

La Monografia IARC: Il fumo passivo è un cancerogeno del gruppo 1

Annie J SASCO, MD, DrPH^{1,2}

Ruth E LITTLE, ScD¹

**¹ Unit of Epidemiology for Cancer Prevention
International Agency for Research on Cancer**

² Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale

Temi della relazione

- **Lo IARC**
- **Le Monografie IARC sulla la valutazione del rischio cancerogeno per l'essere umano**
- **La Monografia IARC Volume 83 sul fumo passivo**

IARC

International Agency for Research on Cancer

- E' un' agenzia internazionale specializzata nella ricerca sul cancro
- Fa parte dell'Organizzazione Mondiale della Sanità
- E' stata fondata nel 1965
- Ne sono membri 15 Stati
- E' composta attualmente da:
 - 15 Research Units
 - 4 Research Groups
 - 3 Research Services
 - 4 Administration and Finance Services

Un Impegno Internazionale per Combattere il Cancro

 1965

Australia

 1965

Germany

 1965

Italy

 1965

UK

 1965

USA

 1967

Netherlands

 1970

Belgium

 1965

France



Lyon

 1972

Japan

 1979

Sweden

 1982

Canada

 1986

Finland

 1987

Norway

 1990

Denmark

 1990

Switzerland

La missione dello IARC

Studiare il Cancro per controllare il Cancro

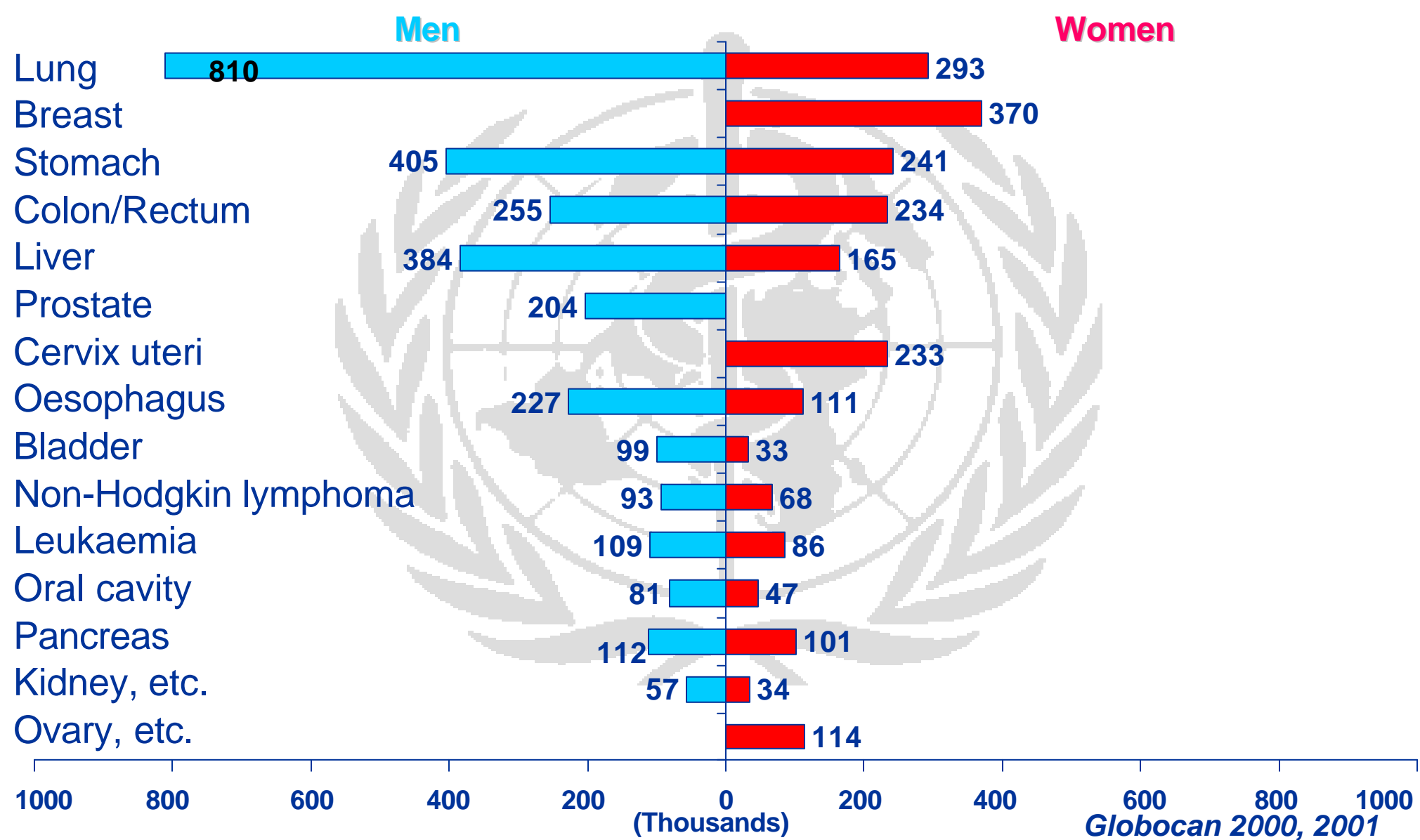
- **Monitorare il cancro a livello globale**
 - **incidenza**
 - **mortalità**
 - **prevalenza**
 - **sopravvivenza**
 - **Identificare le cause di cancro**
 - **Chiarire I meccanismi della cancerogenesi**
 - **Sviluppare strategie scientifiche per il controllo del cancro**
- 

Le dimensioni del problema cancro nel mondo

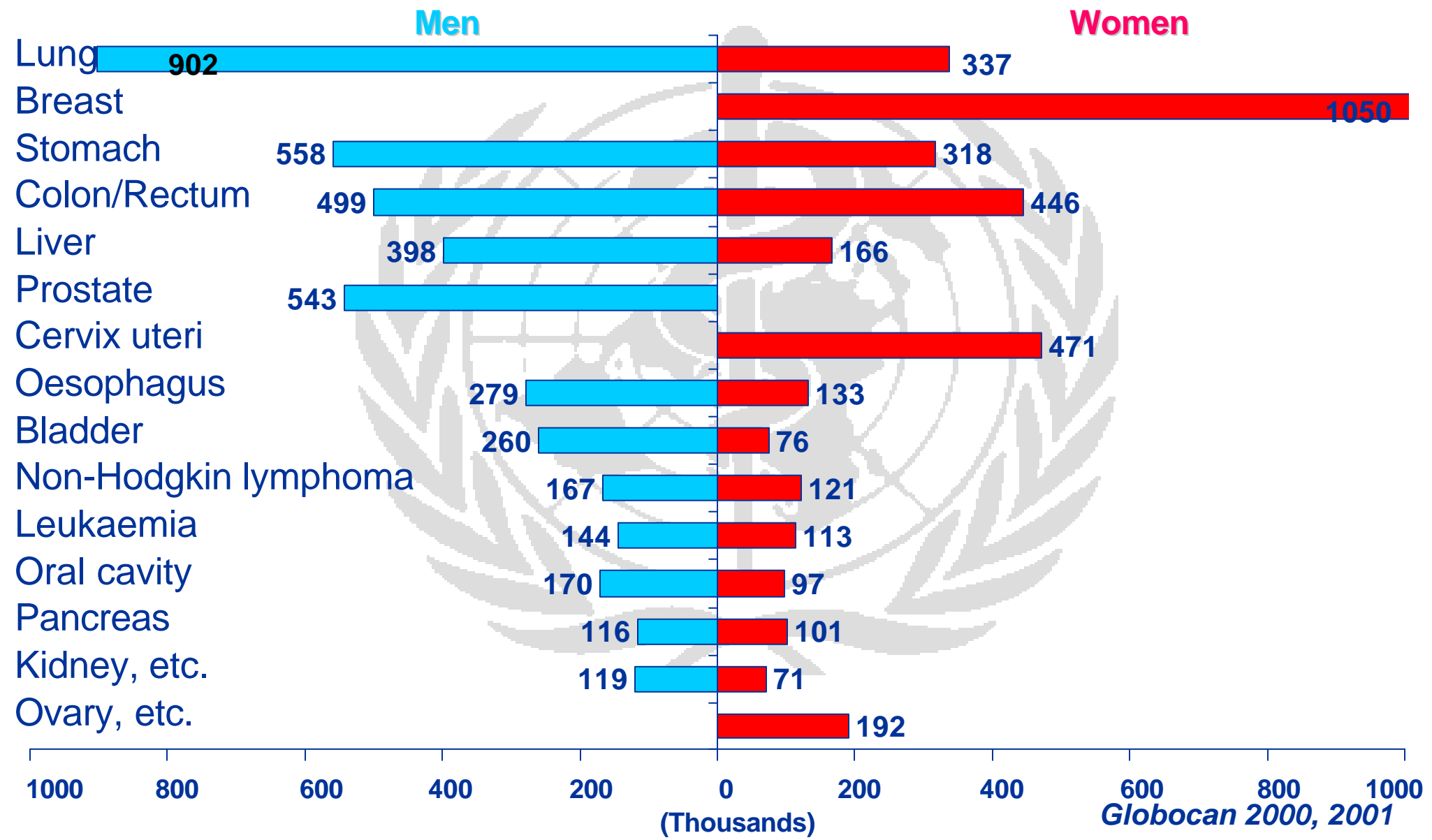
- **10 milioni di nuovi casi di cancro**
 - **4.7 nella donna**
 - **5.3 nell'uomo**
- **6 milioni di morti per cancro**
 - **2.7 nella donna**
 - **3.5 nell'uomo**

Parkin, 2001

Le dimensioni del Cancro - Mortalità



Le dimensioni del Cancro - Incidenza



Come si identificano i Fattori di Rischio di Cancro Come associare Causa e Malattia

- **Stabilire l'associazione tra esposizione e malattia**
 - **studi nell'essere umano**
 - ↳ epidemiologici
 - ↳ clinici
 - ↳ altri (ecologici, ...)
 - **studi sperimentali**
 - **altri studi (meccanismi di cancerogenesi)**
- **Le monografie IARC sulla valutazione della cancerogenità nell'essere umano**

Le principali cause di cancro

- **Cause principali**
 - tabacco
 - infezioni croniche
 - alimentazione
 - **Altre cause**
 - Esposizioni occupazionali e ambientali
 - **Radiazioni**
 - radiazioni ionizzanti
 - irradiazione solare
 - **Suscettibilità genetica**
 - **Interazioni geni-ambiente**
- 

Le Monografie IARC sulla valutazione del rischio cancerogeno per l'essere umano

- **Sono nate nel 1969 presso lo IARC. Sotto la guida del Dr. Lorenzo Tomatis con un finanziamento del National Cancer Institute (United States of America) e della Commissione Europea**
- **Obiettivo: preparare, con l'aiuto di gruppi di lavoro internazionali di esperti, e pubblicare sotto forma di monografie:**
 - **Revisioni critiche della letteratura scientifica**
 - **Valutazione dell'evidenza della cancerogenicità di una vasta gamma di esposizioni per l'essere umano**

Le Monografie

- rappresentano il **primo stadio** nella valutazione del rischio cancerogeno
- Prevedono l'esame di tutte le informazioni necessarie per valutare la "forza" dell'evidenza disponibile che un certo tipo di esposizione può influenzare l'incidenza di tumori nell'essere umano
- Possono includere valutazioni quantitative dei dati epidemiologici, ma non estrapolazioni che vadano oltre i dati
- Non includono estrapolazioni quantitative dei dati sperimentali riguardo l'essere umano
- Non includono raccomandazioni riguardo leggi o regolamenti, che sono responsabilità dei singoli governi e/o di altre organizzazioni internazionali

SELEZIONE DELLE SOSTANZE¹ PER LE MONOGRAFIE

- Le Sostanze vengono selezionate sulla base di due criteri principali:
 - (a) Evidenza di esposizione umana
 - (b) Evidenza o sospetto di cancerogenicità

¹ “Sostanza” include singoli composti chimici, gruppi di composti chimici correlati, agenti fisici (radiazioni) e agenti biologici (virus), oppure combinazioni di questi fattori; può anche includere sostanze chimiche analoghe e composti simili ai potenziali cancerogeni in esame.

COMPITI DEL GRUPPO DI LAVORO DI ESPERTI

- **Accertare che tutti i dati rilevanti siano stati raccolti**
- **Selezionare i dati appropriati per la valutazione sulla base del merito scientifico**
- **Preparare sintesi accurate dei dati in modo che il lettore possa seguire il percorso seguito dal Gruppo di Lavoro**
- **Valutare i risultati degli studi epidemiologici e sperimentali sul cancro**
- **Valutare i dati utili ad approfondire le conoscenze sul meccanismo d'azione**
- **Esprimere una valutazione complessiva della cancerogenicità dell'esposizione umana**

SINTESI DEI DATI RILEVANTI PER LA VALUTAZIONE DI CANCEROGENICITA'

- **Informazioni sul tipo di esposizione**
- **Segnalazioni sulla cancerogenità per gli esseri umani**
 - Risultati degli studi epidemiologici
 - Se possibile “case studies” e studi ecologici
- **Segnalazioni sulla cancerogenità negli animali da esperimento**
- **Altri dati rilevanti alla valutazione della cancerogenicità e ai suoi meccanismi**

Altri dati rilevanti alla valutazione della cancerogenicità e ai suoi meccanismi

- i. Evidenza di genotossicità (alterazioni strutturali a livello genetico): per esempio, considerazioni su struttura/attività, formazione di addotti, mutagenicità (effetti su geni specifici), mutazioni cromosomiche/aneuploidia**
- ii. Evidenza di effetti sull'espressione di geni rilevanti (alterazioni funzionali a livello intracellulare): per esempio, alterazioni nella struttura o quantità dei prodotti di un proto-oncogene o di un "tumor-suppressor gene", alterazioni a livello metabolico di attivazione/inattivazione/DNA repair.**
- iii. Evidenza di effetti rilevanti del comportamento cellulare (alterazioni morfologiche o di comportamento a livello cellulare o tissutale; per esempio, induzione della mitogenesi, proliferazione cellulare compensatoria, preneoplasia and iperplasia, sopravvivenza delle cellule premaligne o maligne (immortalizzazione, immunosoppressione), effetti sul potenziale metastatico.**
- iv. Evidenza, dai rapporti dose/tempo dell'effetto cancerogeno e delle interazioni tra sostanze: per esempio, stadio precoce/avanzato, come suggerito dagli studi epidemiologici; iniziazione/ promozione/ progressione /trasformazione maligna, come definito negli esperimenti di cancerogenesi sperimentale; tossicocinetica.**

Cancerogenesi nell'essere umano

Evidenza sufficiente di cancerogenicità

Il Gruppo di Lavoro ritiene che è stata stabilita una relazione causale tra l'esposizione alla sostanza, al complesso di sostanze, o le circostanze relative all'esposizione e il cancro per l'essere umano. Cioè, è stata osservata una relazione positiva tra l'esposizione e il cancro in studi in cui il caso, fonti di errore o fattori di confusione sono stati esclusi oltre ogni ragionevole dubbio.

Cancerogenesi nell'animale da esperimento

Evidenza limitata di cancerogenicità

I dati suggeriscono un effetto cancerogeno ma sono limitati per procedere a una valutazione definitiva perchè, ad esempio (a) l'evidenza di cancerogenicità è limitata ad un singolo esperimento; (b) ci sono dubbi non risolti sull'adeguatezza del disegno sperimentale, del modo con cui è stato effettuato, o nell'interpretazione dello studio; (c) la sostanza o l'insieme degli agenti aumenta solo l'incidenza di tumori benigni o lesioni di potenziale neoplastico dubbio, o di certe neoplasie che si manifestano spontaneamente con alta incidenza in particolari ceppi di animali da laboratorio.

VALUTAZIONE COMPLESSIVA

GRUPPO 1 – L'agente (o la miscela) è cancerogeno per l'essere umano. Le circostanze dell'esposizione comprendono esposizioni che sono cancerogene per l'essere umano.

Questa categoria si usa quando c'è *sufficiente evidenza* di cancerogenicità negli esseri umani. Eccezionalmente, un agente (miscela) può essere inserito in questa categoria quando l'evidenza di cancerogenicità per l'essere umano è meno che sufficiente, ma c'è *sufficiente evidenza* di cancerogenicità nell'animale da esperimento e forte evidenza che l'esposizione umana all'agente (miscela) agisca attraverso un rilevante meccanismo di cancerogenicità.

Sintesi dell'evidenza richiesta per la classificazione

GRUPPO 1- CANCEROGENO PER L'ESSERE UMANO

Evidenza sufficiente per l'essere umano

GRUPPO 2A – PROBABILMENTE CANCEROGENO PER L'ESSERE UMANO

Evidenza limitata in campo umano e sufficiente nell'animale

GRUPPO 2B – POSSIBILMENTE CANCEROGENO PER L'ESSERE UMANO

Evidenza limitata in campo umano, meno che sufficiente nell'animale o evidenza umana inadeguata, evidenza sufficiente nell'animale o evidenza umana inadeguata o limitata evidenza nell'animale, con altri dati a supporto importanti

GRUPPO 3 - NON CLASSIFICABILE

Evidenza inadeguata in campo umano e meno che sufficiente nell'animale

GRUPPO 4 –PROBABILMENTE NON CANCEROGENO PER L'ESSERE UMANO

Classificazioni

Gruppo		Numero^a
1	: Cancerogeno per l'essere umano	88
2A	: Probabilmente cancerogeno per l'essere umano	64
2B	: Possibilmente cancerogeno per l'essere umano	236
3	: Non classificabile per la cancerogenicità per l'essere umano	496
4	: Probabilmente non cancerogeno per l'essere umano	1
Totale		885

^aNumero di agenti/esposizioni classificate nelle Monografie IARC Vol. 1-82 (1972-2002).



**La Monografia IARC
sul fumo passivo**

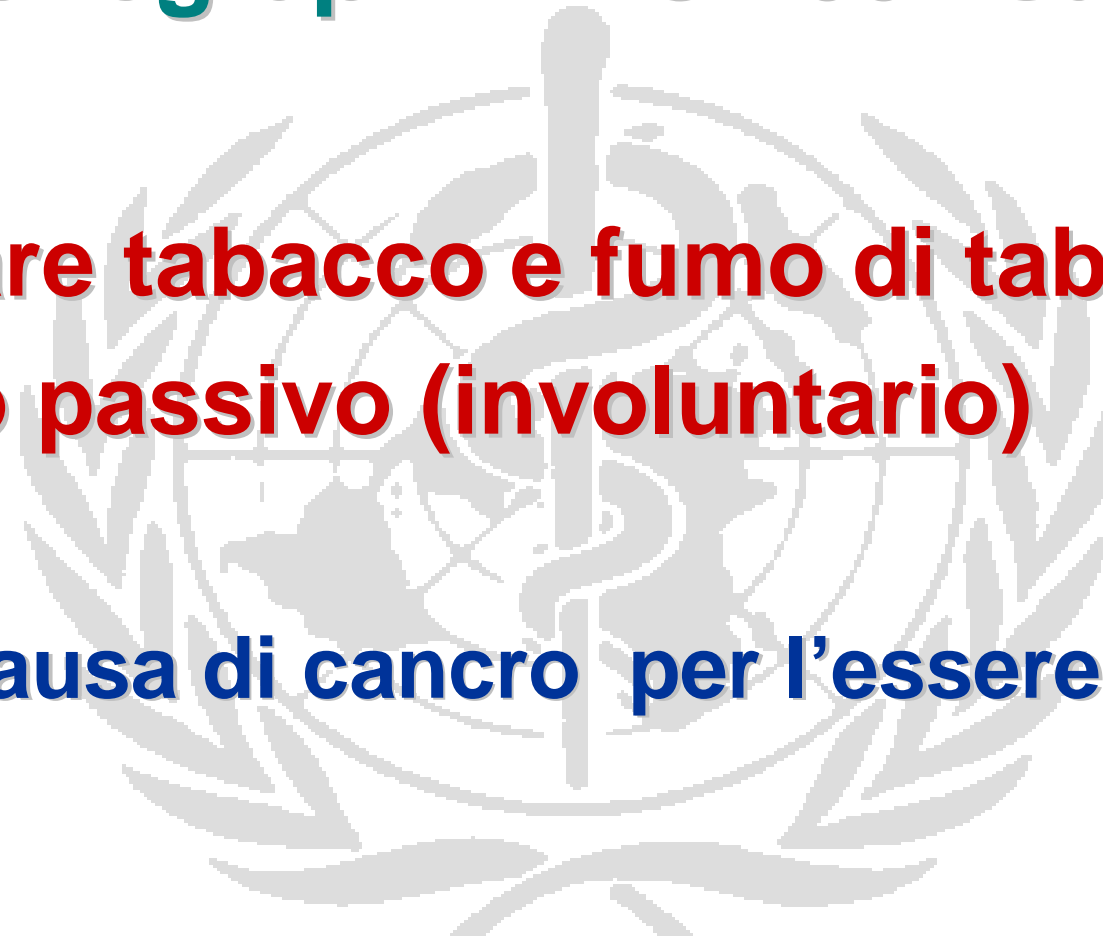
Volume 83

2002

La Monograph IARC 2002 sul fumo

- **Fumare tabacco e fumo di tabacco**
- **Fumo passivo (involuntario)**

Come causa di cancro per l'essere umano



La valutazione del fumo attivo

Confirmata la Monografia 1986 che il fumo è causa di numerosi tipi di cancro per l'essere umano

- * Polmone
- * Bocca, faringe
- * Pancreas
- * Vescica
- * Laringe, esofago
- * Pelvi renale

Identificati nuovi tipi di cancro fumo-correlato

- * Stomaco
- * Fegato
- * Cervice uterina
- * Rene
- * Leucemia mieloide

- **Il rischio di cancro aumenta con la dose e la durata del fumo nel tempo**
- **Il rischio si estende al fumo di pipa, sigaro e bidis**
- **Altre malattie non-neoplastiche sono associate al fumo attivo**

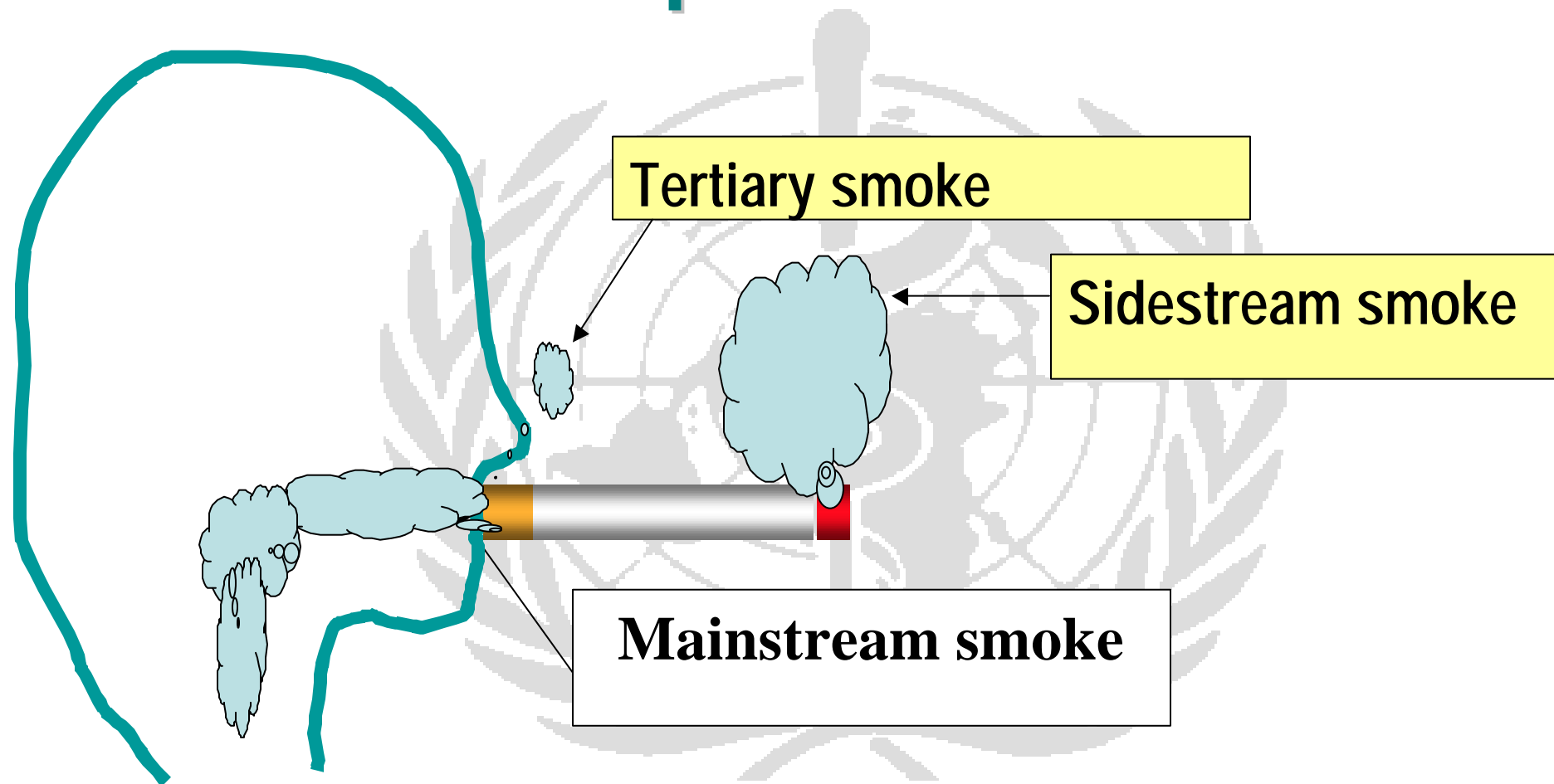
Complessivamente, la metà dei fumatori muore a causa di una malattia legata al fumo

La valutazione del fumo passivo (involontario)

Come fumo passivo (involontario) si intende l'esposizione involontaria dei non-fumatori al fumo ambientale di tabacco composto da

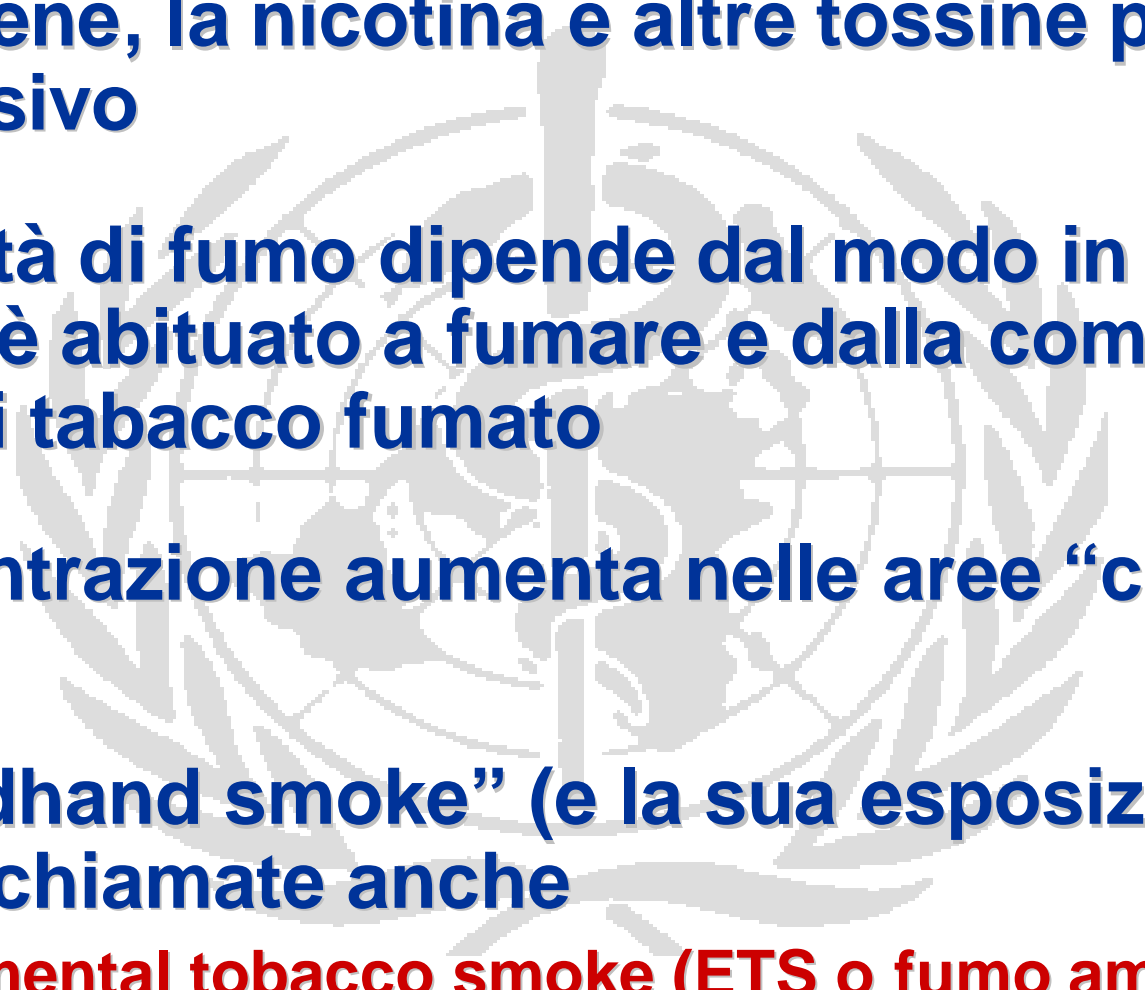
- **Fumo esalato dal fumatore (tertiary smoke)**
- **“Sidestream smoke” prodotto dalla combustione spontanea della sigaretta (nel posacenere, tra le dita del fumatore)**
- **Diluito con l'aria**

Tipi di fumo



Il fumo passivo contiene

- **Cancerogeni:**
 - benzene
 - 1,3-butadiene
 - benzo[a]pyrene
 - 4-(methylnitrosamino)1-(3-pyridyl)-1-butanone
 - e molti altri
 - **Nicotina**
 - **Altre sostanze tossiche**
- 

- 
- **I non-fumatori inalano queste sostanze cancerogene, la nicotina e altre tossine presenti nel fumo passivo**
 - **La quantità di fumo dipende dal modo in cui il fumatore è abituato a fumare e dalla composizione del tipo di tabacco fumato**
 - **La concentrazione aumenta nelle aree “confinata” (indoor)**
 - **Il “secondhand smoke” (e la sua esposizione) vengono chiamate anche**
 - **Environmental tobacco smoke (ETS o fumo ambientale)**
 - **Passive smoking (fumo passivo)**
 - **Involuntary smoking (fumo involontario)**

Valutazione del rischio di tumore del polmone

Materiali usati dal gruppo di lavoro di esperti

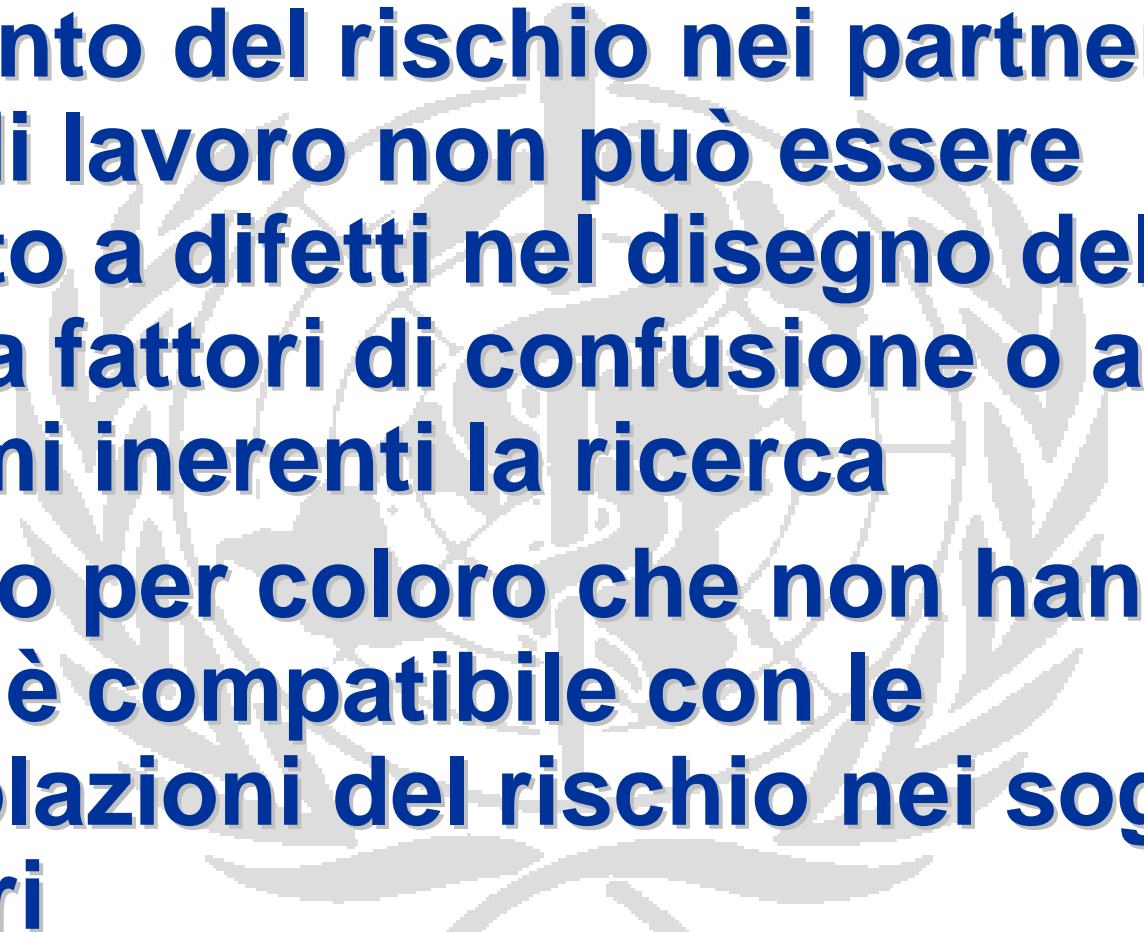
- Sono stati esaminati oltre 50 studi da numerosi paesi su soggetti che non hanno mai fumato, esposti a fumo passivo
la maggior parte di questi studi ha dimostrato un aumento del rischio in particolare per le persone con esposizione elevata
- Gli studi sono stati “unificati” per avere una potenza statistica superiore a quella che può avere un singolo studio

Risultati della valutazione: il rischio di cancro per i fumatori involontari

- **I/le partners** di fumatori che non hanno mai fumato avevano un aumento del rischio di tumore del polmone significativo e consistente se esposti a fumo passivo
- **I mariti** di donne fumatrici dimostravano un aumento del rischio di tumore del polmone del 30%.
- **Le mogli** di uomini fumatori dimostravano un aumento del rischio di tumore del polmone del 20%
- Il rischio aumentava in modo proporzionale all'esposizione.

Il rischio sul posto di lavoro

I soggetti mai fumatori esposti a fumo passivo sul posto di lavoro dimostravano un aumento dal 16% al 19% nel loro rischio di tumore del polmone


- 
- **L'aumento del rischio nei partners e sul posto di lavoro non può essere imputato a difetti nel disegno dello studio, a fattori di confusione o ad altri problemi inerenti la ricerca**
 - **Il rischio per coloro che non hanno mai fumato è compatibile con le estrapolazioni del rischio nei soggetti fumatori**

L'evidenza di un'associazione tra tumore della mammella e fumo passivo è inconsistente

- **2 grandi studi prospettici non hanno trovato associazione**
- **4 studi di dimensioni più ridotte hanno osservato un rischio statisticamente significativo**
- **Non è stato riscontrato un effetto positivo dose-risposta**
- **Il tumore della mammella non ha dimostrato una forte associazione con il fumo attivo**

Anche l'associazione di fumo da parte dei genitori e tumori pediatrici si è dimostrata inconsistente

- **E' stata osservata una modesta associazione tra esposizione a fumo da parte della madre durante la gravidanza e tutti i tumori pediatrici presi nel loro insieme**
- **Nessuna associazione per singoli tipi di tumore**
- **Possibile associazione con linfomi pediatrici e fumo da parte del padre**
- **Non è stato possibile escludere un bias in questi studi**

- 
- **Per I seguenti tipi di cancro I dati sono limitati o discordanti:**
 - **nasofaringe**
 - **cavità nasali**
 - **seni paranasali**
 - **cervice uterina**
 - **tratto gastrointestinale**
 - **la combinazione di tutti I tipi di tumore sovra riportati**
 - **E' inoltre improbabile che il fumo passivo sia responsabile di tumori che non sono associati con il fumo attivo**

Studi sul fumo passivo nell'animale da esperimento

Specie	Esposizione	Rischio
Topo	Miscela (inalata)	- tumori del polmone
	Mainstream condensato	- tumori della pelle
	Sidestream condensate (topical)	- tumori della pelle
Ratto	Sidestream condensato (impiantato nei polmoni)	- tumor del polmone
Pet dogs	Fumo in appartamento	- tumori del polmone - tumori seno-nasali

Altre patologie non tumorali dimostrate nei soggetti non-fumatori esposti a fumo passivo

- **Rischio di caronaropatie - 25-30%**
- **Rischio di patologie respiratorie croniche -**
- **Possibile associazione con basso peso alla nascita**

**La cotinina è il biomarker più
utilizzato per valutare un'esposizione
recente al fumo passivo**

- **Lunga emivita**
- **Altamente specifica per il fumo passivo**
- **Tecniche sensibili per la quantificazione**
- **Nei fumatori passivi si riscontrano livelli di cotinina misurabili**

Altri marcatori biologici

- **Concentrazioni di addotti alle macromolecole:**
 - adducts all'emoglobina delle amine aromatiche
 - addotti all'albumina degli idrocarburi policiclici aromaticisono più elevati nei fumatori involontari e nei bambini di madri fumatrici che non nei soggetti non esposti al fumo passivo
- **Metaboliti urinari dei cancerogeni tabacco-specifici** il [4-(methylnitrosamino) 1-(3-pyridyl)-1-butanone] è stabilmente elevato nei fumatori involontari
- **Uptake del 4-(methylnitrosamino)1-(3-pyridyl)-1-butanone**, cancerogeno per il polmone nei roditori, è considerato nei non-fumatori un candidato per l'associazione tra esposizione a fumo passivo e tumore del polmone
- **Correlazione della mutagenicità delle urine con le concentrazioni di cotinina urinaria**
- **Biopsie dei tumori del polmone provenienti da soggetti non-fumatori esposti al fumo di tabacco contengono mutazioni TP53 e KRAS simili a quelle trovate nei tumori dei fumatori attivi**

Conclusioni della Monografia IARC¹

- C'è evidenza **sufficiente** nell'essere umano per concludere che il fumo involontario è causa di tumore del polmone per l'essere umano
- C'è evidenza **limitata** nell'animale da esperimento per la cancerogenicità delle miscele di mainstream e sidestream tobacco smoke
- C'è evidenza **sufficiente** nell'animale da esperimento per la cancerogenicità del condensato del sidestream smoke

¹ Estratto dalla Sezione 5.5 della Monografia



Valutazione complessiva¹

**Il fumo passivo (involontario) è
cancerogeno per l'essere umano**

¹ Estratto dalla Sezione 5.5 della Monografia