



Come dovrebbe cambiare la prevenzione primaria

Lorenzo Tomatis

International Society of Doctors for the Environment (ISDE)

Corrispondenza: Lorenzo Tomatis, Cave 25/r, 34011 Aurisina (Trieste); e-mail: ltomatis@hotmail.com

C'è prevenzione e prevenzione

La prevenzione primaria delle malattie infettive si basa sul consenso generale e su una vasta cooperazione internazionale. Nessuno si è mai sognato di considerare batteri e virus non egualmente patogeni in paesi diversi. Se la prevenzione primaria delle malattie infettive non è stata tuttora applicata in egual misura in tutto il mondo è a causa della combinazione perversa fra la povertà di alcuni stati e l'egoismo irriducibile dei paesi ricchi, e non perché sia stata contestata l'identificazione degli agenti eziologici o ne sia stata messa in dubbio l'azione patogena.

La prevenzione primaria del cancro di origine occupazionale e ambientale si è invece spesso incagliata su un percorso irto di ostacoli. A differenza di quanto è accaduto per l'identificazione degli agenti causali delle malattie contagiose, invariabilmente salutata come un successo benefico, l'identificazione di un composto chimico o di un agente fisico come cancerogeno ha spesso dovuto farsi strada fra ingiustificati o malintenzionati scetticismi e aperte ostilità sollevate da chi sentiva profitti e interessi finanziari minacciati da una tale identificazione. Alcuni composti chimici sono stati riconosciuti cancerogeni in alcuni paesi e non in altri, e anche dove erano riconosciuti come tali le concentrazioni ammesse variavano notevolmente, come se la loro cancerogenicità si arrestasse entro certi confini o le caratteristiche di cancerogenicità potessero variare da un paese all'altro. A far da sfondo a questo clima poco favorevole alla prevenzione primaria hanno concorso anche una considerevole inerzia delle autorità sanitarie.

Quando l'evidenza di cancerogenicità non basta

Che l'identificazione di un agente ambientale come cancerogeno non abbia avuto necessariamente come conseguenza l'adozione di misure preventive adeguate, e talora nemmeno il rispetto di norme di elementare prudenza, è dimostrato in modo esemplare dal caso delle radiazioni ionizzanti. L'osservazione della loro cancerogenicità, avvenuta a soli sette anni di distanza dalla loro scoperta e dall'impiego nella pratica medica,^{1,2} non ha infatti messo in guardia i suoi utilizzatori diretti, né le autorità sanitarie, né la popolazione generale dai possibili rischi, e non ha quindi minimamente impedito la rapida diffusione del loro impiego a scopo diagnostico e terapeutico. Dovremmo dire per fortuna, data la loro indiscutibile utilità, ma allo stesso tempo non si può non reprimare che ciò sia avvenuto nella quasi totale assenza di precauzioni. Ancora negli anni Cinquanta era raro incon-

How primary prevention should change

trare un radiologo senza qualche grave lesione alle mani, spesso amputate di qualche dito.

Il caso delle radiazioni mostra anche le difficoltà che si incontrano nel far accettare la pericolosità delle piccole dosi, sia nell'ambiente di lavoro, sia all'esterno. La cancerogenicità della radioattività naturale è stata infatti riconosciuta solo quarant'anni più tardi quando, nel 1942,³ è stata identificata come la causa dei tumori nei minatori dello Schneeberg. Ci sono poi volute ancora alcune decine d'anni prima che fosse accettata l'esistenza di un rischio per la popolazione generale⁴ legato all'esposizione a radioattività naturale, a livelli molto più bassi di quelli occupazionali.

Incongruenze fra l'evidenza di cancerogenicità e l'adozione di misure preventive si sono verificate per numerosi altri cancerogeni ambientali, ed è in realtà più facile elencare le occasioni perdute che non i successi della prevenzione primaria. Per avversare l'applicazione di misure preventive che implicano modificazioni di alcune produzioni industriali, una parte dell'*establishment* scientifico ha contraddetto una delle evidenze più forti della sanità pubblica, e cioè che una prevenzione primaria efficace può essere messa in atto nei confronti di agenti causali prima di conoscerne i meccanismi d'azione. Ricordare queste evidenze di sanità pubblica non significa in alcun modo voler sminuire il valore della ricerca di base sui meccanismi, ma solo evitare che la pretesa di avere certezze meccanicistiche assolute prima di adottare misure preventive non divenga un pretesto per dilazionarle o impedirle.

Fra i casi più noti di ritardi ingiustificati nella prevenzione vi è quello delle amine aromatiche per le quali è stato necessario attendere oltre sessanta anni perché venissero prese ufficialmente misure di prevenzione adeguate. Un caso analogo è stato quello del bis-clorometilene (BCME).⁵

Esemplare è anche il caso del benzene. Nel 1946 si giudicava ufficialmente accettabile una concentrazione di 100 ppm benché le conoscenze sulla sua cancerogenicità fossero sostanzialmente le stesse che nel 1978 avrebbero indotto a ridurre la concentrazione massima ufficialmente accettabile di esposizione a 10 ppm, e non erano molto più avanzate nel 1994, quando negli Stati Uniti veniva proposto un limite massimo accettabile di 0,3 ppm. L'evoluzione delle concentrazioni accettabili non era quindi condizionata dall'evolversi delle conoscenze sulla cancerogenicità del benzene, che erano più che sufficienti da numerosi decenni, ma erano piuttosto il risultato delle lotte per la salute che operai, sindacati, magistrati e medici impegnati conducevano con-

tro forti soggetti economici che difendevano a spada tratta il mantenimento dei loro profitti.

Esemplare, anche per altri versi, è il caso del dietilstilbestrolo (DES). La prima evidenza della cancerogenicità di questa sostanza risale ai risultati ottenuti nel 1938 da Antoine Lacassagne nei topi,⁶ confermata poi negli anni Quaranta e Cinquanta sempre nei topi, e successivamente anche nei ratti⁷ e negli *hamster*.⁸ In quegli stessi anni veniva dimostrata la capacità di molti cancerogeni chimici di passare la barriera placentare e di interagire con le cellule fetali, con un conseguente rischio di tumori nella progenie. Malgrado questa doppia evidenza sperimentale, e a dimostrazione della scarsa attenzione prestata ai dati sperimentali, si è continuato per anni a somministrare il DES a donne in gravidanza, fintanto che non è emersa la più grave delle conseguenze del trattamento, e cioè la comparsa di tumori della vagina, insieme a una coorte di altri danni del sistema genitourinario, nelle figlie in giovane età delle donne trattate.⁹

Il caso dell'amianto conferma in maniera drammatica sia la discrepanza fra evidenza scientifica di un danno e la sua traslazione in misure adeguate di prevenzione, sia l'irriducibile determinazione di certi potenti interessi economici a mantenere intatto a ogni costo il livello dei loro profitti. Infatti, malgrado l'enormità dei danni e delle sofferenze inferte a generazioni di lavoratori e nonostante sia disponibile da quasi un secolo¹⁰ l'evidenza incontrovertibile della sua nocività, sia nell'ambiente di lavoro sia nell'ambiente generale, a tutt'oggi l'amianto non è oggetto di un accordo internazionale che ne vieti la produzione e l'uso. Nel 2000 la produzione mondiale di amianto ha superato i due milioni di tonnellate, tre quarti delle quali erano prodotte da quattro paesi: Russia, Cina, Canada e Brasile.¹¹ Inoltre, sfruttando una legislazione sul lavoro più permissiva o addirittura assente, i paesi ricchi continuano a mandare in demolizione in alcuni stati poveri le proprie vecchie navi imbottite di amianto.^{12,13}

L'ottenimento e la pubblicazione di risultati anche molto rilevanti non equivalgono perciò automaticamente a un loro diffuso riconoscimento da parte dell'*establishment* scientifico; analogamente le segnalazioni ripetute della possibile esistenza di un rischio, in particolare se espresse sulla base di dati sperimentali, quand'anche confermate da dati sull'uomo, non vengono necessariamente recepite in tempi brevi, e talora neppure in tempi lunghi, dalle autorità sanitarie.

Esempi di sordità nei confronti di evidenze che avrebbero invece dovuto stimolare reazioni preventive non si limitano ai cancerogeni. Il caso del talidomide è in questo senso anch'esso esemplare.¹⁴ Sintetizzato nel 1953, il suo uso si diffuse rapidamente negli anni che seguirono, finché all'inizio degli anni Sessanta l'evidenza della sua azione teratogena non si impose a un *establishment* medico ancora una volta inspiegabilmente distratto. Retrospectivamente si sapeva già nel 1954 che il talidomide causava neuriti periferiche, e in parallelo esisteva l'evidenza che agenti esogeni come medi-

ciali, infezioni virali e radiazioni potevano causare malformazioni a seguito di un'esposizione durante la gravidanza. Il primo rapporto sull'effetto teratogeno del talidomide fu inviato nel giugno del 1961 a *Lancet* che lo rifiutò con la pretesa di avere altre priorità, ma che poi accettò di pubblicarlo sei mesi più tardi. Come per l'effetto teratogeno e cancerogeno del DES, le osservazioni della nocività del talidomide non vennero prese in considerazione fino a quando gli effetti assunsero l'aspetto di un vero disastro.

Due pesi e due misure per l'attribuzione dei rischi

La questione della prevenzione primaria dei tumori è necessariamente associata in larga misura alla questione spinosa dell'attribuibilità dei rischi. Un'attribuzione dei rischi viene fatta quando si hanno a disposizione informazioni su un certo numero di fattori di rischio con l'intento di distinguere fra rischi di diversa rilevanza e di proporre priorità di intervento in tema di prevenzione primaria. Attualmente, per quanto riguarda i tumori, la lista più nota e verosimilmente più credibile è quella basata sulle valutazioni fatte dalla International Agency for Research on Cancer (IARC). La IARC valuta la possibile cancerogenicità di agenti ed esposizioni complesse e li assegna a gruppi diversi a seconda del livello di evidenza disponibile.¹⁵ Il gruppo 1 (cancerogeni umani accertati) conta oggi (sulla base degli 85 volumi di *Monografie* già stampati e dei quattro volumi completati, ma ancora in corso di stampa) 95 fra composti singoli, miscele complesse ed esposizioni lavorative, il gruppo 2A (probabili cancerogeni umani) ne conta 65, il gruppo 2B (possibili cancerogeni umani) ne conta oggi 240, mentre il gruppo 3 (non classificabili per la cancerogenicità nell'uomo) ne conta 608. C'è poi anche un gruppo 4 (probabilmente non cancerogeni per l'uomo) abitato miseramente da un solo malcapitato composto, il caprolactam.

Se dimentichiamo il gruppo 4 e lasciamo fuori per il momento il gruppo 3, possiamo mettere insieme una lista che include un totale di 403 fra composti chimici, miscele ed esposizioni complesse per le quali, scendendo dal gruppo 1 al 2A e al 2B, esistono livelli decrescenti di evidenza di un'associazione causale con il cancro nell'uomo.

Le dizioni, più che definizioni, di limitatezza e inadeguatezza spingono inevitabilmente a domandare se le evidenze sono limitate o inadeguate in relazione alle caratteristiche di interazione biologica del composto chimico in questione, oppure in relazione all'estensione e profondità delle osservazioni disponibili al suo riguardo.

L'assegnazione di un agente ai vari gruppi proposti dalla IARC ha conseguenze importanti nella determinazione dei rischi attribuibili e nella estensione della prevenzione primaria. Vengono infatti considerati attribuibili principalmente, se non esclusivamente, i rischi che si riferiscono agli agenti inclusi nei gruppi 1 e 2A. L'incertezza gioca quindi a sfavore della cautela e della efficacia della prevenzione primaria.

LA PREVENZIONE PRIMARIA DEI TUMORI DI ORIGINE INDUSTRIALE E AMBIENTALE

A mia conoscenza, e malgrado i tentativi non siano mancati, nessuno è ancora riuscito a scalzare un agente inserito nel gruppo 1 della IARC dalla sua collocazione e a trascinarlo verso l'incertezza del dubbio. Non potendo negarne la cancerogenicità, si è riusciti però a circoscrivere gli effetti di alcuni composti del gruppo 1, cioè a mettere in dubbio o anche a negare l'associazione causale con alcuni tipi di tumore. Per esempio, mentre nessuno si azzarda a disconoscere che il cloruro di vinile causa angiosarcomi del fegato, una frazione cospicuamente audibile dell'*establishment* scientifico sostiene che non vi è alcuna associazione causale con tumori epatici di altro tipo o in altri organi. Ma possiamo davvero limitarci ad attribuire al cloruro di vinile solo l'induzione di angiosarcomi epatici?

Altro esempio è quello della formaldeide, valutata di nuovo dalla IARC nel giugno 2004¹⁶ e trasferita al gruppo 1 dal gruppo 2A, al quale era stata assegnata nel 1987 e ivi confermata nel 1995.¹⁷ A posteriori l'esitazione manifestata nel 1987, e soprattutto nel 1995, non sembra che fosse pienamente giustificata, e verosimilmente la formaldeide avrebbe potuto essere riconosciuta a buon diritto come cancerogena per l'uomo già allora. Nella rivalutazione fatta nel giugno 2004 viene dichiarata cancerogena per l'uomo, ma il pieno riconoscimento è limitato all'induzione di carcinomi rinofaringei, mentre viene dato atto che c'è un'evidenza forte ma non sufficiente (*strong but not sufficient evidence*) per l'associazione causale con la leucemia mieloide, e un'evidenza soltanto limitata per il carcinoma dei seni paranasali.

Senza voler entrare in una discussione che coinvolga il principio di precauzione, mi pare evidente che l'esitazione presente anche in quest'ultima, sia pure più avanzata valutazione, non sia di alcun giovamento alla sanità pubblica. Vale anche la pena di ricordare che è esistita e tuttora esiste una reale possibilità di esposizione *indoor*, domestica, alla formaldeide e che questa riguarda in modo particolare i bambini. Non è certo facile stabilire fino a che punto l'esposizione a basse concentrazioni di un cancerogeno possa costituire un elemento di rischio per il resto dell'esistenza quando avviene in un'età per certi versi particolarmente fragile e che per definizione ha davanti a sé il periodo più ampio possibile perché un effetto a lungo termine possa rendersi manifesto. Le difficoltà nell'impostare uno studio epidemiologico adeguato sono quasi insormontabili. Queste innegabili reali difficoltà sono l'espressione dei limiti dei nostri metodi di indagine, ma la coscienza di questi limiti dovrebbe incoraggiare un maggior impegno nelle misure di prevenzione primaria e non spingere a negare a priori, o quanto meno a ignorare, la possibile esistenza di un rischio a lungo termine. In qual conto dovremo tenere le esitazioni sulla formaldeide, sia per quanto riguarda il suo ruolo nella genesi di tumori diversi da quelli rinofaringei, sia per quanto riguarda l'effetto a lungo termine di piccole dosi, se dovessimo inserire la formaldeide in una tabella di rischi attribuibili? Possiamo davvero in tutta

tranquillità attribuire alla formaldeide un aumento di rischio esclusivamente circoscritto ai carcinomi rinofaringei?

Mentre le differenze fra la prima categoria della IARC (gruppo 1) e la seconda (gruppo 2A) sono minime, e gli agenti che vi sono raggruppati sono già oggi considerati, o dovrebbero esserlo, alla stessa stregua dei cancerogeni umani, la categoria seguente (gruppo 2B) costituisce una grande area di parcheggio dove 240 composti sono stati relegati a causa della relativa inadeguatezza dei dati sperimentali e dei dati umani nel fornire evidenza di cancerogenicità. Tale inadeguatezza viene accentuata dal costante tentativo di sottovalutare il significato dei saggi di cancerogenesi a lungo termine, ma lo è anche dalla cautela di alcuni epidemiologi dettata dal timore di creare falsi positivi. Per contrasto la possibilità di creare falsi negativi non sembra essere ragione di turbamenti egualmente intensi, anche se nei confronti della sanità pubblica potrebbero essere all'origine di conseguenze ben più nefaste dei falsi positivi. L'inadeguatezza, e ancor meno l'assenza, di dati epidemiologici non può essere considerata equivalente a un'evidenza negativa, né necessariamente di maggior rilevanza per quanto riguarda la sanità pubblica di risultati sperimentali positivi.

Le probabilità che si rendano reperibili nuovi dati sui composti assegnati al gruppo 2B in modo da evitare che la provvisorietà dell'area di parcheggio si prolunghi indefinitamente sono piuttosto remote. Per quanto riguarda gli studi epidemiologici questa bassa aspettativa si spiega con:

- un generale scarso interesse da parte dei ricercatori per studi a esito incerto e generalmente pubblicabili solo su riviste con modesto *impact factor*;
- la scarsità dei finanziamenti;
- l'obiettivo difficoltà di accertare credibilmente rischi di media o bassa entità quando si tratti di farlo su un numero di esposti molto limitato o disperso e frazionato in piccoli gruppi.

Per gli studi sperimentali si spiega, oltre che con la mancanza di finanziamenti, con la drastica riduzione dei laboratori indipendenti interessati a condurre saggi a lungo termine, che sono oramai, con la cospicua eccezione del National Toxicology Program (NTP), quasi esclusivamente nelle mani di soggetti commerciali o interni alle industrie produttrici. Nella vasta area di parcheggio del gruppo 2B coesistono composti ed evidenze disparate, alcune delle quali necessiterebbero di un approfondimento in tempi brevi. Per citarne solo alcuni: acetaldeide, acrilonitrile, cloroprene, tetracloruro di carbonio, 1,2-dicloroetano, dietilidrazina, exaclorobenzene, piombo e i suoi composti, fenitoina, stirene, uretano, bitumi, benzina. A questi si dovrebbero poi aggiungere atrazina, ftalati, lana di roccia e lana di vetro, recentemente declassati da 2B a 3.

Se non si accetta la validità del principio di precauzione, situazioni che possono essere definite di tipo 2B, e cioè quando i dati sperimentali ed epidemiologici sono relativamente

limitati e comunque non raggiungono quel livello di evidenza che si è convenuto di definire come sufficiente, creano un *impasse* il cui unico sbocco è la perpetuazione ufficiale di una situazione di rischio con conseguenze nefaste sulla salute. All'atto pratico sono difficili da gestire quanto lo sono le piccole dosi di cancerogeni umani riconosciuti come tali, ma il riconoscimento di tali difficoltà non autorizza a negarne a priori un ruolo eziologico.

Fra le incoerenze che caratterizzano la presente attitudine di svalutare l'importanza delle sostanze chimiche di origine industriale e di ridurre il loro ruolo a poco più che marginale nell'origine dei tumori umani, vi è quella di non tener sufficiente conto del fatto che l'azione universalmente riconosciuta della miscela complessa che è il fumo di tabacco, è attribuibile in misura non trascurabile alla presenza di piccole quantità di alcuni fra quegli stessi composti chimici identificati come cancerogeni nell'ambiente di lavoro e il cui ruolo si tende oggi a sottovalutare, se non a dimenticare. Undici dei tredici composti chimici identificati nel fumo di tabacco come appartenenti al gruppo 1 della IARC sono stati originariamente identificati nell'ambiente di lavoro e descritti come cancerogeni occupazionali.¹⁸ Anche per gran parte della trentina di composti presenti nel fumo e appartenenti ai gruppi 2A e 2B l'esposizione è o è stata prevalentemente occupazionale. Le quantità riscontrate nel fumo sono tali per cui, se i composti venissero considerati individualmente, un loro possibile effetto incontrerebbe serie se non insormontabili difficoltà a essere verificato. Il fumo di tabacco fornisce quindi la dimostrazione che cancerogeni diversi, a concentrazioni basse, non molto dissimili da quelle che si incontrano nell'ambiente generale inquinato, possono aggiungere i loro effetti e cooperare fra loro fino a produrre un effetto cancerogeno molto rilevante.

Un'altra incoerenza che si aggira nella presente attitudine nei confronti della prevenzione primaria dei tumori riguarda il modo con il quale vengono valutati i rischi attribuibili. L'attribuzione dei rischi viene infatti spesso attuata trattando alla stessa stregua livelli di evidenza che variano notevolmente per i diversi fattori di rischio presi in considerazione.¹⁹ Può quindi accadere che una tabella dei rischi attribuibili si basi su una mescolanza disomogenea di evidenze epidemiologiche, alcune delle quali non conclusive o puramente circostanziali. Per accettare un'associazione causale fra un'esposizione occupazionale o ambientale e il cancro nell'uomo si richiede un'evidenza particolarmente robusta, mentre l'evidenza del contributo di alcuni fattori dietetici all'aumento o alla diminuzione dei rischi di cancro è non di rado piuttosto debole. In ogni caso, ritenere quest'ultima sufficiente contribuisce a oscurare il contributo degli altri fattori. La tabella preparata da Doll e Peto²⁰ è a questo riguardo esemplare: una puntigliosa precisione nel calcolare i rischi occupazionali (1%) e quelli dovuti all'inquinamento (1%), e un ampio margine di tolleranza per quelli legati alla dieta (30%,

con un *range* da 10 a 70%). Analoga, e forse ancor più ampia tolleranza viene anche da qualche tempo concessa al ruolo dell'attività fisica.

E' anche istruttivo vedere come sul sottofondo di un *battage* scientifico-pubblicitario massicciamente sostenuto dall'industria agroalimentare che declama le virtù preventive e protettive di certe componenti della dieta nei confronti dei tumori come se fossero sostenute da evidenze solide e incontrovertibili, esistano dichiarazioni molto più prudenti quali quelle espresse della IARC nella sua monografia sulle virtù preventive di frutta e verdure.²¹

Non vi è alcun dubbio che sia giustificato e utile promuovere una migliore educazione sociale e sanitaria per rendere l'individuo più conscio e responsabile nella scelta delle proprie abitudini di vita, ma è altrettanto chiaro che l'enfasi posta sulle abitudini di vita a scapito dell'informazione sul ruolo degli inquinanti chimici può garantire che venga continuata, indisturbata, la produzione di prodotti dei quali viene nascosto, ignorato o sottostimato l'impatto negativo sulla salute.

Le domande che si possono porre sono le seguenti: è possibile assegnare una credibile attribuibilità di rischio a fattori dei quali si conoscono solo parzialmente gli effetti? Si può costruire una tabella di rischi attribuibili credibile quando è tuttora incerto quanti e quali fattori di rischio debbano essere considerati? Il problema con il quale dobbiamo fare i conti è duplice: non sappiamo tuttora quanti siano gli agenti ambientali cancerogeni ai quali siamo esposti, e conosciamo solo parzialmente gli effetti di quelli che sono stati identificati fino ad oggi. Solo in epoca recente hanno cominciato infatti a essere rivelati e confermati gli effetti dell'esposizione a basse o bassissime concentrazioni di inquinanti ambientali. I più noti sono gli effetti di disturbo del sistema ormonale da parte di agenti descritti come *endocrine disruptor*, ma è esemplare anche il caso del cadmio.

La cancerogenicità del cadmio nell'uomo è stata messa in evidenza a seguito di esposizioni occupazionali relativamente elevate. A concentrazioni molto basse quali si possono incontrare nell'ambiente generale inquinato, il cadmio può avere un effetto inibitore sul meccanismo di riparazione del DNA (*post-replication mismatch repair*)²² e indurre così una instabilità genomica, non sufficiente di per sé a indurre la trasformazione neoplastica, ma sufficiente ad accrescere la suscettibilità cellulare agli effetti di altri agenti, contribuendo così ad aumentare il rischio di cancro. Il blocco della riparazione del DNA da parte del cadmio non aumenta quindi solo i rischi legati all'azione di agenti tossici esogeni, ma interferisce negativamente sulla possibilità di riparazione di danni causati da agenti endogeni (in particolare, ma non esclusivamente, i composti reattivi dell'ossigeno) o associati alle funzioni cellulari normali.

Un altro esempio è quello della possibile origine prenatale di leucemie infantili acute. Da un'accurata analisi retrospettiva che si è valse della disponibilità di sangue del cordone om-

belicale, è risultato che alcune traslocazioni tipiche delle leucemie mieloidi acute erano già presenti alla nascita in bambini nei quali la malattia si manifestava fino a dieci anni dopo. Queste traslocazioni, evidentemente persistenti, non sono di per sé sufficienti a causare la malattia, ma ne aumentano grandemente il rischio inducendo un'instabilità genomica che rende alcune cellule più suscettibili ad altri fattori di rischio. L'ipotesi più accreditata è che tali lesioni siano state indotte in epoca prenatale in conseguenza dell'esposizione materna a un agente tossico-mutageno.^{23,24} Uno studio ancor più recente indica che sia l'esposizione materna durante la gravidanza, sia quella paterna prima del concepimento, a una serie di composti chimici sono associate a mutazioni del proto-oncogene *ras* in bambini che sviluppano una leucemia linfatica acuta.²⁵

Esempi come quello del cadmio possono servire da un lato a dimostrare il contributo che studi molecolari possono portare all'identificazione e alla ricostruzione di un rischio, e dall'altro al ruolo, che si vorrebbe sottovalutare, dell'esposizione a concentrazioni anche basse di agenti tossici ambientali nel determinare effetti patologici a distanza di tempo. Il caso delle leucemie infantili ci ricorda che il processo di cancerogenesi può avere origini lontane negli anni, fino all'epoca prenatale o addirittura prezigotica, e che quindi l'esposizione oggi a cancerogeni anche a piccole dosi può incontrare condizioni che favoriscono o accelerano il compimento del processo di cancerogenesi. Questi elementi dovrebbero essere tenuti in considerazione se si vuole costruire una tabella credibile di attribuibilità di rischi che a sua volta possa servire come orientamento nella prevenzione primaria dei tumori.

Conflitti di interesse: nessuno

(*Epidemiol Prev* 2005; 29(5-6) Suppl: 8-12)

Parole chiave: prevenzione primaria, rischio attribuibile, cancerogeni

Keywords: primary prevention, attributable risk, carcinogens

Bibliografia

1. Friebe A. Demonstration eines Cancroid der rechten Handrucksens, das sich nach lagdauernder Einwirkung von Roentgenstrahlen entwickelt hat. *Fortschr Roentgenst* 1902; 6: 106-11.
2. Sick H. Karzinom der Haut das auf dem Boden eines Roentgenulcus entstanden ist. *Muench Med Wochenschr* 1902; 50: 1445-47.
3. Schuttman W. Schneeberg lung disease and uranium mining in the Saxon Ore Mountain. *Am J Ind Ned* 1993; 23: 355-68.
4. International Agency for Research on Cancer. *Man-Made Mineral Fibers and Radon, Monographs on the Evaluation of Carcinogenic risks for humans*. Vol. 43. IARC, Lyon, 1988.
5. Tomatis L. The predictive value of rodent carcinogenicity tests in the evaluation of humans risks. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 1979, 19: 511-30.
6. Lacassagne A. Appearance of mammary carcinoma in male mice treated with a synthetic oestrogenic substance. *C R Soc Biol* 1938. 129: 641-43.
7. Dunning WF, Curtis MR, Segaloff A. Strain differences in response to diethylstilbestrol and the induction of mammary gland and bladder cancer in the rat. *Cancer Res* 1947; 7: 511-21.
8. Kirkman H, Bacon RL. Malignant renal tumours in male hamster (*Cricetus auratus*) treated with estrogen. *Cancer Res* 1950; 10: 122-23.
9. Herbst AL, Ulfelder H, Poskanzer DC. Adenocarcinoma of the vagina. Association of maternal stilbestrol with tumor appearance in young women. *New Engl J Med* 1971; 284: 878-81.
10. Castleman B. *Asbestos: Medical and Legal Aspects*. Clifton, New Jersey, Law and Business Inc, 1986.
11. Ladou J. The asbestos cancer epidemic. *Environ Health Perspect* 2004; 112: 285-90.
12. Tomatis L. Asbestos and International Organizations. *Environ Health Perspect* 2004; 112: A336-37.
13. Harris LV, Kahva IA. Asbestos: old foe in 21st century developing countries. *Sci Total Environ* 2003; 307: 5-10.
14. Dally A. Thalidomide: was the tragedy preventable? *Lancet* 1998; 351: 1197-99.
15. International Agency for Research on Cancer. *Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks for Humans*. Vol. 1-85. IARC, Lyon, 1972-2004.
16. Ibid. vol. 88, IARC, Lyon, in press.
17. Ibid. vol. 62, IARC, Lyon, 1995.
18. Ibid. vol. 83, IARC, Lyon, 2004.
19. Tomatis L, Huff J, Hertz-Picciotto I et al. Avoided and avoidable risks of cancer. *Carcinogenesis* 1997; 18: 97-105.
20. Doll R, Peto R. The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in humans. *J Natl Cancer Inst* 1981, 66: 1191-308.
21. International Agency for Research on Cancer. *IARC Handbooks of Cancer Prevention. Fruit and Vegetables*. Vol 8. IARC, Lyon, 2003.
22. Jin JH, Clark AB, Slebos RJ et al. Cadmium is a mutagen that acts by inhibiting mismatch repair. *Nat Genet* 2003; 34: 326-29.
23. Wiemels JL, Xiao Z, Buffler PA et al. In utero origin of t(8; 21) AML1-ETO translocations in childhood acute myeloid leukemia. *Blood* 2002; 99: 3801-05.
24. McHale CM, Smith MT. Prenatal origin of chromosomal translocations in acute childhood leukaemias: implications and future directions. *Am J Hematol* 2004; 75: 254-57.
25. Shu XO, Perentesis JP, Wen W et al. Parental exposure to medications and hydrocarbons and *ras* mutations in children with acute lymphoblastic leukaemia: a report from the Children's Oncology Group. *Cancer Epidemiol Bio Prev* 2004; 13: 1230-35.