

S.S. Infrastruttura Registri
Registro Tumori Toscano
Responsabile Dr. Alessandro Barchielli

Al Presidente della Conferenza dei Sindaci
Zona Socio-sanitaria del Valdarno

Oggetto: risposta richiesta 29/11/2016 – approfondimento incidenza tumori emolinfopoietici

In riferimento alla richiesta di approfondimento in oggetto relativa alla fascia di età 30-49 è stata fatta una analisi della tipologia dei tumori del sistema emolinfopoietico, rilevati attraverso i ricoveri ospedalieri, nei residenti nei comuni del Valdarno Aretino, riportata nella tabella 1.

Tabella 1. Pazienti residenti nel Valdarno aretino con tumori del sistema emolinfopietico, suddivisi per sesso, periodo temporale di ricovero e tipologia tumorale

INDICATORE	SESSO	2001-2005	2006-2010	2011-2015
Leucemie	FEMMINE	6	4	1
	MASCHI	5	3	4
	TOTALE	11	7	5
Linfomi Hodgkin	FEMMINE	4	2	0
	MASCHI	4	2	4
	TOTALE	8	4	4
Linfomi non Hodgkin	FEMMINE	2	3	3
	MASCHI	15	12	9
	TOTALE	17	15	12
Mieloma Multiplo	FEMMINE	1	1	1
	MASCHI	3	2	2
	TOTALE	4	3	3

La tabella mostra che, in tutti i periodi, la patologia più frequente è rappresentata dai linfomi non Hodgkin, seguiti dalle leucemie e dai linfomi di Hodgkin. Il numero di casi identificati presenta una riduzione progressiva sensibile per tutte le tipologie di tumore esaminate.

Va segnalato che i due gruppi di tumori più frequenti, leucemie e linfomi non Hodgkin, riuniscono al loro interno malattie tra loro eterogenee per caratteristiche cliniche, modalità di trattamento e probabilmente fattori che ne sono la causa. Questo aspetto è specificato in maniera più dettagliata nell'allegato sulle leucemie.

Nella interpretazione dei risultati va tenuto presente anche che:

1. Sono stati conteggiati i pazienti con almeno 1 ricovero ospedaliero in ciascuno dei tre quinquenni considerati; queste evita di contare più volte un pazienti con più ricoveri nello stesso quinquennio, ma se lo stesso paziente ha ricoveri in più quinquenni viene contato in ogni quinquennio in cui è stato ricoverato.
2. Il passaggio del trattamento di molte patologie tumorali in ambito ambulatoriale può aver influenzato, almeno in parte, la riduzione dei pazienti identificati attraverso il ricovero ospedaliero.

S.S. Infrastruttura Registri
Registro Tumori Toscano
Responsabile Dr. Alessandro Barchielli

In sintesi, la riduzione del numero dei casi delle singole tipologie tumorali, pur con le cautele interpretative in precedenza citate, non sembra evidenziare una situazione di allarme specifico dell'area del Valdarno aretino.

Sarebbero comunque utili alla impostazione delle nostre valutazioni la segnalazione di sospetti, presenza di possibili fattori di rischio, fonti di inquinamento ed altre ipotesi specifiche ed altre informazioni relative alla situazione del Valdarno aretino eventualmente a conoscenza di Amministratori locali, associazioni ecc.

Più in generale, in merito alle problematiche della sorveglianza delle patologie tumorali del sistema emopoietico segnalo quanto segue, relativo alla situazione della Toscana:

- A) I casi legati ad attività lavorative sono oggetto di sorveglianza da parte del *Registro Tumori di origine professionale a bassa frazione etiologica*, gestito sempre da ISPO. Tale registro, che analizza tutte le tipologie di tumore, utilizzando la metodologia dello studio OCCAM (OCCupational CAncer Monitoring), confronta la storia lavorativa di chi si è ammalato di tumore (*casì*) con quella di chi è senza malattia (*controlli*). I soggetti affetti da neoplasie maligne, con età compresa tra i 35 e i 69 anni, sono identificati attraverso i ricoveri ospedalieri (Schede di Dimissione Ospedaliera). I controlli sono rappresentati da un campione casuale, suddiviso per età (intervalli quinquennali) e sesso, di soggetti estratti dagli archivi dell'anagrafe assistiti regionale. Le storie lavorative vengono rilevate attraverso gli archivi informatizzati INPS.¹
- B) Le leucemie infantili sono oggetto di studio e sorveglianza nell'ambito dello studio italiano SETIL che ha coinvolto 15 regioni in Italia tra cui la Toscana ed è confluito nello studio collaborativo internazionale sulle leucemie infantili (denominato CLIC) che ha come obiettivo di considerare i vari studi condotti sulle leucemie e di rianalizzare i dati per fornire informazioni sui vari fattori di rischio i cui effetti possono spesso essere evidenziati solo su casistiche di ampie dimensioni.


In allegato viene accluso un documento, redatto in collaborazione con la collega Dr.ssa Lucia Miligi, della SS di Epidemiologia dell'Ambiente e del Lavoro di ISPO, che esamina le problematiche generali relative alle leucemie. Tale documento evidenzia le difficoltà della valutazione delle leucemie e la complessità dello studio dei fattori che ne possono essere causa. Problematiche simili, anche se non affrontate nel documento, riguardano i linfomi non Hodgkin e più in generale i tumori del sistema emolinfopoietico.

In conclusione riconfermiamo la nostra disponibilità ad partecipare ad incontri per illustrare e discutere i contenuti del presente documento.

Un cordiale saluto

Firenze, 23 Gennaio 2017

Dr. Alessandro Barchielli



¹ I dati sulla storia lavorativa dei lavoratori delle imprese del settore privato sono reperibili in forma elettronica presso gli archivi informatizzati dell'INPS che riportano, a partire dal 1974 e per ogni anno, i contributi versati dai lavoratori dipendenti, il periodo di lavoro, la qualifica del lavoratore (operaio o impiegato) e le aziende ove si è svolta l'attività. Queste ultime sono a loro volta classificate secondo il ramo di attività economica.

Allegato 1

Breve sintesi sull'inquadramento generale delle leucemie e sui fattori di rischio per queste malattie¹

Con il termine "leucemie" s'indica un gruppo di patologie del sangue che presentano in realtà caratteri diversi, anche riguardo alle possibili cause, alla prognosi e al trattamento.

In particolare si identificano quattro sottotipi fondamentali:

- **leucemia linfatica acuta (LLA):** la maggior parte dei casi si verifica in età infantile, mentre rappresentano solo il 5% delle leucemie nei soggetti con più di 40 anni.
- **leucemia mieloide acuta (LMA):** la maggior parte dei casi si verifica in età infantile, in particolare nei primi 5 anni, e nell'età adulta.
- **leucemia linfatica cronica (LLC):** è la più rara nei soggetti sotto i 30 anni. Nelle più recenti classificazioni è inserita nei linfomi e non nelle leucemie.
- **leucemia mieloide cronica (LMC):** compare principalmente in età avanzata.

Le cause dell'insorgenza delle leucemie sono complesse ed eterogenee e, anche per la rarità di queste patologie, ad oggi solo parzialmente conosciute. Tra i fattori di rischio attualmente noti o sospetti ci sono fattori di tipo ambientale e occupazionale, ma anche fattori infettivi e immunologici.

In particolare:

Fattori chimici

Benzene in ambito lavorativo (alte esposizioni)

Il benzene alle alte esposizioni, come quelle che si sono verificate in passato in alcuni settori lavorativi, è una causa certa delle leucemie (e in particolare le LMA). Quest'associazione è stata segnalata da almeno 70 anni in particolare nell'industria tipografica e calzaturiera. Studi epidemiologici successivi hanno messo in luce aumenti di rischio di leucemia associati al lavoro nell'industria della gomma e nel settore della produzione delle scarpe, per la presenza di benzene all'interno dei collanti. A seguito di tali osservazioni sono entrate in vigore da decenni leggi che hanno bandito o limitato l'uso di questa sostanza. L'Agenzia Internazionale di Ricerca sul Cancro della Organizzazione Mondiale della Sanità di Lione (IARC) ha valutato il benzene come *cancerogeno certo* nel 1982 (nel Box 1 sono riportati i criteri di classificazione degli effetti cancerogeni utilizzati dalla IARC).

Benzene nell'ambiente (basse esposizioni)

Rimane a tutt'oggi non chiarito il ruolo delle basse esposizioni a benzene, come quelle ambientali derivanti dal traffico veicolare. Infatti, alcuni studi hanno messo in relazione le leucemie infantili con il traffico veicolare, anche se tale associazione non è stata confermata in tutti gli studi.

¹ Documento redatto con la collaborazione delle Dott.sse Lucia Miligi e Caterina Ferrari

S.S. Infrastruttura Registri
Registro Tumori Toscano
Responsabile Dr. Alessandro Barchielli

Altri solventi organici e sostanze chimiche utilizzate in ambito lavorativo

Oltre al benzene anche altri solventi organici e sostanze chimiche utilizzate in ambito lavorativo sono stati associati al rischio di leucemie in studi occupazionali, in particolare per le LMA. Lo **stirene** (solvente organico) e l'**ossido di etilene** sono stati associati con aumento di leucemie, e classificati dalla IARC come *probabili cancerogeni*.

La **formaldeide**, sostanza utilizzata in numerosi comparti lavorativi, è stata valutata dalla IARC come *cancerogeno certo* per le leucemie.

L'occupazione dei genitori in attività lavorative in cui si è verificata esposizione a solventi è stata messa in relazione con aumenti di rischio delle leucemie infantili.

Pesticidi

È stato ipotizzato che i pesticidi possano causare le leucemie, in particolare:

- per le leucemie di tipo LLC nell'adulto (esposizioni lavorative)
- per le leucemie di tipo LLA nel bambino (esposizioni ambientali e domestiche, ed esposizione lavorativa dei genitori, in particolare materna).

Agenti fisici

Radiazioni ionizzanti

Le radiazioni ionizzanti, quali quelle ricevute dai sopravvissuti allo scoppio della bomba atomica a Hiroshima e Nagasaki, hanno provocato aumenti di rischio significativi di leucemie. L'uso diagnostico di raggi X soprattutto nel periodo prenatale e la terapia radiante per alcune malattie particolari (spondilite anchilosante, tumori all'utero e altre patologie ginecologiche, tinea capitis), specie se a dosi elevate quali quelle usate nel passato, hanno contribuito a capire il ruolo delle radiazioni nello sviluppo delle leucemie. **Le radiazioni X e γ (gamma)** sono state valutate nel 2000 e successivamente nel 2012 come *cancerogene certe* dalla IARC.

Anche l'esposizione a **radon** (un gas radioattivo di origine naturale) aumenta il rischio di essere colpiti da leucemia, specie LMA, sia nell'adulto che nel bambino.

Radiazioni non ionizzanti - campi elettromagnetici a bassa frequenza (ELF)²

Le evidenze epidemiologiche ad oggi disponibili fanno ipotizzare che ci sia un aumento di rischio di leucemie infantili per esposizioni domestiche a livelli di ELF alti e non comuni.

La natura causale di tale associazione non è stata però ancora accertata. Infatti, alcuni studi condotti nell'uomo presentano una serie di problemi metodologici. Inoltre non si conoscono i meccanismi biologici, in quanto gli esperimenti sugli animali hanno dato risultati negativi. Sulla base delle evidenze disponibili, nel 2001, la IARC ha classificato i campi magnetici ELF come *possibili cancerogeni* per l'uomo.

² Campi elettromagnetici a bassa frequenza (ELF): Queste esposizioni sono principalmente legate alla produzione, alla trasmissione e all'uso dell'energia elettrica alla frequenza industriale di 50 o 60 Hz, in particolare alla distribuzione dell'energia elettrica dagli impianti di produzione agli utenti attraverso linee di trasmissione (elettrorodotti) ed alle esposizioni derivanti dall'impianto domestico ed dall'uso di alcune apparecchiature elettriche. Sono diversi dalle Radiofrequenze (comprese tra 300 KHz e 300 MHz), le cui principali sorgenti sono costituite dagli impianti di ricetrasmisione radio/TV e i telefoni cellulari. Le Radiofrequenze sono state classificate, nel 2013, come *possibile cancerogeno* per la relazione con la insorgenza di tumori cerebrali.

S.S. Infrastruttura Registri
Registro Tumori Toscano
Responsabile Dr. Alessandro Barchielli

Stili di vita

Fumo

Il fumo attivo è stato considerato dalla IARC nel 2004 un *cancerogeno certo* per le leucemie mieloidi, (LMA e LMC). Invece l'abitudine al fumo dei genitori, è stata valutata con limitata evidenza (*possibile cancerogeno*) dalla IARC nel 2012 per lo sviluppo di leucemie nel bambino. Studi pubblicati successivamente alla valutazione IARC stanno facendo emergere soprattutto il ruolo del fumo paterno nell'aumento di rischio di LMA nel bambino.

Agenti infettivi

Tra le possibili cause delle leucemie è stato considerato anche il ruolo di agenti infettivi, infatti l'ipotesi infettiva è stata chiamata in causa per spiegare alcuni cluster di casi. In particolare per quanto riguarda le leucemie infantili, è stato ipotizzato che possano essere il risultato di una risposta anormale del sistema immunitario a infezioni.

Conclusioni

Come ricordato le nostre attuali conoscenze sulle cause e sui meccanismi che portano all'insorgenza di leucemie sono ancora limitate. Questo comunque è un campo su cui la ricerca è fortemente impegnata sia per quanto riguarda gli studi epidemiologici che gli studi di laboratorio.

Per quanto riguarda le leucemie infantili una ampio studio collaborativo internazionale (denominato *consorzio CLIC*) si occupa proprio di studiare i vari e possibili rischi per le leucemie infantili. Dallo studio del *consorzio CLIC*, che messo insieme e rianalizzato gli studi svolti a livello mondiale (tra cui anche studi italiani) stanno emergendo nuovi importanti risultati. Anche per quanto riguarda gli adulti in Italia sono stati svolti numerosi studi che hanno coinvolto molte regioni e che hanno dato importanti risultati.

S.S. Infrastruttura Registri
Registro Tumori Toscano
Responsabile Dr. Alessandro Barchielli

Box 1. Criteri di valutazione degli effetti cancerogeni utilizzati dalla IARC

Fonte: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Preamble/currentb6evalrationale0706.php>

A) Livelli di evidenza nell'uomo	
Livello della evidenza	Interpretazione
<i>Evidenza sufficiente</i>	Esiste una relazione causale tra l'esposizione all'agente e il tumore nell'uomo, osservata in studi dove possono essere ragionevolmente esclusi limiti metodologici.
<i>Evidenza limita</i>	E' stata osservata un'associazione positiva tra esposizione all'agente ed il tumore ed è considerata credibile una interpretazione causale, ma non può essere del tutto escluso che gli studi disponibili abbiano limiti metodologici.
<i>Evidenza inadeguata</i>	Gli studi disponibili presentano limiti metodologici che non consentono di arrivare ad una conclusione riguardo la presenza o assenza di una associazione causale tra esposizione e tumori, oppure nessun dato è disponibile sui tumori nell'uomo (in presenza di studi positivi nell'animale)

B) Classificazione		
Gruppo	Denominazione	Significato
Gruppo 1	Agenti cancerogeni per l'uomo	Questa categoria viene utilizzata quando vi sono prove sufficienti (<i>evidenza sufficiente</i>) di cancerogenicità nell'uomo.
Gruppo 2A	Agenti probabilmente cancerogeni per l'uomo	Questa categoria viene utilizzata quando vi è una <i>limitata evidenza</i> di cancerogenicità nell'uomo e prove sufficienti (<i>evidenza sufficiente</i>) di cancerogenicità negli studi effettuati su animali da esperimento.
Gruppo 2B	Agenti possibili cancerogeni per l'uomo	Questa categoria viene utilizzata per gli agenti per i quali vi è una <i>limitata evidenza</i> di cancerogenicità nell'uomo <u>in assenza di sufficiente evidenza</u> di cancerogenicità negli animali da esperimento.
Gruppo 3	Agenti non classificabili come di cancerogeni per l'uomo.	Questa categoria è usata per gli agenti con <i>evidenza inadeguata</i> di cancerogenicità negli esseri umani e prove inadeguate o limitate in animali da esperimento.
Gruppo 4	L'agente non è probabilmente cancerogeno per l'uomo.	Questa categoria viene utilizzata per gli agenti per i quali <u>non vi sono prove che suggeriscono la presenza di cancerogenicità</u> nell'uomo e negli animali da esperimento. ³

³ Categoria sostanzialmente non utilizzata