

Metodi di prevenzione di dimostrata efficacia: fumo, alcol, nutrizione, peso corporeo, esercizio fisico, ecc. Raccomandazioni

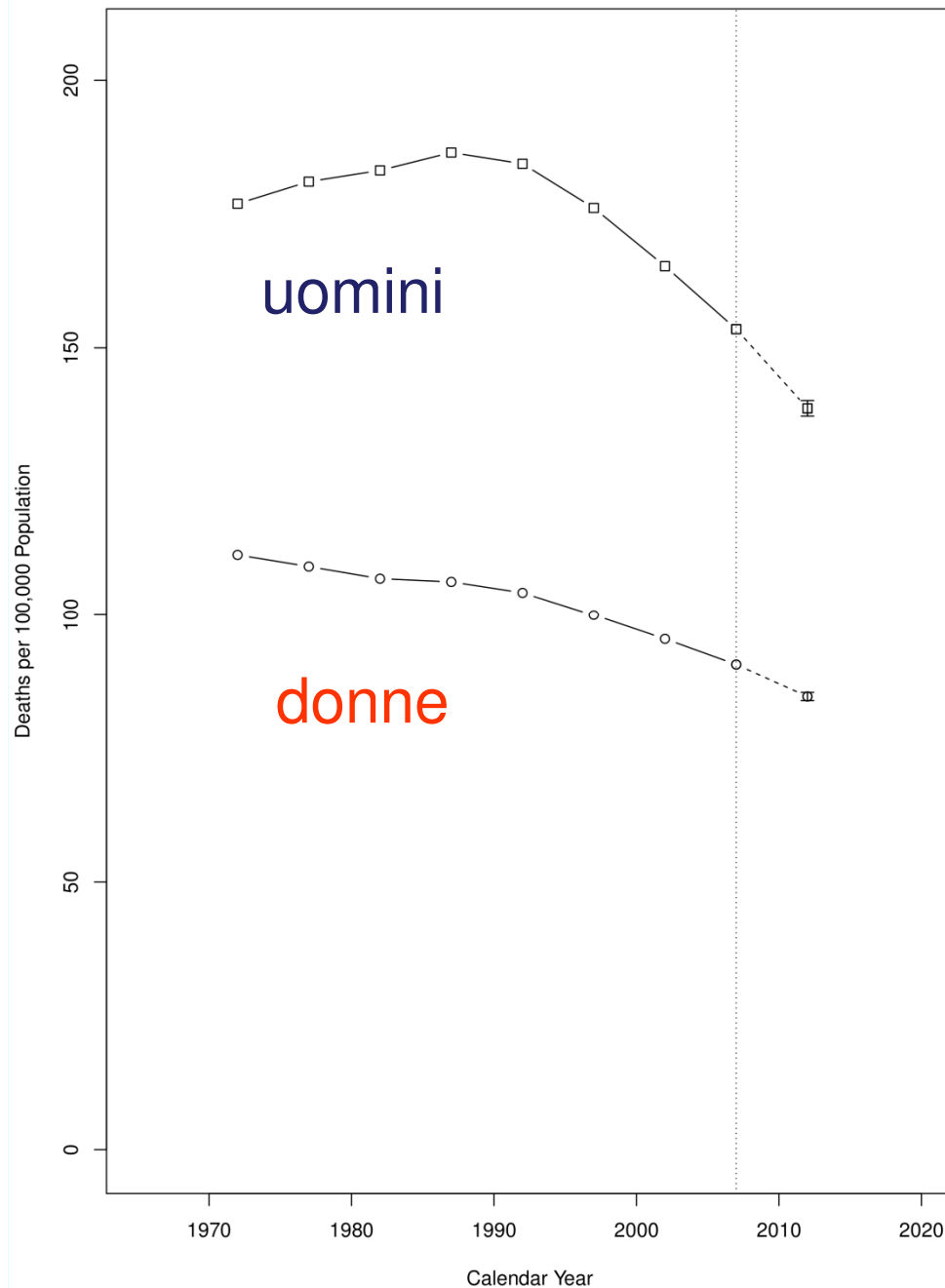
Alessandra Tavani



EPIDEMIOLOGIA DEI TUMORI

- **Andamenti della mortalità per tumore**
- Principali fattori di rischio e loro prevalenza (fumo, alcol, dieta, inattività fisica, obesità e altri fattori metabolici, fattori occupazionali e ambientali, radiazioni, campi elettromagnetici, infezioni)
- Interazione gene-ambiente

All Cancers EU



Picco nel 1988 calo dal 1990

Cause di diminuita mortalità:

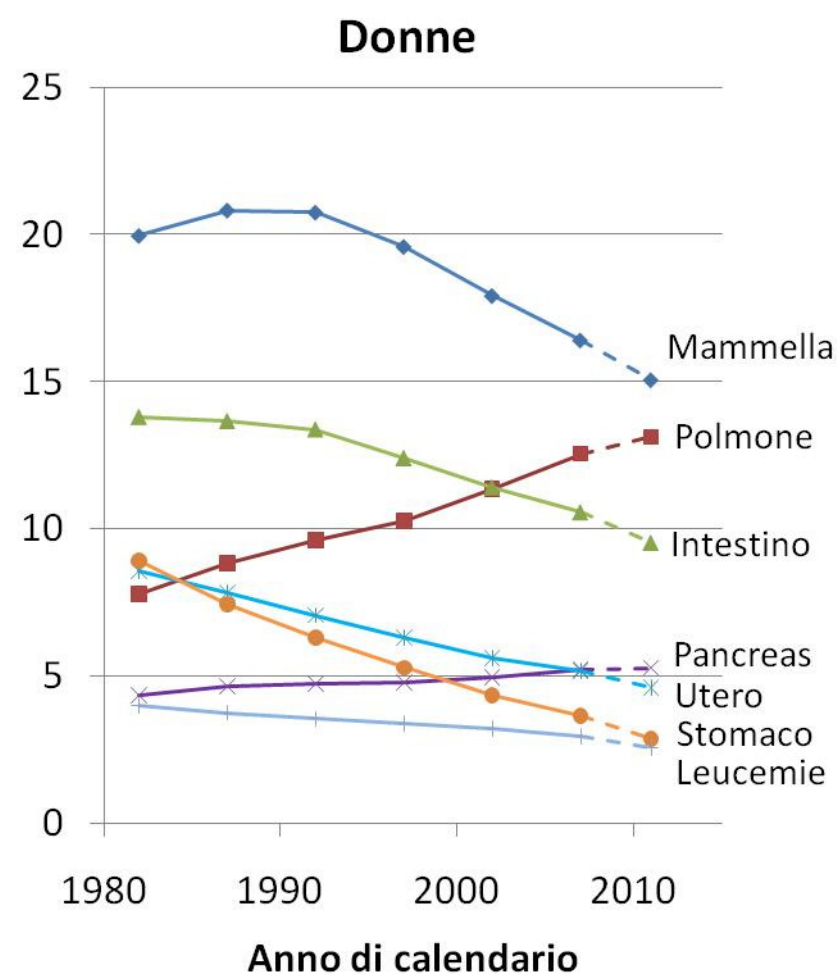
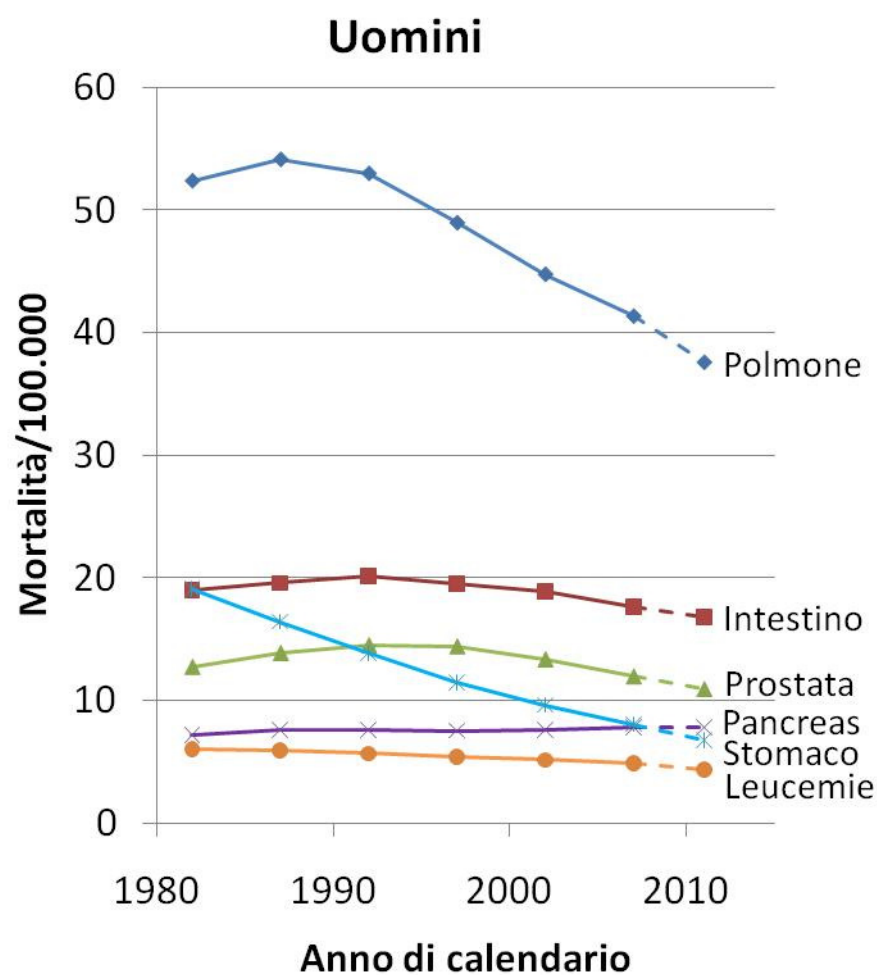
diminuzione della prevalenza dei fattori di rischio, cioè della esposizione ai cancerogeni (tabacco-tumore del polmone)

aumento di vaccinazioni (fegato, cervice)

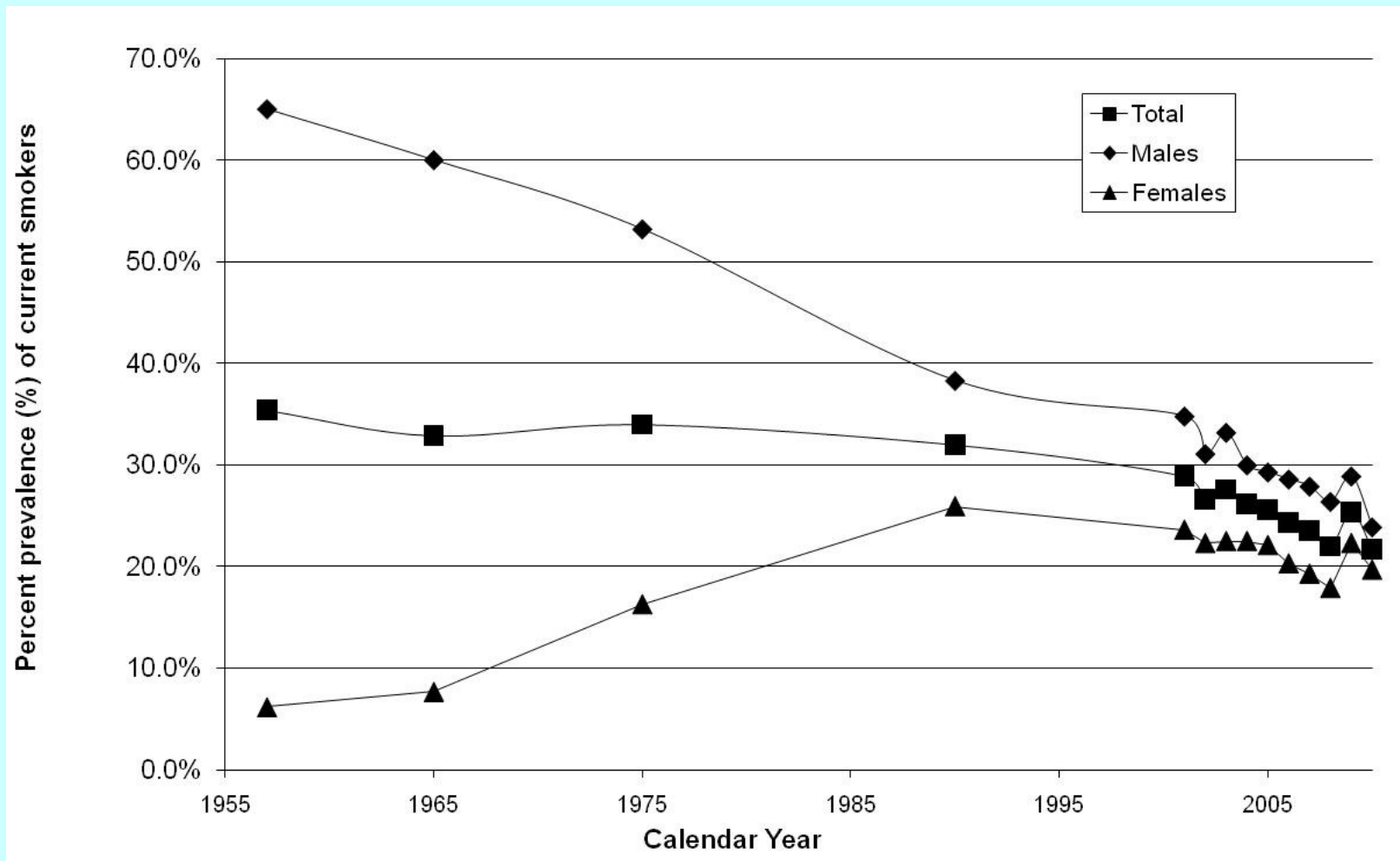
aumento di screening e diagnosi precoce (mammella, utero, colon-retto,)

miglioramenti nelle terapie (mammella, leucemie, tumore del testicolo, morbo di Hodgkin)

Andamenti e proiezioni nella mortalità per tumori in Europa al 2011



Prevalenza del fumo in Italia 1957-2010 (DOXA)



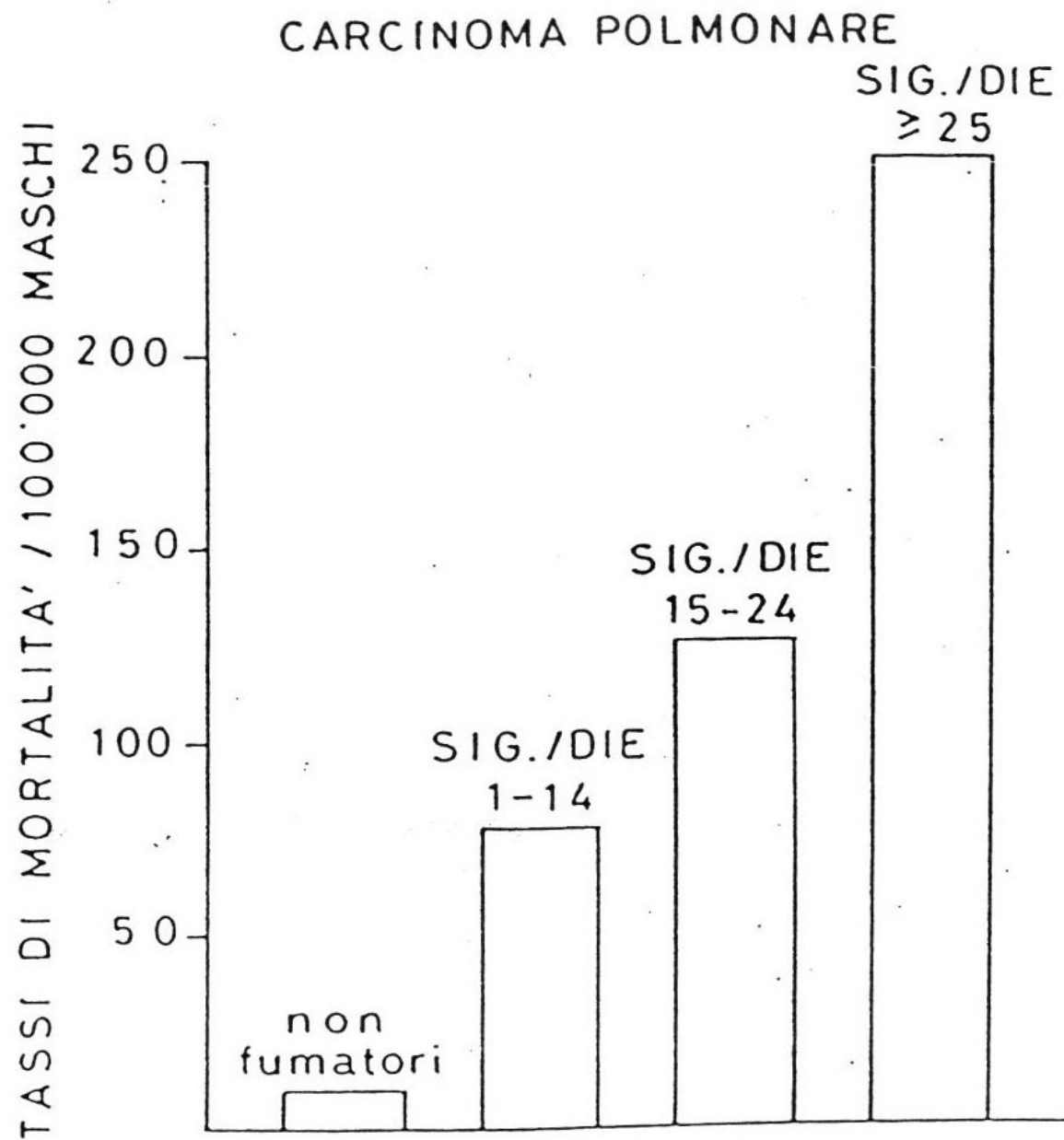
EPIDEMIOLOGIA DEI TUMORI

- Andamenti della mortalità per tumore
- **Principali fattori di rischio e loro prevalenza**
(fumo, alcol, dieta, inattività fisica, obesità e altri fattori metabolici, fattori occupazionali e ambientali, radiazioni, campi elettromagnetici, infezioni)
- Interazione gene-ambiente

Smoking and death in male British doctors: 50-year results

(Doll et al, BMJ 2004;328:1519)

- Studio prospettico durato 50 anni – abitudini di fumo dei medici inglesi nel 1951 e in anni successivi (1957, 1966, 1971, 1978, 1991, 2001).
- Seguiti dal 1951 al 2001. Studiata la mortalità dei mai-fumatori, ex-fumatori e fumatori abituali.



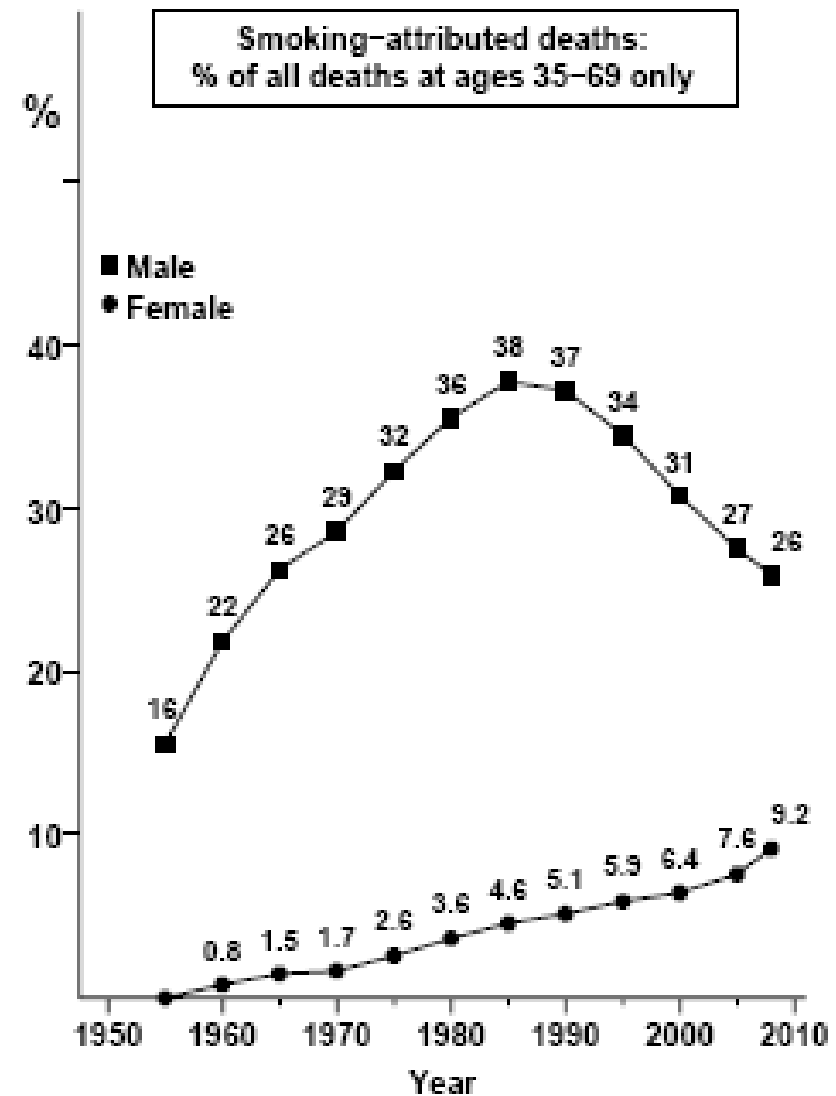
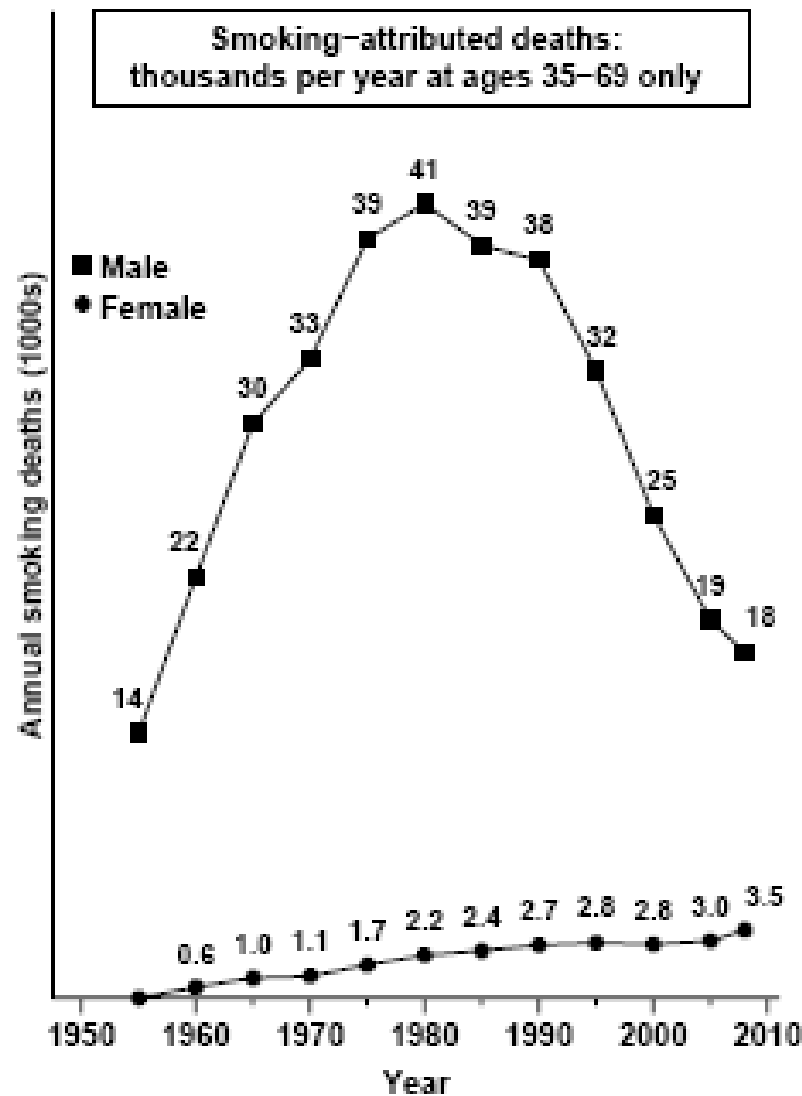
Tassi di mortalità per carcinoma del polmone in relazione al numero di sigarette fumate (dallo studio dei medici inglesi).

L'ABITUDINE AL FUMO:

Circa il 38% dei fumatori muore a causa del fumo
Causa circa il 30% della totalità delle morti per tumore

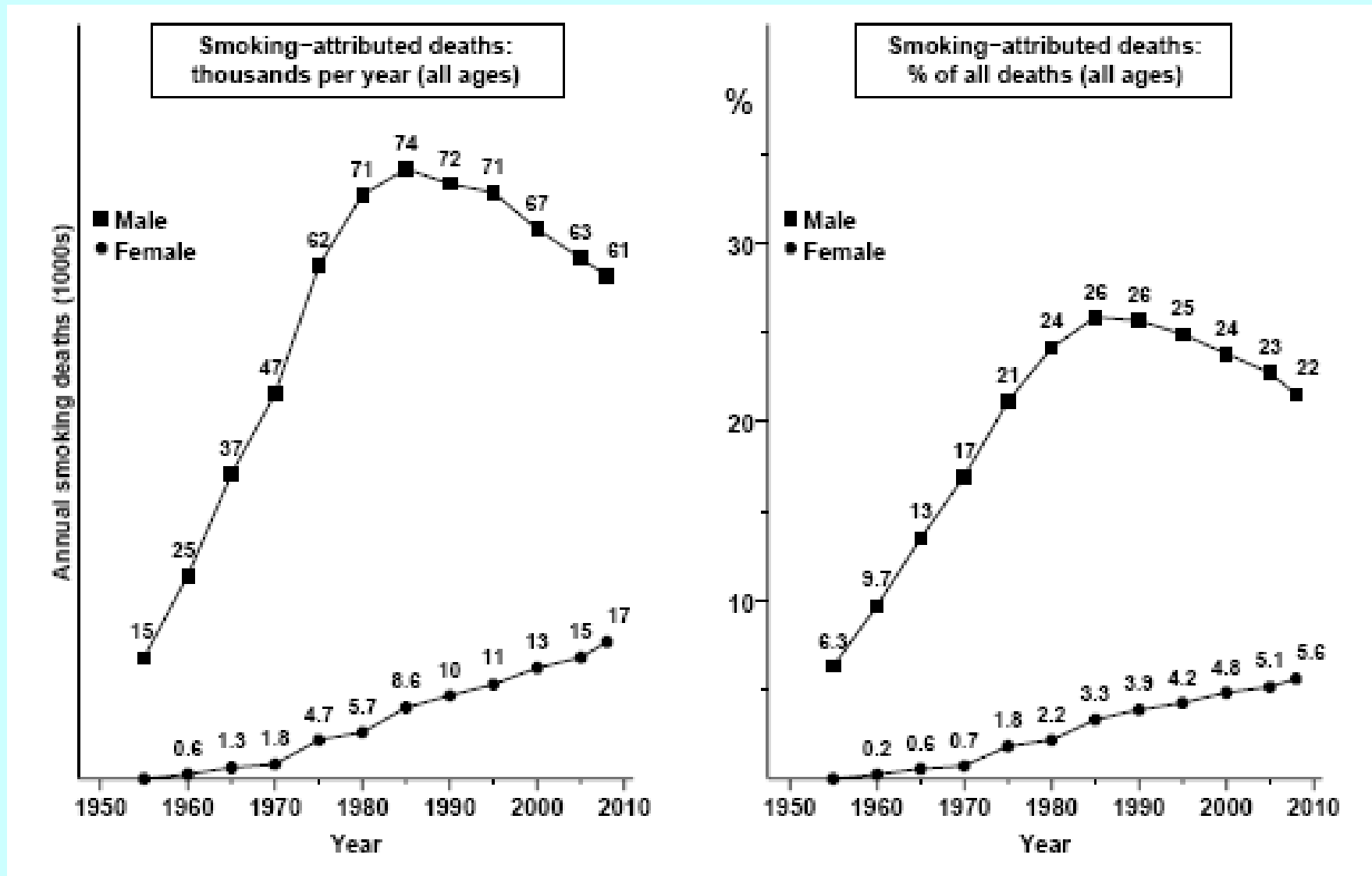
- Causa circa l'85% dei tumori del polmone.
- Causa circa il 75% dei tumori di cavo orale, faringe, laringe, esofago.
- E' associata a tumore di stomaco, colon-retto, pancreas, rene, vescica.
- Causa bronchite cronica, enfisema polmonare.
- Infarto miocardico, ictus e altre patologie cardio- e cerebro-vascolari.

Morti attribuibili al fumo: 35-69 anni, Italia 2008



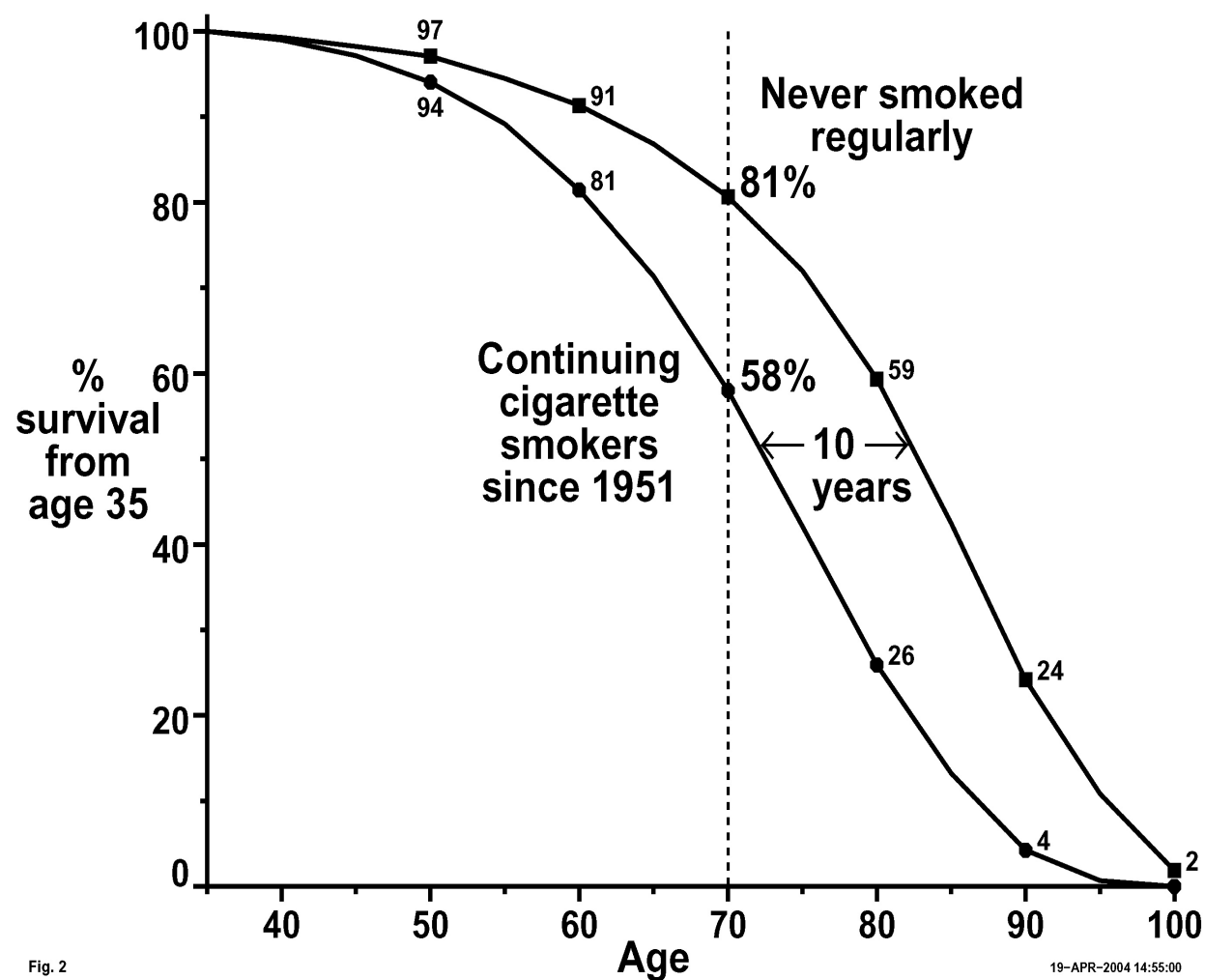
Peto R et al, 2012

Morti attribuibili al fumo: tutte le età, Italia 2008



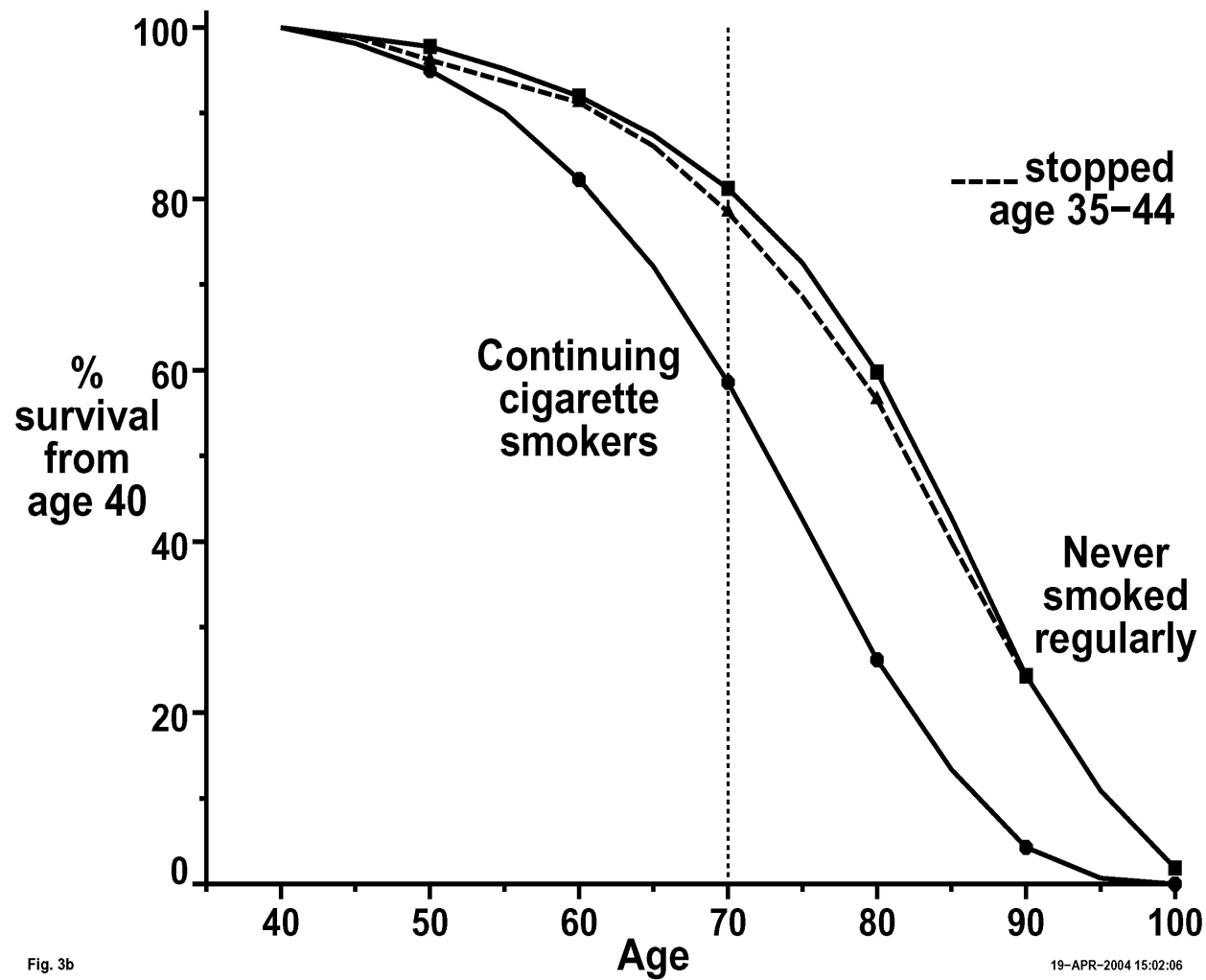
Peto R et al, 2012

UK male doctors born 1900–1930: continuing cigarette vs never smokers. 50-year follow-up of mortality, 1951–2001

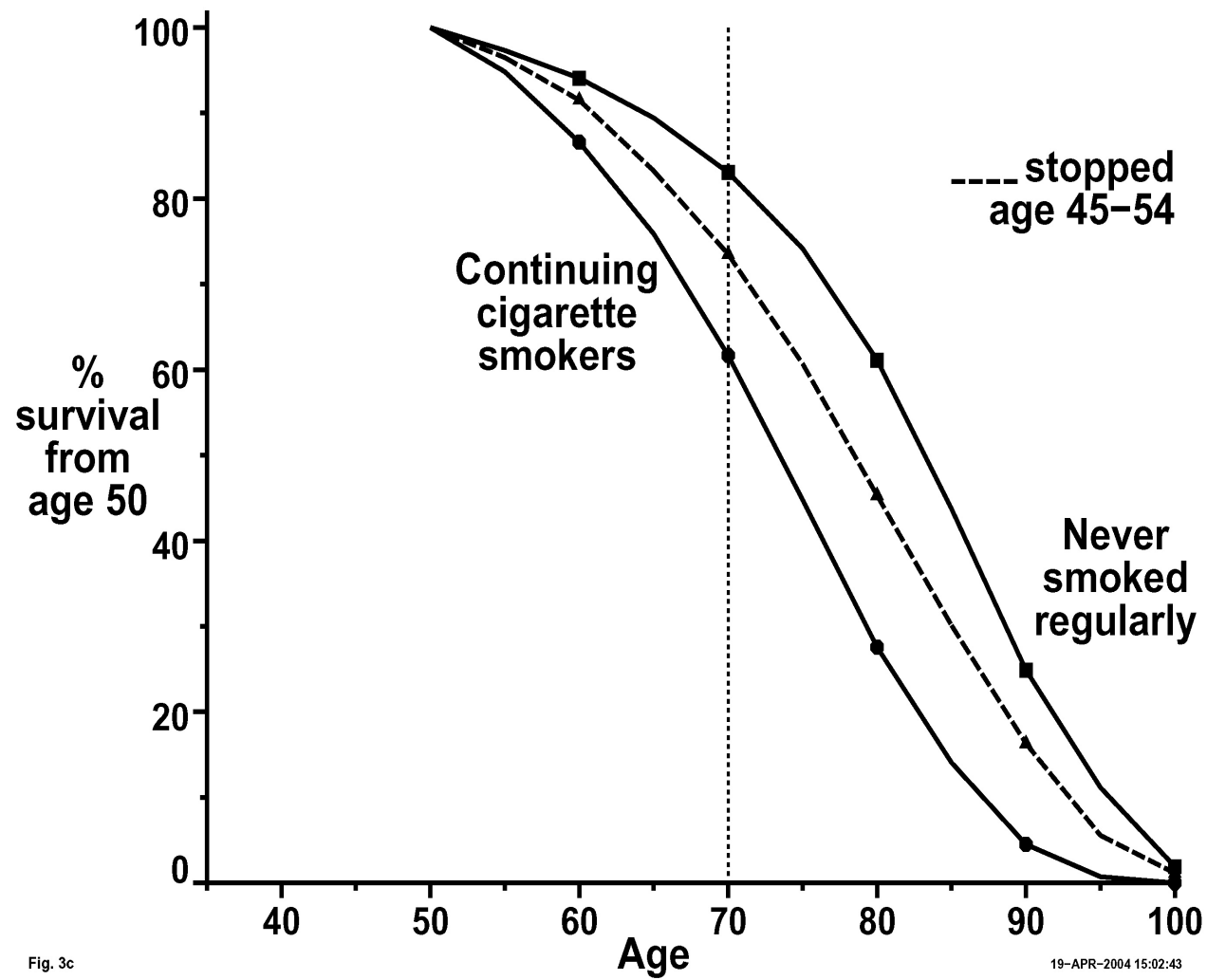


(Doll et al, BMJ 2004;328:1519)

Effect of stopping smoking at age ~40 on survival from age 40



Effect of stopping smoking at age ~50 on survival from age 50

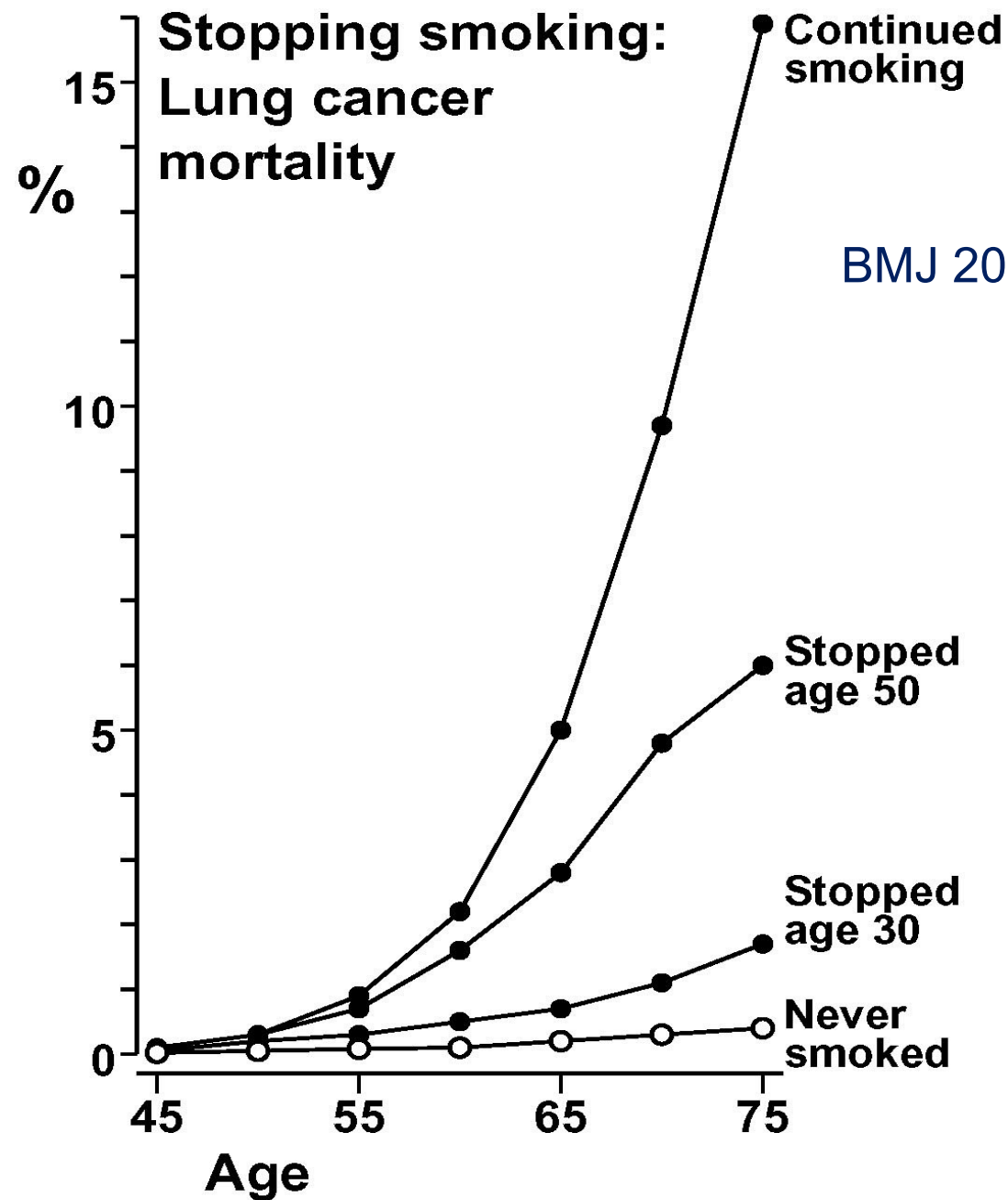


EFFETTI DELLO SMETTERE DI FUMARE A VARIE ETA'

- In media, per gli uomini nati nel periodo 1900-1930, chi ha sempre fumato ha perso circa 10 anni di vita.
- Chi ha smesso di fumare a
 - 30 anni ha recuperato circa 10 anni
 - 40 anni ha recuperato circa 9 anni
 - 50 anni ha recuperato circa 6 anni
 - 60 anni ha recuperato circa 3 anni

(Doll et al, BMJ 2004;328:1519)

CUMULATIVE RISK AT UK MALE 1990 RATES



BMJ 2000; 321:323-9

RISCHIO DEL FUMO E BENEFICI DELLO SMETTERE

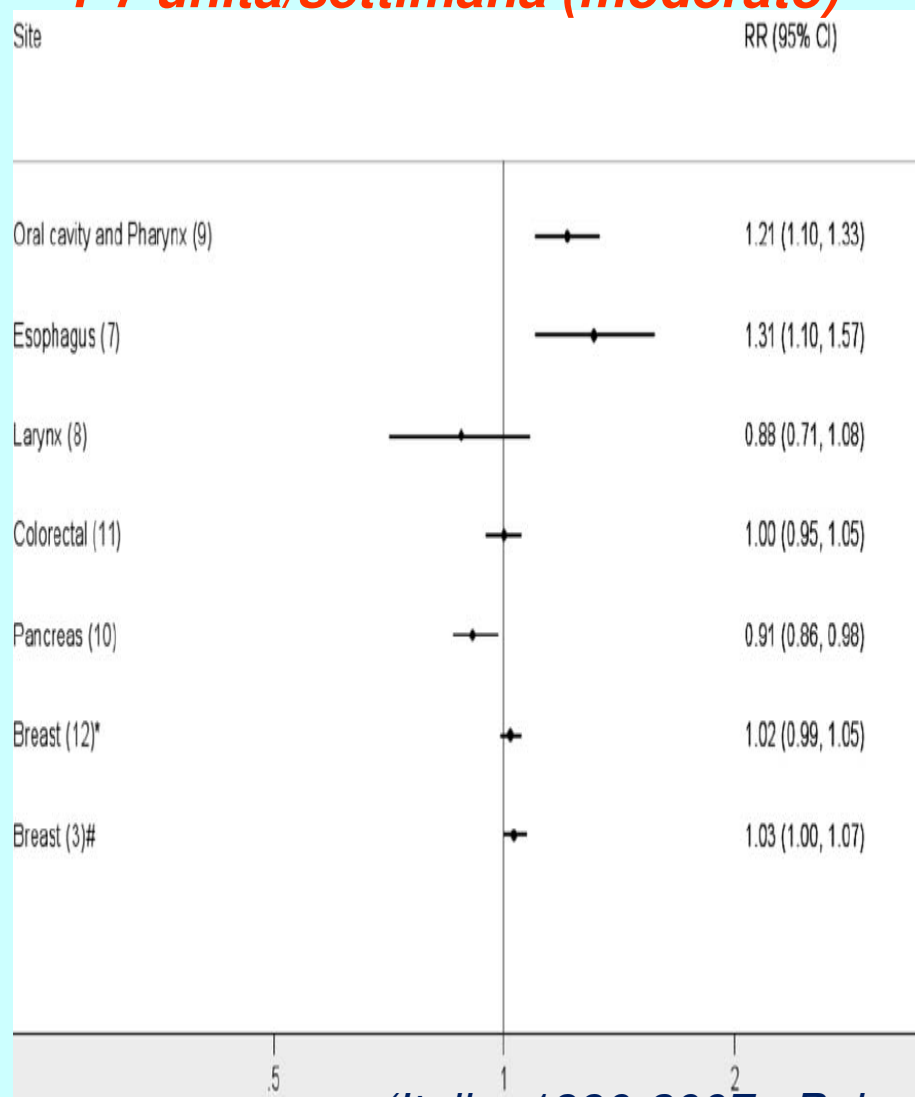
- Il rischio è GRANDE →
è meglio non iniziare
- SMETTERE di fumare funziona
a tutte le età

ALCOL E TUMORI

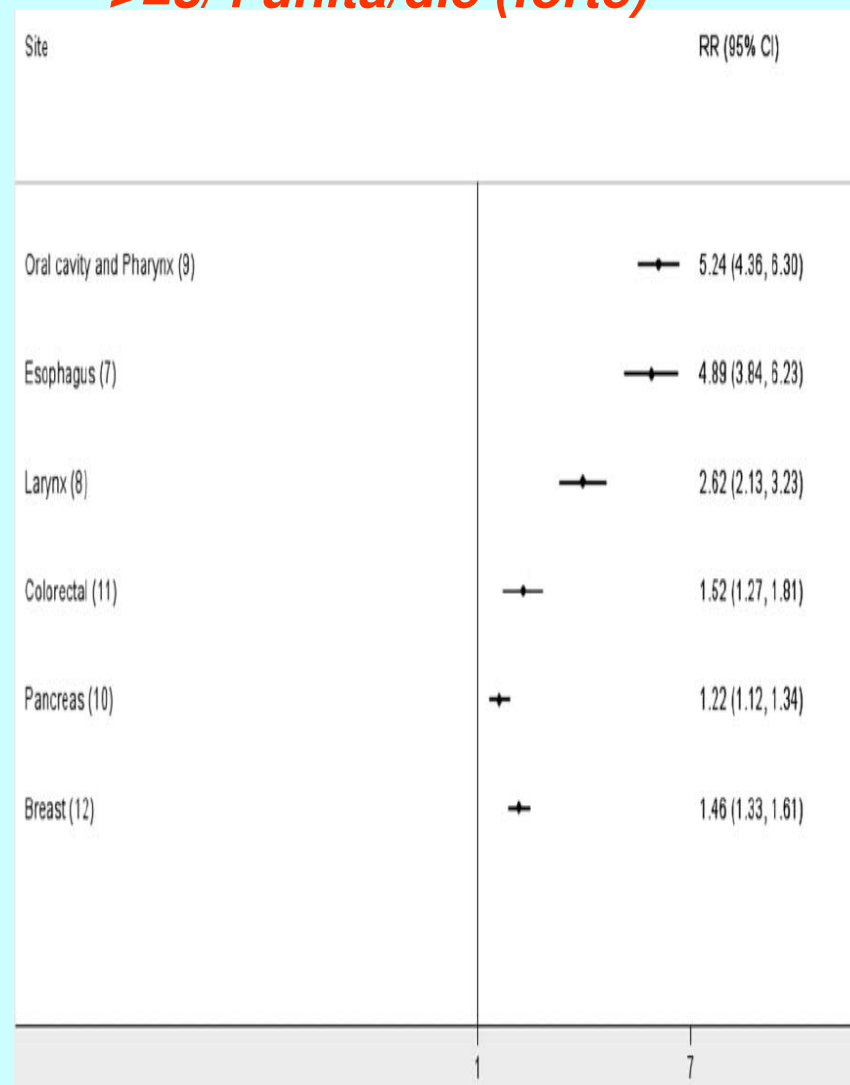
- Il consumo di alcol in Italia è tra i più elevati del mondo soprattutto nel nord-est.
- Legato a neoplasie di cavo orale, faringe, laringe, esofago e fegato e, in misura minore, di colon-retto e mammella.
- La frazione di morti per tumore attribuibile all'alcol in Italia è circa il 5% del totale negli uomini e il 1.5% nelle donne.

OR e 95% CI di tumori selezionati in relazione al consumo di alcol

1-7 unità/settimana (moderato)

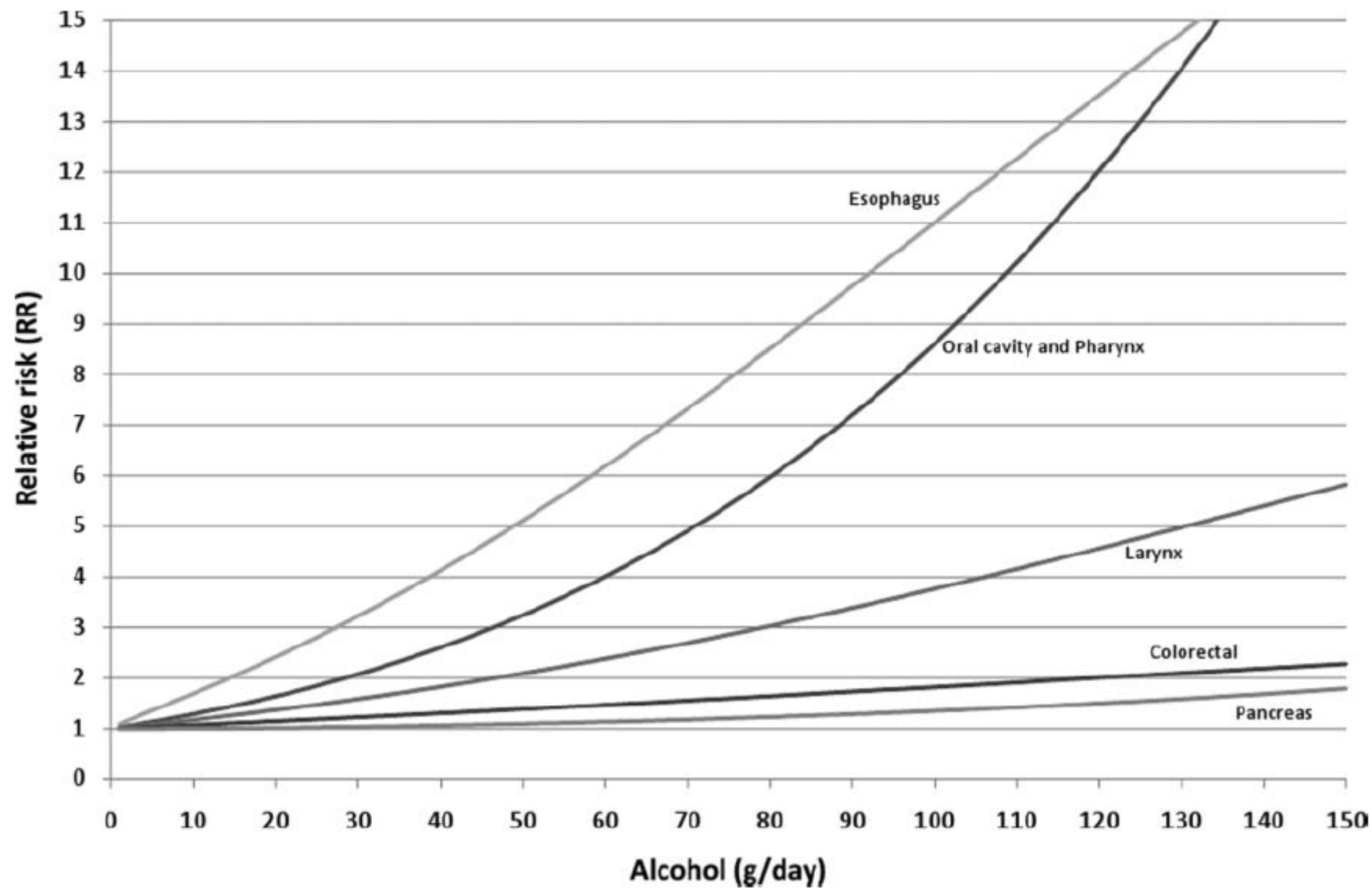


>=3/4 unità/die (forte)



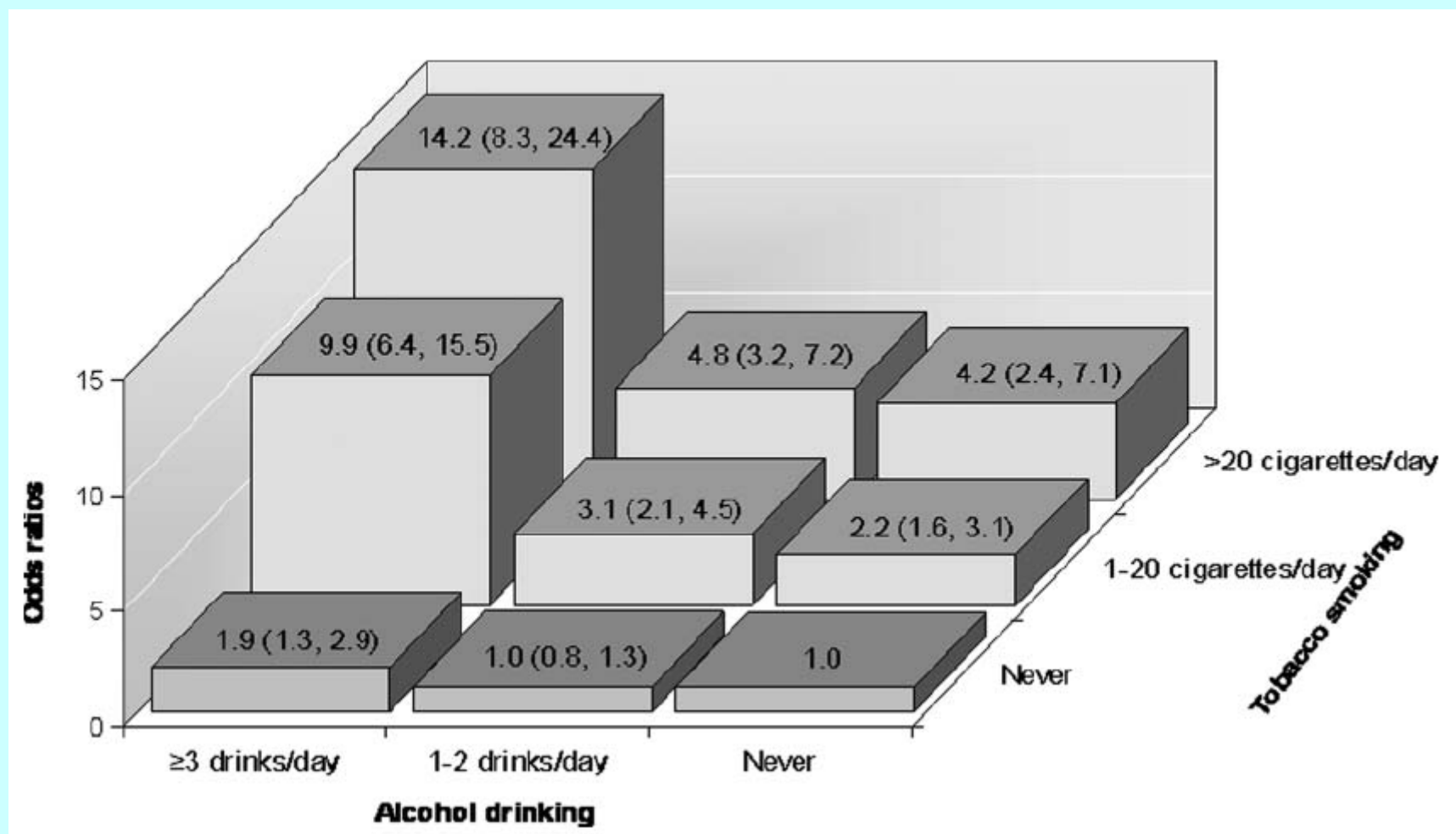
(Italia, 1990-2007; Pelucchi et al, Nutr and Cancer, 2011;63:983)

Relazione dose-risposta tra alcol e rischio di alcuni tumori



Italia, 1990-2007; Pelucchi et al, Nutr Ca, 2011;63:983

Effetto combinato di tabacco e alcol sul rischio di tumore di cavo orale, faringe, laringe ed esofago



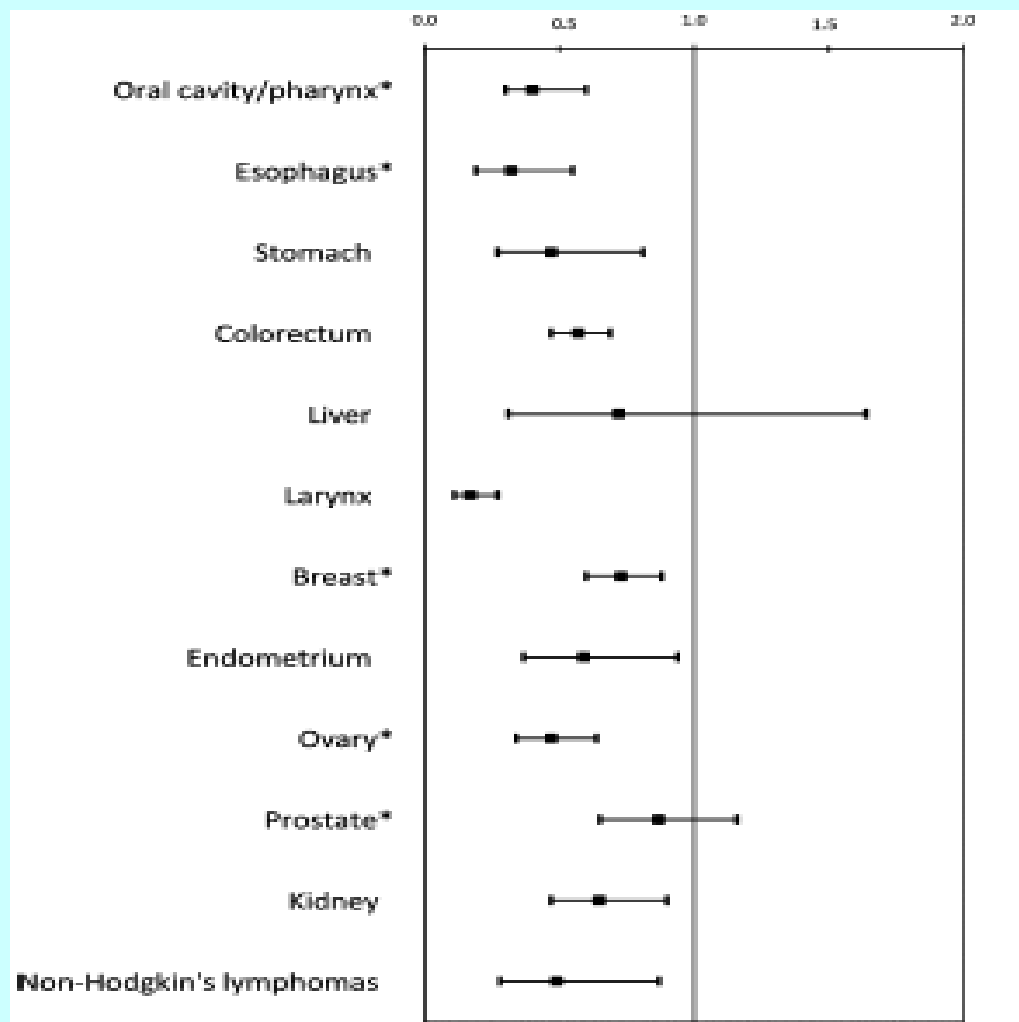
Italia, 1990-2007; Pelucchi et al, Nutr Ca, 2011;63:983

DIETA E TUMORI

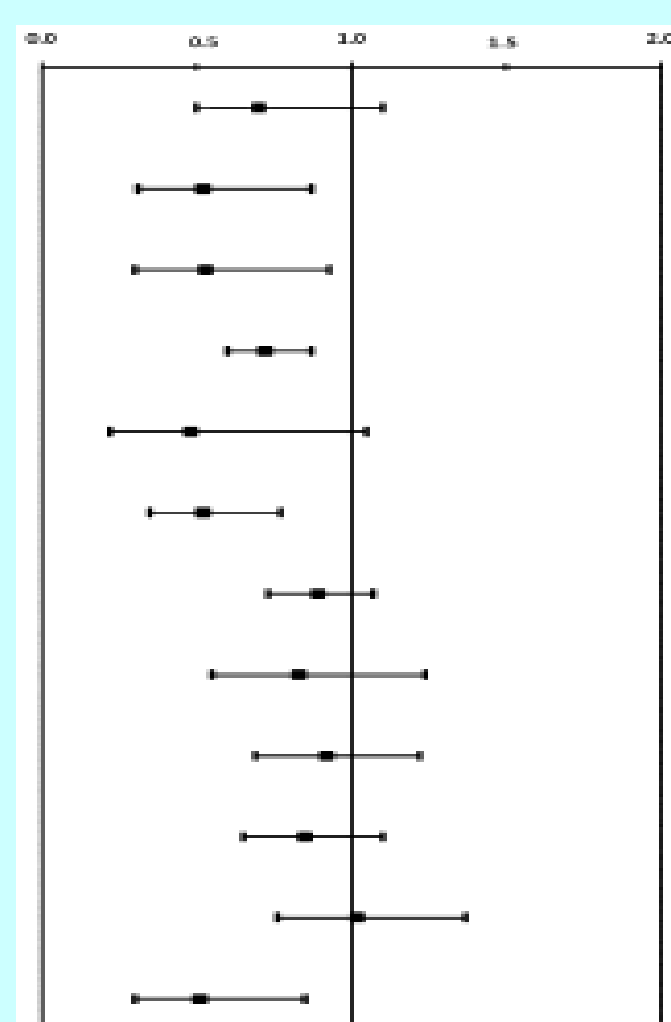
- La dieta nel suo insieme è responsabile del 20-50% dei tumori in Italia e in molti altri paesi sviluppati.
- E' particolarmente importante nei tumori del tratto digerente, ma anche della laringe, polmone, mammella, genitali femminili e prostata.

OR e 95% CI di tumori selezionati in relazione al consumo di:

Vegetali (≥ 3 /die vs ≤ 1)



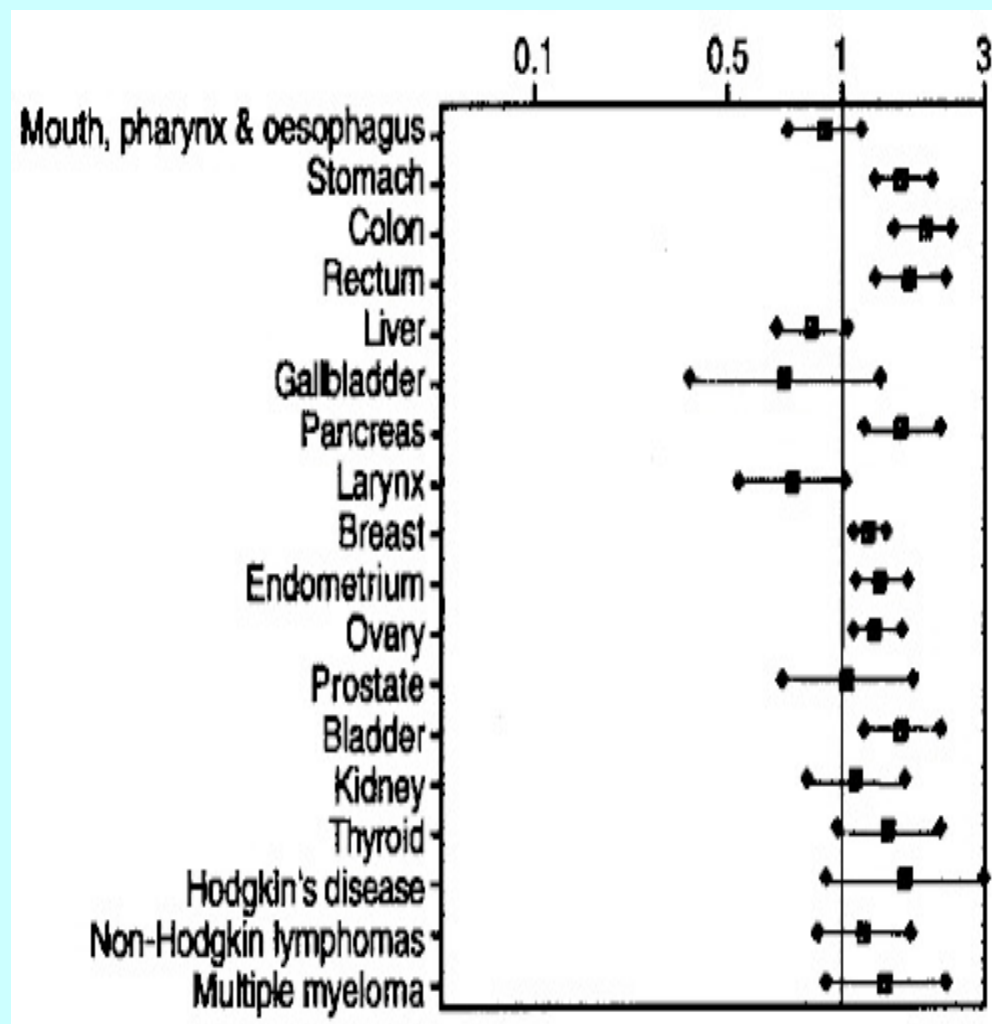
Frutta (≥ 3 /die vs ≤ 1)



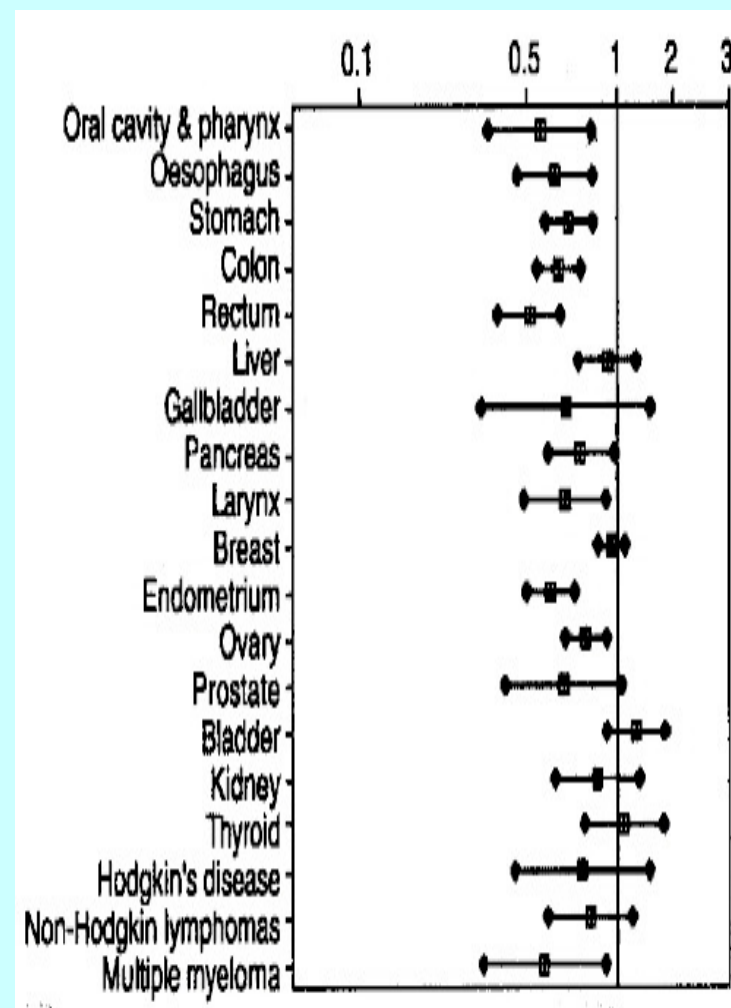
Italia, 1991-2007; Pelucchi et al, Nutr Ca 2009;61:756

OR e 95% CI di tumori selezionati in relazione al consumo di:

Carne rossa (≥ 3 porzioni/sett)



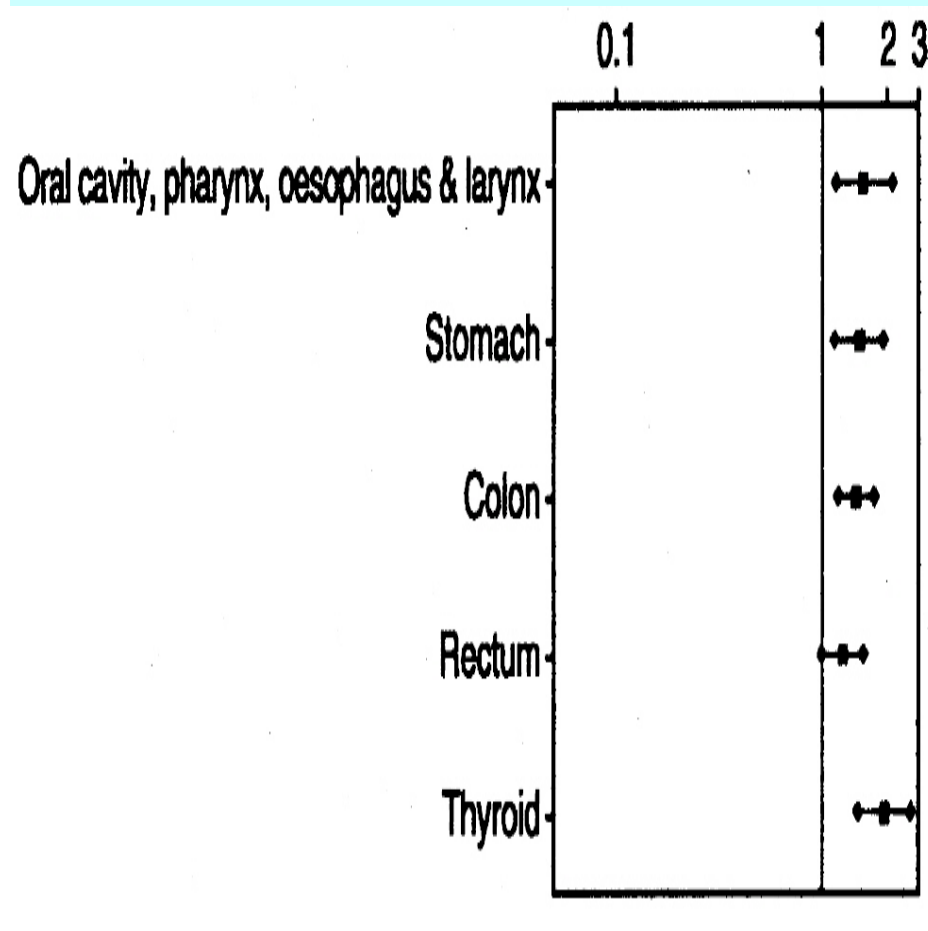
Pesce (≥ 1 porzione/sett)



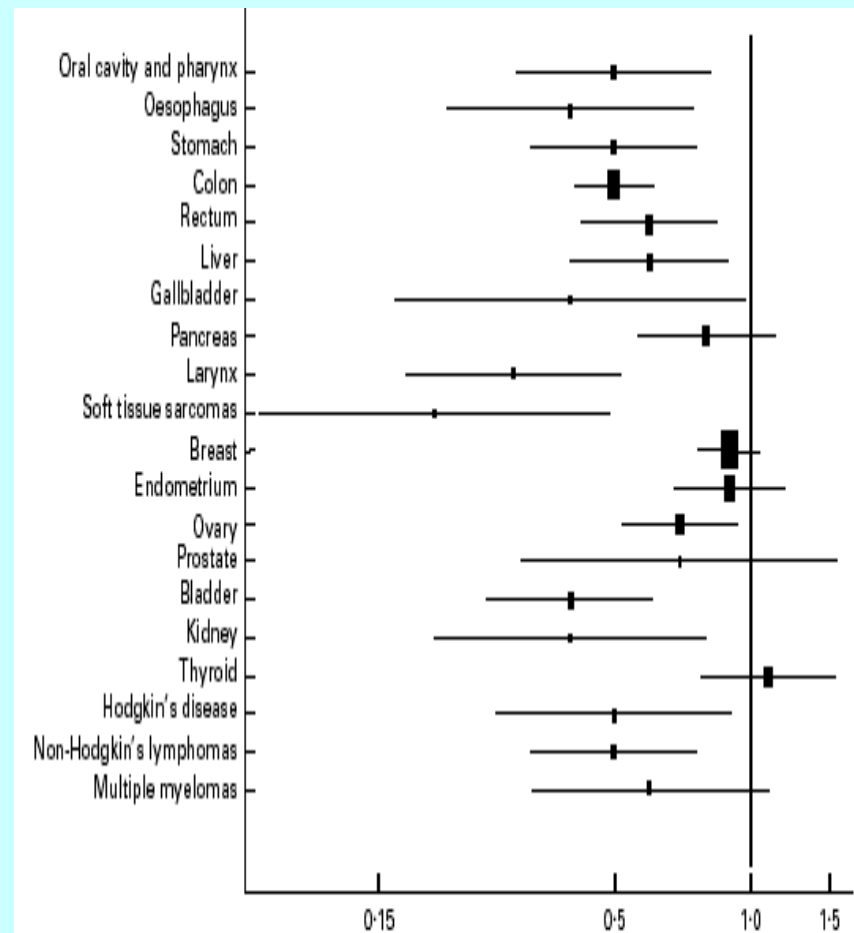
Italia 1983-97; Tavani et al, Int J Ca 2000;86:425; Tavani et al Int J Ca 2003;105:113

OR e 95% CI di tumori selezionati in relazione al consumo di:

**farine bianche (più alto vs
più basso)**

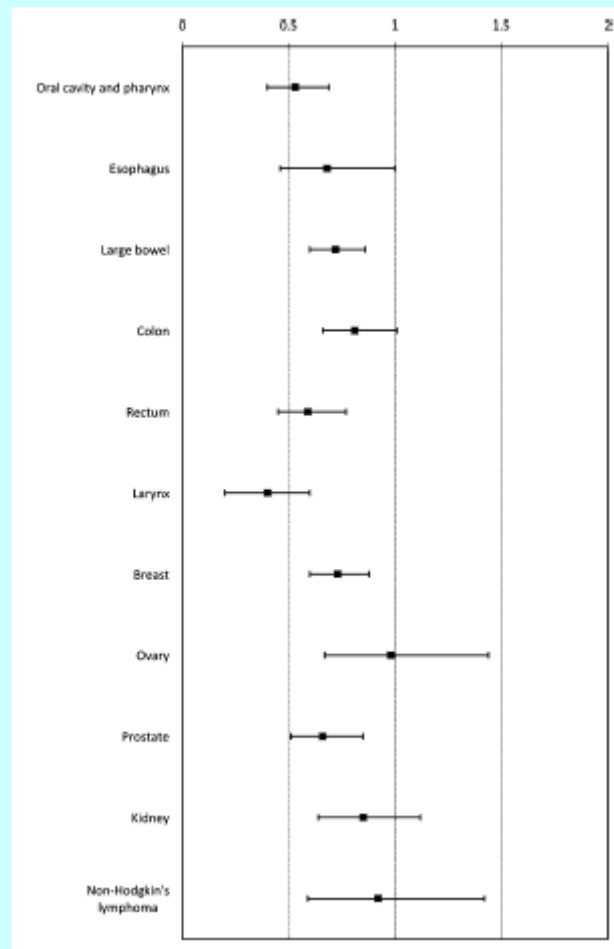


cibi integrali (si vs no)



OR e 95% CI di tumori selezionati in relazione al consumo di:

Folati (più alto vs più basso)



Italia 1991-2007; Pelucchi et al, 2009; Nutr Ca, 61:756

Fibre e tumore del colon

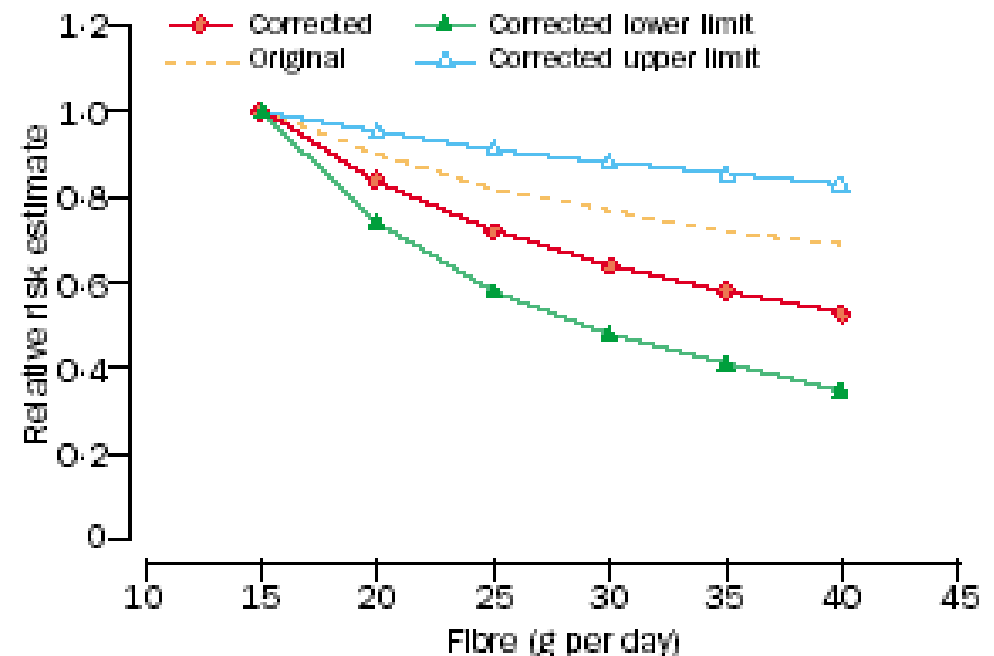


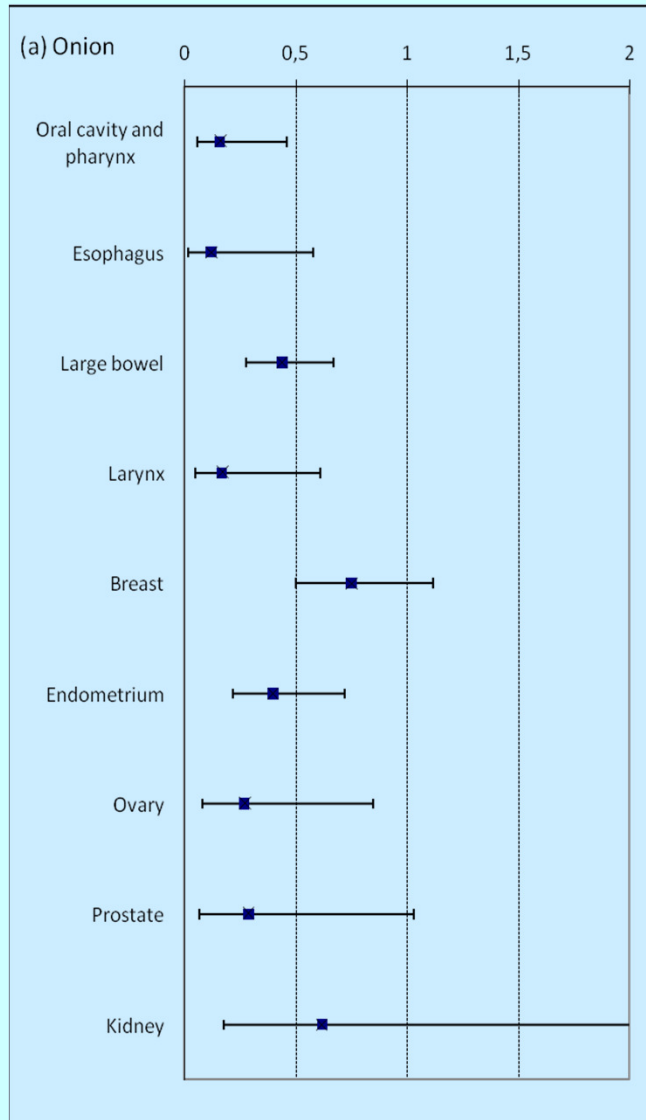
Figure 1: **Relative risk for colorectal cancer according to dietary fibre intake**

Calculated from Cox's regression using age, weight, height, sex, non-fat energy, energy from fat. Original estimates are calculated from the hazard ratio²⁰ for each quintile increase in energy adjusted fibre (table 3).

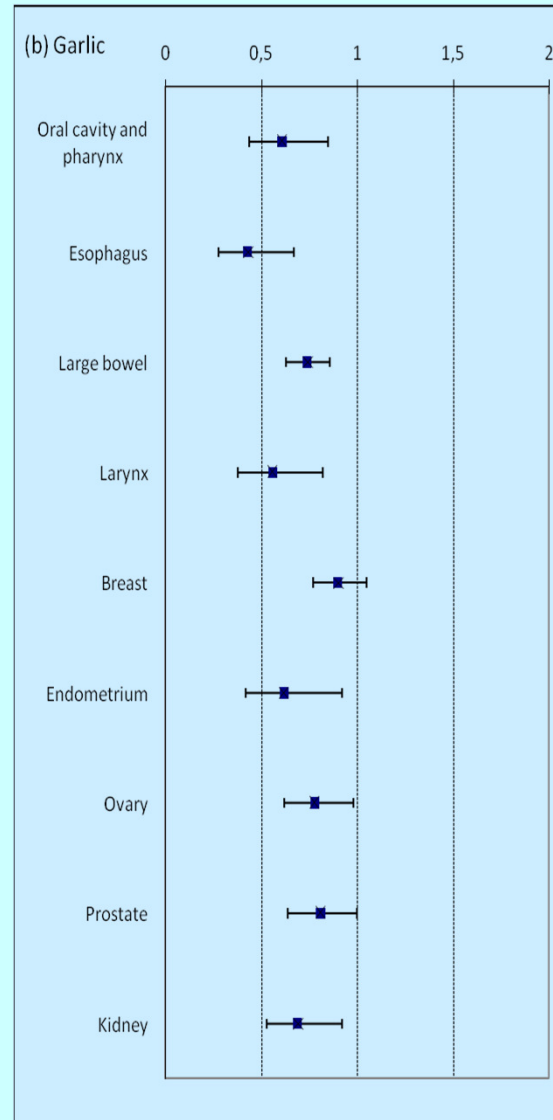
EPIC (Bingham SA et al, Lancet 2003)

OR e 95% CI di tumori selezionati in relazione al consumo di (più alto vs più basso):

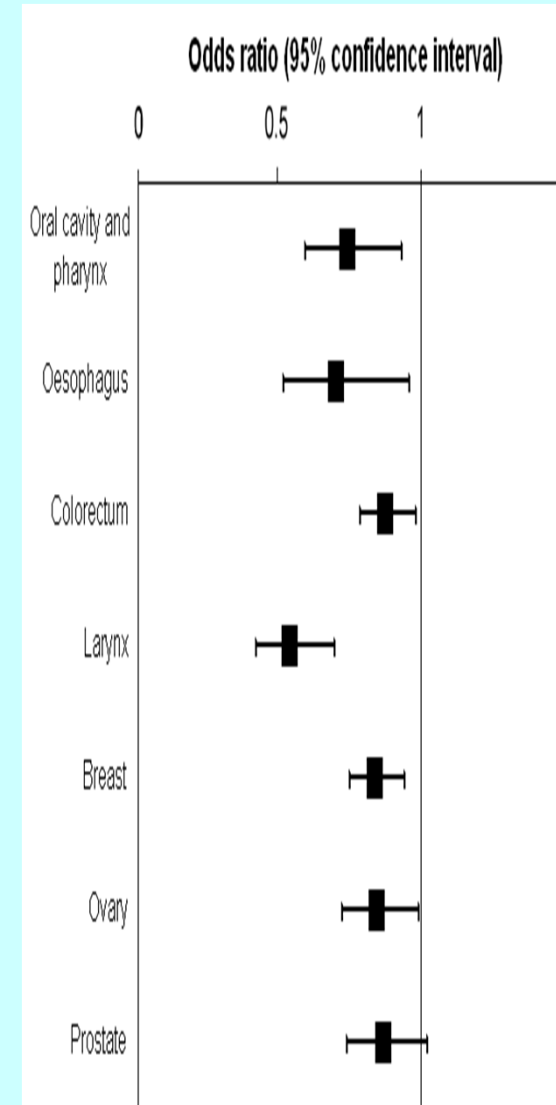
cipolla



aglio



mele



Italia 1991-2005; Galeone et al, Am J Clin Nutr 2006;84:1027

Gallus et al, 2002

PIZZA AND CANCER RISK

(Italy 1991-2002)

Cancer	OR (95% CI)		
	Occasional	Regular	All eaters
Oral cavity/pharynx	0.76 (0.60-0.95)	0.66 (0.47-0.93)	0.73 (0.59-0.91)
Oesophagus	0.57 (0.42-0.78)	0.41 (0.25-0.69)	0.53 (0.39-0.72)
Larynx	0.86 (0.66-1.11)	0.82 (0.56-1.19)	0.85 (0.66-1.08)
Colon	0.84 (0.72-0.97)	0.74 (0.61-0.89)	0.81 (0.70-0.93)
Rectum	0.85 (0.71-1.02)	0.93 (0.75-1.17)	0.88 (0.74-1.04)

CONCLUSIONI: DIETA E TUMORI

Una dieta basso rischio di tumore dovrà:

- essere ricca di frutta, vegetali freschi e pesce;
- limitare alcol e carne rossa;
- includere i cereali integrali, sostituendo quelli raffinati;
- includere olio di oliva e altri grassi insaturi, limitando i grassi saturi;
- essere ricca in folati, flavonoidi, altri micro-nutrienti e fibre

Attività fisica e tumori

- L'attività fisica può ridurre il rischio di tumore del colon, mammella, endometrio, ovaio e forse altri tumori.
- La quantificazione della relazione inversa è ancora imprecisa.
- Effetti su insulino-resistenza, composizione corporea, ormoni sessuali steroidei e forse su adipochine, infiammazione e funzioni immunitarie.
- Raccomandazione: 30-60 min di attività moderata/intensa per almeno 5 giorni alla settimana.

RELATION BETWEEN CANCER AND OCCUPATIONAL PHYSICAL ACTIVITY AT 30-39 YEARS (Italy, 1991-2006)

	OR (95% CI) (highest versus lowest level)	
Cancer site	men	women
colon	0.6 (0.4-0.9)*	0.5 (0.3-0.7)*
rectum	1.3 (0.9-2.0)	0.9 (0.5-1.6)
kidney	0.7 (0.6-0.9)*	0.9 (0.5-1.3)
breast	-	0.5 (0.3-0.9)*
ovary	-	0.5 (0.4-0.7)*
prostate	0.8 (0.6-1.0)*	-
benign prostatic hyp	0.6 (0.5-0.8)*	-
* significant trend in risk		

RELAZIONE TRA BMI E TUMORI: RR e 95% CI per un aumento di BMI di 5 kg/m², uomini

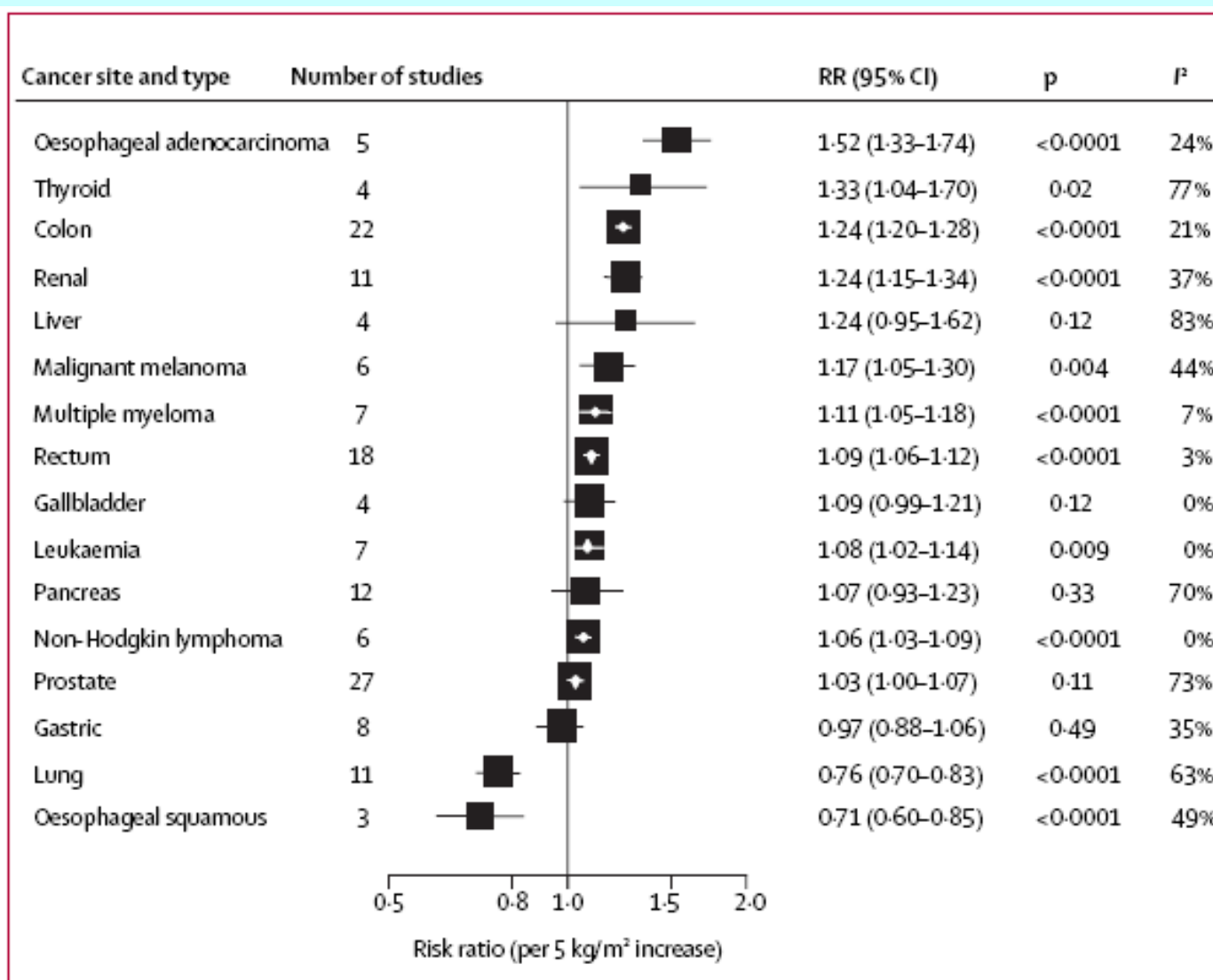
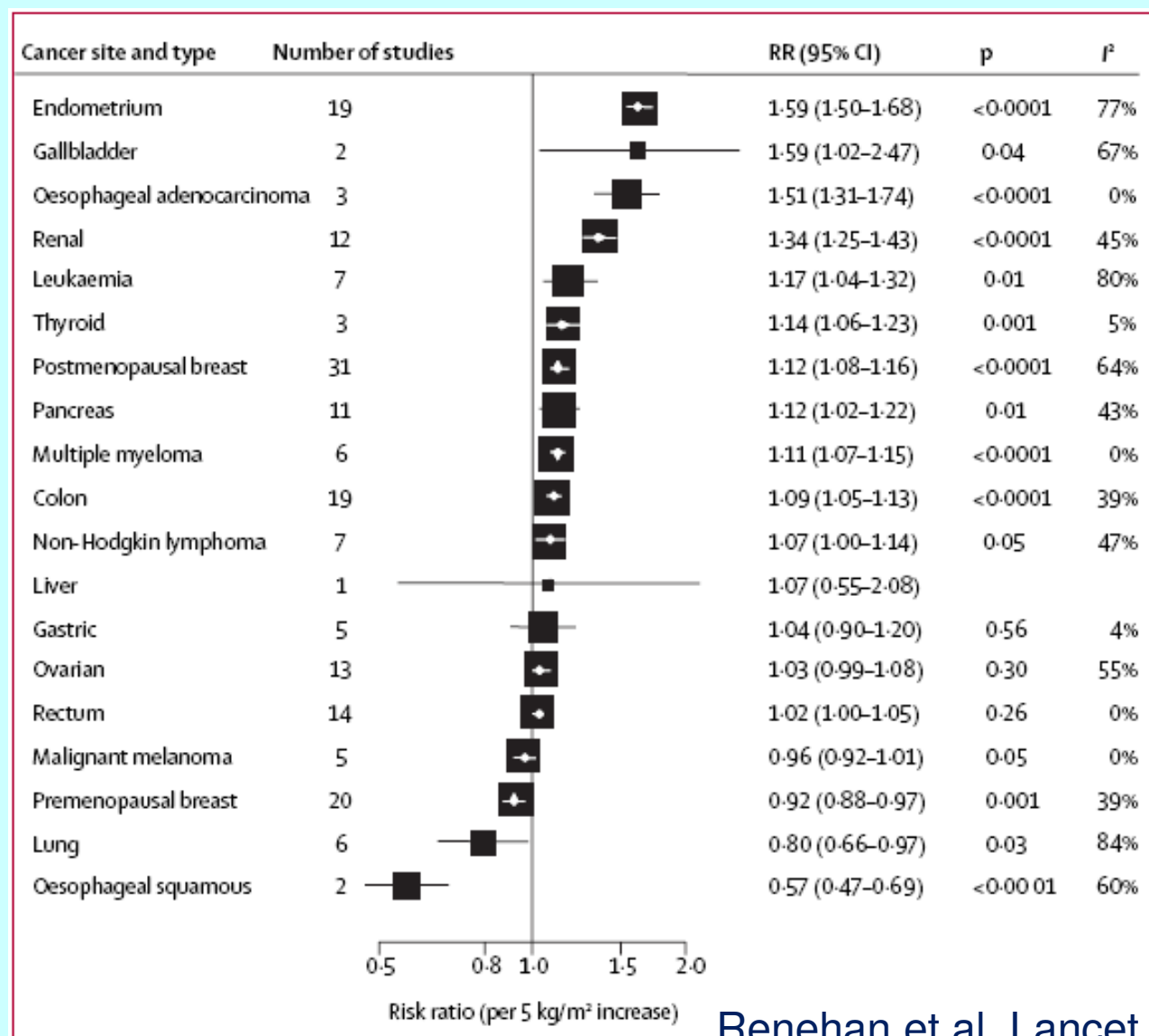


Figure 3: Summary risk estimates by cancer sites in men

Renahan et al, Lancet 2008;371:569

RELAZIONE TRA BMI E TUMORI: RR e 95% CI per un aumento di BMI di 5 kg/m², donne



Renehan et al, Lancet 2008;371:569

Figure 4: Summary risk estimates by cancer sites in women

INFEZIONI VIRALI E NEOPLASIE

Neoplasie attribuibili complessivamente alle infezioni nel 2002:

- 1.9 milioni di casi (17.8%)
 - 1.5 milioni di casi (26.3%) nei paesi in via di sviluppo
 - 0.39 milioni di casi (7.7%) nei paesi sviluppati
- Helicobacter Pylori (5.5%)
- Human Papilloma virus (5.2%)
- HBV e HCV (4.9%)
- Epstein-Barr virus (1%)
- HIV e Human Herpes virus (0.9%)

FATTORI OCCUPAZIONALI E TUMORI

- E' estremamente complesso fornire stime affidabili della quota di mortalità per tumori attribuibili a cancerogeni presenti nell'ambiente di lavoro. In generale sono in diminuzione.
- L'esposizione occupazionale all'asbesto potrà causare circa 1.000 morti/anno in Italia al picco dell'epidemia nei primi anni di questo secolo e un totale di 250.000 morti in Europa Occidentale.

INQUINAMENTO AMBIENTALE E TUMORI

- E' complesso quantificare il ruolo (bassi livelli, ma diffusione dell'esposizione nella popolazione).
- Il principale inquinante ambientale è lo smog delle grosse città (diminuito molto negli ultimi anni), con possibile sinergismo col tabacco (fumatori molto più sensibili).

RADIAZIONI E TUMORI

- Le radiazioni ionizzanti (cosmiche, del suolo, residui degli esperimenti nucleari degli anni '50 e '60) e radiazioni utilizzate a scopo medico causano neoplasie ematopoietiche.
- Le radiazioni non ionizzanti (raggi solari e radiazioni ultraviolette) causano tumori della pelle (inclusi melanomi); vanno evitate soprattutto nelle ore centrali della giornata e nei bambini (evitare UV a scopo abbronzante); responsabili dell'1% circa delle morti per tumore in Italia.

CAMPI ELETTROMAGNETICI E TUMORI

- I campi elettromagnetici a frequenza estremamente bassa (elettrodotti) potrebbero aumentare leggermente il rischio di leucemie infantili e di tumore della mammella.
(Classificazione AIRC: possibili cancerogeni, gruppo 2B). Ogni eventuale rischio sarebbe estremamente modesto.
- I campi elettromagnetici ad alta frequenza (onde radio, telefoni cellulari, microonde)
(Classificazione AIRC: possibili cancerogeni, gruppo 2B). Ogni eventuale rischio, se esistente, sarebbe estremamente modesto.

EPIDEMIOLOGIA DEI TUMORI

- Andamenti della mortalità per tumore
- Principali fattori di rischio e loro prevalenza (fumo, alcol, dieta, inattività fisica, obesità e altri fattori metabolici, fattori occupazionali e ambientali, radiazioni, campi elettromagnetici, infezioni)
- **Interazione gene-ambiente**

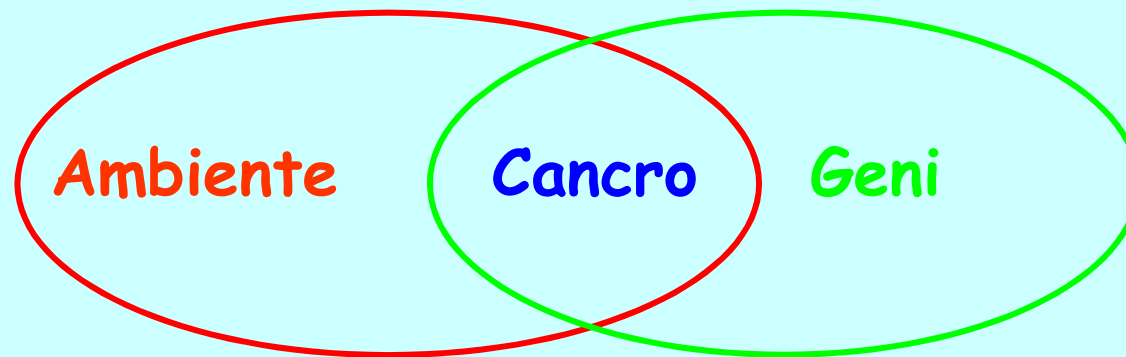
LE CAUSE DELCANCRO (Doll et al, 1981)

IPOTESI AMBIENTALE

- ereditarietà non Mendeliana
- studi sui gemelli
- studi sulle popolazioni migranti

IPOTESI GENETICA

- meccanismi molecolari, geni soppressori di tumori , geni riparatori del DNA
- geni ad alta penetranza (BRCA, HNPCC, APC,CDNK2A)
- “bassa penetranza” dell’esposizione ambientale



I geni portano il fucile, l’ambiente schiaccia il grilletto

CANCRO: UNA COMPLESSA MALATTIA POLIGENICA

“Fattori ambientali possono influenzare il rischio di tumore attraverso mutazioni genetiche e meccanismi genetici possono modificare l’impatto dell’ambiente” (MacMahon, 1968)

“Un eccesso di rischio di 2-3 volte per parenti di primo grado non è indicativo di un effetto genetico forte. Suggerisce piuttosto il coinvolgimento di molti geni con piccoli effetti che agiscono insieme a fattori ambientali a creare effetti più grandi e più importanti” (Anderson, 1974)

DEFINIZIONE DI INTERAZIONE GENE-AMBIENTE

“L’interazione tra geni e ambiente è definita come una compartecipazione nello stesso meccanismo causale che porta alla malattia” (Rothman and Greenland, 1998)

“Il rischio di tumore associato a una particolare esposizione ambientale differisce riguardo a differenti polimorfismi funzionali di un gene specifico” (Brennan et al, 2001)

GENI E TUMORI

- Mutazioni genetiche in linee germinali tumore-specifiche ad alta-penetranza (poco frequenti, alto rischio)
- Mutazioni genetiche a bassa-penetranza di parti di DNA che codificano per enzimi potenzialmente polimorfi, coinvolti nel metabolismo di cancerogeni e nella riparazione del DNA (molto frequenti, rischio lieve).

Esempi: enzimi del citocromo P450 (CYP1A1, 1A2, 2A6 e 2D6, tabacco; CYP2E1 alcol), alcol deidrogenasi 3 (ADH3), l'aldeide deidrogenasi (ALDH2), glutatione-S-transferasi (GSTM, GSTT e GSTP), N-acetiltransferasi (NAT1 e NAT2).

CONCLUSIONI

- Diminuzione della mortalità per tumore in Italia, nell'Unione Europea e negli USA (dovuta a: diminuita prevalenza dei fattori di rischio; aumentati screening, diagnosi precoce e terapie avanzate).
- Buona parte dei fattori di rischio per i tumori non sono “nuovi” e neppure in aumento (eccezione fumo di sigarette nelle donne). Si possono evitare il 40% delle morti per tumore che oggi si verificano in Italia riducendo la prevalenza dei fattori di rischio noti (fumo, alcol, dieta, inattività fisica, obesità e altri fattori metabolici, infezioni).
- L'obiettivo dell'epidemiologia in futuro dovrebbe essere la “personalizzazione del rischio” da ottenere attraverso studi di interazione tra geni e ambiente.