

Consumo di alcol e tumori

Gianni Testino^{1,2}, Giorgio Schiappacasse³, Alessandro Viotti⁴, Alberto Ferrando⁵, Luigi Bottaro⁶, A. Ornella Ancarani^{1,2}, Valentino Patussi^{7,2}, Ilaria Londi^{7,2} e Emanuele Scafato^{8,2}

1 Centro Alcolologico Regionale – Regione Liguria, UO alcolologia e Patologie Correlate, Dipartimento di Medicina Interna Generale e Specialistica, IRCCS Azienda Ospedaliera Universitaria San Martino-IST Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro, Genova

2 World Health Organization CC for Health Promotion and Research on Alcohol and Alcohol-related Health problems

3 SerT Ponente, Dipartimento Salute Mentale e Dipendenze, ASL3 Genovese, Genova

4 UO Chirurgia d'Urgenza, IRCCS AOU San Martino-IST

5 Società Italiana di Pediatria (Sezione Ligure)

6 Dipartimento di Patologia Clinica, ASL3 Genovese, Genova

7 Centro Alcolologico Regione Toscana

8 Istituto Superiore di Sanità, Roma

È nota da tempo la correlazione fra alcol e cancro. Recentemente l'Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro (Organizzazione Mondiale della Sanità) ha inserito il consumo di bevande alcoliche, l'etanolo e l'acetaldeide presenti nella bevande alcoliche nel Gruppo 1.

È stata stabilita una correlazione causale fra alcol e l'insorgenza di numerosi tipi di tumori ed in particolare quelli ad insorgenza nella cavità orale, in faringe, in laringe, nell'esofago, nel colon-retto, nel fegato e nella mammella.

Ad oggi non è stato stabilito un dosaggio sicuro. È stata dimostrata invece una correlazione dose dipendente fra rischio di cancro e alcol sia nei maschi che nelle femmine che consumano bevande alcoliche in modo regolare.

Nei soggetti che hanno consumato o consumano alcol in modo rischioso/dannoso o nei soggetti con pregressa alcolodipendenza o alcolodipendenti i programmi di screening e di prevenzione oncologica dovrebbero essere modificati rispetto alla popolazione generale.

Parole chiave: Alcol, Cancro, Cancerogenesi

Cancer and alcohol use

Recent evidence show that alcohol consumption is associated with elevated cancer incidence and mortality. Recently, the International Agency for Research on Cancer stated that acetaldehyde associated with alcoholic beverages is carcinogenic to humans and confirmed the Group 1 classification of alcohol consumption and of ethanol in alcoholic beverages. Alcohol causes cancers of the oral cavity, pharynx, larynx, oesophagus, colorectum, liver and female breast.

Very little is known about safe margins of alcohol consumption. There is a dose-response relationship between alcohol and cancer risk for men and women, with studies showing that the risk of cancer increases with increasing consumption of alcohol on a regular basis. In alcoholic subjects the oncologic prevention programme should be modified accordingly.

Keywords: Alcohol, Cancer, Carcinogenesis

Introduzione

La correlazione fra il consumo di bevande alcoliche e l'insorgenza di alcune neoplasie è nota da tempo e altresì è ben noto come l'ingestione di qualsiasi tipo di bevanda alcolica sia associata con il possibile sviluppo di cancro.

Nella letteratura scientifica internazionale sono presenti in-

numerevoli lavori di ordine sperimentale ed epidemiologico che affermano da anni tale dato.

Tale rapporto causale è stato confermato attraverso la pubblicazione dei volumi 96 (2010) e 100E (2012) dell'Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro (IARC - Organizzazione Mondiale della Sanità)^{1,2}.

La sostanza responsabile dei danni alcol correlati è l'etanolo.

Contatti: Prof. Gianni Testino

UO Alcolologia, Padiglione 10, IRCCS Azienda Ospedaliera Universitaria San Martino-IST Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro Piazzale R. Benzi 10, 16132 Genova – Italy

e-mail: gianni.testino@hsanmartino.it

Una Unità Alcolica (UA) è rappresentata da 10-12 gr. di etanolo: tale quantità la ritroviamo mediamente in un bicchiere di vino al 12% da 125 ml, in 330 ml di birra al 4.5%, in 80 ml di aperitivo o cocktail al 18% o in 40 ml di liquore al 36%. Premettendo che qualsiasi consumo di bevanda alcolica è sempre un comportamento a rischio, le definizioni sottese alla identificazione del bere a rischio si basano su quelle dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) che, in maniera puntuale identifica le modalità da considerare a rischio ed i livelli di bere a rischio per i quali sono identificati una serie di interventi specifici. Le definizioni attualmente indicate sono le seguenti³:

- Consumo a Rischio: ("hazardous"): un livello di consumo o una modalità del bere che possono determinare un rischio in caso di persistenza di tali abitudini;
- Consumo Dannoso ("harmful"): una modalità di consumo alcolico che causa danno alla salute, a livello fisico o mentale. A differenza del consumo a rischio, la diagnosi di consumo dannoso può essere posta solo in presenza di un danno alla salute del soggetto;
- Alcoldipendenza: insieme di fenomeni fisiologici, comportamentali e cognitivi in cui l'uso di alcol riveste per l'individuo una priorità sempre maggiore rispetto ad abitudini che in precedenza avevano ruoli più importanti. La caratteristica predominante è il continuo desiderio di bere. Ricominciare a bere dopo un periodo di astinenza si associa spesso alla rapida ricomparsa delle caratteristiche della sindrome.

Il National Institute for Health and Clinical Excellence propone questa classificazione utilizzando un comune mezzo di identificazione come l'Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT)⁴: se il punteggio è superiore a 8 è presente un consumo a rischio; se il punteggio è fra 16 e 19 è presente un consumo dannoso; se è superiore a 20 è presente alcoldipendenza grave.

Il 15% della popolazione adulta Europea ha una modalità di consumo definita a rischio con un indice di mortalità del 3.5-4.8 per mille nelle donne e del 3.7-8.1 per mille negli uomini³. 20 milioni (6% della popolazione adulta in Europa) ha una modalità di consumo definito dannoso.

Complessivamente la frequenza media dei casi di consumo eccessivo episodico (binge drinking) in Europa è di circa una volta al mese, il che rappresenta il 10-60% delle occasioni di consumo di alcol per gli uomini e circa la metà per le donne. Circa 118 milioni di cittadini europei hanno almeno un episodio di binge drinking al mese, il che significa poco meno di un adulto su 3³.

In Italia la Relazione al Parlamento del Ministro della salute ha evidenziato circa 9 milioni di Italiani a rischio per consumo rischioso/dannoso e ha stimato un milione e mezzo di alcoldipendenti⁵.

Meccanismi di cancerogenesi

I meccanismi di cancerogenesi alcol indotti sono numerosi, tuttavia questi sono quelli maggiormente accreditati^{1,2,6,7,8,9}:

- 1) produzione di prodotti tossici e cancerogeni come l'acetaldeide, radicali liberi dell'ossigeno e prodotti della lipoperossidazione lipidica,
- 2) interferenza con l'assorbimento di alcuni nutrienti,
- 3) alterata metabolizzazione di alcuni nutrienti,
- 4) inibizione di alcuni meccanismi di detossificazione,
- 5) attivazione enzimatica (citocromo P450-2E1: CYP2E1),

- 6) incremento dello stress ossidativo,
- 7) soppressione immunitaria,
- 8) alterazioni della fluidità di membrana,
- 9) alterazione dell'equilibrio proliferazione cellulare/apoptosi,
- 10) stimolo ai processi di angiogenesi,
- 11) incremento ponderale,
- 12) polimorfismi genetici dell'alcol deidrogenasi (ADH) e dell'acetaldeide deidrogenasi (ALDH).

Dalla metabolizzazione dell'etanolo ADH indotta si ottiene la formazione di acetaldeide e NADH, mentre da quella del CYP2E 1 si forma acetaldeide e radicali liberi dell'ossigeno (ROS). Il NADPH è riossidato a NADH in sede mitocondriale con ulteriore formazione di ROS.

I ROS e le specie reattive del nitrogeno (RSN) inducono successivamente lipoperossidazione lipidica. Acetaldeide, ROS ed i prodotti della lipoperossidazione lipidica determinano un'azione genotossica diretta attraverso la formazione di "addotti": ciò comporta mutazioni ed alterazioni cromosomiche che favoriscono lo sviluppo di linee cellulari neoplastiche. La quantità degli addotti varia in relazione al pattern genetico individuale (soprattutto polimorfismi genetici dell'alcol deidrogenasi e dell'aldeide deidrogenasi)^{9,10}.

L'acetaldeide e l'ossido nitrico (prodotto attraverso l'induzione da parte dell'etanolo dell'ossido nitrico sintetasi) inibiscono i sistemi di riparazione del DNA. Tali sistemi sono inibiti anche dalla IL6 e dal fattore nucleare kB. Questi ultimi due fattori sottoregolano i geni che controllano i meccanismi di anti-apoptosi.

È bene ricordare come l'incrementata attività del CYP2E1 comporti l'attivazione di sostanze pro cancerogene ambientali che si ritrovano nel fumo di sigaretta ed in alcuni alimenti come idrocarburi policiclici, idrazine e nitrosa mine^{9,11}.

Il CYP2E1 riduce i livelli tissutali di retinolo e acido retinoico che hanno una particolare rilevanza nella regolazione della crescita e trans differenziazione cellulare.

Determinante è l'influenza dell'etanolo e dell'acetaldeide sui meccanismi di trasferimento dei gruppi metili. In caso di ipometilazione ci sarà un'attivazione di oncogeni, in caso di ipermetilazione disattivazione di geni oncosoppressori.

Per mantenere una sufficiente capacità di metilazione è opportuno mantenere una giusta quantità di sostanze lipotrope che includono nutrienti come colina, betaina e metionina essenziali per la formazione, trasporto e trasferimento di gruppi metili a "molecole target".

L'etanolo favorisce la progressione tumorale attraverso l'induzione di angiogenesi. È stato rilevato, infatti, un incremento del fattore di crescita endoteliale e dell'angiogenesi tumorale^{12,13}.

I polimorfismi e le mutazioni genetiche influenzano notevolmente il rapporto alcol e cancro.

Sono state riscontrate variazioni genetiche relative al metabolismo dell'etanolo e dell'acetaldeide, allo stress ossidativo, allo stoccaggio lipidico, alla metabolizzazione delle endotossine e ai meccanismi di fibrogenesi. I portatori di questi polimorfismi sono predisposti a contrarre cancro anche attraverso un consumo sociale².

Correlazione consumo di alcol e cancro

Le meta-analisi che in questi ultimi venti anni hanno correlato il consumo di alcol sono particolarmente numerose.

Le neoplasie correlate al consumo sono le seguenti: cavità orale, faringe, laringe, esofago, colon-retto, fegato e mammella.

Possibili correlazioni con stomaco, pancreas, polmone e prostata.

Boffetta e coll. (2006)¹⁴ stimano come circa il 3.6% delle neoplasie al mondo è da mettere in relazione al consumo di bevande alcoliche (5.3% nei maschi e 1.7% nelle femmine). Considerando come in diverse aree del mondo non vi è consumo di alcol, soprattutto per motivi religiosi, tale percentuale è particolarmente significativa nel mondo occidentale e nell'est europeo.

Le zone al mondo più colpite fra i maschi sono: l'area europea C (comprende la federazione russa) con una correlazione di circa il 9%, l'area europea A (comprende l'Europa occidentale), l'area africana E ed il Western Pacific B con una correlazione di circa il 6.5%.

Le differenze regionali del rischio sono attribuibili a diversi fattori: variazioni regionali sulla prevalenza del consumo, modalità di assunzione, altre sostanze cancerogene presenti nelle bevande alcoliche locali, assetto genetico delle diverse popolazioni, altri fattori di rischio associati.

In particolare a livello mondiale sono causalmente correlati all'alcol il 30.4% delle neoplasie della cavità orale e della faringe, il 18.5% delle neoplasie dell'esofago, il 3.2% delle neoplasie del colon-retto, il 9.4% delle neoplasie del fegato, il 23% delle neoplasie del laringe, il 4.5% delle neoplasie mammarie nella donna.

Inoltre, sempre a livello mondiale il 3.5% delle morti per cancro è alcol correlato: il 25.9% delle morti per neoplasie del cavo orale e della faringe, il 18.1% delle neoplasie dell'esofago, il 3.1% delle neoplasie del colon-retto, il 9.4% delle neoplasie del fegato, il 21.4% delle neoplasie del laringe ed il 4.1% delle neoplasie della mammella¹⁴.

È stato dimostrato come in Europa (Danimarca, Germania, Grecia, Italia, Spagna e Gran Bretagna) possa essere attribuito al consumo di alcol il 10% dei casi nei maschi ed il 3% nelle femmine¹⁵.

In entrambi i sessi la frazione attribuibile è più alta per i tumori del tratto aereo-digestivo superiore (44% nei maschi, 25% nelle femmine), seguiti dalle neoplasie del fegato (33% nei maschi, 18% nelle femmine), del colon-retto (17% nei maschi, 4% nelle femmine) e della mammella (5%).

La percentuale cresce se il dosaggio quotidiano considerato supera due UA/die per l'uomo ed 1 UA/die per la donna: 10% dei cancri colon-rettali, 27% dei cancri epatici e 38% dei cancri del tratto aereo-digestivo superiore.

Recentemente Nelson et al.¹⁶ hanno rilevato come negli Stati Uniti d'America (USA) il 3.5% di tutti i decessi per cancro sia alcol-attribuibile. In particolare il 26-35% di tutti i cancri alcol correlati è da mettere in relazione a consumi inferiori ai 20 grammi al giorno.

Le meta-analisi di Bagnardi et al. (2001)¹⁷, Corrao et al. (2004)¹⁸, Boffetta et al. (2006)¹⁴ e Nelson et al.¹⁶ evidenziano, inoltre, un incremento di rischio dose-dipendente.

È stato segnalato, inoltre, come il 68% dei cancri del tratto aereo-digestivo superiore è da mettere in relazione al consumo contemporaneo di alcol e fumo¹⁹.

Studi selezionati dimostrano come l'effetto dose-risposta è presente anche nei non fumatori.

Per dosaggi medi di 21.5 U/die nei maschi e di 16.4 U/die nelle femmine (popolazione di alcolodipendenti) Thyngesen et al. (2009)²⁰ hanno rilevato un incremento del rischio anche in altre sedi: colecisti, "organi digestivi e peritoneo", pleura, polmone, reni, prostata, cervice uterina, ovaio e cute. Tale lavoro ha incluso 15258 maschi e 3552 femmine seguiti per un periodo di tempo di circa 40 anni.

Saieva et al.²¹ hanno calcolato nell'ambito della popolazione alcolodipendente un incremento di mortalità di ben 5 volte rispetto alla popolazione generale. Le alcolodipendenti donne sono percentualmente le più colpite e a conferma del lavoro

di Thyngesen et al. la possibilità di insorgenza di cancro può interessare diversi stretti dell'organismo.

Siti tumorali

Cavità Orale e Faringe

L'alcol è il maggior fattore di rischio riconosciuto per il cancro della cavità orale e del faringe e insieme con il tabacco rappresenta la causa della maggior parte dei casi nei paesi sviluppati (75% dei casi). Il rischio è significativo anche nei soggetti non fumatori²².

In corrispondenza della cavità orale l'azione lesiva dell'alcol è ben nota attraverso modalità sia intracellulari che intercellulari. Attraverso questi meccanismi è possibile una azione dei cancerogeni sulla attività proliferativa delle stem cells in corrispondenza degli strati basali. In particolare, l'alcol può incrementare la penetrazione di cancerogeni attraverso la mucosa orale e ciò attraverso un passaggio intercellulare o attraverso un incremento della permeabilità. Peraltro, è stato rilevato come l'etanolo diluito (15%) possa essere maggiormente dannoso rispetto a quello ad elevata concentrazione (per es. 40%): a concentrazioni maggiori, infatti, può avere una maggiore attività fissativa riducendone la permeabilità. Inoltre, in presenza di etanolo, la nicotina incrementa la permeabilità di alcuni cancerogeni presenti nel tabacco. In soggetti affetti da cancro orofaringeo è stato rilevato un significativo incremento della concentrazione salivare di acetaldeide. Ciò è correlato anche alla scarsa igiene orale ed al fumo di sigaretta. Questi comportamenti aumentano la produzione di acetaldeide da parte della flora batterica. Il fumo modifica la flora: da una prevalenza di Gram negativi si evolve progressivamente ad una prevalenza Gram positiva con un concomitante incremento della concentrazione di acetaldeide del 50-60% comparata a quella dei non fumatori. È bene precisare come i fumatori esposti anche a quantità moderate di alcol possano aumentare notevolmente le concentrazioni di acetaldeide. In sede orale i siti maggiormente coinvolti sono l'area ventrale della lingua ed il pavimento della bocca^{8,9}.

Altieri et al. hanno rilevato un rischio dose-dipendente, con una odds ratios (OR) multivariata di 2.1 per 3-4 UA/ die, 5 per 5-7 UA/die, 12.2 per 8-11 UA/die e 21.1 per oltre 12 UA/die¹⁹.

La meta-analisi di Tramacere et al.²³ ha recentemente evidenziato un incremento di rischio già al di sotto di una UA/ die con un progressivo incremento dose-dipendente.

Laringe

Numerosi studi epidemiologici hanno dimostrato come l'alcol sia un fattore di rischio indipendente di cancro della laringe^{1,2}.

Islami et al.²⁴ hanno rilevato, in una recente meta-analisi, come il rischio aumenti in modo significativo per dosaggi di poco superiori ad una UA/die. L'incremento del rischio è presente anche in soggetti non fumatori²⁵.

Il rischio di cancro laringeo è influenzato da variazioni genetiche: in particolare da polimorfismi di geni che controllano la capacità riparativa del DNA ("nucleotide excision repair")²⁶.

Esofago

Dal 50 al 75% di tutti i casi di cancro esofageo sono da attribuire, sia nei maschi che nelle femmine, al consumo di bevande alcoliche. L'etanolo favorisce, attraverso alterazioni della

motilità e del tono dello sfintere esofageo inferiore, reflusso gastro-esofageo e conseguente esofagite. Di per sé tale patologia è una condizione di rischio per lo sviluppo di esofago di Barrett e adenocarcinoma. La flogosi cronica rende maggiormente suscettibile la mucosa esofagea alle nitrosamine ed ai carboidrati aromatici policiclici. Tali sostanze possono essere presenti nelle bevande alcoliche o prodotte da sostanze precancerogene in sede epatica. In aggiunta, ricordiamo l'azione cancerogena diretta dell'acetaldeide che si viene a formare nella cavità orale dalla metabolizzazione dell'etanolo da parte della flora batterica.

Più di 50 studi prospettici, caso-controllo effettuati in diverse regioni del mondo hanno evidenziato una consistente associazione fra cancro esofageo (soprattutto squamo-cellulare) e il consumo di bevande alcoliche. Il rischio è dose-dipendente ed un consumo regolare di 50 gr/die è associato con un rischio raddoppiato^{1,2}.

È stato, inoltre, evidenziato da studi di genetica molecolare ed epidemiologici come condizioni di eterozigosi del genotipo 2 dell'aldeide deidrogenasi contribuisce ad incrementare il rischio di contrarre il carcinoma squamo-cellulare^{1,2}.

Il rischio relativo (RR) aumenta in modo significativo quando è presente l'associazione con il fumo.

Se si associano oltre 20 sigarette/ die con 1-4 UA/die il RR è di 5.1 volte, se si associano da 4 ad 8 UA/die il RR diventa 12.3, se aggiungiamo una quantità superiore a 8 UA/die il RR sale a 44.4 volte²⁷.

L'effetto sinergico di tale combinazione è importante in quanto la maggior parte dei soggetti che usano cronicamente alcol sono anche fumatori (circa il 75%).

Stomaco

Nella popolazione generale è stato evidenziato un modesto incremento del rischio^{2,28}. Nella popolazione alcolodipendente è stato riportato un rischio elevato soprattutto nella popolazione maschile².

In realtà il rischio di cancro gastrico aumenta anche nel bevitore sociale affetto da infezione da *Helicobacter pylori* (Hp). È noto, infatti, che tale batterio possiede ADH e, quindi, vi è un incremento a livello della mucosa gastrica di acetaldeide⁶.

Colon-Retto

Numerose meta-analisi hanno osservato una relazione lineare positiva fra il consumo di alcol ed il cancro colo rettale. Questi studi hanno dimostrato un incremento del rischio relativo di circa il 10-20% con un consumo regolare di circa 50 gr/die. Questa associazione è simile sia per il cancro colico, sia per quello rettale^{1,2}.

Per quanto concerne il cancro del colon-retto è stato evidenziato un RR di 7.4 con un dosaggio di 20 gr/die⁹. Un ruolo importante lo gioca la produzione di acetaldeide da parte della flora batterica. Per tale ragione i polimorfismi dell'ALDH sono particolarmente rilevanti. È stato suggerito come in tale sede l'alcol possa favorire il cancro attraverso la rottura di un equilibrio caratterizzato da una equilibrata cessione di gruppi metili in associazione ad una adeguata concentrazione di folati. È stato proposto che il ruolo dell'alcol possa essere particolarmente rilevante in presenza di condizioni precancerose come per es. foci di cripte aberranti²⁹.

Non ci sono consistenti evidenze di una influenza da parte del fumo^{1,2}.

Fegato

L'associazione consumo di alcol e carcinoma epatocellulare (HCC) è ben nota: diverse valutazioni effettuate sia da gruppi statunitensi, sia da gruppi italiani, indicano che tale correlazione è presente dal 32 al 45%. È possibile l'insorgenza di HCC in un contesto di epatopatia cronica non evoluta (soprattutto in associazione ad altri fattori di rischio), tuttavia la cascata di eventi è così caratterizzata: steatosi, steatoepatite, steatofibrosi, cirrosi ed HCC. La cirrosi di per sé rappresenta un fattore di rischio per insorgenza di HCC, anche in soggetti che hanno raggiunto l'astensione. Certamente la possibilità di evoluzione e soprattutto la velocità di tale sequenza è influenzata dal pattern genetico³⁰ e da fattori di rischio o comorbidità associate.

Hassan et al.³¹ hanno rilevato come in caso di assunzione di elevate quantità di alcol (80 gr/die di etanolo) in associazione con epatite HCV o HBV correlata l'OR è di 53.9 (in caso di epatite isolata OR 19.1, in caso di consumo di alcol isolato OR 2.4). In caso invece di associazione alcol (> 80 gr/die) e diabete mellito (sia insulino che non insulino dipendente) l'OR è di 9.9 (con diabete isolato l'OR è di 2.4).

In numerose esperienze è stato proposto un modello di epatocarcinogenesi alcol indotta⁸. Tale modello è costituito da una prima fase (iniziazione, genotossicità diretta) ed una seconda fase caratterizzata da promozione/ progressione. Nella prima fase si assiste ad un meccanismo di genotossicità diretta causato dallo stress ossidativo e dalla formazione di addotti, in associazione ad una riduzione dei meccanismi anti-ossidanti^{7,32,33}.

La stretta correlazione fra uso di bevande alcoliche e frammentazione del DNA suggerisce come lo stress ossidativo, che si viene a creare a seguito del metabolismo dell'etanolo, possa essere responsabile di una azione genotossica diretta.

Dopo la sospensione del consumo di bevande alcoliche è stata stimata una riduzione del rischio annuale del 6-7%³⁴.

Pancreas

Relativamente alla neoplasia pancreaticata, il fumo, in associazione a determinate mutazioni o polimorfismi genetici, è certamente il fattore di rischio maggiore. Il rischio relativo (RR) è influenzato dalle bevande alcoliche quando vengono superate le 21 unità alcoliche settimanali³³.

Polmone

Un significativo incremento del rischio nella popolazione generale è stato riportato in 16 studi di coorte².

Nella popolazione con consumo rischioso/ dannoso e nella popolazione alcolodipendente è stato rilevato un elevato rischio in 7 studi di coorte.

Korte et al.³⁶ hanno evidenziato un rischio relativo attraverso studi di coorte di 1.53 e di 1.86 attraverso studi caso controllo per dosaggi superiori a 5 drinks/ day. Freudenheim et al.³⁷ hanno riportato un incremento del rischio con dosaggi uguali o superiori a 30 gr/die.

È stato dimostrato anche un incremento del rischio per dosaggi superiori a 15 gr/die in assenza di fumo di sigaretta.

Prostata

Un'associazione alcol e cancro della prostata è stato riportato in 2 studi di coorte su 9. Più recentemente uno studio Danese rivela un incremento significativo di tumori della prostata rispetto alla popolazione generale².

Mammella

Il 4-5% circa di tutti i tumori della mammella sono alcol correlati e nell'ambito dei tumori alcol-correlati femminili la neoplasia mammaria rappresenta il 60% dei casi.

Numerosi studi epidemiologici hanno indicato una positiva correlazione fra consumo di alcol ed incidenza di cancro. Il rischio è presente anche per consumi definiti moderati. È stato dimostrato come per ogni aggiunta di etanolo di circa 10 gr/die vi sia un incremento di RR del 10%^{38,39}.

In particolare Chen et al.⁴⁰ rilevano come il RR aumenti già (seppur lievemente) per dosaggi inferiori ai 10 grammi al giorno e nel sottogruppo caratterizzato per l'assenza di recettori per gli estrogeni, ma con presenza di quelli per il progesterone il RR aumenta già al di sotto di 5 grammi al giorno. Anche questa esperienza conferma come non ci sia un dosaggio di sicurezza.

Recentemente Kwan et al.⁴¹ hanno evidenziato come nelle donne in sovrappeso (soprattutto nella fase post-menopausale) che già avevano sviluppato una neoplasia mammaria il rischio di sviluppare una recidiva aumenta in modo significativo assumendo 3-4 UA alla settimana.

I meccanismi patogenetici sono da ricercare certamente nello stress ossidativo, nell'azione dell'acetaldeide ed in alterazioni nutrizionali (folati, Vit. B6 e B12), ma la causa principale è da imputare alla interazione con gli estrogeni. È noto, infatti, come gli estrogeni siano metabolizzati dall'ADH entrando, quindi, in competizione con l'etanolo. Concentrazioni particolarmente elevate di acetaldeide sono state evidenziate in concomitanza di elevati livelli di estrogeni durante il ciclo mestruale. Il consumo di bevande alcoliche probabilmente è coinvolto nelle prime fasi di cancerogenesi attraverso anche ad un incremento del fattore di crescita I insulino simile e ad un aumento della proteina 3 legante tale fattore di crescita. L'alcol è uno dei pochi fattori di rischio che possono essere eliminati nell'ambito della prevenzione del cancro della mammella.

La valutazione della International Agency for Cancer Research (IARC)

La IARC (Organizzazione Mondiale della Sanità) ha emesso i dati finali sul rapporto alcol/ cancro nel 2007 a Lione e pubblicati nella Monografia 96 del 2010¹ e confermati nella Monografia 100 E del 2012².

La classificazione IARC prevede 4 gruppi di riferimento:
 Gruppo 1: sostanza cancerogena per l'umano,
 Gruppo 2A: sostanza probabilmente cancerogena per l'umano,
 Gruppo 2B: sostanza con possibilità di essere cancerogena per l'umano,
 Gruppo 3: non classificabile come cancerogeno per l'umano (ancora in studio),
 Gruppo 4: probabilmente non cancerogeno per l'umano.

In particolare:

1) le bevande alcoliche sono cancerogene per l'umano (Gruppo 1). Il consumo di Bevande Alcoliche ha un rapporto causale con le neoplasie della cavità buccale, del faringe, della laringe, del colon-retto, del fegato e della mammella,
 2) l'acetaldeide libera presente nelle bevande alcoliche favorisce le neoplasie dell'esofago e le neoplasie della testa e del collo (Gruppo 1).

Relativamente al punto 1 è interessante notare come l'Agenzia abbia bene evidenziato la parola "consumo"³¹, correlando,

quindi, alcol e cancro non solo nella popolazione alcol dipendente.

Numerosi Autori hanno studiato il ruolo dell'acetaldeide libera. Il gruppo maggiormente autorevole è quello di Lachenmeier et al.^{42,43}.

Gli Autori di questo gruppo hanno rilevato acetaldeide libera in tutti i tipi di bevande alcoliche. Hanno rilevato anche prodotti con acetaldeide libera pari allo 0. È emerso, inoltre, come la distillazione riduca i livelli di acetaldeide.

L'acetaldeide libera è in grado di agire direttamente per contatto⁴⁴: ciò giustifica il posizionamento nel gruppo 1 per i tumori di testa, collo ed esofago. L'Agenzia sottolinea come siano particolarmente importanti i polimorfismi genetici dell'aldeide deidrogenasi.

Sempre il gruppo di Lachenmeier⁴⁵ ha individuato nelle bevande alcoliche altre sostanze inserite nel gruppo 1: arsenico, formaldeide, acrilamide, cadmio, benzene, ecc. Inoltre, la valutazione del MOE (Margin of Exposure: tale parametro rapporta la soglia tossicologica con l'esposizione) ha rivelato un dato impressionante: la quantità di etanolo equivalente a una UA al giorno ha una potenzialità cancerogena superiore ad altre sostanze che certamente suscitano un allarme sociale ben più elevato.

Conclusioni e proposte

È possibile concludere come ormai le evidenze sperimentali ed epidemiologiche confermano pienamente la correlazione fra alcol e cancro. In considerazione della frequenza piuttosto elevata di alcuni tipi di tumore (esofago, colon, fegato, mammella) ed il persistente uso cronico di bevande alcoliche nella nostra società, il link alcol/ cancro deve essere tenuto in grande considerazione nell'ambito sia dei programmi di prevenzione, sia in quelli per il raggiungimento di una diagnosi precoce. L'obiettivo dei programmi di tutela e promozione alla salute deve essere quello di ridurre il più possibile l'uso di alcol nella popolazione generale ricordando con forza che il consumo di bevande alcoliche è un comportamento a rischio in quanto l'alcol è una sostanza tossica e cancerogena che non coinvolge solo gli alcolisti, ma anche i bevitori sociali.

Ricordiamo come alcune istituzioni internazionali concordino che non esiste un "safe level" e che quantità giornaliere, comunque a basso rischio possono essere le seguenti: 20 gr/die per il maschio e sotto i 10 gr/die per la femmina⁴⁶.

È bene sottolineare però come relativamente al rapporto alcol e cancro, numerosi Autori ed organizzazioni internazionali hanno espresso l'opinione, da noi pienamente condivisa, che l'atteggiamento maggiormente responsabile dei professionisti della salute dovrebbe essere quello di non indicare dosaggi sicuri di consumo di bevande alcoliche. Ad oggi, infatti, l'evidenza scientifica suggerisce un rapporto alcol/ cancro dose dipendente senza la definizione di un livello soglia di sicurezza⁴⁷.

In considerazione della elevata incidenza di tumori nella popolazione con consumo rischioso/ dannoso di alcol e nella popolazione alcolodipendente, i comuni programmi di screening e di prevenzione oncologica applicati nella popolazione generale, andrebbero ridiscussi e modificati.

Inoltre, è bene sottolineare come una elevata percentuale di casi (oltre l'80% nella nostra esperienza) vi è un'associazione con il fumo.

Tutti i soggetti con consumo rischioso/ dannoso di alcol presente o passato e tutti i soggetti con pressa alcolodipendenza o alcolodipendenti dovrebbero essere sottoposti, con una frequenza ancora da stabilire con linee guida adeguate e

compatibili con le risorse economiche disponibili, a queste valutazioni: visita otorinolaringoiatrica, ecotomografia epatobilio-pancreatica, Rx torace, ecotomografia mammaria, Mammografia, sangue occulto nelle feci e/o colonscopia, ricerca dell'infezione da *Helicobacter pylori* e/o Gastropanel e/o esofago-gastro-duodenoscopia.

È bene sottolineare come tutti debbano essere sottoposti sempre ad una valutazione internistica adeguata in considerazione che l'alcol favorisce lo sviluppo di circa 60 patologie differenti³.

Bibliografia

1. Alcohol Consumption and Ethyl Carbamate. World Health Organization, International Agency for Research on Cancer. Volume 96, Lyon, France, 2010, pag.1-1385
2. A review of human carcinogens. World Health Organization, International Agency for Research on Cancer. Volume 100, Part E, 2012, pag. 373-499
3. Scafato E, Ghirini S, Galluzzo L et al. Alcol: I consumi a rischio e le tendenze del bere in Italia. Centro Collaboratore Organizzazione Mondiale della Sanità e Istituto Superiore di Sanità, www.epicentro.iss.it 2013
4. Pilling S, Yesufu-Udechuku A, Taylor C et al. Diagnosis, assessment, and management of harmful drinking and alcohol dependence: summary of NICE guidance. *British Medical Journal* 2011; 342: 490-492
5. Ministero della Salute, Dipartimento Prevenzione, Relazione del Ministro al Parlamento sugli interventi realizzati ai sensi della Legge 30/03/2001 N. 125 "Legge quadro in materia di alcol e problemi alcolcorrelati", Roma, 16 Dicembre 2011
6. Testino G. Alcohol and gastrointestinal oncology. *World Journal of Gastrointestinal Oncology* 2010; 15: 322-25
7. Grossi S, Sumberaz A, Gosmar M et al. DNA damage in peripheral blood lymphocytes of patients with cirrhosis related to alcohol abuse or to hepatitis B and C viruses. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2008; 20: 22-25
8. Cornella' H, Alsinet C, Villanueva A. Molecular pathogenesis of hepatocellular carcinoma. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 2011; 35: 1-5
9. Seitz HK and Stickel F. Molecular mechanisms of alcohol-mediated carcinogenesis. *Nature Reviews Cancer* 2007; 7: 599-612
10. Matsuda T, Yabushita H, Kanaly RA et al. Increased DNA damage in ALDH-2-deficient alcoholics. *Chem Res Toxicol* 2006; 19: 1374-78
11. Stickel F, Schuppan D, Hahn EG et al. Cocarcinogenic effects of alcohol in hepatocarcinogenesis. *Gut* 2002; 51: 132-39
12. Gu JW, Bailey AP, Sartin A et al. Ethanol stimulates tumor progression and expression of vascular endothelial growth factor in chick embryos. *Cancer* 2005; 103: 422-31
13. Testino G. Alcoholic diseases in hepato-gastroenterology: a point of view. *Hepatogastroenterology* 2008; 55: 371-77
14. Boffetta P Hashibe M, La Vecchia C et al. The burden of cancer attributable to alcohol drinking. *Int J Cancer* 2006; 119: 884-87
15. Schutze M, Boeing H, Pischon T et al. Alcohol attributable burden of incidence of cancer in eight European countries based on results from prospective cohort study. *BMJ*, online first, bmj.com, 2011
16. Nelson DE, Jaman DW, Rehm J et al. Alcohol-attributable cancer death and years of potential life lost in the United States. *Am J Public Health* 2013; 103: 641-48
17. Bagnardi V, Blangiardo M, La Vecchia C et al. A meta-analysis of alcohol drinking and cancer risk. *Br J Cancer* 2001; 85: 1700-05
18. Corrao G, Bagnardi V, Zambon A et al. A meta-analysis of alcohol consumption and the risk of 15 diseases. *Prev Med* 2004; 38: 613-19
19. Canova C, Richiardi L, Merletti F et al. Alcohol, tobacco and genetic susceptibility in relation to cancers of the upper aerodigestive tract in northern Italy. *Tumori* 2010; 96: 1-10
20. Thyngesen IC, Mikkelsen P, Andersen TV et al. Cancer incidence among patients with alcohol use disorders-long term follow-up. *Alcohol Alcohol* 2009; 44: 387-91
21. Saieva C, Bardazzi G, Masala G et al. General and cancer mortality in a large cohort of Italian alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res* 2012; 2: 342-50
22. Altieri A, Bosetti C, Gallus S et al. Wine, beer and spirits and risk of oral and pharyngeal cancer: a case-control study from Italy and Switzerland. *Oral Oncol* 2004; 40: 904-9
23. Tramacere I, Negri E, Bagnardi V et al. A meta-analysis of alcohol drinking and oral and pharyngeal cancers. Part 1: overall results and dose-risk relation. *Oral Oncology* 2010; 46: 497-503
24. Islami F, Tramacere I, Rota M et al. Alcohol drinking and laryngeal cancer: overall and dose-risk relation – A systematic review and meta-analysis. *Oral Oncology* 2010; 46: 802-10
25. Hashibe M, Brennan P, Benhamou S et al. Alcohol drinking in never users of tobacco, cigarette smoking in never drinkers, and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the international head and neck cancer epidemiology consortium. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 777-89
26. Abbasi R, Ramroth H, Becher H et al. Laryngeal cancer risk associated with smoking and alcohol consumption is modified by genetic polymorphisms in ERCC5, ERCC6, and RAD23B but not by polymorphisms in five other nucleotide excision repair genes. *Int J Cancer* 2009; 125: 1431-39
27. Franke A, Teyssen S, Singer MV. Alcohol-related diseases of the esophagus and stomach. *Dig Dis* 2005; 23: 204-13
28. Sung NY, Choi KS, Park EC et al. Smoking, alcohol and gastric cancer risk in Korean men: the National Health Insurance Corporation Study. *Br J Cancer* 2007; 97: 700-4
29. Arasaradnam RP, Commane DM, Bradburn D et al. A review of dietary factors and its influence on DNA methylation in colorectal carcinogenesis. *Epigenetics* 2008; 3: 193-8
30. Rehm J, Baliunas D, Borges GLG et al. The relation between different dimensions of alcohol consumption and burden of disease: an overview. *Addiction* 2010; 105: 817-43
31. Hassan MM, Hwang LY, Hatten CJ et al. Risks factors for hepatocellular carcinoma: synergism of alcohol with viral hepatitis and diabetes mellitus. *Hepatology* 2002; 36: 1206-13
32. Ansalini F, Bruzzzone B, Testino G et al. Combination hepatitis C virus antigen and antibody immunoassay as a new tool for early diagnosis and infection. *J Viral Hepat* 2006; 13: 5-10
33. Testino G, Ferro C, Sumberaz A et al. Type-2 hepatorenal syndrome and refractory ascites: role of transjugular intrahepatic portosystemic shunt in eighteen patients with advanced cirrhosis awaiting orthotopic liver transplantation. *Hepatogastroenterology* 2003; 50: 1753-5
34. Heckley GA, Jarl J, Asamoah BO et al. How the risk of liver cancer changes after alcohol cessation: a review and meta-analysis of the current literature. *BMC Cancer* 2011; 11: 1-10
35. Talamini R, Polesel J, Gallus S et al. Tobacco smoking, alcohol consumption and pancreatic cancer risk: a case-control study in Italy. *Eur J Cancer* 2009; 46: 370-6
36. Korte JE, Brennan P, Henley SJ et al. Dose-specific meta-analysis and sensitivity analysis of the relation between alcohol consumption and lung cancer risk. *Am J Epidemiol* 2002; 155: 496-506
37. Freudenheim JL, Ram M, Nie J et al. Lung cancer in humans is not associated with lifetime total alcohol consumption or with genetic variation in alcohol dehydrogenase 3 (ADH3). *J Nutr* 2003; 133: 3619-24
38. Boyle P, Boffetta P. Alcohol consumption and breast cancer risk. *Breast Cancer research* 2009; 11 (sup 3): S3-S4
39. Collaborative Group on hormonal factors in breast cancer. Alcohol, tobacco and breast cancer – collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58515 women with breast cancer and 95067 women without the disease. *Br J Cancer* 2002; 87: 1234-45
40. Chen WY, Rosner B, Hankinson SE et al. Moderate alcohol consumption during adult life, drinking patterns, and breast cancer risk. *JAMA* 2011; 306: 1884-90
41. Kwan ML, Kushi LH, Weltzien E et al. Alcohol consumption and breast cancer recurrence and survival among women with early-stage breast cancer: the life after cancer epidemiology study. *J Clin Oncol* 2010; 28: 4410-16
42. Lachenmeier DW and Sohnius EM. The role of acetaldehyde outside ethanol metabolism in the carcinogenicity of alcoholic beverages: evidence from a large chemical survey. *Food Chem Toxicol* 2008; 46: 2903-11
43. Lachenmeier DW, Kanteres F, Rehm J. Carcinogenicity of acetal-

dehyde in alcoholic beverages: risk assessment outside ethanol metabolism. *Addiction* 2009; 104: 533-550

44. Lachenmeier DW and Monakhova YB. Short-term salivary acetaldehyde increase due to direct exposure to alcoholic beverages as an additional cancer risk factor beyond ethanol metabolism. *Journal of Experimental and Clinical Research* 2011; 30: 3-9

45. Lachenmeier DW, Przybylski MC, Rehm J. Comparative risk asses-

sment of carcinogens in alcoholic beverages using the margin of exposure approach. *Int J Cancer* 2012; 131: E995-E1003

46. Boyle P, Autier P, Bartelink H et al. European code against cancer and scientific justification: third version. *Ann Oncol* 2003; 14: 973-1005

47. Winstanley MH, Pratt LS, Chapman K et al. Alcohol and cancer: a position statement from cancer council Australia. *MJA* 2011; 194: 479-82