



EPIDEMIOLOGIA E RETI DI CAUSAZIONE DELLE NEOPLASIE EMOLINFOPOIETICHE; PROSPETTIVE PER LA DIAGNOSI PRECOCE E PER LA PREVENZIONE.

Roberto Calisti
SPreSAL Epi Occ - ASUR MARCHE AV3

***WORKSHOP BREVE SULLE NEOPLASIE EMOLINFOPOIETICHE
inquadramento clinico, terapia, prognosi, cause, prevenzione
Civitanova Marche, sabato 25 gennaio 2020***

COSA SI SA SULL'EPIDEMIOLOGIA DELLE NEOPLASIE EMOLINFOPOIETICHE OGGI IN ITALIA ?



Parecchie cose, diverse delle quali
derivano dai report

«I numeri del cancro in Italia»
pubblicati annualmente da
AIRTum e AIOM.

N.B.: sono liberamente e gratuitamente disponibili in rete; dal
2017 hanno anche una versione dedicata a pazienti e cittadini
in affiancamento a quella per i professionisti della salute

I TUMORI MALIGNI IN ITALIA *

INCIDENZA:

- circa 250.000 nuovi casi nel 1994;
- circa 371.000 nuovi casi nel 2019.

PREVALENZA:

- circa 2.244.000 pazienti nel 1994;
- circa 3.460.000 pazienti nel 2019.

* esclusi i carcinomi cutanei non melanomatosi

LE NEOPLASIE EMOLINFOPOIETICHE IN ITALIA

INCIDENZA DELLE LEUCEMIE NEL 2019:

- circa 5000 nuovi casi nei maschi;
- circa 3600 nuovi casi nelle femmine.

INCIDENZA DEI LINFOMI NON HODGKIN NEL 2019:

- circa 7200 nuovi casi nei maschi;
- circa 5200 nuovi casi nelle femmine.

LE NEOPLASIE EMOLINFOPOIETICHE IN ITALIA

**I LINFOMI NON HODGKIN SI
PRESENTANO, OGGI, COME UNA FORMA
NEOPLASTICA ABBASTANZA FREQUENTE.**

**IN PARTICOLARE, COSTITUISCONO CIRCA
L'8 % DEI NUOVI CASI DI TUMORE
INCIDENTI IN ITALIA NEI MASCHI NELLA
FASCIA DI ETA' 0 - 49 ANNI.**

LE NEOPLASIE EMOLINFOPOIETICHE IN ITALIA

LINFOMA DI HODGKIN:

si stima che la sua incidenza nel 2019 sia limitata a 1300 nuovi casi nei maschi e circa 1000 nuovi casi nelle femmine.

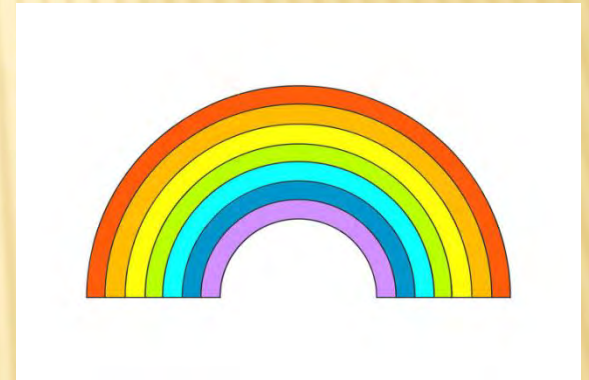
MIELOMA MULTIPLA:

si stima che la sua incidenza nel 2019 sia di circa 3000 nuovi casi nei maschi e circa 2700 nuovi casi nelle femmine.

E' CAMBIATA LA SOPRAVVIVENZA DOPO UNA DIAGNOSI DI TUMORE MALIGNO IN ITALIA ?

- ❖ Decisamente sì.
- ❖ Nel triennio 1994-1996 la sopravvivenza complessiva a 5 anni dalla diagnosi era del 57 % nelle femmine e del 45 % nei maschi.
- ❖ Nel triennio 2009-2011 **la sopravvivenza complessiva a 5 anni dalla diagnosi è stata del 64 % nelle femmine (+ 7 %) e del 55 % nei maschi (+ 10 %).**
- ❖ Dobbiamo tener conto della possibilità che l'anticipazione diagnostica influisca in qualche misura su questi dati.

**E' STIMATO CHE IN ITALIA, AL 2019, LA
SOPRAVVIVENZA A 5 ANNI DA UNA
DIAGNOSI DI LEUCEMIA SI COLLOCHI TRA
IL 37 E IL 53 %.**



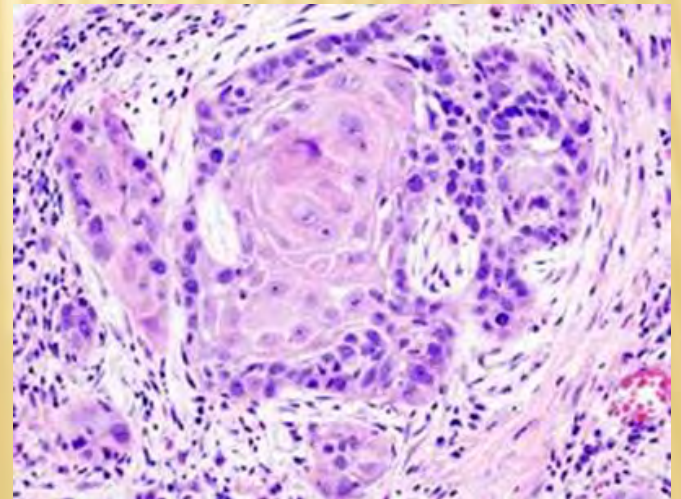
**E' STIMATO CHE IN ITALIA, AL 2019, LA
SOPRAVVIVENZA A 5 ANNI DA UNA
DIAGNOSI DI LINFOMA NON-HODGKIN SI
COLLOCHI TRA IL 61 E IL 75 %.**

ALCUNE BREVISSIME RIFLESSIONI ...

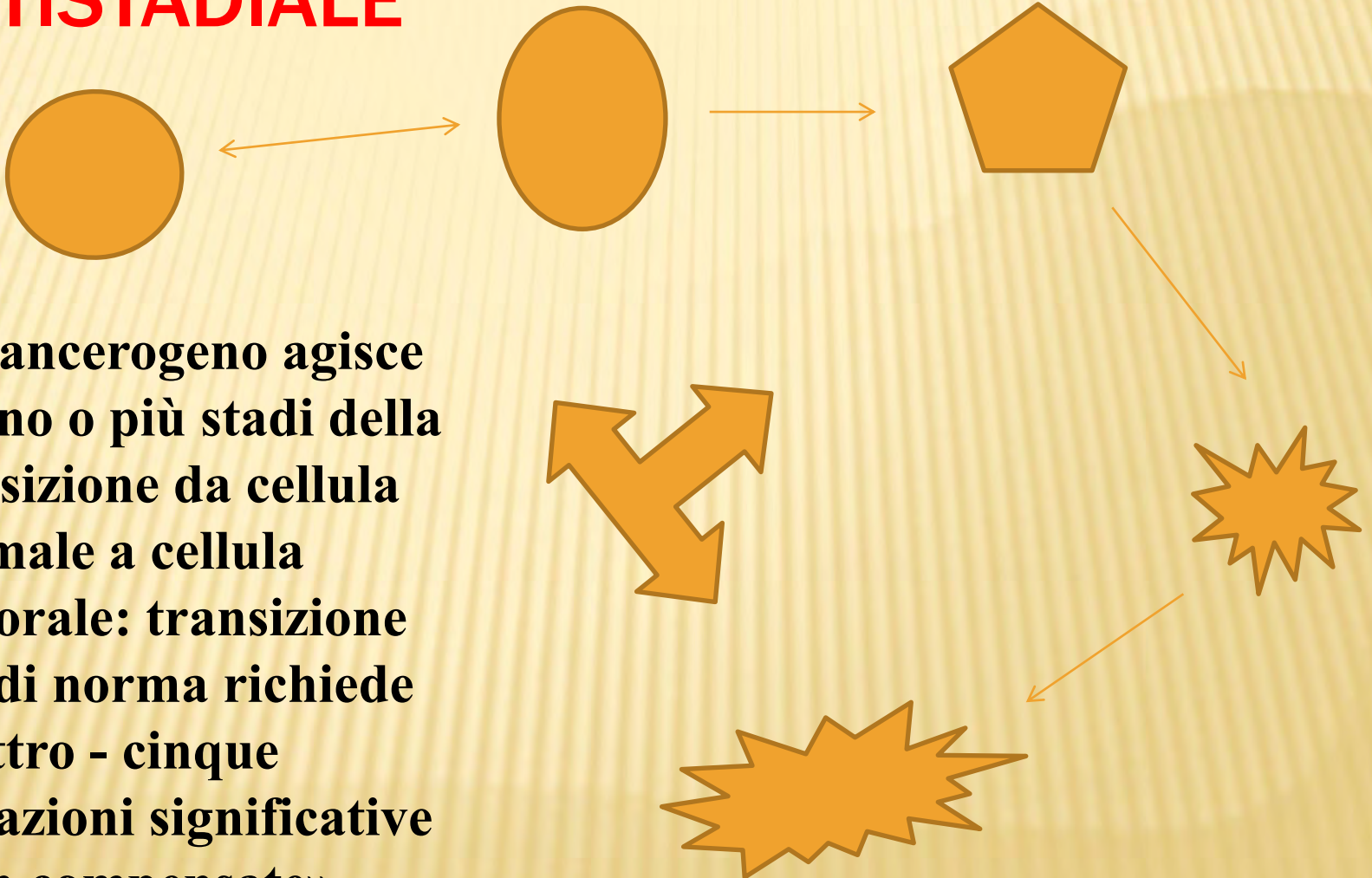
- ✘ ... riguardo al processo della cancerogenesi
- ✘ ... riguardo alle sinergie
- ✘ ... riguardo a prevenzione e diagnosi precoce delle forme tumorali che è possibile prevenire ovvero, almeno, diagnosticare in fase precoce

IL CANCRO E', SENZ'ALTRO, UN FENOMENO COMPLESSO ...

...nella cui genesi entrano **eventi molteplici**, sia genetici sia epigenetici, che compongono un **processo multistadiale** nel quale possono intervenire **fattori di fragilità individuale**, **sinergie tra più agenti cancerogeni** e **fattori di protezione e riparazione** da parte dell'organismo.



MODELLO DELLA CANCEROGENESI MULTISTADIALE



**un cancerogeno agisce
su uno o più stadi della
transizione da cellula
normale a cellula
tumorale: transizione
che di norma richiede
quattro - cinque
mutazioni significative
«non compensate»**

**MUTAZIONI «SPONTANEE» ED ALTRI EVENTI
CELLULARI «SPONTANEI» CHE POSSONO
IMPATTARE SUL PROCESSO DI
CANCEROGENESI SI VERIFICANO
CONTINUAMENTE.**

L'organismo tende a mantenere la propria integrità anche mediante processi fisiologici, permanentemente attivi, di:

- × rilevazione e riparazione delle alterazioni intervenute a carico del DNA e di altre strutture cellulari significative;
- × riconoscimento ed eliminazione delle cellule alterate.

E' NOZIONE COMUNE CHE, SALVI CASI ESTREMAMENTE PARTICOLARI, ...

- ✘ ... proprio grazie a tali processi di controllo / difesa, ad ammalarsi di cancro è solo una frazione modesta di quanti siano stati esposti a un agente cancerogeno, anche in misura importante.



UN INCREMENTO DELL'INTENSITÀ E/O DELLA DURATA DELL'ESPOSIZIONE AD AGENTI CANCEROGENI COMUNQUE DETERMINA ...

- × ... un incremento della probabilità che una cellula sfugga a tutti i meccanismi di controllo, giunga a configurarsi come cellula tumorale *tout court* e, proliferando, dia luogo a una popolazione cellulare neoplastica

=

- × ... un incremento del rischio di cancro.

SINERGIE: SE NE DEVE TENER CONTO PERCHÉ ...

- ✘ nella maggior parte dei contesti produttivi cosiddetti «*ricchi*» (o, forse meglio, «*non poveri*»), le esposizioni a singoli cancerogeni occupazionali **OGGI** non sono particolarmente intense e/o durature ... però **ANCHE OGGI** non di rado se ne verificano parecchie, in contemporanea e/o in successione;
 - ✘ molti lavoratori esposti a cancerogeni occupazionali sono gravati **ANCHE** da esposizioni a cancerogeni extra-occupazionali (ad esempio, se sono fumatori o se vivono in aree fortemente inquinate).

IN ITALIA E' RAGIONEVOLE ASSUMERE CHE VI
SIANO **ALCUNE MIGLIAIA** DI NUOVI CASI DI
TUMORI PROFESSIONALI OGNI ANNO
(A SECONDA DELLE STIME: ALL'INCIRCA TRA
7.000 E 30.000).

E' IMPROBO STIMARE QUANTI SIANO I CASI DI
ORIGINE «AMBIENTALE», VALE A DIRE GENERATI (IN
TUTTO O IN PARTE PREVALENTE) DA ESPOSIZIONI
CAUSATE DALL'INQUINAMENTO DEGLI «AMBIENTI DI
VITA».

COME ORIENTARSI PER AVERE INFORMAZIONI RIGUARDO ALLE CAUSE DEI TUMORI ?

A Rough Guide to
IARC CARCINOGEN CLASSIFICATIONS

The International Agency for Research on Cancer (IARC) classifies substances to show whether they are suspected to cause cancer or not. It places substances into one of five categories depending on the strength of evidence for their carcinogenicity.

GROUP	WHAT DOES IT MEAN?	WHAT DOES IT INCLUDE?
GROUP 1	CARCINOGENIC TO HUMANS Sufficient evidence in humans. Causal relationship established.	Smoking, exposure to solar radiation, alcoholic beverages and processed meats.
GROUP 2A	PROBABLY CARCINOGENIC TO HUMANS Limited evidence in humans. Sufficient evidence in animals.	Emissions from high temp. frying, steroids, exposures working in hairdressing, red meat.
GROUP 2B	POSSIBLY CARCINOGENIC TO HUMANS Limited evidence in humans. Insufficient evidence in animals.	Coffee, gasoline & gasoline engine exhaust, welding fumes, pickled vegetables.
GROUP 3	CARCINOGENICITY NOT CLASSIFIABLE Inadequate evidence in humans. Inadequate evidence in animals.	Tea, static magnetic fields, fluorescent lighting, polyethene.
GROUP 4	PROBABLY NOT CARCINOGENIC Evidence suggests no carcinogenicity in humans/animals.	1 ONLY 1 CHEMICAL EVER PLACED IN THIS GROUP: OF ALL SUBSTANCES ASSESSED Caprolactam, which is used in the manufacture of synthetic fibres.

THE IARC'S INDEX ONLY TELLS US HOW STRONG THE EVIDENCE IS THAT SOMETHING CAUSES CANCER. SUBSTANCES IN THE SAME CATEGORY CAN DIFFER VASTLY IN HOW MUCH THEY INCREASE CANCER RISK.

© COMPOUND INTEREST 2015 - WWW.COMPOUNDCHEM.COM | @COMPOUNDCHEM
Shared under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives licence.

UNO STRUMENTO MOLTO UTILE E' COSTITUITO DALLE VALUTAZIONI E DALLE CONSEGUENTI CLASSIFICAZIONI DI CANCEROGENICITA' DELLA IARC (Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro)

NELLE VALUTAZIONI DI CANCEROGENICITA' DELLA IARC ...

... VENGONO PRESI IN
CONSIDERAZIONE ...

... tutti gli elementi forniti da
studi di epidemiologia umana,
studi sperimentali su animali
e sistemi cellulari,
considerazioni di
tossicocinetica,
meccanicistica
cancerogenetica, relazioni
struttura / attività,
susceptibilità individuale e di
popolazione.

A Rough Guide to
IARC CARCINOGEN CLASSIFICATIONS

The International Agency for Research on Cancer (IARC) classifies substances to show whether they are suspected to cause cancer or not. It places substances into one of five categories depending on the strength of evidence for their carcinogenicity.

GROUP	WHAT DOES IT MEAN?	WHAT DOES IT INCLUDE?
GROUP 1	CARCINOGENIC TO HUMANS Sufficient evidence in humans. Causal relationship established.	Smoking, exposure to solar radiation, alcoholic beverages and processed meats.
GROUP 2A	PROBABLY CARCINOGENIC TO HUMANS Limited evidence in humans. Sufficient evidence in animals.	Emissions from high temp. frying, steroids, exposures working in hairdressing, red meat.
GROUP 2B	POSSIBLY CARCINOGENIC TO HUMANS Limited evidence in humans. Insufficient evidence in animals.	Coffee, gasoline & gasoline engine exhaust, welding fumes, pickled vegetables.
GROUP 3	CARCINOGENICITY NOT CLASSIFIABLE Inadequate evidence in humans. Inadequate evidence in animals.	Tea, static magnetic fields, fluorescent lighting, polyethene.
GROUP 4	PROBABLY NOT CARCINOGENIC Evidence suggests no carcinogenicity in humans/animals.	1 ONLY 1 CHEMICAL EVER PLACED IN THIS GROUP: OF ALL SUBSTANCES ASSESSED Caprolactam, which is used in the manufacture of synthetic fibres.

THE IARC'S INDEX ONLY TELLS US HOW STRONG THE EVIDENCE IS THAT SOMETHING CAUSES CANCER. SUBSTANCES IN THE SAME CATEGORY CAN DIFFER VASTLY IN HOW MUCH THEY INCREASE CANCER RISK.

© COMPOUND INTEREST 2015 - WWW.COMPOUNDCHEM.COM | @COMPOUNDCHEM
Shared under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives licence.

LA CLASSIFICAZIONE DI CANCEROGENICITA' DELLA IARC

- ✘ **Gruppo 1** = l'agente è cancerogeno per l'uomo
- ✘ **Gruppo 2A** = l'agente è probabilmente cancerogeno per l'uomo
- ✘ **Gruppo 2B** = l'agente è possibilmente cancerogeno per l'uomo
- ✘ **Gruppo 3** = l'agente non è classificabile per la sua cancerogenicità nell'uomo
- ✘ **Gruppo 4** = L'agente è probabilmente non cancerogeno per l'uomo

IL RISCHIO CANCEROGENO E MUTAGENO IN ETICHETTA



si applica ai
cancerogeni e
mutageni delle classi
1A e 1B della UE,
che grossolanamente
corrispondono ai
gruppi 1 e 2A della
IARC.

cosa indica nel «gergo UE» ?

- ✓ può provocare il cancro
- ✓ è sospettato di provocare il cancro
- ✓ può provocare alterazioni genetiche
- ✓ è sospettato di provocare alterazioni genetiche

IL RISCHIO «REPROTOSSICO» IN ETICHETTA



cosa indica nel «gergo UE» ?

- ✓ può nuocere alla fertilità o al feto
- ✓ è sospettato di nuocere alla fertilità o al feto

N.B.: le azioni di interferenza endocrina possono contribuire al rischio di cancro per tutte le forme correlate all'assetto endocrino: segnatamente, i carcinomi di mammella e prostata



IL RISCHIO CANCEROGENO (E «REPROTOSSICO») SENZA ETICHETTA

Non tutti i rischi da cancerogeni (e «reprotossici») sono e possono essere evidenziati da un'etichettatura di sicurezza:

a volte perché, come il parassita *Anisakis* nel pesce, «stanno dentro» un agente (da esso possono liberarsi in particolari condizioni); a volte perché si generano *ex novo* nel corso di lavorazioni, ad esempio per processi di combustione.



**VI SONO SITUAZIONI IN CUI SI CONTRAPPONGONO PARERI
DISCORDANTI RIGUARDO ALLA CANCEROGENICITA' DI
DETERMINATI AGENTI, SCONTANDO UN IMPATTO IMPORTANTE
DEI CONFLITTI DI INTERESSE (COI).**

**IL CASO
DELL'ERBICIDA
GLYPHOSATE
IN RAPPORTO
AI LINFOMI**



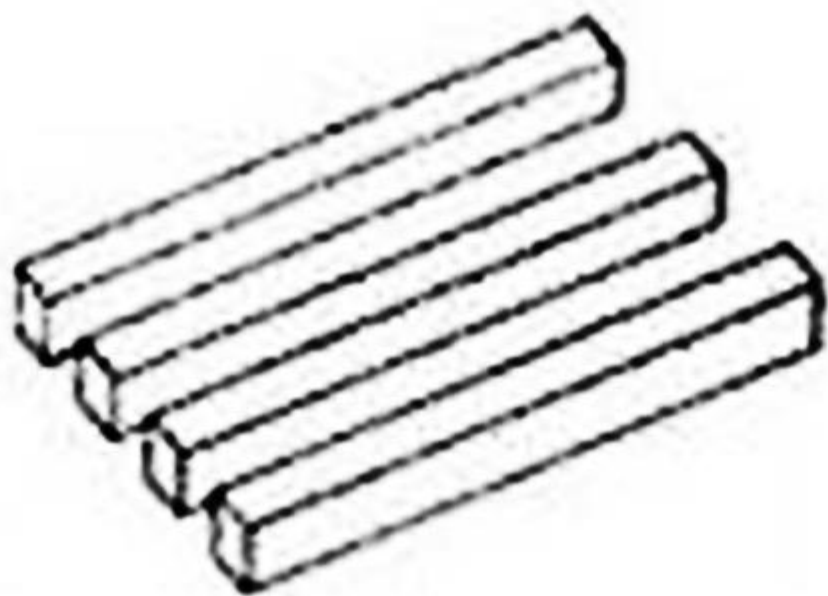
Glyphosate is.....

**“Not likely to be
carcinogenic to
humans”**

In “Glyphosate Issue Paper: Evaluation
of Carcinogenic Potential,” EPA, 2016

**“Probably
carcinogenic to
humans”**

In the glyphosate chapter of “IARC
Monographs 112: Some organophosphate
insecticides and herbicides,” IARC, 2017



FOCUS SU LEUCEMIE E LINFOMI NON-HODGKIN: COSA SAPPIAMO RIGUARDO ALLE LORO CAUSE ?

- × Possono essere causati da **agenti fisici**, tra cui in particolare le radiazioni ionizzanti.
- × Possono essere causati da **agenti chimici (molecole)**, tra cui si annoverano anche alcuni farmaci usati proprio per trattare le neoplasie.
- × Possono essere causati da **agenti biologici**, tra i quali particolare il virus di Epstein-Barr, l'HIV-1, l'*Helicobacter pylori*.

FOCUS SU LEUCEMIE E LINFOMI NON-HODGKIN: COSA SAPPIAMO RIGUARDO ALLE LORO CAUSE ?

Diverse molecole che possono essere causa di leucemie e linfomi non-Hodgkin non si trovano circoscritte a particolari ambienti di lavoro industriale: esposizioni significative, anche se di intensità non estremamente elevata, possono verificarsi in una molteplicità di contesti, finanche a poter essere considerate «*ubiquitarie*».

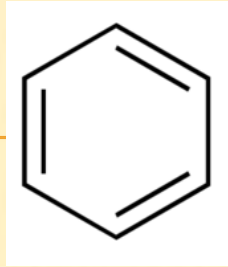
UN AGENTE COMPLESSO E DI COMPOSIZIONE VARIABILE: IL FUMO DI TABACCO

- ✘ Il fumo di tabacco è un cancerogeno di «*gruppo 1*» IARC.
- ✘ Vi è forte evidenza di un'associazione tra fumo di tabacco e leucemia mieloide.
- ✘ I dati relativi al rapporto tra fumo di tabacco ed altre neoplasie emolinfopoietiche sono meno forti, ma da non trascurare.
- ✘ In ogni caso: tra i componenti del fumo di tabacco vi è il **benzene** (che è un componente rilevante dei mix da combustione in genere).

Korte et al, 2000. *The contribution of benzene to smoking-induced leukemia.* Environ Health Perspectives, 108 (4): 333-339.

“There is strong evidence for an association of cigarette smoking with myeloid leukaemia.» IARC Monograph 83, 2004

BENZENE



- ✗ E' un cancerogeno di «*gruppo 1*» IARC. Storicamente, il capostipite degli agenti chimici che si sono mostrati in grado di causare neoplasie emolinfopoietiche.

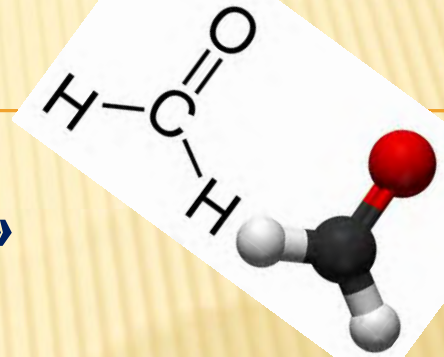
Oltre che nei carburanti «verdi» può essere ancora oggi presente, in forma di impurezza (anche in concentrazioni non particolarmente basse), in solventi «di grado tecnico».

Viene generato in molti processi di combustione: si trova quindi nel fumo di tabacco, nelle emissioni di motori a combustione interna, in fumi e vapori di siderurgia.

FORMALDEIDE

- ✘ E' un cancerogeno di «*gruppo 1*» IARC.

E' un agente ubiquitario.
In una comune sala di riunione è normale che ve ne siano tra 20 e 30 microgrammi per metro cubo d'aria.

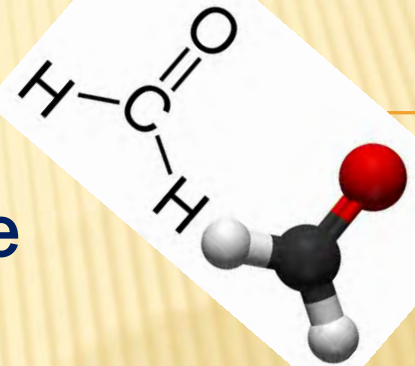


I livelli di formaldeide aerodispersa possono essere molto più elevati in ambienti *indoor* nei quali è usata tal quale (come in Anatomia Patologica) oppure viene generata da processi di combustione (ad esempio in siderurgia).

FORMALDEIDE

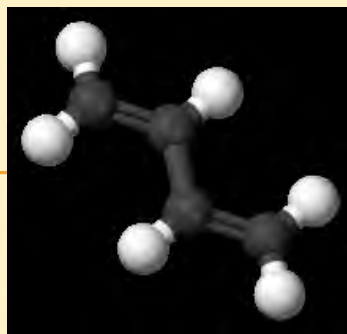
- ✘ IARC ha specificato che la formaldeide può causare leucemie (soprattutto mieloidi).

“Recent mechanistic studies have shown the formation of formaldehyde-induced DNA adducts and characterized the essential DNA repair pathways that mitigate formaldehyde toxicity.” Zhang et al, 2010. Environ Mol Mutagen, 51(3):181-191.



L'esistenza di un'azione leucemogena della formaldeide è stata fortemente contestata da studi di parte industriale, che hanno enfatizzato soprattutto il breve tempo di persistenza della formaldeide all'interno dell'organismo umano.

1,3-BUTADIENE



- ✘ E' un cancerogeno di «*gruppo 1*» IARC.
- ✘ Entra a far parte di molti tipi di gomma artificiale e di materiali plastici quali l'ABS.
- ✘ E' stata rilevata una chiara relazione dose-risposta tra esposizione a 1-3 butadiene e insorgenza di leucemie complessivamente intese (Macaluso et al, 1996. Toxicology; 113 (1-3):190-202).

GLI ORGANOCLORURATI

IARC classifica **diversi organoclorurati** come **cancerogeni certi (1), probabili (2A) o possibili (2B)**.

IARC identifica un rischio cancerogeno anche in circostanze / contesti di esposizione e in occupazioni / mansioni associati a rilevanti esposizioni a solventi, anche organoclorurati, tra cui :

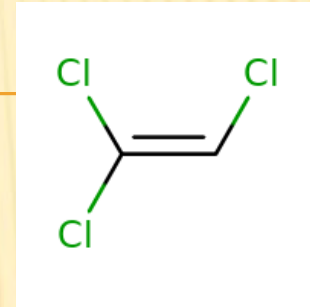
- ✘ **il lavaggio «a secco» (2B, valutazione del 1995);**
- ✘ **i processi di stampa (2B, valutazione del 1996);**
- ✘ **il lavoro come verniciatore (1, valutazione del 2012).**

FOCUS SUGLI ORGANOCLORURATI

Spesso è arduo distinguere tra gli effetti cancerogeni dell'uno e dell'altro organoclorurato: le popolazioni oggetto di studio epidemiologico sono ordinariamente esposte a **miscele di solventi, clorurati e non clorurati**.

Dal punto di vista epidemiologico, le **forme neoplastiche** più robustamente associate all'assieme degli organoclorurati sono quelle del **sistema emolinfopoietico**, del **fegato** e delle **vie biliari**, del **rene**, della **vescica urinaria**.

TRICLOROETILENE (TRIELINA)



IARC: **cancerogeno certo - 1 (2014)**

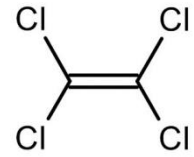
EPA USA: **cancerogeno certo (2013)**

Bersagli per la cancerogenicità (al netto di eventuali co-esposizioni a percloroetilene – tetracloroetilene):

rene, **tessuti emolinfopoietici**, fegato.

PERCLOROETILENE

(TETRACLOROETILENE)



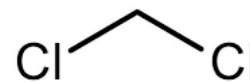
IARC: **cancerogeno probabile - 2A (2014)**

EPA USA: **cancerogeno probabile (2014)**

Bersagli per la cancerogenicità (al netto di eventuali co-esposizioni a trielina – tricloroetilene):

tessuti emolinfopoietici, fegato, rene, vescica, prostata.

COLORURO DI METILENE (**DICLOROMETANO**)



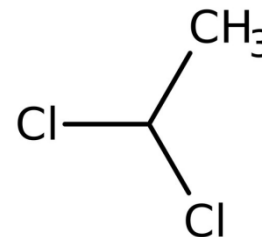
IARC: **canterogeno probabile - 2A (2017)**

EPA USA: **canterogeno probabile (2015)**

Bersagli per la canterogenicit :

tessuti emolinfopoietici, fegato, vie biliari, sistema nervoso centrale, forse anche polmone e mammella femminile.

DICLORURO DI ETILENE (1,2-DICLOROETANO)



IARC: **cancerogeno possibile – 2B (1999)**

EPA USA: **cancerogeno probabile (2016)**

Bersagli per la cancerogenicità:

tessuti emolinfopoietici, forse anche
il fegato.

TRE «NUOVE DIRETTIVE CANCEROGENI» ...

... emesse dall'Unione Europea a dicembre 2017, gennaio 2019 e giugno 2019 riguardo alla **“protezione dei lavoratori dai rischi correlati all'esposizione a cancerogeni e mutageni sul lavoro”** ,

... che stabiliscono nuovi valori limite di esposizione professionale (VLEP) per diversi agenti importanti, tra i quali benzene, tricloroetilene, tetracloroetilene, diclorometano, 1-3 butadiene, formaldeide.

Questo comporta alcuni cambi di paradigma e la necessità di importanti, nuove azioni di prevenzione anche in Italia.

COSA DOBBIAMO ASPETTARCI OGGI A FRONTE DI «ORDINARI» QUADRI DI ESPOSIZIONE A CANCEROGENI OCCUPAZIONALI ?

Non certo epidemie macroscopiche, bensì piccoli cluster e un qualche numero di «*casi in ordine sparso*» di:

- × mesoteliomi e carcinomi polmonari;
- × carcinomi naso-sinusali e rinofaringei;
- × **leucemie e linfomi non-Hodgkin (forse anche mielomi multipli)**;
- × carcinomi del fegato e delle vie biliari;
- × carcinomi renali;
- × carcinomi vescicali;
- × carcinomi prostatici.

LE «COSE» DA REALIZZARE PER LE POPOLAZIONI LAVORATIVE «A RISCHIO»

Consapevolezza e partecipazione.

Azioni efficaci nell'abbattere le esposizioni pericolose:

- ✗ nella scelta di sostanze e materiali;
- ✗ nella progettazione, nell'uso corrente e nella manutenzione degli impianti produttivi;
- ✗ nella progettazione, nell'uso corrente e nella manutenzione delle aspirazioni e degli altri impianti deputati alla prevenzione .

Quando necessario, programmi di sorveglianza sanitaria mirata alla diagnosi precoce (andranno proseguiti anche dopo il termine dell'esposizione lavorativa).



AZIONI DI PREVENZIONE DI POPOLAZIONE

- *ad esempio, azioni di contrasto al fumo di tabacco e all'inquinamento atmosferico da benzene (che riducono il rischio di neoplasie ad essi correlate nell'arco di alcuni anni).*

SCREENING DI POPOLAZIONE

- Programmi di screening correttamente attuati sono efficaci nell'affrontare i carcinomi di mammella, collo dell'utero e colon-retto.
- Buone prospettive per eventuali programmi di screening per la diagnosi precoce del carcinoma polmonare in gruppi di popolazione ad alto rischio.
- Purtroppo, ad oggi, non disponiamo di strumenti di screening mirati alle neoplasie emolinfopoietiche.

APPLICARE IL PRINCIPIO DI PRECAUZIONE



Grazie per la
vostra
attenzione !