

# Identificazione degli agenti cancerogeni e prevenzione primaria dei tumori

scritto da Lorenzo Tomatis | 1 Febbraio 2013



Lorenzo Tomatis, *International Society of Doctors for the Environment* (ISDE), 52100 Arezzo, Italy

*A Carpi, ogni anno si svolge un convegno, le Giornate Ramazziniane, dedicato al medico e scrittore Bernardino Ramazzini, nato in quella stessa città nel 1633. In tale occasione, su indicazione di un'accademia di esperti internazionali di scienze ambientali e medicina del lavoro, il sindaco consegna un premio a scienziati meritevoli, distintisi per aver portato importanti contributi in difesa della salute pubblica. Quella che segue è la trascrizione del discorso di ringraziamento tenuto da Lorenzo Tomatis, a cui il premio Ramazzini fu assegnato nel 2005.*

## Prologo

Nella sua introduzione al *De morbis artificum diatriba*, Bernardo Ramazzini spiega, con modestia, che quel libro gli era stato ispirato non dal desiderio di gloria ma dal senso del dovere; non aveva la pretesa di scrivere un testo di grande rilievo artistico, piuttosto voleva redigere un testo per il bene della comunità e dei lavoratori. Ramazzini è stato un esempio di come i principi della scienza, della giustizia e dell'equità sociale possano armoniosamente ed efficacemente coesistere nella professione medica svolta con competenza, sensibilità e impegno. Nella nostra società queste tre qualità raramente convergono insieme e dei tre principi, l'equità sociale è quello più consistentemente maltrattato mentre la scienza, che per definizione è considerata al di sopra di ogni critica, in modo sovente deliberato non si accorge della possibilità che la sua presunta oggettività possa essere invece soverchiata dai conflitti di interesse.

Uno dei principali meriti di Bernardino Ramazzini è l'aver reso i medici consapevoli di questioni aggiuntive rispetto a quelle solitamente considerate, – in particolare del problema del tipo di lavoro che il paziente svolge (*quam artem exerceat*) – e appartenenti a un'area di interesse medico che Ippocrate aveva trascurato e che la medicina scientifica non considera come parte dei suoi compiti: la salute dei lavoratori ((Carnevale F., 2002, Introduzione a: *Bernardo Ramazzini: Le malattie dei lavoratori (De Morbis Artificum Diatriba)*. Libreria Chiari, Firenze)). Anche se la descrizione di Ramazzini delle condizioni di lavoro e le raccomandazioni che egli dà per il loro miglioramento si riferiscono al periodo preindustriale, esse sono ancora largamente valide oggi come lo è l'enfasi data alla prevenzione primaria.

La prevenzione, soprattutto la prevenzione primaria, è l'oggetto di questa mia presentazione. Si potrebbe ritenere superfluo richiamare qui la distinzione fra prevenzione primaria e secondaria, ma basta un rapido sguardo alla

letteratura scientifica contemporanea per notare una sorta di oblio di questa differenza, cosicché la prevenzione secondaria sembra essere considerata l'unico strumento di prevenzione disponibile, con le terapie farmacologiche inserite in un territorio mal definito in mezzo a questi due livelli. I nostri importanti progressi nella comprensione dei meccanismi di evoluzione, fin dai primi stadi, delle lesioni cancerogene hanno spostato l'attenzione medica dall'insieme dei complessi aspetti dell'eziopatogenesi – cioè, dagli aspetti di insorgenza e sviluppo (patogenesi) della malattia, con particolare attenzione alle sue cause (eziologia) Ndt – al solo aspetto di patogenesi della malattia.

Per esempio, il programma della Conferenza internazionale sui confini della prevenzione tumorale (*International Conference on Frontiers in Cancer Prevention*) che si terrà nel mese di ottobre 2005, presentata come “il più completo e transdisciplinare convegno mondiale di prevenzione del cancro”, mostra un eccellente livello di presentazioni scientifiche ma dedicate principalmente alla diagnosi precoce, agli *screening*, alla predisposizione genetica e alla prevenzione farmacologica, mentre la ricerca eziologica sul cancro, direttamente correlata alla prevenzione primaria, rappresenta una parte soltanto minoritaria del programma. Quel tipo di tendenza aristocratica che dai tempi di Ippocrate a quelli di Bernardino Ramazzini ha portato la medicina scientifica, o almeno un ampio settore dell'*establishment* biomedico, a trascurare i problemi di salute dei lavoratori si manifesta oggi con la priorità data alla ricerca intellettualmente stimolante che usualmente ha una buona potenzialità di ritorno economico come suo implicito, ma non dichiarato, interesse. In questo contesto, l'industria farmaceutica gioca un ruolo sia diretto che indiretto, grazie agli effetti di condizionamento dei suoi cospicui finanziamenti.

**Difficoltà della prevenzione primaria del cancro**

A lungo, la ricerca sulla prevenzione primaria e la promozione dell'equità sociale e sanitaria sono state ostacolate da una relativa insufficienza di finanziamenti e dalla difficoltà, se non dall'impossibilità, di ottenere fondi per progetti specifici. Oggi, il sostegno finanziario è più abbondante per diverse aree della ricerca; così, la giustificazione della mancanza di fondi per rifiutare il sostegno a determinati progetti di ricerca potrebbe essere facilmente contestata. Un metodo differente, indiretto ma efficace, è utilizzato da qualche tempo per ostacolare attività di ricerca considerate non di interesse per il sistema economico dominante. Questo metodo consiste nel finanziamento generoso offerto ad aree preselezionate della ricerca scientifica: in tal modo si possono attrarre i ricercatori verso obiettivi diversi da quelli della protezione della salute pubblica. Le quantità di fondi più rilevanti sono indirizzate verso le sperimentazioni cliniche su vasta scala, le analisi dei meccanismi di azione bio-molecolare o le predisposizioni genetiche, i cui risultati sono ampiamente pubblicizzati e garantiscono l'accesso a importanti riviste scientifiche. Alcuni dei progetti sono utili e innovativi, altri invece possono essere messi in pratica soltanto con un ingente sforzo economico e organizzativo reso possibile dalla disponibilità di fondi in grande quantità. Questo non significa che quel tipo di ricerca non debba essere svolta, ma che non dovrebbe comportare il soffocamento di progetti di ricerca non graditi al sistema economico.

L'impedimento per scarsità dei fondi è stato rimpiazzato da un impedimento per eccesso di fondi. Per resistere all'attrazione di finanziamenti abbondanti e sicuri, di pubblicazioni su riviste con alti *impact factor* e pertanto alle prospettive di una carriera brillante, occorrono le stesse doti di coraggio, determinazione e spirito di sacrificio che erano necessarie molti anni fa per avviare e perseguire i primi programmi di ricerca sulla prevenzione con finanziamenti scarsi o inadeguati. Che ci siano ancora scienziati capaci di mantenere

questo coraggio e questa determinazione è una delle poche ragioni di speranza in questa era, così individualista e spregiudicata.

La prevenzione primaria, perseguita per prevenire l'occorrenza della malattia e con un carattere di universalità senza distinzioni come una delle sue principali caratteristiche, dovrebbe sempre avere alta priorità. La prevenzione primaria delle malattie infettive non incontrò resistenze importanti, se non per la riluttanza di alcuni gruppi ad accettare le terapie di vaccinazione sistematica, e fu perciò saldamente edificata sulla base della cooperazione internazionale. Se la prevenzione primaria delle patologie infettive non ha trovato applicazione con la stessa attenzione ed efficacia in tutto il mondo non è stato a causa di dubbi sulle cause eziologiche di queste malattie le quali, una volta identificate – nessuno lo ha mai negato – sono egualmente patogene a tutte le latitudini, ma è stato a causa della perversa combinazione della povertà estrema esistente in alcuni paesi, con l'irriducibile egoismo dei paesi ricchi e l'avidità delle *corporation* multinazionali.

La prevenzione primaria dei tumori di origine lavorativa e ambientale, invece, ha dovuto superare una serie di ostacoli ripetutamente posti lungo il suo cammino, e l'identificazione come cancerogeno di un agente fisico o chimico è stata troppe volte accolta con scetticismo, se non con aperta ostilità. Diverse sostanze chimiche sono state riconosciute in alcuni paesi come cancerogene ma non in altri, e anche laddove sono riconosciute come cancerogene, le loro concentrazioni accettate o permesse possono variare considerevolmente da paese a paese, come se la loro cancerogenicità potesse sparire o modificarsi al passaggio di confine((Tomatis, L., 2005. *Primary prevention of cancer in relation to science, sociocultural trends, and economic pressures*, Scand. J. Work Environ. Health. 31: 227-232)), ((Carnevale F., Montesano R., Partensky C., & Tomatis L., 1987. *Comparisons of regulations*

*on occupational carcinogens on several industrial countries.*  
Am. J. Ind. Med. 12: 453-473)).

Il ritardo ricorrente fra l'identificazione di un agente cancerogeno e l'adozione di misure preventive adeguate per la sua rimozione non può essere spiegato dalla mancanza di conoscenze procedurali mediche specifiche e avanzate, come accadde per la lotta iniziale contro alcune malattie epidemiche. Le misure prese sono state quasi sempre tardive e incomplete, applicate solo dopo che il danno era stato fatto e, anche in quel caso, raramente in grado di fornire piena protezione. L'assunzione prevalente, usata anche come giustificazione impropria, è che la produzione di certi beni è necessaria e vitale – anche quando è in realtà mirata solo ad aumentare il consumo di beni non essenziali – e che i rischi conseguenti alla loro produzione sono il prezzo inevitabile che la società debba pagare. Questo orientamento di pensiero ha rapidamente portato a trascurare l'osservazione che il prezzo più alto è in realtà pagato da un settore particolare della popolazione, per il quale l'incidenza e la mortalità sono considerevolmente più elevate che nel resto della popolazione.

Le radiazioni ionizzanti sono un buon esempio di come l'emergere della prova di cancerogenicità di un agente ambientale non sia necessariamente seguita dall'adozione di misure preventive e, sovente, nemmeno da elementari norme di prudenza. Sette anni dopo la scoperta dei raggi-X da parte di Roentgen avvenuta nel 1895((Roentgen W.C., 1895, *Ueber eine neue Art von Strahlen Sitzungsber. Phys. Med. Gesellsch. Wurtzb.* 132-141)), furono pubblicati due rapporti che descrivevano la loro capacità di indurre tumori maligni della pelle((Frieben A., 1902. *Demonstration eines Cancroid der rechten Handrucksens, das sich nach landauernder Einwirkung von Roentgenstrahlen entwickelt hat.* Fortschr., Roentgenst 6: 106-111)), ((Sick H., 1902. *Karzinom der Haut das auf dem Boden einse Roentgenulcus entstanden ist.* Muench. Med.

Wochenschr. 50: 1445)); questo è un esempio eccezionale di brevità nel lasso di tempo intercorso fra l'introduzione di un agente nell'ambiente e il riconoscimento dei pericoli associati al suo uso. Eppure i radiologi non diedero l'attenzione dovuta ai rischi potenziali associati all'uso dei raggi-X, né la diedero le autorità sanitarie e l'opinione pubblica. Data la loro estrema utilità per scopi diagnostici e terapeutici, lo sviluppo delle tecniche di applicazione dei raggi-X è stato in realtà un bene. Ciononostante, dobbiamo anche essere dispiaciuti per il fatto che le conoscenze per il loro uso siano state acquisite a lungo nella totale assenza di ogni precauzione.

L'esempio delle radiazioni ionizzanti evidenzia anche le difficoltà che si incontrano nella presa di coscienza dei pericoli dovuti all'esposizione a piccole dosi, tanto nell'ambiente di lavoro quanto in quello generale. Ci vollero poi più di quarant'anni prima che fosse ammessa anche la cancerogenicità delle radiazioni naturali, quando fu finalmente riconosciuta come causa delle malattie tumorali nei minatori dello Schneeberg ((Schuttman W., 1993. *Schneeberg lung disease and uranium mining in the Saxon ore mountain (Erzgebirge)*. Am. J. Ind. Med. 23: 355-368)). E ci vollero molti altri decenni prima che fosse ufficialmente accettato che la popolazione in generale può essere sottoposta a rischio per l'esposizione a radiazioni naturali a livelli molto più bassi di quelli trovati nell'ambiente delle miniere ([International Agency for Research on Cancer, 1988. Man-made mineral fibers and radon. "IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans", Vol. 43, IARC, Lyon](#))). Un eccesso di rischio tumorale è stato recentemente dimostrato ((Cardis E., Vrijheid M., Blettner M., et al. 2005. *Risk of cancer after low doses of ionizing radiation : retrospective cohort study in 15 countries*. BMJ 331: 77-83)) anche per dosi singole o prolungate di radiazioni che per decenni erano state proclamate prive di pericoli, in un contesto di evidenze che mostrano come anche l'esposizione

alla radiazione di fondo sia cresciuta, seppure di poco, negli ultimissimi anni([\(Eaton L., 2005, UK agency reports slight increase in radiation exposure. BMJ 330: 1229\)](#)). Come per altri agenti ambientali, interessi economici e politici si sono sovrapposti in modo sostanziale alle necessarie priorità di difesa della salute pubblica.

Sul fronte occupazionale, il benzene – per il quale l'evidenza di cancerogenicità risale agli anni '20 del Novecento – è uno degli esempi più importanti. La concentrazione di 100 parti per milione (ppm) ufficialmente accettata nel 1946, fu ridotta drasticamente a 10 ppm nel 1978, anche se le conoscenze sulla sua cancerogenicità erano rimaste pressoché invariate fra le due date. E neppure si svilupparono conoscenze molto più avanzate negli anni '90 del Novecento, quando la massima dose di concentrazione accettabile per il benzene fu abbassata a 1 ppm mentre si proponeva di abbassarla 0,3 ppm. L'evoluzione verso valori sempre più ridotti di concentrazione accettabile non è stata guidata da progressi nella comprensione dei meccanismi di cancerogenicità del benzene o da un'accresciuta attenzione per il rischio gravante sui lavoratori da parte delle industrie o delle autorità sanitarie è stata, invece, il risultato della lotta per la salute condotta da lavoratori, sindacati, scienziati e medici uniti contro interessi economici straordinari([\(Infante P., & DiStasio M.V., 1988. Occupational benzene exposure preventable deaths. Lancet. I: 1399-1400\)](#)). Nonostante il fatto che la tossicità del benzene sui globuli rossi sia stata ulteriormente e recentemente confermata anche per concentrazioni inferiori a 1 ppm([\(Lan Q., Zhang L., & LiG. G., 2004. Hematotoxicity in workers exposed to low levels of benzene. Science 306: 1774-1776\)](#)), forti interessi industriali stanno ancora cercando di scongiurare il riconoscimento del rischio a bassa concentrazione.

L'amianto è probabilmente il più drammatico([\(Castleman B., 1983. Asbestos. Medical and Legal Aspects. Law and](#)



[Business, Clifton, NJ](#))), ((Ladou J., 2004. *The asbestos cancer epidemics*. Environ. Health Perspect. 112: 265-290)) degli esempi che dimostrano la discrepanza fra il raggiungimento dell'evidenza scientifica di effetti deleteri per la salute e la sua traduzione in adeguate misure di prevenzione. A causa della determinazione di interessi economici potentissimi a mantenere il livello del proprio profitto, a tutti i costi, ancora non esiste un accordo internazionale per bandire la produzione e l'uso dell'amianto su scala mondiale e più di due milioni di tonnellate di questo minerale sono tuttora prodotte annualmente. Mentre il fronte del progresso si muove lentamente nella direzione giusta, alcuni paesi ricchi continuano a sfruttare le legislazioni occupazionali molto permissive o inesistenti nei paesi poveri e mandano loro le vecchie navi ricoperte di asbesto per farle demolire((Harris L.V. & Kahva I.A., 2003. *Asbestos: old foe in 21st century developing countries*. Sci. Total Environ. 307: 1197-1199)).

## **La nascita dell'Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro**

La messa in pratica di misure di prevenzione primaria è associata, in modo fondamentale, con l'attribuzione e la quantificazione del rischio [abbinato a un agente chimico-fisico, Ndt]. Questa attribuzione, chiaramente, dipende dalla disponibilità di informazioni su un insieme di fattori di rischio, in modo che i programmi di intervento possano essere formulati in funzione dell'urgenza, della fattibilità e delle priorità, che dipendono dalla rilevanza del rischio individuato. Le fonti di informazioni più note e affidabili sui rischi di cancerogenicità per l'uomo sono quelle basate sulle valutazioni dell'Agenzia internazionale per la ricerca sul cancro (IARC)(([International Agency for Research on Cancer. 1972-2005. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, Vols. 1-85. IARC Press, Lyon](#)))e del Programma di tossicologia nazionale (NTP)((Department of Health and Human Services. 2004. *11<sup>th</sup> Report on Carcinogens*,

National Toxicology Program National Institute of Environmental Health Sciences, Washington, DC)). Poiché la IARC ha iniziato i propri programmi di valutazione diversi anni prima del NTP, dispone di informazioni su un numero maggiore di agenti cancerogeni.

In retrospettiva, il periodo in cui la IARC fu creata può essere considerato come un'epoca di entusiasmo, con una grande speranza di successo per la ricerca sul cancro. Fu anche un'epoca in cui l'idea che la prevenzione primaria dovesse avere un'alta priorità nella lotta contro il cancro sembrava aver convinto alcune delle autorità più importanti a livello mondiale, un'epoca in cui le promesse formulate dai politici furono poste in atto con una rapidità stupefacente, raramente se non mai vista nella politica internazionale. L'otto novembre 1963, dodici importanti personalità francesi di diversa estrazione culturale, fra cui l'oncologo Antoine Lacassagne, il biologo Jean Rostand, lo scrittore Francois Mauriac e l'architetto Charles Le Corbusier, si rivolsero al Presidente francese, Charles de Gaulle e lo invitarono ad avviare un programma di ricerca internazionale per combattere una delle più grandi minacce per la specie umana: il cancro. Il Presidente de Gaulle aveva da poco fatto visita a due persone a lui particolarmente care, entrambe malate terminali di tumore; l'emozione suscitata da quella visita può essere stata fondamentale nel fargli prendere una decisione favorevole con grande rapidità. L'ex generale de Gaulle chiese ai ministri degli affari esteri dei paesi ricchi che contribuivano in modo sostanziale alla ricerca e al controllo del cancro su scala mondiale (oltre a Francia, Stati Uniti, Gran Bretagna e Unione Sovietica) e al direttore generale dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) di incontrarsi a Parigi per discutere l'avvio di un'iniziativa coordinata e comune. I ministri degli esteri di altri due paesi, precisamente Repubblica federale tedesca e Italia, furono successivamente invitati all'incontro che si tenne nel mese di dicembre 1963((Sohier R. & A.G.B. Sutherland. 1990. *La genesi*

*du Centre International de Recherche sur le Cancer*. IARC technical report N. 6, Lyon)).

Grazie alla forza dei suoi ideali di fondo, l'iniziativa così generosamente e vigorosamente proposta dalla Francia riuscì a prendere sostanza, nonostante una certa ostilità da parte dell'*Unione Internazionale Contro il Cancro* (la più antica e a quel tempo più importante agenzia internazionale per il controllo del cancro, meglio conosciuta con l'acronimo francese, UICC), che, mentre in teoria aderiva all'idea di una maggiore attenzione per la ricerca sul cancro, non celava la propria mancanza di entusiasmo per la creazione di un'istituzione che sarebbe stata al di fuori del suo controllo. Ci fu anche opposizione da parte dei dirigenti dei diversi Centri nazionali contro cancro, che sostenevano l'iniziativa in principio, ma temevano che una nuova organizzazione internazionale potesse drenare fondi e competenze scientifiche via dagli istituti posti sotto il loro controllo. Il progetto mantenne l'orientazione originaria in difesa della salute pubblica, ma non ebbe lo stesso successo nello stimolare la generosità finanziaria degli stati partecipanti.

### **Idealismo e realismo dei finanziamenti**

La proposta originaria del Presidente de Gaulle prevedeva che la nuova Istituzione internazionale fosse finanziata con lo 0,5 per cento delle spese militari degli Stati partecipanti. Sulla base delle stime di bilancio per la difesa nel 1965 dei primi sei paesi aderenti all'iniziativa voluta dalla Francia, lo 0,5 per cento avrebbe significato una dote di circa quattrocento milioni di dollari annuali (lo 0,5 per cento del bilancio per la difesa stimato sui soli Stati Uniti avrebbe continuato contribuito con 265 milioni di dollari). Il sostegno finanziario per la nuova istituzione al livello originariamente proposto avrebbe significato un rilancio molto consistente della ricerca sul cancro. I primi sei stati aderenti infine si accordarono su un contributo annuale molto

più modesto, di 150.000 dollari ciascuno, così che il bilancio iniziale annuale della IARC fu di 900.000 dollari – quattrocento volte meno di quanto sarebbe stato se la proposta francese originaria fosse stata accettata. Il finanziamento aumentò negli anni mentre altre nazioni si univano all'agenzia e un rendiconto di circa 37 milioni di dollari fu inserito dal consiglio di amministrazione nei consuntivi dell'agenzia per il biennio 2004- 2005; lo 0,5 per cento delle spese per la "difesa" stimate da parte dei 16 Stati attualmente partecipanti all'agenzia in uno qualunque di quei due anni, avrebbe significato una disponibilità finanziaria di circa due miliardi di dollari.

In accordo con gli statuti approvati dall'Assemblea Mondiale per la Sanità il 20 maggio 1965 a Ginevra, e con le raccomandazioni fornite dal Consiglio di amministrazione e dal Consiglio scientifico, fu deciso che l'agenzia, in funzione del proprio ruolo internazionale, avrebbe stabilito un programma di attività permanenti che includessero: (a) la raccolta e divulgazione di informazioni sull'epidemiologia e sulla ricerca tumorale sia nei paesi sviluppati, sia nei paesi via di sviluppo, (b) l'identificazione delle cause del cancro e (c) la promozione della collaborazione internazionale in materia di prevenzione del cancro a livello mondiale ([IARC Annual Report, 1969, IARC 1970, Lyon](#)), ((IARC Annual Report, 1972-1973, IARC 1973, Lyon)) Lione, in Francia, fu scelta come sede della IARC, che ufficialmente cominciò la sua attività nel mese di maggio 1967.

La coesistenza sotto lo stesso tetto di uffici e laboratori, insieme con un'efficiente struttura amministrativa, favorì la multidisciplinarietà, che fu una caratteristica rilevante di molti programmi IARC fin dall'inizio. Il fatto che l'agenzia potesse offrire l'accesso a strumentazioni e laboratori attivamente coinvolti nella pianificazione e nello sviluppo della ricerca rese possibile l'avvicinamento di ricercatori

con competenze ed esperienze diverse, inclusi patologi, biochimici, chimici, tossicologi e virologi, così come epidemiologi ed esperti di statistica biomolecolare. In questo modo, la IARC fu in grado di assemblare gruppi di ricerca che potevano interagire e collaborare efficientemente e su base paritaria con scienziati di ogni altro istituto di ricerca nel mondo.

## **Il programma delle monografie IARC**

Fra le prime attività dell'agenzia ci furono la raccolta e l'analisi dei dati sull'incidenza e sulla mortalità del cancro, un programma formativo e la valutazione dei rischi di cancerogenicità per l'uomo. In questa presentazione, focalizzerò l'attenzione sull'ultima di queste attività fondamentali, anche se le altre due, assieme a diversi altre iniziative, sono state molto feconde di risultati e meriterebbero a loro volta una descrizione approfondita. Quando, nel 1968, l'agenzia fu incaricata di fornire un elenco di sostanze cancerogene, erano già disponibili due liste affidabili, seppure incomplete, di agenti cancerogeni per l'uomo: una preparata da Hueper e Conway([Hueper W.C. & Conway W.D., 1964. Chemical Carcinogenesis and Cancers. Charles C. Thomas. Springfield, IL](#)) comprendeva 17 agenti o gruppi di agenti considerati in modo definitivo cancerogeni per l'uomo, e una fornita dall'OMS, comprendente 16 agenti cancerogeni([World Health Organization. 1964. Prevention of cancer. WHO Technical Report N. 276, Geneva, 1964](#))).

Il Programma delle Monografie IARC ebbe inizio nel 1969; nel 1972, fu pubblicato il primo volume di una serie che sarebbe stata conosciuta in tutto il mondo come le "Monografie arancioni". Finora, sono stati pubblicati ottantacinque volumi delle Monografie e quattro altri volumi sono in stampa, per una copertura di 900 sostanze (reagenti chimici, gruppi di reagenti, miscele complesse, fonti di esposizione occupazionale, agenti biologici, abitudini culturali, agenti fisici).

Gli agenti singoli e le fonti multiple di esposizione sono assegnati a differenti gruppi, secondo il livello di evidenza della loro cancerogenicità: al gruppo 1, al quale appartengono i cancerogeni umani, sono assegnati attualmente [2005, Ndt] 95 agenti; al gruppo 2A, a cui appartengono i probabili cancerogeni umani, sono assegnati 65 agenti; il gruppo 2B, formato da agenti potenzialmente cancerogeni per l'uomo, ne elenca 240; il gruppo 3, composto da agenti non classificabili per la cancerogenicità negli uomini, è formato da 608 agenti; al gruppo 4, formato dagli agenti probabilmente non cancerogeni per l'uomo, è assegnato un solo agente [il caprolattame, Ndt]. Escludendo per il momento il gruppo 3 – ma ricordando che la limitazione e l'inadeguatezza dell'evidenza di cancerogenicità per gli agenti di questo gruppo potrebbe non essere necessariamente correlata solo alle caratteristiche della loro interazione biologica ma anche alla qualità e alla quantità dei dati disponibili – vi sono 403 sostanze per le quali esistono prove di associazione causale con l'insorgenza di cancro nell'uomo, con evidenza progressivamente ridotta spostandosi dal gruppo 1 al gruppo 2B.

A mia conoscenza, nonostante un certo numero di tentativi, nessuno è mai riuscito a scalzare un agente cancerogeno incluso nel gruppo 1 per spostarlo su un livello di maggiore incertezza. Ciononostante, anche se è impossibile negare l'evidenza per gli agenti cancerogeni inclusi nel gruppo 1, la definizione di cancerogenicità di certe sostanze è stata limitata all'induzione di particolari tipi di tumori, con l'inserimento di un dubbio o la negazione di associazione causale con altri tipi di tumori. Per esempio, mentre nessuno osa negare che il cloruro di vinile provoca l'angiosarcoma al fegato, una cospicua e rumoreggiante frazione dell'*establishment* scientifico sostiene che non vi sia associazione causale del cloruro di vinile con altre forme istologiche di tumori del fegato o con l'insorgenza di tumori in altri organi.

Un altro esempio è la formaldeide, riconsiderata dalla IARC nel 2004([International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs on the evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol. 87, 2006, IARC, Lyon](#)) e trasferita al gruppo 1 dal gruppo 2A, al quale fu assegnata una prima volta nel 1987 e una seconda volta nel 1995. A posteriori, uno potrebbe chiedersi se l'esitazione manifestata nel 1987 e nel 1995 fosse giustificata, ma perlomeno nel 2004 fu definitivamente riconosciuta come sostanza cancerogena per l'uomo. La ammissione di evidenza della sua cancerogenicità, comunque, è limitata all'induzione di forme di carcinoma dell'apparato rino-faringeo, mentre l'evidenza di un'associazione con la leucemia mieloide è considerata elevata ma non sufficiente, e soltanto un'evidenza limitata di cancerogenicità è riconosciuta per l'associazione con i tumori dell'apparato sino-nasale. Ci si potrebbe chiedere oggi se le esitazioni, evidenziate perfino in quest'ultima valutazione molto più raffinata siano davvero funzionali a un'efficace difesa della salute pubblica. In ambienti chiusi c'è, per esempio, una concreta possibilità di esposizione domestica alla formaldeide che principalmente colpisce i bambini. Non è facile stabilire il livello al quale l'esposizione a basse concentrazioni di un cancerogeno rappresenti un rischio per tutto il resto della propria vita quando l'esposizione avviene in un'età di particolare fragilità in certi aspetti dell'organismo e, per definizione offre il più lungo tempo possibile per la manifestazione di effetti a lungo termine. La difficoltà di pianificare un adeguato studio epidemiologico su questi aspetti è una chiara dimostrazione dei limiti dei nostri metodi di studio. Ciononostante, la consapevolezza di questi limiti dovrebbe suggerire un impegno più grande per la prevenzione primaria invece dell'indirizzamento verso la negazione *a priori*, o anche solo verso l'ignoranza della possibilità di rischi a lungo termine.

*Il ruolo predominante dell'epidemiologia*

È interessante osservare che l'inizio del programma di stesura delle Monografie IARC alla fine degli anni '60 del secolo scorso abbia coinciso con il riconoscimento dell'epidemiologia come disciplina fondamentale per la valutazione del rischio di insorgenza delle malattie non epidemiche, incluso il cancro. Questo è stato a un importante cambiamento rispetto alla tendenza prevalsa fin dal 1922, quando Passey([Passey R.D., 1922, Experimental soot cancer. Br. Med. J. 11: 1112-1113](#)) riuscì a indurre nelle cavie da laboratorio tumori maligni della pelle usando estratti di fuliggine; i suoi risultati furono considerati come la conferma definitiva delle osservazioni di Percival Pott [che aveva abbinato l'insorgenza di tumori della pelle negli spazzacamini al contatto prolungato con la fuliggine, Ndt], il che implicava che le osservazioni epidemiologiche e cliniche dovevano essere confermate anche sperimentalmente prima di poter essere accettate. In seguito, all'inizio degli anni '70 del Novecento, ci fu accordo sul fatto che i risultati epidemiologici potessero essere essi stessi prova di causalità e cominciò, anzi, a prevalere l'idea che soltanto gli studi epidemiologici potesse fornire prove attendibili per una relazione causale fra esposizione e insorgenza di tumori nell'uomo. Una prima conseguenza fu che i risultati sperimentali, in particolare quelli dei test biologici a lungo termine [condotti su cavie, Ndt], furono considerati di importanza secondaria. La seconda conseguenza fu che gli epidemiologi cominciarono a tentare di quantificare i rischi attribuibili a certe cause e a calcolare, certamente in modo rozzo, la proporzionalità dei casi di tumore che si sarebbero potuti evitare con un'efficiente prevenzione. I tentativi di quantificazione più noti furono quelli di Wynder e Gori([Wynder E.L. & Gori G.B., 1977. Contribution of the environment to cancer incidence: an epidemiologic exercise. J. Natl. cancer Inst. 58: 825-832](#)), di Higginson e Muir([Higginson J & Muir C.S., 1979. Environmental carcinogenesis: misconceptions and limitations to cancer control. J. Natl. Cancer Inst. 63: 1291-1298](#)) e, in forma più



elaborata e dettagliata, di Doll e Peto([Doll R. & Peto R., 1981. The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today. J. Natl. Cancer Inst. 66: 1191-1308](#))) Questi tre studi attribuivano in modo unanime la stragrande maggioranza dei tumori a cause ambientali ed erano in accordo sul fatto che i fattori di rischio più rilevanti fossero correlati con lo stile di vita, in particolare con l'uso del tabacco e le abitudini alimentari, che furono indicate come responsabili del 60-70 per cento dei casi di tumore, con stime di molto inferiori per il numero di tumori dovuti alle esposizioni occupazionali o ad altri tipi di esposizione ambientale.

Il tabacco sicuramente gioca un ruolo essenziale nell'aumento dei danni causati dal cancro nell'uomo, e ci sono pochi dubbi che una migliore educazione sociale, orientata alla cura della propria salute, potrebbe aiutare le persone a essere più consapevoli e responsabili nella scelta delle abitudini quotidiane. Tuttavia, l'enfasi data ai fattori legati allo stile di vita, a detrimento dell'informazione sul ruolo degli inquinanti chimici, ha favorito una produzione ininterrotta di sostanze con effetti negativi sulla salute che rimangono occultati, secretati o deliberatamente sottostimati. Inoltre, l'attribuzione della maggior parte dei casi di tumore allo stile di vita, che è considerato come frutto di libere scelte personali, amplifica in modo eccessivo la responsabilità individuale, sposta l'attenzione dalle omissioni delle autorità sanitarie, e oscura il ruolo eziologico degli altri fattori di rischio([Tomatis L., Huff J., Herts-Picciotto I., et al. 1997. Avoided and avoidable risks of cancer. Carcinogenesis 18: 97-105](#))).

### *Un'attribuzione dei rischi incoerente*

Il modo in cui sono valutati i rischi attribuibili ai diversi agenti è incoerente, infatti, livelli ineguali di evidenza della cancerogenicità di molti fattori di rischio sono

trattati tutti allo stesso modo.<sup>28</sup> Un requisito necessario per dichiarare cancerogena una sostanza chimica diffusa nell'ambiente è che studi epidemiologici conclusivi possano dimostrare una relazione causale, e in particolare è richiesta un'evidenza robusta per associare un'esposizione di tipo occupazionale all'insorgenza di tumori nell'uomo prima che un'associazione causale sia unanimemente accettata. L'evidenza di un contributo al fardello del cancro dovuto al tipo di alimentazione è solitamente circostanziato e, in alcuni casi, piuttosto debole. Una precisione puntigliosa è richiesta per calcolare i rischi occupazionali e ambientali, mentre una grande ampiezza è concessa alla definizione dei rischi legati alla dieta, la cui incidenza è stimata variabile fra il 10 e il 70 per cento. È stato riconosciuto, comunque, che i cancerogeni occupazionali identificati fino a questo momento "tendono a essere quelli che aumentano il rischio per particolari tipi di cancro in modo molto più evidente", e che altri cancerogeni occupazionali potrebbero non essere stati individuati semplicemente perché non sono stati analizzati o perché l'esposizione riguarda un numero ridotto di lavoratori e non è stato finora su di essi sollevato alcun sospetto.<sup>27</sup>

### **Un'elegante ambiguità**

Per un verso, è stato riconosciuto che certe sostanze industriali diffuse nell'ambiente (per esempio i pesticidi) possono aumentare la frequenza dei tumori; per un altro verso, la loro identificazione come fattori di rischio è stata resa dipendente dalla dimostrazione della loro cancerogenicità in situazioni di esposizione molto elevata, come nel caso dell'esposizione occupazionale. Queste dimostrazioni, tuttavia, dipendono a loro volta da una serie di condizioni obbligate, come la pre-esistenza di un sospetto di cancerogenicità, la presenza di un numero sufficiente di individui esposti per assicurare la validità statistica delle osservazioni, e una durata sufficientemente lunga sia dell'esposizione che delle successive osservazioni.

Amplificando la complessità delle procedure per stabilire una convincente evidenza di aumento del rischio di tumore con discussioni senza fine sull'attendibilità statistica dei dati, può anche aver contribuito a focalizzare l'attenzione maggiormente se non esclusivamente sul cancro, riducendo in questo modo l'attenzione sugli altri possibili effetti negativi sulla salute. È stato ulteriormente riconosciuto che alcune sostanze ma, come esplicitamente indicato, certamente non tutte, per le quali c'è evidenza sperimentale di cancerogenicità, anche se rilevata a dosi molto più elevate di quelle di esposizione quotidiana, possono egualmente produrre effetti analoghi sull'organismo umano.

Questo modo di presentare e interpretare i dati mette in luce un'ambiguità particolarmente elegante che ha permesso di associare la certezza di rischi proclamati e convincentemente accertati con ampie zone d'ombra. Queste aree ombreggiate, dove sono relegate consistenti componenti dell'eziologia tumorale, non hanno ancora destato attenzione sufficiente, principalmente perché la ricerca sui meccanismi molecolari, spesso correlabili con nuove cure terapeutiche e con la componente genetica di origine del rischio, è aumentata enormemente a spese degli studi sull'eziologia e sulla prevenzione primaria, quest'ultima presa in considerazione quasi esclusivamente in relazione allo stile di vita((Tomatis L., Melnick R., Haseman J., *et al.* 2001. *Alleged "misconceptions" distort perceptions of environmental cancer risks.* FASEB J. 15: 195-201)).

L'assegnazione di un composto a uno dei gruppi indicati dalla IARC ha conseguenze importanti per la definizione dei rischi correlati e la loro traduzione in misure di prevenzione primaria. La maggior parte degli agenti assegnati al gruppo 1 e molti di quelli assegnati al gruppo 2A sono trattati come cancerogeni umani e sono soggetti a norme legislative stringenti. Il gruppo 2B, comunque, rappresenta un'area dov'è posizionato un insieme di 240 agenti a causa

dell'inadeguatezza delle evidenze sperimentali ed epidemiologiche sulla loro cancerogenicità. La sistematica demolizione dell'importanza dei test di cancerogenicità a lungo termine e l'estrema cautela con la quale alcuni epidemiologi giudicano l'evidenza di rischio per il timore di essere accusati di prove di cancerogenicità falsamente positive, dà enfasi a questa inadeguatezza. In questi casi, l'inadeguatezza, così come l'assenza di dati, non può comunque essere considerata equivalente a un'evidenza negativa, e neppure può essere considerata più rilevante ai fini della salute pubblica di risultati sperimentali positivi.

La probabilità che nuovi dati epidemiologici siano disponibili in un prossimo futuro sui composti assegnati al gruppo 2B, per evitare un'indefinita estensione nel tempo della loro permanenza in quest'area di attesa, è piuttosto remota. Date le difficoltà oggettive di progettare studi adeguati, capaci di dimostrare in modo credibile rischi di basso o medio livello, e la possibilità di accesso dei risultati di questi studi soltanto a riviste scientifiche con basso *impact factor*, gli agenti assegnati al gruppo 2B non hanno sollevato l'interesse degli epidemiologi. Allo stesso modo, ci sono possibilità solo limitate che essi possano essere sottoposti a nuove analisi a lungo termine, vista anche la drastica riduzione del numero di laboratori indipendenti interessati a impegnarsi in test biologici a lungo termine, i quali, con poche cospicue eccezioni, sono in questo momento quasi esclusivamente nelle mani dei laboratori commerciali o dei laboratori interni all'industria.

### **Assenza di soluzioni semplici per gli agenti di tipo 2B**

Non ci sono soluzioni semplici per situazioni che possono essere definite del tipo 2B, quando la raccolta dei dati epidemiologici e sperimentali è relativamente limitata e non raggiunge il livello di evidenza considerato sufficiente. Il gruppo 2B include agenti molto diversi in termini di salute pubblica e rilevanza economica, così come nel livello di

evidenza della loro tossicità. Alcuni dovrebbero essere sottoposti senza indugio a investigazioni approfondite, per esempio l'acetaldeide, l'acrilonitrile, la benzina, il bitume, il cloroprene, il tetracloruro di carbonio, l'1,2-dicloroetano, l'esaclorobenzene, e alcuni altri agenti che sono stati recentemente retrocessi dal gruppo 2B al gruppo 3, che include l'atrazina, gli ftalati, la lana di roccia e la lana di vetro.

Se la validità del principio di precauzione non sarà accettata, le situazioni di tipo 2B creeranno un'*impasse* il cui unico risultato sarà la perpetuazione ufficiale delle condizioni di rischio, con possibili conseguenze ignominiose sulla salute. In termini pratici, queste situazioni sono altrettanto difficili da trattare quanto quelle correlate con esposizioni a basse dosi di cancerogeni umani conclamati. Tuttavia, ammettere questa difficoltà non significa che dobbiamo negare *a priori* la loro possibile azione eziologica. Il ruolo effettivo di una lunga serie di fattori di rischio nell'aumento dell'incidenza del cancro è ancora troppo poco noto, e gli effetti nocivi di concentrazioni basse o molto basse di inquinanti ambientali hanno iniziato a essere spiegati solo da poco tempo. Gli effetti dannosi di dosi estremamente basse di agenti che operano come disruttori endocrini hanno sollevato più di altri l'attenzione, tanto che perfino un quotidiano come il *Wall Street Journal* ha espressamente manifestato preoccupazione per l'esposizione al bisfenolo A, agli ftalati e all'atrazina ((Waldman P., 2005. *Common industrial chemicals in tiny doses raise health issue*. Wall Street Journal A1)).

### **Il ruolo delle basse concentrazioni**

Il cadmio, che fu riconosciuto come cancerogeno dopo un periodo relativamente lungo di esposizione occupazionale, manifesta un ampio spettro di effetti nocivi alla salute. Considerato un agente cancerogeno non genotossico, a dosi estremamente basse si è mostrato mutageno senza effetti

diretti di danno al DNA, ma per interferenza con i meccanismi di riparazione degli errori durante la replica del DNA((Jin Y.H., Clark A.B., Slebos R.J., et al., 2003. *Cadmium is a mutagen that acts by inhibiting mismatch repair*. Nat. genet. 34: 326-329)), ((Clark A.B. & Kunkel T.A., 2004. *Cadmium inhibits the functions of eukaryotic muts complexes*. J. Biol. Chem. 279: 53903-53906)). A concentrazioni che possono essere trovate diffusamente nell'ambiente, il cadmio può così indurre instabilità genomica, che non è sufficiente di per sé a causare mutazioni neoplasiche ma è sufficiente ad aumentare la suscettibilità cellulare ad altri agenti esogeni ed endogeni, contribuendo in questo modo all'aumento potenziale del rischio di cancro.

Altri esempi degli effetti nocivi a lungo termine dovuti all'esposizione a basse concentrazioni di inquinanti ambientali includono la possibilità di origine prenatale di alcune leucemie infantili. Le traslocazioni genetiche tipiche della leucemia mieloide, probabilmente dovute all'esposizione materna ad alcune sostanze tossiche, sono state osservate fin dalla nascita in bambini che hanno sviluppato la malattia anni dopo. Mentre non sono sufficienti *di per sé* a causare la malattia, queste possono aumentare il rischio di leucemia inducendo instabilità genomica((Wiemels J.L., Xiao Z., Buffler P.A., et al., 2002. *In utero origin of T(8;21) AML1-ETO translocations in acute myeloid leukemias*. Blood 99: 3801-3805)), ((McHale C.M. & Smith M.T., 2004. *Prenatal origin of chromosomal translocations in acute childhood leukemias: implications and future directions*. Am. J. Hematol. 75: 254-257)). Inoltre, è stata riscontrata un'associazione fra l'esposizione materna durante la gravidanza e l'esposizione paterna prima del concepimento a una serie di sostanze chimiche e le mutazioni delle proteine *Ras* proto-oncogene in bambini che in seguito hanno sviluppato la leucemia linfocitica((Shu X.O., Perentesis J.P., Wen W., et al. 2004. *Parental exposure to medications and hydrocarbons and ras mutations in children with acute lymphoblastic*

*leukemia: a report from the Children's Oncology group. Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 13: 1230-1235*)), mentre anche l'esposizione pre-natale e quella immediatamente post-natale a inquinanti atmosferici è stata indicata come associata a un aumento di rischio dei tumori infantili((Knox E.G., 2005. *Oil combustion and childhood cancers. J. Epidemiol. Commun. Health 59: 755-760*)), ((Knox E.G., 2005. *Childhood cancers and atmospheric carcinogens. J. Epidemiol. Commun. Health 59: 101-105*)).

## **La nostra responsabilità**

Una delle priorità della ricerca oggi è dipanare la complessità delle interazioni gene-ambiente, che modulano la suscettibilità alle malattie degenerative. Potremmo pensare che ci saranno progressi sostanziali quando diventerà possibile misurare in modo affidabile sia l'esposizione ambientale, sia le variazioni genetiche((Wild C.P., 2005. *Complementing the genome with an "exposome": the outstanding challenge of environmental exposure measurement in molecular epidemiology. Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 14: 1847-1850*)). Finora, è stata prestata molta più attenzione allo studio del genoma individuale, invece che ai livelli di esposizione ambientale degli individui; la metodologia sviluppata per leggere il codice genetico è attualmente molto più avanzata e accurata delle metodologie applicate per la misura dei livelli di esposizione ambientale([\(Vineis P., 2004. \*A self-fulfilling prophecy: are we under standing the role of the environment in gene-environment interaction research? Int. J. Epidemiol. 33: 945-946\*\)](#)). Per compensare questa disparità, è essenziale un impegno maggiore nel miglioramento delle procedure di misura dell'esposizione. Nel frattempo, comunque, non dovremmo mai dimenticare che sulla strada impervia di misura dell'esposizione, un ruolo chiave nella protezione della salute pubblica sarà giocato dalle azioni finalizzate a vietare o a diminuire drasticamente la presenza di sostanze nocive nel nostro ambiente.

Se davvero vogliamo preparare un prospetto credibile dei rischi attribuibili agli agenti fisico-chimici e, soprattutto, se davvero vogliamo mettere in pratica una prevenzione primaria efficiente, coscienti delle responsabilità che abbiamo verso le generazioni presenti ma anche verso quelle future, dovremmo considerare seriamente tutte le varie componenti di rischio che sono fino a questo momento state ingiustificabilmente sottostimate o ignorate.