

Incremento di neoplasie e patologie ambiente-correlate

Ernesto Burgio

Pediatra, Comitato Scientifico ISDE (International Society of Doctors for Environment), Italia

Parole chiave Tumori infantili. Trend. Tasso di incidenza. Barker hypothesis. Epigenetica

Tempo fa un'inchiesta della rivista *L'Espresso*, sul controverso tema dell'incremento delle neoplasie infantili, destò timori, scalpore e polemiche [1]. Gettarono acqua sul fuoco alcuni tra i più noti oncologi ed epidemiologi italiani; criticarono l'eccessivo allarmismo dei media e fornirono una rappresentazione tutto sommato tranquillizzante della situazione. Se un incremento di talune patologie neoplastiche c'è, anche in età pediatrica, – si disse – si tratta di un aumento contenuto, che riguarda essenzialmente alcune forme (spesso rare) ed è abbondantemente bilanciato da un apprezzabile miglioramento prognostico, grazie a diagnosi sempre più tempestive e a trattamenti sempre più efficaci. Presa di posizione comprensibile, perché è certamente importante rafforzare la fiducia dei cittadini nella medicina pubblica e in quello che è comunque stimato come uno dei sistemi sanitari più efficienti al mondo, in un momento in cui la sfiducia verso le istituzioni, sembrerebbe potersi estendere a tutto il Sistema, a beneficio di quanti da una crisi della Sanità Pubblica cercano di trarre vantaggio, per imporre un'ulteriore accelerazione alla deriva privatistica già in atto. È però anche vero che milioni di cittadini vedono ammalarsi con frequenza crescente i propri parenti e conoscenti di patologie immunomediatae, neuro-degenerative, neoplastiche. È difficile negare che la prevalenza delle patologie allergiche sia passata in un secolo dall'1-2% a un preoccupante 20-30% (con punte del 50% in alcune aree pesantemente inquinate o comunque "occidentalizzate") e che altre patologie immunomediatae si stiano diffondendo in modo preoccupante: si pensi al diabete tipo 1, alla celiachia, alla patologia tiroidea su base autoimmune [2-3].

Né si può dimenticare che l'incremento delle patologie neurodegenerative ha acquisito un andamento epidemico tra gli anziani dei Paesi ricchi. Il prototipo di tale incremento è la malattia di Al-

zheimer: i 4,5 milioni di soggetti affetti del 2000 sono destinati a triplicare entro il 2050, riguarda sempre più soggetti in età relativamente giovane ed è stato messo, da alcuni ricercatori, in relazione all'inquinamento atmosferico al pari del concomitante incremento (nel Nord del mondo) dei deficit di sviluppo neuropsichico dell'infanzia (autismo, ADHD, dislessia) [4-5]. Va citato, a questo proposito, l'allarme lanciato, dalle pagine prestigiose di *Lancet* dai ricercatori della *Harvard School of Medicine*, secondo i quali una vera e propria "pandemia silenziosa" di danni neurologici colpirebbe già il 10% dei bambini del primo mondo [6]. Per quanto concerne l'incremento dei tumori è noto che l'indice assoluto di mortalità per neoplasie è più che raddoppiato negli ultimi sessant'anni; che ogni anno muoiono di cancro almeno 7 milioni di persone; che 1 su 2 maschi e 1 su 2,4 donne contraggono una neoplasia nel corso della loro esistenza; che nei Paesi più industrializzati il cancro si avvia a diventare la prima causa di morte [7-8]. Se mettiamo insieme tutti questi dati, sarebbe arduo negare che questa "rivoluzione epidemica" sia in qualche modo collegata – nel bene (riduzione delle malattie acute/da cause esogene), come nel male (incremento delle malattie croniche/da cause endogene) – alla radicale trasformazione ambientale prodotta dall'uomo in pochi decenni.

Per tornare, da pediatri, al problema delle *neoplasie infantili*, occorre ricordare come a ispirare l'inchiesta dei giornalisti de *L'Espresso* fossero alcuni studi di grande rilievo, che hanno tracciato un primo quadro complessivo dell'incremento di tumori dell'infanzia e dell'adolescenza in Europa, a cominciare dal primo report del progetto ACCIS (*Automated Childhood Cancer Information System*) [9]. Si trattava di un ampio monitoraggio condotto da una squadra di epidemiologi IARC su 63 registri oncologici di 19 Paesi europei, per un totale di oltre 130 mila tumori di tutti i tipi (113mila pediatriche e 18mila in età adolescenziale) pubblicato su *Lancet* nel 2004 [10].

Il report evidenziava un incremento annuo dell'1-1,5% per tutte le neoplasie, con incrementi più marcati per alcuni linfomi, sarcomi dei tessuti molli, tumori delle cellule germinali e del sistema nervoso centrale. Seguì nel 2006 la rassegna a tutt'oggi più completa dei dati emersi dallo stesso studio, che costituiscono il più ampio database europeo sul cancro in un numero monografico, dell'*European Journal of Cancer*: 18 articoli in tutto, che contengono l'analisi dettagliata dei dati sui tassi di incidenza e sui trend di prevalenza e sopravvivenza delle principali neoplasie infantili e adolescenziali [11]. Non è evidentemente possibile approfondire, in questo editoriale, l'argomento. Può essere sufficiente sottolineare come in venti anni (tra il 1978 e il 1997) si sia assistito, in Europa, a un incremento medio generale dell'1,1% annuo e del 2% annuo circa in età adolescenziale. Un dato di particolare interesse, rilevato tanto dal report iniziale quanto dalla successiva e più completa analisi, concerne l'incremento notevole delle neoplasie del primo anno di vita: una evidente conferma epidemica di quanto sostenuto per decenni da Lorenzo Tomatis, circa la possibile trasmissione transplacentare e/o transgenerazionale (da modifiche genetiche o epigenetiche trasmissibili delle cellule germinali) del cancro [12-13]. Di grande rilievo appaiono, in questo ambito, i dati provenienti dagli studi più recenti dell'epidemiologo inglese Ernest Knox, che dopo aver passato in rassegna i luoghi di residenza dei bambini morti di cancro in Gran Bretagna tra il 1955 e il 1980, ha dimostrato che il rischio aumenta in modo significativo non solo per i bambini nati e cresciuti vicino a strade trafficate, pompe di benzina e stazioni di autobus, impianti industriali, ma soprattutto per i figli di donne residenti in tali aree nel periodo della gravidanza [14]. Il dato pone l'accento non solo sul nesso, ancora incredibilmente contestato da taluni, tra inquinamento atmosferico e cancro (secondo Knox un quarto delle neoplasie infantili avrebbe questa origine), ma anche sulla *vexata questio* della trasmissione tran-

Per corrispondenza:

Ernesto Burgio

e-mail: erburg@libero.it

editoriale

splacentare e/o transgenerazionale del cancro. Se possibile, ancora peggiori sono le notizie per i bambini italiani. Con una certa frequenza e da più parti, in questi ultimi anni, si è replicato alle sollecitazioni di alcuni medici e ricercatori ISDE circa la necessità di prendere in seria considerazione i dati ACCIS adducendo motivazioni abbastanza ragionevoli, come il probabile maggior incremento di patologie neoplastiche in alcune regioni europee, in particolare nei Paesi dell'Est più direttamente coinvolti dall'incidente di Chernobyl, e i notevoli progressi diagnostici (fattore in realtà già preso in considerazione e smentito dai ricercatori IARC) [15-17].

Purtroppo i recenti dati del Rapporto 2008 AIRTUM (*Associazione Italiana Registri Tumori*) sui tumori infantili sembrano confermare le nostre analisi: i dati di incidenza e gli andamenti temporali sono infatti nel nostro Paese peggiori nei confronti tanto degli altri Paesi europei che degli USA; il che, evidentemente, toglie valore all'ipotetico fattore miglioramento diagnostico [18]. Ma forse il modo migliore di inquadrare i dati consiste nel citare direttamente alcuni passi della 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% anno), i tumori del sistema nervoso centrale (+2,0% annuo) e soprattutto i linfomi (+4,6% anno)".

Un'attenta riflessione su questi dati è necessaria e urgente: se l'incremento di patologie degenerative e neoplastiche sembra poter essere un segno-sintomo-indice (anche quantitativo) dell'attuale modello di sviluppo, l'incremento significativo delle neoplasie in età pediatrica rappresenta un dato particolarmente significativo e inquietante. E questo non soltanto perché nei bambini dovrebbero svolgere un ruolo assai minore l'esposi-

zione ad agenti inquinanti legata alle cattive abitudini personali (*in primis* il fumo di sigaretta) e lo stress, ma soprattutto perché non dovrebbe realizzarsi in così breve tempo l'accumulo di lesioni ossidative e, più in generale, di alterazioni genetiche ed epigenetiche, generalmente considerate la causa prima di qualsiasi degenerazione in senso neoplastico [19-20]. A meno di dare valore ai nuovi paradigmi cancerogenetici, che propendono 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 fetale e le cui conseguenze si rivelerebbero dopo (molti) anni [21-22]. Paradigmi tutto sommato poco noti e forse in parte osteggiati, perché fondati su un assunto di base, che è quello della ancora controversa *Barker hypothesis*, che da modello patogenetico valido per alcune patologie endocrino-metaboliche assurgerebbe a paradigma patogenetico "universale", secondo cui l'inquinamento progressivo dell'ambiente sembrerebbe poter produrre un'alterazione del microambiente uterino e quindi dei processi ontogenetici e dell'assetto epigenetico di vari tessuti e organi [23-25]. ♦

Bibliografia

- [1] L'Espresso. SOS CANCRO, 24 maggio 2007.
- [2] Verlati G, Corsico A, Villani S, et al. Is the prevalence of adult asthma and allergic rhinitis still increasing? Results of an Italian study. *Allergy Clin Immunol* 2003;111:1232-8.
- [3] Arbes SJ Jr, Gergen PJ, Elliot L, et al. Prevalences of positive skin test responses to 10 common allergens in the US population: results from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:377-83.
- [4] Hebert LE, Scherr PA, Bienias JL, et al. Alzheimer disease in the US population: prevalence estimates using the 2000 census. *Arch Neurol* 2003;60:1119-22.
- [5] Calderón-Garcidueñas L, Franco-Lira M, Torres-Jardón R, et al. Pediatric respiratory and systemic effects of chronic air pollution exposure: nose, lung, heart, and brain pathology. *Toxicol Pathol* 2007; 35:154-62.
- [6] Grandjean P, Landrigan PJ. Developmental neurotoxicity of industrial chemicals. *Lancet* 2006;368: 2167-78.
- [7] Pisani P, Parkin DM, Bray F, Ferlay J. Estimates of the worldwide mortality from 25 cancers in 1990. *Int J Cancer* 1999 Sep 24;83(1):18-29.
- [8] Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 2008;58:71-96.
- [9] Automated Childhood Cancer Information System: a system of provision, presentation and interpretation of data on cancer incidence and survival of children and adolescents in Europe <http://www-dep.iarc.fr/accis.htm>.

[10] Steliarova-Foucher E, Stiller C, Kaatsch P, et al. 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*. 2004;364:2097-105.

[11] Steliarova-Foucher E, Coebergh JW, Kaatsch P, et al. Cancer in children and adolescents in Europe. *Eur. J. Cancer* 2006;42:1913-2190. In particolare: Steliarova-Foucher E, Kaatsch P, Lacour B, et al. Quality, comparability and methods of analysis of data on childhood cancer in Europe (1978-1997): report from the ACCIS project. *Eur J Cancer* 2006; 42:1915-51.

[12] Tomatis L. Identification of carcinogenic agents and primary prevention of cancer. *Ann NY Acad Sci* 2006;1076:1-14.

[13] Tomatis L. Prenatal exposure to chemical carcinogens and its effect on subsequent generations. *Natl Cancer Inst Monogr* 1979;51:159-84; Tomatis L. Overview of perinatal and multigeneration carcinogenesis. *IARC Sci Publ* 1989;96:1-15; Tomatis L, Narod S, Yamasaki H. Transgenerational transmission of carcinogenic risk. *Carcinogenesis* 1992; 13:145-51.

[14] Knox EG. Childhood cancers and atmospheric carcinogens. *J Epidemiol Community Health* 2005;59:101-5; Knox EG. Roads, railways, and childhood cancers. *J Epidemiol Community Health* 2006;60:136-41.

[15] ISDE. International Society of Doctors for Environment; <http://201.216.215.170/isde.org/>; <http://www.isde.it/>.

[16] [Cfr 9].

[17] IARC. International Agency for Research on Cancer; <http://www.iarc.fr/> [cfr note 9-11].

[18] Rapporto AIRTUM 2008 - Tumori infantili. Incidenza, sopravvivenza, andamenti temporali. *Epidemiologia & Prevenzione* 2008;32:Suppl 2:1-112).

[19] Vogelstein B, Kinzler KW. Cancer genes and the pathways they control. *Nat Med* 2004;10:789-99.

[20] Esteller M. Epigenetics in cancer. *N Engl J Med* 2008 13;358:1148-59.

[21] 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; 102:125-33.

[22] Cook JD, Davis BJ, Cai SL, et al. Interaction between genetic susceptibility and early-life environmental exposure determines tumor-suppressor-gene penetrance. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005 14;102:8644-9.

[23] Barker DJ, Eriksson JG, Forsén T, et al. 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: 245-9.

[24] Gluckman PD, Hanson MA. Living with the past: evolution, development, and patterns of disease. *Science* 2004;305:1733-6.

[25] Sul tema cfr. anche: Burgio E. Trasformazioni ambientali, climatiche, epidemiche: la Pandemia Silenziosa. In: *Il Cesalpino, Rivista medico-scientifica Ordine dei Medici Chirurghi. Arezzo, aprile 2008, pp. 19-28; http://www.omceoar.it/cgibin/docs/cisal-pino/cesalpino%20monotematico%201.pdf*