



La lunga vita

Età, ambiente e malattie.

Dominique Belpomme
Oncologo

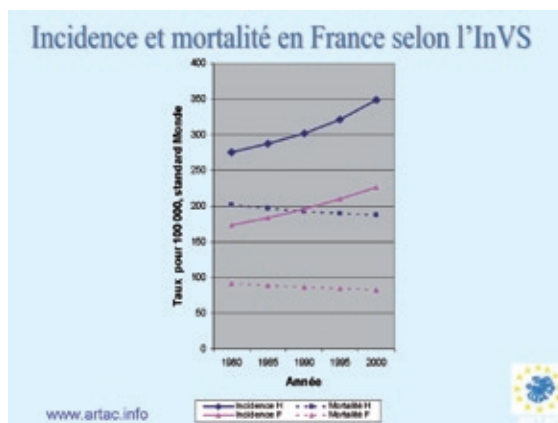
Presidente dell'Associazione per la Ricerca Terapeutica Anti-cancro (ARTAC)

30

Negli ultimi cinquanta anni in tutti i paesi, tranne la Turchia ed il Messico, c'è stato un aumento dell'incidenza dei tumori, in Europa ci troviamo collocati tra gli Stati Uniti, i più colpiti da questo fenomeno in crescita esponenziale e le due nazioni dove l'aumento è stato più limitato. Per spiegare in maniera precisa la mia tesi prenderò ad esempio, la Francia, con dei riferimenti ai registri medici di altri paesi europei.

Da circa venti anni in Francia c'è stato un aumento del numero di casi di cancro, nella diapositiva si rappresenta l'incidenza dei tumori negli uomini che vediamo essere maggiore rispetto alle donne, mentre le curve tratteggiate mostrano la mortalità che, nonostante i progressi terapeutici delle ultime due decadi, resta più o meno costante. C'è una specie di resistenza nel tumore, non riusciamo a debellarlo in maniera definitiva come, alla fine del XIX secolo, si è fatto per le malattie infettive.

Nella nazione francese guarisce il 45% di chi si ammala di cancro, il calcolo è dato dal rapporto tra il numero di decessi, 150.000 l'anno ed il numero di nuovi casi, 280.000 l'anno. Questo non significa che non siano stati fatti dei pro-



gressi poichè le persone che muoiono di tumore hanno ottenuto un miglioramento della qualità della vita, grazie ad una migliore assistenza e in alcune tipologie, poi, vi è stato un sensibile aumento dell'aspettativa di sopravvivenza. Non si può quindi parlare di fallimento della medicina, semmai di una semi-vittoria o di un semi-fallimento, a seconda dei punti di vista.

Approfondiamo l'analisi dei dati relativi all'aumentata incidenza di tutte le forme tumorali, misurata in tassi standardizzati per 100.000 abitanti, paragonabili fra loro. Tenendo conto

della struttura della popolazione, si effettua il calcolo e questo, in parte, maschera l'effetto dell'età perchè il paragone è basato proprio sulla pari età. Il tumore al polmone ad esempio, nelle donne è raddoppiato, mentre negli uomini è aumentato del 10%; il cancro al rene è raddoppiato, alla vescica è aumentato del 22%; queste patologie solo parzialmente sono legate al tabagismo. Devono esserci altre cause che ne spieghino l'incremento.

Incidence croissante des cancers partiellement ou totalement liés à l'environnement physico-chimique 1980-2000, France

| | |
|--|--|
| Partiellement liés au tabagisme | Bronches (H: +10%; F: x2) Rein (x2) Vessie (+22%) Pancréas |
| Non liés au tabagisme | Selin (x2) Prostate(x3) |
| Non liés au tabagisme / alcoolisme / obésité | Leucémies (+30%) Système nerveux (x2) Lymphomes (x2) Enfants (+30%) |
| Amiante | Mésothéliomes (x2-5) |
| Pesticides | Testicule (+40%) |
| UV | Mélanomes (x3) |
| Radioactivité | Thyroïde (x2-3) |

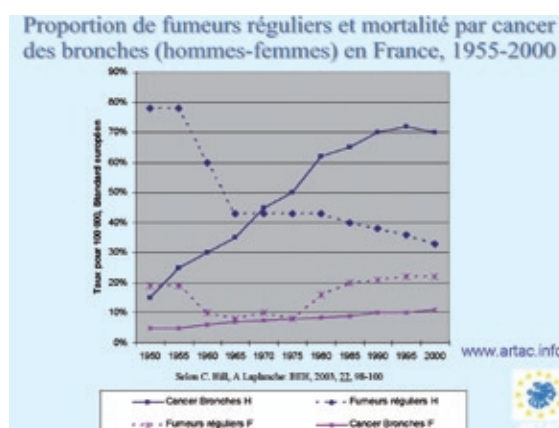
www.artac.info

Ci sono due forme tumorali che si sono molto diffuse in Europa, al seno, raddoppiato in venti anni un po' dovunque nel continente, e alla prostata il quale si è triplicato negli uomini nello stesso periodo; dunque oggi una donna su cinque-sei è destinata ad avere un tumore al seno e un uomo su tre-quattro, ne avrà uno alla prostata.

Esistono poi, dei tipi di cancro che non sono collegati ad alcuno dei nostri stili di vita: tabacco, alcolismo, obesità e sono le leucemie, aumentate del 30% e raddoppiate nei bambini.

Anche i casi di tumore del sistema nervoso si sono duplicati, lo stesso vale per i linfomi e, per quanto riguarda i bambini, abbiamo l'1% di aumento l'anno. I mesoteliomi, dovuti all'amianto, si sono moltiplicati da due a cinque volte in Francia nell'ultimo ventennio. Per quanto riguarda il tumore ai testicoli, che è legato all'uso dei pesticidi, tra i francesi c'è stato un aumento del 40% ed in alcuni paesi nordeuropei, soprattutto Danimarca, Svezia e Norvegia, sono raddoppiati, triplicati e qualche volta addirittura quadruplicati. Sono triplicati i melanomi, la causa principale è la quantità di raggi ultravioletti, in particolare di tipo B, che arrivano alla pelle. I casi di cancro alla tiroide sono raddoppiati o triplicati.

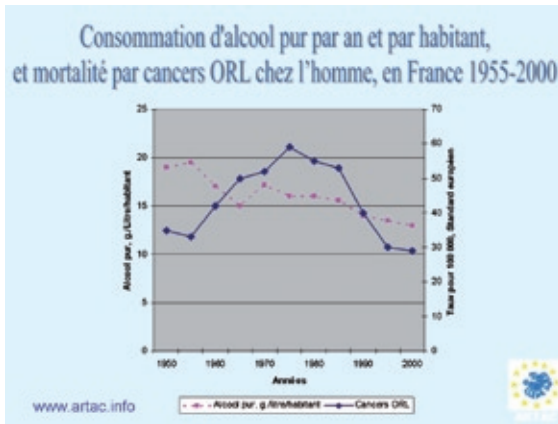
Per poter spiegare questo aumento di incidenza delle forme tumorali, innanzi tutto bisogna calcolare la percentuale di casi legati al fumo di sigaretta, il 25% ha come predominante questo fattore di rischio, non è il tabacco a far male ma la combustione che produce sostanze mutagene, policarburi aromatici, che contribuiscono allo stress ossidativo, in Francia la percentuale dei casi risulta circa del 22%, come pure il tasso di mortalità. Uno su quattro è a rischio tabagismo e si tratta peraltro di tumori con una brutta prognosi, ad esempio ai polmoni ed è per questo che l'incidenza e il numero di decessi sono così simili nei valori. Sempre riguardo alla situazione francese, la diffusione del consumo di tabacco è diminuita dagli anni '50, purtroppo non si può dire lo stesso della mortalità per tumore ai bronchi.



Se si continuerà la politica di lotta contro il fumo, in Francia dovrebbe accadere, come già in Gran Bretagna, che una volta raggiunto il picco di decessi si verificherà un calo, il problema è capire fin dove arriverà. In base ai dati inglesi sembra che questa diminuzione non farà scendere fino a zero l'incidenza dei tumori ai bronchi e questo significa che intervengono altri fattori causali. Per le donne i valori assoluti sono minori e rappresentati dalla curva in basso, quasi parallela a quella dell'aumento del consumo di tabacco in questa fascia di popolazione, quindi argomento indiretto che individua ulteriormente nel fumo di sigaretta il responsabile di molti tumori ai polmoni.

Anche per quanto riguarda l'alcolismo, dagli anni '50, si assiste ad un calo e dal 1990 i tumori otorinolaringoiatrici, collegati al consumo alcolico, sono diminuiti in maniera notevole; in questa

statistica sono inclusi i casi di cancro all'esofago nella categoria ORL ed anche questi sono in diminuzione. La lotta contro l'alcolismo è una politica sanitaria pubblica che ha effetti benefici.



Detto questo sull'incidenza, molti oncologi sostengono che gli aumenti riscontrati sono in parte dovuti ad una maggiore efficienza dei test di *screening* a disposizione, è vero che oggi ci sono dei test più efficaci, mammografia ed ecografia per il seno che permettono una diagnosi molto precoce, già allo stadio zero, lo stesso vale per il cancro alla prostata, il dosaggio del PSA consente la diagnosi prima ancora della comparsa di sintomi; anche per la tiroide si possono individuare le forme tumorali in frammenti ancora piccolissimi. C'è quindi questa argomentazione classica sulla maggiore incidenza dovuta alla migliorata efficienza dei metodi diagnostici ed in parte è vero, ma non basta a spiegare il fenomeno, vediamo il perché.

A parte alcune forme poco invasive, prostata, seno, tiroide, il tumore non diagnosticato si manifesta sempre in maniera sintomatica, ad esempio nel cancro al cervello, quando non viene riconosciuta la neoplasia non viene inserita nelle statistiche, non esiste purtroppo regressione spontanea e prima o poi questo tumore cerebrale si esplicita e finisce nelle statistiche, non si può dire che l'incidenza aumenta perché le tecniche di *imaging* sono più efficaci. Ci sono forme tumorali che si manifestano comunque, il fatto che i test di *screening* migliorino la diagnosi precoce influisce più sulla mortalità che sull'incidenza, l'interesse delle autorità sanitarie alla diagnosi precoce è proprio rivolto alla riduzione dei decessi.

Per alcune forme di neoplasia come appunto seno e prostata, l'aumento di incidenza è talmente elevato che non basta la maggiore efficacia delle tecniche diagnostiche per spiegarlo ed abbiamo un incremento di incidenza anche per neoplasie per le quali non è previsto lo *screening* tipo tumori ai testicoli, melanomi, leucemie, linfomi, tumori pediatrici; inoltre questo aumento si è fatto sentire prima ancora dell'individuazione di sistemi di *screening* in molti casi, come ad esempio, per l'incremento dei casi di cancro al seno e alla prostata a partire dal 1951.

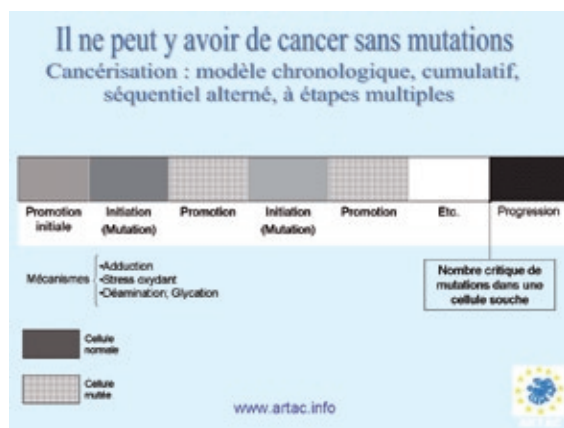


“In una generazione l'ereditarietà è cambiata?” Poco probabile, per quanto riguarda le forme familiari si tratta di tumori poco diffusi, rappresentano dall'1% al 5% dei casi; esiste invece un polimorfismo genetico che ha un ruolo nel 30% delle forme tumorali e che favorisce l'influenza dei fattori ambientali. Questo è stato ampiamente dimostrato dagli studi sui gemelli ed è poco verosimile dunque, che le alterazioni dell'incidenza siano dovute a modificazioni genetiche della popolazione.

Ha senso ora tornare ad uno schema molto semplice che dimostri come la cancerogenesi sia un fenomeno complesso, con fasi successive che sono iniziazione e promozione. Quindi iniziazione e stimolazione delle cellule mutate da parte di fattori che possono essere endogeni o esogeni. Esiste una fase di promozione iniziale che crea le condizioni per la comparsa delle mutazioni e che è costituita dalle infiammazioni non-specifiche che stimolano la divisione cellulare normale, che portano alla generazione di radicali liberi e che quindi favoriscono la comparsa della fase di iniziazione successiva. Qui avvengono le mutazioni dovute allo stress ossidativo, alla in-

duzione, da parte di sostanze cancerogene, che influiscono sul DNA e lo modificano, ma ci sono anche altri meccanismi di variazione genetica che sono in particolare la deaminazione delle basi del DNA e la glicazione. Le molecole di aldeide e formaldeide ad esempio, amplificano e si sommano allo stress ossidativo, provocando glicazione, cioè la formazione di addotti, di zuccheri a livello del DNA.

Abbiamo poi il concetto del “numero critico di mutazione”, occorrono da 3 a 6 mutazioni in una cellula matrice perchè si abbia la proliferazione cellulare oncologica.



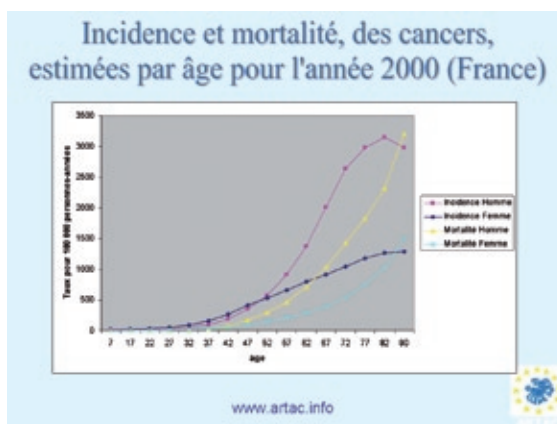
Ora, a parte l'uso del tabacco, c'è il consumo di grassi animali, obesità, sedentarietà, stress, nessuno di questi fattori da solo è mutageno e non si ha tumore senza mutazione genetica, quindi ci deve essere qualcosa altro e questo è l'ambiente.

Il tessuto adiposo ha un ruolo fondamentale perchè le sostanze contaminanti chimiche hanno un'affinità per i lipidi, si accumulano nel tessuto e possono essere mutagene; queste sostanze vengono successivamente rilasciate nel sangue in dosi maggiori rispetto a quelle della sostanza cancerogena accumulata e nei tessuti periferici arrivano queste concentrazioni più alte, pericolose.

Per quanto riguarda i rapporti tra l'età e l'insorgenza del tumore, nelle donne l'andamento della curva è progressivo con un leggero plateau in alto ed a partire da una certa età, per gli uomini c'è una minore compliance.

A partire dagli 80 anni è difficile calcolare quanti si ammalano di cancro e quindi fare valutazioni statistiche, è comunque chiaro che l'aumento

dell'incidenza riguarda tutti i gruppi di età, in particolare i bambini.



Sono ormai numerosi i casi di tumore ai testicoli che insorgono in uomini trentenni (c'è un aumento negli ultimi venti anni anche nei bambini), in Norvegia e in altri paesi europei; su “Lancet” è stato pubblicato un articolo del Centro Internazionale di Ricerca sul Cancro. Sempre per i tumori legati all'età, secondo me ci sono tre possibili ipotesi: la prima, se il numero di neoplasie aumenta con l'età è per via di una maggiore quantità di mutazioni endogene legate all'invecchiamento tessutale e qui entra in gioco lo stress ossidativo; una seconda ipotesi, citata dal professor Montagnier e che è collegata al deficit immunitario fisiologico che si verifica con il passare del tempo e che può essere anche acquisito, quando le difese immunitarie si abbassano è più facile l'insorgenza di fenomeni di promozione che portano allo sviluppo del cancro; la terza ipotesi, l'aumento della durata di esposizione a fattori di rischio esogeni e quindi l'accumulo delle dosi e il rilascio delle sostanze chimiche nei tessuti adiposi, determina maggiori fenomeni di iniziazione tumorale.

Oggi è difficile separare queste ipotesi, una non esclude le altre, a mio parere è sempre stato un po' trascurato l'aspetto dell'esposizione a fattori di rischio esogeni.

Per quanto riguarda i fattori ambientali, esistono varie sostanze chimiche con effetto mutageno oppure che fungono da promotori o entrambe contemporaneamente, ad esempio le diossine. Riassumendo, i fattori legati allo stile di vita non sono sufficienti a spiegare l'aumento dell'incidenza dei tumori perchè ci sono due fasi da considerare: l'inizializzazione e la promozione; per

quanto riguarda l'inizializzazione, comparsa delle mutazioni, il 25% delle forme tumorali è giustificato dal tabagismo, viceversa nella fase di promozione il 40% delle neoplasie è dovuto allo stile di vita. Il polimorfismo genetico aumenta la suscettibilità dell'organismo ai fattori ambientali ma complementare al fenomeno della mutazione c'è quello della promozione, dove non si è

ancora chiarito se sia il 40% oppure il 60% delle formazioni cancerose quelle riconducibili allo stile di vita o ai fattori ambientali. L'aumento dei tumori ai testicoli è decisamente conseguenza del maggior uso di pesticidi, ma non bisogna avere una visione riduttiva e attribuire soltanto allo stile di vita l'aumento dei casi di cancro, si deve sempre tener conto dei fattori ambientali.

