

FATTORI DI RISCHIO DELLE PRINCIPALI NEOPLASIE

Dott. Armando Stefanati

Prof. Aggr.to

Sezione di Igiene e Medicina del Lavoro

Università di Ferrara



Epidemiologia descrittiva

Indagini sui livelli di salute/malattia (evoluzione temporale, diffusione spaziale, distribuzione fra gruppi).

Epidemiologia analitica

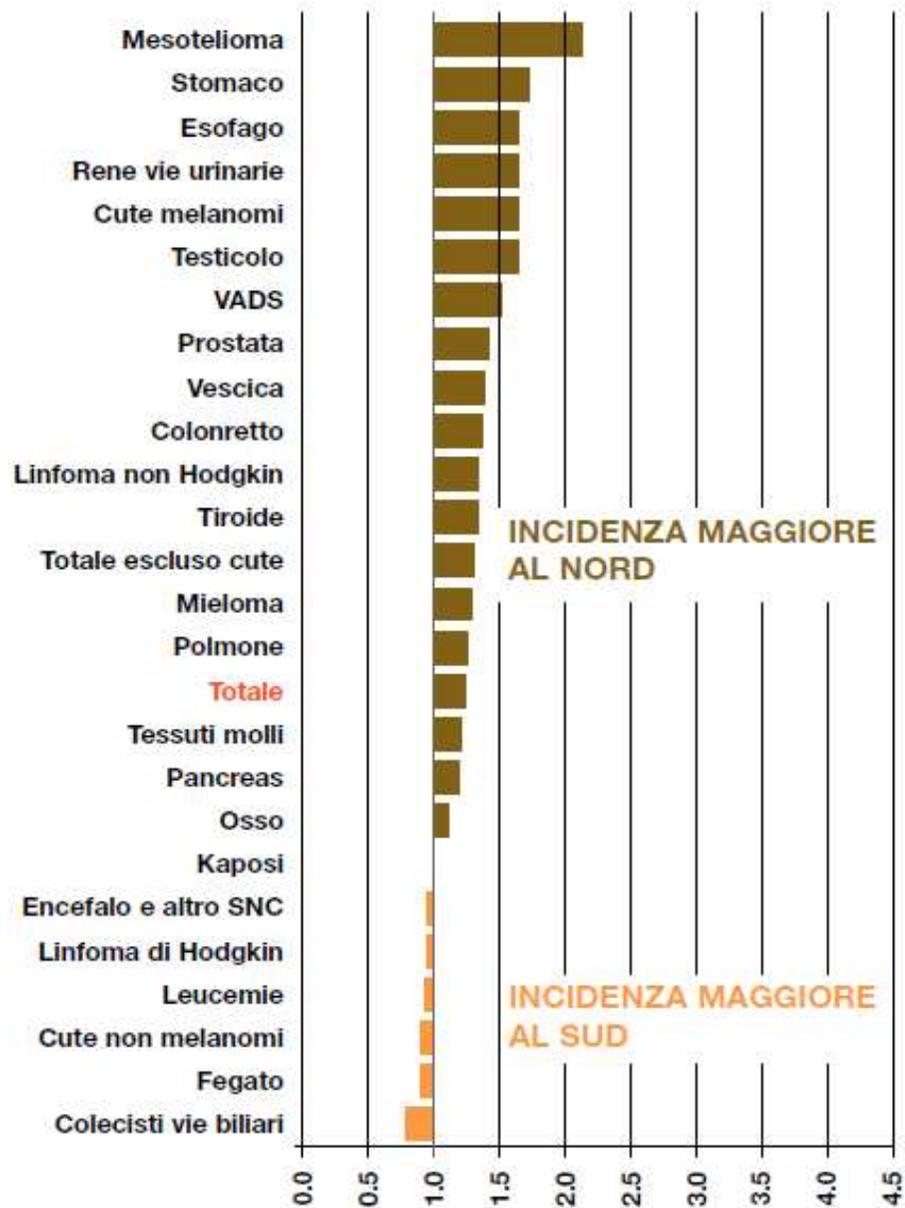
Ricerca delle correlazioni tra salute/malattia e l'azione dei fattori che la influenzano.

Epidemiologia sperimentale

Valutazione degli effetti indotti da un intervento sperimentale di modificazione controllata di una variabile influente sulla salute/malattia.

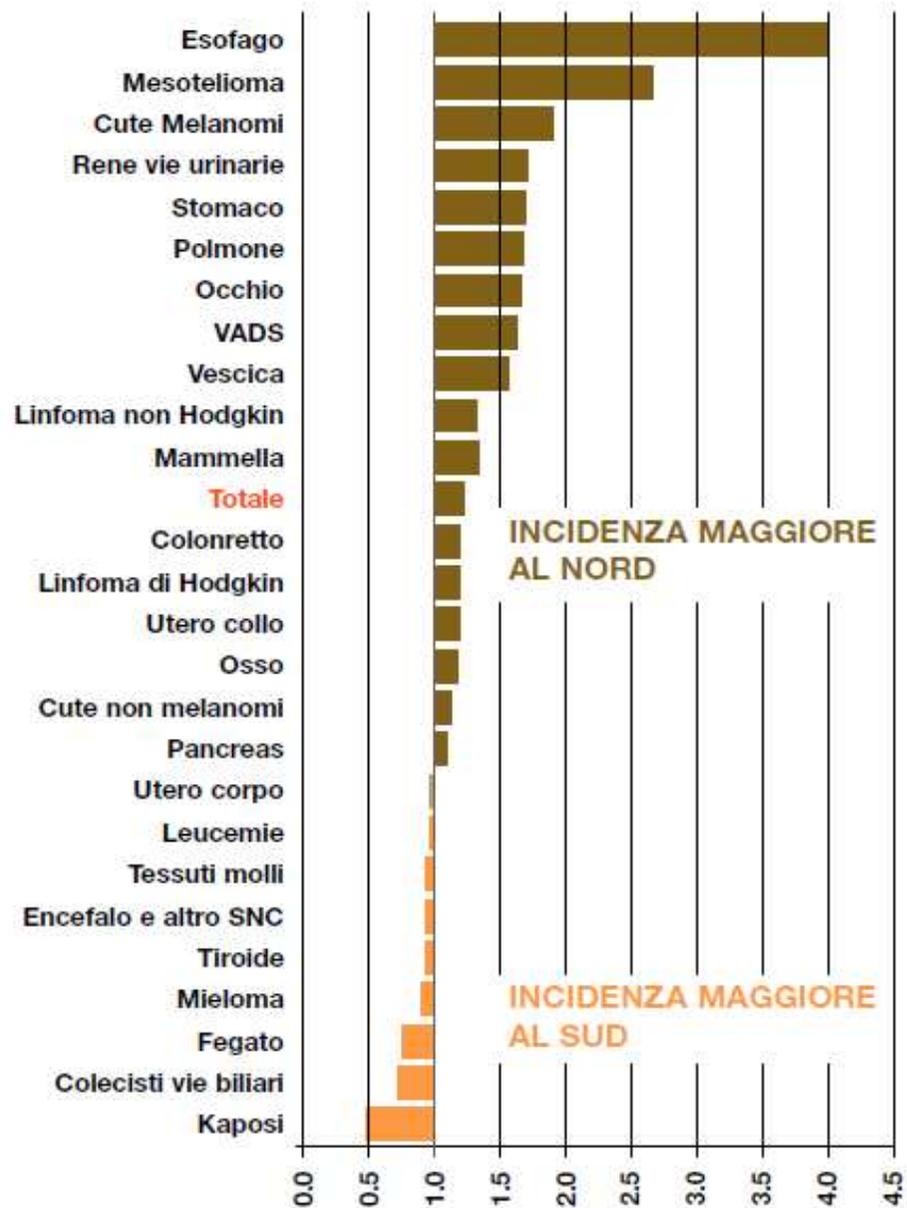
UOMINI

RAPPORTO NORD/SUD 2003-2005



DONNE

RAPPORTO NORD/SUD 2003-2005



FATTORI DI RISCHIO

- **FATTORI GENETICI**
- **FATTORI AMBIENTALI**
- **FATTORI LEGATI ALLO STILE DI VITA**

FATTORI GENETICI (1-2% delle neoplasie) E PREDISPOSIZIONE FAMILIARE

- **Sindromi autosomiche recessive: Xeroderma pigmentosum, Atassia-Telengectasia, Anemia di Fanconi, Sindrome di Werner.**
- - **Sindromi autosomiche dominanti: Poliposi familiare del colon, Neurofibromatosi, Retinoblastoma, Multiple endocrine neoplasms.**
- - **Sindromi recessive legate al cromosoma X: Sindrome di Wiskott-Aldrich, etc.**
- - **Predisposizione familiare: Ca Gastrico, colon, mammella, corpo dell'utero**

FATTORI AMBIENTALI

- **Biologici:** - virali (HPV 16-18, Epstein-Barr, HBV, HCV)
 - parassitari (Schistos. haematob., Clonorchis Sinensis)
 - batteri: Helicobacter

- **Chimici:** Gruppo 1 IARC (As, Cr, asbesto, benzene, catrame, inquinamento ambientale)

- **Esposizioni occupazionali:** Industrie chimiche, della gomma, calzaturiera, dei mobili, mineraria, etc.

- **Fisici:** Radiazioni ionizzanti e non ionizzanti.

FATTORI LEGATI ALLE ABITUDINI DI VITA

- **Tabacco**
- **Alcool**
- **Dieta - Caffè**
- **Igiene personale**
- **Farmaci, etc.**

INFEZIONI

- EPATITE VIRALE (H.B.V. e H.C.V.):

RR per i soggetti HBsAg + di contrarre Ca epatocellulare è 42 volte superiore rispetto ai controlli sani secondo uno studio su una popolazione inglese (dati simili anche in Europa).

- HPV (Human papilloma virus-tipo 16 e 18) : è spesso associato a Ca Cervicale, presenta sinergismo con Herpes Simplex tipo 2

- EBV (Epstein-Barr): associato a Linfoma di Burkitt e a Ca naso-faringeo

- HTLV I e II: associato a leucemie, linfomi (endemico in Campania, Sicilia, Sardegna)

- HIV I e II: associato a Sarcoma di Kaposi, Linfomi H. e N.H.

- HELICOBACTER PYLORI: cancro allo stomaco

HBV ED EPATOCARCINOMA

- L'Hbv con **genotipo C** in genere è l'agente eziologico circa del 60 % di tutti i casi di carcinoma epatocellulare: il rischio di tumore è circa 20 volte più elevato nei portatori del virus, ma solo in una frazione dei portatori di Hbv è lecito attendersi lo sviluppo del tumore nell'arco della vita.
- La presenza di livelli di Hbv DNA superiori a $4,22 \log_{10}$ copie/ml comporta almeno il raddoppio del rischio di carcinoma epatocellulare
- . L'approccio più sicuro, per quanto lento, alla riduzione della mortalità da tumore epatico nei prossimi 50 anni consiste nella prevenzione primaria del carcinoma epatocellulare mediante la vaccinazione anti-Hbv universale. (*J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 245-6 e 265-72)

INQUINAMENTO AMBIENTALE

- **IMPATTO GLOBALE DELL'INQUINAMENTO SULLA MORTALITA' PER TUMORI OSCILLA TRA IL 2% - 10%**
- **IL RISCHIO DI SVILUPPARE UN TUMORE POLMONARE CRESCE COL CRESCERE DELLA NUMEROSITA' DELLA POPOLAZIONE (AREE URBANE)**
- **LA MAGGIOR FREQUENZA DI NEOPLASIE POLMONARI RISCONTRATA IN POPOLAZIONI URBANE TRA I NON FUMATORI**
- **LA PRESENZA DI DIVERSI AGENTI CANCEROGENI NELL'ARIA DI GROSSI CENTRI URBANI (IPA, BENZENE, ASBESTO, CROMO, NICHEL, PM 10, ETC) E' COMPATIBILE CON L'IPOTESI DI CAUSALITA' FRA INQUINAMENTO E NEOPLASIE**
- **CAMPI ELETTROMAGNETICI: Dicembre 2009 → riconoscimento di malattia professionale a manager per utilizzo per circa 5 h/die del cellulare a cui è stata diagnosticata neoplasia al nervo trigemino; (causa in corso per cancro alla parotide).**
- **Nel 2011: IARC inserisce in Cat. 2b l'esposizione a campi EM da cellulare**



Musk, Xylene, MDA, HBCDD, DEHP, BBP, DBP.

Si è appurato con certezza che sono sostanze cancerogene. Sono presenti in vernici, tessuti, copertine di libri e interni delle automobili, detersivi, ammorbidenti, agenti smacchianti, deodoranti per la casa, adesivi, sigillanti, gomma, inchiostri da stampa.

È entrato in vigore dal primo marzo lo stop dell'Unione europea al **bisfenolo A (Bpa)**, la sostanza usata per la produzione di plastiche tra cui il policarbonato, che serve per la produzione dei **biberon**, ma non solo: lo si può trovare anche in altri prodotti dedicati anche agli adulti tra cui **vernici per lattine, prodotti farmaceutici e confezioni alimentari.**

Il divieto si è reso necessario da quando è stato provato il bisfenolo è responsabile di malattie riguardanti lo **sviluppo sessuale del bambino, così come tumori e problemi cardiaci.**

Dal 01/6/2011 sarà vietato commercializzare e importare biberon contenenti la sostanza, secondo quanto previsto dalla direttiva 2011/8/EU adottata alla fine di gennaio.

TUMORI PROFESSIONALI

- Circa il 4% di tutte le morti per tumore è dovuto a cause lavorative
- **Sostanze cancerogene per l'uomo:** ammine aromatiche, arsenico, asbesto, benzene, benzidina, cromo, cadmio, berillio, nichel, cloroformio, catrame, cloruro di vinile, ossido di etilene, formaldeide, farmaci antitumorali, etc.

RADIAZIONI IONIZZANTI

Un individuo normale abitante in un paese industrializzato subisce una irradiazione di fondo di circa : =====> 200 mREM/anno

- **Tramite accertamenti diagnostici radiologici ==> 100 mREM/aa**
- **Esposizione da incidenti a centrali nucleari ==> 1 mREM/aa**
- **Esposizione da esperimenti nucleari =====> 6 mREM/aa**

–L'ANDAMENTO DELLA CURVA DI INCIDENZA “CANCRO-ESPOSIZIONE A RX” E' LINEARE SOPRA I 50 RAD (1 RAD = 100 erg/gr. di materia irradiata).

- **PER DOSI INFERIORI A 50 RAD LA CURVA E' SIMIL-PARABOLICA.**
- **IL TEMPO DI LATENZA VARIA DA QUALCHE ANNO AD OLTRE 20 ANNI**
- **RADON: gas radioattivo prodotto dal radio aumenta il rischio di neoplasia polmonare di 1×10^{-6} per la popolazione (cioè 1 caso in più ogni milione di abitanti)**

RADIAZIONI U.V.

- **Effetto promotore per Carcinoma spino e basocellulare**, questi tumori sono più frequenti nelle zone esposte di soggetti anziani, e nei pazienti con X.P.
- **Ruolo dell'esposizione solare nella comparsa del Melanoma:**
- **-Argomenti a favore:** maggiore suscettibilità negli individui di pelle chiara che vivono in prossimità dell'equatore, il rischio aumenta con l'aumentare dell'esposizione
- **-Argomenti a sfavore:** frequente comparsa in zone non esposte (tronco e cosce), giovane età dei soggetti colpiti, maggiore incidenza nelle zone urbane rispetto a quelle rurali e nei lavoratori in luoghi chiusi rispetto a chi lavora all'aperto.

FUMO DI SIGARETTA

FORME TUMORALI :

- Polmone
- cavo orale
- Laringe
- Faringe
- Esofago
- Vescica
- Rene
- Pancreas
- Colon

FORME NON TUMORALI

- Patologie coronariche
- Arteriosclerosi
- Trombosi e Ictus
- BPCO ed Enfisema
- Stomatiti e Faringiti
- Rischi fetali aumentati

COMPONENTI DEL FUMO

(6000 SOSTANZE CHIMICHE DI CUI 60 CANCEROGENE)

- NICOTINA E DERIVATI
- ACROLEINA
- CATRAME e CANCEROGENI
- OSSIDO DI CARBONIO
- ARSENICO E CIANURO
- POLONIO 210

(30 sig./die = 300 RX torace/anno)

- SOSTANZE IRRITANTI (formaldeide, ammoniaca, additivi chimici, acetone, etc.)

POLONIO-210

- **Po 210 con emivita di 138 giorni alfa emittente**
- **Presente nei polifosfati di Ca (fertilizzanti)**
- **Fumare 20-30 sig./die corrisponde dosimetricamente a 300 radiografie al torace ogni anno.**
- **Causa 4 tumori polmonari/10.000 fumatori anno**
- **Livelli urinari di Po-210 sono 6 volte superiori nei fumatori rispetto ai non-fumatori**

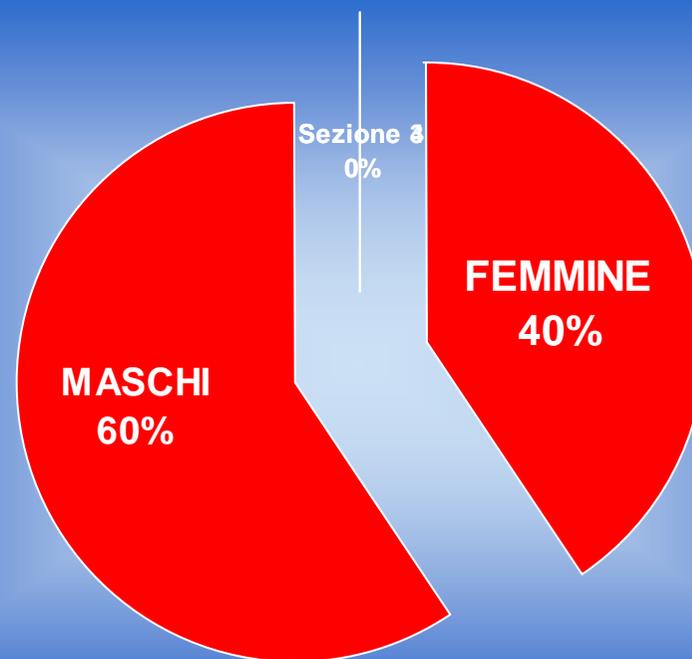
FUMATORI E FUMATRICI (Italia 1998)

FUMATRICI : 5.892.700 (23,6% delle donne)

FUMATORI : 8.668.600 (36,6% degli uomini)

23,8% DEGLI ITALIANI FUMATORI NEL 2001

(contro il 30% della popolazione italiana del 1998)

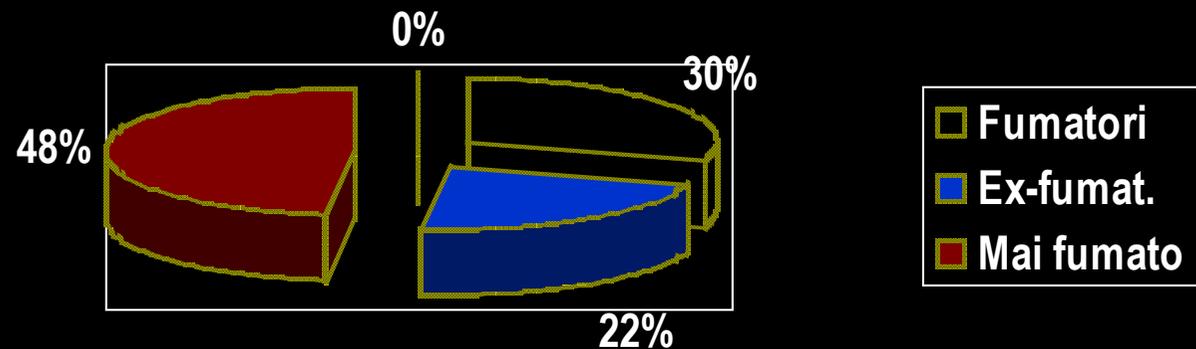


FUMATORI E NON FUMATORI

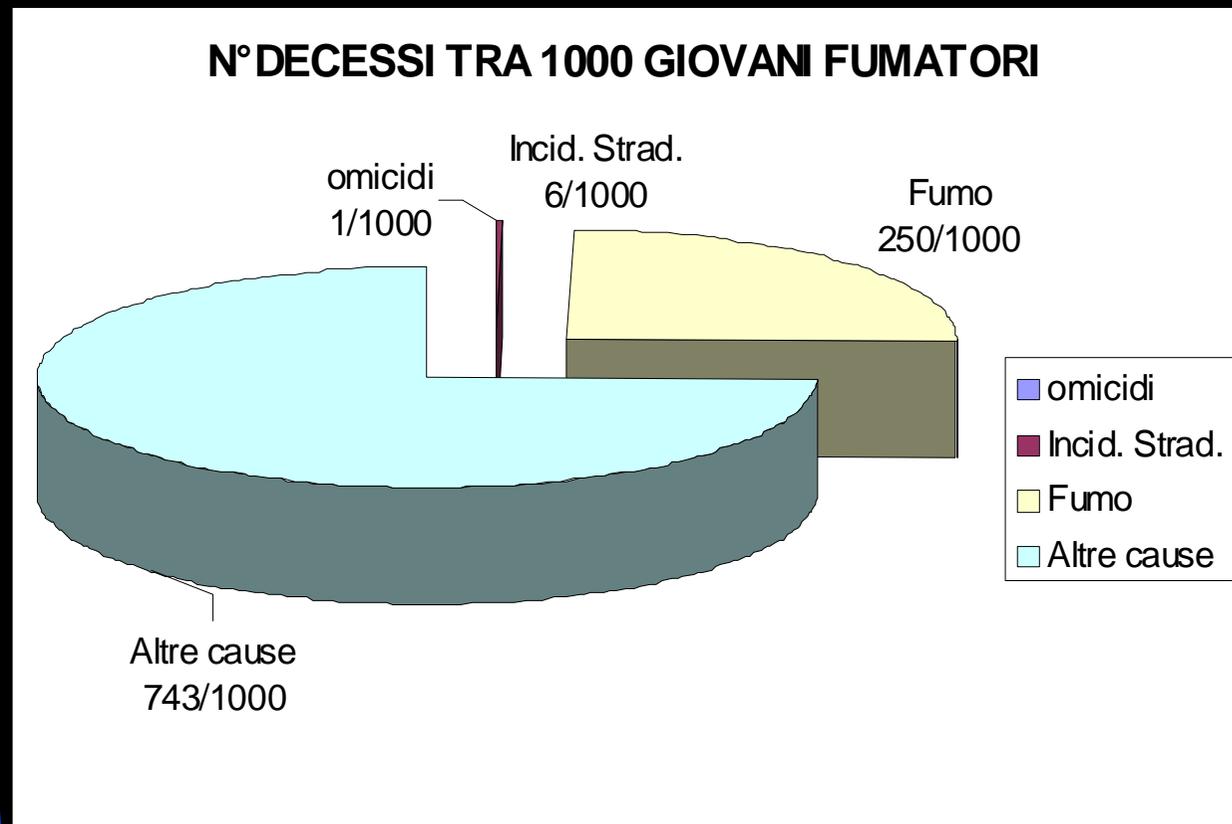
In Italia nel 1998:

- 70% di non fumatori
- 30% di fumatori

Nel 2003: 26,8% di fumatori tra i 15-24 aa
FERRARA: 32,8%



N° decessi correlati al fumo in 1000 fumatori



Fumo passivo

- **In Italia 38% dei bambini hanno almeno un genitore che fuma, il 22% dei neonati ha una madre fumatrice.**
- **Nella vita adulta 11,5% degli uomini ed il 23% delle donne sono esposti a fumo passivo a casa.**
- **28% degli uomini e 23% delle donne sono esposte a fumo passivo nell'ambiente di lavoro.**
- **Nel 2000 in Italia circa il 27% della popolazione sono fumatori passivi**

CONCLUSIONI

- **30% DELLE NEOPLASIE E' CORRELATO ALL'ABUSO DI TABACCO**
- **IL FUMO E' IL PIU' IMPORTANTE FATTORE DI RISCHIO PER TUMORE POLMONARE (80-85% DEI TUM. POLMONARI E' DOVUTO AL FUMO)**
- **L'ESPOSIZIONE AL FUMO PASSIVO AUMENTA IL RISCHIO DI NEOPLASIA POLMONARE DAL 20 AL 30% (IARC)**
- **LA MORTALITA' COMPLESSIVA STANDARDIZZATA PER ETA' E' DEL:**
 - **70% SUPERIORE NEI FUMATORI RISPETTO AI NON FUMATORI**

ALCOOL

- Secondo lo studio European prospective investigation into cancer and nutrition (Epic) su un campione di 109.118 uomini e 254.870 donne con un'età compresa in gran parte tra 37 e 70 anni. Assumendo l'ipotesi della causalità, il 10% dell'incidenza di cancro totale tra gli uomini e il 3% tra le donne si può attribuire al pregresso o al corrente consumo di alcol. Per quanto riguarda alcuni tipi di cancro, le percentuali negli uomini e nelle donne attribuibili all'alcol si attestano rispettivamente sul 44% e 25% per i tumori delle vie aeree e digestive superiori, sul 33% e 18% per quelli epatici, sul 17% e 4% per le forme coloretali e sul 5% per quanto riguarda il cancro al seno nelle donne.

_____ (BMJ, 2011; 342:d1584)

- **CONSUMO MEDIO in Italia nel 1994:**
 - 39 (g/die) nei maschi e 10 (g/die) nelle femmine.

DIMENSIONI DEL PROBLEMA

- Ogni anno muoiono 750mila uomini in tutto il mondo; 30mila dei quali in Italia (80 vittime al giorno - FONTE-EURISPES)
- In Europa 1 morte su 4 di giovani è da attribuire all'abuso di alcolici (55.000 decessi/anno - OMS)
- 1^a causa di morte tra i 16 e i 24 anni
- 50.000 incidenti stradali all'anno sono legati all'ubriachezza (circa 50% degli incidenti stradali) .
- Costi: 3% del P.I.L.

PATOLOGIE ALCOOL - CORRELATE

- **Steatosi, fibrosi**
- **Cirrosi epatica nel 60-80% è dovuta all'alcool**
- **Epatocarcinoma e neoplasie cavo orale ed esofago**
- **Arteriosclerosi e miocardiopatie**
- **Incidenti stradali e infortuni sul lavoro**
- **Suicidi**
- **Neuropatie periferiche**
- **Gastrite e ulcera gastroduodenale (aumento secrezione cloropeptica); Pancreatiti acute .**
- **SNC: induzione sostanza morfino-simile che deprime centri nervosi di tipo inibitorio**

ABITUDINI ALIMENTARI

- **ECCESSO LIPIDICO** (grassi fecali e acidi biliari con la flora batterica intestinale formano metaboliti cancerogeni con azione promotrice)
- **IPOCOLESTEROLEMIA** (diminuito trasporto tissutale di Vit A)
- **BASSO CONSUMO FIBRE VEGETALI:** T. colon-retto e stomaco
- **CARENZE PROTEICHE:** Ca epatocellulare
- **CALO VIT A:** T. polmone, vescica, esofago, stomaco, colon
- **CALO VIT C, E:** Ca gastrico, ed altri di origine epiteliale?
- **CALO SELENIO:** T. polmonare, Ca epatocellulare, K mammella
- **CONSERVAZIONE SOTTO SALE, AFFUMICATURA :** stomaco
- **NITRITI E NITRATI:** T. gastrici ed esofagei
- **AFLATOSSINE:** Ca epatocellulare
- **PESTICIDI E SOST. CHIMICHE NEI CIBI:** organi vari

CAFFÈ'

- **Fattore di rischio per il tumore del pancreas?**
- **Effetto protettivo per il Carc. Epatocellulare. Rapporto di proporzionalità inversa tra consumo di caffè e cancro del fegato per l'effetto protettivo dovuto a Cafeolo, Cafestolo, Diterpeni e Caffeina (*Hepatology* 2007; 46)**
- **Caffè decaffeinato : effetto protettivo nei confronti del carcinoma del retto**

CAFFÈ E RISCHIO NEOPLASIE

Le metanalisi realizzate per valutare il rischio relativo nei bevitori di caffè, hanno rilevato per il tumore del cavo orale, della faringe e dell'esofago una riduzione a 0,6 se le tazze al giorno consumate sono tre. Per il tumore allo stomaco sembra non esserci nessuna correlazione, nel bene e nel male.

Il rischio relativo di **tumore del colon-retto**, rispetto a chi non beve caffè, è stato valutato in 30 studi di caso-controllo, ed è risultato ridotto a 0,72. L'effetto protettivo è stato rilevato anche rispetto al tumore epatico: 0,59 per i bevitori di caffè rispetto ai non bevitori (0,70 per bevitori moderati, 0,45 per i forti bevitori).

Caffè ed epatocarcinoma

- Nel 72,7% dei soggetti che bevevano almeno tre dosi di caffè al giorno l'Rna virale risultava assente dal siero già dopo 12 settimane di terapia. Dopo venti settimane non è stata rilevata traccia del virus nel 52,3% dei pazienti
- Nei pazienti che non consumavano caffè, invece, questi valori sono risultati sempre più bassi.
- Il consumo di caffè, concludono gli esperti, può quindi essere associato a un livello inferiore di enzimi epatici e alla riduzione delle malattie croniche e del cancro al fegato.
- *Gastroenterology, 2011; 140(7):1961*

NORME DIETETICHE CORRETTE

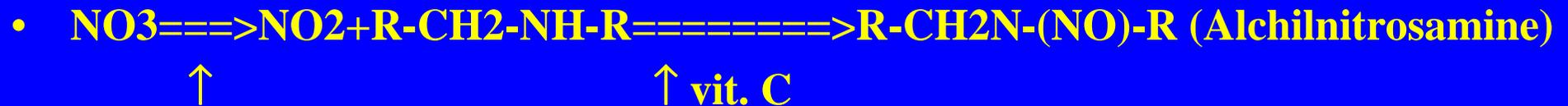
- **La diminuzione della mortalità tumorale attraverso interventi sulla dieta variano dal 30 al 70% secondo i diversi autori.**

Una sana alimentazione prevede:

- 1. Basso consumo di grassi saturi ed insaturi**
- 2. Elevato consumo di frutta, verdura, cereali integrali**
- 3. Scarso consumo di cibi conservati con salatura, affumicatura, etc.**
- 4. Moderato consumo di alcolici**
- 5. Evitare: maionese, arachidi, latte intero, formaggi grassi, salsicce, pancetta, fritti, dolci, zucchero, cioccolata, gelati, panna, etc.....**

VITAMINA C

nitrosazione



la riduzione enzimatica dei nitrati
in nitriti avviene ad opera di batteri
della flora gastrica e colica

- **LA VITAMINA C BLOCCA LA REAZIONE DELLE AMINE SECONDARIE O TERZIARIE CON I NITRITI PER FORMARE LE NITROSAMINE**
- **SECONDO IL “COMMITTEE ON DIET, NUTRITION AND CANCER” SAREBBE POSSIBILE EVITARE IL 35% DI MORTI PER TUMORE, MODIFICANDO SOSTANZIALMENTE LE ABITUDINI ALIMENTARI**

CHEMIOPREVENZIONE

- **INTRODUZIONE NELLA DIETA DI PRECISE SOSTANZE CHIMICHE ALLO SCOPO DI DIMINUIRE L'INCIDENZA DEI TUMORI**
- **REQUISITI FONDAMENTALI DI UN AGENTE CHEMIOPREVENTIVO IDEALE:**
 1. **Basso costo**
 2. **Praticità d'uso**
 3. **Efficacia**
 4. **Massima Tollerabilità**

CHEMIOPREVENZIONE

SOSTANZE SPERIMENTATE SULL'UOMO:

- **Beta-carotene- aspirina**
- **Vitamina E e D3**
- **Vitamina A (diminuzione del rischio fino al 30%)**
- **Vitamina B6**
- **Vitamina B12 + Acido folico**
- **Vitamina C**
- **Selenio (diminuz. incidenza neoplasie in esperimenti animali)**
- **Acido 13-cis-retinoico + retinolo**
- **Acido trans-retinoico**
- **N-Acetilcisteina**
- **Tamoxifene (prevenzione neoplasia mammella)**

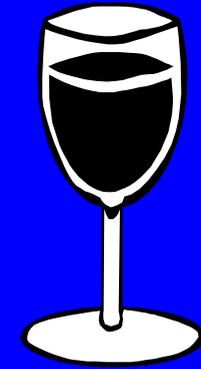
SELENIO

- Effetto anticarcinogenetico del Selenio in esperimenti animali con diminuzione dell'incidenza di neoplasie del 50%.
- A.A. hanno pubblicato lavori che evidenziano come nei soggetti fumatori con bassi tassi plasmatici di Selenio rispetto ai controlli, vi sia un aumento di 5-6 volte del R.R. di cancro polmonare.
- A.A. hanno correlato bassi livelli di Se con un aumento di neoplasie gastrointestinali.

N-acetilcisteina

- Azione antiossidante: donatore di gruppi SH
- Azione antimutagenica e anticancerogena sia in vitro che negli animali da esperimento
- Utile nella profilassi dei danni da chemioterapia

RESVERATROLO



- Contenuto nel vino rosso (1-2 bicchieri/die)
- Migliora la funzione epatica
- Pubblicazione del 2006 su “Nature” ha dimostrato le capacità di contrastare alcune conseguenze negative dell’obesità nei roditori che vivevano più a lungo se nutriti con aggiunta di resveratrolo

Resveratrolo

- **Resveratrolo: $C_{14}H_{12}O_3$ è presente solo nella buccia dell'uva**
 - **Migliora il bilancio energetico e incrementa la funzione mitocondriale.**
 - **Effetto anti-infiammatorio, vasoprotettivo, antiossidante e antimitogenico.**
 - **Inibisce l'aggregazione delle piastrine e la sintesi dei trombossani.**
 - **Possibili proprietà antitumorali in fase di studio.**
-
- Revidox (1 cps = 45Kg di uva) prezzo 50 Euro

EPICATECHINA (CACAO)

- Protegge le arterie
- Potrebbe prevenire ictus, cardiopatie, diabete
- Effetto antiossidante (flavonoide) e perciò anticancerogeno

XANTUMOLO

- Flavonoide contenuto nel luppolo
- Inibisce la proliferazione di cellule tumorali

LIMONENE

- Si trova nella scorza degli agrumi
- E' un derivato dei terpeni oleanici

LICOPENE

- Si trova nei pomodori rossi maturati al sole

Fine