

L'alta incidenza dei tumori epatici a Brescia è solo dovuta all'alcol ed ai virus dell'epatite?

E' noto da tempo che la provincia di Brescia è caratterizzata da tassi di mortalità per tumore al fegato particolarmente elevati sia nei maschi che nelle femmine rispetto sia alla Lombardia che all'Italia (figura 1).

L'Atlante di Mortalità in Lombardia 1989-1994¹ mostrava come l'area territoriale più interessata dal problema comprendesse le province di Brescia e di Bergamo (figura 2)

L'incidenza² dei casi è altrettanto elevata come si può evincere dai tassi ricavati dai registri tumori attivi in Italia. Il dato di Brescia è solo poco inferiore a quello del registro tumori di Napoli, il più alto in assoluto, ed è due volte superiore a quello di Varese, Milano e Mantova. Meno marcata è la differenza con Sondrio in particolare nei maschi (M = 29,5, F = 7,4 Brescia; M = 26,0 F=4,1 Sondrio).

Questa situazione viene attribuita sia in pubblicazioni scientifiche³ che sulla stampa locale⁴ al fatto che l'infezione da HCV e HBV, nonché il consumo di alcol e quindi la loro interazione, sarebbero i fattori di rischio per questa patologia che caratterizzano la popolazione bresciana.

In nessun caso vengono considerati o citati altri possibili fattori ambientali che invece potrebbero essere a Brescia una componente eziologica importante del tumore epatico.

Di seguito viene valutato criticamente il possibile ruolo dell'alcol e dell'epatite e vengono rappresentati quegli elementi che dovrebbero suggerire l'importanza dell'inquinamento ambientale presente nel territorio bresciano.

Se la maggiore incidenza di tumori epatici sia correlata al maggior consumo di alcol della popolazione bresciana.

La tabella che segue (tratta da *L'uso e l'abuso di alcol in Italia* Anno 2006 – ISTAT) propone la graduatoria delle regioni per consumo di alcol quotidiano e nell'anno, dalla quale risulta che la Lombardia si colloca poco sopra la mediana di tutte le regioni.

¹ *Atlante della Mortalità in Lombardia 1989 – 1994 a cura di C. Tasco e C. Zocchetti – Regione Lombardia*

² *Nuovi casi di tumore scoperti ogni anno.*

³ *Chiesa R. et al Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention Vol. 9, 213–216, February 2000; Donato F. et al, A case-control study on family history of liver cancer as a risk factor for hepatocellular carcinoma in North Italy Cancer Causes and Control 10: 417±421, 1999*

⁴ *Epatite e cirrosi: siamo una provincia da record Bresciaoggi 17-09-2007*

Tabella n.3 *Graduatoria per regione delle persone di 11 anni e più che consumano alcol. Anno 2006 (per 100 persone della stessa regione di residenza)*

Regioni e province autonome	Consumo nell'anno	Regioni e province autonome	Consumo giornaliero
Bolzano - Bozen	80,8	Marche	37,0
Emilia-Romagna	76,1	Toscana	36,5
Veneto	75,2	Liguria	35,8
Valle d'Aosta	73,6	Molise	35,3
Marche	73,5	Piemonte	34,6
Toscana	73,3	Emilia-Romagna	34,2
Umbria	71,7	Umbria	33,5
Piemonte	70,8	Veneto	33,4
Lombardia	70,3	Basilicata	32,4
Friuli-Venezia Giulia	70,2	Puglia	30,9
Trento	69,7	Valle d'Aosta	30,8
Liguria	69,4	Lombardia	30,6
ITALIA	68,3	Friuli-Venezia Giulia	29,6
Lazio	66,6	Abruzzo	29,6
Puglia	65,7	ITALIA	29,5
Molise	64,9	Sardegna	26,2
Sardegna	64,4	Campania	25,7
Basilicata	64,3	Trento	25,5
Abruzzo	64,2	Calabria	25,1
Calabria	64,2	Bolzano - Bozen	24,0
Campania	62,1	Lazio	23,6
Sicilia	56,9	Sicilia	17,9

Per quanto riguarda, nello specifico, Brescia è plausibile ritenere che il consumo di alcol sia nel range che si osserva in Lombardia e non sia superiore rispetto a quello che si registra in regioni con caratteristiche socio-demografiche paragonabili come il Trentino, il Veneto o il Friuli. In queste regioni, peraltro, l'incidenza del tumore epatico è molto più bassa che a Brescia.

Oltre a questo dato possono essere presi in considerazione anche altri elementi indiretti per valutare il ruolo dell'alcol. Può essere valutato l'andamento di alcune malattie associate in modo importante, anche se non esclusivo, a questo fattore di rischio come i tumori alcol correlati e la cirrosi epatica.

Le tabelle 3 e 4 confrontano i tassi standardizzati di incidenza di alcuni registri tumori per quanto riguarda i tumori alcol correlati, esofago e bocca, e riporta l'incidenza del tumore epatico e di tutti i tumori.

Si può notare come l'incidenza dei tumori dell'esofago e della bocca sia relativamente alta a Brescia, ma complessivamente sia paragonabile, o anche più bassa, di quella registrata in altre popolazioni della Lombardia, del Veneto e del Friuli-Trento-Bolzano.

L'elevato tasso di questi tumori a Brescia si accompagna a quello per tutti i tumori sia negli uomini che nelle donne e del tumore epatico salvo, per quest'ultimo, nel caso di Napoli.

Meno spiccato è il confronto con Sondrio, in particolare negli uomini che per le patologie considerate e per tutti i tumori presentano un andamento analogo a Brescia.

In generale Brescia si caratterizza per eccessi di rischio di molte sedi tumorali sia negli uomini (rene, laringe, stomaco, pancreas, sistema nervoso, prostata, leucemie e linfomi non Hdgkin), sia nelle donne (tiroide, retto, stomaco, cervello, seno, cervice) nel confronto con i registri del nord Italia.

Nel nord Italia, la situazione che più si avvicina a quella di Brescia è quella di Parma dove i tumori epatici nelle sole donne sono più alti che a Brescia e simile è l'andamento del tumore dell'esofago e della bocca.

Per quanto riguarda la cirrosi epatica, la figura seguente confronta i tassi di mortalità anni 2000-2002 di Brescia, Lombardia e Italia. La tabella 5 rappresenta i tassi di mortalità per cirrosi epatica nelle regioni italiane⁵

⁵ I tassi indicati nella figura 4 e nella tabella non sono direttamente confrontabili in quanto standardizzati su popolazioni diverse.

Figura n. 4 Mortalità per cirrosi Brescia Italia Lombardia (tasso standardizzato popolazione Italia '81)

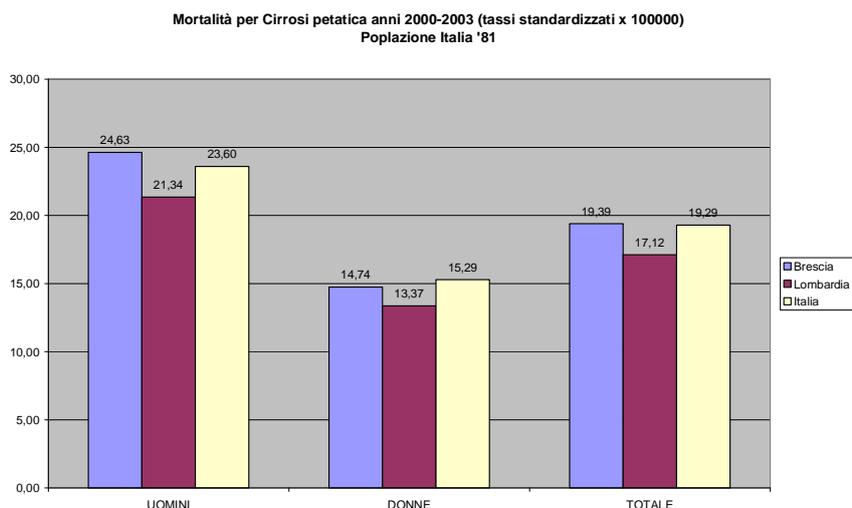


Tabella n. 5 Tassi di mortalità per cirrosi epatica (popolazione standard mondiale)

Regione	Maschi		Femmine		Totali	
	Tasso Std	Errore Std	Tasso Std	Errore Std	Tasso Std	Errore Std
Piemonte	11,277	0,555	5,617	0,371	8,262	0,328
Valdaosta	18,971	4,455	10,209	3,174	14,581	2,723
Lombardia	11,392	0,394	4,818	0,228	7,916	0,222
Trentino A.A.	14,267	1,401	4,945	0,755	9,268	0,772
Veneto	11,598	0,56	5,585	0,36	8,405	0,326
Friuli V.G.	13,893	1,15	4,94	0,617	9,091	0,635
Liguria	12,114	0,969	5,101	0,582	8,373	0,553
Emilia Romagna	7,472	0,453	4,019	0,304	5,628	0,268
Toscana	7,116	0,481	4,481	0,34	5,731	0,291
Umbria	8,666	1,099	2,758	0,514	5,6	0,593
Marche	8,309	0,829	2,553	0,41	5,284	0,453
Lazio	10,69	0,513	4,685	0,292	7,473	0,286
Abruzzi	10,187	0,953	5,017	0,622	7,408	0,557
Molise	14,343	2,379	4,53	1,198	9,186	1,309
Campania	19,968	0,708	11,599	0,472	15,544	0,416
Puglie	13,63	0,661	7,517	0,436	10,311	0,386
Basilicata	15,108	1,752	4,828	0,865	9,614	0,95
Calabria	13,646	0,957	5,004	0,497	9,161	0,53
Sicilia	12,839	0,58	6,28	0,358	9,297	0,332
Sardegna	17,375	1,186	6,183	0,665	11,469	0,664
Italia	11,979	0,161	5,613	0,099	8,591	0,092

La mortalità a Brescia è leggermente superiore ma la differenza non ha la dimensione e l'andamento di quella per tumore epatico (figura 1). Inoltre la regione Lombardia presenta tassi di mortalità per cirrosi inferiori a quelli di molte altre regioni e soprattutto Valdaosta, Trentino, Friuli e Campania.

Anche il Rapporto Standardizzato di Mortalità (SMR) calcolato sulla base degli attesi nella popolazione della Lombardia per cirrosi epatica nell'ASL di Brescia è di 1,06 sia negli uomini che nelle donne mentre quello per i tumori epatici è rispettivamente di 2,01 nei maschi e 2,31 nelle donne (*Atlante di mortalità nei distretti dell'ASL di Brescia anni 1999-2003 – febbraio 2007*). Questo dato sta ad indicare che il rischio relativo di morte per tumore epatico è a Brescia doppio rispetto a quello che si registra in tutta la Lombardia, mentre il rischio di morte per cirrosi è sostanzialmente sovrappone.

Questi elementi inducono a ritenere che il consumo di alcol non sia l'unica, e neppure la principale, causa di un differenziale di incidenza di cancro epatico a Brescia, poiché, se ciò fosse, al pari del tumore al fegato dovrebbe essere parallelamente aumentata l'incidenza dei tumori alcol correlati e della cirrosi, il che non avviene.

Se la maggiore incidenza di tumori epatici sia correlata alla maggior incidenza dell'infezione di virus epatitici nella popolazione bresciana.

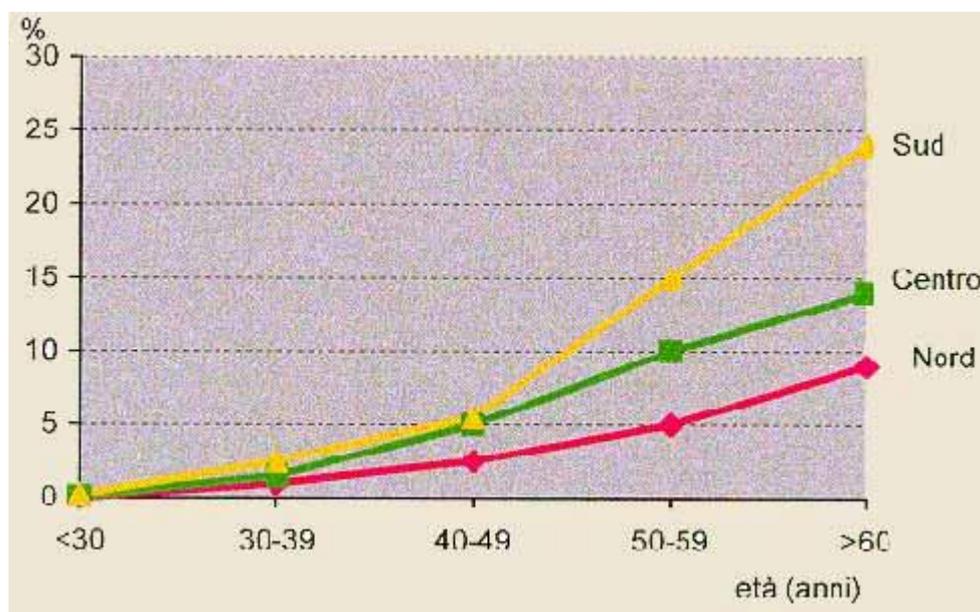
Le tabelle che seguono riportano la prevalenza dell'infezione da virus epatici in alcuni ambiti territoriali reperibili in letteratura.

I dati non sembrano confermare l'ipotesi di alti livelli di prevalenza dell'infezione da virus HCV e HBV.

Va notato ad esempio che anche il confronto con lo studio sui lavoratori Telecom nel Veneto (*Alberti et al. Ann Intern Med. 2002;137:961-964*) non sembra confermare tale ipotesi. Infatti esistono differenze rilevanti nella popolazione in studio, principalmente per quanto riguarda l'età che nei soggetti arruolati nello studio di Brescia sono per il 74% ultrasessantenni. Inoltre questo studio riguarda lavoratori (quindi una popolazione nella quale si manifesta "l'effetto lavoratore sano") o loro parenti in buona salute. Invece, nel caso di Brescia, si tratta di controlli ospedalieri, e quindi non in buona salute e non confrontabile tout-court con la prima.

Si riporta anche di seguito un grafico sulla prevalenza del virus HCV nelle macro aree dell'Italia e per età a conferma della rilevanza della età della popolazione in studio nel determinare le eventuali differenze osservate.

Figura 5 Prevalenza di anti-HCV nella popolazione italiana in relazione all'età e all'area geografica di residenza (Fonte dei dati: SEIEVA)



Analoghe considerazioni possono essere fatte nel confronto con altri studi.

Questi dati proprio perché le differenze o sono poco marcate o non sono rilevate, smentiscono l'ipotesi che la prevalenza del virus HCV sia significativamente elevata.

Viceversa vi sono realtà nelle quali la prevalenza dei virus dell'epatite è molto alta ma non lo è quella del tumore epatico.

Tabella 6 Studi di prevalenza di infezione da HCV

Primo autore	Anno dello studio	Area	Popolazione	Età (anni)	Sesso	N° sogg.	Prev. (%)
Albano	1990	Milano	Popolazione generale	20-29	M F	812	2,9
Campello	94-95	Lombardia	Popolazione generale	2154	M F	2154	3,3
Maggi	96 -97	Como	Popolazione generale	15-65	M F	2403	4,8
Campello	2002	Brescia	Popolazione generale	17-67	M F	2154	3,7
Alberti	2001	Nord-est	Impiegati TELECOM e parenti in buona salute	16-30 31-45 46-60	M F	4820	0.67 1.4 2.4
Donato	1999	Prov.BS	Pazienti ospedalizzati (malattie non epatiche)	40 + (74% >60)	M F	610	4,9
Donato	1999	Prov.BS	Pazienti ospedalizzati (malattie non epatiche)	40 - 75 (79% >60)	M F	446	3,7
Talamini	2001-2002	Prov.PN	Pazienti ospedalizzati (malattie non epatiche)		M F	200	9
Conte	1995-1998	Prov. BG	Donne in gravidanza	31 (media)	F	15250	2.4
Bellentani	1991-1993	Campogalliano (MO), Cormons (GO)	Popolazione generale	12-65	M e F	6917	3.2
Maio	2000	Napoli	Popolazione generale	6+ >60	M e F	488	16,2 42,1
Guadagnino	1997	Sersale (RC)	Popolazione generale	Tutte >40	MF	1352 685	12,6 31

Analoghe considerazioni possono essere fatte per il virus HBV.

Del resto una differenza rilevante nella prevalenza dei virus epatitici nella popolazione generale dovrebbe indicare l'esistenza di gravi carenze nel sistema sanitario e prevenzionistico che non è nei fatti riconosciuto.

Tabella 7 Studi di prevalenza di infezione da HBV

Primo autore	Anno dello studio	Area	Popolazione	Età (anni)	Sesso	N° sogg.	Prev. (%)
Stroffolini	2001	Varie regioni Nord, Centro, Sud e Isole)	Donne in gravidanza	15-45	F	10881	1.04
Donato	1995-2002	Prov.BS	Pazienti ospedalizzati (malattie non epatiche)	40 + (74% >60)	M e F	1031	5.02
Talamini	2001-2002	Prov.PN	Pazienti ospedalizzati (malattie non epatiche)	40+	M e F	200	0
Bellentani	1991-1993	Campogalliano (MO), Cormons (GO)	Popolazione generale	12-65	M e F	6917	1.03
Guadagnino	1996	Sersale (RC)	Popolazione Generale	Tutte	M F	1352	0,8

Il possibile ruolo dell'inquinamento ambientale

La situazione di Napoli e il ruolo dell'inquinamento ambientale

L'incidenza dei tumori rilevata dal registro di Napoli è paragonabile all'incidenza registrata a Brescia.

Una recente studio condotto dall'OMS, Istituto Superiore di Sanità, CNR di Pisa, ARPA Campania, rileva, per quanto riguarda il tumore al fegato, una associazione tra degrado della situazione ambientale valutata soprattutto rispetto alla presenza di discariche e aumento del rischio di tumore al fegato sia negli uomini che nelle donne. Questo aumento di rischio è rilevato dopo correzione per indice di deprivazione. Anche la mortalità per tumori al fegato oltre che per altri tumori, cresce al crescere dell'indice di pressione ambientale calcolato.

Gli autori forniscono la seguente considerazione:

“Per quanto riguarda i tumori del fegato è noto che nell'area in studio vi è un'alta incidenza di carcinomi epatocellulari in relazione ad un'alta incidenza di epatite B e C. E' altresì noto che l'esposizione ad agenti epatotossici o cancerogeni per il fegato può avere effetti particolarmente forti sui soggetti sieropositivi per l'epatite...”

Brescia la situazione ambientale

La provincia di Brescia è un territorio ad altissima industrializzazione prevalentemente con insediamenti diffusi di industria meccanica e siderurgica.

Il lascito dell'attività industriale ha avuto ed ha un impatto ambientale molto rilevante che ora emerge in tutta la sua gravità.

Alcuni elementi inducono a ritenere che l'alta incidenza dei tumori epatici meriti di essere indagata in relazione a questa situazione.

Tumori epatici ed occupazione

Due studi occupazionali condotti a Brescia hanno messo in evidenza il rapporto tra tumore al fegato ed occupazione.

In uno viene ipotizzato il contributo di fattori occupazionali, in particolari solventi organici (*Porru S., Primary Liver Cancer And Occupation In Men: A Case-Control Study In A High-Incidence Area In Northern Italy; Int. J. Cancer: 94, 878–883 (2001)*) Questo studio evidenzia un modesto aumento del rischio (OR 1.4; 95% CI 0.7–3.0, 23 casi, 36 controlli); OR di 2.8 (95% CI 1.0–7.6, 11 casi, 12 controlli) per almeno 20 anni di esposizione e 2.0 (95% CI 0.9–4.1, 21 casi, 28 controlli) per almeno 30 anni dalla prima esposizione a solventi organici. L'aumento risulta indipendente da alcol ed infezioni virali.

Un secondo studio ha riguardato la coorte dei lavoratori dell'industria chimica Caffaro di Brescia che ha causato l'inquinamento di un vasto territorio abitato ed agricolo e la falda acquifera con diossina, PCB ed altri composti cancerogeni.

La mortalità dei lavoratori Caffaro è stata confrontata con quella della popolazione generale della Lombardia. I risultati evidenziano che il rapporto osservato/atteso (O/A) che raggiunge la significatività statistica basato su almeno 2 morti osservate è quello relativo ai tumori primitivi del fegato (13/6,4). Tra gli osservati, 11 e 2 rispettivamente erano operai e impiegati (attesi 5.4 e 1.0).

I morti per cirrosi sono stati 17, rispetto a 11,7 attesi (SMR 1,45; IC 95% 0.9 - 2,3). Per i tumori del fegato, in coloro che avevano lavorato per meno di 10 anni, tra 10 e 20 e oltre 20 anni, i rapporti O/A sono stati 0/0,8; 4/1,7 e 7/2,9.

Presenza di discariche nel territorio e siti inquinati e/o critici

Oltre al sito di rilevanza nazionale “Brescia – Caffaro”, il più critico in termini di impatto ambientale, sono stati censiti in quanto ancora da bonificare circa 120 siti inquinati da bonificare, 33 discariche in esercizio (24 rifiuti inerti, 5 rifiuti non pericolosi e 3 per rifiuti pericolosi), 109 discariche cessate (69 per inerti, 32 rifiuti non pericolosi, 8 rifiuti pericolosi) .

La situazione di inquinamento della falda idrica

La situazione di inquinamento della falda acquifera da metalli pesanti e solventi clorurati è storicamente conosciuta almeno dagli anni '70-80. L'ARPA ha condotto due recenti studi sulla

falda acquifera dalla quale emerge oltre al diffuso inquinamento da nitrati, sono presenti solventi in vaste aree interessate dall'indagine.

Il dato è stato poi particolarmente documentato nel caso del sito Brescia-Caffaro nel quale è stata accertata la presenza di tetracloruro di carbonio e di solventi clorurati diffusa a tutta la falda con livelli particolarmente elevati nella zona del sito inquinato.

Documentazione dell'Arpa di Brescia del 2001 attesta, inoltre, che anche in alcuni pozzi dell'acqua potabile sono presenti tracce di solventi clorurati (soprattutto tetracloruro di carbonio, ma anche triclorometani e tri-tetracloroetilene), in concentrazioni superiori ai limiti del DM 471/99 per l'acqua di falda. Questi composti sono classificati dalla IARC 2A, probabilmente cancerogeni per l'uomo.

La diossina e i PCB

A seguito delle indagini condotte per l'inquinamento dell'industria chimica "Caffaro" è emerso che la popolazione di Brescia presenta livelli particolarmente elevati di diossina e PCB nel sangue.

Questo è l'effetto della contaminazione della catena alimentare da questi composti riconosciuti cancerogeni. In proposito, ed a conferma di questo dato, a fine anno 2007 sono stati riscontrati elevati livelli di diossina nel latte prodotto in allevamenti ubicati nelle vicinanze del capoluogo.

Va poi ricordato che dal 1998 è attivo nel capoluogo un inceneritore che tratta 800.000 tonnellate all'anno di rifiuti, metà solidi urbani e metà di speciali.

In conclusione.

Le affermazioni per le quali l'alta incidenza dei tumori epatici che si registra in provincia di Brescia sia dovuta alla maggiore prevalenza di virus epatitici ed al consumo di alcol non è avvalorata da dati di fatto, mentre la relazione con lo stato di inquinamento del territorio di Brescia è una causa che andrebbe approfondita. Non è giustificato che non vengano condotti studi sul ruolo dell'inquinamento ambientale e sulle interazioni tra gli inquinanti presenti nelle matrici ambientali ed i fattori conosciuti nel causare il tumore epatico.

Dott. Celestino Panizza
Brescia 16-01-2008

Figura 1 : Mortalità per tumore al fegato Brescia, Lombardia, Italia (2000-2002)

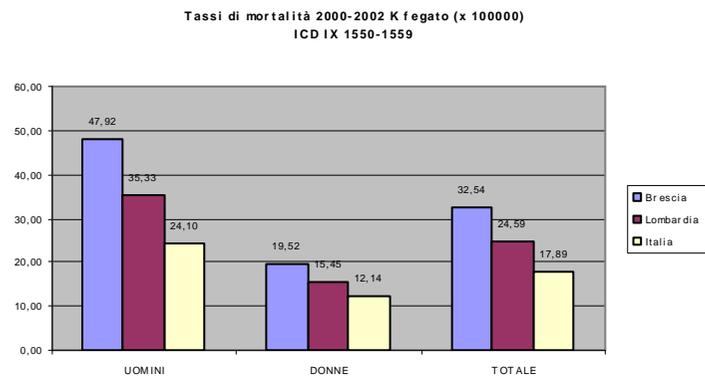


Figura 2: Mappe di mortalità K Fegato 89-96 Maschi e Femmine

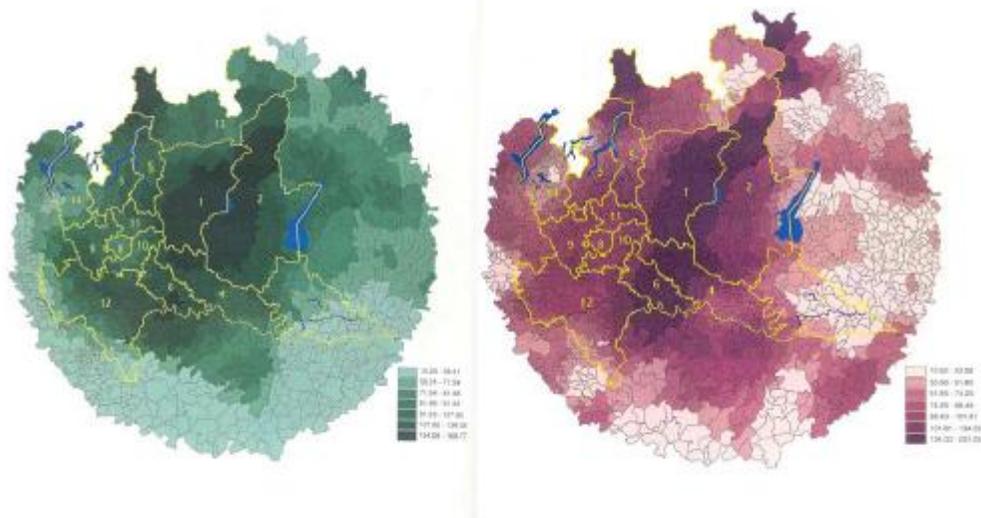


Tabella n. 3 Incidenza per tumori alcuni tumori e tutti i tumori in alcuni registri Tumori in Italia (Tassi standardizzati popolazione Mondiale)

Maschi

ICD10	SEDE	Brescia	Varese	Milano	Mantova	Sondrio	Veneto	F. V. G.,TN, BZ	Ferrara	Modena	Parma	R. Emilia	Torino	Napoli	POOL
		99-01	1998	99-02	99-00	2002	98-99	98-02	98-02	98-02	98-02	98-02	98-01	98-01	
C22	Fegato	29,5	14,9	15,0	11,2	26	18,2	17,9	11,6	10,4	20,0	10,2	13,0	31,6	13,3
C15	Esofago	7,1	4,8	3,7	4,6	6,7	6,6	7,6	4,1	2,1	4,2	2,5	2,9	2,5	3,8
C00- C10	Bocca	9,1	10,2	6,9	5,8	8,8	12,7	12,5	10,6	5,1	8,4	5,4	9,0	5,6	8,3
	Tutte le sedi escl. Cute	399,5	375,2	340,7	318,7	399,8	373,6	390,2	351,1	339,8	348,8	313,5	340,7	312,2	336,4

Tabella n. 4 Incidenza per tumori alcuni tumori e tutti i tumori in alcuni registri Tumori in Italia (Tassi standardizzati popolazione Mondiale)

Femmine

ICD10	SEDE	Brescia	Varese	Milano	Mantova	Sondrio	Veneto	F. V. G.,TN, BZ	Ferrara	Modena	Parma	R. Emilia	Torino	Napoli	POOL
		99-01	1998	99-02	99-00	2002	98-99	98-02	98-02	98-02	98-02	98-02	98-01	98-01	
C22	Fegato	7,4	3,4	3,9	3,3	6,4	4,2	4,0	3,9	4,0	9,0	3,5	3,4	9,2	4,2
C15	Esofago	1,2	0,7	0,9	0,8	4,1	1,3	1,4	0,6	0,6	1,3	0,6	0,8	0,7	0,8
C00-C10	Bocca	2,9	2,7	2,8	1,6	4,1	3	3,6	2,8	2,3	2,5	2,3	3,2	1,9	2,7
	Tutte le sedi escl. Cute	280,6	253,9	257,7	250,7	262,6	252,4	266,7	284,8	269,6	286,3	265,1	251,1	208	251,4