

2

INTERFERENTI ENDOCRINI E TUMORI MALIGNI ENDOCRINO-CORRELATI

ENDOCRINE DISRUPTORS AND ENDOCRINE-CORRELATED MALIGNANT NEOPLASMS

INTRODUZIONE

Negli ultimi cinquant'anni, nei Paesi industrializzati serviti da registri tumori, si è assistito a un incremento dell'incidenza dei tumori maligni della mammella femminile, prostata, testicolo, ovaio e tiroide. Anche se molteplici fattori possono avere contribuito a questa tendenza, la rapidità con cui è avvenuto l'incremento non può essere spiegata solo in termini di genetica, miglioramento delle tecniche diagnostiche e cambiamenti degli stili di vita. Attualmente, si sta rafforzando l'ipotesi che l'incremento di queste neoplasie possa essere parzialmente correlato all'esposizione a inquinanti ambientali, alcuni dei quali con proprietà di interferenza endocrina.^{1,2}

Ci sono diverse definizioni di "interferente endocrino" (IE). La definizione adottata dalla Commissione europea si basa su quella data dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS): «Interferente endocrino è una sostanza o miscela esogena che altera la funzione o le funzioni del sistema endocrino causando di conseguenza effetti avversi sulla salute di un organismo integro o della sua progenie o delle (sotto)popolazioni».

Gli interferenti endocrini costituiscono un gruppo di sostanze eterogeneo. Essi comprendono contaminanti persistenti (per esempio, diossine, policlorobifenili, metalli pesanti), pesticidi, sostanze industriali (per esempio, ftalati, bisfenolo A), sostanze naturali (fitoestrogeni) e alcuni farmaci. Le possibili esposizioni umane possono avvenire attraverso l'esposizione ambientale oppure l'uso di alcuni farmaci e fitofarmaci. Particolarmente critica è l'esposizione nel periodo prenatale e prepuberale, i cui effetti possono manifestarsi anche a distanza di anni. Per i tumori di mammella, testicolo e prostata, vi sono evidenze che l'e-

sposizione a interferenti endocrini in utero predisponga allo sviluppo di queste neoplasie, riconducibili a un'alterazione dello sviluppo embrionale, con conseguente trasformazione strutturale dei tessuti ghiandolari.²

È importante rilevare che le sostanze con proprietà di interferenza endocrina possono esercitare il loro effetto cancerogeno anche attraverso altri meccanismi (per esempio, stress ossidativo, danni al DNA) o in maniera indiretta favorendo l'insorgenza di patologie che sono potenziali fattori di rischio per alcuni tumori endocrini (come obesità e tumore della mammella).³⁻⁶

A causa della mancanza di modelli di laboratorio rilevanti per gli effetti sulla salute, commissioni e istituzioni scientifiche internazionali hanno indicato, tra le priorità, la necessità di sviluppare indagini epidemiologiche *ad hoc* per valutare l'esposizione e l'impatto degli interferenti endocrini, integrando dati sull'ambiente, sulla salute umana e sulla catena alimentare. Altra priorità è il potenziamento degli studi per la valutazione del rischio associato all'esposizione di miscele di agenti chimici.^{1,2,7}

Per quanto attiene l'Italia, nel 2007 e nel 2010, il Comitato nazionale per la sicurezza e le biotecnologie della Presidenza del Consiglio dei ministri ha pubblicato due rapporti tecnici che hanno messo in evidenza che gli studi epidemiologici sono nel nostro Paese uno degli aspetti critici per lo sviluppo della ricerca sugli interferenti endocrini. Secondo il parere della commissione, va data particolare attenzione alle patologie riproduttive, compresi i tumori dei tessuti bersaglio. Inoltre, in situazioni potenzialmente a rischio, è indispensabile integrare l'epidemiologia classica con la valutazione del contesto ambientale e i dati di biomonitoraggio.^{8,9}

INTERFERENTI ENDOCRINI E TUMORI MALIGNI ENDOCRINO-CORRELATI

L'esposizione a una o più sostanze con proprietà di interferenza endocrina è particolarmente alta in molti siti di interesse per le bonifiche. Un numero limitato di studi ha esaminato le associazioni tra i tumori endocrini e l'esposizione ambientale a interferenti endocrini in aree altamente inquinate.

STUDIO ECOLOGICO ESPLORATIVO

MATERIALI E METODI

Sulla base delle indicazioni di commissioni e istituzioni scientifiche nazionali e internazionali, nel Reparto di epidemiologia ambientale e sociale del Dipartimento ambiente e salute, è stato effettuato uno studio esplorativo per verificare se nei siti contaminati serviti da registri tumori si osservassero eccessi di incidenza dei tumori maligni di mammella femminile, prostata, testicolo e tiroide, in relazione alla presenza di sostanze con proprietà di interferenza endocrina.¹⁰ In questo studio, è stato incluso il tumore della tiroide, anche se l'attuale comprensione della sua eziologia non lo lega chiaramente a un meccanismo endocrino. Tuttavia, alcuni studi sperimentali ed epidemiologici suggeriscono che le sostanze chimiche che disturbano l'asse ipotalamo-ipofisi-tiroide e gli xenoestrogeni possano svolgere un ruolo nello sviluppo e nella progressione del tumore tiroideo. Il tumore dell'ovaio non è stato, invece, incluso a causa della paucità delle informazioni disponibili al momento della messa a punto del protocollo di studio riguardanti un possibile ruolo eziologico degli interferenti endocrini. Con riferimento agli interferenti endocrini, per il tumore dell'ovaio, attualmente si ipotizza che i meccanismi eziopatogenetici possano essere analoghi a quelli del tumore della mammella.

I dati di incidenza dei tumori inclusi nello studio, relativi agli anni 1996-2005, sono stati tratti dallo studio SENTIERI.¹¹ Dei diciassette siti per i quali in SENTIERI erano disponibili i dati di incidenza, quattordici sono stati inclusi nello studio esplorativo sulla base della presenza di sostanze con proprietà di interferenza endocrina, mentre tre sono stati esclusi poiché si poteva ragionevolmente ipotizzare che tali sostanze non fossero presenti.

L'evidenza della cancerogenicità degli interferenti endocrini per i tumori in studio è stata valutata in base a quanto definito in rapporti di commissioni e organizzazioni scientifiche internazionali. Sono state presi in considerazione i soli interferenti endocrini che, sulla base dei dati ambientali disponibili (fonte: Ministero dell'ambiente), erano presenti nei siti. Mediante una ricerca in PubMed è stata verificata anche l'esistenza di dati di biomonitoraggio umano (sangue, siero, latte), di prodotti alimentari e di piante.

RISULTATI

In 12 dei 14 siti inclusi nello studio è stato osservato un eccesso di incidenza di uno o più tumori in studio. Ecces-

si di incidenza statisticamente significativi sono stati osservati per il tumore della mammella in 8 siti, per il tumore della prostata in 4 siti, per il tumore della tiroide (entrambi i sessi) in 4 siti, per il tumore del testicolo in 2 siti. Incrementi non significativi sono stati osservati per il tumore del testicolo in 5 siti e, per il tumore della tiroide, in 2 siti nei maschi e in 1 nelle femmine. I siti in cui sono stati osservati il maggior numero di eccessi dei tumori in studio sono: Brescia Caffaro, Porto Torres, Taranto (eccessi statisticamente significativi per tre tumori), Bacino del Chienti e Laghi di Mantova (eccessi statisticamente significativi per due tumori, non statisticamente significativo per un tumore). I tassi standardizzati di incidenza, aggiustati per età, sesso e indice di deprivazione, sono riportati in tabella 1.

CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE E PROSPETTIVE FUTURE

Un futuro ulteriore approfondimento dello studio di questi tumori nell'ambito del progetto SENTIERI è auspicabile, considerati:

- la crescente preoccupazione nell'Unione europea per il costante incremento dell'incidenza dei tumori endocrini;
- il grande interesse della comunità scientifica nazionale e internazionale per il possibile ruolo degli interferenti endocrini nell'eziologia dei tumori endocrini;
- l'accertata presenza nei siti di numerose sostanze con proprietà di interferenza endocrina;
- gli eccessi di incidenza, per uno o più tumori endocrini, osservati nei siti, sia nello studio esplorativo sopra descritto (riferito agli anni 1996-2005) sia in questa Azione centrale. Negli studi ecologici, come pure negli studi analitici, ulteriori ricerche dovrebbero prendere in considerazione la peculiarità di ciascuno di questi tumori (per esempio, diversa finestra di vulnerabilità, picchi di incidenza noti, riportato spostamento dell'età dell'insorgenza, aumento, per alcuni, della frequenza di specifici istotipi). Pertanto, i tassi di incidenza andrebbero calcolati stratificando per opportune classi di età e, in alcuni casi, per istotipo. A causa della rarità del cancro del testicolo e della tiroide, un'estensione della finestra temporale di osservazione è consigliabile.

Inoltre, poiché oltre alle sostanze con proprietà di interferenza endocrina sono noti altri fattori di rischio per i tumori endocrini, studi analitici definiti *ad hoc* per ogni tumore potrebbero chiarire se gli eccessi osservati in alcuni siti siano dovuti principalmente agli interferenti endocrini presenti nell'ambiente.

Particolarmente utile sarà anche la possibilità di aggiornare i dati ambientali relativi alla presenza di interferenti endocrini nelle diverse matrici ambientali. A questo riguardo dovrà essere valutata l'eventuale disponibilità di dati, oggi assente o carente, riguardanti la presenza nelle matrici am-

INTERFERENTI ENDOCRINI E TUMORI MALIGNI ENDOCRINO-CORRELATI

bientali di alcuni interferenti endocrini (come ftalati, bisfenolo A, composti perfluoroalchilici, pesticidi) implicati nell'eziologia di alcuni tumori endocrini.

Inoltre, sarebbe opportuno includere in studi successivi il tumore dell'ovaio e il tumore della mammella maschile, per i quali recenti studi, prevalentemente occupazionali, farebbero ipotizzare un possibile ruolo eziologico di diver-

se sostanze con proprietà di interferenza endocrina (per esempio, pesticidi, cadmio, policlorobifenili).^{12,13}

Concludendo, un sistema permanente di sorveglianza epidemiologica dei tumori endocrini potrebbe rappresentare una cornice ideale all'interno della quale inserire questo filone scientifico, che presenta un aspetto non secondario di rilevanza per la sanità pubblica.

SITI	Tumore della tiroide				Tumore del testicolo		Tumore della prostata		Tumore della mammella	
	Maschi		Femmine		OSS	SIR* (IC90%)	OSS	SIR* (IC90%)	OSS	SIR* (IC90%)
	OSS	SIR* (IC90%)	OSS	SIR* (IC90%)						
Basso Bacino Fiume Chienti	6	83 (36-163)	21	85 (57-122)	11	148 (83-245)	181	120 (106-136)	227	117 (104-130)
Brescia Caffaro	47	170 (132-217)	131	156 (134-180)	31	102 (74-137)	807	124 (117-132)	1187	125 (120-132)
Fidenza	18	145 (94-215)	32	88 (64-118)	15	134 (83-207)	339	105 (96-115)	403	102 (94-111)
Litorale Domizio Flegreo e Agro Aversano	54	95 (75-119)	147	69 (60-79)	70	108 (87-131)	404	76 (70-83)	1097	103 (98-108)
Laguna Grado Marano	3	33 (9-86)	15	57 (35-88)	15	176 (109-272)	216	107 (96-120)	249	95 (85-106)
Laghi Mantova	21	174 (117-251)	58	155 (123-193)	17	141 (90-211)	315	103 (94-114)	472	113 (105-122)
Milazzo	6	124 (54-245)	24	140 (96-196)	4	98 (34-225)	54	99 (78-125)	80	108 (89-130)
Porto Torres	30	69 (50-94)	155	97 (84-111)	51	135 (105-170)	601	137 (128-147)	966	125 (119-132)
Priolo	34	89 (66-119)	132	94 (81-109)	37	103 (77-136)	417	105 (96-114)	712	111 (104-118)
Sassuolo Scandiano	41	146 (111-190)	106	130 (110-152)	39	121 (91-159)	540	92 (86-99)	702	90 (85-96)
Taranto	34	158 (116-210)	98	120 (101-142)	20	108 (72-158)	303	130 (118-143)	497	145 (134-156)
Terni Papigno	32	106 (77-142)	67	66 (53-81)	32	121 (88-163)	577	89 (83-95)	902	114 (107-120)
Trento Nord	20	71 (47-103)	71	70 (57-85)	32	104 (76-140)	527	88 (82-94)	876	98 (92-103)
Venezia Porto Marghera	57	74 (59-92)	165	71 (62-81)	76	94 (77-114)	2075	103 (100-107)	3045	110 (107-114)

* corretto per età e indice di deprivazione / *adjusted by age and deprivation index* - OSS: casi osservati / *observed cases*

Tabella 1. Tassi standardizzati di incidenza (SIR) e intervalli di confidenza al 90% (IC90%), 1996-2005.

Table 1. Standardized incidence ratio (SIR) and 90% confidence intervals (CI90%), 1996-2005.

INTERFERENTI ENDOCRINI E TUMORI MALIGNI ENDOCRINO-CORRELATI

BIBLIOGRAFIA

1. World Health Organization/International Agency for Research on Cancer (WHO/IARC). World Cancer Report. Stewart BW, Wild C. Eds.; 2014. <https://www.iarc.fr/en/publications/pdfsonline/wcr/2003/WorldCancerReport.pdf>.
2. World Health Organization/United Nations Environment Programme (WHO/UNEP). State of the Science of Endocrine Disrupting Chemicals 2012. An Assessment of the State of the Science of Endocrine Disruptors Prepared by a Group of Experts for the United Nations Environment Programme and World Health Organization. Bergman A, Jerrold J, Heindel JJ, et al, Eds.; 2013. <http://www.who.int/ceh/publications/endocrine/en/>.
3. He X, Jing Y, Wang J, et al. Significant accumulation of persistent organic pollutants and dysregulation in multiple DNA damage repair pathways in the electronic-waste-exposed populations. *Environ Res* 2015; 137:458–66.
4. Lee JC, Young-Ok Son YO, Pratheeshkumar P, Shi X. Oxidative stress and metal carcinogenesis. *Free Radic. Biol Med* 2012; 53:742–57.
5. Lin PH, Lin CH, Huang CC, Chuang MC, Lin P. 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) induces oxidative stress, DNA strand breaks, and poly(ADP-ribose) polymerase-1 activation in human breast carcinoma cell lines. *Toxicol Lett* 2007; 172:146–58.
6. Silins I, Högberg J. Combined toxic exposures and human health: Biomarkers of exposure and effect. *Int J Environ Res Public Health* 2011; 8: 629–47.
7. The 2013 Berlaymont Declaration on Endocrine Disruptors. http://www.brunel.ac.uk/data/assets/pdf_file/0005/300200/The_Berlaymont_Declaration_on_Endocrine_Disruptors.pdf.
8. Comitato Nazionale per la Biosicurezza e le Biotecnologie – Presidenza del Consiglio dei Ministri. “Sorveglianza dell’esposizione a interferenti endocrini” (CNBBSV, 2007). 2007. http://presidenza.governo.it/biotecnologie/documenti/interferenti_endocrini.pdf.
9. Comitato Nazionale per la Biosicurezza le Biotecnologie e la Scienza della Vita – Presidenza del Consiglio dei Ministri. “Priorità e obiettivi per la valutazione e gestione del rischio per la salute umana e la qualità ambientale da esposizione a Interferenti Endocrini” (CNBBSV, 2010). 2010. http://presidenza.governo.it/biotecnologie/documenti/abstract_Documento_Interferenti_Endocrini2.pdf.
10. Benedetti M, Zona A, Beccaloni E, Carere M, Comba P. Incidence of breast, prostate, testicular, and thyroid Cancer in Italian contaminated sites with presence of substances with endocrine disrupting properties. *Int J Environ Res Public Health* 2017;14(4). 14, 355. doi:10.3390/ijerph14040355.
11. SENTIERI – Studio epidemiologico nazionale dei territori e degli insediamenti esposti a rischio da inquinamento: mortalità, incidenza oncologica e ricoveri ospedalieri. Pirastu R, Comba P, Conti S, et al., Eds. *Epidemiol Prev* 2014; 38: (2 suppl 1).
12. Morgan M, Deoraj A, Felty Q, Yoo C, Roy D. Association between exposure to estrogenic endocrine disruptors - polychlorinated biphenyls, phthalates, and bisphenol A and gynecologic cancers- cervical, ovarian, uterine cancers. *J Carcinog Mutagen* 2016, 7:6. doi: 10.4172/2157-2518.1000275.
13. Villeneuve S, Cyr D, Lyng E, et al. Occupation and occupational exposure to endocrine disrupting chemicals in male breast cancer: a case-control study in Europe. *Occup Environ Med* 2010; 67(12):837-44.