

Andamento temporale dell'incidenza del cancro e delle malattie infettive: una relazione causale?

Secular trend in incidence of cancer and infectious disease: a causal relationship?

Giuseppe Mastrangelo, Emanuela Fadda, Giovanni Milan, Ugo Fedeli, Alessandra Buja, Giampaolo Priolo

Dipartimento di medicina ambientale e sanità pubblica, Università di Padova

Corrispondenza: Giuseppe Mastrangelo, Dipartimento di medicina ambientale e sanità pubblica, Università di Padova, via Giustiniani 2, 35128 Padova; tel. 049 8212543; fax 049 8212542; e-mail: giuseppe.mastrangelo@unipd.it

In un interessante articolo, Crocetti e coll.¹ riportano che, secondo i dati dei registri tumori italiani, l'incremento medio annuo del tasso standardizzato di incidenza per tumori dal 1986 al 1997 è stato dell'1,1% nei maschi e dell'1,5% nelle donne. Desideriamo far conoscere ai lettori di *Epidemiologia & Prevenzione* che in Italia l'incremento medio annuo del tasso standardizzato di incidenza per tumori è di circa 1-2% all'anno da più di 100 anni, secondo uno studio che ha ricostruito la mortalità per tumori dal 1895 al 1963 (e per malattie infettive dal 1895 al 1947), quando i tassi di mortalità erano ragionevolmente comparabili ai tassi di incidenza (figura 1).² La particolare trasformazione dei tassi conferì un *trend* temporale in aumento alle variazioni per malattie infettive, fornendo una forte evidenza che in Italia nella prima metà del ventesimo secolo l'aumento del cancro è occorso dopo due *trend* temporali paralleli: riduzione della mortalità per malattie infettive (a distanza di 10 anni circa) e aumento della produzione di sigarette (a distanza di 40 anni circa). Nel 1945, quando nella maggioranza dei fumatori i tumori erano in fase di latenza, il cancro era aumentato di circa due volte rispetto al 1895; pertanto, un intervento di lotta al tabagismo non può da solo vincere il cancro. La progressiva scomparsa delle malattie infettive e la minore esposizione a batteri e prodotti microbici può aver portato, secondo Nauts,³ a una progressiva riduzione nell'attivazione di meccanismi immunologici e non, acquisiti e perfezionati nel corso dell'evoluzione, per cui foci neoplastici presenti nell'organismo sono distrutti. Lunghi periodi di benessere sono spesso riferiti dai pazienti prima della comparsa del cancro.⁴ La normalità biologica è di contrarre numerose infezioni: l'evoluzione può aver predisposto l'organismo ad aspettarsi numerose infezioni per favorire i meccanismi di maturazione e regolazione del sistema immunitario.⁵ Come ogni studio ecologico, anche il nostro è affetto da problemi metodologici che ne limitano fortemente l'inferenza causale. Ci sono, tuttavia, vari studi epidemiologici analitici che indicano un antagonismo tra infezioni batteriche e melanoma,⁶⁻¹⁰ e tra elevata esposizione a endotossine batteriche (con l'inalazione di polveri vegetali inquinate) e riduzione del rischio di cancro polmonare negli operai dell'industria tessile cotoniera,¹¹ e negli allevatori di bovini da latte,¹²⁻¹³ anche quando i rischi sono cor-

retti per età e fumo.¹³⁻¹⁴ Ci sono, infine, due studi epidemiologici che mostrano un aumento della mortalità per cancro polmonare al passaggio da un livello elevato a un livello basso di esposizione ad agenti microbici.^{11,14}

Vi è, infine, un'evidenza clinica e sperimentale nell'uomo che l'endotossina¹⁵⁻¹⁸ e prodotti micobatterici⁵ hanno un'attività inibitoria contro i tumori. Le basi di questa relazione sono in parte sconosciute anche se vi sono due possibilità, che non sono mutualmente esclusive. Il primo è un effetto farmacologico che conduce ad alterazione dell'endotelio dei vasi tumorali con necrosi emorragica dell'area centrale del tumore; il secondo è un effetto immunologico, diretto contro l'area periferica della neoplasia, con l'intervento di macrofagi tumoricidi, T linfociti citotossici, cellule NK, e neutrofilii.

Quest'ultimo effetto si esplica alla superficie del tumore, e poiché il rapporto superficie/volume aumenta al diminuire del volume, l'attività inibitoria dell'endotossina potrebbe essere tanto più efficace quanto più piccola è la massa neoplastica. I due eventi (cancro in stadio microscopico e infezione) sono congiunti in caso di infezione post-operatoria in pazienti operati per cancro con intento curativo.

Oltre 700 casi di regressione spontanea di tumore sono stati riportati in tre rassegne,¹⁹ e tutti gli autori hanno sottolineato la coincidenza di regressione spontanea e infezione febbrile che si riscontrava in almeno un quarto dei casi. Tuttavia questa osservazione può essere distorta dal fatto che i medici ricordano i casi estremi e devianti meglio della tendenza media e tendono a sottostimare l'influenza del caso. Pensiamo che questo problema meriti di essere approfondito, conducendo uno nuovo studio epidemiologico. I pazienti oncologici con infezione post-operatoria dovrebbero essere identificati e appaiati (per età, sesso, tipo istologico e stadio di neoplasia, anno di ospedalizzazione e tipo di intervento chirurgico) con uno o più pazienti oncologici operati ma senza infezione nel periodo post-operatorio. Questi soggetti dovrebbero essere seguiti per almeno cinque anni e confrontati per la sopravvivenza e la mortalità causa-specifica. Iniziando dal 1999, il periodo di *follow-up* potrebbe chiudersi nel dicembre 2003. Generalmente in caso di infezione ospedaliera, vengono eseguiti esami microbiologici per identificare i batteri responsabili e preparare l'antibiogramma. Pertanto un con-

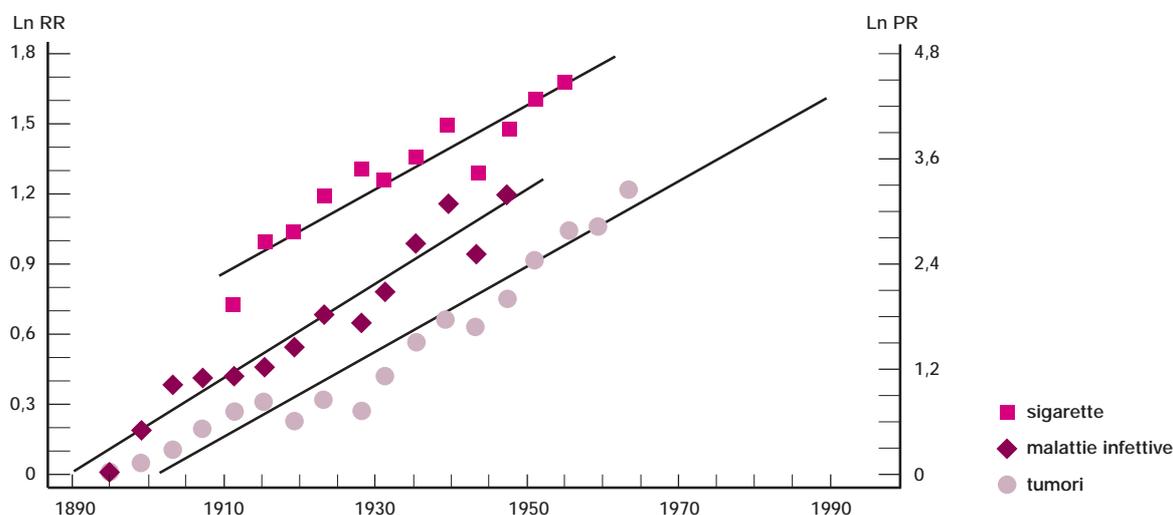


Figura 1. Trend di mortalità per tumori e malattie infettive e produzione di sigarette nei maschi italiani nella prima metà del ventesimo secolo. LnRR: logaritmo del rapporto tra tasso di mortalità standardizzato per età nell'anno in studio e quello del 1895 (tumori), oppure tra tasso di mortalità standardizzato nel 1895 e quello nell'anno in studio (malattie infettive). LnPR: logaritmo del rapporto tra produzione di sigarette nell'anno in studio e quello nel 1895 (fonte: Eur J Epidem 1998; 14: 749-54, modificato).

fronto tra i due gruppi potrebbe essere fatto in base ai batteri responsabili (uno o più, gram-positivi o gram-negativi o entrambi), e al riscontro di febbre. Malattie concomitanti, chemioterapia, terapia radiante e terapie adiuvanti dovrebbero essere registrate dalle cartelle cliniche e considerate nell'analisi statistica.

Attraverso questa rivista invitiamo a collaborare a questo studio i colleghi che hanno accesso ai dati delle schede di dimissione ospedaliera, dei certificati di morte e dei registri tumori. I risultati dello studio pilota potrebbero portare a disegnare uno studio più ampio per la cui realizzazione si dovrebbe ricercare il sostegno di agenzie finanziatrici.

Bibliografia

- Crocetti E, Capocaccia R, Casella C, et al. Gli andamenti temporali della patologia oncologica in Italia: i dati dei registri tumori (1986-1997). *Epidemiol Prev* 2004; 28(2)Supp: 1-6.
- Mastrangelo G, Fadda E, Milan G. Cancer increased after a reduction of infections in the first half of this century in Italy: Etiologic and preventive implications. *Eur J Epidemiol* 1998; 14: 749-54.
- Nauts HC. Bacteria and cancer – antagonism and benefits. *Cancer Surveys* 1989; 8: 713-23.
- Abel U, Becker M, Angerer R, et al. Common infections in the history of cancer patients and controls. *J Cancer Res Clin Oncol* 1991; 117: 339.
- Grange JM, Stanford JL, Stanford CA, Kölmel KF. Vaccination strategies to reduce the risk of leukaemia and melanoma. *J R Soc Med* 2003; 96: 389-92.
- Kölmel KF, Pfahlberg A, Mastrangelo G, et al. Infections and melanoma risk: results of a multicentre EORTC case-control study. *European Organization for Research and Treatment of Cancer. Melanoma Res* 1999; 9(5): 511-9.
- Mastrangelo G, Rossi CR, Pfahlberg A, Marzia V, Barba A, Baldo M, Fadda E, Milan G, Kölmel KF. Is there a relationship between influenza vaccinations and risk of melanoma? A population-based case-control study. *Eur J Epidemiol* 2000; 16(9): 777-82.
- Pfahlberg A, Kölmel KF, Grange JM, Mastrangelo G, Krone B, Botev IN, Niin M, Seebacher C, Lambert D, Shafir R, Schneider D, Kokoschka EM, Kleeberg UR, Uter W, Gefeller O. Inverse association between melanoma and previous vaccinations against tuberculosis and smallpox: results of the FEBIM study. *J Invest Dermatol* 2002; 119(3): 570-5.
- Krone B, Kölmel KF, Grange JM, Mastrangelo G, Henz BM, Botev IN, Niin M, Seebacher C, Lambert D, Shafir R, Kokoschka EM, Kleeberg UR, Gefeller O, Pfahlberg A. Impact of vaccinations and infectious diseases on the risk of melanoma – evaluation of an EORTC case-control study. *Eur J Cancer* 2003; 39(16): 2372-8.
- Kölmel KF, Grange JM, Krone B, Mastrangelo G, Rossi CR, Henz BM, Seebacher C, Botev IN, Niin M, Lambert D, Shafir R, Kokoschka EM, Kleeberg UR, Gefeller O, Pfahlberg A. Prior immunisation of patients with malignant melanoma with vaccinia or BCG is associated with an improved prognosis. An EORTC cohort study on 542 patients. *Eur J Cancer* 2005; 41(1): 118-25.
- Mastrangelo G, Fedeli U, Fadda E, Milan G, Lange JH. Epidemiologic evidence of cancer risk in textile industry workers: a review and update. *Toxicol Ind Health* 2002; 18(4): 171-81.
- Mastrangelo G, Marzia V, Marcer G. Reduced lung cancer mortality in dairy farmers: is endotoxin exposure the key factor? *Am J Ind Med* 1996; 30(5): 601-9.
- Mastrangelo G, Marzia V, Milan G, Fadda E, Fedeli U, Lange JH. An exposure-dependent reduction of lung cancer risk in dairy farmers: a nested case-referent study. *Indoor and Built Environment* 2004; 13: 35-44.
- Mastrangelo G, Grange JM, Fadda E, Fedeli U, Buja A, Lange JH. Lung cancer risk: effect of dairy farming and the consequence of removing that occupational exposure. (*in press*).
- Engelhardt R, Mackensen A, Galanos C. Phase 1 trial of intravenously administered endotoxin (Salmonella abortus equi) in cancer patients. *Cancer Research* 1991; 51: 2524-30.
- Otto F, Schmid P, Mackensen A, et al. Phase II trial of intravenous endotoxin in patients with colorectal and non-small cell lung cancer. *European J Cancer* 1996; 32A: 1712-18.
- Reisser D, Pance A, Jeannin JF. Mechanisms of the antitumoral effect of lipid A. *Bioessays* 2002; 24: 284-9.
- Pance A, Reisser D, Jeannin JF. Antitumoral effects of Lipid A: preclinical and clinical studies. *J Invest Med* 2002; 50: 173-8.
- Hobohm U. Fever and cancer in perspective. *Cancer Immunol Immunother* 2001; 50: 391-96.