induced skin cancer. *J Photochem Photobiol B* 2001; 63:8-18
43. Zanetti R, Rosso S, Martinez C, Nieto A, Miranda A, Mercier M, Loria DI, Østerlind A, Greinert R, Navarro C, Fabbrocini G, Barbera C, Sancho-Garnier H, Gafà L, Chiarugi A, Mossotti R. Comparison of risk patterns in carcinoma and melanoma of the skin in men: a multi-centre case-case-control study. *Br J Cancer*. 2006 13;94(5):743-51
44. Han J, Colditz GA, Hunter DJ. Risk factors for skin cancers: a nested case-control study within the Nurses' Health Study. *Int J Epidemiol* 2006; 35:1514-21
45. Elwood JM, Gallagher RP, Hill GB, Pearson JC. Cutaneous melanoma in relation to intermittent and constant sun exposure—the Western Canada Melanoma Study. *Int J Cancer* 1985; 35:427–33
46. MacKie RM. Incidence, risk factors and prevention of melanoma. *Eur J Cancer* 1998; 34 (Suppl. 3): S3±636
47. Armstrong BK: How sun exposure causes skin cancer: An epidemiological perspective, in Hill D, Elwood JM, English DR (eds): *Prevention of Skin Cancer: Cancer Prevention, Cancer Causes*. Boston, MA, Kluwer Academic Publishers, 2004
48. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS Pasquini P, Picconi O, Boyle P, Melchi CF. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: II. Sun exposure. *Eur J Cancer* 2005; 41:45–60
49. Autier P, Severi G, Pedeux R, Cattaruzza MS, Boniol M, Grivegnée A, Doré JF; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Melanoma Group. Number and size of nevi are influenced by different sun exposure components: implications for the etiology of cutaneous melanoma (Belgium, Germany, France, Italy). *Cancer Causes Control* 2003; 14:453–9
50. Whitman DC, Whitman CA, Green AC. Childhood sun exposure as a risk factor for melanoma: a systematic review of epidemiologic studies. *Cancer Causes Control* 2001;12:69–82
51. Hu DN. Photobiology of ocular melanocytes and melanoma. *Photochem Photobiol* 2005; 81:506-9
52. Vajdic CM, Krickler A, Giblin M, McKenzie J, Aitken J, Giles GG, Armstrong BK. Sun exposure predicts risk of ocular melanoma in Australia. *Int J Cancer* 2002; 101:175-82
53. Shields, JA and Shields SC. *Intraocular Tumor: A Text and Atlas*, W. B. Saunders, Philadelphia, 1992, pp. 54-306
54. Singh, A. D., I. G. Rennie, S. Seregard, M. Giblin and J. McKenzie Sunlight exposure and pathogenesis of uveal melanoma. *Surv.Ophthalmol* 2004; 49:419-28
55. Neale RE, Davis M, Pandeya N, Whitman DC, Green AC. Basal cell carcinoma on the trunk is associated with excessive sun exposure. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56:380-6

RADIAZIONI NON IONIZZATI
Radiazioni ottiche

56. National Toxicology Program. Ultraviolet radiation related exposures: broad-spectrum ultraviolet (UV) radiation, UVA, UVB, UVC, solar radiation, and exposure to sunlamps and sunbeds. *Rep Carcinog.* 2002;10:250-4
57. IARC. Exposure to artificial UV radiation and skin cancer / views and expert opinions of an IARC Working Group that met in Lyon, France 27 – 29 June 2005. International Agency for Research on Cancer 2006
58. El Ghissassi F, Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, Bouvard V, Benbrahim-Tallaa L, Guha N, Freeman C, Galichet L, Cogliano V, on behalf of the WHO International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group. A review of human carcinogens—Part D: radiation. *Lancet Oncology* 2009; 10:751-2
59. Lindelof B, Sigurgeirsson B, Tegner E, Larkö O, Johannesson A, Berne B, Ljunggren B, Andersson T, Molin L, Nylander-Lundqvist E, Emtestam L. PUVA and cancer risk: The Swedish follow-up study. *Br J Dermatol* 1999, 141:108–12
60. Stern RS. The risk of melanoma in association with long-term exposure to PUVA. *J Am Acad Dermatol* 2001, 44:755–61
61. Bain JA, Rusch HP, Kline BE. The effect of temperature upon ultraviolet carcinogenesis with wavelength 2,800–3,400Å. *Cancer Res* 1943; 3: 610–2
62. Peterkin GAG. Malignant changes in erythema ab igne. *Br Med J* 1955; J2: 1599–602
63. Freeman R, Knox J. Influence of temperature on ultraviolet injury. *Arch Dermatol* 1964; 89:858–64
64. Findlayson GR, Sams WM Jr, Smith JG. Erythema ab igne. A histopathological study. *J Invest Dermatol* 1966; 46:104–7
65. Cross F. On a turf (peat) fire cancer: malignant change superimposed on erythema ab igne. *Proc R Soc Med* 1967; 60:1307–8
66. Arrington JH III, Lockman DS. Thermal keratoses and squamous cell carcinoma in situ associated with erythema ab igne. *Arch Dermatol* 1979; 115:1226–8
67. Kligman LH. Intensification of ultraviolet-induced dermal damage by infrared radiation. *Arch Dermatol Res* 1982; 272:229–38
68. Jones CS, Tyring SK, Lee PC, Fine JD. Development of neuroendocrine (Merkel cell) carcinoma mixed with squamous cell carcinoma in erythema ab igne. *Arch Dermatol.* 1988; 124:110-3
69. Akasaka T, Kon S. [Two cases of squamous cell carcinoma arising from erythema ab igne]. *Nippon Hifuka Gakkai Zasshi.* 1989; 99:735-42. Japanese
70. Hewitt JB, Sherif A, Kerr KM, Stankler L. Merkel cell and squamous-cell carcinomas arising in erythema ab igne. *Br J Dermatol* 1993; 128:591–2

RADIAZIONI NON IONIZZATI
Radiazioni ottiche

71. Iacocca MV, Abernethy JL, Stefanato CM, Allan AE, Bhawan J. Mixed Merkel cell carcinoma and squamous cell carcinoma of the skin. *J Am Acad Dermatol.* 1998; 39:882-7
72. Boukamp P, Popp S, Bleuel K, Tomakidi E, Burkle A, Fusenig NE. Tumorigenic conversion of immortal human skin keratinocytes (HaCaT) by elevated temperature. *Oncogene* 1999; 18:5638-45
73. Rudolph CM, Soyer HP, Wolf P, Kerl H. Squamous epithelial carcinoma in erythema ab igne. *Hautarzt* 2000; 51:260-3
74. Wharton JB, Sheehan DJ, Leshner JL Jr. Squamous cell carcinoma in situ arising in the setting of erythema ab igne. *J Drugs Dermatol.* 2008; 7:488-9
75. Böer A, Wolter M, Kaufmann R. [Pseudomelanoma following laser treatment or laser-treated melanoma?]. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2003; 1:47-50. German
76. Kim BS, Lee JB, Jang HS, Kwon YW, Kwon KS, Oh CK. Multiple basal cell carcinomas arising in a port-wine stain with a remote history of therapeutic irradiation. *J Dermatol.* 2004; 31:820-3
77. Hedelund L, Haedersdal M, Egekvist H, Heidenheim M, Wulf HC, Poulsen T. CO₂ laser resurfacing and photocarcinogenesis: an experimental study. *Lasers Surg Med.* 2004; 35:58-61
78. Jasim ZF, Woo WK, Walsh MY, Handley JM. Multifocal basal cell carcinoma developing in a facial port wine stain treated with argon and pulsed dye laser: a possible role for previous radiotherapy. *Dermatol Surg.* 2004; 30:1155-7
79. Bae YC, Kang YS, Oh CK, Hwang SM. A report of 12 cases of basal cell carcinoma arising in lesions following laser therapy. *Ann Plast Surg.* 2005; 54:384-6; discussion 387-9
80. Kelishadi SS, Wirth GA, Evans GR. Recalcitrant verrucous lesion: verrucous hyperplasia or epithelioma cuniculatum (verrucous carcinoma). *J Am Podiatr Med Assoc.* 2006; 96:148-53
81. Lee HW, Ahn SJ, Lee MW, Choi JH, Moon KC, Koh JK. Pseudomelanoma following laser therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2006; 20:342-4
82. Gottschaller C, Hohenleutner U, Landthaler M. Metastasis of a malignant melanoma 2 years after carbon dioxide laser treatment of a pigmented lesion: case report and review of the literature. *Acta Derm Venereol.* 2006; 86:44-7
83. Na JI, Cho KH, Kim YG, Park KC. Angioblastoma showing aggravation after treatment with long-pulsed Nd:YAG laser (1064 nm). *Pediatr Dermatol.* 2007; 24:397-400
84. Dvoráková J, Štěřba J, Ceganová L, Cegan M, Tichý M, Janík I, Hubáček J. [Problems of suitability laser's excision of pigmented dermal lesions: case report of minimal deviation melanoma]. *Cesk Patol.* 2007; 43:64-7. Czech
85. Niiyama N, Niiyama S, Takasu H, Katsuoka K. Progression of lentigo maligna into lentigo maligna melanoma following laser treatment. *Eur J Dermatol.* 2007; 17:252-3

LIMITI DI LEGGE E TUTELA DELLA SALUTE

Tutela della Salute fra Limiti di Legge e Principio di Precauzione

Ruggero Ridolfi*, Davide Degli Esposti*

PREMESSA

Ognuno di noi è portato a pensare che la tutela della sua salute sia garantita dalle norme e dalle leggi che regolano i controlli dei cibi, delle acque potabili, della qualità dell'aria, dello stato di inquinamento del suolo e dai controlli delle frequenze e delle radiazioni presenti nell'etere. Il complesso meccanismo che ha portato e porta il legislatore a fissare le norme e le regole dei controlli parte dal concetto di rischio, dalla possibilità di determinarne una stima, dalla capacità effettuarne una valutazione spesso variabile in conseguenza della scelta dei valori soglia sui quali basare le limitazioni ed i controlli. Nei vari passaggi che portano alla determinazione delle norme e dei regolamenti giocano molti fattori esterni o di confondimento, quali la suscettibilità individuale, l'evoluzione delle conoscenze scientifiche, gli aspetti di tipo sociale e politico e, non ultimi, gli aspetti di tipo economico. Ne deriva che le norme ed i regolamenti possano variare ampiamente in funzione del passare del tempo, possano risultare molto diversi nei vari Paesi del mondo e soprattutto possano non essere sempre rispondenti alle aspettative della popolazione. Probabilmente nelle aspettative istintive del pubblico c'è da un lato un'applicazione "letterale" del Principio di Precauzione e, dall'altro una assoluta assenza di possibili "conflitti di interesse". È evidente che il ruolo di chi detiene le conoscenze scientifiche e, non ultimo, quello dell'Oncologo, può risultare centrale nell'influenzare e determinare scelte normative che possono avere ricadute molto importanti per la salute, ma anche svariati risvolti di tipo sociale, politico ed economico.

Il presente capitolo ha l'intendimento di esemplificare brevemente alcune fasi dei processi che portano alla determinazione di norme e regolamenti (*Tabella 1*), evidenziando dove è possibile le disparità anche concettuali di valutazioni che ne possono derivare. Lo scopo è quello di indurre l'Oncologo ad una attenta riflessione sul suo ruolo scientifico, forse non sempre adeguatamente valorizzato, nell'indicare e suggerire al legislatore valutazioni sempre più rispettose della richiesta di tutela della salute da parte dei cittadini, in base alla evoluzione delle conoscenze

scientifiche ed alle evidenze basate sui dati di letteratura, nell'emanare leggi e normative che salvaguardino l'ambiente e quindi la salute dei cittadini.

IL CONCETTO DI RISCHIO

Il concetto di rischio è una valutazione probabilistica secondo la quale un agente può determinare un effetto nocivo sulla popolazione esposta¹. In Cancerologia un fattore di rischio viene determinato sulla base della convergenza di dati provenienti da molteplici fonti: plausibilità biologica, test di mutagenicità e cancerogenicità di laboratorio ed infine su dati epidemiologici su popolazioni esposte; quest'ultima fonte di dati è determinante ai fini della definizione finale del rischio cancerogeno². Esistono diverse liste di fattori di rischio, suddivise fra "rischi di diversa rilevanza", come ad esempio quella della IARC (International Agency for Research on Cancer) di Lione³ o quella recentemente rilasciata dall'US EPA (Environmental Protection Agency degli USA)⁴.

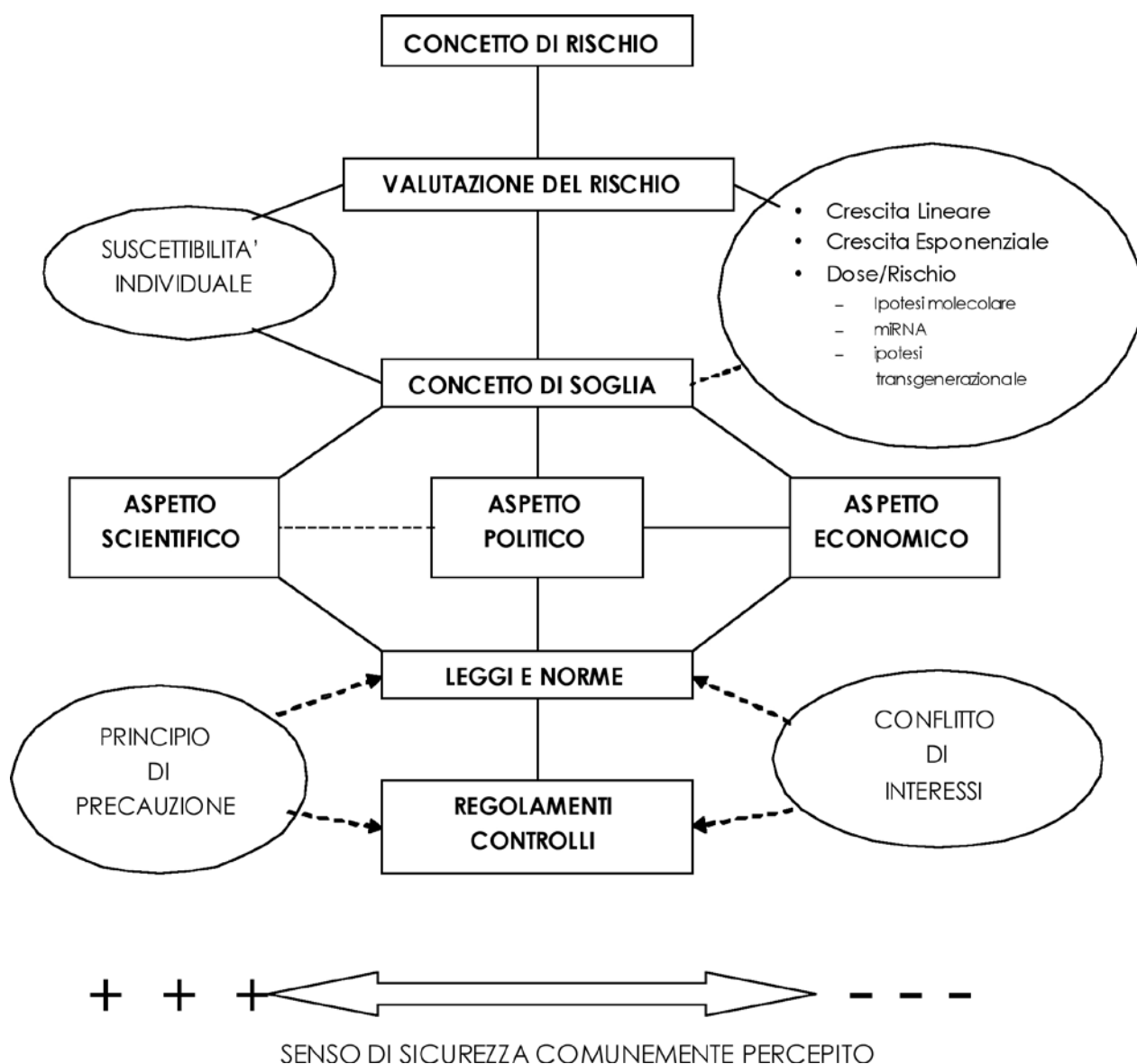
Come spesso accade, quando si cerca la definizione perfetta di un termine, anche per il concetto di "rischio" è difficile che esso possa rappresentare in tutti i suoi più fini risvolti la complessa interazione fra l'azione biologica di un fattore e l'evidenza di insorgenza di cancro. Se da un lato il rischio è determinato con relativa certezza quando la causa-effetto è individuata su larghi strati di popolazione, esso è difficilmente evidenziabile per fattori che incidano diversamente sui vari individui (suscettibilità individuale) oppure dopo decenni, o che agiscono su delicate trasformazioni molecolari⁵. Le recenti acquisizioni di genetica molecolare mostrano, infatti, una complessità crescente di interrelazioni che interferiscono con la trasformazione neoplastica. Vi sono minute alterazioni che possono favorire o sfavorire, sia agendo direttamente nei singoli segmenti del DNA o nelle molecole di controllo oppure possono interagire a livello del microambiente tissutale favorendo o meno il rilascio di citochine o releasing factors con attività angiogenetiche, immunosoppressive, proliferative etc⁶. Molti degli oncogeni oggi noti alterano i meccanismi di riparo del DNA: sono coinvolti nella

* Ruggero Ridolfi - Immunotherapy Unit - Istituto Scientifico Romagnolo per lo Studio e la Cura dei Tumori (IRST), V Maroncelli 40, 47014 Meldola (Forlì) - Italy. Tel. 0543 739261 - Fax 0543 739249 - e-mail: r.ridolfi@irst.emr.it ; ruggero.ridolfi@virgilio.it

* Davide Degli Esposti - AP-HP, INSERM U1004, Université Paris 11, PRES Universud-Paris, Service de Biochimie et Biologie Moléculaire Hôpital Paul Brousse Villejuif - Francia e-mail: davide.degliestposti@gmail.com

LIMITI DI LEGGE E TUTELA DELLA SALUTE
Tutela della Salute fra Limiti di Legge e Principio di Precauzione

Tabella 1 - Flow chart che riassume i concetti e gli aspetti che ispirano le leggi, le norme, i regolamenti ed i controlli che dovrebbero attuarsi in Prevenzione Primaria.



trasformazione neoplastica, ma sono legati evidentemente alla pressione mutagenica a cui il DNA è sottoposto e soprattutto il loro effetto è legato, anche a dosi bassissime, a quello di altri agenti esogeni o endogeni⁷. È evidente che tutte queste conoscenze, anche nel caso in cui siano legate a fattori biologici precisi, possono essere difficilmente valutabili e dimostrabili come effetto di aumento di incidenza di uno o più tumori-target nella popolazione. Anco-

ra di più questa dimostrazione appare difficile se l'azione biologica di questi fattori si esplica su cellule sensibili solo in momenti particolari della vita dell'individuo (nel feto, nella prima infanzia, nella pubertà...) o addirittura, come è recentemente dimostrato su animali da esperimento, su cellule germinali che determineranno il loro effetto nelle generazioni successive⁸⁻¹². Come si vedrà più avanti l'indeterminatezza della defi-

LIMITI DI LEGGE E TUTELA DELLA SALUTE

Principio di Precauzione

nizione può portare a conseguenze pratiche di grande importanza, senza contare che generalmente ogni fattore di rischio è valutato singolarmente e troppo spesso non vengono forniti giudizi di rischio cumulativo quando, come accade frequentemente, diversi fattori si combinano fra loro.

Il concetto di rischio, così come lo conosciamo fino ad ora, è un concetto relativo e spesso rilevabile solo con grandi numeri di soggetti in esame, non tiene il passo delle sempre più rapide e fini mutazioni di conoscenze di biologia molecolare, nè della possibile combinazione multifattoriale o delle possibili implicazioni transgenerazionali¹³. Avendo in mente tutti questi limiti vediamo in che modo è comunemente eseguita la valutazione del rischio.

VALUTAZIONE DEL RISCHIO

La valutazione del rischio è un processo decisionale razionale che deve tener conto di molti elementi e di molte variabili. Essendo, comunque un atto di grande responsabilità, che deriva da un preciso mandato della Società, non può essere ridotto ad un semplice esercizio matematico, ma deve tener conto di molteplici variabili¹.

La valutazione del rischio tossicologico-cancerogeno può essere concepita su criteri e modelli a “base biologica” che tengano conto di:

- A) sequenze temporali;
- B) cinetica di proliferazione, espansione clonale, mutagenesi;
- C) efficienza;
- D) epidemiologia ed analisi dei dati statistici;
- E) priorità, per i rischi più elevati;
- F) evitabilità, per i casi in cui possa essere rimossa la causa;
- G) criteri di etica, che riguardano soprattutto la suscettibilità individuale².

Assumiamo che su una popolazione di 100 individui ognuno abbia una suscettibilità crescente nei confronti di un dato rischio e che quindi la mediana di suscettibilità sia quella del 50° individuo. Secondo la miglior stima (deviazione standard di circa 2 per Log) gli ultimi 16 individui saranno più suscettibili rispetto alla mediana di ben 7,4 volte e nel 2,5% (gli ultimi 2-3 individui) la suscettibilità sarà oltre 50 volte più elevata della mediana della popolazione! (Fig. 2). Questo ultimo concetto sulla suscettibilità individuale deve far comprendere che, da un lato, l’aspettativa di una “tolleranza zero” è difficilmente praticabile anche teoricamente, ma che, dall’altro, se il legislatore tra-

scurasse quella “minoranza”, potrebbe esporre a gravissimi rischi un numero veramente elevato di individui, in particolare quando la popolazione di riferimento è costituita da milioni di persone¹⁴. Nel documento Europeo WHO sul “Principio di Precauzione” si legge come *la presenza di comunità ad alto rischio da un lato e la distribuzione “non-random” del rischio ambientale e della povertà individuale dall’altro, necessitano di progetti di ricerca specifici e lo sviluppo di azioni di sanità pubblica ispirate a criteri di giustizia sociale sulla base della distribuzione delle esposizioni. Sarebbe auspicabile una più ampia diffusione dell’approccio Bayesiano che forse meglio si adatta nello scegliere l’opzione che possa causare il maggiore beneficio al più grande numero di persone coinvolte, massimizzando gli effetti sulla salute a parità di spesa economica*¹⁵.

Gli studi di cancerogenesi a lungo termine, in particolare condotti su ratti e topi, sono tradizionalmente impiegati per identificare il potenziale effetto cancerogeno di agenti chimici e fisici^{16,18} e la stessa IARC riporta nel *Preambolo* delle Monografie che “it is biologically plausible that agents for which there is *sufficient evidence of carcinogenicity* in experimental animals also present a carcinogenic hazard to humans”. (IARC web site Preamble recise in 2006) Inoltre alcune considerazioni fondamentali rendono ancora valido il loro utilizzo. In particolare, tutti gli agenti dimostrati cancerogeni per l’uomo attraverso studi epidemiologici sono risultati cancerogeni anche negli animali sperimentali; inoltre un terzo degli agenti classificati cancerogeni dallo IARC erano stati precedentemente dimostrati come tali in studi sui roditori e solo successivamente nell’uomo¹⁹. Inoltre nessun agente dimostrato cancerogeno per l’animale è stato dimostrato non cancerogeno per l’uomo, quando adeguati studi sperimentali sono stati eseguiti e infine il processo di cancerogenesi e la relazione tra l’esposizione ad un agente cancerogeno e lo sviluppo di neoplasie sono confrontabili nell’uomo e nell’animale²⁰. Recentemente, sono state proposte alcune modifiche tese ad incrementare la sensibilità dei protocolli di cancerogenesi a lungo termine, come il prolungamento della durata dagli attuali 2 anni (corrispondente a 2/3 dell’arco di vita di ratti e topi) fino alla morte spontanea degli animali e l’inizio dell’esposizione all’agente studiato durante la vita fetale²¹. È importante sottolineare come gli studi di cancerogenesi *in vivo* potrebbero incrementare il loro potere

LIMITI DI LEGGE E TUTELA DELLA SALUTE

Principio di Precauzione

informativo se adeguatamente associati ai recenti sviluppi degli approcci delle tecnologie ad alto flusso (high-throughput) come la genomica, la transcriptomica, la proteomica e la metabolomica, in particolare per quanto riguarda la ricerca di biomarcatori di esposizione e di rischio, oltre che fornire importanti informazioni sui meccanismi biochimici e molecolari del processo di cancerogenesi indotto dagli agenti cancerogeni²²⁻²⁵. Parallelamente, la possibilità di testare a posteriori il valore predittivo di queste tecnologie high-throughput con gli end-point patologici che gli studi di cancerogenesi a lungo termine forniscono potrebbe essere una preziosa opportunità per migliorarne la capacità predittiva e la standardizzazione, aspetti ancora in via di sviluppo per tutte le tecnologie omiche²⁶⁻²⁹.

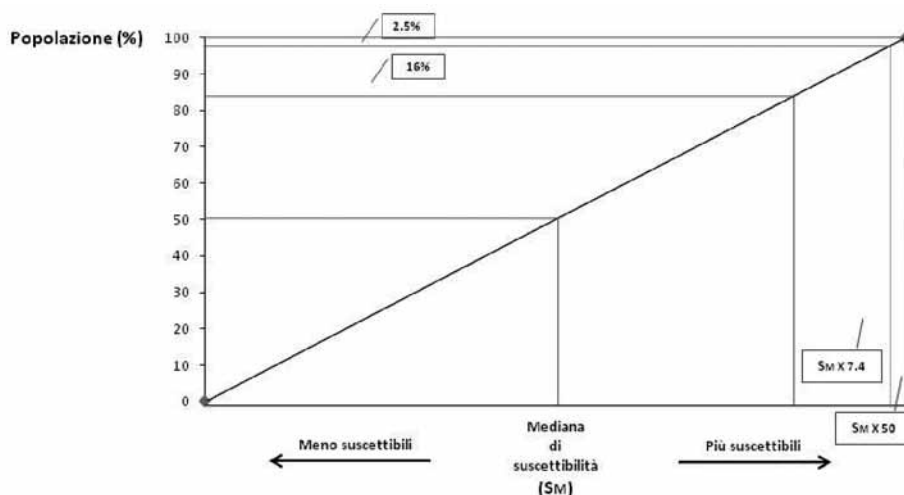
In Europa è entrato in vigore il 30 Dicembre 2006 il nuovo regolamento REACH (Registration, Evaluation, Authorization of Chemicals) che stabilisce un quadro normativo unico per le circa 30.000 sostanze chimiche esistenti. Il dato saliente è che è stato invertito l'onere della prova, per cui la valutazione del rischio è a carico dell'industria e non della Pubblica Autorità: se da un lato questo sgra-

va il "pubblico" da un costo elevatissimo lascia aperte le perplessità sopracitate circa l'accuratezza delle indagini e soprattutto l'interpretazione dei test.

CONCETTO DI SOGLIA

Esistono modelli matematici che portano alla determinazione di quello che può essere considerato un valore soglia, cioè un valore fissato come limite invalicabile di pericolosità e quindi da non oltrepassare per legge. L'esistenza di soglie è individuabile sulla base dei meccanismi tossicologici coinvolti ed il metodo classico per la stima di dosi considerate "sicure" si basa sulla definizione sperimentale di una "dose priva di effetto avverso osservato" (Noael). Il valore del Noael viene diviso per il cosiddetto "fattore sicurezza o incertezza" = 100 (10 per l'estrapolazione da animale ad uomo e 10 per considerare le diverse suscettibilità umane: $10 \times 10 = 100$). Un altro metodo di valutazione, sostanzialmente indipendente dal modello sperimentale usato, si può ottenere con la Benchmark Dose (BMD), introdotto nel 1984 in alternativa al Noael³⁰. La BMD (o Critical Effect Dose CED) è la dose che corrisponde

Figura 2 - Il grafico illustra come, fra i soggetti più suscettibili ad un dato fattore di rischio, vi sia un 16% che avrà una suscettibilità di 7,4 volte maggiore della mediana ed un 2,5% di individui con una suscettibilità maggiore della mediana di oltre 50 volte.



LIMITI DI LEGGE E TUTELA DELLA SALUTE

Principio di Precauzione

ad uno specifico e predeterminato cambiamento per una risposta avversa in un soggetto trattato rispetto alla (stessa) risposta in un soggetto non trattato³¹. Questa valutazione risulta essere importante quando i limiti di confidenza sono inferiori o molto prossimi alle dosi basse e fornisce stime meno pessimistiche nel caso di esperimenti di miglior qualità³².

L'aver dei modelli matematici, tuttavia, non comporta automaticamente che ogni limite sia determinato con assoluto rispetto del diritto alla salute ed alla tutela dell'ambiente. Cercando di analizzare alcuni esempi si potrà osservare, infatti, come i limiti di legge possano cambiare col passare degli anni, a seconda delle latitudini ed in base alle volontà politiche e sociali ed alle convenienze economiche³³.

Nel 1946 era ufficialmente accettabile e quindi considerata a norma una concentrazione di Benzene di 100 ppm, pur avendo già perfetta conoscenza della sua cancerogenicità. Nel 1978 la concentrazione massima accettabile è stata portata a 10 ppm e nel 1994, sempre negli USA, è stata ulteriormente ridotta a 0,3 ppm anche se le conoscenze sulla pericolosità della sostanza non sono sostanzialmente mutate dall'immediato dopoguerra³⁴. Le prime nozioni sulla potenziale cancerogenicità dell'Amianto risalgono al 1898, ma è stato necessario il trascorrere di un secolo (1998) perché il Governo Inglese (e l'Europa) decidessero di metterlo definitivamente al bando: si è passati da un MAC medio (maximal allowable concentration o dose media per l'intero turno di lavoro) di 176 fibre/mm³ nel 1938 a 5 fibre/mm³ nel 1971, 0,5 fibre/mm³ nel 1975, fino allo 0 fibre/mm³ di oggi³⁵. La stima è di aver avuto 3000 morti per anno a causa dell'asbesto nel solo Regno Unito e di prevederne tuttora inevitabilmente altri 250.000-400.000 in tutta Europa nei prossimi 35 anni³⁶; ma esistono a tutt'oggi Paesi (Russia, Cina, Canada, Brasile) che, evidentemente senza vincoli stringenti di legge, continuano a commercializzare amianto³⁷. Tornando sul concetto di soglia e scorrendo la sua evoluzione legislativa ci si imbatte in una legge considerata una pietra miliare: la "Clausola di Delaney" ovvero la norma di "Tolleranza zero". Nel 1958 il Senatore Delaney riuscì ad imporre al Congresso degli USA la clausola secondo cui per alimenti, medicinali e cosmetici, il limite quantitativo per qualsiasi additivo occulto, che avesse manifestato qualche pur minima evidenza di essere cancerogeno, do-

vesse essere uguale a zero³⁸. Con questa legge qualunque sostanza che abbia il pur minimo sospetto di indurre tumori, nell'uomo o in animali, non è tollerato neppure a dosi e quantità minime. La semplicità così attraente di questa legge ha di fatto portato nel tempo, ad una sorta di contorsionismo legislativo e burocratico nel tentativo di aggirarla e ne ha fatto perdere a poco a poco l'affascinante e rassicurante messaggio¹⁴. Nel tempo, vi è stato un progressivo e quasi tacito accordo fra produttori e controllori nel trovare, quando possibile, degli "escamotages" per aggirare il ferreo concetto della clausola Delaney. Da un lato il dovere della prova di innocuità di un prodotto è spesso onere del produttore e gli enti regolatori col passare del tempo per mancanza di fondi, di personale ed i tempo hanno limitato forzatamente i controlli che con questa clausola devono essere laboriosissimi. Dall'altro lato si sono cercate definizioni e classificazioni delle nuove sostanze immesse sul mercato tali da poter eludere i così minuziosi test: un esempio clamoroso è il cosiddetto "principio di equivalenza" emanato nel 1991 dall'FDA Americana in materia di organismi geneticamente modificati. Tale principio sancisce che "inserendo uno o più geni nel DNA di piante e vegetali si ottengono prodotti uguali (come contenuto proteico, glucidico etc) a quelli che si trovano in natura". Ora sappiamo che a seconda dell'inserimento, casuale, del gene nel DNA, gli effetti possono essere anche molto diversi sul prodotto a seconda dell'inserimento vicino a "promotori" o "silenzianti", tuttavia questa norma ha impedito di fatto ogni serio controllo sugli OGM negli USA già dal 1991, perché il principio di equivalenza ha reso "per legge" gli OGM assimilati agli "alimenti naturali"^{39,40}.

Un altro aspetto veramente sconcertante è che la tolleranza zero vale per additivi e tutto ciò che il produttore aggiunge al cibo, ma non per gli inquinanti, cioè per tutto ciò che ricade nel cibo dall'ambiente e non fa parte di "ciò che il produttore deve enunciare nell'etichetta"⁴¹. Uno per tutti è l'esempio delle Diossine, per le quali l'OMS, nel 1991, aveva indicato come "valori raccomandati di assunzione" 10 pg/Kg/die^{42,43}. In Europa, dal 2001, tale valore è 2 pg/Kg/die, mentre negli USA vige per i bambini un valore raccomandato di 0.006 pg/Kg/die⁴⁴. Queste indicazioni hanno un significato "normativo" per la commercializzazione degli alimenti, con valori diversi a seconda del tipo di alimento, valutati su una dieta "tipo", che, tuttavia, non

LIMITI DI LEGGE E TUTELA DELLA SALUTE

Principio di Precauzione

tiene conto delle variazioni fra differenti paesi ed usanze, né delle variabilità individuali, né delle età (valori determinati per individui adulti). Ciò premesso va segnalato che l'aspetto più inquietante è che le diossine, nel corpo umano, hanno un tempo di dimezzamento di 7-11 anni⁴⁵. Ciò significa che della quantità ingerita ogni giorno in un anno ne viene eliminato solo il 5 – 7% ed è evidente che di giorno in giorno si rischia un progressivo accumulo, anche se vengono assunti cibi considerati “a norma.

Se le leggi e le normative per determinare i limiti di dosi o le soglie da non superare inducono ad avere qualche perplessità, anche le prescrizioni per eseguire i controlli lasciano dubbi: per esempio il controllo delle emissioni di Diossina dai camini industriali e di inceneritori (che hanno emesso in Italia secondo l'Italian National Agency for Environment Protection 320 gr di Diossina nel 2007) è considerato nella norma con un monitoraggio minimo di 6-8 ore per 3 o 4 volte in un anno (ogni 3-4 mesi)⁴⁶.

Nei complessi intrecci di natura politico-amministrativa tra assetti proprietari, organismi di gestione ed Enti di controllo possono ravvisarsi, talora, conflitti di interessi. Anche i Relatori Scientifici che hanno ispirato i legislatori nell'emanare leggi e regolamenti non sempre sono risultati estranei a conflitti di interesse^{47,48}. In questo quadro di norme, che mostrano diversi talloni d'Achille nella loro efficacia attuativa e che dovrebbero avere come primo ed indiscusso obiettivo la tutela della salute, poco si è detto della centralità del ruolo del Medico e dell'Oncologo in particolare. Se giudichiamo che vi siano dati potenzialmente preoccupanti nel rapporto fra Ambiente e Tumori, se riteniamo che le norme e le leggi che tutelano la salute soprattutto delle nuove generazioni possano avere dei punti che necessitano di continue verifiche e monitoraggi, dobbiamo pensare che gli Oncologi si debbano riappropriare del loro ruolo, soprattutto in materia di Prevenzione Primaria. Non ci si può ritenere soddisfatti dei risultati, talora anche brillanti, ottenuti dalle terapie e dalla diagnosi precoce, quando l'incidenza

di gran parte dei tumori continua ad aumentare⁴⁹. Occorre aprire un dibattito sul possibile impatto di cause ambientali su questo fenomeno. Gli Oncologi, che vivono l'esperienza diretta dell'impatto di sofferenza sulla popolazione, devono avere la competenza scientifica ed il dovere etico di influenzare ed indirizzare il legislatore. Lo possono fare soprattutto dimostrando una chiara libertà intellettuale ed una mente senza pregiudizi o interessi, come deve essere nell'ambito di una Associazione Nazionale indenne da conflitti e rispettosa del Principio di Precauzione. Tale principio, emanato nell'art.15 della Dichiarazione di RIO nel giugno 1992 e ratificato dall'Unione Europea afferma: **“Quando una attività crea possibilità di fare male alla salute o all'ambiente, misure precauzionali dovrebbero essere prese, anche se alcune relazioni di causa-effetto non sono stabilite con certezza dalla scienza”**⁵⁰. Sull'argomento esiste un voluminoso documento Europeo del WHO del 2004 dal titolo *The precautionary principle: protecting public health, the environment and the future of our children*, consultabile sul sito: publicationrequests@euro.who.int, che precisa come il “Principio di Precauzione” non sia sinonimo di “Prevenzione”: quest'ultima riguarda ciò che è noto come rischio, la Precauzione riguarda ciò che è ancora incerto ed è un possibile rischio o pericolo. Applicare il Principio di Precauzione significa fare azioni per evitare possibili pericoli ... anche se non c'è ancora una sicura evidenza scientifica che provi l'esistenza di un nesso causale fra la fonte del pericolo ed i suoi effetti (even where there is no scientific evidence to prove a causal link between emissions and effects). Gli uomini di Scienza devono considerare, infine, che il *“Principio di Precauzione” incoraggia la ricerca, l'innovazione e le modalità interdisciplinari di risolvere i problemi. È come una guida che considera gli effetti delle attività umane, provvedendo un piano per proteggere anziani, giovani ed altre specie viventi sostenendo la vita in questo momento ed i sistemi ecologici per le future generazioni*⁵¹.

LIMITI DI LEGGE E TUTELA DELLA SALUTE
Principio di Precauzione

BIBLIOGRAFIA

1. Zapponi GA: Carcinogenic risk assessment: some points of interest for a discussion. *Folia Histochem Cytobiol.* 2001;39 Suppl 2:12-6. Review
2. Zapponi GA, Loizzo A, Valente P. : Carcinogenic risk assessment: some comparisons between risk estimates derived from human and animal data. *Exp Pathol.* 1989;37(1-4):210-8
3. Tomatis L. : The IARC monographs program: changing attitudes towards public health. *Int J Occup Environ Health.*;8(2):144-52. 2002
4. Butterworth BE. A classification framework and practical guidance for establishing a mode of action for chemical carcinogens. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2006 Jun;45(1):9-23
5. Tomatis L. : Inequalities in cancer risks. *Semin Oncol.*;28(2):207-9. 2001
6. Rouhi A, Mager DL, Humphries RK, Kuchenbauer F; MiRNAs, epigenetics, and cancer. *Mamm Genome* (2008) 19:517–525
7. C. Sonnenschein, A.M. Soto “Theories of carcinogenesis: an emerging perspective” *Seminars in Cancer Biology* 18: 372-377; 2008
8. Tomatis L, Narod S, Yamasaki H.: Transgeneration transmission of carcinogenic risk. *Carcinogenesis.*;13(2):145-51. Review. 1992
9. Turusov VS, Tomatis L. Transplacental and transgenerational carcinogenesis *Arkh Patol.* 59(5):7-12. Review. 1997
10. A.M. Soto “Does breast cancer start in the womb? *Basic&Clinical Pharmacology&Toxicology* 102; 125-133; 2008
11. Pacchierotti F, et al; Evaluation of aneugenic effects of bisphenol A in somatic and germ cells of the mouse. *Mutat Res.* 12;651(1-2):64-70. 2008
12. Robaire B. “Is it my grandparents' fault?” *Nat Med.* Nov;14(11):1186-7; 2008
13. Champagne FA. Epigenetic mechanisms and the transgenerational effects of maternal care *Frontiers in Neuroendocrinology* 29 (2008) 386–397
14. Edler L., Poirier K., Dourson M., Kleiner J., Mileson B., Nordmann H., Renwick A., Slob W, Walton K., Würtzen G. Mathematical modelling and quantitative methods. *Food and Chemical Toxicology*, 40, 2-3: 283-326; 2002
15. Comba P, Martuzzi M, Botti C. The precautionary principle in decision-making: the ethical values” In.”The precautionary principle: protecting public health, the environment and the future of our children” Ed M Martuzzi and JA. Tickner ISBN 92 890 1098 3 pp: 85-92; World Health Organization 2004 publicationrequests@euro.who.int
16. Huff J. Chemicals studied and evaluated in long-term carcinogenesis bioassays by both the Ramazzini Foundation and the National Toxicology Program: in tribute to Cesare Maltoni and David Rall. *Ann N Y Acad Sci.* 2002 Dec;982:208-30

LIMITI DI LEGGE E TUTELA DELLA SALUTE
Principio di Precauzione

17. Soffritti M, Belpoggi F, Lambertin L, Lauriola M, Padovani M, Maltoni C. Results of long-term experimental studies on the carcinogenicity of formaldehyde and acetaldehyde in rats. *Ann N Y Acad Sci.* 2002 Dec;982:87-105
18. Maronpot RR, Sills RC, Johnson GA. Applications of magnetic resonance microscopy. *Toxicol Pathol.* 2004 Jul-Aug;32 Suppl 2:42-8. Review
19. Huff J. Long-term chemical carcinogenesis bioassays predict human cancer hazards. Issues, controversies, and uncertainties. *Ann N Y Acad Sci.* 1999;895:56-79
20. Soffritti M, Belpoggi F, Degli Esposti D, Lambertini L. Results of a long-term carcinogenicity bioassay on Sprague-Dawley rats exposed to sodium arsenite administered in drinking water. *Ann N Y Acad Sci.* 2006 Sep;1076:578-91
21. Huff J, Jacobson MF, Davis DL. The limits of two-year bioassay exposure regimens for identifying chemical carcinogens. *Environ Health Perspect.* 2008 Nov;116(11):1439-42. Epub 2008 Jun 30
22. Beretta L. Comparative analysis of the liver and plasma proteomes as a novel and powerful strategy for hepatocellular carcinoma biomarker discovery. *Cancer Lett.* 2009 Dec 1;286(1):134-9. Epub 2009 Feb 15. Review
23. Culhane AC, Howlin J. Molecular profiling of breast cancer: transcriptomic studies and beyond. *Cell Mol Life Sci.* 2007 Dec;64(24):3185-200. Review
24. Ocak S, Sos ML, Thomas RK, Massion PP. High-throughput molecular analysis in lung cancer: insights into biology and potential clinical applications. *Eur Respir J.* 2009 Aug;34(2):489-506. Review
25. Pei Y, Zhang T, Renault V, Zhang X. An overview of hepatocellular carcinoma study by omics-based methods. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai).* 2009 Jan;41(1):1-15
26. Sansone SA, Morrison N, Rocca-Serra P, Fostel J. Standardization Initiatives in the (eco)toxicogenomics domain: a review. *Comp Funct Genomics.* 2004;5(8):633-41
27. Holmes C, McDonald F, Jones M, Ozdemir V, Graham JE. Standardization and omics science: technical and social dimensions are inseparable and demand symmetrical study. *OMICS.* 2010 Jun;14(3):327-32. Review
28. Suter W. Predictive value of in vitro safety studies. *Curr Opin Chem Biol.* 2006 Aug;10(4):362-6. Epub 2006 Jul 3. Review
29. Waters M, Yauk C. Consensus recommendations to promote and advance predictive systems toxicology and toxicogenomics. *Environ Mol Mutagen.* 2007 Jun;48(5):400-3
30. U.S. EPA. Use of the Benchmark Dose Approach in Health Risk Assessment. U.S. Environmental Protection Agency, Risk Assessment Forum, Washington, DC, EPA/630/R-94/007, 1995
31. Kuljus K, von Rosen D, Sand S, Victorin K. Comparing experimental designs for benchmark dose calculations for continuous endpoints. *Toxicology Letters,* 164, Suppl 1, S71; 2006

LIMITI DI LEGGE E TUTELA DELLA SALUTE
Principio di Precauzione

32. Gepharta L. A., Salminen W. F., Nicolich M. J. and Pelekisa M. Evaluation of Subchronic Toxicity Data Using the Benchmark Dose Approach. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* ; 33, 1, 37-59; 2001
33. Tomatis L, Huff J, Hertz-Picciotto I, Sandler DP, Bucher J, Boffetta P, Axelson O, Blair A, Taylor J, Stayner L, Barrett JC. Avoided and avoidable risks of cancer. *Carcinogenesis*.;18(1):97-105. Review. 1997
34. LaDou J. The role of multinational corporations in providing occupational health and safety in developing countries. *Int Arch Occup Environ Health*.;68(6):363-6. 1996
35. Harris LV, Kahwa IA. Asbestos: old foe in 21st century developing countries *Sci Total Environ*. 20;307(1-3):1-9. 2003
36. LaDou J. The asbestos cancer epidemic. *Environ Health Perspect*.;112(3):285-90. 2004
37. Tomatis L. Asbestos and international organizations. *Environ Health Perspect*.;112(6):A336-7. 2004
38. Richard A. "Food Safety Regulation: Reforming the Delaney Clause" in *Annual Review of Public Health*, , 18:313-40. 1997
39. Millstone E, Brunner E, Mayer S. : Beyond 'substantial equivalence'. *Nature*. 7;401(6753):525-6. 1999
40. Brunner E, Millstone E. : Health risks of genetically modified foods. *Lancet*. 3;354(9172):71. 1999
41. Axelson O, Balbus JM, Cohen G, Davis D, Donnay A, Doolittle R, Duran BM, Egilman D, Epstein SS, Goldman L, Grandjean P, Hansen ES, Heltne P, Huff J, Infante P, Jacobson MF, Joshi TK, LaDou J, Landrigan PJ, Lee PR, Lockwood AH, MacGregor G, Melnick R, Messing K, Needleman H, Ozonoff D, Ravanesi B, Richter ED, Sass J, Schubert D, Suzuki D, Teitelbaum D, Temple NJ, Terracini B, Thompson A, Tickner J, Tomatis L, Upton AC, Wh-yatt RM, Wigmore D, Wilson T, Wing SB, Sharpe VA. : Re: *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. *Int J Occup Environ Health*.;9(4):386-9; 2003
42. US Environmental Protection Agency. Health Assessment Document for 2,3,7,8 – tetrachlorodibenzo-p-dioxin and Related Compounds, Volumes 1-3, Review Draft. Washington DC:US EPA Office of Research and Development (EPA/600/BP-92-001),1994
43. Schecter A, Startin J, Wright C et al. Congener-specific levels of dioxins and dibenzofurans in US food and estimated daily dioxin toxic equivalent intake. *Env Health Perspect*; 102: 962-966; 1994
44. Schecter A, Gasiewicz T. Health hazard assessment of chlorinated dioxins and dibenzofurans contained in human milk. *Chemosphere*; 16:2147-54; 1987
45. Schecter A, Birnbaum L, Ryan JJ, Constable JD. Dioxins: an overview. *Environ Res*.;101(3):419-28. Review. 2006
46. Viviano G, Settimo G, De Stefanis P, Marsili G. "Municipal Solid Waste Incineration: the Italian Situation" Scientific Symposium. International Meeting on health and environment: challenges for the future. Istituto Superiore di Sanità. Rome, December 9-11: Abstr.09/C12 pag 146, 2009

LIMITI DI LEGGE E TUTELA DELLA SALUTE
Principio di Precauzione

47. Millstone E, Brunner E, White I. : Plagiarism or protecting public health? *Nature*. 20;371(6499):647-8. 1994
48. Epstein SS; “The politics of cancer” *JAMA*; 26;284(4):442 ; 2000
49. Irigary I. et al. Lifestyle-related factors and environmental agents causing cancer: an overview *Biomedicine & Pharmacotherapy* 61; 640-658; 2007
50. Zapponi GA, Marcello I, Carere A: Prevention, ethics and science: lessons from Lorenzo Tomatis. *Ann Ist Super Sanita.*;44(1):8-12. 2008
51. Stirling A. Tickner J A. Implementing precaution: assessment and application tools for health and environmental decision-making” In.”The precautionary principle: protecting public health, the environment and the future of our children” Ed. M Martuzzi and J A. Tickner ISBN 92 890 1098 3 pp: 181-208; World Health Organization 2004
publicationrequests@euro.who.int

COMMENTARY

Ambiente e tumori: sanità pubblica, ricerca scientifica, comunicazione

Pietro Comba*

I contributi pubblicati in questo Rapporto hanno la finalità di fornire un quadro delle conoscenze, e un aggiornamento su una serie di questioni tuttora oggetto di dibattito nella comunità scientifica, in materia di cancerogenesi ambientale. Nel promuovere questo Rapporto, come spiegato nella prefazione e nelle conclusioni, l'AIOM ha inteso mettere in evidenza il ruolo e la responsabilità dell'oncologo nella prevenzione, oltre che nella diagnosi e terapia, della patologia neoplastica.

Il quadro delle nostre conoscenze sulla relazione fra ambiente e tumori, come quello, più generale, relativo alla relazione fra ambiente e salute, è caratterizzato da un gradiente di persuasività scientifica che comprende conoscenze certe e conoscenze associate a livelli diversi di incertezza (Prüss-Üstün & Corvalán 2006, Rom & Markowitz 2007, Saracci & Vineis 2007). I tumori, come la massima parte delle malattie, presentano un'eziologia multifattoriale, ed i casi attribuibili ad una causa ambientale sono clinicamente indistinguibili da quelli ascrivibili ad altri agenti causali. L'inquinamento ambientale agisce accrescendo, in determinati contesti, l'incidenza di neoplasie che sono comunque riscontrabili nella popolazione generale. Di qui la necessità di produrre stime del "carico ambientale di malattia" (*environmental burden of disease*) fondate su validi studi epidemiologici. Questo significa, in particolare, adottare protocolli caratterizzati da adeguate procedure di stima dell'esposizione (Armstrong et al 1992, Steenland & Savitz 1997, WHO 2000).

La valutazione dei nessi causali fra ambiente e tumori a partire dalla revisione delle evidenze scientifiche disponibili, è un processo che richiede un approccio multidisciplinare fondato sulle nozioni di qualità del dato e validità dello studio. Renzo Tomatis, ideando il programma delle Monografie IARC, ha dato il contributo più importante a questa attività a livello internazionale, e tuttora le Monografie IARC costituiscono il *gold standard* della valutazione del rischio cancerogeno (vedi per una trattazione esaustiva il sito www.iarc.fr). Un'applicazione delle procedure di valutazione dell'evidenza scientifica al rischio cancerogeno associato alla residenza nei siti inquinati è stata recente-

mente effettuata dai ricercatori dello Studio Epidemiologico Nazionale dei Territori e degli Insediamenti Esposti a Rischio da Inquinamento (Progetto SENTIERI), svolto nell'ambito del Programma Strategico Ambiente e Salute (Pirastu et al. 2010) Rinviano alla fonte citata per una trattazione sistematica, interessa in questa sede osservare che la classificazione adottata prevede una gerarchia delle fonti bibliografiche utilizzate, in funzione del grado di consenso interno alla comunità scientifica che esse esprimono: dalle fonti primarie, come manuali, testi di riferimento, Monografie IARC e altri rapporti di istituzioni internazionali e nazionali, alle meta-analisi quantitative, revisioni della letteratura, studi multicentrici, singole indagini. Questa analisi mostra, ad esempio, che vi è vi è un'*evidenza limitata* di rischio di cancro polmonare per chi risiede in prossimità di stabilimenti petrolchimici, raffinerie, centrali termoelettriche e siti contaminati con amianto, mentre, in questi ultimi, vi è un'*evidenza sufficiente* di rischio per il mesotelioma pleurico. Vi è inoltre un'*evidenza limitata* per i tumori dello stomaco e del colon-retto in prossimità degli impianti chimici, e per i siti con presenza di inceneritori c'è *evidenza limitata* di rischio per tumori gastrici, epatici, polmonari, sarcomi dei tessuti molli, neoplasie linfomopoietiche e, in particolare, linfomi non Hodgkin. A fronte di questo quadro, tuttora caratterizzato da elevati livelli di incertezza, vi è *evidenza sufficiente* per quanto riguarda l'inquinamento atmosferico rispetto al tumore polmonare, e *evidenza limitata* per il mesotelioma pleurico. Un gran numero di associazioni sono tuttora categorizzate come *evidenza inadeguata*.

In questo ambito, il presente Rapporto fornisce una serie di contributi interessanti su una serie di temi attualmente oggetto di dibattito e in merito ad alcuni dei quali sono presenti nella comunità scientifica posizioni differenziate. Vanno a questo proposito in particolare citate la critica ai paradigmi oggi dominanti in cancerogenesi e in epidemiologia dei tumori, rispetto ai quali in alcuni dei contributi qui presentati si propongono paradigmi alternativi fondati sull'attribuzione di un maggior peso ai meccanismi epigenetici, e sull'adozione della nozione della *pandemia di cancro* di cui è stata ipotizzata l'insor-

* Direttore, reparto di Epidemiologia Ambientale - Dipartimento Ambiente e connessa Prevenzione Primaria - Istituto Superiore di Sanità, Roma

genza, soprattutto in età pediatrica, in relazione all'aumento del *carico chimico globale*.

Alla luce di quanto detto, una questione richiede di essere esaminata con particolare attenzione. Nel fornire argomentazioni a sostegno dell'ipotesi della pandemia di cancro spiegata dall'incremento del carico chimico globale, in qualche passaggio del Rapporto gli autori tendono a ridimensionare il contributo all'eziologia dei tumori dovuto alla dieta e al consumo di alcool. Su questo punto, a giudizio di chi scrive, è, al contrario, necessario *integrare*, non *contrapporre*, il ruolo dei diversi fattori di rischio e di protezione. Un recente articolo di Franco Berrino (2010) sull'evoluzione dell'epidemiologia nutrizionale, ad esempio, illustra molto bene sia una serie di specifiche relazioni causa-effetto (rischio da ingestione di carni rosse e ruolo protettivo delle vitamine antiossidanti per il cancro gastrico e il cancro del colon, protezione da fibre vegetali per il cancro del colon, protezione da verdura e frutta per il cancro del polmone e delle prime vie aerodigestive, rischio da consumo di bevande alcoliche per il cancro della mammella e rischio da latticini per il cancro della prostata), sia soprattutto le motivazioni a sostegno di un approccio sistemico che consideri il beneficio dell'adozione di stili alimentari complessivi come quelli riconducibili alla dieta mediterranea e alla cucina macrobiotica, rispetto al modello "occidentale" oggi dominante a causa del peso dell'industria agro-alimentare. Le indicazioni preventive che si possono trarre da questo corpo di conoscenze sono comunque chiaramente illustrate nel capitolo di questo Rapporto dedicato alle linee guida su alimentazione e tumori.

Fra gli spunti di interesse del presente Rapporto vi è sicuramente l'ampia sezione dedicata alla cancerogenesi da agenti fisici: radiazioni ionizzanti, radiazione ultravioletta, visibile, infrarossa e laser. Molte questioni attualmente dibattute, dalla pericolosità delle centrali nucleari, a quella delle lampade abbronzanti dei centri estetici o dell'esposizione a raggi cosmici per il personale aeronavigante, trovano in questi capitoli una trattazione articolata che evidenzia anche quelli che oggi appaiono essere i principali debiti conoscitivi da colmare.

Questa sezione non comprende la trattazione del rischio

cancerogeno di due ulteriori agenti fisici, i campi magnetici a 50 Hz generati da linee e apparecchiature elettriche, e i campi elettromagnetici a radiofrequenza generati dai sistemi di telecomunicazione, compresa la telefonia cellulare. Si tratta di temi complessi, sui quali sono state effettuate molte ricerche negli scorsi decenni senza giungere a conclusioni certe. I campi a 50 Hz sono oggi categorizzati come possibilmente cancerogeni sulla base di una valutazione di *limitata evidenza* relativa alla relazione con la leucemia infantile (IARC 2002, WHO 2007). Secondo diversi autori, si potrebbe conseguire un significativo avanzamento delle conoscenze concentrando i nuovi studi sulle fasce di popolazione esposte a livelli di induzione magnetica superiori a quelli che si rilevano comunemente in ambiente urbano, in altre parole concentrandosi su gruppi di abitazioni così vicine agli elettrodotti da avere livelli di esposizione dell'ordine delle unità di microtesla (Comba & Fazzo 2009). Per quanto riguarda i campi elettromagnetici a radiofrequenze, è prevista per il 2011 l'uscita di una Monografia IARC; a valle di tale pubblicazione sarà opportuno avviare una riflessione a livello nazionale sulle implicazioni delle valutazioni IARC per le iniziative da intraprendere e le ricerche da sviluppare.

Come è stato detto in precedenza, infatti, un filo conduttore della riflessione sulla cancerogenesi ambientale è il passaggio dalla ricerca alla sanità pubblica, in altre parole dalla conoscenza all'azione. Questo tema interessa *trasversalmente* tutti i capitoli del Rapporto, e viene sviluppato in particolare nella parte conclusiva relativa ai limiti della normativa attuale e alla necessità di un approccio precauzionale. Si delinea così un approccio complessivo ai temi trattati, che coniuga la necessità anche deontologica per l'oncologo di perseguire con determinazione tutte le misure preventive di provata efficacia, anche al fine di un utilizzo ottimale delle risorse disponibili, con l'istanza di guardare anche più lontano, con la *visione anticipatrice* che è alla base del *Vorsorgeprinzip* tedesco, da cui deriva appunto il nostro principio di precauzione.

Una chiara esplicitazione dei termini della questione, e, soprattutto, della sussistenza di *diversi livelli di questa riflessione*, può contribuire alla riduzione della divaricazione delle posizioni su una serie di problemi, nonché alla costruzione di un linguaggio condiviso tra quanti si occu-

COMMENTARY

Ambiente e tumori: sanità pubblica, ricerca scientifica, comunicazione

pano di questi temi, anche in vista di un più consapevole e maturo processo di comunicazione con i non addetti ai lavori, con il pubblico in generale, con le popolazioni che esperiscono particolari livelli di esposizioni ad agenti cancerogeni, con gli amministratori locali, con i decisori politici, con i *media*.

Il presente Rapporto, in questo contesto, può contribuire

allo sviluppo di una riflessione sui temi della prevenzione all'interno della comunità scientifica degli oncologi italiani, ma anche a potenziare sinergie con altre comunità scientifiche (gli epidemiologi, gli operatori della prevenzione) e con una rete di istituzioni pubbliche, associazioni ed altre espressioni della società civile che quotidianamente si misurano con questi temi.

BIBLIOGRAFIA

1. Armstrong BK, White E, Saracci R. Principles of exposure measurement in epidemiology. Oxford, New York, Tokio: Oxford University Press; 1992
2. Comba P, Fazzo L. Commentary. Health effects of magnetic fields generated from power lines: new clues for an old puzzle. *Ann Ist Super Sanità* 2009;45:233-237
3. Berrino F. L'evoluzione dell'epidemiologia nutrizionale in Europa. *Epidemiologia & Prevenzione* 2010;34 (5-6):15-16
4. International Agency for Research on Cancer. (IARC). Non-ionizing radiation. Part I. static and extremely low-frequency (ELF) electric and magnetic fields. Lyon: WHO; 2002. (Monographs on the evaluation of carcinogenic risk to humans, 80)
5. Pirastu R, Ancona C, Iavarone I, et al. Studio Epidemiologico Nazionale dei Territori e degli Insediamenti Esposti a Rischio da Inquinamento: SENTIERI: valutazione della evidenza epidemiologica. *Epidemiologia & Prevenzione* 2010;34(5-6):1-96 [suppl. 3]
6. Prüss-Üstün A, Corvalán C. Preventing disease through healthy environments. WHO 2006
7. Rom WN, Markowitz S. (Eds). Environmental and occupational medicine. 4th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins 2007
8. Saracci R, Vineis P. Disease proportion attributable to environment. *Environmental Health* 2007; 6(38):1-4
9. Steenland K, Savitz DA (Eds) Topics in environmental epidemiology. New York, Oxford: Oxford University Press; 1997
10. World Health Organization. Human exposure assessment. Environmental health Criteria 214. Geneva: WHO; 2000
11. World Health Organization. Extremely low frequency fields. Geneva; WHO; 2007. (Environ Health Criteria n.238)

CONCLUSIONI

Conclusioni

Ruggero Ridolfi*, Giuseppe Comella*

Negli ultimi decenni, l'attività e l'attenzione degli Oncologi Medici, non solo in Italia, è stata rivolta soprattutto alla Diagnosi Precoce ed alla Cura del cancro piuttosto che alla sua Prevenzione Primaria. Sicuramente sono stati raggiunti apprezzabili risultati e veri e propri successi in termini di aumento di sopravvivenza e qualità di vita dei pazienti, grazie alle terapie integrate, agli screening ed alle diagnosi sempre più precoci. Nel Rapporto annuale del Ministero della Salute Italiano del 15 Dicembre 2009 si legge: "Nell'ultimo decennio la mortalità per cancro è diminuita, grazie soprattutto alla migliore sopravvivenza dei malati. Alla fine degli anni '70 la sopravvivenza a 5 anni dalla diagnosi di cancro era del 33% ed è salita al 47% nei primi anni '90". Lo stesso Rapporto continua, poi, descrivendo l'incidenza: "Complessivamente l'incidenza dei tumori nella popolazione italiana è ancora in aumento, soprattutto, ma non esclusivamente per la proporzione crescente di anziani, i quali presentano un maggior rischio di sviluppare patologie tumorali".

Le maggiori Associazioni Anticancro del mondo e numerosi Governi Occidentali avevano dichiarato enfaticamente 40-50 anni fa una "Guerra contro il Cancro" promettendo la vittoria entro l'inizio del nuovo millennio. Purtroppo, la triste realtà è che quella guerra la stiamo perdendo! Stiamo registrando, infatti, un costante aumento dell'incidenza di una gran parte dei tumori, che coinvolge fasce di età sempre più basse, con un incremento di malattie emolinfoproliferative nei giovani e, proprio in Italia, un intollerabile aumento del 2% annuo dei tumori infantili². Nell'ultimo aggiornamento riferito al periodo 2003-2005 per la popolazione controllata dall'AIRTUM si segnala un incremento complessivo del 10% circa, riguardo alle incidenze di varie neoplasie: testa-collo, esofago, linfomi, rene, colon-retto, melanoma, testicolo, prostata, tiroide, corpo dell'utero e neoplasie polmonari per le sole donne³. Uno studio riferito al periodo 2000-2005, che riguarda il Carcinoma della Mammella segnala che vi è stato un incremento del 13% circa riferito a tutte le fasce di età e se si considerano soltanto le donne in premenopausa tale incremento risulta essere del 28% circa⁴. Essendo stato raccolto dai certificati di dimissione ospedaliera, tale dato

appare forse sovrastimato rispetto ai dati AIRTUM, ma anche il report di quest'ultima fonte denuncia un aumento dell'1% annuo dell'incidenza di carcinoma mammario nelle donne di età da zero a 44 anni, in Italia, per il periodo 1998-2005 per un aumento complessivo del 7%³.

Un recente studio olandese ci dice che l'aspettativa di vita del 40% delle donne con cancro mammario diagnosticato con screening è analogo a quello della popolazione di riferimento⁵. Questo dato appare, tuttavia, molto lontano rispetto alle nostre aspettative di vincere la Guerra contro il Cancro, perché dobbiamo dedurre che l'altro 60% delle donne diagnosticate con screening ha avuto probabilmente una sopravvivenza minore e soprattutto perché è sotto gli occhi di tutti, Oncologi e non, che il "vissuto" e la "serenità di vita" delle persone colpite da un tumore sono ben diversi da quelli della popolazione "sana" di riferimento.

I vecchi dati epidemiologici di Doll e Peto pubblicati nel 1981, riguardanti studi condotti negli anni 60-70 e secondo cui solo un 2% dei tumori è attribuibile a cause ambientali appaiono obsoleti ed ormai inadatti a chiarire le cause dell'incremento di incidenza tumorale nelle fasce di età più giovani⁶. Ormai diversi Autori stanno analizzando come nell'Ambiente ci debbano essere ben altre cause a determinare questo fenomeno che non può essere ricondotto solo all'invecchiamento della popolazione o agli stili di vita^{7,8}.

Negli ultimi due secoli, ma soprattutto negli ultimi 50 anni sono state introdotte nell'ambiente una miriade di sostanze di ogni tipo e di nuove molecole, a cui si aggiungono una quantità impressionante di emissioni di radiazioni o radiofrequenze nell'etere: tutto questo inevitabilmente interferisce con il nostro organismo e può condizionarne il naturale equilibrio. Esistono numerosi e consistenti indizi che fanno supporre un rapporto molto stretto fra l'aumento di incidenza di molte forme tumorali e l'ambiente che ci sta circondando^{9,10}. L'Oncologo Medico deve entrare a pieno titolo nella ricerca di questo rapporto: lo impongono il Codice Deontologico e quell'attenzione all'Etica oggi invocata da più parti di fronte al degrado dell'Ambiente ed al fallimento della Politica che ha collocato al primo posto per le sue scelte l'Economia ed il Business, invece dell'Uomo e il suo Habitat.

* *Ruggero Ridolfi* - ISDE - Forlì; Immunotherapy Unit - Istituto Scientifico Romagnolo per lo Studio e la Cura dei Tumori (IRST), V Maroncelli 40, 47014 Meldola (Forlì) - Italy - Tel. 0543 739261 - Fax 0543 739249 - e-mail: r.ridolfi@irst.emr.it; ruggero.ridolfi@virgilio.it

* *Giuseppe Comella* - Primario Emerito Istituto Nazionale Tumori di Napoli; Referente ISDE - Napoli - e-mail: giuseppe.comella@libero.it - Tel. 081 5903762

CONCLUSIONI

L'European Environment Agency che ha sede a Copenhagen ha pubblicato nel Gennaio 2002 un documento in cui vengono riportate le esperienze di ben 12 casi "storici" in cui precoci segnali di allarme, spesso colpevolmente sottovalutati e misconosciuti per anni, avrebbero potuto salvare migliaia di vite umane dalla morte e da malattie gravissime, prime fra tutte il cancro¹¹. Le prime pubblicazioni che riguardano la pericolosità dell'amianto risalgono al 1898, le leggi che lo hanno messo al bando sono state emesse dopo un secolo e tuttora attendiamo il picco di mortalità da amianto, previsto nel prossimo decennio. Oltre alla "lezione" dell'asbesto, sono riportate nel documento altre tragiche esperienze, legate alle radiazioni ed all'inquinamento. Emblematico è il caso del benzene: il primo report di induzione di Leucemia è del 1897, le prime decisioni della Suprema Corte Americana in merito sono del 1980. Il Dr John Snow nel 1854 raccomandò la chiusura dell'unica fontana che riforniva d'acqua uno dei più popolosi quartieri di Londra, avendo notato che molto probabilmente quell'acqua era portatrice del colera che infuriava in città da anni. Quante morti avrà evitato? E quante ire si sarà attirato da parte della popolazione ignara che si vedeva privata dell'approvvigionamento d'acqua? Il vibrione del colera fu scoperto 30 anni più tardi da Koch, ma quell'osservazione e quell'intervento che rispondeva già allora al Principio di Precauzione salvò da morte migliaia di Londinesi. La storia più recente della medicina o forse sarebbe meglio dire quella dell'inquinamento, ci racconta di storie secondo le quali i produttori di sostanze nocive o tossiche hanno continuato a spandere per anni i propri prodotti aggirando in vario modo le norme ed i controlli, sostenendo di volta in volta che la nuova produzione non era dannosa o che lo era molto meno della precedente: è già successo, per gli erbicidi e per le sigarette light... salvo scoprire poi, dopo anni, che la tossicità era di fatto sostanzialmente immutata¹².

L'Italia non è immune da esempi altrettanto tragici proprio in relazione a condizioni giunte alla ribalta della cronaca recente: uno studio commissionato dalla Protezione Civile a cui hanno partecipato esponenti della Organizza-

zione Mondiale della Sanità^(*) ha rilevato una correlazione statisticamente significativa fra inquinamento ambientale e tumori e malformazioni congenite nella provincia di Napoli e Caserta. Sono stati evidenziati eccessi significativi della mortalità per tumore del polmone, fegato, stomaco, rene e vescica e di prevalenza delle malformazioni congenite totali, degli arti, del sistema cardiovascolare e dell'apparato urogenitale nei comuni delle due province in cui sono più numerosi i siti di smaltimento illegale dei rifiuti tossici¹³.

Le "Lezioni" del passato continuano ad essere inascoltate e tuttora la discussione sul rapporto fra Ambiente e Tumori sembra essere un tasto dolente che tocca inevitabilmente il ruolo dell'Informazione, nel delicato equilibrio fra allarmismo e disinformazione. Il "Progetto Ambiente e Tumori" AIOM, con la pubblicazione del presente documento, è voluto entrare nel merito di questo problema. Si è cercato di valutare e di soppesare la grande mole di informazioni che oggi si possono avere sulle tante problematiche che riguardano l'Ambiente e si è cercato di riportare i dati più attendibili di correlazione con la possibile insorgenza di malattie ed in particolare di neoplasie. Sono state scelte e trattate alcune tematiche, apparse più meritevoli di interesse, con lo scopo di offrire ai Colleghi dell'Oncologia Italiana uno spaccato di condizioni e di rilevamenti riguardanti l'Ambiente in cui viviamo e si sono aggiunte considerazioni che vogliono andare ben oltre rispetto alle aride considerazioni numeriche dell'Epidemiologia. Si sono, pertanto, inseriti nel documento articoli che riguardano anche l'epigenetica, la biologia, l'immunosorveglianza e le più recenti ipotesi e cognizioni che riguardano la cancerogenesi. In particolare è stato posto in risalto come si stiano trovando riscontri preclinici numerosi e preoccupanti circa le ipotesi di cancerogenesi transgenerazionale, già intraviste quasi profeticamente da un grande medico italiano scomparso pochi anni fa, Lorenzo Tomatis, per anni Direttore della IARC di Lione¹⁴. Oltre alle evidenze di trasmissione transplacentare del rischio cancerogeno, si hanno evidenze, in numerosi animali da esperimento, di

(*) Centro Europeo Ambiente e Salute, Istituto Superiore della Sanità (Dipartimento Ambiente e Connessa Prevenzione Primaria), Consiglio Nazionale delle Ricerche (Istituto Fisiologia Clinica), Osservatorio Epidemiologico della Regione Campania ed Agenzia Regionale Protezione Ambiente della Campania. Rapporto Ministero Salute; 15 dicembre 2009

trasmissione del rischio anche tramite i gameti maschili e femminili fino a 3-4 generazioni successive¹⁵⁻¹⁷.

Il presente documento vuole essere uno stimolo per l'Oncologo a riprendersi il ruolo dimenticato di "Comandante in Capo" della battaglia contro il cancro, non solo nella pur lodevole cura delle "ferite", ma per la vera lotta alle cause, con l'obbiettivo di invertire la tendenza all'aumento dell'incidenza, perchè sempre meno persone si ammalino e soprattutto perchè le nuove generazioni non paghino il conto pesantissimo della nostra incuria e della nostra insufficiente Prevenzione Primaria.

Il "Principio di Precauzione" sancito dall'art 15 della Dichiarazione di RIO (giugno 1992) e successivamente ratificato dall'Unione Europea recita: *"Quando una attività crea possibilità di fare male alla salute o all'ambiente, misure precauzionali dovrebbero essere prese, anche se alcune relazioni di causa-effetto non sono stabilite dalla scienza"*. Il documento Europeo del WHO del 2004 dal titolo "The precautionary principle: protecting public health, the environment and the future of our children", consultabile sul sito: publicationrequests@euro.who.int, precisa come il "Principio di Precauzione" non sia sinonimo di "Prevenzione": quest'ultima riguarda ciò che è noto come rischio, la Precauzione riguarda ciò che è ancora incerto ed è un possibile rischio o pericolo¹⁸. Ne consegue il "Principio di Responsabilità" ben descritto da Lorenzo Tomatis: *"Adottare questi due principi significa anche: - accettare il dovere di informare, - impedire l'occultamento di informazioni su possibili rischi..."*¹⁹.

Il Progetto "Ambiente e Tumori" promosso dall'AIOM si è posto l'obbiettivo di ricercare e valutare i fattori di rischio che, alterando gravemente l'ambiente in cui viviamo, possono determinare l'insorgenza di patologie

tumorali. In alcuni casi si è posto l'accento su aspetti di cancerogenesi ormai noti (come per l'amianto) o su recenti acquisizioni di correlazione causa effetto come per i "Lettoni Solari", ma più in generale, si è voluta porre attenzione a concetti quali la "valutazione del rischio" e la "definizione di soglia", da cui derivano le prescrizioni e le indicazioni di normative e leggi (spesso difformi ed eterogenee fra i vari Paesi). Il Prof Pietro Comba dell'Istituto Superiore di Sanità è stato incaricato dall'AIOM di revisionare l'intero documento ed ha offerto un prezioso contributo, tanto che gli è stato chiesto di redigere un Commentary pubblicato all'interno del documento stesso. Si è deciso di rimandare ad un successivo Progetto/ Documento, che ci si augura l'AIOM voglia promuovere, il controverso problema dei Campi Elettromagnetici, per la rapida evoluzione delle conoscenze e la complessa interpretazione dei dati pubblicati, che meritano sicuramente un dibattito a sé.

Questo Progetto "Ambiente e Tumori" vuole essere uno strumento di riflessione e, ci auguriamo, l'inizio di un più articolato, serio, prioritario e duraturo impegno Oncologico nel campo della Prevenzione Primaria. L'aumento di incidenza di diverse neoplasie giovanili ed in particolare dei tumori infantili è un segnale che fa pensare che la nostra generazione stia consegnando a quelle future un Ambiente gravemente ammalato. Riprendendo il documento WHO sul "Principio di Precauzione", gli uomini di Scienza devono considerare che tale Principio *"incoraggia la ricerca, l'innovazione e le modalità interdisciplinari di risolvere i problemi. È come una guida che considera gli effetti delle attività umane, provvedendo un piano per proteggere anziani, giovani ed altre specie viventi sostenendo la vita in questo momento ed i sistemi ecologici per le future generazioni"*¹⁸.

BIBLIOGRAFIA

1. Samuel S. Epstein, MD: Cancer-Gate: "How to Win the Losing Cancer War". Environmental & Occupational Medicine, School of Public Health, University of Illinois at Chicago; Chairman, Cancer Prevention Coalition; 2005
2. AIRTUM Working Group - Tumori infantili. Incidenza, sopravvivenza, andamenti temporali Epidemiologia & Prevenzione 2008; 32(3) Suppl 2: 1-112 2008

CONCLUSIONI

3. AIRTUM Working Group: "New incidence mortality data 2003-2205" *Epidemiol. E Prevenz.* 33 (Suppl 2), 2009
4. Piscitelli P, Santoriello A, Buonaguro FM, Di Maio M, Iolascon G, Gimigliano F, Marinelli A, Distante A, Serravezza G, Sordi E, Cagossi K, Artioli F, Santangelo M, Fucito A, Gimigliano R, Brandi ML, Crespi M, Giordano A; CROM; Human Health Foundation Study Group. Incidence of breast cancer in Italy: mastectomies and quadrantectomies performed between 2000 and 2005. *J Exp Clin Cancer Res.* 19;28:86; 2009
5. Otten JD, Broeders MJ, Den Heeten GJ, Holland R, Fracheboud J, De Koning HJ, Verbeek AL. Life expectancy of screen-detected invasive breast cancer patients compared with women invited to the Nijmegen screening program. *Cancer.* 116(3):586-591. 2009
6. Doll R, Peto R. The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today. *J Natl Cancer Inst.*;66(6):1191-308. Review. 1981
7. Belpomme D, Irigaray P, Sasco AJ, Newby JA, Howard V, Clapp R, Hardell L. The growing incidence of cancer: role of lifestyle and screening detection, *Int. J. of Oncology* 30:1037-1049, 2007
8. Irigary I, Newby JA, Clapp R, Hardell L, Howard V, Montagnier L, Epstein S, Belpomme D. Lifestyle-related factors and environmental agents causing cancer: an overview *Biomedicine & Pharmacotherapy* 61; 640-658; 2007
9. Danaei G, Vander Hoorn S, Lopez AD, Murray CJ, Ezzati M; Comparative Risk Assessment collaborating group (Cancers). Causes of cancer in the world: comparative risk assessment of nine behavioural and environmental risk factors. *Lancet*;366(9499):1784-93. 2005
10. Clapp RW, Jacobs MM, Loechler EL Environmental and occupational causes of cancer: new evidence 2005-2007. (Links Boston University School of Public Health, Boston, MA 02118, USA. richard.clapp@gmail.com) *Rev Environ Health.*;23(1):1-37; 2008
11. European Environment Agency. Late lessons from early warnings: the precautionary principle 1896-2000; <http://www.eea.eu.int>; 2002
12. Davis D. La storia segreta della guerra al cancro pag. 178; Ed Codice. 2008
13. Fazzo L, *Ann Ist Super Sanità* vol. 44, N°1:99-111; 2004
14. Tomatis L, Narod S, Yamasaki H.: Transgeneration transmission of carcinogenic risk. *Carcinogenesis.*;13(2):145-51. Review. 1992
15. C. Sonnenschein, A.M. Soto "Theories of carcinogenesis: an emerging perspective" *Seminars in Cancer Biology* 18: 372-377; 2008
16. A.M. Soto "Does breast cancer start in the womb? *Basic&Clinical Pharmacology&Toxicology* 102; 125-133; 2008
17. Robaire B. "Is it my grandparents' fault?" *Nat Med.* Nov;14(11):1186-7; 2008

CONCLUSIONI

18. Stirling A, Tickner J A. Implementing precaution: assessment and application tools for health and environmental decision-making” In. ”The precautionary principle: protecting public health, the environment and the future of our children” Ed. M Martuzzi and J A. Tickner ISBN 92 890 1098 3 pp: 181-208; World Health Organization 2004 publicationrequests@euro.who.int.
19. Tomatis L, Huff J. Evolution of cancer etiology and primary prevention. *Environ Health Perspect.*;109(10):A458-60. 2001



