

GENETICA DEL CANCRO

Alcuni termini di uso ricorrente

- **Tumore:** termine generico che include tutte le patologie da crescita anormale di cellule del nostro corpo
- **Neoplastico:** aggettivo usato per identificare un tessuto che presenta crescita di cellule con caratteristiche tumorali
- **Benigno:** aggettivo usato per indicare un tumore costituito dalla crescita di cellule che non hanno la capacità di penetrare ed invadere i tessuti limitrofi.
- **Maligno:** aggettivo usato per indicare un tumore in grado di invadere i tessuti limitrofi
- **Cancro:** termine usato generalmente per indicare un tumore maligno che colpisce le cellule di un tessuto in grado crescere localmente, rimpiazzare e distruggere il tessuto normale e potenzialmente formare nuove sedi tumorali a distanza dal primitivo (metastasi)

La malattia cancro: generalità

Cancro: cos'è ?

- Le cellule normali sono programmate per partecipare alla costruzione dei diversi tessuti che rendono possibile la sopravvivenza degli organismi pluricellulari.
- Le cellule tumorali hanno un programma diverso e più semplice e mirato, motivate da un solo obiettivo: fare più copie di se stesse
- Il cancro origina dall'espansione di una singola cellula che acquisisce la capacità di crescere senza i normali limiti imposti dal tessuto e/o organo

Cancro: cos'è ?

- Il cancro non è un'unica entità patologica.
- Presenta una varietà di caratteristiche, che vanno da semplice crescita cellulare ad un comportamento aggressivo invasivo e metastatico <<< espressività variabile

Cancro: cos'è ?

Tessuti normali versus neoplastici. Sezione istologica dell'ileo nell'intestino tenue.

A sinistra l'epitelio normale, chiamato mucosa;

in mezzo, mucosa che è diventata anormale o displastica;

a destra, un tumore che ha iniziato a invadere i tessuti sottostanti.

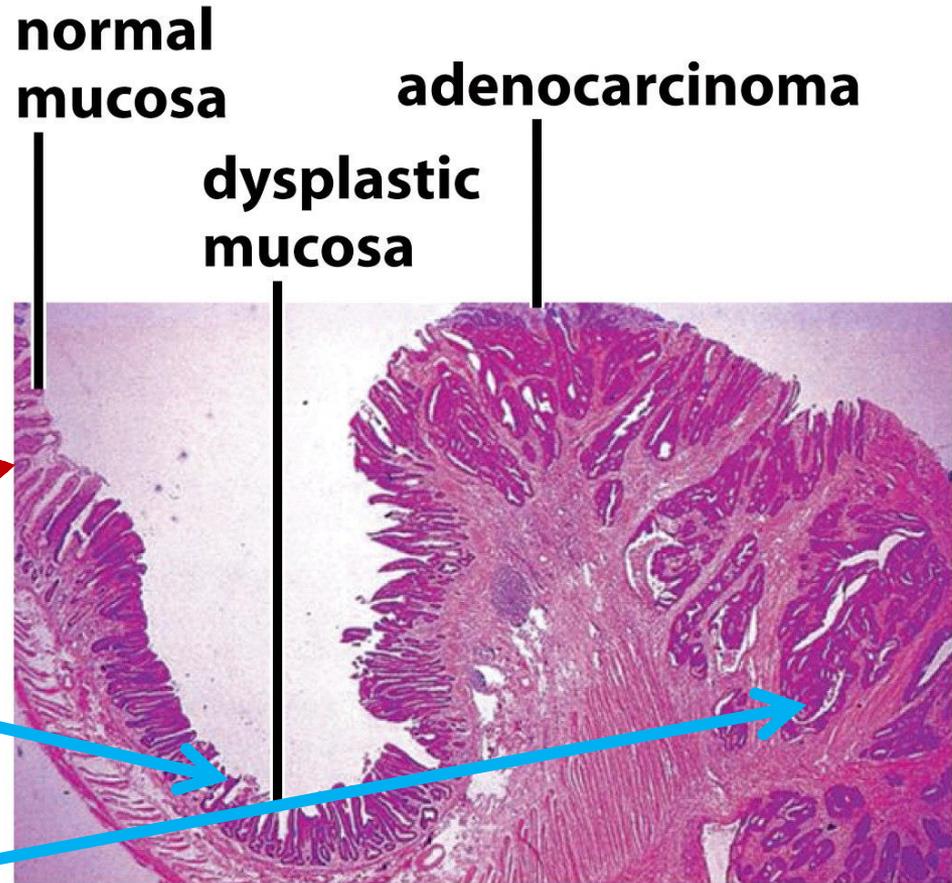


Figure 2-1a The Biology of Cancer (© Garland Science 2007)

Cancro: cos'è ?

Tessuti normali versus neoplastici.

Sezione istologica da tessuto mammario umano.

(pannello superiore) Nella normale ghiandola mammaria, un dotto del latte è rivestito da cellule epiteliali. I dotti sono circondati da tessuto mesenchimale, chiamato "stroma", che consiste di cellule del tessuto connettivo, fibroblasti e adipociti e matrice di collagene.

(pannello inferiore) Carcinoma duttale invasivo, le cellule tumorali derivano da cellule epiteliali del dotto che ora non formano canali e invadono lo stroma

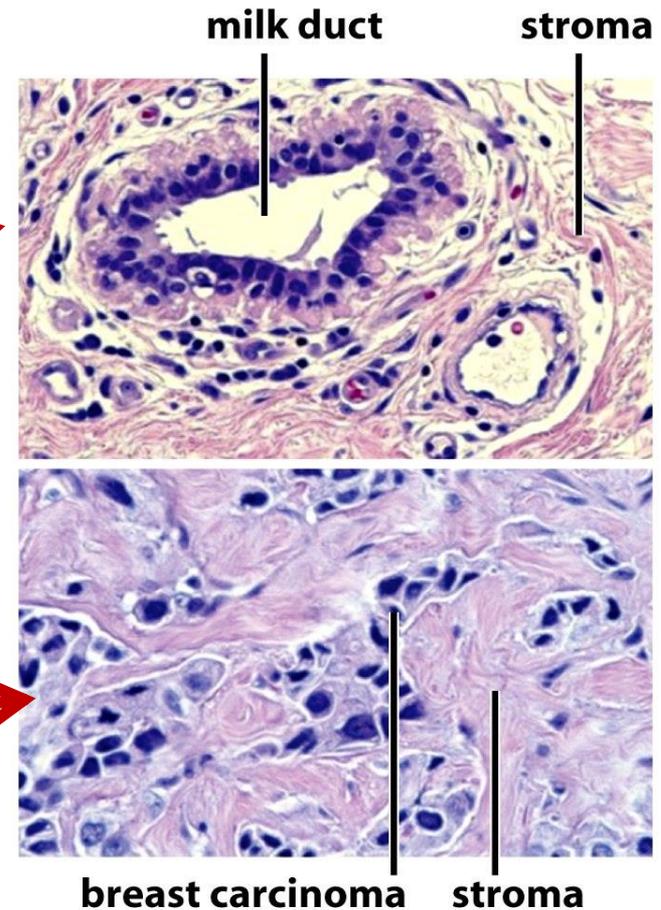


Figure 2-1b The Biology of Cancer (© Garland Science 2007)

Cancro: cos'è ?

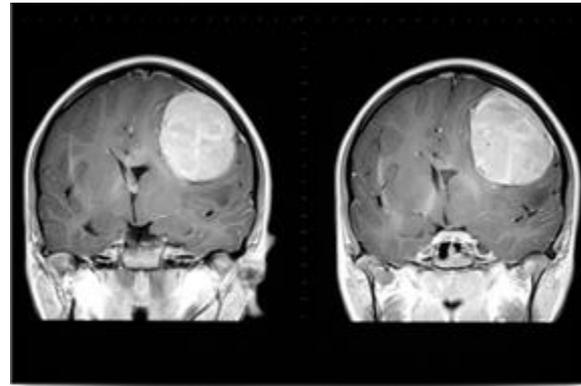
- In tutti i casi, l'esame istologico delle cellule all'interno delle masse tumorali evidenzia un'architettura dei tessuti meno organizzata rispetto ai tessuti normali vicini.
- Il cancro può essere visto come una malattia di cellule malfunzionanti
- Sulla base dell'esame istologico i tumori sono stati suddivisi in due grandi categorie a seconda del loro grado di crescita aggressiva
- **Benigno**, in grado di crescere localmente senza invadere i tessuti adiacenti
- **Maligno**, in grado di invadere i tessuti vicini e generare metastasi

Cancro: cos'è ?

La grande maggioranza dei tumori è benigna.

Di solito sono innocui per l'ospite, tranne nei casi in cui l'espansione delle masse localizzate provoca pressione su organi vitali

Alcuni, come gli adenomi tiroidei, possono causare il rilascio di alti livelli di ormoni tiroidei nella circolazione, portando a una crescita eccessiva in alcuni tessuti (acromegalia)



Cancro: cos'è ?

Metastasi tumorali.

In molti pazienti sono presenti tumori multipli in siti distanti rispetto alla malattia primitiva: questi nuovi insediamenti sono definiti metastasi.

L'immagine mostra metastasi nel fegato, che spesso derivano da carcinomi del colon avanzati. La vena porta, che drena il sangue dal colon nel fegato, fornisce una via preferenziale usata dalle cellule tumorali del colon per metastatizzare al fegato.

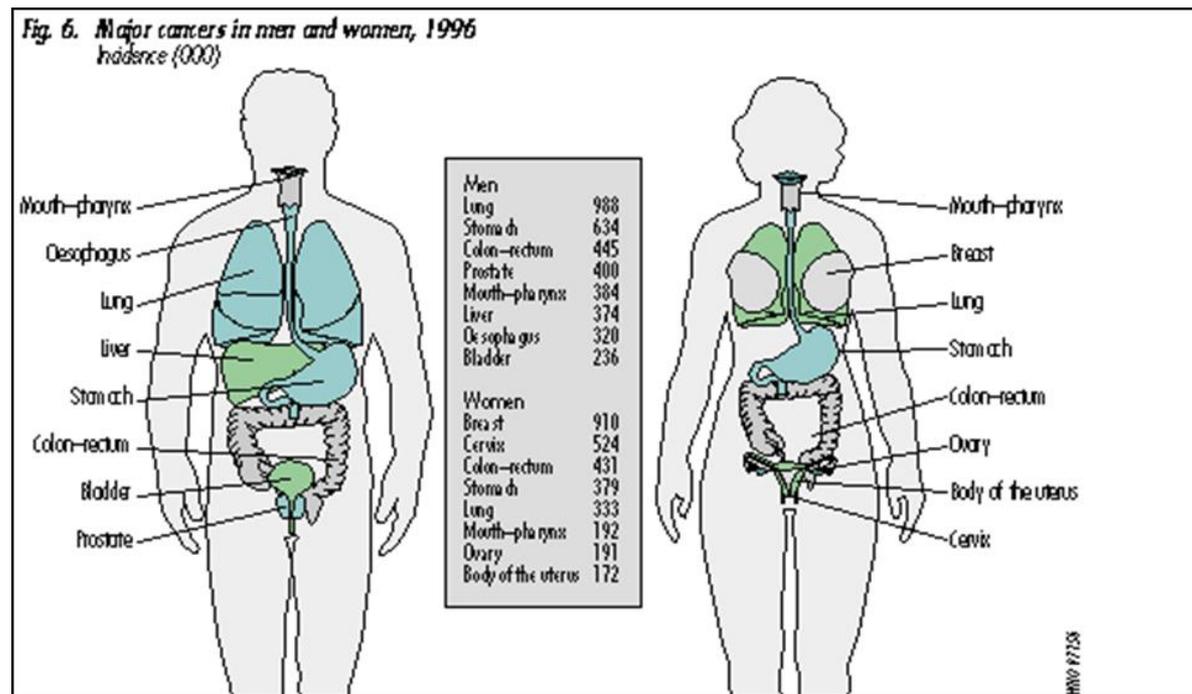


Figure 2-2b The Biology of Cancer (© Garland Science 2007)

Cancro: Quali tessuti colpisce ?

Il cancro può insorgere in qualsiasi tessuto e organo

Tuttavia, i tipi più comuni di cancro derivano dai tessuti epiteliali presenti in vari organi



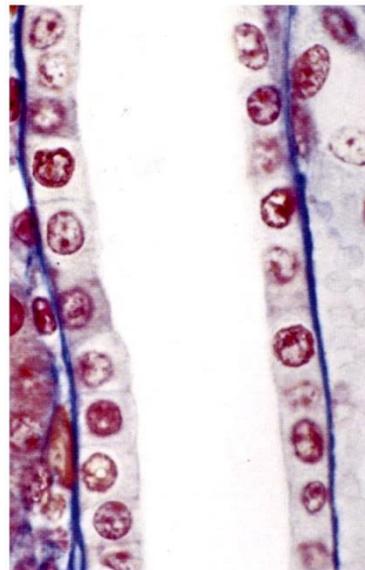
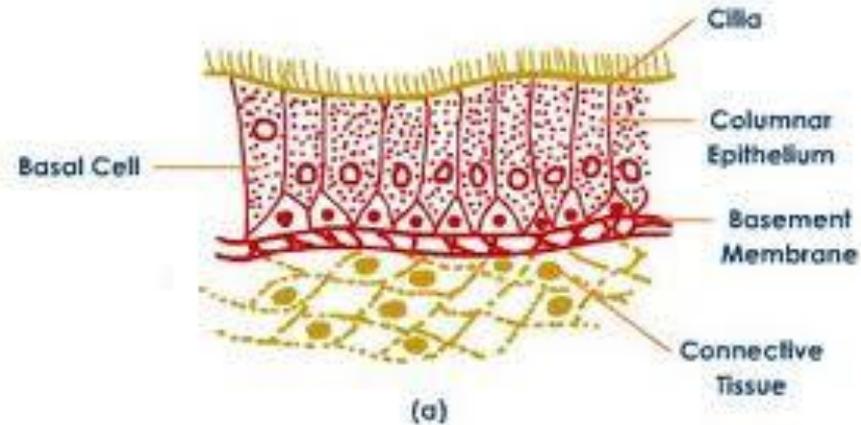
Cancro: Quali tessuti ?

Tumori epiteliali

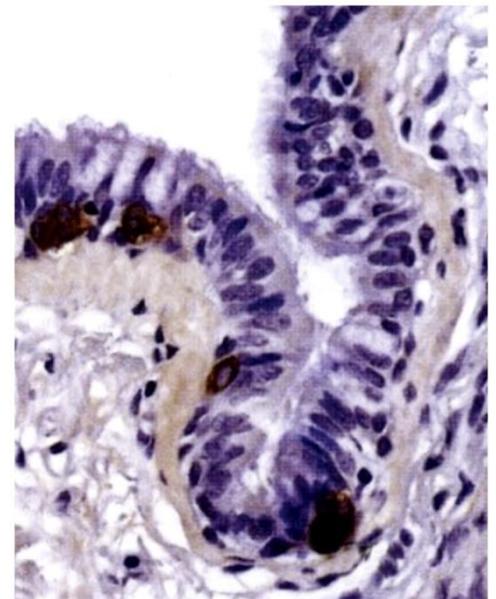
Gli epiteli sono di particolare interesse perché i tumori derivanti da queste cellule sono responsabili di circa l'80% di tutti i decessi correlati al cancro.

Gli epiteli sono foglietti di cellule che rivestono le pareti delle cavità e dei canali interni o, nel caso della pelle, servono da rivestimento esterno del corpo.

Gli epiteli sono tutti strutturati in modo simile:
(1) cellule epiteliali specializzate,
(2) membrana basale,
(3) tessuto connettivo sottostante, chiamato stroma



Tubule of the kidney



Bronchiole of the lung

Tumori epiteliali

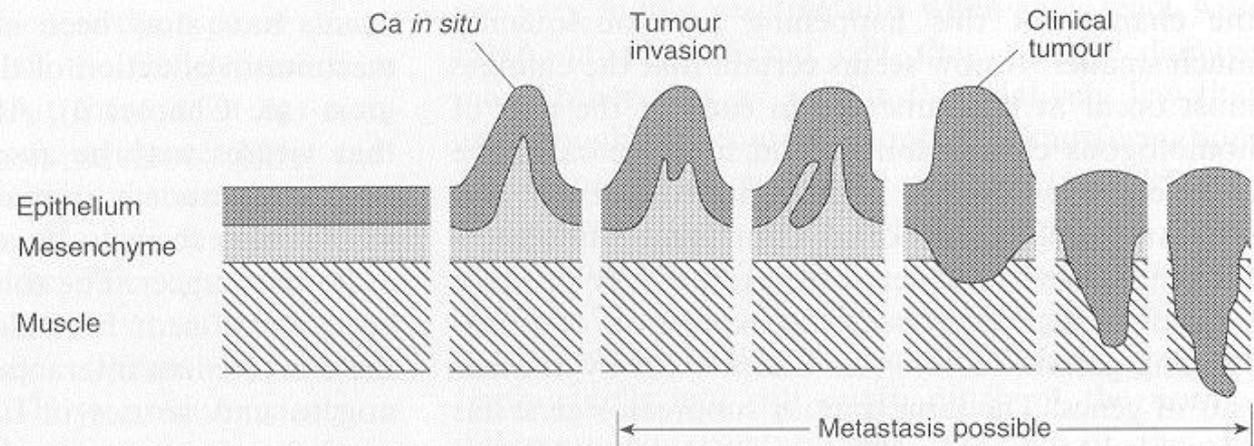
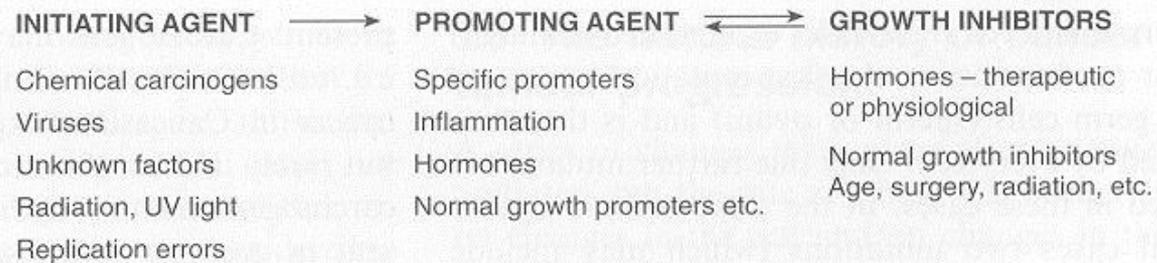
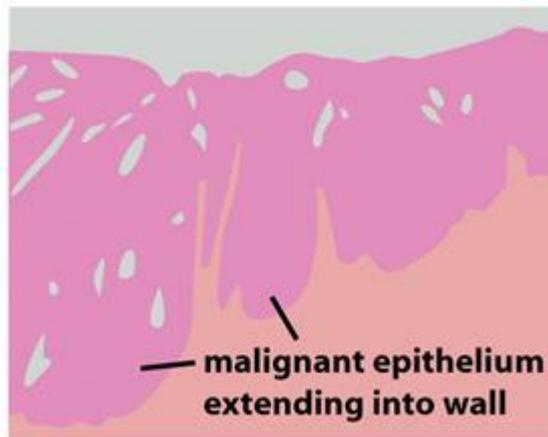


Fig. 1.2 Factors influencing tumour development showing progression from normal to invasive tumour.

Tumori epiteliali

Tumori maligni di origine epiteliale sono detti **Carcinomi**



Il carcinoma dell'esofago che mostra grandi lingue di cellule epiteliali maligne di tipo squamoso che invadono lo stroma sottostante

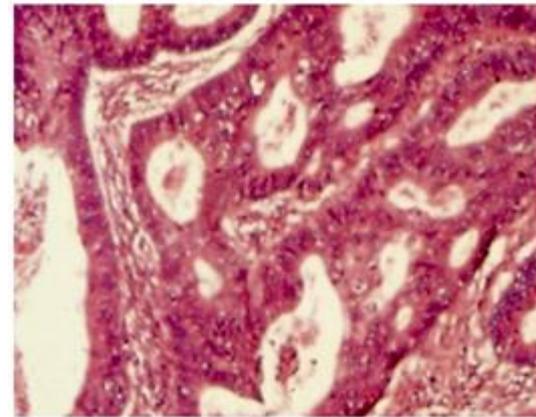


Figure 2-6d The Biology of Cancer (© Garland Science 2007)

Adenocarcinoma del colon che mostra elementi duttali, chiara indicazione della loro derivazione da epitelio secretorio.

Tumori epiteliali

Table 2.1 Carcinomas

(A) Tissue sites of more common types of adenocarcinoma

lung
colon
breast
pancreas
stomach
esophagus
prostate
endometrium
ovary

(B) Tissue sites of more common types of squamous cell carcinoma

skin
nasal cavity
oropharynx
larynx
lung
esophagus
cervix

(C) Other types of carcinoma

small-cell lung carcinoma
large-cell lung carcinoma
hepatocellular carcinoma
renal cell carcinoma
transitional-cell carcinoma (of urinary bladder)

Table 2-1 The Biology of Cancer (© Garland Science 2007)

- Il resto dei tumori maligni deriva da tessuti non epiteliali
- Una prima classe deriva da vari tessuti connettivi in tutto il corpo (complessivamente rappresentano circa l'**1%** dei tumori nell'uomo)
- Una seconda classe maggiore deriva dai vari tipi di cellule che costituiscono i tessuti (emopoietici) che formano il sangue (complessivamente circa il **18%**).
- Un terzo e ultimo gruppo deriva da cellule del sistema nervoso centrale o periferico (complessivamente, circa **1,3%** dei tumori umani)

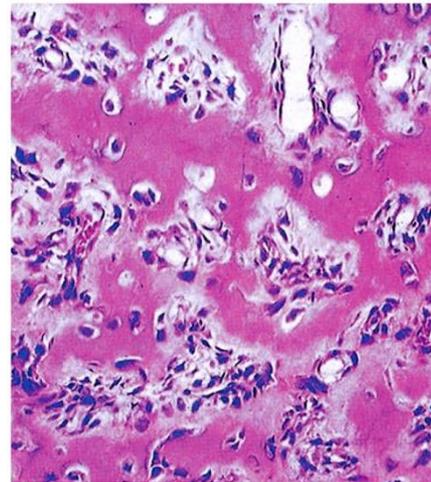
What is cancer?

Tumori mesenchimali

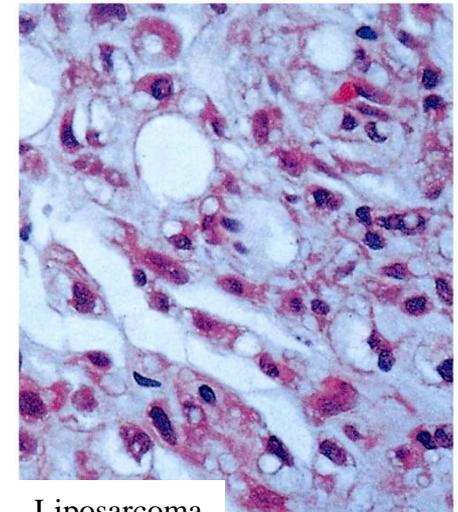
Questi tumori maligni sono chiamati sarcomi. Derivano da una varietà di cellule mesenchimali

Table 2.2 Various types of more common sarcomas

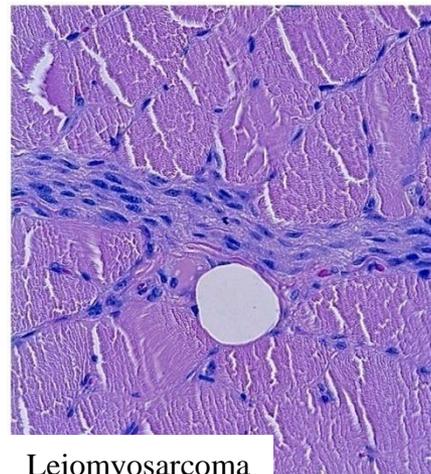
- osteosarcoma
- liposarcoma
- leiomyosarcoma
- rhabdomyosarcoma
- malignant fibrous histiocyteoma
- fibrosarcoma
- synovial sarcoma
- angiosarcoma
- chondrosarcoma



Osteosarcoma nce 2007)



Liposarcoma cience 2007)



Leiomyosarcoma

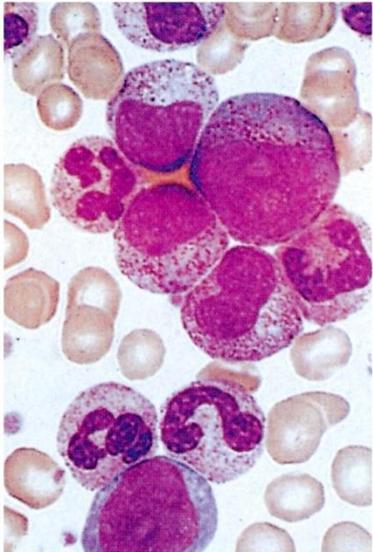
What is cancer?

Neoplasie ematopoietiche.
Le leucemie sono costituite da cellule che si muovono liberamente nella circolazione sanguigna. I linfomi sono costituiti da cellule linfoidi che si trovano più frequentemente nei linfonodi.

Table 2.3 Various types of more common hematopoietic malignancies

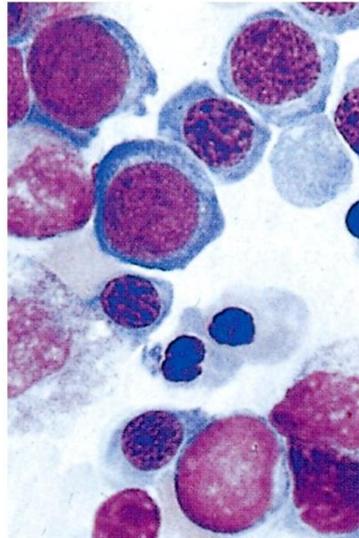
acute lymphocytic leukemia
acute myelogenous leukemia
chronic myelogenous leukemia
chronic lymphocytic leukemia
multiple myeloma
non-Hodgkin's lymphoma^a
Hodgkin's disease

^aThe non-Hodgkin's lymphoma types, also known as lymphocytic lymphomas, can be placed in as many as 15–20 distinct subcategories, depending upon classification system.



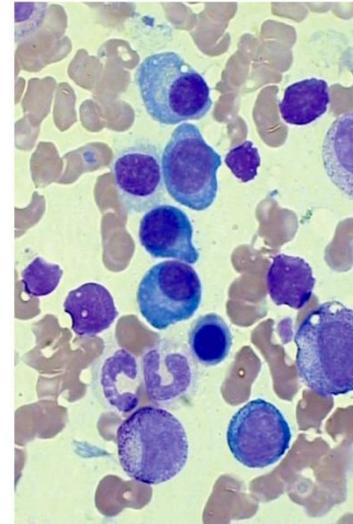
CML. Differentiated leukemic cells of the myeloid lineage are apparent

Figure 2-8d The Biology of Cancer (© Garland Science 2007)



Erythroleukemia showing a large number of precursors of red blood cells

Figure 2-8c The Biology of Cancer (© Garland Science 2007)



Multiple myeloma (MM) is a malignancy of the plasma cells of the B cell lineage

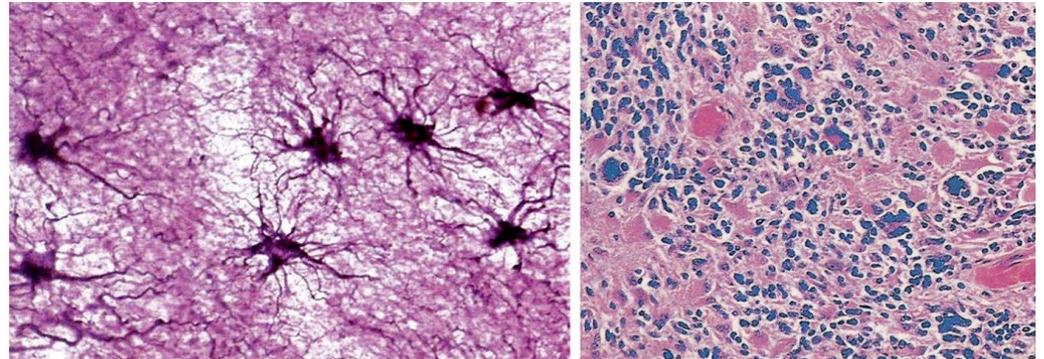
Figure 2-8e The Biology of Cancer (© Garland Science 2007)

What is cancer?

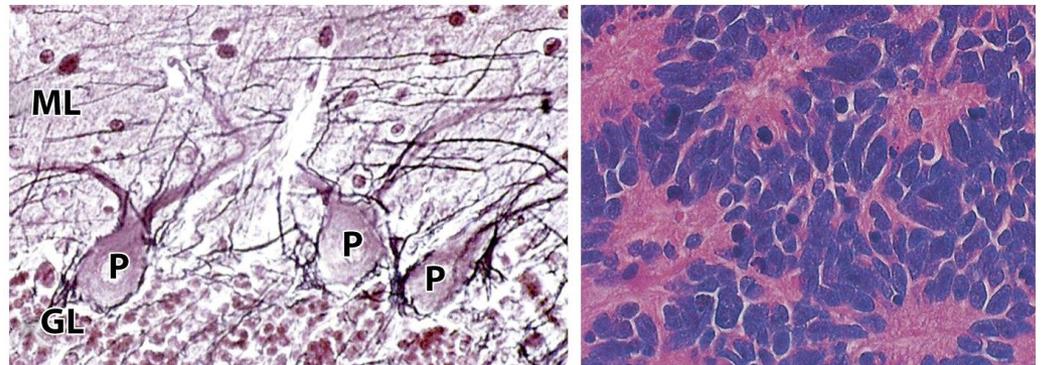
Tumori neuroectodermici.
Tutti hanno origine da cellule del sistema nervoso centrale o periferico.

Table 2.4 Various types of neuroectodermal malignancies

glioblastoma multiforme
astrocytoma
meningioma
neurinoma
retinoblastoma
neuroblastoma
ependymoma
oligodendroglioma
medulloblastoma



Astrocytes (left panel), non-neuronal, supporting cells of the brain, are the presumed precursor of astrocytomas and glioblastomas (right panel)

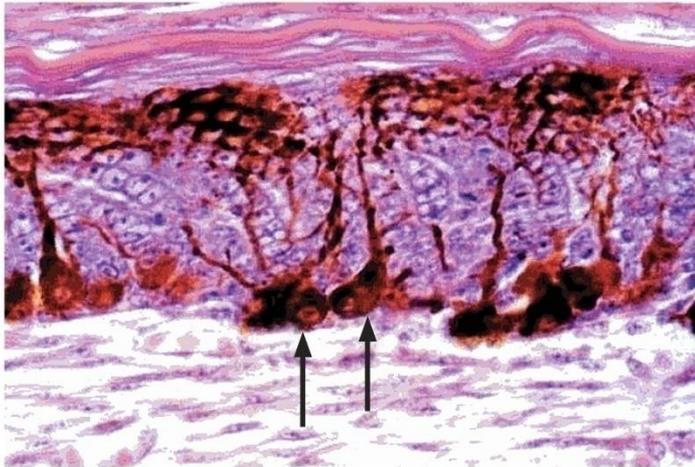


(Left) Cells of the granular layer (GL) of the cerebellum can be seen below Purkinje cells (P) and cells of the molecular layer (ML). GL are the presumed precursors of medulloblastoma (Right panel), which retain the ability to differentiate in either glial or neuronal cells.

What is cancer?

Esistono tumori che non rientrano in nessuno dei quattro gruppi di tumori appena descritti:

1. **Melanoma** - deriva da melanociti, cellule pigmentate della pelle e della retina. I melanociti derivano dalla struttura embrionale chiamata cresta neurale



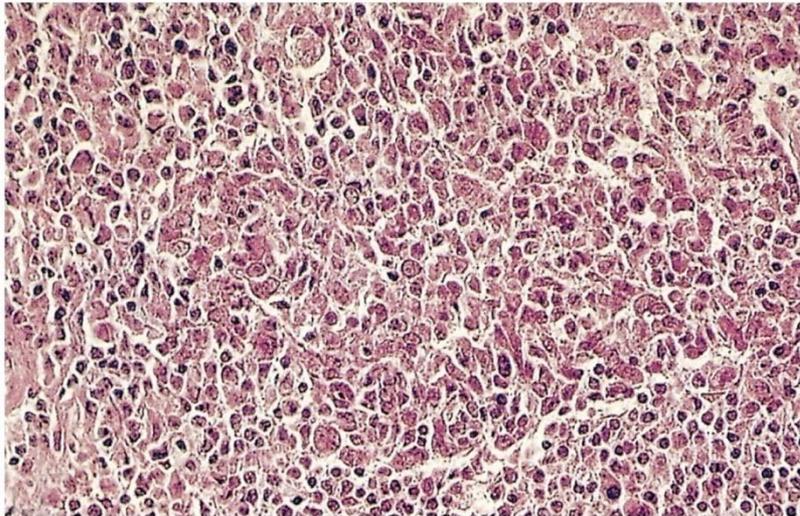
Melanociti e melanoma. I melanociti, che formano granuli di pigmento, sono normalmente sparsi tra i cheratinociti basali della pelle. Presentano estensioni citoplasmatiche nello strato di cheratinociti differenziati in cui si deposita il pigmento. Il melanoma ha una forte tendenza a metastatizzare, come visibile al caso del melanoma cutaneo nel pannello di destra

What is cancer ?

In una minoranza di casi (circa il 5%), ci sono tumori che hanno eliminato praticamente tutti i tratti differenziati specifici del loro normale tessuto di origine.

>>> Casi descritti come "*Cancer with Unknown Primary*" (CUP)

Si dice che le cellule di tali tumori siano dedifferenziate ed il tumore sia **anaplastico**, in quanto non è più possibile utilizzare criteri istopatologici per identificare il tessuto di origine.



Tumori anaplastici di origine sconosciuta. L'aspetto istologico di un tumore anaplastico fornisce poche indicazioni sul suo tessuto di origine.

>>> Le caratteristiche molecolari potrebbero fornire risposte.

Tumori benigni, maligni e metastatici

1. Tumori benigni: possono insorgere in qualsiasi tessuto. Non si diffondono, ma possono causare danni a causa di pressione locale o ostruzione. Un tumore benigno originato dall'epitelio è di solito piccolo e rimane nello strato epiteliale, senza penetrare nella membrana basale e nel mesenchima
2. I tumori maligni sono caratterizzati dalla capacità di invadere e distruggere i tessuti circostanti. I carcinomi superano la membrana basale e penetrano nel mesenchima, dove si formano nuovi vasi sanguigni per sostenere la propria crescita
3. I tumori metastatici sono tumori secondari in un organo diverso, originano dalla diffusione di cellule tumorali maligne attraverso vasi linfatici e sanguigni.

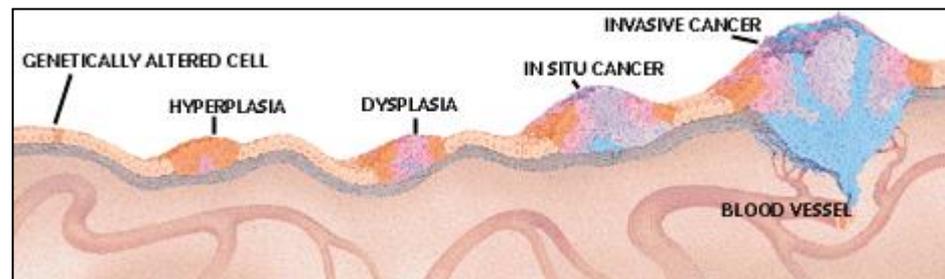
Tumori benigni, maligni e metastatici

Caratteristiche	T. benigni	T. maligni
Velocità di crescita	Lenta	Rapida
Mitosi	Scarse	Numerose
Atipie citologiche	Assenti	Presenti
Differenziazione	Notevole	Scarsa
Tipo di sviluppo	Espansivo	Infiltrante
Capsula	Presente	Assente
Danno ai tessuti limitrofi	Da compressione	Da sostituzione
Invasione di vasi linfatici	Assente	Presente
Metastasi	Assenti	Possibili
Recidiva	Assente	Possibile

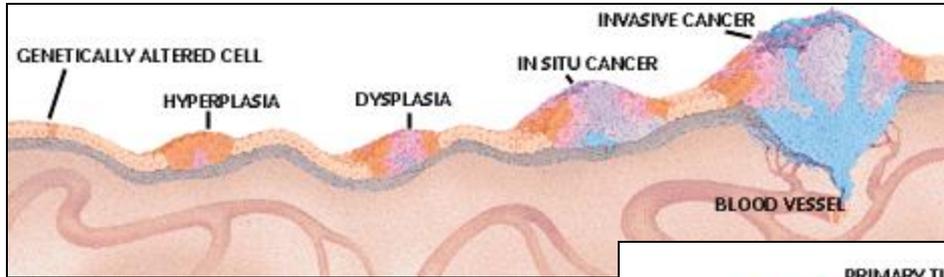
Fig. 1.3: Caratteristiche distintive dei tumori benigni e maligni.

Tumori si sviluppano progressivamente

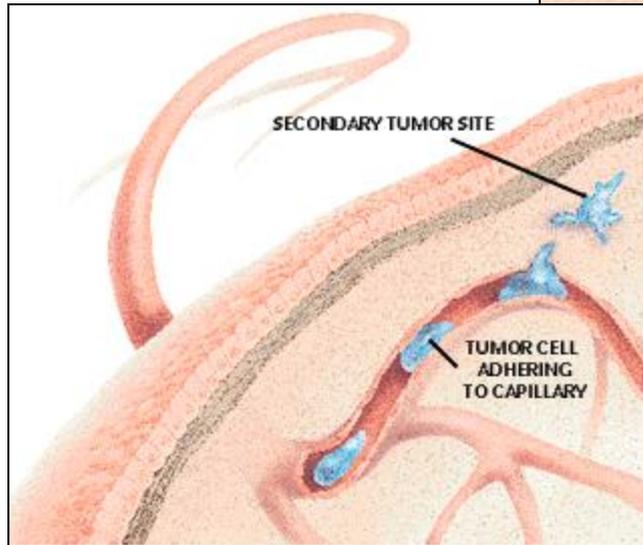
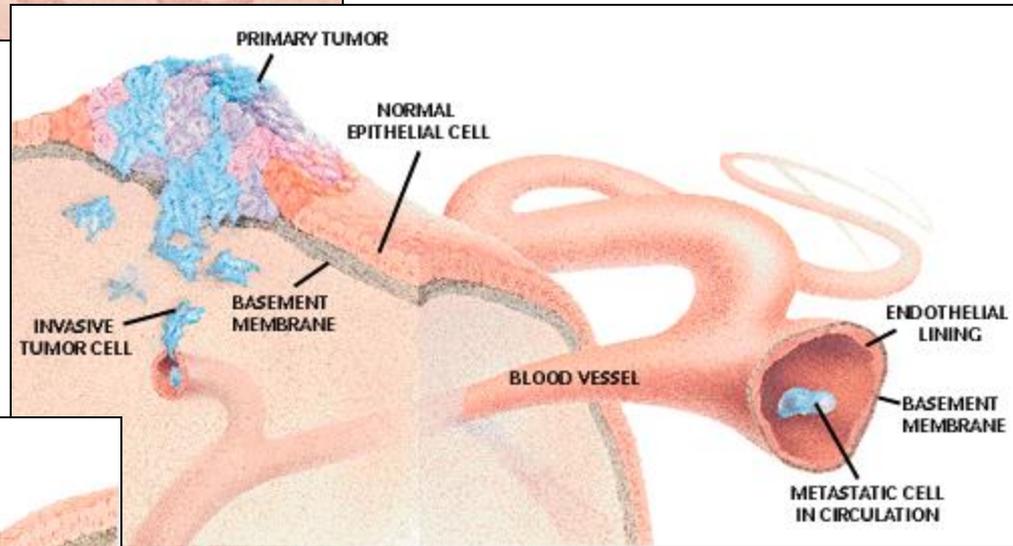
- Tra i due estremi (normale e altamente maligno), si trova un ampio spettro di situazioni intermedie.
- Le diverse gradazioni di anomalie riflettono popolazioni cellulari che si stanno evolvendo progressivamente allontanandosi dalla normalità verso gradi più elevati di comportamento aggressivo e invasivo. >>> **PROGRESSIONE TUMORALE**



- **Iperplasia** - Crescita cellulare costituita da un piccolo numero di cellule in eccesso
- **Displasia** - Tessuto leggermente più anormale, con cellule citologicamente anormali (aumento dell'attività mitotica, mancanza di marcatori differenziati) e cambiamenti nell'architettura complessiva dei tessuti
- **Adenomi, polipi, papillomi** - Un ulteriore grado di anomalia: massa di cellule che hanno lanciato un programma di espansione, creando una massa macroscopica; incapace di penetrare la membrana basale e quindi ancora considerati benigni.
- **Cancro invasivo** - Un ulteriore grado di anomalia è rappresentato dalla crescita cellulare capace di invadere i tessuti sottostanti



Il tumore si sviluppa in fasi progressive



Le cellule tumorali possono invadere i vasi e metastatizzare in altri distretti anatomici

Stadiazione TNM

T0: no evidence of tumor

T1: tumor less than 2 cm with no vascularization

T2: tumor less than 2 cm with vascularization

T3: tumor more than 2 cm with vascularization

T4: multiple tumors with invasion of adjacent organs

N0: no local lymph nodes involvement

N1: local lymph nodes involvement

M0: no evidence of distal metastasis

M1: evidence of distal metastasis

Stage groupings

Stage I: T1 N0 M0

Stage II: T2 N0 M0

Stage IIIA: T3 N0 M0

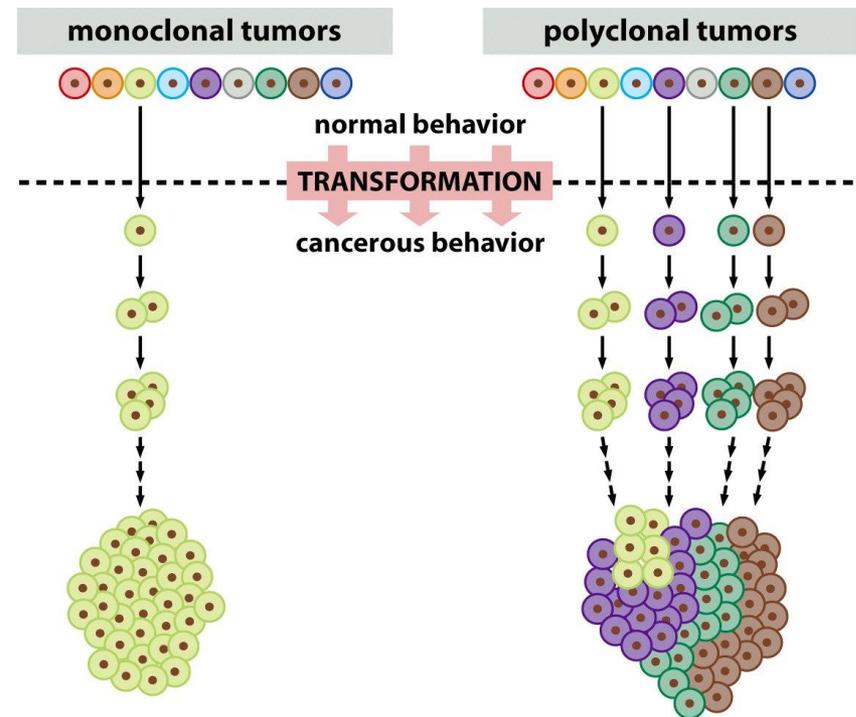
Stage IIIB: T1 N1 M0 or T2 N1 M0 or T3 N1 M0

Stage IVA: T4 N0-1 M0

Stage IVB: T1-4 N0-1 M1

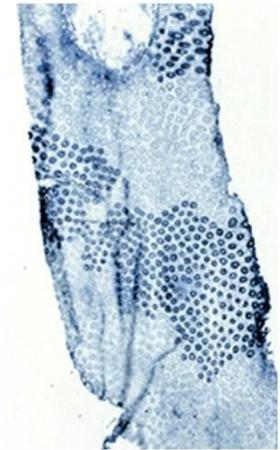
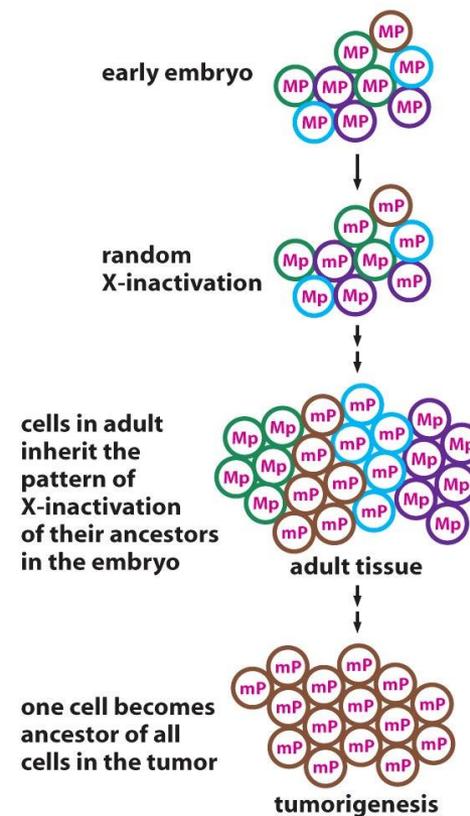
I Tumori Sono Monoclonali

- Quante cellule sono precursori di quelle che formano un tumore?
- Se i tumori derivano da una unica cellula ancestrale comune, sono monoclonali;
- se sono composti da più sottopopolazioni geneticamente distinte, dovrebbero essere considerati policlonali



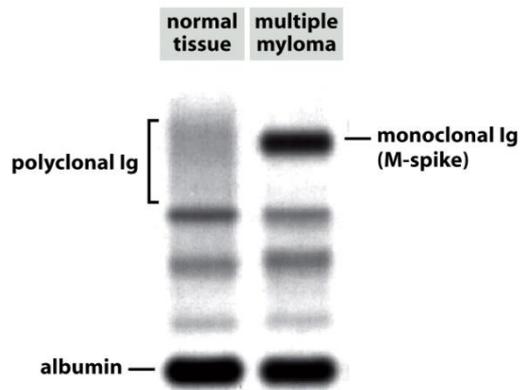
I Tumori Sono Monoclonali

Prime prove della monoclonalità tumorale derivano dall'analisi di G6PDH. Due forme di questo enzima sono presenti e potrebbero essere distinte. Questo gene si trova sul cromosoma X e, a causa dell'inattivazione del cromosoma X, ogni cellula di donne eterozigoti esprime solo l'uno o l'altro allele. Quindi qualsiasi tessuto normale è una chimera di enzimi, i tumori esibiscono invariabilmente l'una o l'altra variante.

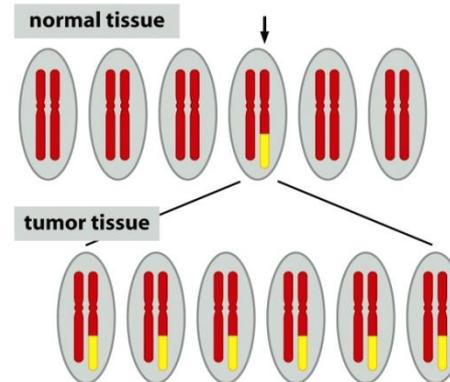


I Tumori Sono Monoclonali

Ulteriori prove di monoclonalità



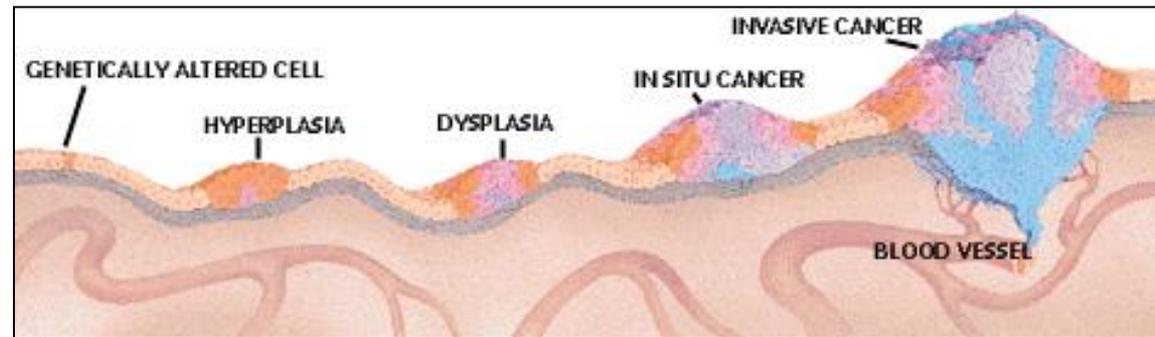
Nel plasma normale, le immunoglobuline sono eterogenee e policlonali. Nel mieloma multiplo, la popolazione eterogenea è sostituita da una singola popolazione clonale



I cromosomi anormali possono rappresentare una caratteristica firma genetica di qualsiasi tumore.

La Progressione tumorale può confondere la natura monoclonale

Tra i due estremi (normale e altamente maligno), si trova un ampio spettro di situazioni intermedie >>> **Progressione tumorale**



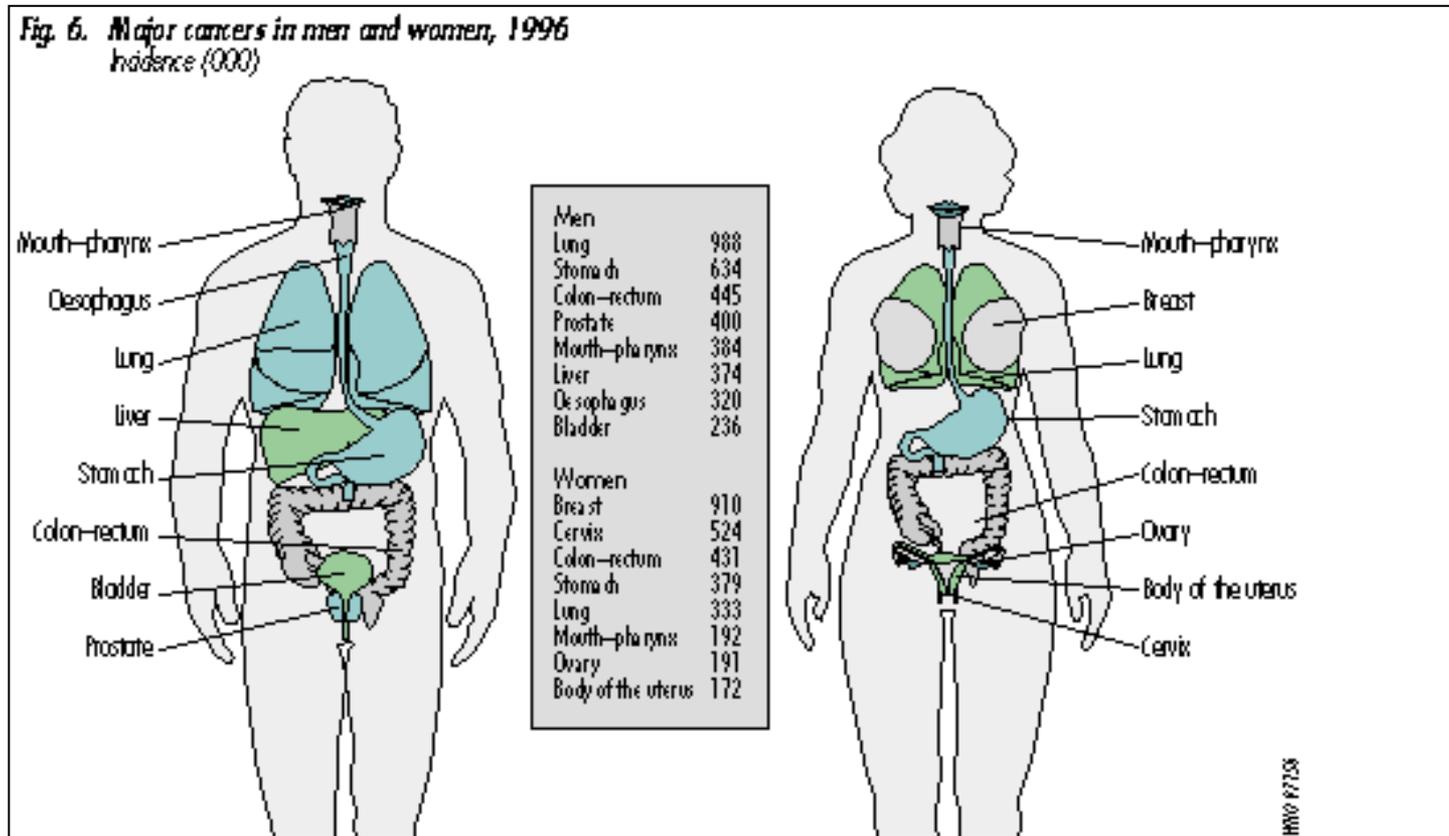
Un fattore confondente alla monoclonalità tumorale deriva dall'eterogeneità genotipica e fenotipica causata dall'instabilità genetica delle cellule tumorali

La popolazione cellulare nel tumore può diventare eterogenea a causa della evoluzione parallela e simultanea di nuovi cloni cellulari intratumorali, che portano il tumore a progredire ed allo stesso tempo confondere la sua origine monoclonale

I numeri del cancro

Cancro: epidemiologia descrittiva

Maschi e femmine sono affetti da tumori diversi o con incidenza diversa



Incidenza e mortalità nei maschi e nelle femmine

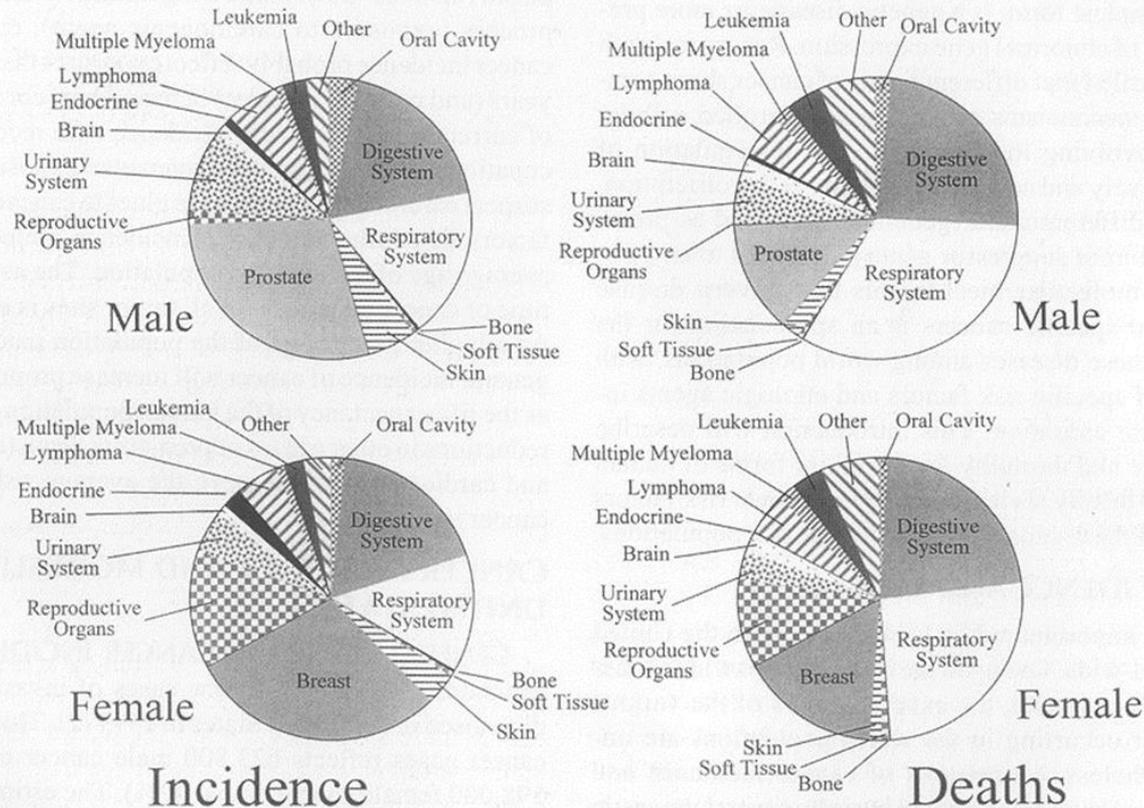
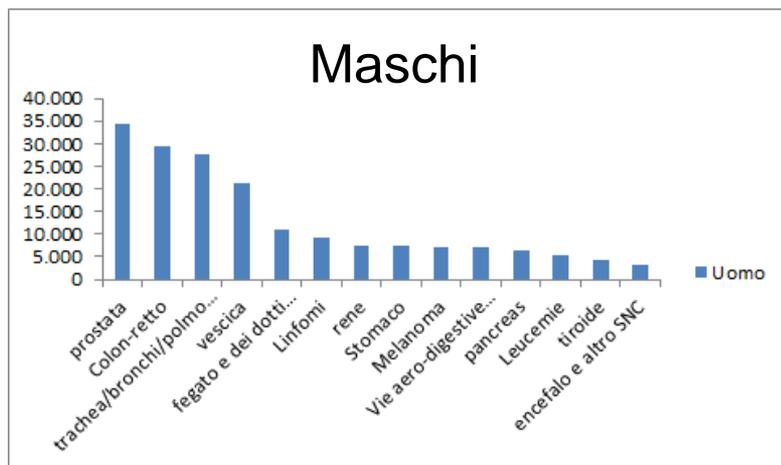


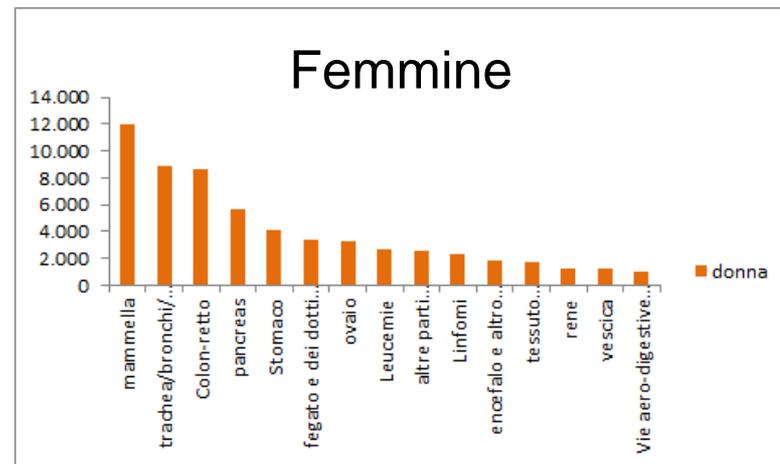
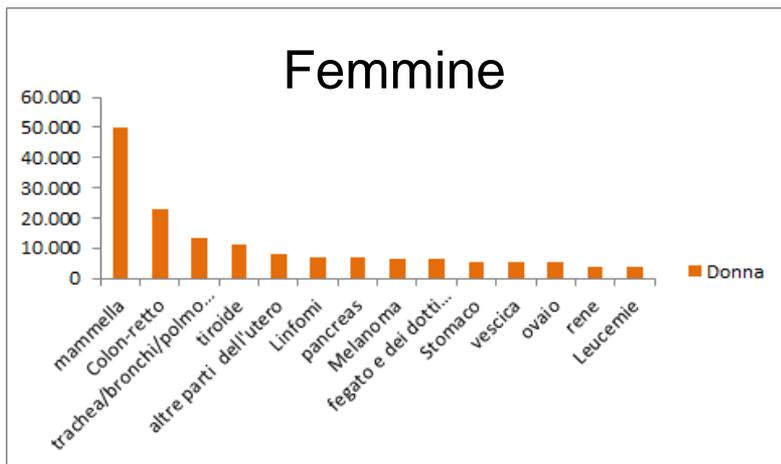
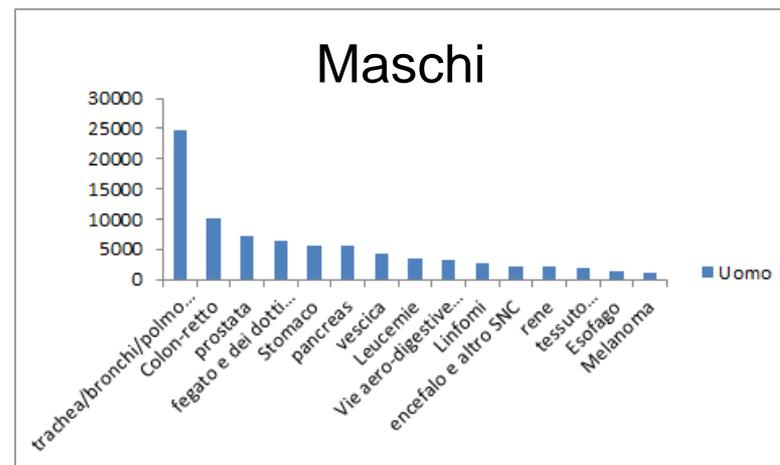
Fig. 2. Cancer incidence and mortality by site (United States, 1999). The relative contributions of the major forms of cancer to overall cancer incidence and cancer-related mortality for males and females were calculated from data provided by Landis et al. (2). Cancers of the male reproductive organs include testis, penis, and other organs of the male genital system. Cancers of the female reproductive organs include those affecting the uterine corpus, ovary, uterine cervix, vulva, vagina, and other organs of the female genital systems. Cancers of the digestive system include those affecting esophagus, stomach, small intestine, colon, rectum, anus, liver, gallbladder, pancreas, and other digestive organs. Cancers of the respiratory system include those affecting lung, bronchus, larynx, and other respiratory organs.

Incidenza e mortalità: in Italia

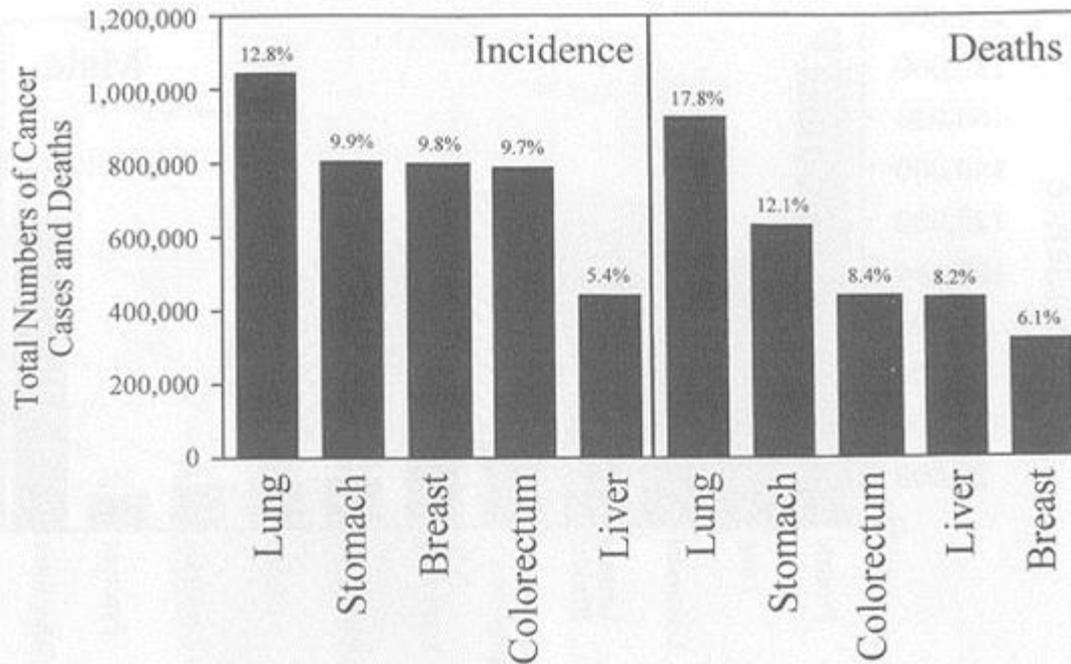
INCIDENZA



MORTALITA'



Incidenza e mortalità globale

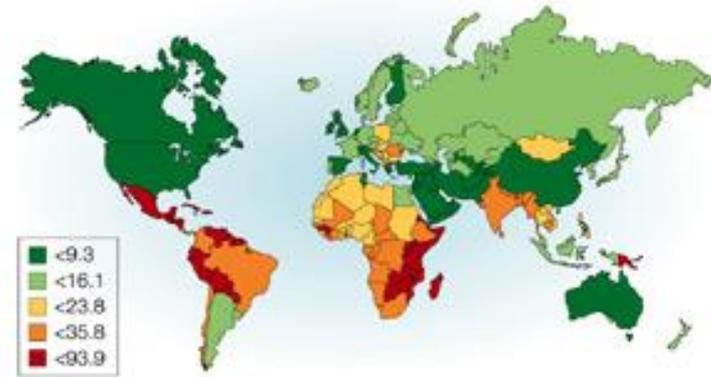


L'incidenza e la mortalità dei principali tumori al mondo, ha una distribuzione diversa rispetto ai paesi occidentali

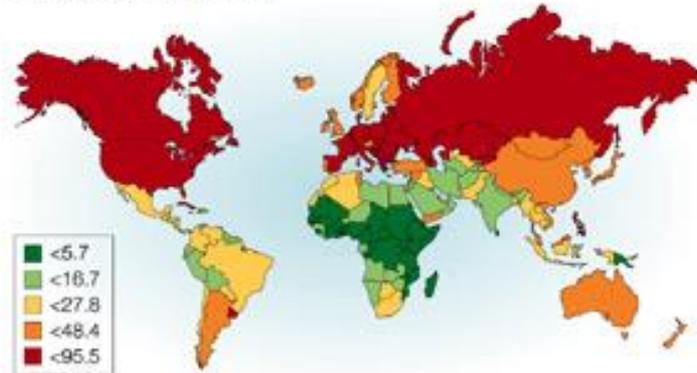
a Incidence of stomach cancer



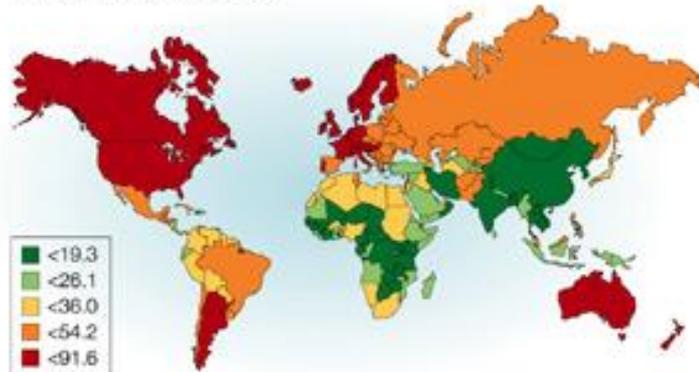
b Incidence of cervical cancer



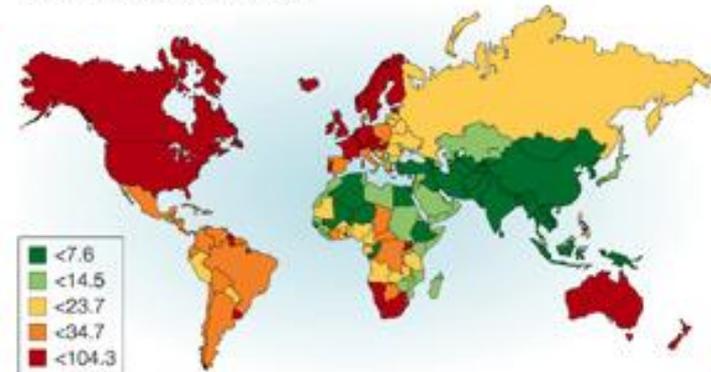
c Incidence of lung cancer



d Incidence of breast cancer



e Incidence of prostate cancer



Incremento incidenza con l'età: il cancro è una malattia dell'anziano

Table 3.1 Age-specific incidence of cancer of the colon in females in England and Wales (1983–87)¹

Age	Rate per 100 000
0–4	0.0
5–9	0.0
10–14	0.0
15–19	0.1
20–24	0.3
25–29	0.4
30–34	1.5
35–39	3.0
40–44	6.3
45–49	12.5
50–54	22.5
55–59	37.2
60–64	54.5
65–69	79.9
70–74	107.5

¹ From Parkin *et al.* (1992).

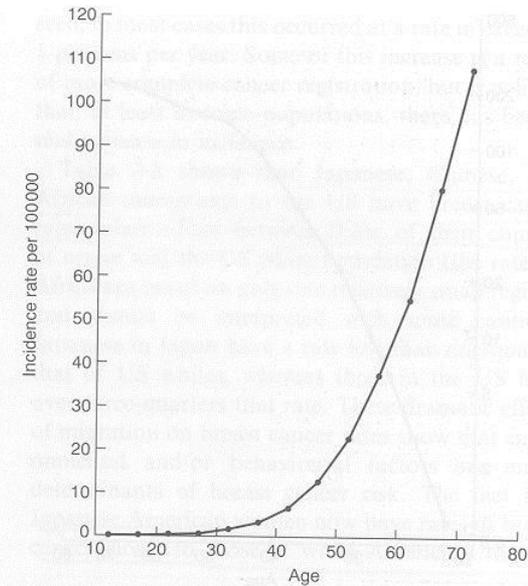


Fig. 3.1 Age-specific incidence rates for cancer of the colon in females in England and Wales, 1983–7.

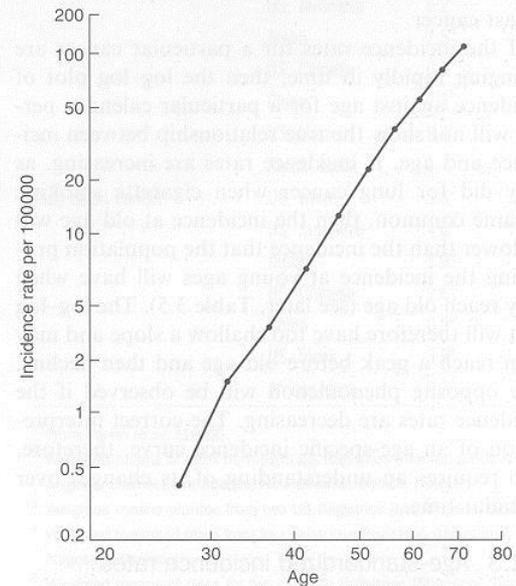


Fig. 3.2 Log–log plot of the age-specific incidence rates for cancer of the colon in females in England and Wales, 1983–7.

Cancro: Fattori ambientali

- Il cancro è una malattia che colpisce prevalentemente gli adulti ed incrementa con l'età
- Tuttavia, svariati fattori ambientali possono modificare il rischio di sviluppare tumori e ridurre significativamente l'età di insorgenza

Cancro: Fattori ambientali

Table 3.8 Proportions of cancer deaths in the US¹ attributable to various factors

Factor or class of factors	Per cent of all cancer deaths		
	Best estimate (%)	Range of acceptable estimates (%)	
		Minimum	Maximum
Tobacco	33	25	40
Diet	30	20	60
Infection	9	5	15
Reproductive factors and hormones	7 ²	5	10
Ionizing radiation	6	4	8
Occupation	3	2	4
Alcohol	3	2	4
Ultraviolet light	1	0.5	1
Industrial products	<1	<1	2
Pollution	<1	<1	2
Medical drugs	<1	<1	2
Food additives	<1	-2 ³	1
Other and unknown	?		

¹ After Doll and Peto (1981, 1996). Similar figures would apply to the UK.

² Manipulation of some reproductive factors (e.g. age at first birth) to avoid cancer is clearly possible but not necessarily practical or acceptable.

³ "Allowing for a possible protective effect of antioxidants and other preservatives" (Doll and Peto, 1981).

Correlazione fumo di sigaretta e cancro polmonare

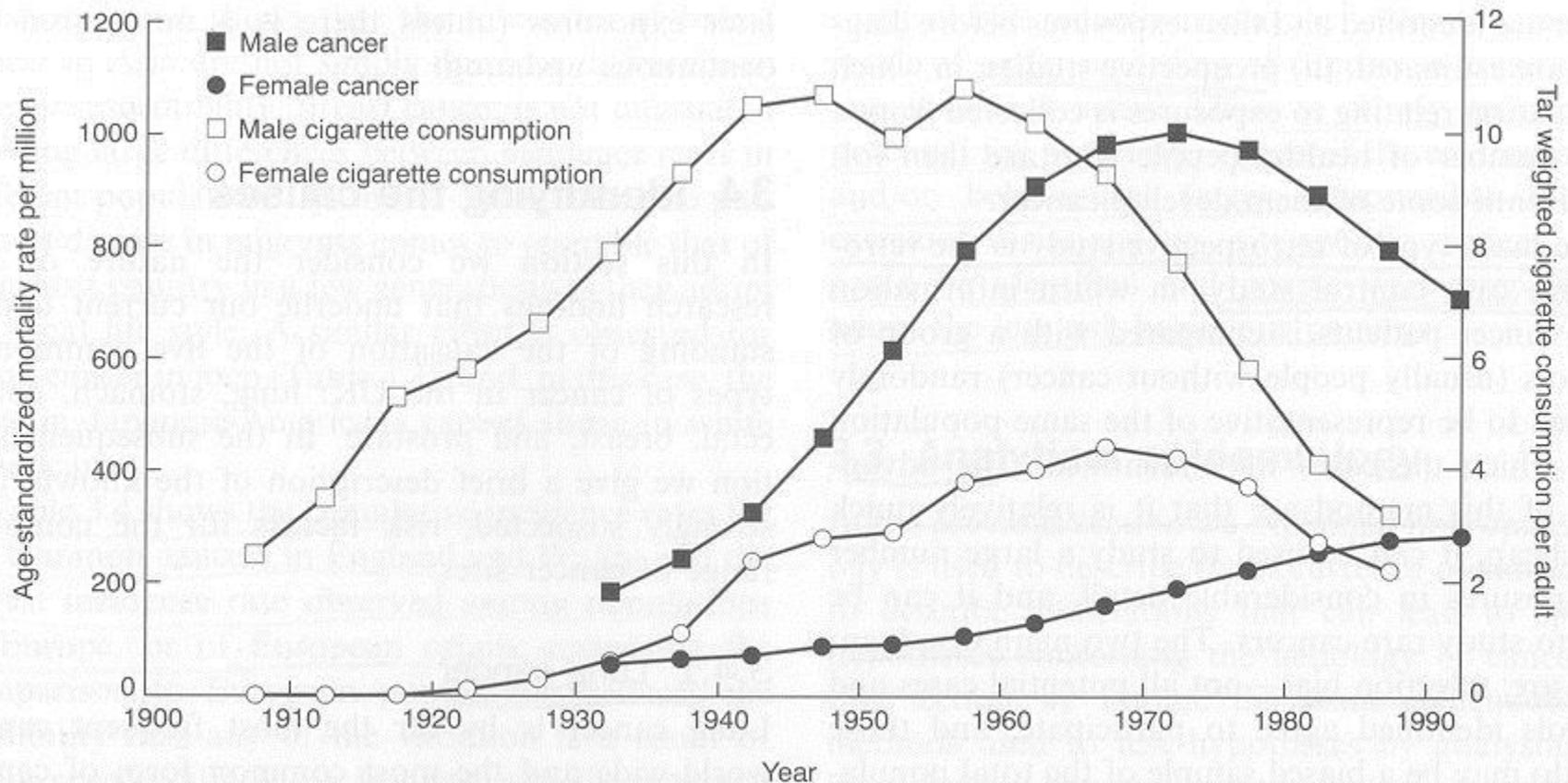


Fig 3.5 Trends in male and female age-standardized mortality rates for lung cancer in England and Wales, 1931–92, and tar-weighted cigarette consumption per adult.

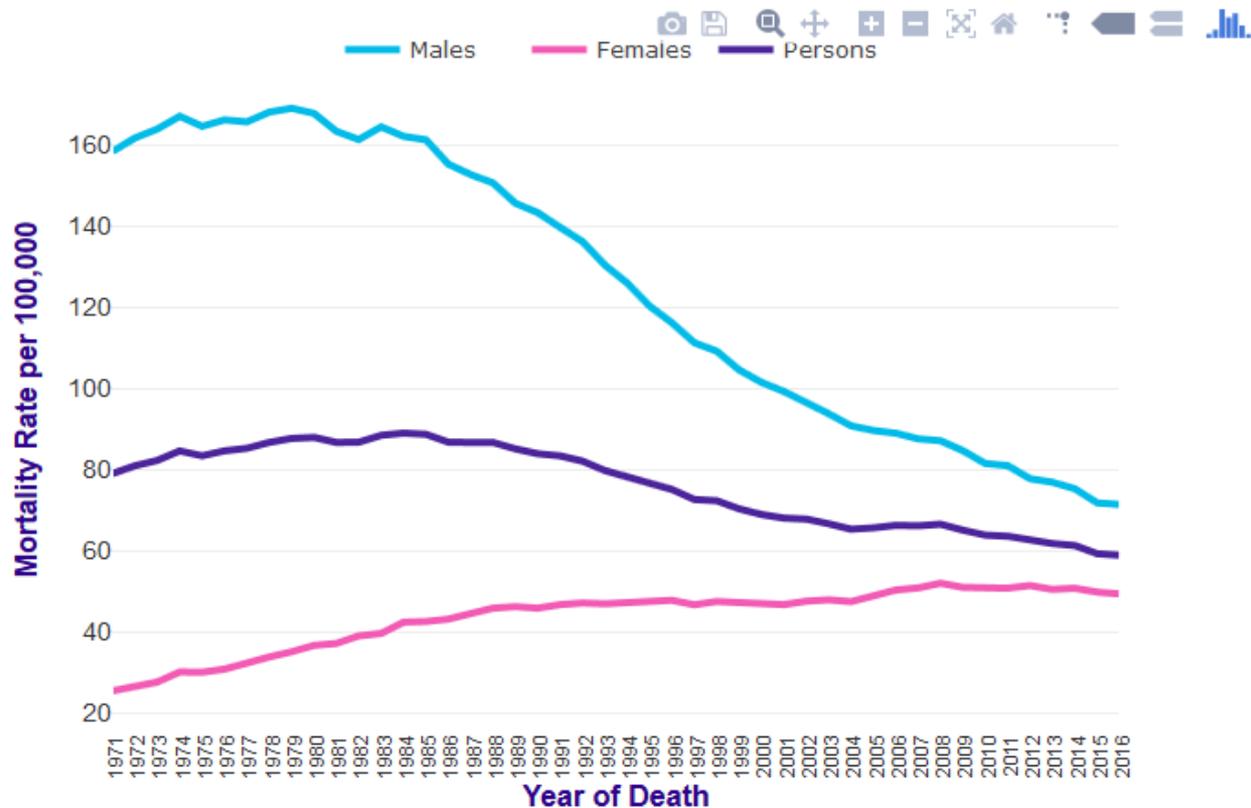
Lung cancer mortality trends over time

Lung cancer European age-standardised (AS) mortality rates for males and females combined decreased by 26% in the UK between 1971-1973 and 2014-2016. [1-3] The change varied markedly between sexes.

For males, lung cancer AS mortality rates in the UK decreased by 55% between 1971-1973 and 2014-2016. For females, lung cancer AS mortality rates in the UK increased by 87% between 1971-1973 and 2014-2016.

Over the last decade in the UK (between 2004-2006 and 2014-2016), lung cancer AS mortality rates for males and females combined decreased by 9%. [1-3] In males AS mortality rates decreased by 19%, and in females rates increased by 2%.

Lung Cancer (ICD-10 C33-C34), European Age-Standardised Mortality Rates per 100,000 Population, UK, 1971-2016



Cancro: Fattori ambientali

Table 3.8 Proportions of cancer deaths in the US¹ attributable to various factors

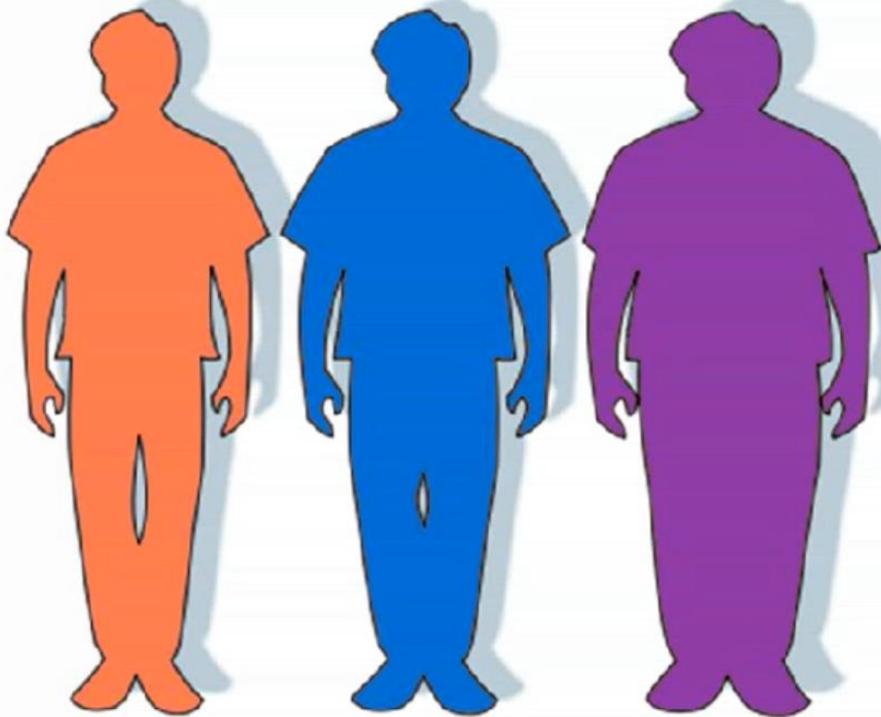
Factor or class of factors	Per cent of all cancer deaths		
	Best estimate (%)	Range of acceptable estimates (%)	
		Minimum	Maximum
Tobacco	33	25	40
Diet	30	20	60
Infection	9	5	15
Reproductive factors and hormones	7 ²	5	10
Ionizing radiation	6	4	8
Occupation	3	2	4
Alcohol	3	2	4
Ultraviolet light	1	0.5	1
Industrial products	<1	<1	2
Pollution	<1	<1	2
Medical drugs	<1	<1	2
Food additives	<1	-2 ³	1
Other and unknown	?		

¹ After Doll and Peto (1981, 1996). Similar figures would apply to the UK.

² Manipulation of some reproductive factors (e.g. age at first birth) to avoid cancer is clearly possible but not necessarily practical or acceptable.

³ "Allowing for a possible protective effect of antioxidants and other preservatives" (Doll and Peto, 1981).

Excess Weight Is Associated With Increased Cancer Risk



Body Mass Index (BMI)

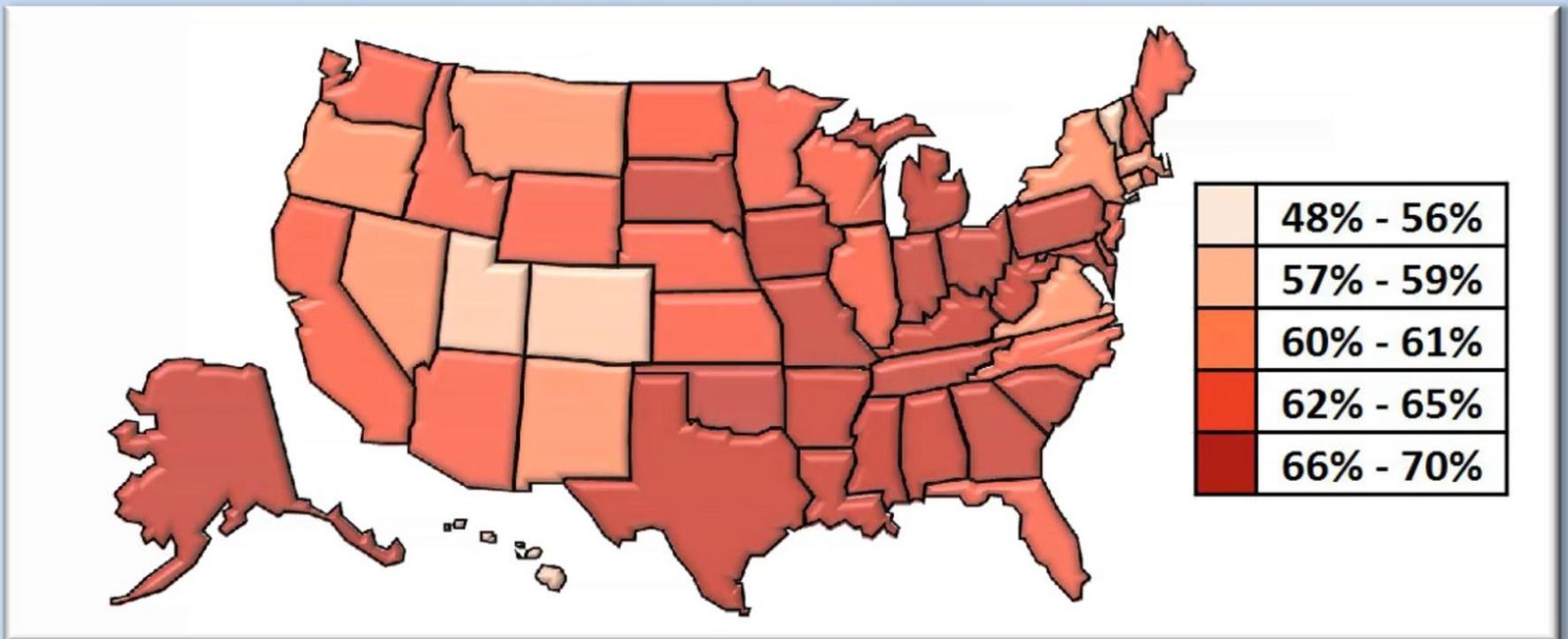
Healthy weight: BMI of 18.5 - 24.9

Overweight: BMI of 25 - 29.9

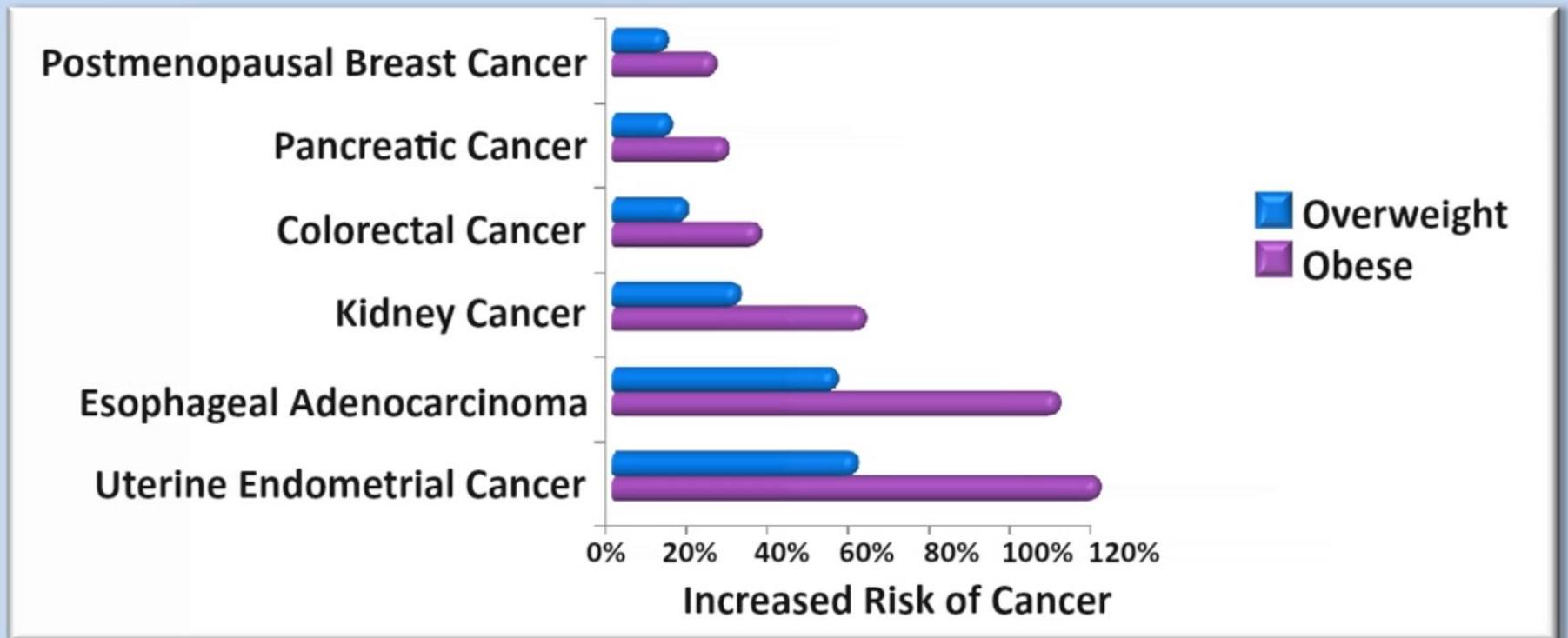
Obese: BMI of 30 or more

Percent of Overweight or Obese Adults in the US, 2000

Behavioral Risk Factor Surveillance System, CDC



Excess Weight Is Associated with Increased Risk of Some Cancers



References

- ❖ Eheman C, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2008, Featuring Cancers Associated with Excess Weight and Lack of Sufficient Physical Activity. Cancer. Epub 2012 March 28
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cncr.27514/pdf>
- ❖ Data for Weight Maps: Behavioral Risk Factors Surveillance System, Centers for Disease Control (CDC)
<http://www.cdc.gov/brfss/>
- ❖ National Health and Nutritional Examination Survey, CDC
<http://www.cdc.gov/nchs/nhanes.htm>

Cancro: Fattori ambientali

I rischi professionali rappresentano altri rischi riconoscibili ed evitabili.

- È stato dimostrato che l'esposizione a una classe di sostanze chimiche (ammine aromatiche) utilizzate nelle industrie dei coloranti e della gomma, è responsabile dello sviluppo di **cancro alla vescica**. In una fabbrica, l'uso della 2-naftilammina ha causato il cancro alla vescica in tutti i 19 dipendenti.
- Altro rischio professionale è l'esposizione all'amianto nelle industrie dell'isolamento. Il mesotelioma e il carcinoma polmonare sono molto diffusi in questi lavoratori
- Tra i lavoratori chimici è stata trovata un'associazione tra l'esposizione al monomero di cloruro di vinile con tumore al cervello, al fegato e alle vie biliare
- Questi tipi di esposizioni professionali sono state riconosciute ed evitate.

Come conseguenza, questi studi stabiliscono che l'identificazione di una causa di cancro può consentire azioni di prevenzione primaria, tramite l'eliminazione del fattore di rischio.

Table 3.8 Proportions of cancer deaths in the US¹ attributable to various factors

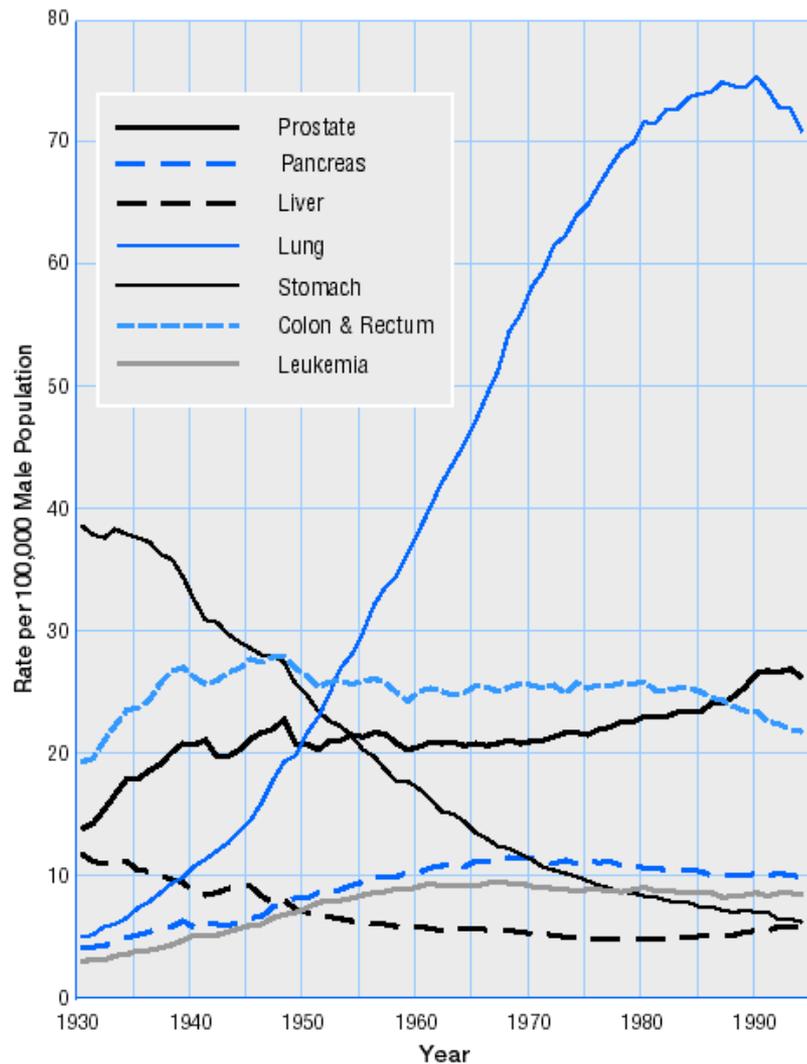
Factor or class of factors	Per cent of all cancer deaths		
	Best estimate (%)	Range of acceptable estimates (%)	
		Minimum	Maximum
Tobacco	33	25	40
Diet	30	20	60
Infection	9	5	15
Reproductive factors and hormones	7 ²	5	10
Ionizing radiation	6	4	8
Occupation	3	2	4
Alcohol	3	2	4
Ultraviolet light	1	0.5	1
Industrial products	<1	<1	2
Pollution	<1	<1	2
Medical drugs	<1	<1	2
Food additives	<1	-2 ³	1
Other and unknown	?		

¹ After Doll and Peto (1981, 1996). Similar figures would apply to the UK.

² Manipulation of some reproductive factors (e.g. age at first birth) to avoid cancer is clearly possible but not necessarily practical or acceptable.

³ "Allowing for a possible protective effect of antioxidants and other preservatives" (Doll and Peto, 1981).

Figure 4
Age-Adjusted Cancer Death Rates*
for Males by Site, United States, 1930–1994

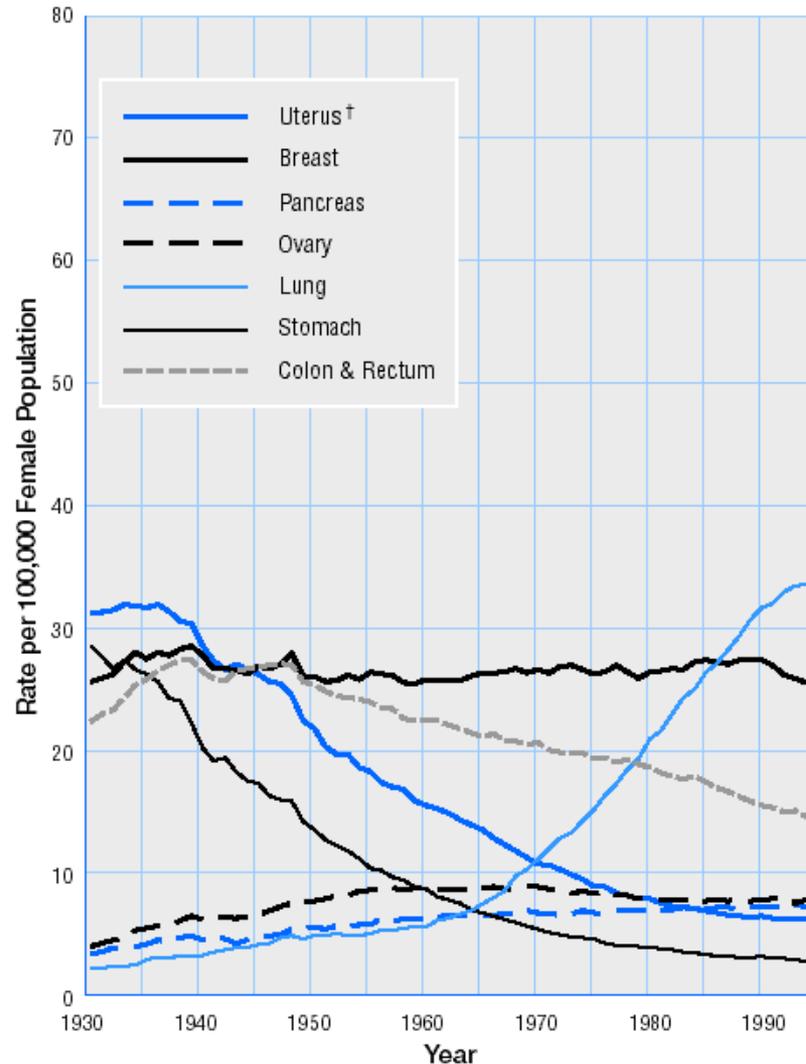


Note: Due to changes in the ICD coding, numerator information has changed over time. Rates for cancer of the liver, lung, and colon & rectum are affected by these coding changes.

*Rates are per 100,000 population and are age-adjusted to the 1970 US standard population.

Data source: Vital Statistics of the United States, 1997.

Figure 3
Age-Adjusted Cancer Death Rates*
for Females by Site, United States, 1930–1994



Note: Due to changes in the ICD coding, numerator information has changed over time. Rates for cancer of the uterus, ovary, lung, and colon & rectum are affected by these coding changes.

*Rates are per 100,000 population and are age-adjusted to the 1970 US standard population.

†Uterine cancer death rates are for cervix (uterus) and endometrium (uterus) combined.

Data source: Vital Statistics of the United States, 1997.

Fine