

## Il cancro, il grande problema sanitario dell'era industriale: la necessità di ricerca e di prevenzione primaria

C. Maltoni\*, \*\*, M. Soffritti\*, F. Minardi\*, F. Belpoggi\*, A. Palazzini\*\*, \*\*\* e C. Vrahulaki\*\*, \*\*\*

\* Centro di Ricerca sul Cancro, Fondazione Europea di Oncologia e Scienze Ambientali "B. Ramazzini", Bologna, Italia

\*\* Centro di Ricerche Epidemiologiche (CRE), Fondazione Europea di Oncologia e Scienze Ambientali "B. Ramazzini", Bologna, Italia

\*\*\* Istituto di Oncologia "F. Addarii", Bologna, Italia

**Parole chiave:** cancro, epidemiologia, ricerca sperimentale

**Key words:** cancer, epidemiology, experimental research

### Introduzione

Per una serie di ragioni di natura biologica, storica ed epidemiologica, i tumori maligni (cancro) devono essere considerati una malattia di rilevanza eccezionale e di significato unico, e il più grande problema di sanità pubblica della presente era industriale. Ciò che è ancora più importante è che, secondo le previsioni, il problema in futuro è destinato a crescere ulteriormente.

### Presupposti biologici

Per comprendere meglio il problema cancro e la sua attualità bisogna tener conto di tutta una serie di presupposti.

#### 1. Il cancro come uno dei destini delle cellule

Le cellule che costituiscono gli organismi animali e quindi anche quello degli esseri umani hanno tre possibili destini: 1) nell'arco vitale esse possono mantenere la loro integrità fisiologica; 2) per una serie di aggressioni di tipo e origine diverse (interne od esterne all'organismo) o per effetto di usura esse possono deteriorarsi o morire; o 3) sotto l'effetto di esposizioni che possono, direttamente o indirettamente, attaccare i siti cellulari (in particolare il genoma) che regolano la riproduzione, la struttura, e le funzioni delle cellule, esse vanno incontro a modificazioni che, pur compatibili con la loro vita, comportano una trasformazione che può dare origine a cancro.

#### 2. La storia naturale del processo di cancerogenesi

Le conoscenze disponibili ci consentono oggi di delineare la storia naturale della cancerogenesi.

La prima trasformazione che può dare origine al processo neoplastico non determina *ipso facto* la modificazione di una cellula normale in cellula cancerosa: essa costituisce piuttosto l'inizio del processo di cancerogenesi. Questo processo si svolge, in seguito, attraverso una cascata di eventi concatenati, che richiede, per tradursi in cancro, lunghi e talora lunghissimi periodi, misurabili in anni e decenni. Durante questi periodi il processo di cancerogenesi non si manifesta in modo tale da poter essere evidenziato o monitorato con gli strumenti utilizzati comunemente in diagnostica patologica e clinica. Il periodo intercorso tra la trasformazione iniziale e il primo manifestarsi del cancro a livello patologico-clinico viene pertanto designato come periodo di latenza. Un tale stato di fatto ha portato a definire l'epidemiologia dei tumori una epidemiologia procrastinata.

#### 3. I grandi fattori di cancerogenesi

I grandi fattori fino ad oggi ipotizzati e individuati come rilevanti nel processo di cancerogenesi appartengono a tre categorie.

##### A) Predisposizione (susceptibilità) genetica a sviluppare tumore

La stabilità dei meccanismi che regolano la vita fisiologica delle cellule e più specificatamente il grado di "resistenza" o di predisposizione alle trasformazioni, qualunque sia la loro origine, varia a seconda degli individui o di gruppi di popolazioni umane ed animali, come ormai è ben dimostrato da studi clinici ed epidemiologici sull'uomo e da ricerche sperimentali su animali. Sulla base di queste conoscenze si può dire che la popolazione umana è costituita da individui più o meno predisposti (susceptibili) a sviluppare cancro.

##### B) Agenti cancerogeni

Sono stati identificati numerosi agenti cancerogeni, di varia natura (fisici, chimici, biologici), capaci di indurre tumore, i quali, rispetto all'organismo, possono essere endogeni (ad esempio alcuni ormoni) od esogeni. La potenza cancerogena varia da agente ad agente. Gli agenti cancerogeni possono essere identificati me-

Indirizzo/Address: Cesare Maltoni, Fondazione Europea di Oncologia e Scienze Ambientali "B. Ramazzini", Via Guerrazzi 18, 40125 Bologna, Italia

dianze indagini epidemiologiche su popolazioni esposte, ricerche sperimentali su animali ed altri studi di laboratorio.

### C) Invecchiamento

Da quanto suddetto a proposito del periodo di latenza, scaturisce che l'invecchiamento, a livello di individui e popolazione, è un fattore determinante nella genesi del cancro. Tanto più lungo è l'arco vitale tanto maggiore è la probabilità che le trasformazioni iniziali, attraverso la sequenza di eventi che seguono, arrivino a dare origine al cancro, in altre parole che le potenzialità neoplastiche latenti si traducano in tumori (end points).

### 4. La predisposizione genetica

Studi epidemiologici hanno dimostrato che per alcuni tumori esiste una predisposizione genetica/familiare.

I dati più importanti derivano da studi condotti su animali di ceppi puri (inbred strains). Oggi sono disponibili ceppi puri di roditori da laboratorio, con capacità di sviluppare spontaneamente tumori di vario tipo, ad incidenza relativamente costante nelle varie generazioni (tumorigramma di base, specifico a seconda della tipologia dell'animale). Utilizzando questi animali è stato dimostrato che la predisposizione genetica non solo è importante nel determinare l'insorgenza di tumori spontanei, ma anche come fattore di responsività agli agenti cancerogeni.

È stato infatti osservato che somministrando cancerogeni diffusibili multipotenti, le sedi, l'incidenza e il periodo di latenza dei tumori causati nei vari tipi di animali trattati dipendono dalla specie e dal ceppo usati. Più in specifico è stato riscontrato che gli animali trattati rispondono agli agenti cancerogeni sviluppando più facilmente gli stessi tumori che essi tendono a manifestare anche spontaneamente, sebbene a più bassa incidenza e con un più lungo periodo di latenza. Queste osservazioni rappresentano la prova più consistente delle interrelazioni esistenti tra predisposizione genetica e agenti cancerogeni nella genesi del cancro. Nel 1962, in una pubblicazione che riportava i risultati riguardanti la risposta neoplastica dei vari tessuti alla somministrazione di uretano e la variabilità della risposta in diversi ceppi di topi, Tannenbaum ed uno di noi già concludevano che:

*“sotto questo aspetto l'uretano non è unico; come per altri agenti cancerogeni la risposta tumorale dipende dalle caratteristiche genetiche della specie e del ceppo; dalla via di somministrazione dell'agente (distribuzione, concentrazione del cancerogeno in vari tessuti); dalla dose; dalla periodicità e durata del trattamento; dalla tossicità e dall'effetto sul metabolismo e sul peso corporeo; dall'età in cui il trattamento è cominciato e dalla durata dell'esperimento. Noi abbiamo precedentemente sottolineato la grande importanza di condizioni di laboratorio e stabulazione eccellenti che permettano una lunga e sana durata della vita degli animali, e quindi una completa espressione delle potenzialità neoplastiche. Praticamente tutti i tumori, come riportato da noi e da altri, indotti dalla somministrazione di uretano, si sviluppano anche spontaneamente (“normalmente attesi”), talora a bassa frequenza e ad età avanzata, negli animali che sono stati utilizzati. Se e quando la somministrazione di uretano aumenta questa frequenza, come viene evidenziato da una incidenza più alta e da un periodo di latenza più breve, l'azione dell'agente deve essere interpretata come un aumento, un potenziamento, piuttosto che una induzione de novo, dei tumori attesi”* (Tannenbaum e Maltoni, 1962).

### 5. Gli agenti cancerogeni: aspetti peculiari della loro azione e dei loro effetti

Le modalità di azione e gli effetti cancerogeni sono caratterizzati da alcune peculiarità biologiche, come dimostrato da dati sperimentali ed epidemiologici e da osservazioni cliniche e patologiche.

#### A) Relazione dose-risposta

Esiste una relazione diretta tra potenza e concentrazione/dose di agenti cancerogeni e risposta neoplastica. Più alta è la dose di cancerogeno, più alto è l'aumento dell'incidenza di cancro, e più breve il periodo di latenza necessario.

#### B) Irreversibilità degli effetti

La trasformazione, essenzialmente genetica, che porta alla insorgenza di cancro, è in larga misura irreversibile. Anche interrompendo l'esposizione ad agenti cancerogeni, l'integrità cellulare non viene ricostituita ed il processo di cancerogenesi non si arresta: la possibilità di insorgenza dei tumori può diminuire solo per il fatto che l'interruzione della esposizione può comportare un prolungamento del periodo di latenza, e che tale prolungamento può essere superiore alla durata stessa della vita attesa dell'organismo.

#### C) Effetto stocastico

Il processo di cancerogenesi è un processo stocastico: ne discende che nessuna dose di agente cancerogeno, per quanto piccola, può essere considerata senza effetto.

#### D) Sincancerogenesi

Le esposizioni ad agenti cancerogeni, di tipo diverso, sincrone o allocrone, possono agire sinergicamente aumentando, fino a moltiplicare, il rischio di cancro.

#### E) Multipotenzialità degli effetti degli agenti cancerogeni

Gli agenti cancerogeni, là dove raggiungono le cellule bersaglio, possono produrre tumori di diversa sede e tipo: essi vanno quindi considerati multipotenti. Questo effetto è stato ben dimostrato sugli animali sperimentali, soprattutto quando essi sono tenuti sotto osservazione fino a morte spontanea, rendendo in tal modo possibile alle potenzialità neoplastiche latenti di tradursi in cancro. Per questa ragione studi di cancerogenesi sull'animale troncato o indagini epidemiologiche sull'uomo che monitorano popolazioni per tempi limitati rispetto all'inizio dell'esposizione agli agenti causali, possono produrre informazioni non corrette. In considerazione dell'effetto multipotente degli agenti cancerogeni, l'incidenza dei tumori totali maligni in gruppi di animali o di popolazioni umane in studio, deve essere ritenuto il primo, e in molti casi il migliore, parametro per la definizione quantitativa degli effetti degli agenti cancerogeni.

### 6. Tempo/invecchiamento come dimensione biologica per la manifestazione degli effetti

Più lunga è la durata della vita, più alta è l'incidenza di cancro in una popolazione umana o animale esposta ad agenti cancerogeni.

Questo fenomeno è ben conosciuto e comprensibile: infatti il prolungamento della vita consente maggiore probabilità a che le potenzialità neoplastiche possano evolvere a cancro, anche nei casi in cui si tratti dell'esposizione ad agenti cancerogeni deboli e/o a bassa concentrazione/dose, che richiedono un più lungo periodo di latenza.

### Il cancro come malattia dell'era industriale

Il cancro, nelle sue varie forme, è sempre esistito come dimostrano numerose documentazioni storiche. Nonostante questo il cancro può essere definito una o *la* malattia dell'era industriale per due ordini di fatti: 1) l'aumento dei fattori che ne sono all'origine, e 2) la dimensione epidemiologica attuale e prospettica.

L'era industriale, iniziata nelle ultime decadi dello scorso secolo, ha comportato un cambiamento di due ordini di fattori (grado di industrializzazione e invecchiamento della popolazione) sinergici che si traducono in un incremento della incidenza del cancro ed in una anticipazione delle età colpite.

L'industrializzazione progressiva ha determinato un enorme aumento nella produzione, uso e diffusione nella biosfera di agenti fisici e chimici, molti dei quali non esistenti in natura, estranei pertanto alle nostre cellule (xenogeni) o, se già esistenti, comunque presenti a basse concentrazioni. Alcuni esempi rappresentativi di questi agenti includono: monomeri plastici, solventi clorurati, fluoro-cloro-carburi usati nella propellente, detergenti, pesticidi, combustibili solidi e liquidi vari fra i quali le benzine e i loro costituenti ed additivi, prodotti di combustione gassosi, asbesto e fibre minerali artificiali, cromo e nichel, un'altra infinita serie di composti presenti in beni di consumo, in inquinanti e in rifiuti, radiazioni ionizzanti, campi elettromagnetici a bassissime frequenze, campi elettromagnetici a radiofrequenza e microonde. Si calcola che circa 100.000 composti chimici di sintesi (nuovi) siano stati prodotti ed entrati nei cicli produttivi nell'ultimo secolo. Molti di questi agenti sono risultati cancerogeni in studi sperimentali ed epidemiologici, ancorchè il rischio cancerogeno che essi rappresentano, sia ben lungi dall'essere stabilito. Infatti solo una piccola percentuale è stata studiata dal punto di vista cancerogeno. Inoltre il rischio cancerogeno globale dipende non solo dal numero e dalla quantità prodotta di singoli agenti, ma anche dal loro accumularsi nella biosfera e dalle loro azioni sinergiche, che poi si traducono in un aumento del rischio di cancro.

L'era industriale con le migliorate condizioni di vita di base nei paesi industrializzati, ed in particolare in Europa Occidentale, ha comportato un aumento della attesa di vita (e quindi dell'invecchiamento), fenomeno che sempre di più si sta verificando non solo nei paesi industrializzati, ma anche in quelli in via di sviluppo. Come già anticipato l'invecchiamento favorisce il manifestarsi delle potenzialità neoplastiche latenti, con conseguente aumento dell'incidenza e della mortalità globale.

Inoltre ancorchè sulla base di scarse indicazioni preliminari, che necessitano di ulteriori ricerche e conferme, non può escludersi che l'esposizione ad agenti cancerogeni non si traduca in modificazione dei caratteri genici trasmissibili, che possano aumentare la predisposizione al cancro ed una maggiore responsività agli agenti cancerogeni.

Studi di epidemiologia descrittiva ormai dimostrano che nei paesi industrializzati, e in particolare nell'Europa Occidentale e quindi anche in Italia, il cancro rappresenta la prima causa di morte as-

sieme alle malattie cardiocircolatorie. In termini più realistici il cancro però in molte aree di questi paesi può essere ormai ritenuto la prima causa di morte in assoluto, se si considera che con il termine di malattie cardiocircolatorie sono comprese una serie di patologie diverse, e che i decessi dovuti al cosiddetto "collasso cardiocircolatorio" possono essere dovuti in parte a cause non precisate.

In varie aree dei paesi industrializzati la mortalità per tumori maligni si attesta su circa il 30% della mortalità totale, con tassi grezzi che variano da oltre 300 ad oltre 400 decessi per 100.000 abitanti per anno.

Gli stessi studi indicano che, se è vero che l'incidenza e la mortalità per cancro aumentano con l'età, almeno dai 20 anni in poi, è pur vero che i tumori nei paesi industrializzati rappresentano la più importante causa di morte sotto i 60 anni di età. Tale fenomeno è probabilmente dovuto all'aumento delle *noxae* oncogene che anticipano il processo neoplastico.

### Lo stato attuale delle ricerche in oncologia ed in particolare sull'origine del cancro: la carenza di ricerca primaria

Il cancro è una malattia estremamente complessa, di non facile controllo e sulla quale noi non conosciamo abbastanza. Al fine di fare progredire, su valide basi scientifiche, il controllo preventivo e clinico del cancro, è necessario pertanto potenziare la ricerca oncologica. In questa ricerca un ruolo centrale hanno gli studi sperimentali. Chi conosce e ha vissuto la ricerca oncologica del nostro secolo, sa che la maggior parte delle conoscenze di base in oncologia è scaturita da studi sperimentali.

Numerosissimi scienziati operano nella ricerca oncologica in molti paesi del mondo. Questa ricerca è particolarmente sviluppata negli USA, in Gran Bretagna, in Francia e in Germania. Gli USA certamente danno il maggiore contributo e hanno assunto una funzione di guida. Anche l'Italia oggi può contare su un buon numero di ricercatori preparati e impegnati. Tutto ciò considerato, va tuttavia detto che la ricerca oncologica, a livello globale, è ben lungi dall'essere adeguata alla dimensione del problema cancro. La ricerca oncologica manca oggi di un programma globale. Non può contare su un supporto finanziario adeguato. Esiste una gran confusione tra ricerca primaria, che è quella che innova ed apre nuove frontiere, l'unica cioè che abbia il titolo di ricerca, e quella secondaria, ripetitiva e spesso inutile, che prolifera secondo logiche economiche e di mercato, o pseudo-accademiche.

In altre parole la ricerca oncologica non è governata. È in larga misura piuttosto costituita di piccole tessere, fra le quali è difficile, e talora anche impossibile, identificare un disegno. Questi infiniti piccoli frammenti di ricerca rappresentano una situazione assimilabile al movimento browniano, dove ogni particella si muove con un ritmo crescente, proporzionale alla sua piccolezza, ma in cui l'insieme rimane dove è. I grandi progetti di ricerca primaria sono pochi: ad esempio il Progetto Genoma, che indirettamente può fornire informazioni sulle basi genetiche del cancro, e il Programma Tossicologico Nazionale (National Toxicology Program = NTP) degli USA, che in maniera sistematica studia le origini esogene del cancro.

L'Italia non fa eccezione rispetto a questo scenario globale e, inoltre, anche in proporzione alle nostre risorse nazionali, gli investimenti finanziari sulla ricerca sul cancro sono minori di quelli di altri paesi industrializzati. Una situazione questa a cui talora biso-

gna aggiungere un cattivo uso delle risorse, un fatto questo che si verifica anche in altri paesi.

In Italia la quasi totalità delle ricerche sul cancro, a seconda dei cespiti, può essere divisa in cinque raggruppamenti:

- 1) le ricerche condotte nei sei Istituti Nazionali Tumori, finanziate dal Ministero della Sanità;
- 2) un programma finalizzato di ricerche oncologiche, finanziato in anni recenti dal Consiglio Nazionale delle Ricerche (CNR);
- 3) un programma di ricerche finanziato dalla Associazione Italiana Ricerca sul Cancro (AIRC);
- 4) numerose ricerche oncologiche aneddotiche su apparecchiature mediche e farmaci usati in oncologia che sono in larga misura finanziate secondo logiche produttive; e
- 5) ricerche sostenute da cespiti locali.

I suddetti programmi, negli ultimi anni, secondo una stima approssimativa, hanno potuto beneficiare globalmente di circa 120 miliardi l'anno. È stato calcolato che circa 2000 progetti di ricerca oncologica sono in corso in Italia. I finanziamenti ovviamente possono variare da progetto a progetto, ma, in media, tenuto conto dei fondi disponibili e della numerosità delle ricerche, ciascuna di queste può arrivare a disporre mediamente di alcune decine di milioni, cifra che è ben distante dall'impegno finanziario richiesto per una ricerca primaria.

Se la ricerca oncologica è in generale carente, quando viene commisurata con la rilevanza del problema dei tumori, essa lo è in particolare nel settore della cancerogenesi industriale che include studi per: 1) la identificazione e quantificazione dei fattori ed agenti di rischio, e la definizione dei gruppi di popolazione a rischio particolare; 2) la comprensione dei meccanismi di cancerogenesi; e 3) la messa in atto di appropriate strategie di prevenzione primaria (rimozione degli agenti cancerogeni e comunque riduzione della esposizione ad essi). La ricerca di cancerogenesi industriale per gli interessi e gli assetti con cui interferisce non è popolare e anzi viene in ogni modo osteggiata a tutti i livelli (Maltoni *et al.*, 1999c). A tutt'oggi solo circa un centesimo di tutti gli agenti fisici e chimici industriali è stato sottoposto a studi sperimentali od epidemiologici con criteri minimi di adeguatezza. Gli studi di sincancerogenesi sono ad uno stato pionieristico. La quantificazione degli effetti della esposizione a bassissime dosi di uno o più agenti industriali potenzialmente cancerogeni, rappresentativa di uno scenario che interessa la maggior parte degli esseri umani (rischio cancerogeno diffuso), è un capitolo ancora praticamente da iniziare.

Siamo tuttavia convinti che la percezione crescente da parte dell'opinione pubblica della rilevanza del problema cancro e delle interrelazioni fra cancro e modello di sviluppo industriale, e la conseguente necessità da parte di chi ha responsabilità di governo di non potere più procrastinare incisivi programmi di controllo degli agenti e fattori di cancerogenesi, unitamente alla presa d'atto da un lato delle limitate possibilità del controllo clinico della malattia, e per converso delle grandi potenzialità della prevenzione primaria, porteranno necessariamente a una incentivazione degli studi e delle ricerche sulla cancerogenesi industriale.

### **Il contributo scientifico della Fondazione Europea di Oncologia e Scienze Ambientali "B. Ramazzini"**

Le considerazioni su esposte sono alla base delle scelte programmatiche che hanno portato alla promozione dei progetti di ricerca e di studi di cancerogenesi industriale, in atto presso due dei presi-

di della Fondazione Europea di Oncologia e Scienze Ambientali "B. Ramazzini" (FR): il Centro di Ricerca sul Cancro (CRC) e il Centro di Ricerche Epidemiologiche (CRE). Le caratteristiche di questo programma, sono: 1) la progettualità pianificata e sistematica; 2) la continuità nel tempo; 3) l'omogeneità dell'approccio facilitata dalla permanenza della stessa équipe di responsabili; e 4) l'opzione di impegnarsi su tematiche originali (ricerca primaria). Questo programma si articola principalmente su 6 progetti:

*Progetto 1:* studi sperimentali di cancerogenesi, per identificare gli agenti cancerogeni esogeni (ambientali) in particolare di origine industriale;

*Progetto 2:* studi sperimentali di cancerogenesi, per studiare gli effetti di esposizioni a basso o bassissimo rischio cancerogeno, le quali però costituiscono lo scenario di rischio più frequente e che interessa più vasti gruppi di popolazione (cancerogenesi diffusa);

*Progetto 3:* studi sperimentali per valutare le interrelazioni e le sinergie tra suscettibilità genetica e agenti cancerogeni esogeni di origine industriale;

*Progetto 4:* studi di biologia molecolare, in particolare su materiale sperimentale, per la ricostruzione della catena di eventi biologici che è alla base del processo di cancerogenesi, al fine della valutazione del rischio subito e della identificazione di possibili bersagli della prevenzione interventiva (chemioprevenzione);

*Progetto 5:* Registri di Mortalità Nominativa, con particolare riguardo ai tumori, della Provincia di Bologna e di altre aree geografiche italiane, non solo per monitorare gli andamenti epidemiologici dei tumori, ma anche per evidenziare situazioni di rischio;

*Progetto 6:* studi di epidemiologia analitica sulla incidenza e mortalità per tumore in gruppi lavorativi definiti, esposti professionalmente ad agenti oncogeni industriali, e su tumori indicativi di rischio (tumori sentinella), quali i mesoteliomi e gli angiosarcomi epatici.

*1. Studi sperimentali di cancerogenesi per identificare gli agenti cancerogeni esogeni (ambientali), in particolare di origine industriale*

Questo progetto è iniziato nel 1966 ed attualmente, dopo circa 35 anni, è in pieno sviluppo. Fino ad oggi sono stati saggiati 181 agenti, utilizzando animali di specie e ceppi diversi. I ratti Sprague-Dawley della colonia CRC/FR sono stati gli animali più usati.

Il numero di composti/agenti e dei saggi sperimentali condotti per agente, la tipologia degli animali usati, la via di esposizione ed il numero di animali utilizzati, sono riportati nella Tabella 1. Sui 181 agenti studiati sono stati condotti 268 saggi sperimentali, utilizzando un totale di 115.724 animali, tenuti sotto controllo fino a morte spontanea (Tabella 2).

I risultati disponibili delle ricerche relative a 109 composti/agenti sono riportati nella Tabella 3. Dai dati riportati risulta che un'alta percentuale degli agenti studiati è dotata di potere cancerogeno. Si tratta di un dato importante in quanto gli agenti studiati nel progetto sono stati scelti, in larga misura, più che sulla base di una indicazione biomedica che ne facesse sospettare la cancerogenicità,

**Tabella 1** - Saggi di cancerogenicità a lungo termine su agenti industriali, condotti presso il CRC/FR

N.	Composti/Agenti	N. di saggi condotti	Animali sperimentali	Via di esposizione (1)	N. di animali
<i>Monomeri plastici</i>					
1	Cloruro di vinile	29	Ratto Topo Hamster	In, Ing, Sc, Ip, Tr	8.301
2	Cloruro di vinilidene	7	Ratto Topo Hamster	In, Ing, Tr	3.049
3	Fluoruro di vinilidene	1	Ratto	Ing	190
4	Acrlonitrile	4	Ratto	In, Ing, Tr	1.432
5	Acetato di vinile	3	Ratto Topo	Ing, Tr	1.672
6	Etilene	1	Ratto	Ing	200
7	Propilene	2	Ratto	In	1.680
8	Stirene	4	Ratto	In, Ing, Sc, Ip	980
9	Ossido di stirene	1	Ratto	Ing	240
10	p-Metilstirene	4	Ratto Topo	Ing	1.422
<i>Polimeri</i>					
11-14	Dischi di plastica (4 tipi)	1	Ratto	Imp	60
15	Fibre polimeriche	2	Ratto	Ip, Ipl	720
16	PVC in grani	1	Ratto	Ing	230
17	Acqua in bottiglie di PVC	2	Ratto	Ing	2.200
<i>Intermedi organici clorurati</i>					
18	Dicloroetano	3	Ratto Topo	In	2.627
<i>Solventi clorurati</i>					
19	Cloruro di metilene	3	Ratto Topo	In, Ing, Tr	1.346
20	Tetracloruro di carbonio	1	Ratto	Ing	160
21	Metilcloroformio	1	Ratto	Ing	180
22	Tricloroetilene	8	Ratto Topo	In, Ing	3.948
23	Tetracloroetilene	1	Ratto	Ing	180
<i>Eteri</i>					
24	“Dowtherm” (Fenilettere-bifenile)	1	Ratto	Ing	360
<i>Aldeidi</i>					
25	Formaldeide	4	Ratto	Ing	1.447
26	Acetaldeide	4	Ratto	Ing	870

(continua Tabella 1)

(segue Tabella 1)

N.	Composti/Agenti	N. di saggi condotti	Animali sperimentali	Via di esposizione (1)	N. di animali
<i>Propellenti</i>					
27	Triclorodifluorometano (FC11)	2	Ratto Topo	In	780
28	Diclorodifluorometano (FC12)	2	Ratto Topo	In	900
29	Clorodifluorometano (FC22)	2	Ratto Topo	In	720
<i>Detergenti</i>					
30	Carbonato	3	Ratto	Ing	400
31	Tripolifosfato	2	Ratto	Ing	360
32	Acido nitrilotriacetico (NTA)	3	Ratto	Ing	400
33	Zeolite MS 4A	3	Ratto	Ing, Int, Ip	580
<i>Pesticidi</i>					
34	N-(3,5-diclorofenil)-5-metil-5-carbetossi-1-3-ossalozidin-2,4-dione ("Serinal")	2	Ratto Topo	Ing	1.080
35	Metil 2-[n-fenilacetil-N-(2,6-dimetilfenil)amino]propanoato ("Galben")	3	Ratto Topo	Ing	960
36	Fentoato ("Cidial")	2	Ratto Topo	Ing	880
37	Etilene bisditiocarbamato ("Mancozeb")	2	Ratto	Ing	850
<i>Composti usati nell'industria del cuoio</i>					
38-46	Composti del cromo (9 tipi)	2	Ratto	Sc	440
47-57	Tannini naturali ed artificiali (11 tipi)	1	Ratto	Sc	480
<i>Farmaci</i>					
58	Vitamina A	5	Ratto	Ing	5.100
59	Vitamina C	5	Ratto	Ing	3.680
60	Vitamina E	5	Ratto	Ing	3.680
61	Leuprolide	5	Ratto	Sc	1.920
62	Tamoxifene	7	Ratto	Ing	2.452
63	Toremifene	1	Ratto	Ing	1.320
64	Medrossiprogesterone acetato	3	Ratto	Ing	1.274
65	Adriamicina	1	Ratto	Sc	160
66	Epirubicina	1	Ratto	Sc	160
67	Idarubicina	1	Ratto	Sc	80

(continua Tabella 1)

(segue Tabella 1)

N.	Composti/Agenti	N. di saggi condotti	Animali sperimentali	Via di esposizione (1)	N. di animali
<i>Carburanti: miscele</i>					
68	Benzina senza piombo (1984)	1	Ratto	Ing	300
69	Benzina senza piombo (1993)	1	Ratto	Ing	240
70	Benzina con piombo	1	Ratto	Ing	300
71	Benzina contenente il 3% di alcool metilico	1	Ratto	Ing	240
72	Benzina contenente il 5% di alcool etilico	1	Ratto	Ing	240
73	Benzina contenente il 15% di MTBE	1	Ratto	Ing	240
74	Benzina contenente il 15% di ETBE	1	Ratto	Ing	240
75	Cherosene	1	Ratto	Ing	300
76	Combustibile diesel	1	Ratto	Ing	300
<i>Carburanti: idrocarburi aromatici</i>					
77	Benzene	8	Ratto Topo	In, Ing, Tr	1.610
78	Toluene	4	Ratto	Ing	440
79	Xileni	2	Ratto	Ing	380
80	Etilbenzene	2	Ratto	Ing	380
81	Trimetilbenzene	1	Ratto	Ing	200
<i>Carburanti: isoparaffine</i>					
82	2,2,4-Trimetilpentano	2	Ratto	Ing	408
<i>Carburanti: additivi ossigenati</i>					
83	Alcool metilico	3	Ratto	Ing	1.340
84	Alcool etilico	3	Ratto	Ing	1.033
85	Metilterbutiletere (MTBE)	1	Ratto	Ing	360
86	Etilterbutiletere (ETBE)	1	Ratto	Ing	360
87	Teramilmetiletere (TAME)	1	Ratto	Ing	600
88	Di-isopropiletere (DIPE)	1	Ratto	Ing	600
<i>Prodotti di combustione (PC)</i>					
89	Scarichi di automezzi	3	Ratto Topo	Sc	400
90	PC di riscaldamento domestico a gasolio	2	Ratto Topo	Sc	160
91	PC di centrale energetica a gasolio	2	Ratto Topo	Sc	160

(continua Tabella 1)

(segue Tabella 1)

N.	Composti/Agenti	N. di saggi condotti	Animali sperimentali	Via di esposizione (1)	N. di animali
92	PC di centrale energetica a carbone (comprese le polveri)	2	Ratto Topo	Sc	240
93	Fumi di saldatura	1	Ratto	Sc	880
94	Polveri di inceneritore di rifiuti	1	Ratto	Sc	240
<i>Bevande e dieta</i>					
95	Coca-Cola	4	Ratto	Ing	1.999
96	Pepsi Cola	1	Ratto	Ing	400
97	Saccarosio	1	Ratto	Ing	400
98	Caffeina	1	Ratto	Ing	800
99	Aspartame	1	Ratto	Ing	1.800
<i>Composti inorganici</i>					
100	Arsenico	2	Ratto	Ing	823
101	Arsenato di sodio	1	Ratto	Sc	80
102	Solfuro di cadmio	1	Ratto	Sc	80
103	Ipoclorito di sodio	2	Ratto	Ing	450
104-110	Composti del cromo trivalente ed esavalente (7 tipi)	1	Ratto	Sc	360
111	Cromato, solfato e molibdato di piombo	1	Ratto	Sc	160
112-113	Ossido di ferro (2 tipi)	1	Ratto	Sc	120
114	Ossido di magnesio	1	Ratto	Sc	120
115	Silicone	1	Ratto	Sc	600
116	Ossido di titanio	1	Ratto	Sc	160
117-121	Vanadio (5 tipi)	5	Ratto	Sc	600
122	Vitallio (dischi, dischi forati, e frammenti)	3	Ratto Topo	Imp	307
123	Giallo zinco	1	Ratto	Sc	120
<i>Particelle minerali naturali e artificiali (fibrose e non fibrose)</i>					
124-130	Amianto (7 tipi)	6	Ratto Topo	Ip, Ipl, Sc, Int, Ing	1.790
131-137	Amianto modificato (7 tipi)	3	Ratto Topo	Ip, Ipl	2.040
138	Wollastonite	1	Ratto	Ip, Ipl, Sc	240
139	Lana di roccia	3	Ratto	Ip, Ipl, Int	640
140	Fibre di ceramica (Fiberfrax)	1	Ratto	Ip, Ipl	320

(continua Tabella 1)

(segue Tabella 1)

N.	Composti/Agenti	N. di saggi condotti	Animali sperimentali	Via di esposizione (1)	N. di animali
141	Fibre di vetro	1	Ratto	Ip, Int	200
142	Silice (cristallina e amorfa)	1	Ratto	Ip, Sc	240
143	Allumina	2	Ratto	Ip, Ipl, Sc	520
144	Talco (puro)	1	Ratto	Ip, Sc	160
145	Talco (industriale)	1	Ratto	Ip, Ipl, Sc	240
146	Caolino	1	Ratto	Ip, Sc	160
147	Bentonite	1	Ratto	Ip, Ipl	240
148	Erionite	2	Ratto Topo	Ip, Ipl, Sc	400
149-160	Altre zeoliti naturali (12 tipi)	1	Ratto	Ip, Ipl, Sc	1.320
161-179	Zeoliti artificiali e precursori (19 tipi)	2	Ratto	Ip, Ipl, Sc	3.460
180	Fibre di carbonio (dischi)	1	Ratto	Imp	140
<i>Radiazioni ionizzanti</i>					
181	Radiazioni $\gamma$	11	Ratto	Irradiazione total body tramite una sorgente esterna di Co-60	19.894

(1) In = inalazione; Int = instillazione intratracheale; Ing = ingestione; Sc = iniezione sottocutanea; Ipl = iniezione intrapleurica; Ip = iniezione intraperitoneale; Imp = impianto sottocutaneo; Tr = via transplacentare

**Tabella 2** - Saggi di cancerogenicità a lungo termine su agenti industriali, condotti presso il CRC/FR

N. di saggi condotti condotti	Composti/agenti saggiati	N. di animali animali
268	181	115.724

**Tabella 3** - Risultati disponibili dei saggi di cancerogenicità a lungo termine su agenti industriali, già conclusi, condotti presso il CRC/FR

Risultati	Composti/agenti	
	N.	%
1. Cancerogeni forti	23	21,10
2. Cancerogeni di potenza intermedia	27	24,77
3. Cancerogeni deboli	10	9,18
4. Risultati "borderline"	7	6,42
5. Risultati negativi	42	38,53
6. Totale dei composti per i quali sono disponibili i risultati	109	100,00

in considerazione invece della quantità prodotta e/o dell'entità della diffusione nell'ambiente e/o del numero di persone potenzialmente esposte. I nostri dati sono consistenti con quelli ottenuti dall'NTP negli USA (Fung, Barrett e Huff, 1995).

I risultati ottenuti con questo progetto hanno fra l'altro dimostrato per la prima volta: 1) la capacità del cloruro di vinile di produrre angiosarcomi epatici, oltre che altri tumori (Maltoni e Lefemine, 1975; Maltoni, 1977); 2) la cancerogenicità del benzene a carico di vari tessuti ed organi nell'animale da esperimento (Maltoni e Scarnato, 1977; Maltoni, Conti e Cotti, 1983; Maltoni *et al.*, 1985, 1989); 3) la capacità della formaldeide di produrre linfomi e leucemie (Soffritti *et al.*, 1989); e 4) la capacità del metil-ter-butyl-etero (MTBE), il più utilizzato additivo ossigenato delle benzine "verdi", di produrre linfomi/leucemie (Belpoggi, Soffritti e Maltoni, 1995; Belpoggi *et al.*, 1997; Belpoggi, Soffritti e Maltoni, 1998).

Molti dei risultati ottenuti hanno costituito la base di normative e di azioni di prevenzione primaria.

Nell'ambito di questo progetto si sta attualmente programmando una serie di esperimenti per lo studio sul ratto della cancerogenicità delle radiazioni elettromagnetiche non ionizzanti, in particolare i campi elettromagnetici a bassissima frequenza (da sorgente elettrica), a radiofrequenze e a microonde.

## 2. Studi sperimentali di cancerogenicità per saggiare gli effetti dell'esposizione a basse o bassissime dosi di agenti cancerogeni

Per evidenziare il rischio cancerogeno di basse o bassissime dosi di agenti cancerogeni, e comunque di situazioni di rischio di bassa potenza, è necessario l'utilizzo di mega-esperimenti, cioè di studi sperimentali che per numerosità di animali, durata del trat-

tamento e della biofase, standardizzazione delle metodologie e conoscenza della patologia attesa degli animali in termini qualitativi, possano evidenziare, con buon margine di sicurezza, anche aumenti relativamente piccoli di incidenza dei tumori nei gruppi esposti rispetto a quelli di controllo. Il CRC/FR ha sviluppato un particolare know-how nella conduzione di questi esperimenti. Con questo metodo sono state fino ad oggi saggiate acque minerali potenzialmente inquinate da piccole tracce di composti migranti da contenitori di plastica (microinquinanti), basse dosi di radiazioni ionizzanti dell'ordine di quelle a cui l'uomo può essere esposto in condizioni lavorative e in ambito medico, e vitamine a varie concentrazioni.

### 3. Studi sperimentali per valutare le interrelazioni e la sinergia tra suscettibilità genetica e agenti cancerogeni esogeni

Per questi esperimenti nei laboratori del CRC/FR viene utilizzata la randomizzazione non dei singoli animali delle varie famiglie, ma dei genitori (quindi delle famiglie), permettendo così di valutare l'incidenza dei tumori nell'ambito dei nuclei familiari. Primi esperimenti, condotti sottoponendo le intere famiglie ad esposizione a raggi gamma, stanno dimostrando un sinergismo fra

predisposizione familiare e trattamento oncogeno. Questo dato, al di là dell'interesse scientifico, riveste una grande importanza per la sanità pubblica in quanto richiama la necessità, nel fissare standards espositivi accettabili, di tenere conto dell'esistenza di individui e gruppi di popolazione maggiormente predisposti.

### 4. Studi di biologia molecolare sui meccanismi della cancerogenesi

Questi studi sono iniziati di recente. Essi vertono essenzialmente sulla ricerca dei marker cellulari indicativi di esposizione avvenuta e di rischio biologico subito e dei livelli di tale rischio. I risultati di queste ricerche possono essere fruiti per la valutazione del rischio di individui e popolazioni esposti, e possono altresì fornire le basi per interventi di chemioprevenzione.

### 5. Registri Tumori di Mortalità Nominativa, con particolare riguardo ai tumori

Il progetto dei Registri Tumori di Mortalità Nominativa è iniziato nel 1985. Le aree geografiche, gli anni considerati e lo stadio di avanzamento sono presentati nella Tabella 4.

**Tabella 4** - Registri di mortalità nominativa, con particolare riguardo ai tumori, promossi dalla Lega Italiana per la Lotta contro i Tumori di Bologna e dalla FR: il progetto

Area geografica	Anni considerati	Stato di avanzamento				
		Acquisizione dei dati	Ricodificazione	Computerizzazione	Resoconti in pubblicazione	Resoconti pubblicati
1. Provincia di Bologna (1)	1959-1999	1959-1998	1959-1997	1959-1997	1996	1983-1995
2. Provincia di Reggio Emilia (2)	1959-1988	1959-1988	1959-1988	1959-1988		1986, 1987
3. USL 32 di Portomaggiore	1986-1987	1986-1987	1986-1987	1986-1987		
4. Faenza	1960-1999	1960-1996	1960-1996	1960-1996		
5. USL 75 di Acqui Terme (3)	1959-1994	1959-1989	1960-1989	1960-1989		1985-1989
6. Albignasego	1960-1996	1960-1996	1960-1996	1960-1996	1960-1994	
7. Cittadella	1960-1999	1960-1997	1960-1997	in corso		
8. USL 5 di Urbino (4)	1960-1994	1960-1994	1960-1994	1960-1994		1960-1994
Provincia di Pesaro e Urbino (5)	1995-1999	1995-1998	1995-1996	1995-1996		1995-1996
9. Rocca di Papa	1960-1996	1963-1996				
10. S. Giovanni Rotondo (6)	1960-1999	1960-1994	1960-1994	1960-1994		1960-1994
11. Manfredonia (7)	1960-1999	1960-1996	1960-1996	1960-1996		1960-1994
12. Sannicandro Garganico	1960-1999	1960-1997				
13. Comunità Montana Appennino Dauno Setten.	1960-1999	Iniziata				
14. Foggia (8)	1980-1999	1980-1998	1980-1995	1980-1995		1990-1994
15. Bari (9)	1980-1999	1990-1998	1990-1996	1990-1996		1990-1994
16. S. Vito dei Normanni	1936-1999	1936-1995	1936-1995	1936-1995		
17. Catanzaro	1980-1998	1990-1994	1990-1994	1990-1994	1990-1994	

(1) Maltoni, Carmentano e Palazzini, 1989a, b; 1990a, b; 1992; 1995; Maltoni e Palazzini, 1995; 1996; 1997a, b; 1998a, b; 1999.

(2) Saccani e Maltoni, 1989; 1991

(3) Maltoni, Cardini e Palazzini, 1996

(4) Maltoni *et al.*, 1992a, b; 1994; 1995; 1996a, b, c

(5) Maltoni *et al.*, 1999a, b

(6) Maltoni, Palazzini e Lelli, 1995

(7) Maltoni, Palazzini e Lelli, 1999

(8) Maltoni, Natale e Palazzini, 1996

(9) Maltoni, Colucci e Palazzini, 1999

**Tabella 5** - Mortalità per tutti i tumori maligni a Bologna e Provincia, fra maschi, negli anni 1983-1995: N., %, TG, TSI, TSE, per 100.000 abitanti (1)

Anno	N.	% (2)	TG (3)	TSI (4)	TSE (5)
1983	1628	29,26	365,29	284,70	301,30
1984	1605	30,71	361,46	276,29	291,35
1985	1644	30,31	371,42	274,82	295,86
1986	1665	31,62	377,37	275,21	290,89
1987	1768	33,66	401,95	283,58	302,56
1988	1817	34,24	414,26	288,63	306,04
1989	1751	33,09	400,08	275,44	298,20
1990	1842	34,42	421,22	283,77	300,25
1991	1885	34,56	430,96	336,31	303,92
1992	1810	34,09	413,02	317,33	287,59
1993	1942	35,98	444,03	331,25	298,07
1994	1794	33,53	411,22	303,10	273,95
1995	1825	34,00	418,80	300,70	269,95

(1) Maltoni, Carmentano e Palazzini, 1989a, b; 1990a, b; 1992; 1995; Maltoni e Palazzini, 1995; 1996; 1997a, b; 1998a, b; 1999.

(2) Percentuale riferita alla mortalità per tutte le cause

(3) Tasso grezzo

(4) Tasso standardizzato sulla popolazione italiana

(5) Tasso standardizzato sulla popolazione europea

**Tabella 6** - Mortalità per tutti i tumori maligni a Bologna e Provincia, fra femmine, negli anni 1983-1995: N., %, TG, TSI, TSE, per 100.000 abitanti (1)

Anno	N.	% (2)	TG (3)	TSI (4)	TSE (5)
1983	1269	24,29	262,89	206,15	172,87
1984	1263	25,80	262,54	201,10	169,57
1985	1302	25,53	271,40	203,02	167,07
1986	1299	26,27	271,53	201,35	167,53
1987	1313	26,99	275,17	198,10	165,59
1988	1386	27,58	291,26	204,10	171,19
1989	1408	28,06	296,48	202,33	169,75
1990	1463	28,10	308,38	206,77	172,45
1991	1417	26,27	299,10	234,49	161,10
1992	1398	27,20	295,42	228,15	158,83
1993	1468	28,12	311,30	235,92	163,59
1994	1497	28,28	318,05	236,35	163,99
1995	1542	28,17	327,74	238,34	165,87

(1) Maltoni, Carmentano e Palazzini, 1989a, b; 1990a, b; 1992; 1995; Maltoni e Palazzini, 1995; 1996; 1997a, b; 1998a, b; 1999.

(2) Percentuale riferita alla mortalità per tutte le cause

(3) Tasso grezzo

(4) Tasso standardizzato sulla popolazione italiana

(5) Tasso standardizzato sulla popolazione europea

**Tabella 7** - Mortalità per tutti i tumori maligni a Bologna e Provincia, fra maschi e femmine, negli anni 1983-1995: N., %, TG, TSI, TSE, per 100.000 abitanti (1)

Anno	N.	% (2)	TG (3)	TSI (4)	TSE (5)
1983	2897	26,86	312,05	244,09	226,74
1984	2868	28,33	310,02	237,54	221,07
1985	2946	28,00	319,39	237,71	219,94
1986	2964	29,03	322,31	237,49	219,47
1987	3081	30,46	335,98	239,84	222,12
1988	3203	31,00	350,26	245,58	227,11
1989	3159	30,64	346,17	237,83	222,35
1990	3305	31,31	362,50	244,58	225,09
1991	3302	30,44	362,40	283,39	219,44
1992	3208	30,70	351,97	271,36	212,08
1993	3410	32,11	375,16	282,48	218,63
1994	3291	30,92	362,87	268,90	208,30
1995	3367	31,06	371,53	269,15	208,81

(1) Maltoni, Carmentano e Palazzini, 1989a, b; 1990a, b; 1992; 1995; Maltoni e Palazzini, 1995; 1996; 1997a, b; 1998a, b; 1999.

(2) Percentuale riferita alla mortalità per tutte le cause

(3) Tasso grezzo

(4) Tasso standardizzato sulla popolazione italiana

(5) Tasso standardizzato sulla popolazione europea

**Tabella 8 - Mortalità per tutti i tumori maligni a Bologna e Provincia, fra maschi e femmine, per classi quinquennali di età, nel 1994: N. e % (1)**

Sesso	Classi di età (2)																			
	Totale decessi per tumori maligni		0-4	5-9	10-14	15-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75-79	80-84	85+
	N.	% (3)																		
M	1794	54,51	1 (0,06)	0 (-)	0 (-)	1 (0,06)	2 (0,11)	3 (0,17)	0 (-)	6 (0,33)	9 (0,50)	36 (2,01)	71 (3,96)	105 (5,85)	201 (11,20)	291 (16,22)	334 (18,62)	255 (14,21)	275 (15,33)	204 (11,37)
F	1497	45,49	0 (-)	2 (0,13)	0 (-)	2 (0,13)	2 (0,13)	3 (0,20)	8 (0,54)	10 (0,67)	16 (1,07)	43 (2,87)	62 (4,14)	83 (5,55)	121 (8,08)	166 (11,09)	236 (15,77)	200 (13,36)	275 (18,37)	268 (17,90)
M+F	3291	100,00	1 (0,03)	2 (0,06)	0 (-)	3 (0,09)	4 (0,12)	6 (0,18)	8 (0,24)	16 (0,49)	25 (0,76)	79 (2,40)	133 (4,04)	188 (5,71)	322 (9,79)	457 (13,89)	570 (17,32)	455 (13,83)	550 (16,71)	472 (14,34)

(1) Maltoni e Palazzini, 1998b

(2) Fra parentesi la percentuale riferita al totale dei decessi per tumori maligni

(3) Percentuale fra i sessi

**Tabella 9 - Mortalità per tutti i tumori maligni a Bologna e Provincia, fra maschi e femmine, per classi quinquennali di età, nel 1994: tassi specifici per 100.000 abitanti (1)**

Sesso	Tassi specifici/Classi quinquennali di età																			
	Totale decessi per tumori maligni		0-4	5-9	10-14	15-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75-79	80-84	85+
	N.																			
M	1794	6,56	0,00	0,00	4,40	6,35	8,20	0,00	18,66	29,76	111,18	225,58	342,71	694,42	1081,26	1494,21	1979,35	2461,07	3758,29	3758,29
F	1497	0,00	14,58	0,00	9,36	6,85	8,78	24,08	31,78	51,99	128,15	186,42	251,89	376,62	511,34	778,78	1016,00	1438,28	1918,40	1918,40
M+F	3291	3,37	7,11	0,00	6,80	6,59	8,48	11,65	25,15	40,97	119,81	205,46	295,65	527,24	759,66	1082,48	1397,08	1815,54	2433,24	2433,24

(1) Maltoni e Palazzini, 1998b

**Tabella 10** - Mortalità per tutti i tumori maligni a Bologna e Provincia nel 1994, fra maschi e femmine di età inferiore ai 60 anni ed uguale o superiore a 60 anni (1)

Decessi	M				F				M+F			
	<60 anni		≥60 anni		<60 anni		≥60 anni		<60 anni		≥60 anni	
	N.	%	N.	%	N.	%	N.	%	N.	%	N.	%
Decessi per tumore	234	13,04 (2)	1560	86,96 (2)	231	15,43 (2)	1266	84,57 (2)	465	14,13 (2)	2826	85,87 (2)
Decessi per tutte le cause	800	29,25 (3)	4551	34,28 (3)	459	50,33 (3)	4834	26,19 (3)	1259	36,93 (3)	9385	30,11 (3)

(1) Maltoni e Palazzini, 1998b

(2) % riferita alla mortalità per tumore maligno a tutte le età

(3) % della mortalità per tumore maligno riferita alla mortalità per tutte le cause nelle stesse fasce d'età

Con questi Registri si vogliono acquisire dati sugli andamenti storici e geografici della mortalità per tumore e sulle variazioni dei rapporti tra questa mortalità e quella per altre cause. Essendo nominativi, questi registri costituiscono anche la base per indagini epidemiologiche per la identificazione di situazioni di rischio.

I dati relativi ai primi 13 anni del Registro di Mortalità della Provincia di Bologna (Tabelle 5-10), che può essere considerata un'area rappresentativa del mondo industrializzato, indicano che: 1) la mortalità per cancro nei due sessi rappresenta oltre il 30% della mortalità per tutte le cause; 2) la mortalità per cancro è superiore nei maschi, nei quali nel 1993 ha raggiunto circa il 36% di tutte le cause di morte; 3) dal 1983 al 1995 i tassi di mortalità hanno mostrato una tendenza all'aumento nei due sessi, tendenza che è continuata nelle femmine ma che nei maschi ha presentato una leggera flessione negli anni 1994 e 1995; 4) la mortalità per tumore aumenta con l'aumentare dell'età, anche se i tumori costituiscono una importante causa di morte sotto i 60 anni.

I dati disponibili indicano inoltre variazioni geografiche della mortalità per tumore tra area ed area (Tabelle 5-7, 11) anche se nelle varie aree viene in generale evidenziata una tendenza all'aumento (Tabella 11).

#### 6. Studi di epidemiologia analitica sulla incidenza e mortalità per tumori in gruppi lavorativi a rischio, e su tumori indicativi di rischio

Presso il CRE/FR sono stati e vengono condotti studi di coorte su gruppi lavorativi esposti ad asbesto e cloruro di vinile. Viene inoltre tenuto aggiornato un registro per i mesoteliomi da asbesto e per gli angiosarcomi da cloruro di vinile.

#### La prospettiva per il controllo del cancro: il ruolo della prevenzione primaria

Nell'era presente gli agenti cancerogeni industriali di natura fisica e chimica rappresentano, assieme all'invecchiamento della popolazione, la causa più importante dell'aumento della incidenza dei tumori e della mortalità per cancro.

Di questi due fattori, quello che può essere modificato è l'inquinamento da agenti cancerogeni. La prevenzione primaria, cioè la eliminazione o riduzione di questi agenti, potrebbe comportare nelle future decadi una drastica riduzione della frequenza della malattia neoplastica. Questa strategia va pertanto perseguita: con

la ricerca oncologica, con normative, con interventi tecnologici, con l'informazione della popolazione, e con una nuova antropologia culturale che privilegi la preservazione delle risorse e dell'ambiente e la tutela della salute, da anteporre all'incultura produttivistico-consumistica.

In questa prospettiva si rende necessario un potenziamento della ricerca: una ricerca primaria, pianificata, coordinata a livello internazionale che possa contare su risorse commisurate alla rilevanza della problematica, ed emancipata dai condizionamenti economici e politici e dall'inquinamento di una disinformazione promossa e organizzata ai fini di remotizzare e banalizzare le ricadute sulla salute dell'uomo degli inquinamenti e degli stili di vita consumistici, che caratterizzano l'era industriale.

#### Bibliografia

- Belpoggi F., Sofritti M., Filippini F., *et al.*: Results of long-term experimental studies on the carcinogenicity of methyl-tert-butyl ether. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **837**, 77-95, 1997.
- Belpoggi F., Sofritti M., and Maltoni C.: Methyl-tertiary-butyl ether (MTBE). A gasoline additive causes testicular and lymphohematopoietic cancers in rats. *Toxic. Ind. Health*, **11**, 119-149, 1995.
- Belpoggi F., Sofritti M., and Maltoni C.: Pathological characterization of testicular tumours and lymphomas-leukaemias, and of their precursors observed in Sprague-Dawley rats exposed to methyl-tertiary-butyl ether (MTBE). *Eur. J. Oncol.*, **3**, 201-206, 1998.
- Fung V.A., Barrett J.C., and Huff J.: The carcinogenesis bioassays in perspective: application in identifying human cancer hazards. *Environ. Health Perspect.*, **103**, 680-683, 1995.
- Maltoni C.: Vinyl chloride carcinogenicity: an experimental model for carcinogenesis studies. In: *Origin of Human Cancer*. Cold Spring Harbor Laboratory, 119-146, 1977.
- Maltoni C., Cardini G., e Palazzini A.: Resoconti del Registro Tumori della USL 75 di Acqui Terme, Vol. VI, 1985-1989. Cantelli Editore, Bologna, 1996.
- Maltoni C., Carmentano P., Colantoni D.P., *et al.*: Resoconti del Registro Tumori della USL 5 di Urbino, Vol. V, 1980-1984. Monduzzi Editore, Bologna, 1992a.
- Maltoni C., Carmentano P., Colantoni D.P., *et al.*: Resoconti del Registro Tumori della USL 5 di Urbino, Vol. VI, 1985-1989. Monduzzi Editore, Bologna, 1992b.
- Maltoni C., Carmentano P., e Palazzini A.: Resoconti del Registro Tumori di Bologna e Provincia, Vol. XXVIII, 1986. Monduzzi Editore, Bologna 1989a.
- Maltoni C., Carmentano P., e Palazzini A.: Resoconti del Registro Tumori di Bologna e Provincia, Vol. XXIX, 1987. Monduzzi Editore, Bologna, 1989b.
- Maltoni C., Carmentano P., e Palazzini A.: Resoconti del Registro Tumori di Bologna e Provincia, Vol. XXX, 1988. Monduzzi Editore, Bologna, 1990a.

**Tabella 11** - Mortalità per tutti i tumori maligni in varie aree geografiche italiane, fra maschi (M) e femmine (F): N., %, TG, TSI, TSE per 100.000 abitanti

Area geografica	Anni	M					F					M+F				
		N.	% (1)	TG (2)	TSI (3)	TSE (4)	N.	% (1)	TG (2)	TSI (3)	TSE (4)	N.	% (1)	TG (2)	TSI (3)	TSE (4)
Provincia di Reggio Emilia (5)	1986	736	30,98	365,58	279,63	269,84	556	27,10	260,86	203,12	172,12	1292	29,18	311,73	241,09	224,60
	1987	800	33,68	397,64	302,08	322,20	557	27,47	261,10	198,39	164,44	1357	30,82	327,37	249,84	231,06
USL 75 Acqui Terme (6)	1985-1989	581	30,47	535,35	285,19	309,94	385	22,38	330,04	195,53	162,41	966	26,63	428,99	243,08	225,36
Albignasego	1960-1964	38	18,91	153,75	230,26	280,02	30	22,06	122,19	156,79	167,01	68	20,18	138,03	188,08	212,00
	1965-1969	49	23,22	166,94	224,47	273,15	31	20,67	105,90	137,27	153,72	80	22,16	136,46	180,79	210,26
	1970-1974	48	17,52	143,25	206,61	233,30	45	24,59	133,85	198,23	188,38	93	20,35	138,55	203,56	210,22
	1975-1979	84	27,36	231,16	305,82	368,25	52	25,37	140,93	195,81	184,88	136	26,56	185,70	248,57	263,26
	1980-1984	101	32,27	265,35	370,70	402,56	52	26,67	133,00	191,99	168,68	153	30,12	198,28	277,57	269,13
	1985-1989	124	38,39	296,20	404,25	426,83	63	27,27	144,45	183,25	145,65	187	33,75	218,77	286,56	261,96
	1990-1994	130	41,40	292,55	414,27	374,08	69	29,24	150,57	211,89	141,75	199	36,18	220,47	307,80	241,78
USL 5 di Urbino (7)	1960-1964	180	18,11	169,18	163,53	202,40	134	15,80	126,73	124,45	128,52	314	17,05	148,02	144,55	162,17
	1965-1969	216	21,28	217,11	191,35	238,23	164	19,88	166,49	144,99	155,21	380	20,65	191,92	168,09	192,40
	1970-1974	242	23,73	253,18	227,07	260,19	175	20,07	183,70	163,29	149,17	417	22,04	218,50	195,31	198,44
	1975-1979	239	23,36	247,38	204,09	235,24	174	20,26	180,40	152,80	142,93	413	21,94	213,92	179,48	183,80
	1980-1984	320	28,37	325,88	281,26	306,39	207	22,80	208,71	190,91	154,97	527	25,88	267,00	238,71	220,56
	1985-1989	321	29,78	327,87	252,14	268,36	219	23,35	218,24	178,97	148,89	540	26,79	272,38	217,22	200,04
	1990-1994	355	32,60	364,50	307,03	275,20	238	25,03	236,24	208,01	141,33	593	29,07	299,28	259,19	199,72
Provincia di Pesaro e Urbino (8)	1995	656	36,26	396,69	320,73	286,88	429	25,83	248,13	206,90	141,63	1085	31,27	320,76	264,95	204,73
	1996	630	34,90	379,84	299,18	271,09	445	26,71	257,29	205,01	135,75	1075	30,97	317,29	253,51	196,03
San Giovanni Rotondo (9)	1960-1964	50	11,60	100,29	134,66	172,48	35	8,66	68,10	90,47	99,81	85	10,18	83,95	112,08	131,84
	1965-1969	51	13,32	99,14	116,69	144,55	41	11,17	78,53	92,66	98,14	92	12,27	88,76	105,13	118,64
	1970-1974	51	15,84	103,84	127,83	143,91	39	11,27	77,30	92,29	90,70	90	13,47	90,17	109,90	113,76
	1975-1979	41	11,42	79,37	93,73	103,39	57	15,53	109,73	130,60	124,17	98	13,50	94,59	113,07	115,06
	1980-1984	67	18,77	123,65	147,83	150,03	59	16,76	106,55	135,97	119,56	126	17,77	115,01	144,47	133,08
	1985-1989	87	22,48	153,97	169,76	183,80	67	18,72	114,88	138,28	119,70	154	20,67	134,12	156,89	147,04
	1990-1994	96	24,00	159,73	202,26	182,75	77	22,38	124,59	165,41	116,21	173	23,25	141,92	185,87	144,19
Manfredonia (10)	1960-1964	69	10,53	71,32	102,86	131,45	68	10,74	69,50	102,42	111,42	137	10,64	70,40	103,10	120,29
	1965-1969	117	15,94	108,92	143,52	187,05	98	15,03	90,71	126,49	136,79	215	15,51	99,79	135,78	160,42
	1970-1974	145	19,10	123,01	172,95	201,60	96	14,20	80,93	119,27	113,17	241	16,79	101,91	148,35	152,80
	1975-1979	169	21,83	130,89	176,45	200,56	107	16,09	82,51	113,09	111,74	276	19,18	106,65	146,75	151,67
	1980-1984	188	24,64	139,97	194,85	201,77	95	13,81	70,43	101,28	89,13	283	19,50	105,13	152,09	139,86
	1985-1989	227	26,52	157,81	202,76	218,82	136	18,58	94,16	127,72	106,73	363	22,86	125,92	168,17	156,19
	1990-1994	251	27,25	171,83	242,60	219,27	172	21,18	116,49	169,82	122,35	423	24,41	144,01	208,50	165,43
Foggia (11)	1990	149	23,76	191,65	214,98	233,28	121	22,96	148,55	175,39	143,85	270	23,40	169,60	197,25	179,45
	1991	180	30,10	230,86	303,30	274,07	104	22,13	127,50	178,07	121,00	284	26,59	178,01	241,19	186,08
	1992	196	31,21	256,09	323,50	285,75	122	24,40	153,01	193,11	149,12	318	28,19	203,50	260,68	207,23
	1993	174	26,81	228,48	288,07	250,02	125	23,54	157,20	201,52	145,20	299	25,34	192,07	246,18	189,78
	1994	215	33,39	282,07	343,75	300,95	118	20,45	148,11	185,58	126,72	333	27,27	213,61	265,00	202,88
Bari (12)	1990	419	30,14	245,25	251,44	264,14	273	22,88	147,97	152,94	126,41	692	26,79	194,74	201,62	183,52
	1991	443	31,33	261,12	312,91	282,02	279	23,02	152,15	183,54	131,94	722	27,49	204,51	245,82	193,94
	1992	452	33,96	271,78	327,81	290,39	295	22,61	167,62	203,04	143,49	747	28,34	218,22	264,45	204,58
	1993	459	33,58	276,24	334,92	308,15	289	22,83	164,23	197,63	142,44	748	28,41	218,63	265,22	208,69
	1994	444	31,05	270,01	325,77	298,23	336	23,35	192,54	240,35	160,77	780	27,19	230,12	282,62	218,43

(1) Percentuale riferita alla mortalità per tutte le cause

(2) Tasso grezzo

(3) Tasso standardizzato sulla popolazione italiana

(4) Tasso standardizzato sulla popolazione europea

(5) Saccani e Maltoni, 1989; 1991

(6) Maltoni, Cardini e Palazzini, 1996

(7) Maltoni *et al.*, 1992a,b; 1994; 1995; 1996a, b, c(8) Maltoni *et al.*, 1999a, b

(9) Maltoni, Palazzini e Lelli, 1995

(10) Maltoni, Palazzini e Lelli, 1996

(11) Maltoni, Natale e Palazzini, 1996

(12) Maltoni, Colucci e Palazzini, 1999

- Maltoni C., Carmentano P., e Palazzini A.: Resoconti del Registro Tumori di Bologna e Provincia, Vol. XXXI, 1989. Monduzzi Editore, Bologna, 1990b.
- Maltoni C., Carmentano P., e Palazzini A.: Resoconti del Registro Tumori di Bologna e Provincia, Vol. XXXII, 1990. Monduzzi Editore, Bologna, 1992.
- Maltoni C., Carmentano P., e Palazzini A.: Resoconti del Registro Tumori di Bologna e Provincia, Vol. XXXIII, 1991. Cantelli Editore, Bologna, 1995.
- Maltoni C., Ciliberti A., Cotti G., *et al.*: Benzene, an experimental multipotential carcinogen: results of the long-term bioassays performed at the Bologna Institute of Oncology. *Environ. Health Perspect.*, **82**, 109-124, 1989.
- Maltoni C., Colucci G., e Palazzini A.: Resoconti del Registro Tumori del Comune di Bari, Vol. I, 1990-1994. Edizioni GrafiSystem, Bari, 1999.
- Maltoni C., Conti B., Belpoggi F., *et al.*: Experimental studies on benzene carcinogenicity at the Bologna Institute of Oncology: current results and ongoing research. *Am. J. Ind. Med.*, **7**, 415-446, 1985.
- Maltoni C., Conti B., and Cotti G.: Benzene: a multipotential carcinogen. Results of long-term bioassays performed at the Bologna Institute of Oncology. *Am. J. Ind. Med.*, **4**, 589-630, 1983.
- Maltoni C., and Lefemine G.: Carcinogenicity bioassays of vinyl chloride: current results. In: I. J. Selikoff, and E. C. Hammond: Toxicity of vinyl chloride-polyvinyl chloride. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **246**, 195-218, 1975.
- Maltoni C., Natale C., e Palazzini A.: Resoconti del Registro Tumori del Comune di Foggia, Vol. III, 1990-1994. Cantelli Editore, Bologna, 1996.
- Maltoni C., e Palazzini A.: Resoconti del Registro Tumori di Bologna e Provincia, Vol. XXXIV, 1992. Cantelli Editore, Bologna, 1995.
- Maltoni C., e Palazzini A.: Resoconti del Registro Tumori di Bologna e Provincia, Vol. XXVII, 1985. Cantelli Editore, Bologna, 1996.
- Maltoni C., e Palazzini A.: Resoconti del Registro Tumori di Bologna e Provincia, Vol. XXVI, 1984. Cantelli Editore, Bologna, 1997a.
- Maltoni C., e Palazzini A.: Resoconti del Registro Tumori di Bologna e Provincia, Vol. XXXV, 1993. Cantelli Editore, Bologna, 1997b.
- Maltoni C., e Palazzini A.: Resoconti del Registro Tumori di Bologna e Provincia, Vol. XXV, 1983. Cantelli Rotoweb, Bologna, 1998a.
- Maltoni C., e Palazzini A.: Resoconti del Registro Tumori di Bologna e Provincia, Vol. XXXVI, 1994. Cantelli Rotoweb, Bologna, 1998b.
- Maltoni C., e Palazzini A.: Resoconti del Registro Tumori di Bologna e Provincia, Vol. XXXVII, 1995. Cantelli Rotoweb, Bologna, 1999 (in stampa).
- Maltoni C., Palazzini A., Colantoni D.P., *et al.*: Resoconti del Registro Tumori della USL 5 di Urbino, Vol. IV, 1975-1979. Monduzzi Editore, Bologna, 1994.
- Maltoni C., Palazzini A., Colantoni D.P., *et al.*: Resoconti del Registro Tumori della USL 5 di Urbino, Vol. III, 1970-1974. Cantelli Editore, Bologna, 1995.
- Maltoni C., Palazzini A., Colantoni D.P., *et al.*: Resoconti del Registro Tumori della USL 5 di Urbino, Vol. I, 1960-1964. Cantelli Editore, Bologna, 1996a.
- Maltoni C., Palazzini A., Colantoni D.P., *et al.*: Resoconti del Registro Tumori della USL 5 di Urbino, Vol. II, 1965-1969. Cantelli Editore, Bologna, 1996b.
- Maltoni C., Palazzini A., Colantoni D.P., *et al.*: Resoconti del Registro Tumori della USL 5 di Urbino, Vol. VII, 1990-1994. Cantelli Editore, Bologna, 1996c.
- Maltoni C., Palazzini A., Colantoni D.P., *et al.*: Resoconti del Registro Tumori della Provincia di Pesaro e Urbino, Vol. VIII, 1995. Cantelli Rotoweb, Bologna, 1999a.
- Maltoni C., Palazzini A., Colantoni D.P., *et al.*: Resoconti del Registro Tumori della Provincia di Pesaro e Urbino, Vol. IX, 1996. Cantelli Rotoweb, Bologna, 1999b.
- Maltoni C., Palazzini A., e Lelli G.: Resoconti del Registro Tumori del Comune di San Giovanni Rotondo, Vol. I, 1960-1994. Cantelli Editore, Bologna, 1995.
- Maltoni C., Palazzini A., e Lelli G.: Resoconti del Registro Tumori del Comune di Manfredonia, Vol. I, 1960-1994. Cantelli Rotoweb, Bologna, 1999.
- Maltoni C., e Scarnato C.: Le prime prove sperimentali dell'azione cancerogena del benzene. *Osp. Vita*, **4**, 111-113, 1977.
- Maltoni C., Soffritti M., Belpoggi F., *et al.*: La ricerca primaria in oncologia con particolare riguardo agli studi sperimentali. *Osp. Vita*, **1**, 19-37, 1999c.
- Saccani F., e Maltoni C.: Resoconti del Registro Tumori di Reggio nell'Emilia e Provincia, Vol. XXVIII, 1986. Monduzzi Editore, Bologna, 1989.
- Saccani F., e Maltoni C.: Resoconti del Registro Tumori di Reggio nell'Emilia e Provincia, Vol. XXIX, 1987. Monduzzi Editore, Bologna, 1991.
- Soffritti M., Maltoni C., Maffei F., *et al.*: Formaldehyde: an experimental multipotential carcinogen. *Toxic. Ind. Health*, **5**, 699-730, 1989.
- Tannenbaum A., and Maltoni C.: Neoplastic response of various tissues to the administration of urethan. *Cancer Research*, **22** (9), 1105-1112, 1962.