

Ambiente e malattie del sangue

Alfonso Zaccaria, Francesco Lanza

- | | |
|---|--------------------------------|
| 1. Generalità | 5. Inquinamento Ambientale |
| 2. Radiazioni | 6. Dieta |
| 3. Metodi di esplorazione della tossicità da radiazioni | 7. Infezioni e Allergie |
| 4. Sostanze chimiche | 8. Condizioni socio-economiche |
| | 9. I Bias negli studi |

1. GENERALITÀ

Definire il ruolo esercitato dall'ambiente in cui viviamo sul rischio di patologie del sistema emolinfopoietico, in particolare di tumori, non risulta semplice per una serie di motivi. Innanzitutto per ambiente si intende "il complesso delle condizioni esterne all'organismo in cui si svolge la vita vegetale e animale" o, più ampiamente, "il complesso delle condizioni esterne materiali, sociali, culturali e simili, nell'ambito delle quali vive e opera un essere umano" ¹. È evidente pertanto che ci si confronta con una varietà di condizioni diverse che possono essere più o meno strettamente correlate fra loro. Ciò può comportare difficoltà a definire il ruolo di singole componenti. In secondo luogo, i sistemi di rilevazione non sono stati, soprattutto in passato, scevri da criticità intrinseche che ne hanno limitato la affidabilità. Non ultimo, i tumori ematologici sono circa il 10% di tutti i tumori e nelle varie casistiche sono spesso considerati insieme ai tumori solidi per cui può a volte risultare problematico estrapolare dati attendibili. Infine, la maggior parte dei lavori presenti in letteratura risalgono a diversi anni fa e ciò può andare a scapito della affidabilità dei risultati.

Se con il termine "cancerogeno" si identifica la capacità di un agente di indurre o di promuovere tumori, cioè di favorire il processo di cancerogenesi nei diversi stadi del suo sviluppo (e con il termine "mutageno" la capacità di indurre mutazioni, ossia alterazioni del patrimonio genetico di un individuo), con il termine "agenti cancerogeni occupazionali" si definiscono quegli agenti e circostanze di esposizione che si sono rivelati potenzialmente associati all'insorgenza di tumori in studi epidemiologici che hanno esaminato gruppi di lavoratori esposti per motivi lavorativi, oppure in adeguati studi a lungo termine su animali da esperimento, anche in carenza di adeguate evidenze epidemiologiche.

¹ Il nuovo Zingarelli. Vocabolario della Lingua Italiana. Zanichelli Editore. Bologna, 1983.

Le principali cause ambientali nella patogenesi delle malattie ematologiche sono elencate in tabella qui riprodotta.

Tab. 25.1

• Radiazioni ionizzanti
• Radiazioni non ionizzanti
• Sostanze chimiche: - Fumo di tabacco - Benzene - Polveri sottili - Diossina - Pesticidi
• Infezioni e allergie in specifiche aree geografiche in correlazione a brusche variazioni climatiche e/o epidemiologiche

2. RADIAZIONI

Radiazioni ionizzanti

Lo studio dei possibili effetti dannosi sull'organismo delle radiazioni impone di distinguere da subito il vasto ambito delle stesse nei due gruppi tradizionali delle Radiazioni Ionizzanti (R.I.) e delle Radiazioni non Ionizzanti (R.n.I.).

Le R.I. sono radiazioni che posseggono energia sufficiente per staccare elettroni da atomi o molecole e pertanto provocano la formazione di ioni. Le R.n.I. sono dotate di energia minore, e non posseggono questa proprietà.

Le R.I. possono essere costituite da particelle sub atomiche o ioni o atomi o radiazioni elettromagnetiche ad alta frequenza. Le particelle principali sono i raggi alfa (nuclei di elio composti da 2 protoni e 2 neutroni, e particelle beta, composte da elettroni. Le radiazioni elettromagnetiche ionizzanti sono i raggi X e i raggi gamma, dotati di ampiezza d'onda inferiore a 318 nm e poi sempre minore verso il confine estremo dello spettro elettromagnetico. I fotoni di questo tipo pur essendo elettricamente neutri producono l'espulsione di elettroni dai loro bersagli per effetto fotoelettrico o per effetto Compton. Agiscono quindi prevalentemente attraverso la produzione di particelle beta secondarie.

Esposizione a Radiazioni ionizzanti

È noto da almeno 70 anni che l'esposizione a R.I. è associata a significativo rischio di sviluppo di tumori, in particolare di leucemie. Le prime evidenze risalgono infatti a fine anni '50 del secolo scorso, quando una indagine epidemiologica condotta su pazienti sottoposti 20 anni prima a trattamento radiante per spondilite anchilosante riscontrò una elevata incidenza di mortalità per leucemia acuta ². Questo dato correlava con l'osservazione grossolana che tra i medici radiologi americani vi era una incidenza di leucemie nove volte superiore rispetto alla rimanente popolazione medica. Correggendo i dati per età, l'incidenza diminuiva a tre volte, ma sempre significativamente più alta rispetto alla popolazione medica di controllo. Erano poi sotto gli occhi di tutti le morti per leucemia dei primi ricercatori premi Nobel Marie Curie e i coniugi Joliot-Curie, come di

² Court Brown WM, Doll R. Mortality from cancer and other causes after radiotherapy for ankylosing spondylitis. Brit Med J 1965; 2: 1327.

molti altri scienziati e medici. Si pensi ad es. che la radioterapia localizzata era una valida terapia per la cura della splenomegalia della leucemia mieloide cronica. La dose di radiazioni da erogare era stabilita attraverso la cosiddetta “*erythema dose*”, ossia la dose che era in grado di originare un eritema sulla mano del radiologo posta sotto il tubo di erogazione (!).

Negli anni successivi fu possibile stabilire che la correlazione fra dose di radiazioni per spondilite e rischio leucemogeno era lineare ³. Dal momento che nessuno dei pazienti trattati aveva ricevuto meno di 250 rads, non fu possibile definire un reale rischio per basse dosi di R.I. In un successivo lavoro, gli stessi Autori definirono il rischio di leucemia pari a 4 per 1000 persone irradiate in un arco di tempo di 13 anni, con una incidenza significativa soprattutto all'interno dei primi 4 anni dall'irradiazione. Inoltre segnalano una prevalenza di forme mieloidi. Altri esempi di irradiazione di campi localizzati vengono forniti dall'irradiazione del timo nei bambini (con una incidenza di leucemie del 6% rispetto a quella attesa di 2,2% ⁴. Un dato sul potenziale effetto leucemogeno di basse dosi di R.I. era stato fornito da Mc Mahon ⁵: aveva infatti riscontrato che bambini di madri sottoposte a procedure diagnostiche durante la gravidanza presentavano una incidenza doppia di leucemie rispetto ai normali, dati che confermavano una precedente osservazione di Stewart (1956) ⁶. I dati degli anni '60 vennero solo parzialmente confermati nella decade successiva quando diversi studi si posero a favore ^{7,8} e, rispettivamente, contro ⁹ questa interpretazione dei dati. La relazione causale fra radiazioni e tumori fu quindi oggetto di controversie nei decenni successivi a causa di particolari *bias* nella raccolta dei dati. Tuttavia, un lavoro di Doll e Wakeford ¹⁰ sostenne che anche considerando la scarsa attendibilità dei lavori precedenti non si poteva ignorare l'incidenza comunque elevata di tumori in questo contesto, confermata da alcuni lavori che utilizzavano l'analisi delle cartelle cliniche al posto dei questionari usati in passato. Inoltre, è stato riportato un effetto dose risposta quando si è osservato un incremento del rischio di tumori infantili in correlazione al numero di radiografie effettuate ¹¹. In sostanza, l'esposizione a basse dosi di radiazioni in utero è ampiamente riconosciuta essere un importante fattore di rischio e ciò è documentato dal riscontro di alterazioni cromosomiche tipiche delle varie forme leucemiche già in utero, considerate eventi chiave nella leucemogenesi ¹². Di conseguenza, da tempo l'esecuzione di radiografie durante la gravidanza è stata sostituita con l'ecografia a ultrasuoni. Al contrario, non sembrano esservi dati conclusivi sul potenziale effetto leucemogeno di radiografie eseguite a bambini dopo la nascita.

Questi ultimi Autori avevano a disposizione i dati relativi all'incidenza di tumori in soggetti esposti alle radiazioni delle bombe atomiche di Hiroshima e Nagasaki del 1945. Per madri esposte a meno di 500 rads non si riscontrò un aumento significativo dell'incidenza di tumori nei bambini.

³ Cardini G, Galimberti A, Riggio G. Irradiazione del rachide lombo-sacrale: persistenza dei danni cromosomici. Arch Ortop 1966; 79: 6.

⁴ Hempelmann LH, Pifer JW, Burke GJ. Neoplasms in persons treated with X-rays in infancy for thymic enlargement. A report of the third follow-up survey. J Natl Cancer Inst 1967; 38: 317.

⁵ McMahon B. Prenatal X-ray exposure and childhood cancer. I Natl Cancer Inst 1962; 28: 1173-1191.

⁶ Stewart A, Webb J, Giles D. Malignant disease in childhood and diagnostic irradiation in utero; preliminary communications. Lancet 1956; ii: 447.

⁷ Stewart A, Kneale GW. Radiation dose effects in relation to obstetric X-rays and childhood cancers. Lancet 1970; i, 1185.

⁸ Newcombe HB, Mc Gregor JF. Childhood cancer following obstetric radiography. Lancet 1971; ii, 1151.

⁹ Jablon P, Kato H. Studies of the mortality of atomic-bomb survivors. 5. Radiation dose and mortality, 1950-1970. Radiat Res 1972; 50, 649.

¹⁰ Doll R, Wakeford R. Risk of childhood cancer from fetal irradiation. Br J Radiol 1997; 70, 130.

¹¹ Bithell JF, Stewart AM. Pre-natal irradiation and childhood malignancy: a review of British data from the Oxford Survey. Br J Cancer 1975; 31 (3) 271-87.

¹² McHale CM, Wiemels JL, Zhang L, et al. Prenatal origin of childhood acute myeloid leucemia harboring chromosomal rearrangements t(15;17) and inv(16) Blood 2003; 101 (11), 4640-1.

In questo caso si trattava di esposizioni a R.I. di tutto il corpo. Gli studi eseguiti dalla Atomic Bomb Casualty Commission hanno dimostrato un picco di leucemie intese in senso generale in corrispondenza del sesto anno dopo lo scoppio, con una tendenza a declinare entro la norma fino a 15 anni dopo l'esposizione, mentre per le leucemie acute l'incidenza rimase elevata più a lungo. C'era inoltre una differenza tra le due bombe atomiche: quella su Hiroshima rilasciò neutroni e raggi gamma, risultando più leucemogena, mentre quella di Nagasaki prevalentemente raggi gamma. La leucemia linfoblastica risultò più frequente (tre volte di più) nei soggetti fino a 10 anni rispetto a quelli fra i 10 e i 20 anni, mentre la leucemia mieloide cronica risultò più frequente in età adulta. L'età quindi, oltre a possibili fattori genetici, giocava un ruolo nella incidenza delle varie forme patologiche ¹³ (cfr. Cap. 1).

Un argomento di particolare interesse si presentò negli anni '80 quando la regione di Sellafield, che accoglieva un impianto di processazione di combustibili nucleari, presentò una significativa incidenza di leucemie e linfomi soprattutto in bambini e giovani. Il dato fu attribuito alla prossimità residenziale, all'avere padri impiegati nell'impianto e a quanto più alti livelli di radiazioni misurati dalla dosimetria ¹⁴. Il dato tuttavia non fu confermato in altre aree del Regno Unito, sedi di impianti nucleari ¹⁵.

Radiazioni non ionizzanti

Come detto sopra la radiazione non ionizzante non possiede sufficiente energia per rimuovere elettroni da atomi o molecole, ma è in grado di provocare una "eccitazione" sufficiente a spostare un elettrone ad uno stato energetico superiore. Radiazioni non ionizzanti sono i raggi ultravioletti con ampiezza a partire da 310 nm, la luce visibile (400-780 nm), i raggi infrarossi (fino a 1 mm), le microonde, le radiofrequenze fino a 3 Km, fino al campo statico sfruttato nell'imaging della risonanza magnetica. Alcuni studi epidemiologici riferiscono una correlazione fra esposizione a campi elettromagnetici e comparsa di leucemie infantili. I **campi elettromagnetici** sono dati dall'insieme di un campo elettrico e uno magnetico. Si misurano come intensità del flusso magnetico (il campo vettoriale generato nello spazio dal moto di una carica elettrica) in **microtesla** (μT , o milionesimi di un Tesla). I **campi elettromagnetici** sono presenti ovunque nell'ambiente, generati sia da **sorgenti naturali** (elettricità nell'atmosfera e campo magnetico terrestre), sia da **sorgenti artificiali** come elettrodomestici, radio, televisioni, telefoni cellulari e dispositivi medicali. I campi elettromagnetici si classificano in base alla **frequenza**, ovvero al numero di onde che si propagano in un secondo (misurata in **hertz**). Abbiamo così: **campi a frequenza estremamente bassa** (fino a 300 hertz), ad esempio generati dai dispositivi elettrici presenti nelle nostre case; **campi a frequenza intermedia** (tra 300 hertz e 10 megahertz), ad esempio generati dai computer; **campi a radiofrequenza** (da 10 megahertz a 30 gigahertz), come quelli prodotti da radio, televisione, antenne per la telefonia cellulare e forni a microonde. Il principale effetto dei campi elettromagnetici (soprattutto quelli a radiofrequenza) sul corpo umano è **il riscaldamento**: lo stesso principio sfruttato nei forni a microonde per riscaldare i cibi. Tuttavia i livelli ai quali siamo normalmente esposti, per esempio mentre guardiamo la televisione o utilizziamo il computer, sono molto inferiori ai valori richiesti per produrre un riscaldamento significativo. È scientificamente provato che i campi elettromagnetici interagiscono con i tessuti biologici. L'interazione è tanto più potente quanto più ci si trova vicini alla sorgente e varia in base alla frequenza.

¹³ Miller RW. Radiation-induced cancer. J Natl Cancer Inst 1972; 49: 1221.

¹⁴ Gardner MJ, Snee MP, Hall AJ, et al. Results of case-control study of leukaemia and lymphoma among young people near Sellafield nuclear plant in West Cumbria. Br Med J 1990; 300 (6722): 423-9.

¹⁵ McKinney PA, Alexander FE, Cartwright RA, Parker L. Parental occupations of children with leukaemia in west Cumbria, north Humberside, and Gateshead. Br Med J 1991; 302 (6778): 681-7.

Esposizione a Radiazioni non ionizzanti. A partire dagli anni '70 si sono succeduti diversi studi finalizzati a definire il possibile ruolo delle radiazioni non ionizzanti (campi elettromagnetici a bassissima frequenza, Extremely Low Frequency Magnetic Fields, ELF-MF) nella leucemogenesi infantile. Sono stati compiuti numerosi studi epidemiologici per valutare l'associazione tra l'esposizione ai campi magnetici e diversi tipi di tumori. In particolare, per quanto riguarda i bambini, i dati epidemiologici hanno preso in considerazione le leucemie e i tumori cerebrali. In questo gruppo di età è stata studiata l'esposizione a linee elettriche. Alcuni studi eseguiti da Istituti di Protezione Radiologica americani suggerirono che una correlazione era evidente per esposizioni relativamente alte, superiori a 0,4 micro Tesla, per cui l'International Commission for Non Ionizing Radiation Protection (ICNIRP) Standing Committee on Epidemiology concluse che esisteva una evidenza per l'associazione tra la leucemia infantile e l'esposizione prenatale a campi magnetici superiori a 0,4 microTesla ¹⁶⁻¹⁹.

Negli anni 2000 sono stati condotti alcuni studi cumulativi che hanno confermato l'associazione quando si andavano a confrontare i dati cumulativi per esposizioni superiori e, rispettivamente, inferiori a 0,4 microTesla. In particolare, una analisi aggregata di nove studi ha riportato un aumento di due volte del rischio di leucemia infantile per bambini con esposizioni di 0,4 microT o superiore ²⁰. Una meta-analisi di 15 studi ha evidenziato un incremento di 1,7 volte nel rischio di leucemia acuta nei bambini con esposizione di 0,3 microT o superiore. Ma solo il 3% dei bambini presentavano questo tipo di esposizione ²¹. Uno studio del 2010 ha presentato una analisi aggregata di sette studi che hanno riportato un rischio 1,4 volte maggiore per leucemia infantile in bambini esposti a 0,3 microT o più ²². Uno studio dei ricercatori dell'Istituto Ramazzini di Bologna, guidato dalla Prof. F. Belpoggi, descrive gli effetti in animali di laboratorio dell'esposizione a Campi Elettromagnetici a Radiofrequenza (CRF) simili a quelli ambientali che tutti sperimentiamo nella vita quotidiana, generati dai ripetitori dei telefoni cellulari. In questo caso gli autori hanno seguito per tutta la vita circa 2.500 roditori esposti a tali campi elettromagnetici, constatando l'aumento significativo di Schwannomi del cuore nei ratti maschi. Sono aumentati anche i gliomi e l'iperplasia di Schwann, ma in modo non significativo dal punto di vista statistico. Sulla base di questi risultati gli autori suggeriscono ulteriori ricerche e una nuova valutazione da parte dello IARC sul legame tra campi elettromagnetici a radiofrequenza e insorgenza di tumori ²³. La legge italiana, inoltre, prevede limiti di esposizione che sono molto al di sotto di questi valori (detti **valori soglia**); se tali limiti sono rispettati, non vi sono prove scientifiche di rischi per la salute.

¹⁶ Wertheimer N, Leeper E. Electrical wiring configurations and childhood cancer. Am J Epidemiol 1979; 109 (3): 273-84.

¹⁷ Portier CJ, Wolfe MS. Assessment of health effects from exposure to power-line frequency electric and magnetic fields. In NIEHS Working Group Report, NIH Publication No. 98-3981; NIEHS Research Triangle Park, 1998.

¹⁸ National radiologic Protection Board. ELF Electromagnetic Fields and Risk of Cancer: Report of an Advisory Group on Non-ionising Radiation. National Radiologica Protection Board, 2001.

¹⁹ International Agency of Research on Cancer. Non-ionizing radiation, part I: static and extremely low frequency electric and magnetic fields. In Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans; IARC Press: Geneva, 2002; Vol. 80.

²⁰ Ahlbom IC, Cardis E, Green A, et al. Review of the epidemiologic literature on EMF and Health. Environ Health Perspect 2001; 109 (Suppl 6): 911-33.

²¹ Greenland S, Sheppard AR, Kaune WT, et al. A pooled analysis of magnetic fields, wirecodes, and childhood leukemia. Childhood Leukemia-EMF Study Group. Epidemiology. 2000, 11(6), 624-34

²² Hatch EE, Kleinerman RA, Linet MS, et al. Do confounding or selection factors of residential wiring codes and magnetic fields distort findings of electromagnetic fields studies? Epidemiology 2000;11(2): 189-98.

²³ Falcioni L, Bua L, Tibaldi E, et al. Report of final results regarding brain and heart tumors in Sprague-Dawley rats exposed from prenatal life until natural death to mobile phone radiofrequency field representative of a 1.8 GHz GSM base station environmental emission. Environ Res 2018;165: 496-503 doi: 10.1016/j.envres.2018.01.037.

L'Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro (IARC) ha classificato i CRF come **cancerogeni di gruppo 2B**, ovvero come **possibilmente cancerogeni per gli esseri umani**: agenti per i quali vi è una limitata prova di cancerogenicità negli esseri umani e un'insufficiente prova di cancerogenicità in animali di laboratorio. Alcuni studi hanno riguardato possibili associazioni tra esposizioni materne o paterne prima del concepimento o durante la gravidanza, con risultati inconsistenti. Uno di questi studi, MOBI-KIDS, coinvolge 14 Paesi con l'obiettivo di valutare la relazione tra esposizione a radiofrequenze che derivano da tecnologie di comunicazione come i telefoni cellulari, e il rischio di tumori cerebrali in bambini e giovani adulti. In generale i ricercatori concordano sul fatto che attualmente non ci sono prove convincenti a favore di una correlazione diretta tra tumori infantili ed esposizioni a campi elettromagnetici. Se il dato epidemiologico afferma una pur non decisiva possibilità dell'effetto dannoso di queste radiazioni in termini di leucemogenesi infantile, esso tuttavia non viene confermato dai dati sperimentali sia in campo animale che cellulare²⁴. Contemporaneamente, è stata avviata una vasta serie di studi per indagare più a fondo il fenomeno. Sono stati analizzati vari possibili motivi che possono avere portato a risultati devianti, ma nessuno è stato ritenuto definitivo. Per questo motivo la European Commission's Scientific Committee on Toxicity, Ecotoxicity and the Environment ha stabilito come area di ricerca prioritaria la rilevazione di difetti di selezione (*selection bias*) negli studi epidemiologici²⁵. Particolarmente rilevante appare lo studio di Auvinen che si rifà al precedente studio di Linet²⁶: questo documenta come si sia verificato un *bias* dal momento che una parte consistente dello studio si riferiva a casi appartenenti a classi sociali medio-alte, geograficamente localizzate lontano da fonti elettromagnetiche di una certa entità. Quando i dati venivano accorpati con i casi, al contrario, residenti in sedi più esposte, la differenza non era più presente. In conclusione, la presenza di possibili *bias* rende l'associazione con le ELF-MF assai problematica.

Un dato interessante è fornito dagli studi che indagano sul timing della leucemogenesi infantile. Esistono diverse documentazioni, basate su metodiche citogenetiche e molecolari applicate a campioni di sangue del neonato, che dimostrano la presenza di alterazioni specifiche già in utero^{27,28}.

Per quanto riguarda gli adulti, studi condotti dai ricercatori del **National Toxicology Program** (NTP) statunitense hanno prodotto a partire dagli anni '90 evidenze sulla associazione tra radiofrequenze e rischio di tumori cerebrali maligni e Schwannomi dell'acustico. In seguito, nel 2011, la IARC concluse che le radiofrequenze nell'intervallo tra 30kHz e 300GHz rappresentano un "possibile" carcinogeno Gruppo B. Il dato generò ampie discussioni a quel tempo, soprattutto perché la WHO non approvò questa interpretazione. Il NTP produsse anche evidenze sperimentali con un numero elevato di roditori esposti per due anni a CRF simili a quelli emessi dai cellulari; ciò generò un lieve aumento di **gliomi e Schwannomi** del cuore nei ratti maschi. Non si sono riscontrate correlazioni significative. Sono stati eseguiti studi anche sugli effetti non termici delle radio-

²⁴ Hone P, Edwards A, Halls J, et al. Possible associations between ELF electromagnetic fields, DNA damage response processes and childhood leukaemia. Br J Cancer 2003; 88 (12), 1939-41Index%202020_13.pdf.

²⁵ Ebi KL, Kheifets LI, Pearson RL, Wachtel H. Description of a new computer wire coding method and its application to evaluate potential control selection bias in the Savitz et al. Childhood cancer study. Bioelectromagnetics. 2000; 21 (5): 346-53.

²⁶ Linet MS. Benzene and the dose-related incidence of hematologic neoplasms in China. Chinese Academy of Preventive Medicine - National Cancer Institute Benzene Study Group. J Natl Cancer Inst 1997; 89 (14): 1065-71.

²⁷ Panzer-Grümayer ER, Fasching K, Panzer S, et al. Nondisjunction of chromosomes leading to hyperdiploid childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia is an early event during leukemogenesis. Blood 2002; 100 (1): 347-9.

²⁸ Taub JW, Konrad MA, Ge Y, et al. High frequency of leukemic clones in newborn screening blood samples of children with B-precursor acute lymphoblastic leukemia. Blood 2002; 99 (8): 2992-6.

frequenze, secondo i quali il livello di tossicità si pone ad un livello di 10 volte inferiore a quello che considera solo l'effetto termico. Ipotesicamente, potremmo non vedere gli effetti dei campi elettromagnetici perché, sotto una prospettiva meccanicistica, gli effetti stessi sui tessuti biologici possono essere estremamente deboli. Le cellule e gli organi hanno elevate capacità di ovviare all'azione nociva di vari fattori (stocastici, chimici, temperatura, concentrazione, meccanici, elettrici, ecc.) il cui complesso certamente supera il debole "rumore" biologico, eventualmente indotto dai campi elettromagnetici. Al debole dato epidemiologico, inoltre, fanno riscontro alcuni dati sperimentali, peraltro non definitivi, relativi a esposizioni di varia entità. Non è possibile estendere i risultati anche agli esseri umani perché le esposizioni a campi elettromagnetici dello studio sono molto diverse da quelle che si verificano nella vita quotidiana. Uno studio condotto negli anni '70 sulla popolazione di sanitari professionalmente esposti a radiazioni del Policlinico S.Orsola di Bologna, rivelò la presenza di alterazioni cromosomiche nei linfociti del sangue periferico stimolati con fitoemoagglutina, compatibili con quelle comunemente indicate come radio-indotte, non tuttavia risultando significative data la scarsa numerosità del campione analizzato ²⁹.

In conclusione, siamo costantemente esposti a campi elettromagnetici generati da sorgenti naturali e da apparecchi di uso comune. I livelli di radiazioni cui siamo esposti sono al momento sufficientemente bassi da non creare preoccupazione. Studi atti a correlare l'esposizione a campi elettromagnetici e aumento del rischio di cancro sono ancora in corso, soprattutto per valutare eventuali effetti a lungo termine, come raccomandato da IARC e WHO.

3. METODI DI ESPLORAZIONE DELLA TOSSICITÀ DA RADIAZIONI

Cariotipo

Numerosi agenti fisici appaiono in grado di provocare alterazioni cromosomiche di vario genere ed entità. Lo studio delle alterazioni cromosomiche data da almeno 70 anni, ma si è esteso notevolmente a partire dagli anni '60 del secolo scorso, a seguito della rilevazione di patologie professionali o esposizioni terapeutiche o casuali. Lo studio in vitro ha contribuito a far luce sull'azione tossica delle radiazioni sul DNA. Si possono infatti osservare alterazioni numeriche: aneuploidia (alterazioni di numero), ipodiploidia (mancanza di uno o più cromosomi), iperdiploidia (cromosomi sovrannumerari), pseudodiploidia (normale numero di cromosomi, ma bilanciamento di cromosomi mancanti in un gruppo e sovrannumerari in un altro). Il riferimento a gruppi cromosomici si rifà alla primitiva classificazione, in uso fino agli anni '70, che distingueva i cromosomi in 7 gruppi indicati con le lettere dell'alfabeto dalla A alla G; la classificazione considerava la lunghezza e la posizione del centromero (cromosoma metacentrico, submetacentrico e acrocentrico o telocentrico). Molto più specifiche le alterazioni strutturali, facilmente visibili al microscopio: le rotture di un solo filamento di DNA (R. subcromatidiche); di un singolo cromatide (R. cromatidiche); oppure di un intero cromosoma (R. cromosomiche). Le rotture possono rimanere tali ed essere osservate come distacco di frammenti dal cromosoma principale, oppure andare soggette a riarrangiamenti, traslocazioni di parti di cromosoma da un elemento ad un altro, dando origine a cromosomi marker (non presenti nel cariotipo normale), o a riarrangiamenti complessi come le figure tri- o quadri radiali. Possono essere presenti coppie di frammenti cromosomici (double minutes). In questo contesto, per la rilevazione di alterazioni possibilmente radio-indotte non era necessario il bandeggio cromosomico.

²⁹ Tura S, Zaccaria A, Barbieri E, Zanetti M. L'apporto dell'ematologia nella medicina preventiva. Ospedali della Vita 1974; 1 (5/6): 67-80).

Biologia molecolare

Se il cariotipo mantiene una sua validità, a oltre 70 anni dalla sua introduzione nell'armamentario diagnostico delle malattie del sangue, la biologia molecolare è più recente e più specifica. Il cariotipo analizza il quadro generale di tutti i cromosomi presenti nel nucleo ad un livello di definizione osservabile al microscopio ottico. La biologia molecolare classica evidenzia eventuali anomalie a livello della molecola del DNA per singoli loci, analizzati in modo selettivo grazie all'uso di sonde specifiche. Più recentemente sono state introdotte tecniche che consentono lo studio e il sequenziamento dell'intero genoma.

4. SOSTANZE CHIMICHE

Numerose sostanze chimiche si sono rivelate cancerogene negli animali da esperimento, molte meno nell'uomo e ciò per diversi motivi: differenze metaboliche tra le specie; condizioni specie-specifiche, come ad es. diversi assetti ormonali; maggiore facilità di ottenere dati da studi sperimentali in laboratorio rispetto a studi epidemiologici, di per sé stessi scarsamente adeguati all'ottenimento di un risultato attendibile. In questi casi possiamo essere di fronte a sostanze per le quali è dimostrata una qualche correlazione con tumori umani o sostanze per le quali esiste solo un sospetto o per le quali non è stata documentata alcuna correlazione. Nella maggior parte dei dati a disposizione si evince, ed è ormai noto da tempo, che il cancro è una malattia multifattoriale nella quale convergono numerose possibili concause sia esterne che personali del soggetto in causa. In questo complesso contesto, diventa essenziale utilizzare strumenti di studio precisi, progetti chiari e pertinenti, ricerca di quantificazione quanto più precisa possibile dell'esposizione ad una precisa sostanza chimica. Ovviamente lo studio acquista ulteriore valore se i suoi risultati sono confermati da altri studi e se si riscontra una correlazione dose-risposta attraverso l'analisi di sottocategorie esposte a dosi diverse della sostanza in oggetto. Una diminuzione dei tumori a seguito di una riduzione dell'esposizione è un altro elemento probativo. È nota la riduzione dell'incidenza di cancro della vescica in lavoratori per la produzione di coloranti dopo le limitazioni all'impiego della benzidina. Come detto, la cancerogenesi nell'uomo è certamente multifattoriale, ma nel campo della cancerogenesi ematologica questo aspetto è meno evidente. Numerose emopatie sono infatti "marcate" da alterazioni cromosomiche o molecolari specifiche che rendono la malattia meglio inquadrabile dal punto di vista diagnostico e facilitano gli studi di cancerogenesi e leucemogenesi in particolare.

Da almeno 40 anni sono noti composti chimici in grado di produrre tumori di vario tipo. Purtroppo, molto spesso il dato è cumulativo tra tumori solidi e tumori ematologici per cui non è affatto semplice estrarre dati validi; oltretutto, il fatto che i tumori ematologici sono circa il 10% di tutti i tumori restringe ulteriormente il campo.

Esistono dati ormai consolidati in letteratura che indicano una forte prevalenza di tumori ematologici, prevalentemente di linfomi non Hodgkin, in aree sviluppate rispetto a paesi sottosviluppati, aprendo la porta a speculazioni serrate sulla possibile patogenesi da prodotti dell'industria o dell'agricoltura ³⁰.

³⁰ Masala G, Di Lollo S, Picoco C, et al. Incidence rates of leukemias, lymphomas and myelomas in Italy: geographic distribution and NHL histotypes. *Int J Cancer* 1996; 68 (2): 156.

5. INQUINAMENTO AMBIENTALE

Fumo di tabacco

Da tempo è ormai assodato che il fumo di tabacco è correlato ad un significativo rischio di leucemia acuta mieloide ^{19,31} mentre non ci sarebbe una simile correlazione con la leucemia linfatica. Uno studio italiano della fine degli anni '90 indicava una correlazione positiva tra fumo e linfomi non Hodgkin nelle donne fumatrici ³². Un ampio studio svedese del 2007 condotto su una coorte prospettica di 300.000 lavoratori valutò il rischio per leucemia e mieloma dell'uso del tabacco fumato e fiutato. Lo studio riguardò 372 leucemie acute e 570 mielomi multipli. Un aumentato rischio di leucemia acuta fu osservato nei fumatori (incidence rate ratio 1,50; 95% confidence interval), e inoltre si osservò pure una possibile associazione tra la quantità di esposizione al fumo e il rischio di leucemia. Questo studio pose fine ai dubbi emersi da studi precedenti, che avevano fornito risultati contraddittori, basati su coorti di pazienti meno numerose o condotti con criteri non adeguati ³³.

Numerosi studi sperimentali dimostrano che le cellule mieloidi possono essere più o meno gravemente danneggiate dai carcinogeni del fumo di tabacco, tra cui benzene, formaldeide, 1,3-butadiene, idrocarburi aromatici policiclici e polonio ³⁴ (Tab. 25.2).

Tab. 25.2 - Rischio di sviluppare leucemia acuta mieloide in bambini esposti al fumo passivo di sigaretta.

Periodo di esposizione	n. controlli totali	n. casi totali	% di Esposizione		OR ^a	95% CI
			Controlli	Casi		
Esposti cronicamente al Fumo	5,538	528	53	60	1.34	1.11, 1.62
Esposti al fumo durante il periodo prenatale	11,080	1,094	45	51	1.24	1.08, 1.42
Fumatrici durante periodo pre-concepimento	7,699	860	46	50	1.18	1.01, 1.38
Esposti al fumo in gravidanza	7,337	810	44	48	1.24	1.06, 1.46
Esposti al fumo dopo il parto	11,199	1,035	42	50	1.27	1.11, 1.45

OR= Odds ratio CI Intervallo di confidenza Tratta da : Metayer et al, Am J Epidemiol, 2016

³¹ Coglian VJ, Baan R, Straif K, et al. Preventable exposures associated with human cancers. J Natl Cancer Inst 2011; 103 (24): 1827-39.

³² Miligi L, Seniori Costantini A, Crosignani P, et al. Occupational, environmental, and life-style factors associated with the risk of hematolymphopietic malignancies in women. Am J IndMed 1999; 36 (1): 60-9.

³³ Fernberg P, Odenbro A, Belloc R, et al. Tobacco use, body mass index, and the risk of leukemia and multiple myeloma: a nationwide cohort study in Sweden. Cancer Res 2007; 67 (12): 5983-6.

³⁴ Metayer C, Petridou E, MejíaArangur JM, et al. Parental Tobacco Smoking and Acute Myeloid Leukemia: The Childhood Leukemia International Consortium. Am J Epidemiol 2016; 184 (4): 261-73.

Se i dati sono abbastanza consolidati per gli adulti, non altrettanto avviene per i bambini. In questi casi, gli studi di coorte portati avanti a partire dagli anni '90 non hanno fornito risultati univoci: il fumo materno durante la gravidanza non ha mostrato correlazione con le leucemie del bambino, tranne in due piccoli studi caso-controllo³⁵. Per quanto riguarda il fumo paterno, alcuni studi hanno riportato una forte correlazione sia per il fumo continuo che in particolare per il fumo prenatale; altri studi non hanno trovato una correlazione^{34, 35}. La ragione di ciò può essere l'esito di un errore di classificazione o di un *bias*: una sopravvalutazione o una sottovalutazione della quantità di fumo durante la gravidanza e il conseguente report di una quantità eccessivamente elevata o ridotta da parte sia delle madri gravide che dai controlli può portare ad una alterata classificazione; così come la definizione del tempo di esposizione e la quantità. Inoltre, la presa in considerazione o meno di altri fattori potenzialmente importanti come la dieta, l'etnia e le procedure utilizzate (contatti telefonici o cartelle ospedaliere), possono comportare differenze metodologiche e portare a risultati conflittuali³⁵. Un esteso studio cumulativo americano comprendente 12 casistiche del Childhood Leukemia International Consortium (CLIC) che include 1330 casi di leucemia in soggetti <15 anni e 13.169 controlli, ha dimostrato che il fumo materno prima, durante e dopo la gravidanza non è associato allo sviluppo di leucemia nel bambino. Curiosamente il gruppo di donne ispaniche mostrava un odds ratio di 2,08 (confidence interval 95%), cosa che non si osserva in altri gruppi etnici. Ciò pone alcune domande su possibili differenze etniche all'esposizione al fumo di tabacco o su possibili *bias* durante la raccolta dei dati. Al contrario l'esposizione al fumo paterno ha mostrato una certa correlazione, odds ratio 1,34 (confidence interval 95%) per fumatori abituali. Un aumentato rischio di 1,2-1,3 volte è stato osservato per il fumo pre- e postnatale ($P < 0,05$) e il rischio più alto per i fumatori più incalliti. L'associazione col fumo variava col tipo istologico, mostrando una predilezione per la leucemia mieloide³⁶.

Benzene e altri inquinanti ambientali

L'esposizione al benzene ha interessato soprattutto lavoratori professionalmente esposti. Tuttavia la sua presenza è, o era, praticamente ubiquitaria dal momento che questa sostanza si trova nelle emissioni dei veicoli e delle industrie, nel caso di incendi, in certi cibi, plastica, solventi, detersivi e nel fumo di sigaretta attivo e passivo. È considerato un composto organico liquido altamente volatile (VOC, Volatile Organic Compounds) sono gas che rilasciano i prodotti nel tempo), capostipite dei prodotti "aromatici". Le potenzialità tossiche del benzene sulle cellule midollari sono state oggetto di attenzione da oltre un secolo, ma è da circa 40 anni che se ne è ottenuta una documentazione adeguata, soprattutto per quanto riguarda la leucemia acuta mieloide dell'adulto³⁷ (Figg. 25.1 e 25.2).

Di particolare interesse uno studio condotto dalla Agenzia cinese di Medicina preventiva, in collaborazione con l'NCI americano, documentò un incremento di 2-3 volte dell'incidenza di leucemia in lavoratori cinesi esposti al benzene³⁸. Uno studio recente mostra come l'esposizione a livelli non citotossici di benzene e dietil-nitrosamina (assieme ad agenti chemioterapici come

³⁵ Buffler PA, Kwan LM, Reynolds P, Urayama KY. Environmental and genetic risk factors for childhood leukemia: appraising the evidence. *Review Cancer Invest* 2005; 23 (1): 60-75.

³⁶ Aksoy M. Benzene as a leukemogenic and carcinogenic agent. *Am J Ind Med* 1985; 8 (1): 9-20.

³⁷ Hayes RB, Yin SN, Dosemeci M, et al. Hazard proximities of childhood cancers in Great Britain from 1953-80. *J Epidemiol Community Health* 1997; 51 (2): 151-9.

³⁸ Yin SN, Hayes RB, Linet MS, et al. A cohort study of cancer among benzene-exposed workers in China: Overall results. *Am J Ind Med* 1996; 29 (3): 227-235.

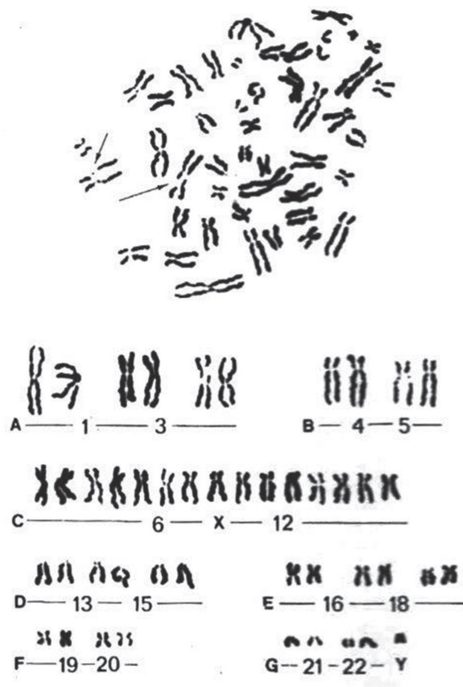


Fig. 25.1 - Analisi cariotipica di soggetto esposto a benzolo per oltre 10 anni. Sono evidenti numerose rotture cromatidiche nelle metafasi ottenute da campione midollare. Soggetto con citopenia. (osservazione Prof Castoldi GL- Cattedra di Ematologia- Università di Ferrara).

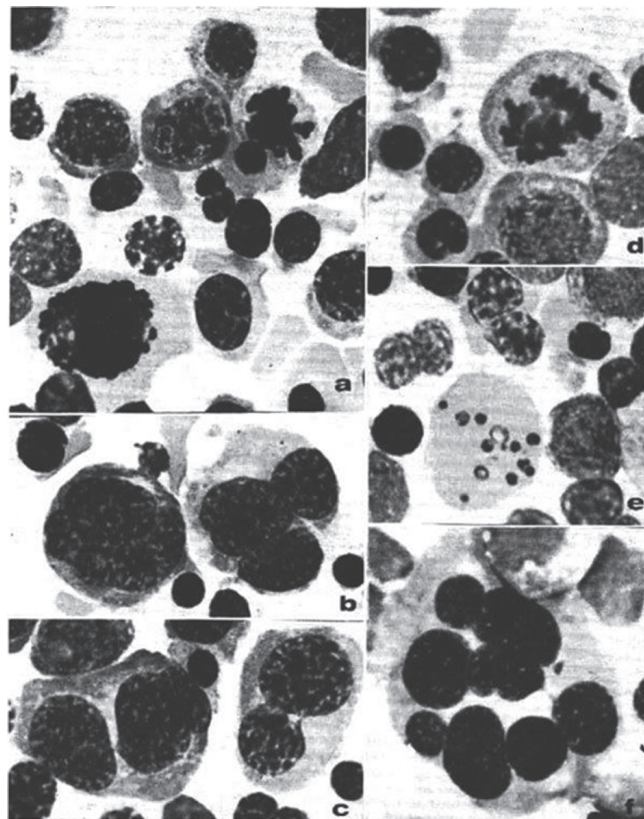


Fig. 25.2 - Quadro di mielodisplasia midollare nello stesso soggetto esposto a benzolo indicato in Figura 22.1. Sono presenti alterazioni morfologiche sia citoplasmatiche che nucleari (plurinucleazioni, gigantismi cellulari, mitosi anomale) a carico delle cellule eritroidi midollari.

l'etoposide e la doxorubicina) possono generare rotture cromosomiche in geni specifici per la leucemogenesi come il MLL e CBFβ, siti di clivaggio delle topoisomerasi II³⁹.

Per quanto riguarda i bambini, due studi condotti rispettivamente nel Regno Unito e in Francia hanno riscontrato, su popolazioni infantili molto numerose, una significativa incidenza di tumori in soggetti abitanti in aree prossime a complessi industriali, origini di fumi tossici principalmente derivanti da combustibili fossili, fornaci, o motori a combustione interna^{40,41}. Si è discusso a lungo se tale incidenza fosse dovuta all'inalazione diretta delle sostanze nocive da parte dei bambini, o vi potesse essere anche una responsabilità parentale. È ormai chiaramente documentato che l'esposizione a benzene si associa a un aumentato rischio di neoplasie infantili da esposizioni occupazionali dei genitori^{15,35}.

La legge italiana, con il decreto legislativo n. 81 del 2008 tutela la salute dei lavoratori stabilendo un valore massimo di esposizione professionale pari a 3,25 mg/metro cubo. In ambiente esterno il livello massimo è di 5 microgrammi/metro cubo (DL 155 del 2010).

Le polveri sottili, di cui i composti sopra elencati fanno parte, come anche solfati, ammoniaca, sali, e nitrati, vengono distinte a seconda delle loro dimensioni: con PM 2.5 vengono classificate le particelle aventi dimensioni minori o uguali a 2,5 micron, mentre le PM 10 arrivano a 10 micron. La differenza dimensionale comporta differenze sotto l'aspetto della possibile tossicità: in fatti, mentre le PM10 raggiungono solo i bronchi, la trachea e vie respiratorie superiori, le PM 2,5 arrivano agli alveoli polmonari e possono diffondersi nel sangue.

Le polveri PM2,5 sono quindi una parte delle polveri sottili. In gran parte traggono origine da attività umane, industriali e non: motori diesel, freni degli autoveicoli. La soglia limite è di 50 µg/m³, valore che purtroppo viene superato spesso nelle misurazioni all'interno delle nostre principali città, fino a valori anche 3-4 volte la norma. La IARC ha dichiarato le PM2,5 carcinogeno di Classe I. Ci sono tuttavia pochi studi sul possibile rischio tumorale in campo ematologico. Uno studio italiano, realizzato alcuni anni fa, ha dimostrato, con tecniche appropriate (microscopio elettronico a scansione e spettroscopio a dispersione di energia) un significativo accumulo di nanoparticelle PM2.5 legate o aggregate a componenti ematici di pazienti con Leucemia acuta mieloide, mentre i soggetti sani di controllo ne erano sprovvisti. Anche se questa relazione attende di essere confermata da ulteriori studi, essa comunque sottolinea l'importanza di studiare la presenza potenzialmente rilevante sotto il profilo clinico di queste nano- e microparticelle nei preparati biologici^{42,43}. Oltre al benzene, altri inquinanti ambientali provocano rischi per la salute umana. La maggior parte di questi ha origine dagli scarichi dei veicoli e dalle emissioni industriali. Tra questi, il butadiene e il biossido (o diossido) di azoto NO₂. Quest'ultimo origina dall'azione del monossido d'azoto (NO, un gas incolore inodore) sull'ossigeno O₂ e sull'ozono O₃. Il biossido di azoto NO₂ è un gas tossico, di colore rossastro dall'odore pungente, ossidante, molto reattivo

³⁹ Thys RG, Lehman CE, Pierce LCT, Wang YH. Environmental and chemotherapeutic agents induce breakage at genes involved in leukemia-causing gene rearrangements in human hematopoietic stem/progenitor cells. *Mutat Res* 2015; 779: 86-95.

⁴⁰ Knox EG, Gilman EA. Hazard proximities of childhood cancers in Great Britain from 1953-80. *J Epidemiol Community Health* 1997; 51 (2): 151-159.

⁴¹ Steffen C, Auclerc MF, Auvrignon A, et al. Acute childhood leukaemia and environmental exposure to potential sources of benzene and other hydrocarbons; a case-control study. *Occup Environ Med* 2004; 61 (9): 773-8.

⁴² Visani G, Manti A, Valentini L, et al. Environmental nanoparticles are significantly overexpressed in acute myeloid leukemia. *Leukemia res* 2016; 50: 50-56.

⁴³ Filippini T, Hatch EE, Rothman KJ, et al. Association between Outdoor Air Pollution and Childhood Leukemia: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis. *Environ Health Perspect* 2019; 127 (4): 46002.

e corrosivo. Questi composti confluiscono nella definizione di “rischiosi inquinanti aerei” (hazardous air pollutants, HAPs).

Questi composti contribuiscono ampiamente alla generazione delle piogge chimiche e dello smog. In particolare il NO₂ costituisce un prodotto intermedio per la produzione di tutta una serie di inquinanti pericolosi. Se negli adulti e negli animali da esperimento, la correlazione tra benzene (o altri inquinanti) e leucemia è documentata, non altrettanto accade per i bambini. Accanto a studi che dimostrano un’evidente correlazione tra leucemie infantili e inquinamento atmosferico, indicato da dati surrogati rappresentati dalla densità di traffico, dalla densità dei veicoli in transito e dalle stime delle concentrazioni di benzene e biossido di azoto, distinte per aree cittadine a diversa concentrazione di questi parametri di riferimento, ne esistono altre di segno opposto. Così, abbiamo studi americani (Denver, Colorado), svedesi, inglesi e italiani ⁴³, che sono a favore di tale associazione, e altri no (California, Danimarca ³⁵). Come in altri contesti, il motivo di queste variazioni va ricercato nella diversa impostazione degli studi per quanto riguarda le tecniche di studio e la definizione dell’esposizione. In un campo dove una piccola variabile può causare o ampliare errori, è possibile ottenere risultati non uniformi. Occorre qui ricordare che le stesse classificazioni dei cancerogeni proposte da diversi enti scientifici presentano una discreta disomogeneità e in qualche caso evidenti discordanze: questa condizione può contribuire a confondere i dati e creare conflittualità su questi aspetti. Inoltre la carenza di informazioni sui meccanismi d’azione dei prodotti cancerogeni può produrre interpretazioni non scientificamente dimostrate. Infine diversi enti scientifici si basano su dati ricavati da diversi sistemi di misurazione dei dati: epidemiologici, laboratoristici o altro.

Diossina

La diossina (tetracloro-dibenzo-diossina, TCDD) è nota anche come diossina Seveso, in seguito al disastro avvenuto in questa città nel 1976. Le principali fonti di produzione sono rappresentate da processi di produzione di tricloro-fenolo di cui la TCDD è un sotto prodotto, impiegato nella produzione di erbicidi di uso civile e di diserbanti militari, oltre che di battericidi. Studi su questa ampia classe di prodotti hanno dimostrato un aumentato rischio di linfomi non Hodgkin sia per prodotti simil-diossina che per prodotti non-simil-diossina mentre un altro studio ha mostrato una interazione con la sieropositività per l’EBV; questo fatto sostiene l’ipotesi di una linfomagenesi mediata da una immunosoppressione indotta dalla sostanza tossica ^{44,45}.

La TCDD si forma inoltre a seguito di combustione a determinate temperature in presenza di Cloro; ciò avviene in corso di combustione di rifiuti, acciaierie, incendi e traffico stradale. Dal punto di vista tossicologico la TCDD altera diversi distretti dell’organismo: cute, cuore, reni, fegato, stomaco, sistema linfatico. Ha anche un effetto trans-generazionale dal momento che è stato confermato l’effetto tossico sull’uomo con il danno a livello tiroideo in bambini nati nella popolazione esposta a TCDD per l’incidente della ICMESA di Meda (Seveso). La tossicità della TCDD si esprime attraverso il livello di affinità per il recettore AhR (aryl-hydrocarbon receptor). L’AhR è ampiamente conservato nella filogenesi ed ha certamente un ruolo determinante nell’ontogenesi come studi su animali transgenici hanno dimostrato; in particolare l’AhR sembra avere un ruolo chiave per il normale sviluppo dei sistemi immunitario, vascolare, emopoietico, endocrino ed è

⁴⁴ Cogliano VJ. Assessing the cancer risk from environmental PCBs. Environ Health Perspect 1998; 106 (6): 317-23.

⁴⁵ Cogliano VJ, Grosse Y, Baan RA, et al. Meeting report: summary of IARC monographs on formaldehyde, 2-butoxyethanol, and 1-tert-butoxy-2-propanol. Environ Health Perspect 2005; 113 (9): 1205-8.

coinvolto nelle più disparate funzioni cellulari (proliferazione, differenziazione, apoptosi) fino alla regolazione del ritmo circadiano.

Altri elementi di particolare importanza nella definizione della tossicità da TCDD è la sua elevata persistenza (emivita nell'uomo da 7 a 10 anni, nel suolo fino a 100 anni), assunzione per via alimentare, accumulo ed eliminazione anche attraverso il latte materno). La TCDD è stata classificata dalla IARC come sicuramente cancerogena e inserita nel gruppo 1 dal 1977, ad azione multiorgano. Rientra inoltre fra i 12 POP's (Persistent Organic Pollutant's) di cui nel 2001 è stata vietata la produzione dalla conferenza di Stoccolma.

Per quanto riguarda l'azione della TCDD, non sembra agire come mutageno, ma come agente epigenetico in fasi precise dello sviluppo del feto. Inoltre, presenta una associazione con la traslocazione. La traslocazione^{14,18} rappresenta un evento cruciale nella linfomagenesi e la si ritrova in oltre il 70% dei linfomi NH centrofollicolari e con minor frequenza in altri istotipi nonché in una piccola percentuale di linfociti circolanti di individui sani. Il maggiore dosaggio di diossina nel sangue correla con una maggiore percentuale di linfociti con traslocazione in soggetti sani⁴⁶. La correlazione fra esposizione a TCDD e patologie emolinfopoietiche è ben documentata dai dati recentemente pubblicati sulla mortalità a 25 anni dall'incidente di Seveso: il Rischio Relativo di morte per patologie del sistema emolinfopoietico è infatti a distanza di 20 o più anni dall'incidente nell'area più inquinata (zona A) pari a 5.38 (CI 95% 2-14.49).

Le patologie più coinvolte, in modo statisticamente significativo, sono: LNH (RR= 3.35) Mieloma Multiplo (RR=4.34), Leucemie acute (RR=1.73). Non va dimenticato inoltre che anche il RR di morte per tutti i tumori è risultato nella popolazione della zona A statisticamente significativo e pari a 1.65 e ben sappiamo che la mortalità è un indicatore molto approssimativo dello stato di salute complessivo di una popolazione.

Ma l'esposizione alla diossina può avvenire anche in modo lieve ma prolungato, ad esempio in zone prossime ad impianti di incenerimento. I dati epidemiologici non mancano ed in particolare si documenta l'associazione con linfomi Non Hodgkin, con Rischio Relativo per incidenza fino a 2.3 e con tasso standardizzato di mortalità (SMR) variabile da 111 a 184.2⁴⁷.

Aree di particolare interesse sotto questo profilo in Italia sono quelle che presentano importanti concentrazioni industriali. Riportiamo ad esempio i dati forniti da SENTIERI per quanto riguarda la zona di Taranto (dove sono presenti una raffineria, un impianto siderurgico, un'area portuale e discariche) e di Porto Marghera (Venezia), dove è segnalata la presenza di impianti chimici, petrolchimico e raffineria, metallurgia, elettrometallurgia, meccanica, produzione di energia, area portuale e discariche. Limitatamente alle patologie ematologiche, nell'area di Taranto viene segnalata una particolare incidenza in età pediatrica di tumori del sistema emolinfopoietico (SIR 132; IC 90% 90-189) al quale contribuisce sostanzialmente un eccesso del 90% del rischio di linfomi, in particolare di linfomi non Hodgkin (LNH) (SIR 275; IC 90% 129-516). La maggior parte di questi linfomi è stata diagnosticata in bambini di età < 10 anni. Anche i dati di ospedalizzazione sono in linea con questi valori (Cfr Capitolo 27, Parte Seconda, Sezione 4).

Una particolare incidenza di leucemie, linfoidi e mieloidi acute è stata riscontrata nel sesso femminile. I dati pubblicati di recente si riferiscono a studi di coorte sugli effetti delle esposizioni ambientali e occupazionali sulla morbosità e mortalità della popolazione residente a Taranto, Massafra e Sante fra il 1998 e il 2010. I soggetti sono stati seguiti fino al 2014. Gli indicatori di esposizione, in particolare PM10 e SO₂ (anidride solforosa) rilevati nelle varie zone, sono stati attribuiti a ogni individuo della coorte sulla base dell'indirizzo di residenza. Il rilievo di incremento di leucemie in

⁴⁶ Baccarelli AT. Translocations in Lymphocytes of healthy dioxin-exposed individuals from Seveso, Italy. *Carcinogenesis* 2006; 27 (10): 2001-07.

⁴⁷ Floret D. Dioxin emission from a solid waste incinerator and risk for Non Hodgkin Lymphoma. *Epidemiology* 2003; 14 (4): 392-98.

questa zona presenta una importanza particolare in quanto gli agenti cancerogeni noti per queste forme sono essenzialmente le radiazioni ionizzanti, esposizioni professionali e benzene. Per quanto riguarda Porto Marghera, si segnala una incidenza di leucemia acuta mieloide in età pediatrica (SIR 374; IC 90% 128-855). Tra i 20 e 30 anni un eccesso del 64% di tumori del sistema emolinfopoi-etico, in prevalenza di linfomi di Hodgkin e non Hodgkin, con distribuzione pressochè uguale per maschi e femmine. Nel report viene specificato che le diossine possono avere contribuito al rischio aumentato per il linfoma non Hodgkin, ma viene anche detto che il rischio per questo tipo di linfoma è associato a una complessa rete di fattori legati alla storia medica individuale, alla storia familiare, alle abitudini di vita ed esposizioni professionali, alcuni modificabili e altri no ⁴⁸, Fig. 25.3).

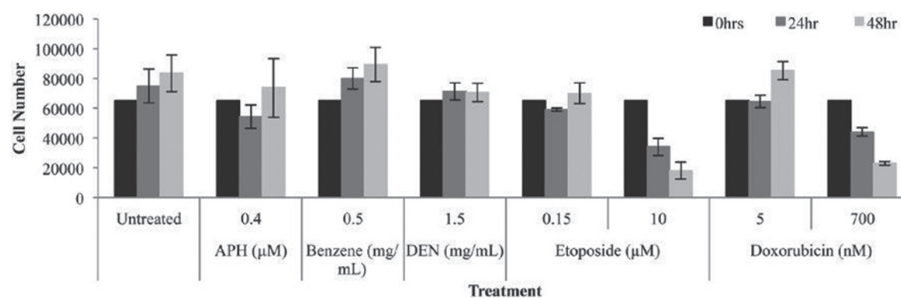


Fig. 25.3 - Effetti della esposizione di sostanze cancerogene sulla sopravvivenza e capacità proliferativa delle cellule staminali CD34+ DEN= dietilnitrosamina.

Pesticidi

L'uso generalizzato dei pesticidi è andato continuamente aumentando dagli anni '90 in poi, passando da 1,5 Kg/ha nel 1990 a 2,6 Kg/ha nel 2016 (FAO). Il potenziale effetto dannoso dei pesticidi sulla salute umana costituisce un problema nel campo della salute pubblica. I pesticidi comprendono diverse sottocategorie: erbicidi, fungicidi, insetticidi. Essi sono particolarmente dannosi a seguito di loro specifiche caratteristiche: persistono nel suolo e nelle acque con danni diretti agli ecosistemi presenti; si accumulano nei tessuti animali; nel tempo producono resistenza e conseguente necessità di aumentare la dose somministrata; hanno una tossicità a largo spettro e distruggono indiscriminatamente molte specie di insetti anche utili (come le api). Il rischio neoplastico è solo uno dei possibili effetti tossici dei pesticidi, in quanto esercitano azioni nocive sul sistema endocrino, immunitario, metabolico, neurologico.

Il potenziale cancerogenetico dei pesticidi, per quanto riguarda le neoplasie del sangue, è stato ampiamente documentato per le sindromi linfoproliferative ⁴⁹⁻⁵¹. Per i linfomi non Hodgkin viene

⁴⁸ Zona A, Iavarone I, Buzzoni C, et al. SENTIERI: Epidemiological Study of Residents in National Priority Contaminated Sites. Fifth Report. Epidemiol Prev Mar-Jun 2019; 43 (2-3 Suppl 1): 1-208.

⁴⁹ Foucault A, Vallet N, Ravalet N, et al. Occupational pesticide exposure increases risk of acute myeloid leukemia: a meta-analysis of case-control studies including 3,955 cases and 9,948 controls. Sci Rep 2021; 11 (1): 2007.

⁵⁰ Leon ME, Schinas LH, Lebaillly P, et al. Pesticide use and risk of non-Hodgkin lymphoid malignancies in agricultural cohorts from France, Norway and the USA: a pooled analysis from the AGRICOH consortium. Int J Epidemiol 2019; 48 (5): 1519-1535.

⁵¹ Lamure S, Carles C, Aquereburu Q, et al. Association of Occupational Pesticide Exposure With Immunochemotherapy Response and Survival Among Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma. JAMA Netw Open 2019; 2 (4): e192093.

riportato un incremento del 160% per esposizione a Lindane, del 25% per Cynazina, del 280% per esposizione a 2-4D (acido 2-4 diclorofenossi acetico). Per il mieloma multiplo un incremento del 34% fra esposti a svariate molecole e del 160% per esposti al glifosato. Per le sindromi linfoproliferative è nota da tempo l'associazione con l'esposizione a pesticidi⁵²; per le sindromi mieloproliferative lo è meno. Una metanalisi recente mostra dati interessanti: sono stati selezionati 14 studi di analisi caso-controllo su 6784 lavori estratti dalla letteratura, per un totale di 3955 pazienti con leucemia acuta mieloide (LAM) e 9.948 soggetti di controllo, con diagnosi nel periodo 1976-2010. La correlazione tra esposizione a pesticidi e LAM si osservava con OR=1,51;95% C.I.; 1.10-2.08). L'analisi stratificata mostrava che questa associazione era dovuta prevalentemente a studi monocentrici; a popolazioni di pazienti controllati in centri ospedalieri, interviste peer-to-peer, diagnosi in America e Asia dopo il 1995, considerando solo le LAM de novo. I dati della letteratura vanno ovviamente considerati con la dovuta cautela, data la elevata variabilità di sistemi di rilevamento dei dati e la quantità di fattori estranei che possono confondere il dato. Gli autori sottolineano il fatto che la presenza della correlazione prevalentemente negli studi nordamericani e asiatici, è in accordo con la maggiore diffusione dei pesticidi in questi territori⁴⁹.

Un punto interessante riguarda le leucemie infantili, dal momento che un bambino può essere coinvolto per esposizione occupazionale parentale prenatale, per esposizione parentale "porta-a-casa", inalazione diretta di aria ambientale in zone di agricoltura intensiva, pesticidi casalinghi, inalazione di polveri domestiche contaminate, ingestione di cibi trattati con pesticidi. Il Children's Cancer Group ha descritto un incremento del rischio di LAM e LAL in bambini esposti a pesticidi domestici per esposizione sia in utero che postnatale^{53,54,55}. Il Northern California Childhood Leukemia Study (NCCLS) ha dimostrato l'importanza del timing e del luogo di esposizione, considerando il periodo prenatale e postnatale e l'uso di pesticidi domestici ed esterni. Il rischio maggiore fu osservato per esposizione a insetticidi durante la gravidanza che gradualmente si riduceva negli anni successivi, diventando non significativo a partire dai tre anni di vita. Allo stesso modo il trend fu osservato per i pesticidi domestici ma non per quelli esterni⁵⁵. Gli studi sui bambini, tesi a verificare l'impatto dei pesticidi agricoli sul rischio leucemogeno sono limitati e hanno fornito risultati incerti. Gli autori tuttavia suggeriscono di non escludere la possibilità di un loro ruolo dal momento che non si conosce con sufficiente precisione il tempo di esposizione, e i pesticidi impiegati in agricoltura sono diversi da quelli domestici⁵⁶.

6. DIETA

Esistono in letteratura numerosi studi che pongono l'accento sull'importanza di specifici comportamenti alimentari nella patogenesi di alcune neoplasie solide. È tuttavia opinione diffusa che anche per le neoplasie ematologiche valgano gli stessi criteri, anche se la correlazione appare

⁵² Amadori D, Nanni O, Falcini F, et al. Chronic lymphocytic leukaemias and non-Hodgkin's lymphomas by histological type in farming-animal breeding workers: a population case-control study based on job titles. *Occup Environ Med* 1995; 52 (6): 374-9.

⁵³ Buckley JD, Robison LL, Swotinsky R, et al. Occupational exposures of parents of children with acute non lymphocytic leukemia: a report from the Childrens Cancer Study Group. *Cancer Res* 1989; 49 (14): 4030-7.

⁵⁴ Buckley JD, Buckley CM, Ruccione K, et al. Epidemiological characteristics of childhood acute lymphocytic leukemia. Analysis by immunophenotype. *The Childrens Cancer Group Leukemia* 1994; 8 (5): 856-64.

⁵⁵ Ma X, Buffler PA, Gunier RB, et al. Critical windows of exposure to household pesticides and risk of childhood leukemia. *Environ Health Perspect* 2002; 110 (9): 955-60.

⁵⁶ Reynolds P, Von Behren J, Gunier RB, et al. A case-control study of childhood cancer and agricultural pesticide use in California. *Epidemiology* 2005; 16 (1): 93-100.

meno evidente. Di conseguenza anche in mancanza di raccomandazioni specifiche valgono anche per le emopatie le stesse regole comportamentali dei tumori solidi, alle quali si rimanda. Ad esempio, il consumo di alcol è stato studiato in passato con risultati discordanti. Secondo vari studi un abbondante consumo di alcol sarebbe causa di depressione del sistema immunitario, mentre un consumo moderato avrebbe un valore protettivo per una giusta quota di antiossidanti rappresentati dal resveratrolo nel vino, dai flavonoidi nella birra ⁵⁷. Qualche dato in più è presente nel campo delle leucemie infantili, per quanto riguarda la dieta materna. Vengono riportati dati in genere dimostrative di nessuna correlazione. Alcuni tuttavia indicano in una dieta materna caratterizzata, durante la gestazione, dall'assunzione di carni "processate", aggiunta di folati o vitamina A e D, o cibi contenenti inibitori di DNA topoisomerasi II, possibili fattori di rischio. Infatti, inibitori di DNA topoisomerasi II, un enzima che regola la trascrizione genica, la ricombinazione del DNA e la replicazione, si trovano anche in natura e possono essere introdotti con la dieta: in particolare flavonoidi come la quercetina in alcuni frutti e verdure; la genisteina nella soia, e catechine, nel tè verde e nero, nel cacao, e nel vino rosso. Secondo alcuni Autori, inibitori naturali di DNA topoisomerasi II giocano un ruolo nella leucemogenesi infantile ⁵⁸. Occorre tuttavia ricordare che frutta e verdure contengono molti altri composti, alcuni dei quali dotati di note proprietà anticancro.

Per quanto riguarda la dieta infantile, un ruolo protettivo è stato documentato per le banane e le arance ⁵⁹, nei bambini almeno nei primi 2 anni di vita.

7. INFEZIONI E ALLERGIE

Negli ultimi 60 anni sono state formulate diverse ipotesi riguardo una possibile genesi infettivo/allergica di tumori in generale e del sangue in particolare. Ciò emergeva dalla osservazione di cluster di malattie in aree ristrette. Di qui l'ipotesi di trasmissione di agenti infettivi da parte di persone infette arrivate da fuori in aree precedentemente poco popolate ⁶⁰; alternatively, fu proposta la possibilità di una risposta abnorme dell'organismo a infezioni non specifiche ⁶¹, almeno per quanto riguarda la Leucemia acuta linfoblastica common pre-B. Inoltre, secondo alcuni autori che seguono la teoria della sorveglianza immunologica, i disordini allergici avrebbero un effetto protettivo in quanto faciliterebbero la sorveglianza immunologica dell'organismo nei confronti dell'insorgenza di cellule maligne. Questa ipotesi è suffragata anche da uno studio caso-controllo italiano che mostra un effetto protettivo da parte di infezioni contratte da bambino nei confronti di emopatie dell'adulto. In particolare, una correlazione inversa è stata osservata per le infezioni da morbillo e pertosse nei confronti della LLC e della pertosse nei confronti della LAM ⁶².

⁵⁷ Gorini G, Stagnaro E, Fontana V, et al. Alcohol consumption and risk of leukemia: A multicenter case-control study. *Leuk Res* 2007; 31 (3): 379-86.

⁵⁸ Spector LG, Xie Y, Robison LL, et al. Maternal diet and infant leukemia: the DNA topoisomerase II inhibitor hypothesis: a report from the children's oncology group. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14 (3): 651-5.

⁵⁹ Kwan ML, Block G, Selvin S, et al. Food consumption by children and the risk of childhood acute leukemia. *Am J Epidemiol* 2004; 160 (11), 1098-1107.

⁶⁰ Kinlen LJ Re. Childhood cancer and population mixing. *Am J Epidemiol* 2004; 159 (7): 716; authorreply 717.

⁶¹ Greaves MF. Speculations on the cause of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 1988; 2(2): 120-5.

⁶² Parodi S, Seniori Costantini A, Crosignani P, et al. Childhood infectious diseases and risk of non-Hodgkin's lymphoma according to the WHO classification: A reanalysis of the Italian multicenter case-control study. *Int J Cancer* 2020; 146 (4): 977-986.

Dall'altra parte, l'ipotesi della stimolazione antigenica suggerisce che le condizioni che stimolano il sistema immune potrebbero essere associate a un maggiore rischio di tumori per la maggiore possibilità di mutazioni in cellule attivamente proliferanti. Diversi studi, a volte contraddittori, portano evidenze, comunque deboli, a favore dell'una o dell'altra ipotesi. Un dato abbastanza concordante è l'azione protettiva esercitata dalle infezioni contratte dai bambini nelle comunità infantili ⁶³; in contrasto, sembra essere presente un aumentato rischio di leucemia infantile in madri con infezione da EBV ⁶⁴. Non si parla qui della correlazione con particolari stili di vita che hanno visto, nel diffondersi dell'infezione da HIV, un importante fattore di rischio per linfomi ad alto grado.

8. CONDIZIONI SOCIO-ECONOMICHE

Il problema delle condizioni socio-economiche è oggetto di studi e di particolare attenzione in quanto agisce di per sé come fattore potenzialmente confondente negli studi riguardanti altri oggetti di analisi come i pesticidi, i dati del traffico, la dieta, ecc. Di conseguenza, occorre una particolare attenzione quando si considera questo parametro. Esistono comunque metodi statistici per dirimere quando questo parametro costituisce o meno un fattore confondente ⁶⁵.

9. I BIAS DEGLI STUDI

Come detto precedentemente, i tumori del sangue, leucemie e linfomi in particolare, sono malattie che si realizzano a seguito del sovrapporsi eventi diversi, ereditari, acquisiti, ambientali, infettivi, ecc, in una sequenza ancora solo parzialmente nota e probabilmente diversa da paziente a paziente. Di conseguenza, gli studi clinici ed epidemiologici si trovano a gestire una mole di dati spesso variabili in quanto diversamente correlati tra loro (o non correlati). Il problema si complica ulteriormente quando l'analisi viene fatta retrospettivamente. In questi casi, anche il metodo potenzialmente più valido (questionari o interviste telefoniche) può rivelarsi scarsamente utile. Il metodo più indicato è quello prospettico per la possibilità di interagire in tempo reale con i soggetti dello studio. Inoltre, data la scarsa frequenza delle patologie in causa, è necessario impostare studi multicentrici e stratificazioni adeguate della popolazione oggetto dello studio. Infine, per certe patologie, ad es. quelle dell'infanzia, sarà necessario tenere conto del possibile periodo di tempo di insorgenza del tumore (preconcezionale, gestionale o postnatale) attraverso analisi o informazioni adeguate. Importante è anche la selezione dei casi-controllo. Ultimamente, diversi lavori insistono sui sistemi di rilevazione-dati in uso in passato e tendono a ridurre drasticamente l'attendibilità di numerosi lavori ³⁵.

Gli Autori ringraziano Cristina Proli e Valeria Ciani, Segretarie di AIL Ravenna per il supporto fornito.

⁶³ Wen W, Shu XO, Linet MS, et al. Allergic disorders and the risk of childhood acute lymphoblastic leukemia. (United States). *Cancer Causes Control* 2000; 11 (4): 303-307.

⁶⁴ Lehtinen M, Koskela P, Ogmundsdottir HM, et al. Maternal herpesvirus infection and risk of acute lymphoblastic leukemia in the offspring. *Am. J. Epidemiol* 2003; 158 (3): 207-213.

⁶⁵ Hernán MA, Hernández-Díaz S, Werler MM, Mitchell AA. Causal knowledge as a pre requisite for confounding evaluation: an application to birth defects epidemiology. *Am J Epidemiol* 2002; 155 (2): 176-84.