

Il cancro, il grande problema sanitario dell'era industriale: la necessità di ricerca e di prevenzione primaria

C. Maltoni, M. Soffritti, F. Minardi, F. Belpoggi, A. Palazzini e C. Vrahulaki

fonte: Eur. J. Oncol. Vol.4, n.4, 1999 - Rivista Critica/ Critical Review

Introduzione

Per una serie di ragioni di natura biologica, storica ed epidemiologica, i tumori maligni (cancro) devono essere considerati una malattia di rilevanza eccezionale e di significato unico, e il più grande problema di sanità pubblica della presente era industriale. Ciò che è ancora più importante è che, secondo le previsioni, il problema in futuro è destinato a crescere ulteriormente.

Presupposti biologici

Per comprendere meglio il problema cancro e la sua attualità bisogna tener conto di tutta una serie di presupposti, si deve tener conto di tutta una serie di presupposti.

1. Il cancro come uno dei destini delle cellule

Le cellule che costituiscono gli organismi animali e quindi anche quello degli esseri umani, hanno tre possibili destini: 1) nell'arco vitale esse possono mantenere la loro integrità fisiologica; 2) per una serie di aggressioni di tipo e origine diverse (interne od esterne all'organismo) o per effetto di usura esse possono deteriorarsi o morire; o 3) sotto l'effetto di esposizioni che possono, direttamente o indirettamente, attaccare i siti cellulari (in particolare il genoma) che regolano la riproduzione, la struttura, e le funzioni delle cellule, esse vanno incontro a modificazioni che, pur compatibili con la loro vita, comportano una trasformazione che può dare origine a cancro.

2. La storia naturale del processo di cancerogenesi

Le conoscenze disponibili ci consentono oggi di delineare la storia naturale della cancerogenesi. La prima trasformazione che può dar origine al processo neo-plastico non determina *ipso facto* la modificazione di una cellula normale in cellula cancerosa: essa costituisce piuttosto l'inizio del processo di cancerogenesi. Questo processo si svolge, in seguito, attraverso una cascata di eventi concatenati, che richiede, per tradursi in cancro, lunghi e talora lunghissimi periodi, misurabili in anni e decenni. Durante questi periodi il processo di cancerogenesi non si manifesta in modo tale da poter essere evidenziato o monitorato con gli strumenti utilizzati comunemente in diagnostica patologica e clinica.

Il periodo intercorso tra la trasformazione iniziale e il primo manifestarsi del cancro a livello patologico-clinico viene pertanto designato come periodo di latenza. Un tale stato di fatto ha portato a definire l'epidemiologia dei tumori una epidemiologia procrastinata.

3. I grandi fattori di cancerogenesi

I grandi fattori fino ad oggi ipotizzati e individuati come rilevanti nel processo di cancerogenesi appartengono a tre categorie.

A) Predisposizione (susceptibilità) genetica a sviluppare tumore

La stabilità dei meccanismi che regolano la vita fisiologica delle cellule e più specificatamente il grado di “resistenza” o di predisposizione alle trasformazioni, qualunque sia la loro origine, varia a seconda degli individui o di gruppi di popolazioni umane ed animali, come ormai è ben dimostrato da studi clinici ed epidemiologici sull’uomo e da ricerche sperimentali su animali. Sulla base di queste conoscenze si può dire che la popolazione umana è costituita da individui più o meno predisposti (susceptibili) a sviluppare cancro.

B) Agenti cancerogeni

Sono stati identificati numerosi agenti cancerogeni, di varia natura (fisici, chimici, biologici), capaci di indurre tumore, i quali, rispetto all’organismo, possono essere endogeni (ad esempio alcuni ormoni) od esogeni. La potenza cancerogena varia da agente ad agente. Gli agenti cancerogeni possono essere identificati sperimentali su animali ed altri studi di laboratorio.

C) Invecchiamento

Da quanto suddetto a proposito del periodo di latenza, scaturisce che l’invecchiamento, a livello di individui e popolazione, è un fattore determinante nella genesi del cancro. Tanto più lungo è l’arco vitale tanto maggiore è la probabilità che le trasformazioni iniziali, attraverso la sequenza di eventi che seguono, arrivino a dare origine al cancro, in altre parole che le potenzialità neoplastiche latenti si traducano in tumori (end points)

4. La predisposizione genetica

Studi epidemiologici hanno dimostrato che per alcuni tumori esiste una predisposizione genetica/familiare.

I dati più importanti derivano da studi condotti su animali di ceppi puri (inbred strains). Oggi sono disponibili ceppi puri di roditori da laboratorio, con capacità di sviluppare spontaneamente tumori di vario tipo, ad incidenza relativamente costante nelle varie generazioni (tumorigramma di base, specifico a seconda della tipologia dell’animale). Utilizzando questi animali è stato dimostrato che la predisposizione genetica non solo è importante nel determinare l’insorgenza di tumori spontanei, ma anche come fattore di responsività agli agenti cancerogeni.

È stato infatti osservato che somministrando cancerogeni diffusibili multipotenti, le sedi, l’incidenza e il periodo di latenza dei tumori causati nei vari tipi di animali trattati dipendono dalla specie e dal ceppo usati. Più in specifico è stato riscontrato che gli animali trattati rispondono agli agenti cancerogeni sviluppando più facilmente gli stessi tumori che essi tendono a manifestare anche spontaneamente, sebbene a più bassa incidenza e con un più lungo periodo di latenza. Queste osservazioni rappresentano la prova più consistente delle interrelazioni esistenti tra predisposizione genetica e agenti cancerogeni nella genesi del cancro. Nel 1962, in una pubblicazione che riportava i risultati riguardanti la risposta neoplastica dei vari tessuti alla somministrazione di uretano e la variabilità della risposta in diversi ceppi di topi, Tannenbaum ed uno di noi già concludevano che:

“sotto questo aspetto l’uretano non è unico; come per altri agenti cancerogeni la risposta tumorale dipende dalle caratteristiche genetiche della specie e del ceppo; dalla via di somministrazione dell’agente (distribuzione, concentrazione del cancerogeno in vari tessuti); dalla dose; dalla periodicità e durata del trattamento; dalla tossicità e dall’effetto sul metabolismo e sul peso corporeo; dall’età in cui il trattamento è cominciato e dalla durata dell’esperimento. Noi abbiamo precedentemente sottolineato la grande importanza di condizioni di laboratorio e stabulazione eccellenti che permettano una lunga e sana durata della vita degli animali, e quindi una completa espressione delle potenzialità neoplastiche. Praticamente tutti i tumori, come riportato da noi e da altri, in-dotti dalla somministrazione di uretano, si sviluppano anche spontaneamente (“normalmente attesi”), talora a bassa frequenza e ad età avanzata, negli animali che sono stati utilizzati. Se e quando la somministrazione di uretano aumenta questa frequenza, come viene evidenziato da una incidenza più alta e da un periodo di latenza più breve, l’azione dell’agente deve essere interpretata come un aumento, un potenziamento, piuttosto che una induzione de novo, dei tumori attesi”(Tannenbaum e Maltoni, 1962).

5. Gli agenti cancerogeni: aspetti peculiari della loro azione e dei loro effetti

Le modalità di azione e gli effetti cancerogeni sono caratterizzati da alcune peculiarità biologiche, come dimostrato da dati sperimentali ed epidemiologici e da osservazioni cliniche e patologiche.

A) Relazione dose-risposta

Esiste una relazione diretta tra potenza e concentrazione/dose di agenti cancerogeni e risposta neoplastica. Più alta è la dose di cancerogeno, più alto è l’aumento dell’incidenza di cancro, e più breve il periodo di latenza necessario.

B) Irreversibilità degli effetti

La trasformazione, essenzialmente genetica, che porta alla insorgenza di cancro, è in larga misura irreversibile. Anche interrompendo l’esposizione ad agenti cancerogeni, l’integrità cellulare non viene ricostituita ed il processo di cancerogenesi non si arresta: la possibilità di insorgenza dei tumori può diminuire solo per il fatto che l’interruzione della esposizione può comportare un prolungamento del periodo di latenza, e che tale prolungamento può essere superiore alla durata stessa della vita attesa dell’organismo.

C) Effetto stocastico

Il processo di cancerogenesi è un processo stocastico: ne discende che nessuna dose di agente cancerogeno, per quanto piccola, può essere considerata senza effetto.

D) Sincancerogenesi

Le esposizioni ad agenti cancerogeni, di tipo diverso, sincrone o allocrone, possono agire sinergicamente aumentando, fino a moltiplicare, il rischio di cancro.

E) Multipotenzialità degli effetti degli agenti cancerogeni

Gli agenti cancerogeni, là dove raggiungono le cellule bersaglio, possono produrre tumori di diversa sede e tipo: essi vanno quindi considerati multi potenti. Questo effetto è stato ben dimostrato sugli animali sperimentali, soprattutto quando essi sono tenuti sotto osservazione fino a morte spontanea, rendendo in tal modo possibile alle potenzialità neoplastiche latenti di tradursi in cancro. Per questa

ragione, studi di cancerogenesi sull'animale troncati o indagini epidemiologiche sull'uomo che monitorano popolazioni per tempi limitati rispetto all'inizio dell'esposizione agli agenti causali, possono produrre informazioni non corrette. In considerazione dell'effetto multi potente degli agenti cancerogeni, l'incidenza dei tumori totali maligni in gruppi di animali o di popolazioni umane in studio, deve essere ritenuto il primo, e in molti casi il migliore, parametro per la definizione quantitativa degli effetti degli agenti cancerogeni.

6. Tempo/invecchiamento come dimensione biologica per la manifestazione degli effetti

Più lunga è la durata della vita, più alta è l'incidenza di cancro in una popolazione umana o animale esposta ad agenti cancerogeni. Questo fenomeno è ben conosciuto e comprensibile: infatti il prolungamento della vita consente maggiore probabilità a che le potenzialità neoplastiche possano evolvere a cancro, anche nei casi in cui si tratti dell'esposizione ad agenti cancerogeni deboli e/o a bassa concentrazione/dose, che richiedono un più lungo periodo di latenza.

Il cancro come malattia dell'era industriale

Il cancro, nelle sue varie forme, è sempre esistito come dimostrano numerose documentazioni storiche. Nonostante questo il cancro può essere definito una o *la* malattia dell'era industriale per due ordini di fatti: 1) l'aumento dei fattori che ne sono all'origine, e 2) la dimensione epidemiologica attuale e prospettica. L'era industriale, iniziata nelle ultime decadi del XIX° secolo, ha comportato un cambiamento di due ordini di fattori (grado di industrializzazione e invecchiamento della popolazione) sinergici che si traducono in un incremento della incidenza del cancro ed in una anticipazione delle età colpite.

L'industrializzazione progressiva ha determinato un enorme aumento nella produzione, uso e diffusione nella biosfera di agenti fisici e chimici, molti dei quali non esistenti in natura, estranei pertanto alle nostre cellule (xenogeni) o, se già esistenti, comunque presenti a basse concentrazioni. Alcuni esempi rappresentativi di questi agenti includono: monomeri plastici, solventi clorurati, fluoro-cloro-carburi usati nella propellente, detergenti, pesticidi, combustibili solidi e liquidi vari fra i quali le benzine e i loro costituenti ed additivi, prodotti di combustione gassosi, asbesto e fibre minerali artificiali, cromo e nichel, un'altra infinita serie di composti presenti in beni di consumo, in inquinanti e in rifiuti, radiazioni ionizzanti, campi elettromagnetici a bassissime frequenze, campi elettromagnetici a radiofrequenza e microonde. Si calcola che circa 100.000 (nuovi) composti chimici di sintesi siano stati prodotti ed entrati nei cicli produttivi nell'ultimo secolo. Molti di questi agenti sono risultati cancerogeni in studi sperimentali ed epidemiologici, ancorchè il rischio cancerogeno che essi rappresentano, sia ben lungi dall'essere stabilito. Infatti solo una piccola percentuale è stata studiata dal punto di vista cancerogenetico. Inoltre il rischio cancerogeno globale dipende non solo dal numero e dalla quantità prodotta di singoli agenti, ma anche dal loro accumularsi nella biosfera e dalle loro azioni sinergiche, che poi si traducono in un aumento del rischio di cancro.

L'era industriale con le migliorate condizioni di vita di base nei paesi industrializzati, ed in particolare in Europa Occidentale, ha comportato un aumento della attesa di vita (e quindi dell'invecchiamento), fenomeno che sempre di più si sta verificando non solo nei paesi industrializzati, ma anche in quelli in via di sviluppo. Come già anticipato l'invecchiamento favorisce il manifestarsi delle potenzialità neoplastiche latenti, con conseguente aumento dell'incidenza e della mortalità globale.

Inoltre ancorchè sulla base di scarse indicazioni preliminari, che necessitano di ulteriori ricerche e

conferme, non può escludersi che l'esposizione ad agenti cancerogeni non si traduca in modificazione dei caratteri genici trasmissibili, che possano aumentare la predisposizione al cancro ed una maggiore responsività agli agenti cancerogeni. Studi di epidemiologia descrittiva ormai dimostrano che nei paesi industrializzati, e in particolare nell'Europa Occidentale e quindi anche in Italia, il cancro rappresenta la prima causa di morte assieme alle malattie cardiocircolatorie. In termini più realistici il cancro però in molte aree di questi paesi può essere ormai ritenuto la prima causa di morte in assoluto, se si considera che con il termine di malattie cardiocircolatorie sono comprese una serie di patologie diverse, e che i decessi dovuti al cosiddetto "collasso cardiocircolatorio" possono essere dovuti in parte a cause non precisate.

In varie aree dei paesi industrializzati la mortalità per tumori maligni si attesta su circa il 30% della mortalità totale, con tassi grezzi che variano da oltre 300 ad oltre 400 decessi per 100.000 abitanti per anno.

Gli stessi studi indicano che, se è vero che l'incidenza e la mortalità per cancro aumentano con l'età, almeno dai 20 anni in poi, è pur vero che i tumori nei paesi industrializzati rappresentano la più importante causa di morte sotto i 60 anni di età. Tale fenomeno è probabilmente dovuto all'aumento delle *noxae* oncogene che anticipano il processo neoplastico.

Lo stato attuale delle ricerche in oncologia ed in particolare sull'origine del cancro: la carenza di ricerca primaria

Il cancro è una malattia estremamente complessa, di non facile controllo e sulla quale noi non conosciamo abbastanza. Al fine di fare progredire, su valide basi scientifiche, il controllo preventivo e clinico del cancro, è necessario pertanto potenziare la ricerca oncologica. In questa ricerca un ruolo centrale hanno gli studi sperimentali. Chi conosce e ha vissuto la ricerca oncologica del nostro secolo, sa che la maggior parte delle conoscenze di base in oncologia è scaturita da studi sperimentali.

Numerosissimi scienziati operano nella ricerca oncologica in molti paesi del mondo. Questa ricerca è particolarmente sviluppata negli USA, in Gran Bretagna, in Francia e in Germania. Gli USA certamente danno il maggiore contributo e hanno assunto una funzione di guida. Anche l'Italia oggi può contare su un buon numero di ricercatori preparati e impegnati. Tutto ciò considerato, va tuttavia detto che la ricerca oncologica, a livello globale, è ben lungi dall'essere adeguata alla dimensione del problema cancro. La ricerca oncologica manca oggi di un programma globale. Non può contare su un supporto finanziario adeguato. Esiste una gran confusione tra ricerca primaria, che è quella che innova ed apre nuove frontiere, l'unica cioè che abbia il titolo di ricerca, e quella secondaria, ripetitiva e spesso inutile, che prolifera secondo logiche economiche e di mercato, o pseudo-accademiche.

In altre parole la ricerca oncologica non è governata. È in larga misura piuttosto costituita di piccole tessere, fra le quali è difficile, e talora anche impossibile, identificare un disegno. Questi infiniti piccoli frammenti di ricerca rappresentano una situazione assimilabile al movimento browniano, dove ogni particella si muove con un ritmo crescente, proporzionale alla sua piccolezza, ma in cui l'insieme rimane dove è. I grandi progetti di ricerca primaria sono pochi: ad esempio il Progetto Genoma, che indirettamente può fornire informazioni sulle basi genetiche del cancro, e il Programma Tossicologico Nazionale (National Toxicology Program = NTP) degli USA, che in maniera sistematica studia le origini esogene del cancro.

L'Italia non fa eccezione rispetto a questo scenario globale e, inoltre, anche in proporzione alle nostre risorse nazionali, gli investimenti finanziari sulla ricerca sul cancro sono minori di quelli di

altri paesi industrializzati. Una situazione questa a cui talora bisogna aggiungere un cattivo uso delle risorse, un fatto questo che si verifica anche in altri paesi.

In Italia la quasi totalità delle ricerche sul cancro, a seconda dei cespiti, può essere divisa in cinque raggruppamenti:

- 1) le ricerche condotte nei sei Istituti Nazionali Tumori, finanziate dal Ministero della Sanità
- 2) un programma finalizzato di ricerche oncologiche, finanziato in anni recenti dal Consiglio Nazionale delle Ricerche (CNR)
- 3) un programma di ricerche finanziato dalla Associazione Italiana Ricerca sul Cancro (AIRC)
- 4) numerose ricerche oncologiche aneddotiche su apparecchiature mediche e farmaci usati in oncologia che sono in larga misura finanziate secondo logiche produttive;
- 5) ricerche sostenute da cespiti locali

I suddetti programmi, negli ultimi anni, secondo una stima approssimativa, hanno potuto beneficiare globalmente di circa 120 miliardi l'anno. È stato calcolato che circa 2000 progetti di ricerca oncologica sono in corso in Italia. I finanziamenti ovviamente possono variare da progetto a progetto, ma, in media, tenuto conto dei fondi disponibili e della numerosità delle ricerche, ciascuna di queste può arrivare a disporre mediamente di alcune decine di milioni, cifra che è ben distante dall'impegno finanziario richiesto per una ricerca primaria. Se la ricerca oncologica è in generale carente, quando viene commisurata con la rilevanza del problema dei tumori, essa lo è in particolare nel settore della cancerogenesi industriale che include studi per: 1) la identificazione e quantificazione dei fattori ed agenti di rischio, e la definizione dei gruppi di popolazione a rischio particolare; 2) la comprensione dei meccanismi di cancerogenesi; e 3) la messa in atto di appropriate strategie di prevenzione primaria (rimozione degli agenti cancerogeni e comunque riduzione della esposizione ad essi). La ricerca di cancerogenesi industriale per gli interessi e gli assetti con cui interferisce non è popolare e anzi viene in ogni modo osteggiata a tutti i livelli (Maltoni et al., 1999c). A tutt'oggi solo circa un centesimo di tutti gli agenti fisici e chimici industriali è stato sottoposto a studi sperimentali od epidemiologici con criteri minimi di adeguatezza. Gli studi di sincancerogenesi sono ad uno stato pionieristico. La quantificazione degli effetti della esposizione a bassissime dosi di uno o più agenti industriali potenzialmente cancerogeni, rappresentativa di uno scenario che interessa la maggior parte degli esseri umani (rischio cancerogeno diffuso), è un capitolo ancora praticamente da iniziare. Siamo tuttavia convinti che la percezione crescente da parte dell'opinione pubblica della rilevanza del problema cancro e delle interrelazioni fra cancro e modello di sviluppo industriale, e la conseguente necessità da parte di chi ha responsabilità di governo di non potere più procrastinare incisivi programmi di controllo degli agenti e fattori di cancerogenesi, unitamente alla presa d'atto da un lato delle limitate possibilità del controllo clinico della malattia, e per converso delle grandi potenzialità della prevenzione primaria, porteranno necessariamente a una incentivazione degli studi e delle ricerche sulla cancerogenesi industriale.

La prospettiva per il controllo del cancro: il ruolo della prevenzione primaria

Nell'era presente gli agenti cancerogeni industriali di natura fisica e chimica rappresentano, assieme all'invecchiamento della popolazione, la causa più importante dell'aumento della incidenza dei tumori e della mortalità per cancro. Di questi due fattori, quello che può essere modificato è l'inquinamento da agenti cancerogeni. La prevenzione primaria, cioè la eliminazione o riduzione di questi agenti, potrebbe comportare nelle future decadi una drastica riduzione della frequenza della malattia neoplastica. Questa strategia va pertanto perseguita: con la ricerca oncologica, con normative, con interventi tecnologici, con l'informazione della popolazione, e con una nuova antropologia culturale che privilegi la preservazione delle risorse e dell'ambiente e la tutela della salute, da anteporre all'incultura produttivistico-consumistica

In questa prospettiva si rende necessario un potenziamento della ricerca: una ricerca primaria, pianificata, coordinata a livello internazionale che possa contare su risorse commisurate alla rilevanza della problematica, ed emancipata dai condizionamenti economici e politici e dall'inquinamento di una disinformazione promossa e organizzata ai fini di remotizzare e banalizzare le ricadute sulla salute dell'uomo degli inquinamenti e degli stili di vita consumistici, che caratterizzano l'era industriale.

http://www.ramazzini.org/wp-content/uploads/2008/03/Il-cancro-il-grande-problema-sanitario-dellEra-Industriale-la-necessita-di-ricerca-e-di-prevenzione-primaria_1999.pdf