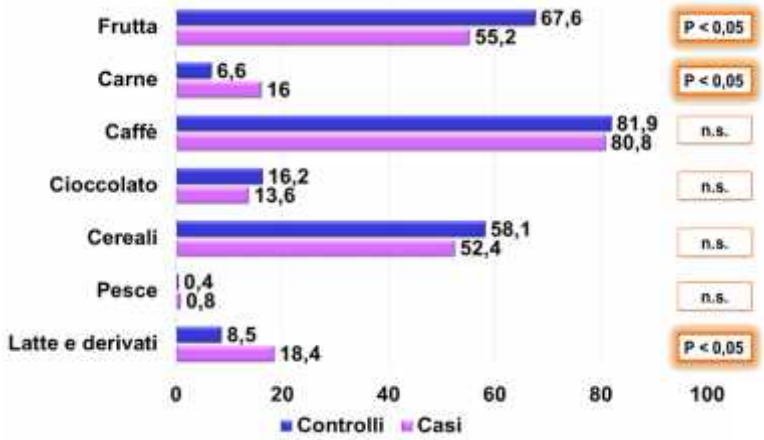
ESPOSIZIONE AD INTERFERENTI ENDOCRINI, QUALITÀ SEMINALE E ABITUDINI ALIMENTARI IN PAZIENTI AFFETTI DA TUMORE TESTICOLARE

Pallotti F., Cargnelutti F., Marasco M., Faja F., Lombardo F., Lenzi A., Paoli D
Laboratorio di Seminologia- Banca del Seme " Loredana Gandini" – Dipartimento di Medicina Sperimentale Università "La Sapienza" Roma.

Il tumore testicolare (TT) rappresenta la patologia neoplastica più frequente nella popolazione maschile di età 15-40 anni. Negli ultimi anni, anche in Italia, come in molti altri Paesi occidentali si è registrato un incremento dell'incidenza: i tassi di incidenza standardizzati sono passati da una media di 3,7 casi/anno ogni 100,000 abitanti nel periodo 1993-1995, a 5,2 nel biennio 2003-2005, pari a un aumento del 40,5% (AIRTUM). Le ragioni sono poco note e molti dei fattori di rischio identificati sono tuttora oggetto di discussione. Oltre ai fattori predisponenti noti, quali criptorchidismo, tumore testicolare controlaterale e familiarità, molti studi epidemiologici hanno evidenziato una possibile influenza della dieta e degli ormoni (endogeni ed esogeni), correlata a composti inquinanti ed, in particolare, quelli classificati come Interferenti Endocrini (IE). Tali composti chimici sono dotati di azione estrogenica o anti androgenica come i composti organoclorurati (OC). Recentemente l'International Agency for Research on Cancer (IARC) ha inserito i PCB diossina-simili, una classe di OC, nel Gruppo 1 di cancerogeni per l'uomo anche sulla base di forti evidenze del meccanismo di carcinogenesi mediato dall' Aryl hydrocarbon receptor (AhR). I PCB sono un vasto gruppo di composti lipofilici a lunga emivita ed estremamente persistenti nell'ambiente, molto utilizzati in passato nelle lavorazioni industriali. Diversi alimenti, in particolare latte e formaggi, possono contenere quantità rilevabili di PCB, oltre ad ormoni endogeni come estrogeni e progesterone. Alcuni studi hanno valutato l'associazione tra presenza di organoclorurati nel siero e rischio di tumore testicolare. Sulla base delle recenti evidenze epidemiologiche, abbiamo eseguito uno studio caso-controllo per valutare il ruolo di possibili esposizioni alimentari ed ambientali ad IE nell'insorgenza del TC. A tal fine sono stati reclutati 122 pazienti (29,6 ± 5,9 anni) affetti da neoplasia testicolare, rivoltisi al Laboratorio di Seminologia - Banca del Seme "*Loredana Gandini*" del Policlinico Umberto I per effettuare la crioconservazione del seme prima di ogni terapia antineoplastica, e 112 controlli sani (30,8 ± 6,6 anni), afferenti al nostro Dipartimento per effettuare visite andrologiche preconcezionali. Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad una intervista anamnestica per la valutazione di fattori di rischio di neoplasia testicolare, all'esame obiettivo con misurazione e ad un questionario per la identificazione delle abitudini alimentari. Infine, ogni paziente ha effettuato l'esame del liquido seminale ed un prelievo di sangue per il dosaggio degli interferenti endocrini (PCB 31, 28, 52, 77, 153, 126, 180, 169 e 170, HCB). Nessuna differenza significativa tra casi e controlli è stata riscontrata per età, BMI e variabili anamnestiche quali parto pre-termine, peso alla nascita, allattamento materno, abitudine tabagica. E' stata rilevata una maggiore incidenza di criptorchidismo nei casi rispetto ai controlli (18,3% vs 4,5% rispettivamente; p=0.016). L'analisi dei questionari alimentari ha evidenziato una associazione significativa tra neoplasia testicolare ed elevato consumo di latte e derivati (p = 0.036; OR 2.4; 95% CI, 1.1–5.4) e di carne (p = 0.039; OR 2.63; 95% CI, 1.1–6.5). Un ruolo protettivo sembra essere, invece, associato al consumo frequente di frutta (p = 0.05; OR 0,59; 95% CI, 0.4–1.0). Nessuna significatività è stata rincontrata per gli altri alimenti considerati. Per quanto riguarda la concentrazione di OC nel siero di sangue abbiamo rilevato PCB in 16 pazienti con neoplasia testicolare (12.8 %) , mentre nessun campione dei controlli aveva livelli dosabili(Test di Fisher: $p < 0.001$). HCB era presente solo in 5 casi e 1

controllo (4.0 %vs 0.9 %; p = 0.22). Considerando la totalità degli OC abbiamo rilevato un incrementato rischio di tumore testicolare nei casi rispetto ai controlli (14.4 % vs 1.0 % ; p < 0.001). Per quanto riguarda i parametri seminali, i pazienti affetti da neoplasia testicolare risultavano avere caratteristiche seminale significativamente peggiori rispetto ai controlli (Tab. 1). Al fine di valutare l'attività spermatogenetica dei 122 pazienti affetti da neoplasia in funzione dell'esposizione a PCB/HCB abbiamo suddiviso i pazienti esposti e quelli non esposti in 2 sottogruppi: concentrazione nemaspermica totale < 39 x 10^6 e ≥ 39 x 10^6. Abbiamo rilevato una maggiore percentuale (pari al 50%) di pazienti con alterata spermatogenesi tra quelli con livelli dosabili di IE e una percentuale più bassa (25.7%) tra i pazienti con livelli non dosabili (p = 0.03). In conclusione il nostro studio ha confermato e identificato diversi fattori di rischio della neoplasia testicolare: patologie riproduttive, in particolare criptorchidismo; consumo di latte e i suoi derivati, maggiori fonti di bioaccumulo di sostanze inquinanti lipofiliche quali OC. Per quanto riguarda la qualità seminale abbiamo rilevato una maggiore percentuale di pazienti con bassa concentrazione nemaspermica /eiaculato tra quei pazienti affetti da Tumore testicolare con valori dosabili di PCBs evidenziando l'influenza di tali composti con l'asse ormonale e con la sfera riproduttiva. Tali risultati indicano la necessità di una migliore conoscenza della relazione tra qualità seminale, ambiente ed insorgenza di neoplasia.



Tab. 1 – Percentuale di pz che riferiscono elevato consumo (almeno 1 volta/die) degli alimenti considerati.

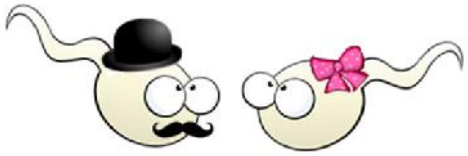
	N° pazienti	Concentrazione nemaspermica (x10^6)	Motilità Progressiva (%)	Forme atipiche (%)
TT	**122**	**119.3 ± 119.8**	**36.5 ± 16.4**	**77.1 ± 10.4**
Controlli	**112**	**243.2 ± 194.5**	**46.7 ± 13.0**	**72.7 ± 8.0**
p value	**/**	**<0.001**	**<0.001**	**<0.001**

Tab. 2 – Media ± DS dei parametri seminali dei pazienti affetti da neoplasia testicolare e dei controlli

BIBLIOGRAFIA

- Biggs ML et al. Serum organochlorine pesticide residues and risk of testicular germ cell carcinoma: a population-based case-control study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2008 ;17(8):2012-8.
- Giannandrea F et al. Effect of endogenous and exogenous hormones on testicular cancer: the epidemiological evidence Int J Dev Biol. 2013;57(2-4):255-63.
- Olesen IA et al. Environment, testicular dysgenesis and carcinoma in situ testis. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2007 Sep;21(3):462-78. Review.
- Purdue MP et al. Prediagnostic serum concentrations of organochlorine compounds and risk of testicular germ cell tumors. Environ Health Perspect. 2009; 117:1514–1519

SAPIENZA
UNIVERSITÀ DI ROMA
LABORATORIO DI SEMINOLOGIA – BANCA DEL SEME
"LOREDANA GANDINI"



Società Italiana Endocrinologia

I Meeting Club SIE Endocrinologia Ambientale

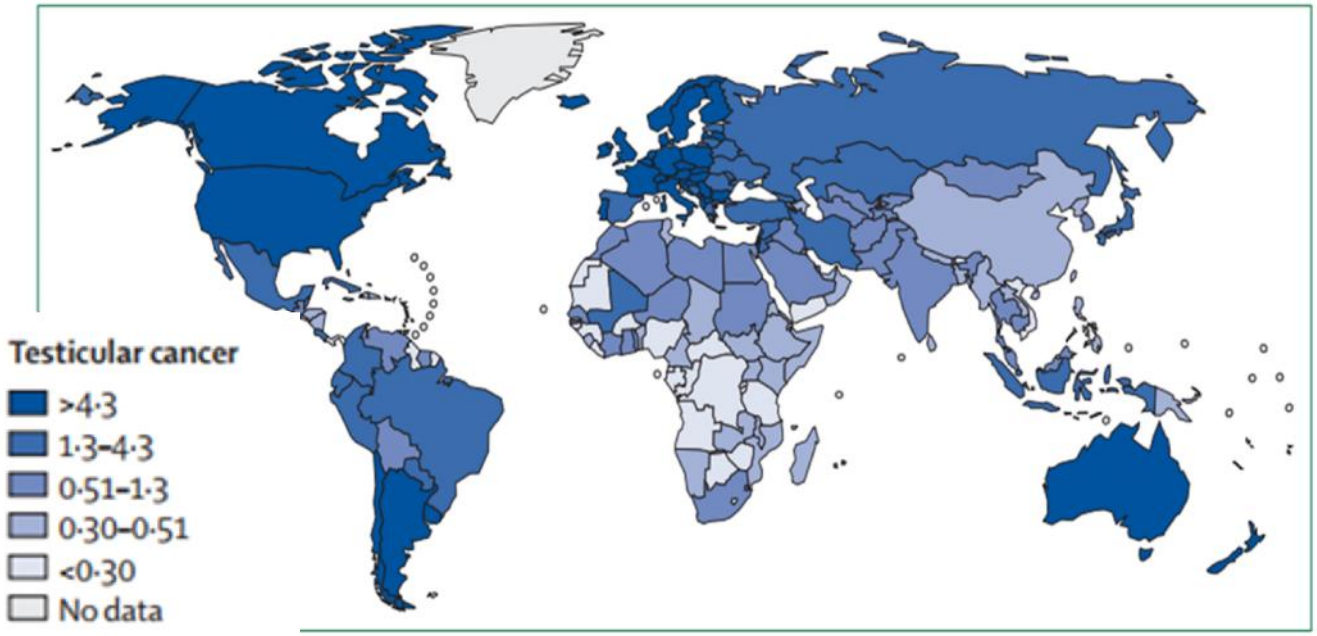
ESPOSIZIONE AD INTERFERENTI ENDOCRINI, QUALITA' SEMINALE ED ABITUDINI ALIMENTARI IN PAZIENTI AFFETTI DA TUMORE TESTICOLARE

Francesco Pallotti
Francesco Cargnelutti
Marco Marasco
Fabiana Faja
Francesco Lombardo
Andrea Lenzi
Donatella Paoli

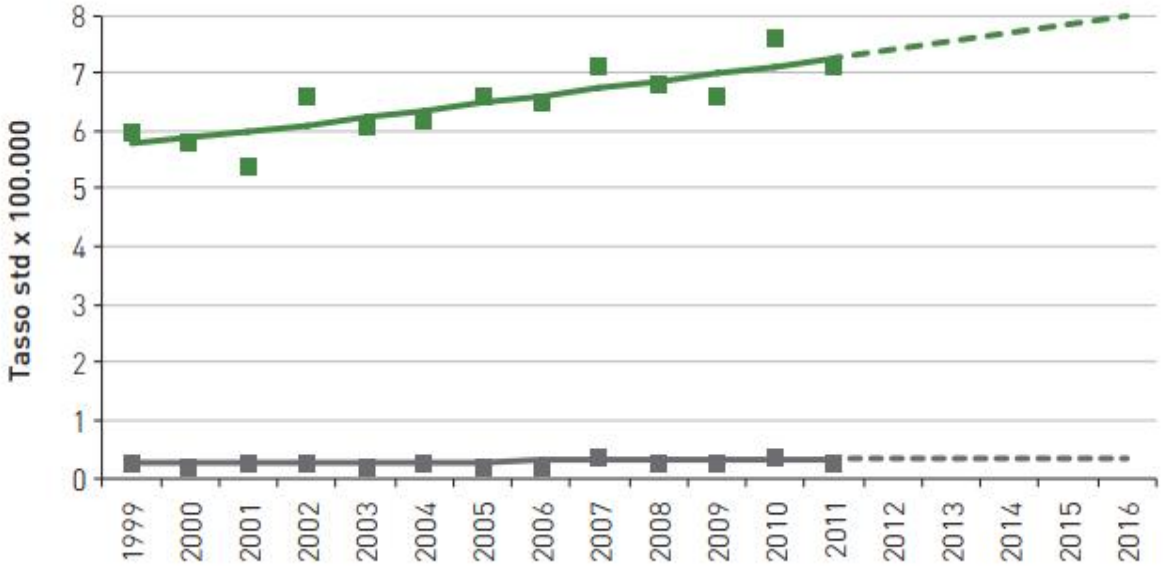
Roma, 19 giugno 2017

Neoplasia più frequente negli uomini tra i 15 ed i 39 anni

A livello mondiale negli ultimi anni si è assistito ad un incremento di incidenza del tumore testicolare



Rajpert-De Meytz E. et al, Lancet 2016

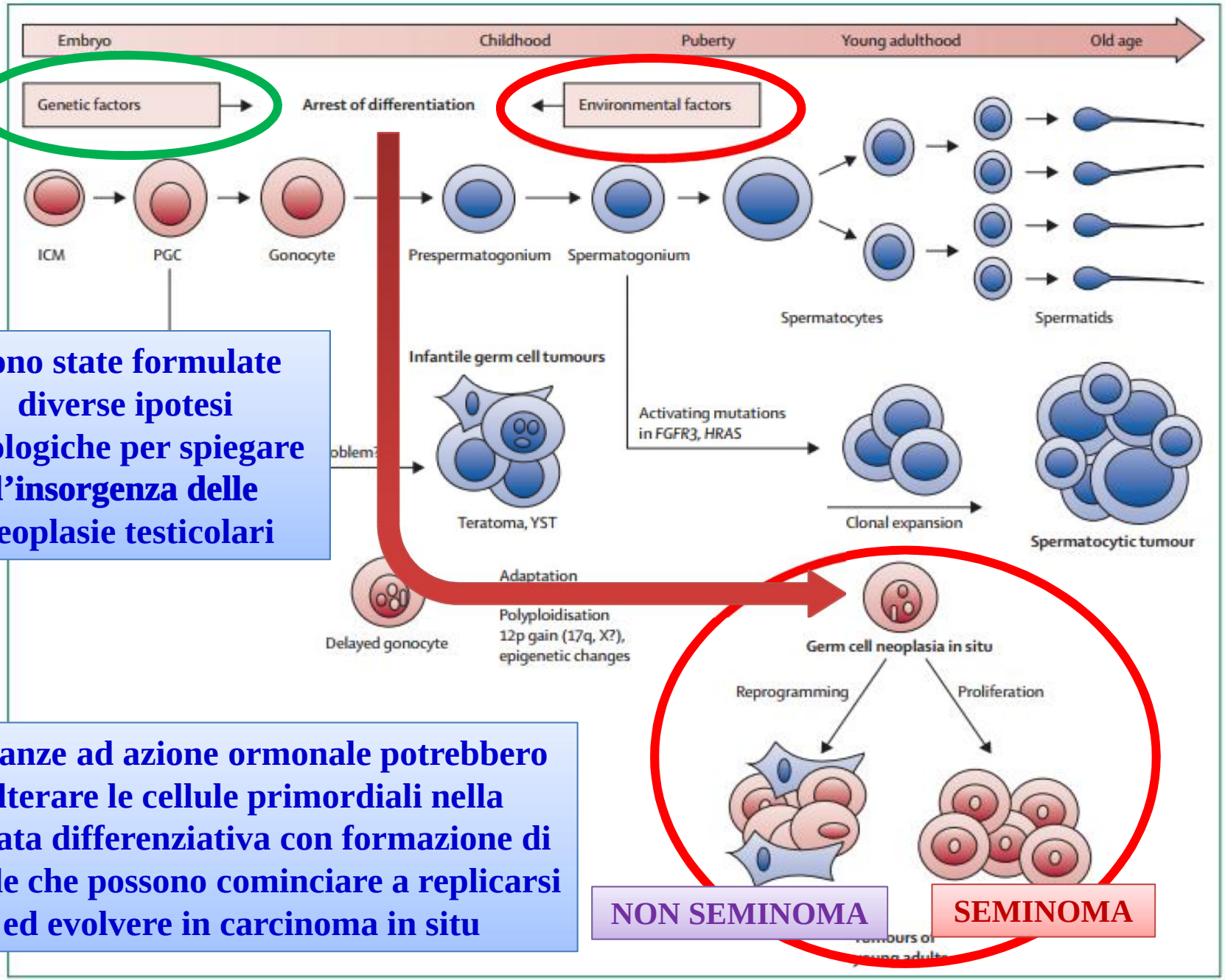


AIRTUM – I numeri del cancro in Italia 2016

Attualmente in Italia sono previsti circa 6-7 casi ogni 100.000 ab

Nel 2016 sono stati stimati circa 2500 nuovi casi

AIRTUM Associazione Italiana Registri Tumori

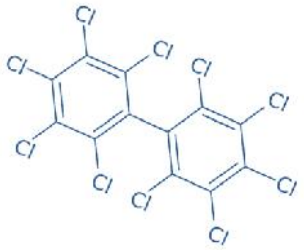


Sono state formulate diverse ipotesi eziologiche per spiegare l'insorgenza delle neoplasie testicolari

Sostanze ad azione ormonale potrebbero alterare le cellule primordiali nella cascata differenziativa con formazione di cellule che possono cominciare a replicarsi ed evolvere in carcinoma in situ

Modificato da: Rajpert-De Meytz E. et al, Lancet 2016

Policlorobifenili (PCB)



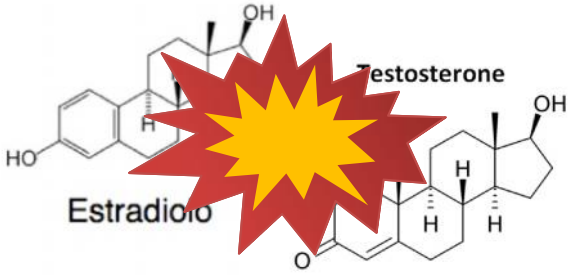
Famiglia composta da oltre 200 molecole costituite da anelli fenilici con diverso grado di clorurazione (congeneri).

Si presentano in forma solida, cristallina, incolore. Le miscele industriali sono liquidi viscosi

Bassa solubilità in acqua

Marcata lipofilicità

Bioaccumulo



Hanno attività estrogenica e antiestrogenica

Hanno attività androgenica e antiandrogenica

FONTI DI IMMISSIONE NELL'AMBIENTE

Environmental Medicine | Article

Environmental Health Perspectives

VOLUME 111 | NUMBER 7 | June 2003 •

Increased Concentrations of Polychlorinated Biphenyls, Hexachlorobenzene, and Chlordanes in Mothers of Men with Testicular Cancer

Lennart Hardell,[1,2] Bert van Bavel,[2] Gunilla Lindström,[2] Michael Carlberg,[1] Ann Charlotte Dreifaldt,[1] Hans Wijkström,[3] Hans Starkhammar,[4] Mikael Eriksson,[5] Arne Hallquist,[6] and Torgny Kolmert[7]

38 PCB, *p,p'*DDE, xenoclorobenzene (HCB), clordani

La concentrazione di *p,p'*DDE e i PCBs non differiva tra i casi (61) e i controlli (58)

aumento di inquinanti ambientali, PCBs, HCB e clordani, nel siero delle 44 madri di pazienti con tumore testicolare rispetto alle 45 dei controlli.

Polychlorinated Biphenyls and Risk of Testicular Germ Cell Tumors

Katherine A. McGlynn,[1] Sabah M. Quraishi,[1] Barry I. Graubard,[1] Jean-Philippe Weber,[2] Mark V. Rubertone,[3] and Ralph L. Erickson[4]

Cancer Res 2009; 69: (5). March 1, 2009

15 PCB → **736 casi e 913 controlli**

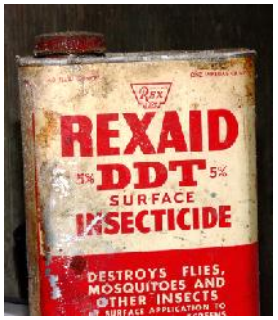
NO associazione con Tumore Testicolare

2008 J Natl Cancer Inst

SI associazione TT con *p,p'*DDE

SCOPO DELLO STUDIO

Valutare il ruolo di possibili esposizioni alimentari ed ambientali ad IE nell'insorgenza della neoplasia testicolare



Tra i pazienti afferenti al Laboratorio di Seminologia – Banca del Seme

122 pazienti affetti da neoplasia testicolare

112 pazienti per visite andrologiche preconcezionali

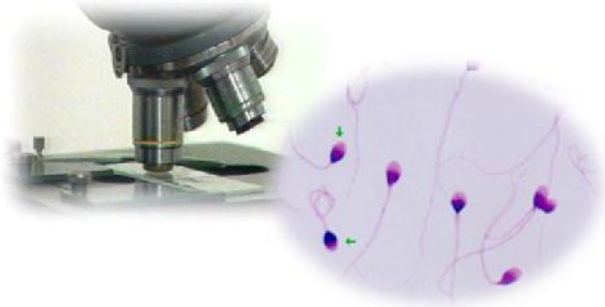
SAPIENZA
UNIVERSITÀ DI ROMA
LABORATORIO DI SEMINOLOGIA – BANCA DEL SEME
"LOREDANA GANDINI"

MATERIALE E METODI

Questionario

- Dati anagrafici
- Storia lavorativa
- Residenza/Domicilio
- Abitudini alimentari
- Anamnesi generale
- Stile di vita

Esame liquido seminale



Manuale di laboratorio WHO
per l'esame
del liquido seminale

QUINTA EDIZIONE

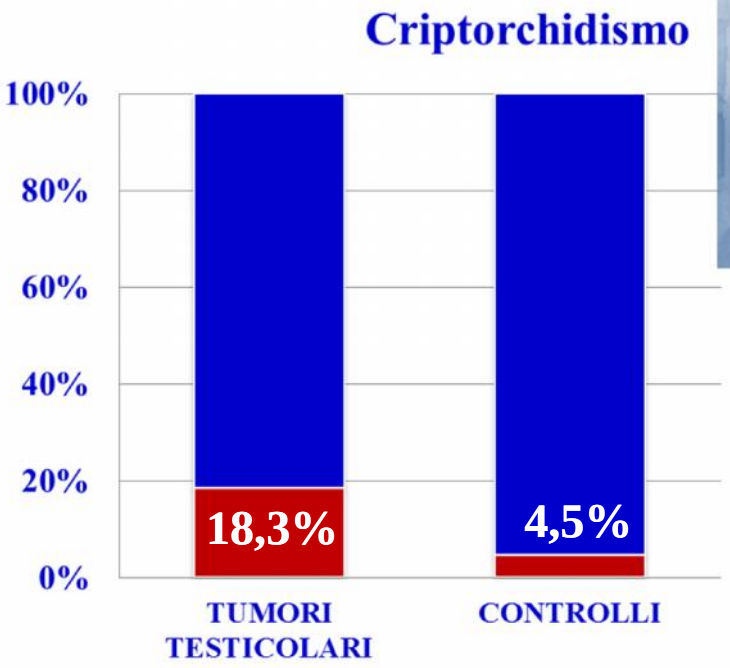
Dosaggio POPs

PCB 31, 28, 52, 77, 153, 126, 180, 169, 170, HCB

RISULTATI - 1

	Età (anni)	BMI (kg/m^2)
Pazienti tumorali (122 pz)	29,6 ± 5,9 (18-45)	24,8 ± 2,8 (18,6-36,9)
Controlli (112 pz)	30,8 ± 6,6 (20-48)	25,2 ± 3,6 (19,2-35,1)
P value	0,14	0,34

Nessuna differenza significativa tra casi e controlli è stata riscontrata per età, BMI e variabili anamnestiche quali parto pre-termine, peso alla nascita, abitudine tabagica.



E' stata rilevata una maggiore incidenza di criptorchidismo nei casi rispetto ai controlli (18,3% vs 4,5%; p = 0.016)

RISULTATI - 2

QUESTIONARIO ALIMENTARE

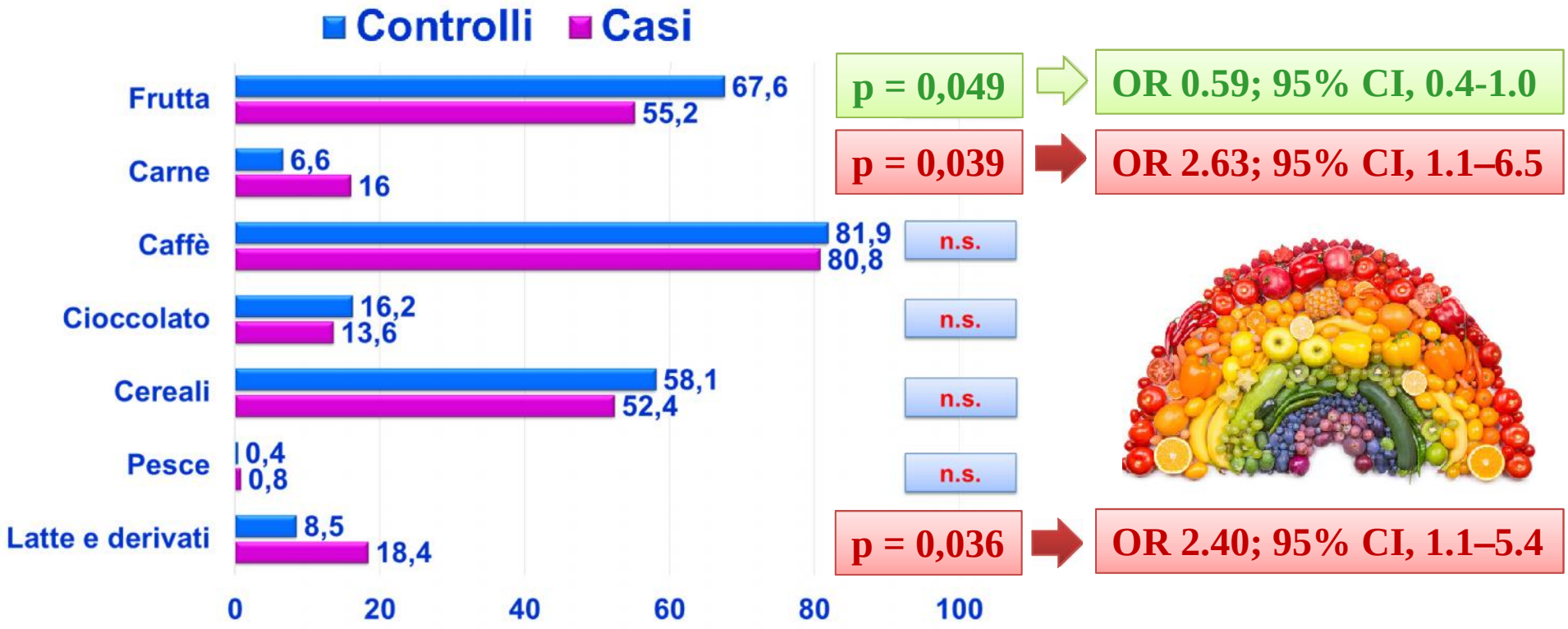
Valutazione delle abitudini alimentari riguardo differenti tipologie di alimenti

Alimenti solidi

- **Mai**
- **qualche volta al mese**
- **≥ 1 volta a settimana**
- **ogni giorno**
- **più volte al giorno**

Bevande

- **Mai**
- **1 bicchiere/die**
- **> 1 bicchiere/die**
- **qualche volta a settimana**
- **qualche volta al mese**



p = 0,049 → **OR 0.59; 95% CI, 0.4-1.0**

p = 0,039 → **OR 2.63; 95% CI, 1.1–6.5**

n.s.

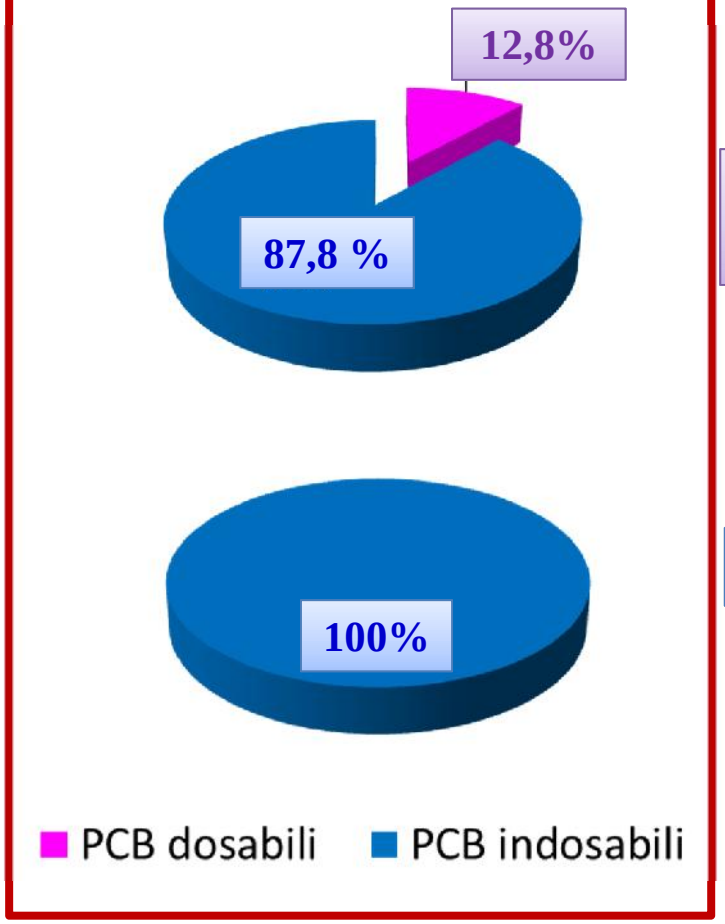
n.s.

n.s.

p = 0,036 → **OR 2.40; 95% CI, 1.1–5.4**

RISULTATI - 3

PCB



Tumori testicolari

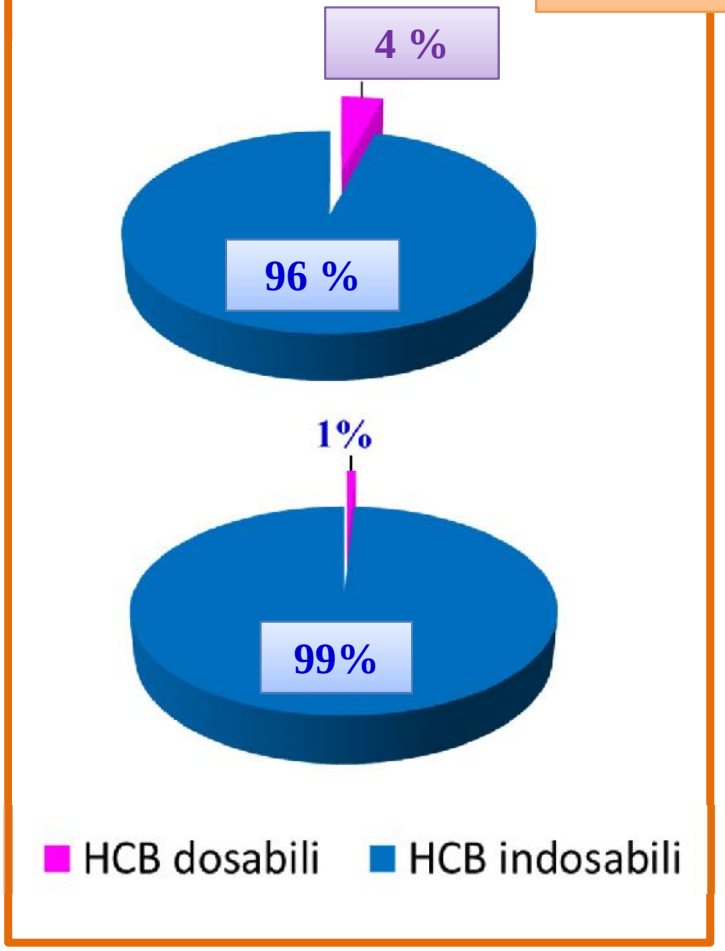
Tot. □ 14% pz

Controlli

Tot. 1% pz

p < 0,001

HCB

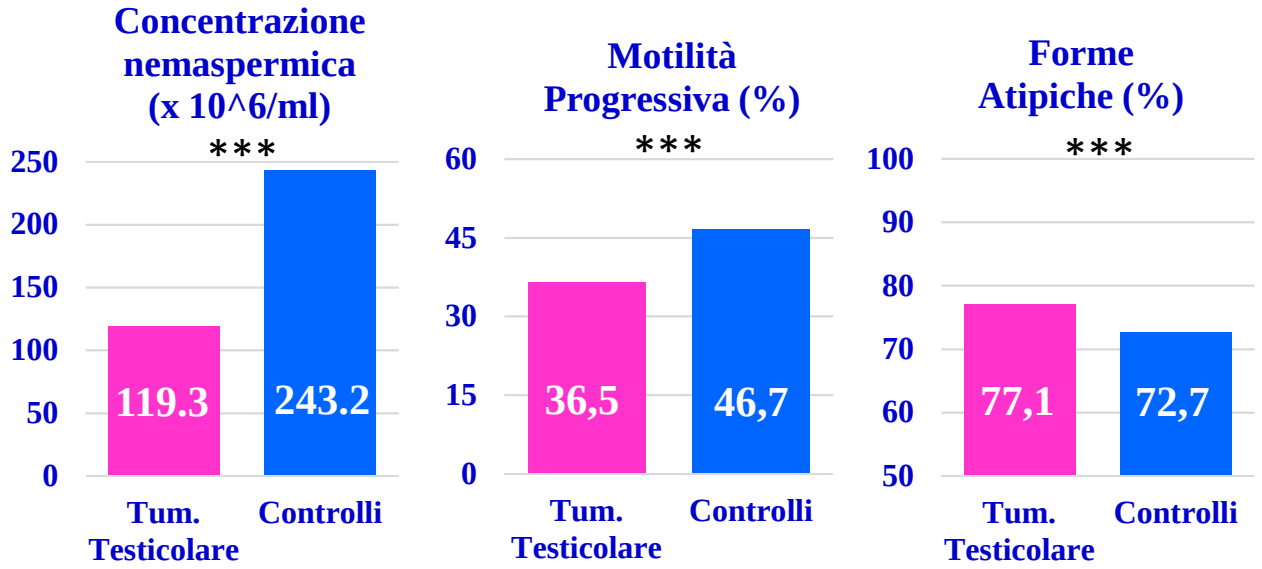


PCB totali evidenziabili nel siero di 16 pazienti con neoplasia testicolare (12.8 %), ma in nessun controllo (Test di Fisher: p < 0.001)

HCB evidenziabile nel siero di 5 pazienti con neoplasia testicolare (4.0 %) ed in un solo controllo (0,9%) (Test di Fisher: p = 0.22)

RISULTATI - 4

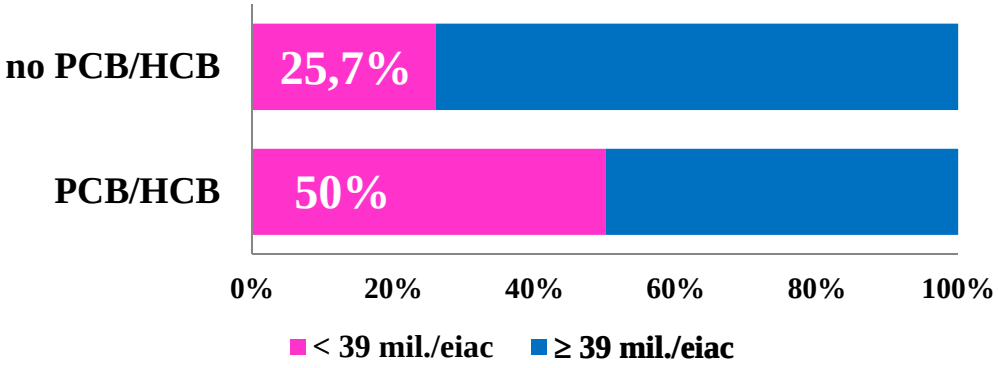
Caratteristiche seminali peggiori nei casi rispetto ai controlli ($p < 0,001$)



PCB/HCB dosabili nel siero

PCB/HCB indosabili nel siero

	Concentrazione nemaspermica (N x 10^6)	Motilità Progressiva (%)	Forme atipiche (%)
PCB/HCB (18 pz)	108.6 ± 172.8	32.3 ± 16.0	78.9 ± 10.8
NO PCB/HCB (104 pz)	123.7 ± 109.2	37.2 ± 16.4	76.9 ± 10.4
p value	0,63	0,25	0,45



Tuttavia, la percentuale di pazienti con caratteristiche seminali inferiori al 5° percentile WHO 2010 è maggiore nel sottogruppo di pz con interferenti dosabili ($p = 0,03$)

CONCLUSIONI

Il nostro studio ha confermato il ruolo del criptorchidismo come fattore di rischio della neoplasia testicolare.

Il consumo di latte e derivati e di carne si associa ad un maggior rischio di neoplasia testicolare.

FONTI DI BIOACCUMULO

Alterazione della qualità seminale tra i pazienti tumorali con PCB dosabili

INFLUENZA SULL'ASSE ORMONALE E SULLA SFERA RIPRODUTTIVA.

Tuttavia, sono necessari ulteriori studi per migliorare la conoscenza della relazione tra qualità seminale, ambiente ed insorgenza di neoplasia.

Laboratorio di Seminologia – Banca del Seme *Loredana Gandini*

Prof. Lombardo, Prof.ssa Paoli
Dott.ssa Faja, Dott.ssa Carlini,
Dott.ssa Coltrinari, Dott.ssa Tenuta,
Dott.ssa Petrozzi, Dott.ssa Senofonte,
Dott.ssa Cefaloni, Dott. Cargnelutti
Dott. Marasco, Dott. Colangelo
Dott.ssa Finocchi, Dott.ssa Pecora,
Dott.ssa Martucciello, Dott.ssa Sciarra,
Dott.ssa Finelli, Dott.ssa Gavillucci

SAPIENZA
UNIVERSITÀ DI ROMA
LABORATORIO DI SEMINOLOGIA – BANCA DEL SEME
"LOREDANA GANDINI"

Dott. Fabrizio Giannandrea
Dirigente Medico Medicina del Lavoro
Ospedale di Chieti

Prof. Marcello Imbriani, Dott.ssa Roberta Turci
Laboratorio di Tossicologia
Fondazione Salvatore Maugeri di Pavia