

Caleidoscopio

Italiano



Carlo La Vecchia

Epidemiologia e prevenzione del cancro (II)

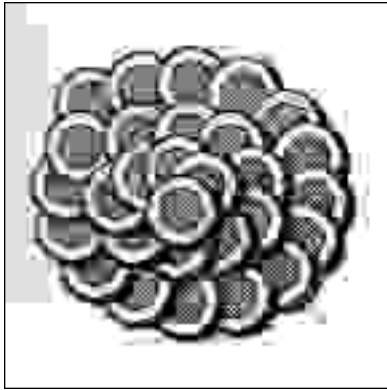


Direttore Responsabile
Sergio Rassu

Via Rio Torbido, 40 - Genova (Italy) Tel. 010 83.401
Stampato a Genova 1991

Caleidoscopio

Italiano



Carlo La Vecchia

Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri"
Via Eritrea, 62 - 20157 Milano

Epidemiologia e prevenzione del cancro (II)



58

Direttore Responsabile
Sergio Rassa

Via Rio Torbido, 40 - Genova (Italy) Tel. 010 83.401
Stampato a Genova 1991

ISTRUZIONI PER GLI AUTORI

INFORMAZIONI GENERALI. *Caleidoscopio* pubblica lavori di carattere monografico a scopo didattico su temi di Medicina. La rivista segue i requisiti consigliati dall'*International Committee of Medical Journal Editors*. Gli Autori vengono invitati dal Direttore Responsabile. La rivista pubblica anche monografie libere, proposte direttamente dagli Autori, redatte secondo le regole della Collana.

TESTO. La monografia deve essere articolata in paragrafi snelli, di rapida consultazione, completi e chiari. I contenuti riportati devono essere stati sufficientemente confermati. E' opportuno evitare di riportare proprie opinioni dando un quadro limitato delle problematiche. La lunghezza del testo può variare dalle 60 alle 70 cartelle dattiloscritte. Si prega di dattilografare su una sola facciata del foglio formato A4 con margini di almeno 25 mm. Usare dovunque doppi spazi e numerare consecutivamente. Ogni sezione dovrebbe iniziare con una nuova pagina.

FRONTESPIZIO. Deve riportare il nome e cognome dell'Autore(i) -non più di cinque- il titolo del volume, conciso ma informativo, la Clinica o Istituto cui dovrebbe essere attribuito il lavoro, l'indirizzo, il nome e l'indirizzo dell'Autore (compreso telefono, fax ed indirizzo di E-mail) responsabile della corrispondenza.

BIBLIOGRAFIA. Deve essere scritta su fogli a parte secondo ordine alfabetico seguendo le abbreviazioni per le Riviste dell'*Index Medicus* e lo stile illustrato negli esempi:

1) Björklund B., Björklund V.: Proliferation marker concept with TPS as a model. A preliminary report. *J. Nucl. Med. Allied. Sci* 1990 Oct-Dec, VOL: 34 (4 Suppl), P: 203.

2 Jeffcoate S.L. e Hutchinson J.S.M. (Eds): *The Endocrine Hypothalamus*. London. Academic Press, 1978.

Le citazioni bibliografiche vanno individuate nel testo, nelle tabelle e nelle legende con numeri arabi tra parentesi. La Redazione è collegata on-line con le più importanti Banche Dati (Medline, Cancerlit, AIDS etc) e fornisce ogni eventuale assistenza agli Autori.

TABELLE E FIGURE. Si consiglia una ricca documentazione iconografica (in bianco e nero eccetto casi particolare da concordare). Figure e tabelle devono essere numerate consecutivamente (secondo l'ordine di citazione nel testo) e separatamente; sul retro delle figure deve essere indicato l'orientamento, il nome dell'Autore ed il numero. Le figure realizzate professionalmente; è inaccettabile la riproduzione di caratteri scritti a mano libera. Lettere, numeri e simboli dovrebbero essere chiari ovunque e di dimensioni tali che, se ridotti, risultino ancora leggibili. Le fotografie devono essere stampe lucide, di buona qualità. Gli Autori sono responsabili di quanto riportato nel lavoro e dell'autorizzazione alla pubblicazione di figure o altro. Titoli e spiegazioni dettagliate appartengono alle legende, non alle figure stesse.

Su fogli a parte devono essere riportate le legende per le figure e le tabelle.

UNITÀ DI MISURA. Per le unità di misura utilizzare il sistema metrico decimale o loro multipli e nei termini dell'*International system of units (SI)*.

ABBREVIAZIONI. Utilizzare solo abbreviazioni standard. Il termine completo dovrebbe precedere nel testo la sua abbreviazione, a meno che non sia un'unità di misura standard.

PRESENTAZIONE DELLA MONOGRAFIA. Riporre le fotografie in busta separata, una copia del testo e dei grafici archiviati su un dischetto da 3.5 pollici preferibilmente Macintosh.

Il dattiloscritto originale, le figure, le tabelle, il dischetto, posti in busta di carta pesante, devono essere spediti al Direttore Responsabile con lettera di accompagnamento. L'autore dovrebbe conservare una copia a proprio uso. Dopo la valutazione espressa dal Direttore Responsabile, la decisione sulla eventuale accettazione del lavoro sarà tempestivamente comunicata all'Autore. Il Direttore responsabile deciderà sul tempo della pubblicazione e conserverà il diritto usuale di modificare lo stile del contributo; più importanti modifiche verranno eventualmente fatte in accordo con l'Autore. I manoscritti e le fotografie se non pubblicati non si restituiscono.

L'Autore riceverà le bozze di stampa per la correzione e sarà Sua cura restituirle al Direttore Responsabile entro cinque giorni, dopo averne fatto fotocopia. Le spese di stampa, ristampa e distribuzione sono a totale carico della Medical Systems che provvederà a spedire all'Autore cinquanta copie della monografia. Inoltre l'Autore avrà l'opportunità di presentare la monografia nella propria città o in altra sede nel corso di una serata speciale.

L'Autore della monografia cede tutti i pieni ed esclusivi diritti sulla Sua opera, così come previsti dagli artt. 12 e segg. capo III sez. I L. 22/4/1941 N. 633, alla Rivista *Caleidoscopio* rinunciando agli stessi diritti d'autore (ed acconsentendone il trasferimento ex art. 132 L. 633/41). Tutta la corrispondenza deve essere indirizzata al Direttore Responsabile al seguente indirizzo:

**Dott. Sergio Rassa
Via Pietro Nenni, 6
07100 Sassari**

L'epidemiologia delle neoplasie del collo dell'utero

Oltre un secolo fa Rigoni Stern, un medico di Verona, aveva osservato che il carcinoma della mammella era frequente nelle suore (che, generalmente, sono nullipare), mentre il cancro del collo dell'utero si registrava frequentemente nelle donne sposate. Questa acuta osservazione clinica ha posto le basi dell'epidemiologia di entrambi i tumori: nello specifico del carcinoma del collo dell'utero, gli studi successivi hanno portato per mezzo di metodiche più rigorose a confermare il fatto che questa neoplasia si comporta, da un punto di vista epidemiologico, come una malattia venerea.

D'altra parte, studi di citologia ed istologia hanno messo in evidenza come il carcinoma squamocellulare della cervice uterina rappresenti lo stadio finale di evoluzione di una serie di alterazioni a livello cellulare e di strutture di tessuti. La possibilità di identificare tali alterazioni per mezzo di indagini semplici e poco costose ha trovato ampia applicazione a livello di prevenzione e diagnosi precise ("Pap test").

Altri fattori di rischio sono attualmente oggetto di indagine, tra cui i più importanti e controversi sono probabilmente il fumo di sigarette e la dieta.

I dati di mortalità

Gli andamenti temporali nella mortalità per tumori dell'utero sono riassunti nella Figura I (La Vecchia, 1985). Purtroppo, non è possibile distinguere in base alle certificazioni di morte tra i tumori del collo e del corpo dell'utero, poiché buona parte delle registrazioni vengono semplicemente attribuite ad "utero, sede di origine non specificata".

Ciò non di meno, la netta diminuzione della mortalità per "tumori dell'utero" nelle età più giovani può ragionevolmente venir attribuita a diminuzione del tumore della cervice, poiché il carcinoma dell'endometrio è molto raro in queste classi di età. Questa diminuzione estremamente netta è stata (insieme con quella registrata per il carcinoma gastrico) la maggior responsabile della diminuita mortalità per tumori nelle donne nel corso degli ultimi tre decenni (La Vecchia et al., 1990d).

Quanto alla distribuzione della mortalità per carcinoma del collo dell'utero tra diverse aree geografiche italiane, esso è l'unica neoplasia epiteliale comune a mostrare tassi più elevati nel Sud, ed in particolare nelle grosse concentrazioni urbane meridionali. Questa maggior mortalità al Sud

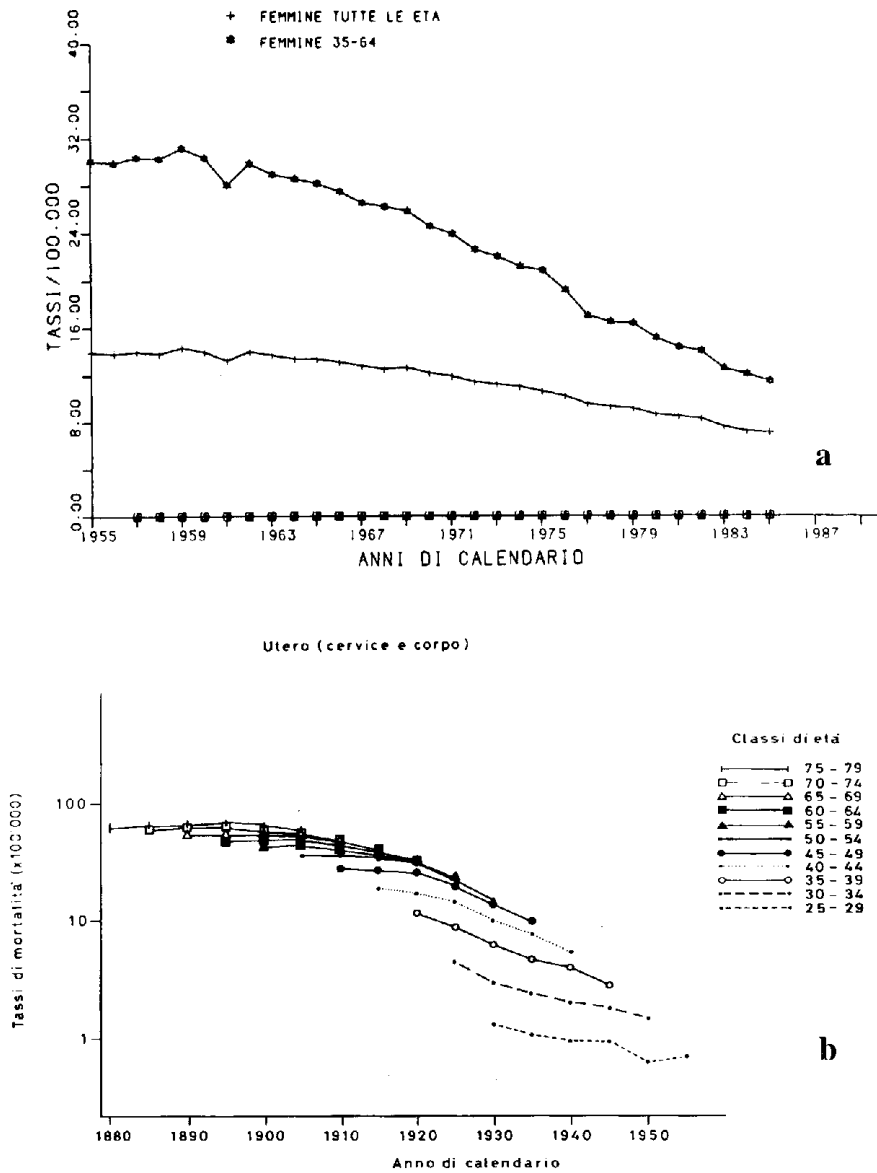


Figura 1. Andamenti temporali nella mortalità standardizzata per età (Fig. 1a) ed età specifica (Fig. 1b) per carcinoma dell' "utero" in Italia, 1955-84. Notare la diminuzione nella giovane e mezza età (Figura 1b), verosimilmente attribuibile ai carcinomi della cervice (Da la Vecchia et al. 1990d).

può venir riferita al gradiente economico, poichè il tumore del collo dell'utero è negativamente associato allo stato socio-economico (Logan, 1982). E' tuttavia più difficile mettere in relazione questo pattern geografico alle opinioni comuni sulle abitudini sessuali delle donne, per le quali la società meridionale è in genere considerata meno "permissiva". E' possibile che le abitudini sessuali degli uomini abbiano un ruolo importante, come del resto in precedenza suggerito (Skegg et al., 1982) per spiegare l'incidenza estremamente elevata di neoplasia del collo dell'utero in Sud America. Inoltre, differenze nell'organizzazione e frequenza dei programmi di screening possono influenzare la mortalità per tumori dell'utero, ma, evidentemente, è difficile stimare l'importanza quantitativa di ciascuno dei diversi fattori nel determinare questa peculiare distribuzione geografica.

I determinanti del carcinoma del collo dell'utero

Alcuni dei fattori di maggior rilievo e delle ipotesi di maggior interesse associati al rischio di carcinomi del collo dell'utero in uno studio caso-controllo condotto a Milano sono illustrati nelle Tabelle 1-4.

I casi di neoplasia cervicale (sia intraepiteliale che invasiva) riportavano un maggior numero di partners sessuali in passato (rischio relativo (RR) per

	Stime del rischio relativo (intervalli di confidenza al 95%)	
	Neoplasie intraepiteliale	Carcinoma invasivo
N° di partners sessuali		
† 1	(1)**	(1)**
2	1.8 (0.9-3.6)	1.5 (0.8-2.5)
‡ 3		
Età al primo rapporto (anni)		
‡ 23	(1)**	(1)**
18-22	1.4 (0.9-2.3)	1.9 (1.3-2.9)
† 17	4.0 (2.1-7.5)	5.1 (2.7-9.7)
* Stime basate su 183 casi di neoplasie intraepiteliale e 183 controlli ambulatoriali; 230 casi di carcinoma invasivo e 230 controlli ospedalizzati. Milano, 1981-84.		
** Categoria di riferimento.		

Tabella 1. Rischi relativi di neoplasia cervicale in relazione al numero totale di partners sessuali ed all'età al primo rapporto*.

	Stime del rischio relativo		
	CINIo II (no. = 86)	CINIII (no. = 97)	Carcinoma invasivo (no. = 230)
N° di partners			
Sessuali			
0	(1)**	(1)**	(1)**
1	0.5	0.3	0.5
2	0.5	0.2	0.4
3			0.2
Età al primo rapporto (anni)			
< 1	0.1	0.02	0.1
1-2	0.8	0.3	0.3
3-15			0.3
> 15	1.1	0.6	0.7
* Stime basate su 183 casi di neoplasia cervicale intraepiteliale e 183 controlli ambulatoriali; 230 casi di carcinoma invasivo e 230 controlli ospedalizzati. Milano, 1981-84.			
** Categoria di riferimento.			

Tabella 2. Rischi relativi di neoplasia cervicale in relazione al numero di Pap test effettuati in precedenza al tempo trascorso dall'ultimo Pap test*.

le donne con tre o più partners rispetto a quelle con un solo partner = 3.2 per le neoplasie intraepiteliale e 3.5 per i carcinomi invasivi).

Inoltre, il rischio era maggiore, nelle donne che avevano avuto il primo rapporto in età più giovane. I test per trend lineare del rischio con l'aumento dei livelli di esposizione erano altamente significativi per entrambe le variabili e le categorie istopatologiche, ed erano soltanto moderatamente influenzati all'aggiustamento reciproco di queste variabili, suggerendo un effetto indipendente dei due fattori (che sono in generale positivamente correlati, poiché le donne che hanno avuto il primo rapporto in età più giovane tendono anche ad avere più partners).

Questa indipendenza del rischio non è sorprendente nel caso del numero dei partners che rappresentano per così dire una misura dell'intensità di esposizione. Anche nel caso dell'età del primo rapporto, comunque, non è necessario per spiegare l'elevato rischio ricorrere a concetti quali una supposta maggior "suscettibilità" della cervice uterina in età più giovane, poiché è noto che il rischio di tutti i tumori epiteliali (carcinomi) sale in base ad una potenza (in genere tra la quarta e la sesta) della durata di esposizio-

ne, e pertanto una differenza di cinque anni può abbondantemente spiegare da sola variazioni del rischio di un fattore quattro-cinque (ad esempio, a parità di numero massimo di sigarette fumate per giorno, chi ha iniziato a fumare all'età di 25 anni o più ha nella tarda mezza età soltanto un quinto del rischio di sviluppare un carcinoma bronchiale rispetto a chi ha iniziato a meno di 15 anni (Doll e Peto, 1983)).

L'altro principale determinante del rischio di neoplasie cervicali in questo studio era il numero di Pap test eseguiti in precedenza (La Vecchia et al., 1984b). Le donne che avevano eseguito più Pap test erano infatti fortemente protette dal rischio di insorgenza di neoplasie cervicali (RR = 0.2 per i carcinomi invasivi, Tabella 3). Come logico attendersi in base alla storia naturale della malattia, la protezione nei confronti dei carcinomi invasivi era essenzialmente funzione del numero di Pap test eseguiti in passato, mentre quella nei confronti delle displasie del tempo trascorso dall'ultimo Pap test. Ciò è particolarmente evidente per le displasie lievi, in cui la protezione sembra concentrata nell'ultimo anno, mentre occorre più di quindici anni per vedere risalire a 0.7 il rischio relativo di neoplasie invasive. Queste indicazioni sono ulteriormente rafforzate da un aggiustamento delle due variabili tra di loro, e suggeriscono che un intervallo anche di molti anni (senz'altro di almeno cinque anni) dopo due Pap test negativi (per tener conto della sensibilità del test) è sufficiente per assicurare un'adeguata protezione nei confronti dell'insorgenza di un carcinoma invasivo del collo dell'utero.

Nelle Tabelle 3 e 4 sono riassunti i dati relativi a due dei principali punti attualmente controversi nello studio delle cause delle neoplasie cervicali. In particolare, il fumo di sigarette in questo come in diversi altri studi epidemiologici era risultato associato ad un rischio elevato di neoplasie cervicali. In origine si riteneva che questa relazione fosse indiretta, ed essenzialmente attribuibile ad un effetto di confondimento a causa di differenze nelle abitudini sessuali tra fumatrici e non fumatrici (Wright et al., 1978). Tuttavia, l'aggiustamento per abitudini sessuali (oltre che per numerose altre variabili, quali istruzione, indicatori di livello socio-economico, parità, etc.) non riusciva a spiegare se non in piccola parte questa associazione (Harris et al., 1980; Trevathan et al., 1983; La Vecchia et al., 1986d). Inoltre, sono stati recentemente identificati componenti del fumo di sigarette (nicotina ed il suo metabolita cotinina) a livello del muco cervicale (Sasson et al., 1985). E' pertanto possibile che vi sia un'associazione diretta tra fumo di sigarette e rischio di neoplasie cervicali.

Il consumo di pro-vitamina A di origine vegetale (beta-carotene), d'altra parte, appare inversamente e fortemente (rischio relativo per i soggetti nelle categorie più basse di assunzione = 6.7) legato al rischio di carcinomi invasivi del collo dell'utero (Tabella 4) (La Vecchia et al., 1984a). Il betacarotene

Stime del rischio relativo (intervalli di confidenza al 95%)		
	<i>Neoplasie intraepiteliale</i>	<i>Carcinoma invasivo</i>
Abitudini al fumo		
Non fumatori	(1)**	(1)**
Ex fumatori	3.2 (1.3-8.8)	0.7 (0.3-1.4)
Fumatrici		
< 15 sigarette/die	1.1 (1.7-1.9)	1.6 (0.9-3.3)
15 sigarette/die	3.2 (1.7-5.8)	1.8 (0.9-3.3)
* Stime basate su 183 casi di neoplasie intraepiteliale e 183 controlli ambulatoriali; 230 casi di carcinoma invasivo e 230 controlli ospedalizzati. Milano, 1981-84.		
** Categoria di riferimento.		

Tabella 3. Rischi relativi di neoplasia cervicale in relazione all'abitudine al fumo di sigarette*.

tene, invece, non sembra fornire protezione alcuna sulle neoplasie pre-invasive. Cib pub porre in dubbio l'associazione stessa con i tumori invasivi. In alternativa, questa apparente discrepanza potrebbe essere spiegata in termini di azione biologica del betacarotene che, come tutti gli antiossidanti (sostanze con la capacità di neutralizzare i radicali liberi, ossia molecole con una carica elettrica in grado di destabilizzare la cellula fino a livello del DNA) agirebbe su uno degli ultimi stadi del processo di carcinogenesi (ossia su cellule già alterate in senso neoplastico, ma non ancora conclamatamente maligne) (Peto et al., 1981.). Non vi erano invece associazioni significative con il consumo di vitamina A preformata di origine animale (retinolo), i cui livelli sierici, peraltro, sono strettamente controllati con un meccanismo di feed-back di tipo simil-ormonale, e quindi poco correlati dall'assunzione dietetica (Peto, 1983).

Analoghe associazioni erano emerse in studi analoghi condotti negli Stati Uniti (Romney et al., 1981; Marshall et al., 1983). Questa evidenza, tuttavia, appare lungi dall'essere conclusiva, poiché un gran numero di altre sostanze è contenuto nei vegetali, ed è possibile che la protezione osservata sia semplicemente dovuta al fatto che qualche altro componente di una dieta ricca di vegetali sia realmente protettivo.

Stime del rischio relativo (intervalli di confidenza al 95%)		
	Neoplasie intraepiteliale	Carcinoma invasivo
Indice di Assunzione di retinolo**		
150	(1)***	(1)***
50-149	1.3 (0.7-2.4)	1.1 (0.7-1.7)
< 50	0.8 (0.4-1.5)	1.0 (0.6-1.6)
Età di assunzione di betacarotene**		
150	(1)***	(1)***
100-149	1.6 (0.4-1.0)	3.2 (2.0-5.2)
< 100	1.4 (0.9-2.4)	6.7 (4.2-10.5)
* Stime basate su 183 casi di neoplasie intraepiteliale e 183 controlli ambulatoriali; 230 casi di carcinoma invasivo e 230 controlli ospedalizzati. Milano, 1981-84.		
** In migliaia di unità internazionali per mese.		
*** Categoria di riferimento.		

Tabella 4. Rischi relativi di neoplasia cervicale in relazione all'assunzione di retinolo e betacarotene*.

Il carcinoma dell'endometrio

Le caratteristiche del carcinoma dell'endometrio sono per molti aspetti opposte a quelle del carcinoma del collo dell'utero. Da un punto di vista istologico, esso è quasi sempre una adenocarcinoma. E' raro nei Paesi in via di sviluppo è più diffuso nei paesi sviluppati dove non mostra come il cancro del collo dell'utero tendenza a diminuire ma, semmai, tende a divenire più comune nei tempi più recenti (Muir et al., 1987). Non ha alcuna relazione con le abitudini sessuali, ma (soprattutto nei ran casi che si verificano in pre-menopausa) è più frequente nelle nullipare. Inoltre, ~ associato positivamente con il menarca precoce e, ed ancora più fortemente con la menopausa tardiva.

Tra tutti i tumori ormono-dipendenti della donna, il cancro del corpo dell'utero è senza dubbio quello per cui le relazioni con gli ormoni femminili sono meglio definiti. Lo stato ormonale che ne favorisce infatti l'insorgenza è rappresentato da un eccesso di estrogeni soprattutto se non contrapposto da progestinici, che provoca iperplasia endometriale ed, in alcuni casi, degenerazione maligna. Gli estrogeni tuttavia non sono mutageni in vitro, e pertanto la loro azione non dovrebbe essere iniziante, ma piuttosto promuovente, ossia su uno degli ultimi stadi del processo di carcinogenesi (Day, 1984).

Da un punto di vista epidemiologico, un'azione su uno degli ultimi stadi si traduce in un precoce aumento del rischio all'iniziare dell'esposizione, ed un'altrettanto rapida diminuzione del rischio il cessare dell'esposizione stessa (Day e Brown, 1980).

Questo andamento dei rischi è esattamente ciò che si è verificato negli ultimi due decenni negli Stati Uniti, con spiccati aumenti nell'incidenza di questo tumore in seguito al diffondersi delle terapie estrogeniche sostitutive in menopausa negli anni '60, ed altrettanto nette diminuzioni nella seconda metà degli anni '70, in concomitanza con la diminuita diffusione delle terapie stesse (Jick et al., 1980). Numerosi studi caso-controllo, condotti soprattutto negli Stati Uniti, hanno confermato questo tipo di pattern rischio, con aumenti di rischio nell'arco di pochi anni dell'inizio dell'esposizione, anche se i rischi relativi moderatamente elevati si sono mantenuti cinque o più anni dopo la cessata esposizione (Shapiro et al., 1980).

Elevati livelli estrogenici, ed in particolare aumentata disponibilità di estrogeni liberi nel siero (in seguito a diminuzione delle proteine leganti gli ormoni sessuali, SHBG) si registrano d'altra parte nelle donne obese (Sitteri, 1978; Niskier et al., 1983). E proprio l'obesità è senza dubbio il principale fattore di rischio per il carcinoma dell'endometrio in Italia, dove la diffusione delle terapie estrogeniche sostitutive in menopausa e piuttosto

Stime del rischio relativo (intervalli di confidenza al 95%)		
	<i>Donne in pre-menopausa</i>	<i>Donne in post-menopausa</i>
Indice di peso (Kg/m²)		
< 20	(1)**	(1)**
20-24	1.5 (0.5-3.9)	1.6 (0.9-2.9)
25-29	3.9 (1.2-12.9)	3.3 (1.8-6.0)
30	20.3 (4.0-103.5)	7.6 (4.2-14.0)
* Stime da uno studio basato su 283 casi e 566 controlli condotto a Milano, 1979-83 (Da La Vecchia et al., 1984c).		
** Categoria di riferimento.		

Tabella 1. Rischi relativi di carcinoma dell'endometrio in relazione all'indice di peso ed allo stato menopausale*.

limitata (La Vecchia et al., 1982). Da un punto di vista biologico, risulta semplice spiegare questa relazione in post-menopausa, quando la maggior parte degli estrogeni circolanti sono derivati da aromatizzazione nel tessuto di androgeni di origine surrenalica (Sitteri, 1978). Tuttavia, anche in pre-menopausa, quando gli estrogeni sono in larga misura di origine ovarica, le donne obese presentano rischi relativi macroscopicamente elevati di sviluppare un carcinoma dell'endometrio (si veda la Tabella 1, basata su dati di uno studio caso-controllo condotta a Milano) (La Vecchia et al., 1984c). Da un punto di vista di analisi dei modelli di carcinogenesi, è interessante inoltre analizzare l'interazione tra questi due principali fattori di rischio per il carcinoma endometriale, ossia l'assunzione di estrogeni esogeni e l'obesità. Come illustrato nella Tabella 2, le donne esposte ad entrambi i fattori tendono ad avere un rischio relativo minore del prodotto dei due singoli rischi, ma approssimativamente analogo alla somma di due rischi (Breslow e Day, 1980).

Questo tipo di interazione negativa si può interpretare in termini di modello "multi-stage" di carcinogenesi come se entrambi i fattori agissero sullo stesso stadio (Peto, 1977), il che è plausibile poiché la base biologica (eccesso di estrogeni) è verosimilmente comune.

Oltre al semplice effetto dell'obesità, vi sono alcune evidenze indirette che il consumo alimentare di grassi, al di là del suo contributo alla globalità delle calorie ingerite, possa specificamente influenzare il rischio di carcinoma dell'endometrio. A livello internazionale, vi è infatti una correlazione positiva molto stretta tra l'incidenza di questo tumore ed il consumo di grassi nelle diverse popolazioni, che è più forte che non per qualsiasi altro

	Stime del rischio relativo	
	No	Si
Obesità		
No (indice di peso < 25)	(1)**	3.4
Si (indice di peso ≥ 25)	3.2	5.3

* Stime da uno studio su 173 casi e 347 controlli, condotto a Milano, 1979-80 (La Vecchia et al., 1982).
 ** Categoria di riferimento.

Tabella 2. Interazione tra estrogeni ed obesità nel rischio di carcinoma dell'endometrio*.

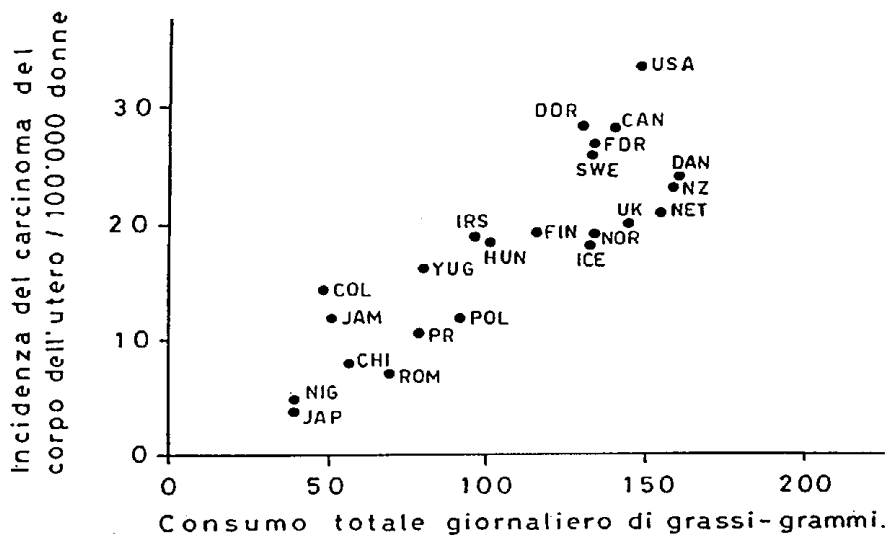


Figura 1. Correlazione tra l'incidenza del carcinoma del corpo dell'utero ed il consumo giornaliero di grassi totali pro capite (Da Armstrong e Doll, 1975).

alimento od indicatore del economico (Figura 1) (Armstrong e Doll, 1975). Un elevato consumo di grassi, inoltre, sembra essere associato al diabete senile ed all'ipertensione, ed entrambe queste patologie tendono a loro volta ad associarsi frequentemente al carcinoma dell'endometrio (La Vecchia et al., 1986a).

La relazione tra dieta e carcinoma dell'endometrio è stata raramente oggetto di indagini epidemiologiche, anche per le difficoltà nell'ottenere informazioni attendibili e riproducibili per mezzo di questionari dietetici. Tuttavia, i risultati di uno studio caso-controllo condotto a Milano e basati su semplici indici soggettivi del consumo di grassi (burro, margarina ed olio) suggeriscono che il rischio di carcinoma dell'endometrio possa essere elevato nelle donne che riferivano un maggior consumo di grassi (Tabella 3). Questa associazione era evidente per il complesso delle tre fonti alimentari di grassi considerati, ma non chiaramente attribuibili ad alcuno dei tre tipi di grassi indagati, e non veniva modificata dall'aggiustamento nell'analisi statistica per un gran numero di possibili variabili di confondimento (quali obesità, diabete, ipertensione, parità, uso di estrogeni, etc.) (La Vecchia et al., 1986a). Tuttavia, i criteri di rilevazione del consumo di grassi erano largamente imprecisi, e pertanto ulteriori studi basati su questionari dietetici più dettagliati sono necessari prima di ritenere casuale l'associazione tra grassi alimentari e carcinoma dell'endometrio.

Rischio relativo (intervallo di confidenza al 95%)		
	Multivariato**	(No. di casi)
Consumo di grassi		
Scarso	(1)***	(26)
Normale	3.1 (1.7-5.6)	(128)
Elevato	5.7 (2.8-11.6)	(52)

* Stima da uno studio basato su 206 casi e 206 controlli, condotto a Milano, 1983-84 (Da La Vecchia et al., 1986a).

** Stime derivate da regressione logistica, con aggiustamento simultaneo per le potenziali variabili di confondimento.

*** Categorie di riferimento.

Tabella 3. Rischi relativi da carcinoma dell'endometrio in relazione all'indice del consumo di grassi*.

I tumori dell'ovaio

Gli studi epidemiologici non possono ancor oggi fornire un quadro preciso della donna a rischio di tumore dell'ovaio, né orientare programmi di prevenzione o diagnosi precoce. Tuttavia, una revisione globale degli aspetti epidemiologici dei tumori dell'ovaio può essere estremamente utile per capire le dimensioni e la rilevanza del problema, la sua evoluzione nel tempo, nonché il ruolo dei diversi fattori di rischio.

In questo capitolo verranno analizzati brevemente gli aspetti generali relativi all'andamento dell'incidenza e della mortalità nel tempo ed in diverse aree geografiche (epidemiologia descrittiva) ed ai fattori di rischio (studi eziologici).

Epidemiologia descrittiva: incidenza e mortalità

E' opinione diffusa tra i clinici che una "epidemia" di tumori dell'ovaio sia attualmente in atto. Woodruff, ad esempio, rivedendo una serie storica di dati clinici e patologici (Woodruff, 1979), concludeva che le neoplasie intra-addominali a partenza ovarica fossero una malattia di questo secolo. Fortunatamente, queste affermazioni non sono riflesse da dati di incidenza e mortalità, almeno nei Paesi sviluppati. Negli Stati Uniti, ad esempio, il tasso di mortalità per tumore ovarico è leggermente diminuito negli ultimi 30 anni (mediamente: -1.2% per anno), mentre l'incidenza è scesa dello 0.8% per anno (la mortalità è passata da 5.7/100.000 nel 1953-57 a 5.0/100.000 nel 1978, mentre l'incidenza è diminuita da 12.4/100.000 nel 1947/48 a 10.1/100.000 nel 1969-71: tassi standardizzati per età, <65 anni) (Doll e Peto, 1983), ed anche in Italia gli aumenti sono stati moderati ed hanno teso recentemente a livellarsi nelle classi di età più giovani (La Vecchia, et al., 1990d).

Questa sostanziale stabilità di incidenza e mortalità non lascia quindi supporre che alcun rilevante fattore di rischio sia stato introdotto negli ultimi anni.

D'altra parte, sebbene ogni confronto con dati di mortalità risalenti a 50-80 anni fa debba essere considerato con la massima cautela, sembra che circa un raddoppio della mortalità per tumore ovarico si sia verificato nella prima metà del secolo. Un'analisi critica di questi dati (Beral, 1978) ha mostrato però che, più che una specifica "tendenza all'aumento", è possibile identificare una serie di variazioni nella mortalità per tumore ovarico nelle diverse generazioni di donne (coorti) che sono ben correlabili con le abitudini riproduttive delle coorte stesse. Il tasso di mortalità, ad esempio, era basso nelle generazioni nate alla fine del secolo scorso, con una elevata parità media (3.5-4 figli/donna), elevato nelle donne nate nella prima decade del secolo, con bassa parità media (1.5-2 figli, essendo in età riproduttiva durante la grande depressione degli anni '30), di nuovo ridotto nelle donne nate negli anni '30, che si trovavano in età

riproduttiva durante il cosiddetto “baby boom” post-bellico. L'ampiezza delle variazioni tra diverse aree geografiche (Tabella 1), d'altra parte, può difficilmente essere attribuita soltanto a differenti abitudini riproduttive: mentre infatti i Paesi sviluppati hanno tassi di in-cidenza superiori a 10/100.000, i Paesi del terzo mondo riportano incidenze da 3 a 5 volte inferiori (Muir et al., 1987). Parte di questa differenza può essere attribuita ad artefatti legati ad una diversa accuratezza della diagnosi e documentazione dei casi, ma l'ampiezza della variabilità suggerisce che alcuni fattori ambientali, tra cui ad esempio la dieta e le abitudini generali di vita, possano giocare un ruolo importante.

Le correlazioni, a livello internazionale (Wynder et al, 1969) e nazionale (La Vecchia e Decarli, 1986) per tumore dell'ovaio, della mammella, dell'endometrio e del colon appaiono inoltre estremamente elevate, e suggeriscono la possibilità che queste neoplasie abbiano una serie di fattori di rischio in comune.

	Anno approssimato di osservazione (% Variazione)				
	1960	1965	1970	1975	1960-1975
Nigeria Ibadan	21.1	20.8	19.4	--	--
Canada, Alberta	19.3	23.8	19.6	22.3	+16
Canada, Manitoba	34.3	31.5	22.5	23.2	-32
Columbia, Cali	29.4	21.8	22.0	22.6	-23
Giamaica, Kingston	16.3	16.8	16.7	12.1	-26
Porto Rico	10.4	11.8	10.8	10.7	+3
U.S.A., Connecticut	27.5	24.3	26.4	24.3	-12
U.S.A., Stato di New York	22.0	--	24.0	27.1	+23
Israele (Ebrei)	26.3	24.6	27.6	25.7	-2
Giappone, Miyagi	4.2	3.8	5.1	6.9	+64
Singapore, (Cinesi)	6.1	--	13.4	12.0	+97
Danimarca	30.2	29.4	31.0	30.1	0
G.B., Birmingham	22.7	24.4	25.0	25.0	+10
G.B., Liverpool	21.3	22.4	22.1	22.0	+3
Finlandia	18.2	21.2	21.6	22.3	+23
Islanda	24.	--	26.2	--	--
Norvegia	24.4	23.7	30.4	31.9	+31
Svezia	28.7	30.6	31.3	33.2	+16
Yugoslavia, Slovenia	18.9	20.3	23.1	24.1	+28
Hawaii (Caucasili)	25.5	32.0	27.4	21.0	-18
Hawaii (Giapponesi)	19.6	24.5	16.0	15.0	-23
Hawaii (Hawaiani)	32.6	37.4	29.0	24.4	-25
media escludendo Nigeria ed Islanda	21.9	22.9	22.3	21.8	0

Tabella 1. variazione geografica nell'incidenza per carcinoma ovarico (tassi di incidenza standardizzati troncati 35-64 anni /100.000 femmine).

Studi eziologici

Gli aspetti maggiormente indagati nell'eziologia del carcinoma ovarico hanno riguardato la storia ostetrica e riproduttiva: in particolare, la maggior parte degli studi hanno riportato un minor numero di gravidanze ed una più bassa parità nei casi rispetto ai controlli. Inoltre, come peraltro nel caso del tumore della mammella, la stessa età della prima gravidanza può influenzare il rischio del cancro dell'ovaio, che in alcuni studi appare diminuito in presenza di una prima gravidanza precoce (Joly et al, 1974; La Vecchia et al., 1985). Questo fattore è emerso anche indipendentemente dal numero delle gravidanze e suggerisce pertanto che la prima gravidanza in età precoce possa conferire una specifica protezione.

Come la gravidanza, anche l'uso di contraccettivi (la "pillola" combinata) diminuisce il rischio di insorgenza di neoplasie ovariche (CASH 198Th; La Vecchia et al., 1986c).

Il rischio relativo appare aumentato nelle donne con menarca precoce o menopausa tardiva (Franceschi et al., 1982a): quest'ultimo fattore, acquista un peso particolare nelle donne di età più avanzata. Alcuni studi hanno inoltre riportato un aumento di rischio nelle donne non sposate e di classe sociale superiore. Queste due variabili, d'altra parte, potrebbero essere semplicemente riferibili ad un diverso pattern riproduttivo. Tutti gli altri fattori di rischio sporadicamente riferiti (malattie infettive dell'infanzia, in particolare la parotite, terapia estrogenica sostitutiva in menopausa, talco, asbesto ed altri inquinanti industriali, fumo di sigarette, cafk.) non sembrano avere allo stato attuale una consistenza biologica tale da essere considerata più che ipotesi.

E' necessario inoltre ricordare che tutti i rischi relativi emersi, anche per i fattori più chiaramente riconosciuti, sono di entità limitata (in genere non superiori a 2-2.5). Non sono quindi, congiuntamente alla natura stessa delle variabili, di grande valore ai fini di qualsiasi programma di prevenzione o diagnosi precoce. A scopo esemplificativo, nella Tabella 2 sono riportati i rischi relativi emersi da uno studio condotto a Milano su 161 casi e 561 controlli (Franceschi et al, 1982a).

L'unico fattore di rischio che può avere immediate ripercussioni a livello preventivo, anche se appare responsabile soltanto di una limitata percentuale di tumori dell'ovaio, è la familiarità, ovvero l'occorrenza multipla di tumori ovarici nella stessa famiglia. Sono state riportate ad oggi una trentina di famiglie con più di due casi di tumori dell'ovaio, (Franceschi et al., 1982b). In queste rare famiglie è ovviamente consigliabile una stretta sorveglianza.

	Stima del Rischio relativo	Limiti di confidenza (95%)
PARITA'		
3	(1)*	
1-2	1.6	(1.0-2.5)
0	2.1	(1.2-3.5)
ETA' ALPRIMO PARTO		
< 25	(1)*	
12-14	1.3	(0.8-2.1)
50	4.7	(1.8-11.5)
ETA' DEL MENARCA		
15	(1)*	
12-14	1.3	(0.8-2.1)
11	1.5	(0.8-2.7)
ETA' ALLA MENOPAUSA**		
< 45	(1)*	
45-49	2.9	(1.1-7.9)
50	4.7	(1.8-11.5)
USODICONTRACCETTIVI ORALI		
NO	(1)*	
SI	0.7	(0.4-1.1)
*Categoria di riferimento		
*Controllato per la parità		
**Menopausa naturale soltanto		

Tabella 2. Rischi relativi per l'insorgenza dei tumori epiteliali dell'ovaio. Milano, 1979, 161 casi e 561 controlli (Da Franceschi et al., 1982a).

Il carcinoma della prostata

Incidenza e mortalità dei tumori epiteliali aumentano in base ad un polinomio dell'età, ma il carcinoma della prostata è più di ogni altra neoplasia epiteliale una patologia tipica dell'età anziana (Figura 1) (La Vecchia et al., 1990). Questo tumore è pertanto destinato ad avere un ruolo sempre più importante a livello di salute pubblica e di pratica clinica con l'aumentare della quota di anziani nella popolazione.

In Italia, per esempio, la proporzione di morti per tumore alla prostata è salita, tra il 1955 e il 1987, dal 5.5 per cento al 6.8 per cento di tutte le morti per tumore nei maschi (Decarli e La Vecchia, 1984; La Vecchia, et al., 1990d).

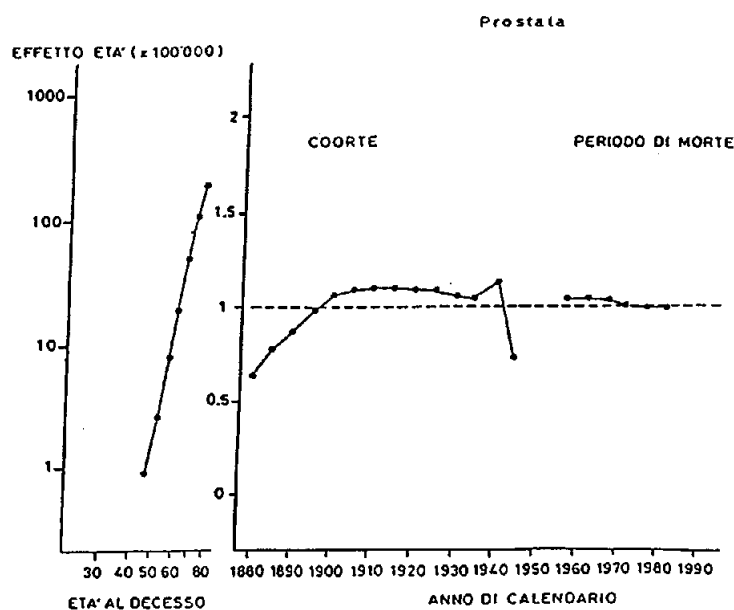


Figura 1. Mortalità per carcinoma della prostata in Italia in base all'età, alla coorte (o generazione) di nascita e al periodo di morte. L'effetto età è espresso in tassi per 100.000 abitanti e mostra un aumento estremamente rapido con l'aumentare dell'età.

Gli effetti coorte e periodo sono riportati in termini relativi rispetto alla loro media pesata posta a uno (linea tratteggiata), ed esprimono il rischio di morte per cancro della prostata in base alla generazione di nascita e dei diversi periodo di morte (Da La Vecchia et al., 1990d).

Un indicatore ancora più sensibile dell'aumentato peso del carcinoma della prostata a livello di rischi individuali e di rilevanza sulla salute pubblica è dato dalla probabilità teorica di morire per carcinoma della prostata, che si è quasi triplicata negli anni '80 rispetto al 1955-1959 (dall'1.2 al 3.3 per cento, tabella 1, anche se sotto i 65 anni tale probabilità è rimasta sostanzialmente costante, attorno allo 0.15 per cento).

Analoghi aumenti nella mortalità (e ancora più nell'incidenza) globale si sono verificati negli altri paesi sviluppati, facendo temere che, per quanto riguarda questa neoplasia, fosse in corso una vera e propria epidemia (Zaridze e Boyle, 1987).

	Possibilità di morte per carcinoma della prostata (%) nel:			
	1955 - 59	1965 - 69	1975 - 79	1980
Globale	1.25	1.72	2.08	3.28
Sotto i 65 anni	0.14	0.15	0.15	0.16

Tabella 1. Probabilità teoriche* di morire per carcinoma della prostata in un uomo italiano in successivi periodi temporali.

* Calcolate in base ai tassi età superfici per carcinoma della prostata, ed alle tavole di sopravvivenza generali della popolazione italiana.

Incidenza e mortalità per carcinoma della prostata

Una delle difficoltà principali nell'epidemiologia descrittiva del carcinoma della prostata è data dal fatto che foci di carcinomi prostatici latenti vengono ritrovati in un'elevata proporzione di prostate clinicamente normali di uomini in tarda età (media-mente nel 40 per cento circa oltre i 75 anni) (Breslow et al., 1977). Pertanto, la registrazione di incidenza può venire drasticamente influenzata da un semplice aumento del numero di biopsie prostatiche. La figura 2 illustra per esempio come, pur in presenza di un aumento del 100 per cento di incidenza tra il 1947 a 1977 negli Stati Uniti, la mortalità si sia mantenuta costante e sia addirittura diminuita nelle età più giovani (e ciò nonostante la terapia e la sopravvivenza non si siano drasticamente modificate durante il trentennio preso in considerazione) (Doll e Peto, 1983). Inoltre, gli stessi dati di mortalità possono essere largamente influenzati dai miglioramenti della diagnosi e certificazioni di morte verificatisi nel corso degli ultimi decenni, soprattutto nelle classi di età più avanzate.

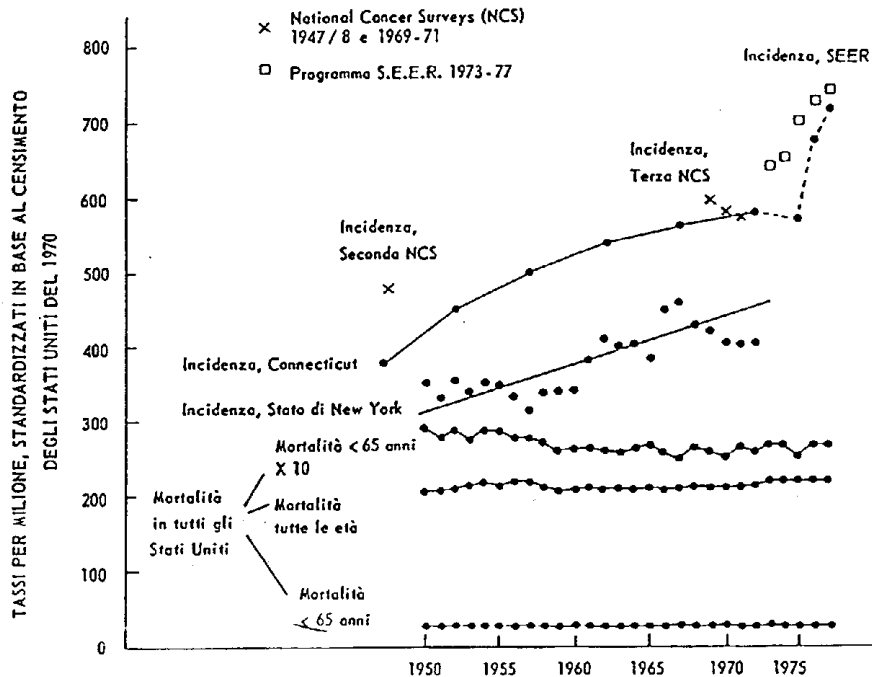


Figura 2. Andamenti temporali nell'incidenza e mortalità per carcinoma della prostata negli Stati Uniti, 1950-78. A considerevoli aumenti nella registrazione di incidenza non corrispondono incrementi nella certificazione di morte (Da Doll e Peto, 1983)

Questo problema trova un chiaro riscontro negli andamenti temporali nella mortalità per carcinoma della prostata registrati in Italia tra il 1955 e il 1985 (Figura 3): mentre, infatti, la mortalità rimaneva pressochè costante nella mezza età, si registravano aumenti globali di oltre il 50 per cento sopra i 65 anni, che apparivano quindi in larga parte o in toto attribuibili a miglior diagnosi e certificazione.

Cib nondimeno, anche assumendo che l'aumento nella mortalità registrata per carcinoma della prostata non sia dovuto ad aumento epidemico nella patologia, il carico effettivo che ne deriva sulle strutture sanitarie è in ogni caso destinato ad aumentare considerevolmente nel corso dei prossimi anni.

Differenze nell'accuratezza di diagnosi e certificazione di morte possono influenzare anche la distribuzione geografica della mortalità per carcinoma

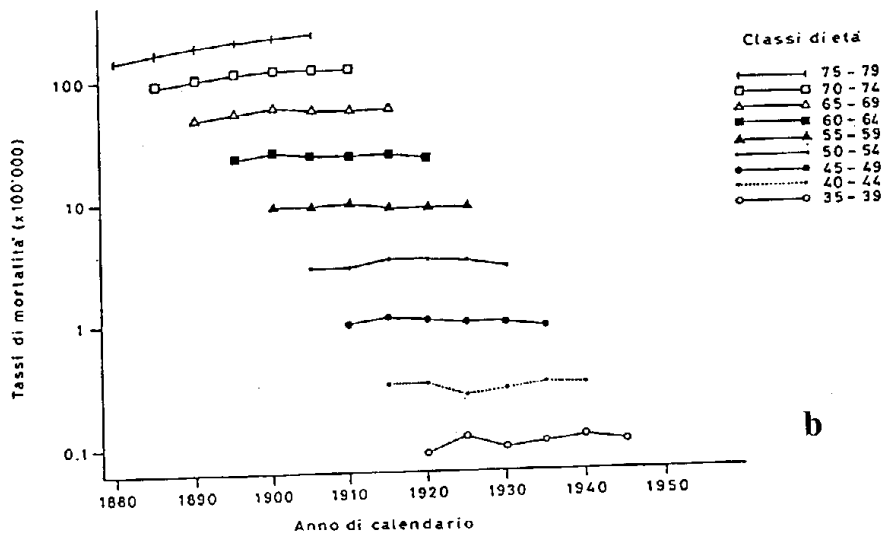
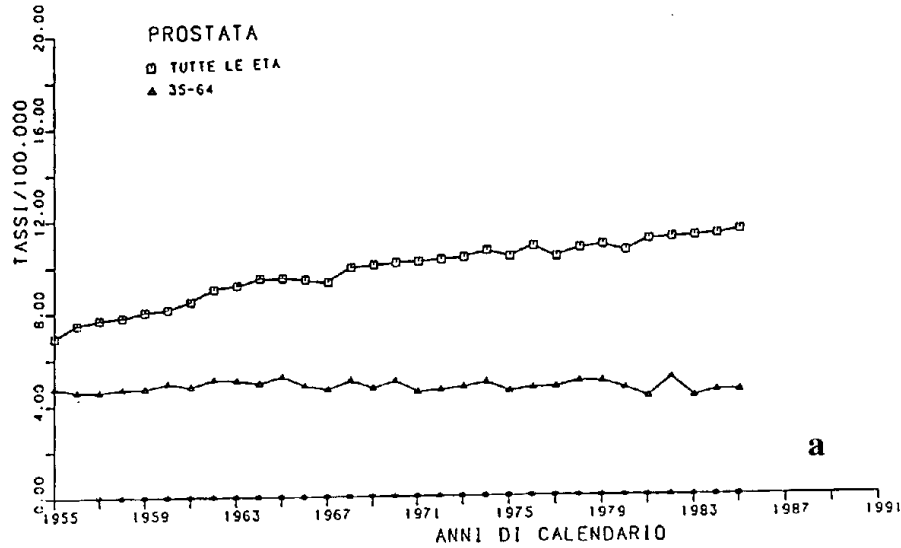


Figura 3. Andamenti temporali nei tassi standardizzati (3a) e specifici (3b) per età di certificazione di morte per carcinoma della prostata in Italia negli anni 1955-1985. Gli aumenti a età più avanzate non trovano riscontro nella mezza età (Da La Vecchia et al., 1990d)

della prostata: in Italia, infatti, i tassi di mortalità sono più elevati (di circa il 60 per cento) al Nord e nelle grosse concentrazioni urbane (Figura 4), ma le differenze tendono a scomparire quando si consideri unicamente la mortalità nella mezza età (Tabella 2) (Cislaghi et al., 1986; Mezzanotte et al., 1986). Inoltre, si osservano correlazioni estremamente elevate tra tassi di certificazione di morte per carcinoma prostatico nelle diverse regioni italiane e indicatori socioeconomici ($r +0.72$ con il prodotto interno lordo, e addirittura $+0.83$ con consumi totali pro capite. Figura 5), che, peraltro, tendono a rimanere fortemente positivi anche dopo l'aggiustamento per numerose altre variabili ambientali nel computo dei coefficienti di correlazione parziale (Decarli e La Vecchia, 1986).

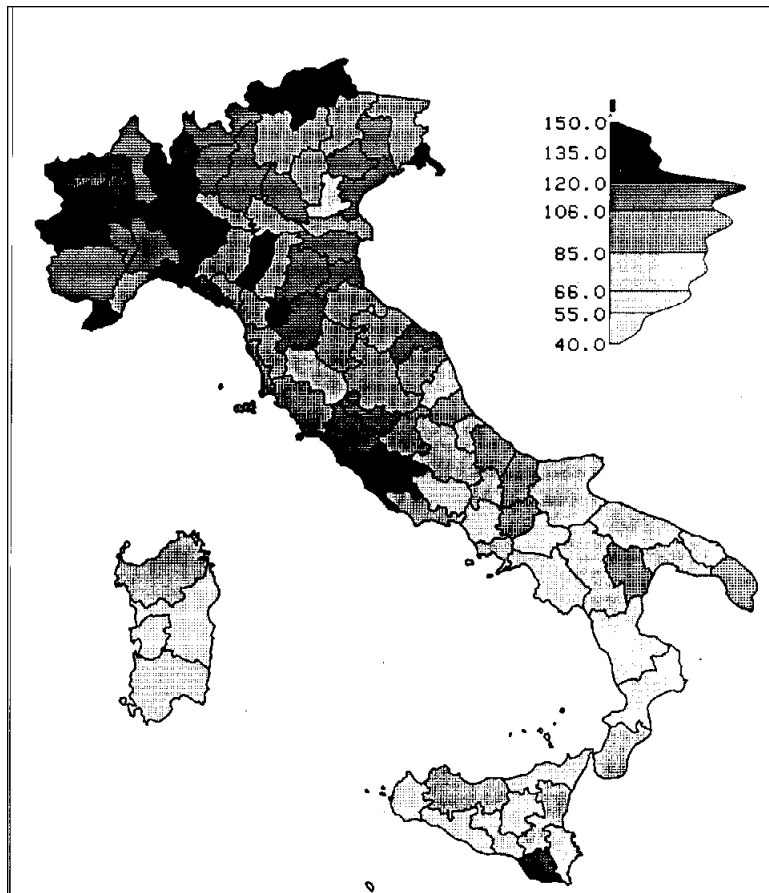


Figura 4. Mortalità per carcinoma della prostata in diverse provincie italiane, 1975-77 (Da Cislaghi et al., 1986)..

Area geografica	Tassi di mortalità/100.000 maschi in:	
	tutte le età	35 - 64 anni
Nord	18,3	5,4
Centro	15,9	3,0
Sud	11,1	3,7
<hr/>		
Aree urbane	16,5	5,0
Aree rurali	14,6	4,6

Tabella 2. Tassi standardizzati per età di certificazione di morte per carcinoma della prostata in diverse aree geografiche italiane, 1975-77 (Da Mezzanotte et al., 1986).

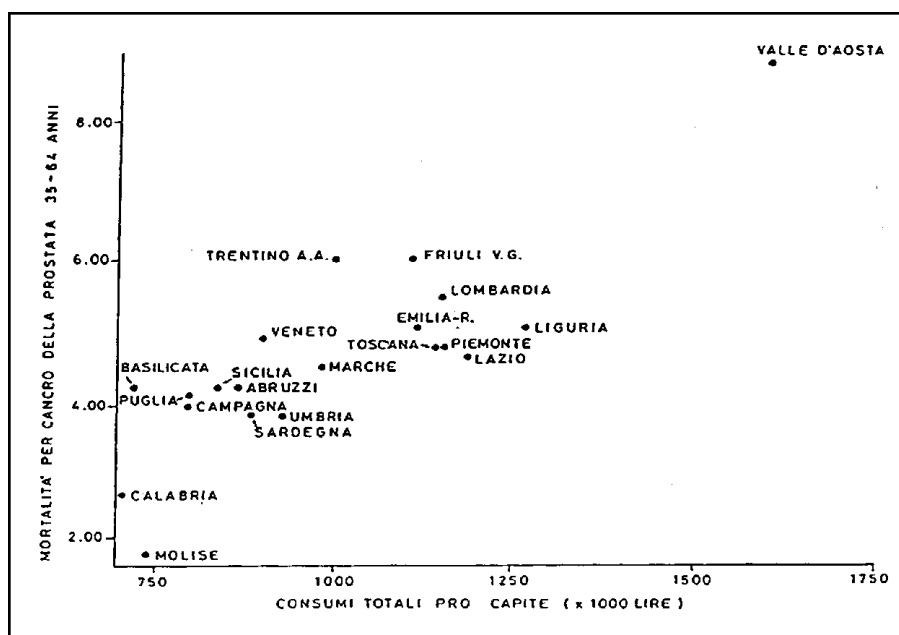


Figura 5. Correlazioni tra consumi totali e mortalità per carcinoma della prostata in diverse regioni italiane, 1969-73. Il coefficiente, pur elevato ($r + 0.83$), è fortemente influenzato da un sigolo valore molto instabile (quello della valle D'Aosta) (Da Decarli e La Vecchia, 1986).

Correlazioni positive per quanto riguarda i tassi in diverse regioni italiane si osservano anche con il consumo di diversi alimenti, quali latte, formaggio e zucchero. A livello internazionale la mortalità per carcinoma della prostata appare positivamente e fortemente correlata con il prodotto interno lordo e il consumo di grassi (Armstrong e Doll, 1975).

Su scala europea, i tassi di incidenza più elevati per carcinoma della prostata si registrano in Svizzera e nei Paesi Scandinavi, ed i più bassi nell'Europa meridionale e dell'Est. Germania, Francia e Gran Bretagna mostrano valori intermedi. In tre Paesi in cui i tassi per carcinoma del polmone sono relativamente bassi (Islanda, Norvegia e Svezia), la prostata era il primo tumore per incidenza nei maschi. Il rapporto tra area con maggiore e minore incidenza in Europa era superiore ad un fattore cinque. Anche se parzialmente influenzato da variazioni nella completezza e qualità di registrazione, ciò sottolinea l'esistenza di sostanziali differenze nell'incidenza per tumore della prostata in diverse aree geografiche europee.

L'intervallo di variazione era minore (attorno ad un fattore tre) per la mortalità, ma il quadro era analogo con i tassi più elevati in Norvegia, Svizzera e Svezia ed i più bassi in Romania, Bulgaria e Grecia (Figura 6) (Levi et al., 1989).

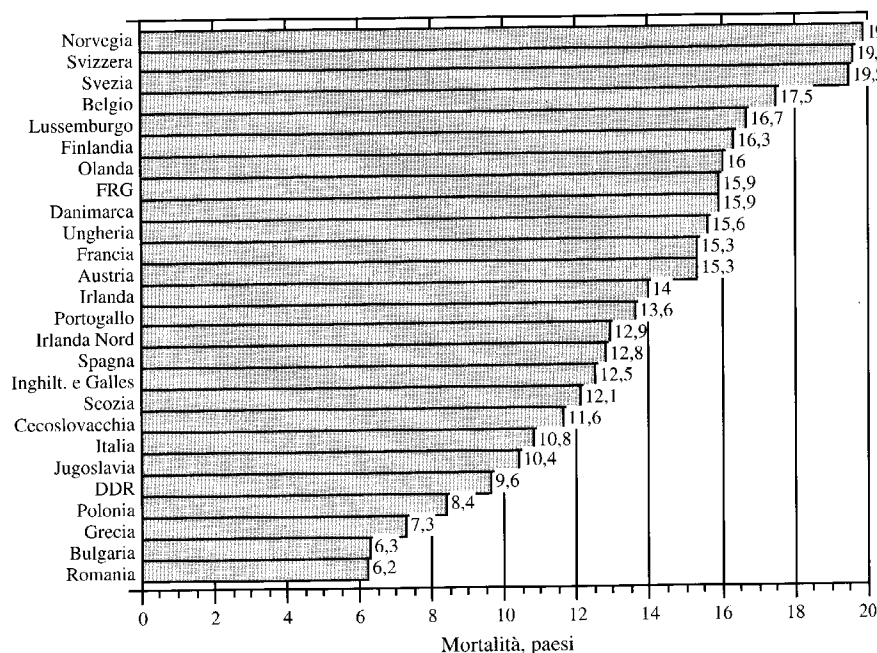


Figura 6. Mortalità per carcinoma della prostata in Europa, 1978-82 (da Levi et al., 1989).

Le cause del carcinoma della prostata

Una delle più forti evidenze che il carcinoma della prostata abbia origini ambientali e, di conseguenza, almeno in linea di principio, prevenibili, deriva dagli studi sulle popolazioni migrate.

L'incidenza dei tumori della prostata è infatti piuttosto bassa nelle popolazioni nere dell'Africa occidentale, ma nei neri americani originari delle stesse regioni dell'Africa occidentale è addirittura doppia rispetto alle popolazioni bianche (Doll e Peto, 1983), (Tabella 3).

Area geografica	Incidenza/100.000 maschi 35-64 anni per	
	Neri	Bianchi
Dakar, Senegal	3,1	
Baia di San Francisco, USA	81,6	34,9
Detroit, USA	62,9	27,3
Atlanta, USA	91,3	41,6

Tabella 3. Confronto dei tassi di incidenza di tumori della prostata ad Ibadan, Nigeria, ed in popolazioni di razza nera e bianca negli Stati Uniti (da Doll e Peto, 1983).

Ciò nondimeno, le cause del carcinoma della prostata appaiono lungi dall'essere definite con chiarezza, anche se la sostanziale stabilità nei tassi specifici per cui in giovane età indica che questi fattori sono probabilmente presenti da lungo tempo nelle società occidentali. In linea generale, sembra probabile che questa neoplasia sia legata a qualche squilibrio ormonale, la cui natura tuttavia non è nota.

Largamente inconclusivi appaiono gli studi pubblicati sulle abitudini sessuali e riproduttive, poiché sono state suggerite associazioni sia con un'elevata sia con una ridotta attività sessuale, rischi ridotti negli uomini non sposati, ma elevati nei preti cattolici e così via. Una relazione con esposizioni occupazionali a cadmio, suggerite sui dati di un singolo gruppo di lavoratori alcuni anni or sono, non ha trovato conferme successive (Doll, 1985).

Nei primi decenni del secolo, il carcinoma della prostata in Gran Bretagna era più frequente nelle classi sociali più elevate, ma questo gradiente sociale ha teso ad appiattirsi e poi addirittura a invertirsi nei primi anni settanta (Logan, 1982).

E' possibile, ma non provato, che esista una relazione tra ipertrofia prostatica benigna e neoplasia, benché le sedi anatomiche di insorgenza differiscano per le due lesioni. Le ipotesi più suggestive recentemente emerse in letteratura riguardano un possibile ruolo dell'obesità del consumo di grassi

animali (latte, formaggi, carne e uova). Per esempio, nello studio prospettico dell'American Cancer Society su un milione di persone (Lew e Garfinkel, 1979), la mortalità per carcinoma della prostata era elevata di circa il 30 per cento negli individui sovrappeso, ed il rischio relativo di morte per carcinoma della prostata negli uomini obesi era di 2.5 in uno studio prospettico condotto in una popolazione di Avventisti del settimo Giorno (Snowdon et al., 1984). In base a queste evidenze, anche la bassa incidenza e mortalità per carcinoma della prostata in Giappone (Muir et al., 1987) possono venir spiegate, come peraltro nel caso del carcinoma della mammella nelle donne (Pike et al., 1983), in termini di minor peso corporeo soprattutto in tarda età. Non soltanto il sovrappeso, ma anche specifici componenti della dieta potrebbero influenzare il rischio di carcinoma prostatico. Il sopra menzionato studio sugli Avventisti del settimo Giorno (Snowdon et al., 1984), per esempio, aveva evidenziato un maggior consumo di latte, latticini e carne nei soggetti che avrebbero sviluppato una neoplasia prostatica mentre un elevato consumo di grassi animali risultava associato a un aumento di rischio in base a uno studio caso-controllo condotto sulla banca dei dati del Memorial Roswell Park Institute, nello stato di New York (Graham et al., 1983).

Per esplorare ulteriormente queste ipotesi eziologiche su una popolazione italiana, è stato condotto nella provincia di Pordenone uno studio caso-controllo su 166 casi di carcinoma della prostata e 202 controlli (Talamini et al., 1986). I principali risultati di questa ricerca, sono riassunti nella tabella 4.

Vi era una forte associazione positiva tra indici di peso corporeo e cancro della prostata, con un rischio relativo di 2.3 negli individui moderatamente sovrappeso che saliva fino a un valore di 4.4 nei grossi obesi. Il rischio relativo risultava generalmente aumentato anche in relazione a un più frequente consumo di carne, latte e latticini (ma non di vegetali), mentre non vi erano associazioni significative con lo stato civile o la professione (Tabella 4).

Un'interpretazione biologica di questi risultati può essere ricondotta al fatto che l'obesità e, verosimilmente, alcune componenti della dieta "occidentale" possano influenzare il metabolismo degli ormoni sessuali a livello del tessuto adiposo e la loro biodisponibilità. L'obesità, infatti, si associa a una bassa "capacità" della globulina legante gli ormoni sessuali (Sex Hormone Binding Globulin, SHBG) e, in vitro, è stata dimostrata una relazione diretta tra estradiolo non legato alla globulina e concentrazione di acidi grassi liberi nel plasma (Bruning e Van Loon, 1986). I risultati preliminari di un successivo studio, condotto a Milano, hanno ulteriormente confermato l'osservazione che un elevato consumo di latte possa rappresentare un indicatore di rischio per il carcinoma della prostata, anche se nessuna associazione era emersa per latticini o burro (La Vecchia et al., 1991). Un nuovo studio più dettagliato, condotto nello stato di New York ha mostrato una forte associazione col latte intero (con rischio relativo di 2.5 per tre o più bicchieri/die), ma non col latte scremato. L'interpretazione fornita era in termini di una relazione tra consumo di grassi animali ed elevato rischio di carcinoma della prostata (Mettlin et al., 1986). Poiché latte e latticini rappresentano fonti importanti di vitamina A (retinolo), ciò potrebbe spiegare l'associazione

osservata in alcuni studi tra vitamina A e carcinoma della prostata negli uomini più anziani (Graham et al., 1983; Kolonel et al., 1987). Sebbene, sulla base delle evidenze epidemiologiche disponibili, possa sembrare inappropriato fornire interpretazioni biologiche più definite, la consistenza delle associazioni emerse nei diversi studi tra peso corporeo, dieta e rischio di cancro nella prostata appare di considerevole interesse in termini di meccanismi di carcinogenesi e di notevole rilevanza per le possibilità di prevenzione che lascia intravedere.

Ciò nondimeno, per la dieta come per altri fattori di rischio, non si va al di là di indicazioni e suggerimenti, ed è senza dubbio sconcertante constatare quanto scarse e frammentarie siano tuttora le conoscenze sui fattori di rischio per uno dei tumori più frequenti nell'uomo, e, di conseguenza, limitate le indicazioni possibili a livello di prevenzione e sanità pubblica.

Rischio relativo (intervallo di confidenza al 95%)	
Indice di peso corporeo (Kg m²)	
<23	1*
23 - 28	2,3 (1,1-4,8)
28	4,4 (1,9-9,9)
Consumo di carne (giorni/settimana)	
< 5	1*
5	1,7 (1,0-2,8)
Consumo di latte e latticini (giorni/settimana)	
< 5	1*
5	2,5 (1,3-4,7)
Consumo di vegetali verdi (giorni/settimana)	
< 5	1*
	1,2 (0,6-2,3)
Stato civile	
Celibe	1*
Sposato	0,7 (0,3-1,5)
Vedovo	0,8 (0,2-2,6)
Professione	
Operaio	1*
Impiegato, dirigente	1,5 (0,8-2,8)
Agricoltore	1,7 (0,8-3,4)

*Categoria di riferimento

Tabella 4. Rischio relativo di carcinoma della prostata (ed intervalli di confidenza al 95%) in relazione a diversi fattori. Da uno studio basato su 166 casi e 202 controlli, Pordenone, 1980-83 (da Talamini et al., 1986).

Il carcinoma della vescica

Numerosi fattori sono associati al rischio di carcinoma della vescica, tra cui il fumo di sigarette, l'esposizione occupazionale ad un gruppo di composti chimici denominati amine aromatiche, infezioni vescicali da *Schistosoma Haematobium* e l'uso di alcuni farmaci quali lo clornafazina e la ciclofosfamide. Sono state anche sospettate associazioni con caffè, saccarina e ciclamati, ma l'evidenza globale in proposito appare sostanzialmente negativa, quantomeno allo stato attuale delle conoscenze (Matanoski e Elliott, 1981).

Il fatto che il carcinoma della vescica possa essere associato a così numerosi e diversi agenti chimici non è peraltro sorprendente, poiché qualsiasi molecola di piccole dimensioni in circolo tende a concentrarsi nel tratto urinario. Ad esempio, il fumo di sigarette contiene diverse sostanze mutagene che entrano in circolo passando poi nelle urine, cosicché le urine dei fumatori risultano mutagene al test di Ames (Doll e Peto, 1983).

Il fumo di sigarette è in termini assoluti senza dubbio la principale causa di carcinoma della vescica nei Paesi sviluppati.

	Rischio relativo	Intervallo di confidenza al 95%
Numero medio sigarette/die		
Non fumatori	1**	-
< 10	2,7	1,4 - 5,5
10-19	5,7	3,1 - 10,4
20	9,0	4,6 - 12,8
Durata del fumo (anni)		
Non fumatori	1**	-
< 20	2,2	0,9 - 5,5
20 - 39	4,3	2,3 - 8,3
40	8,0	4,3 - 15,0

*Dati basati su 355 casi e 276 controlli (maschi), Torino 1978-82, (Da Vineis et al., 1983)
**Categoria di riferimento

Tabella 1. Stime dei rischi relativi di carcinoma della vescica in base al numero medio di sigarette fumate per giorno ed alla durata dell'abitudine al fumo*.

In Gran Bretagna è stato stimato che il 50% circa dei casi sia attribuibile al fumo (l'85% nei maschi ed il 27% nelle femmine (Moolgavkar e Stevens, 1981), ed anche in Italia la proporzione, almeno per i maschi, non dovrebbe essere sostanzialmente diversa, a giudicare dal numero dei fumatori e delle stime dei rischi relativi di uno studio casocontrollo condotto a Torino (Vineis et al., 1985) (Tabella 1).

E come per gli altri tumori associati al tabacco, la mortalità per carcinoma della vescica in Italia è aumentata di oltre il 50% nei maschi dai 35 ai 64 anni (e più che raddoppiata ad età più avanzate) tra il 1955 ed il 1985 (Figura 1), giungendo a rappresentare il 4,6% di tutte le morti per tumore. Gli incrementi nelle femmine sono stati molto più limitati, soprattutto nella mezza età, dove i dati sono più affidabili (La Vecchia et al., 1990d).

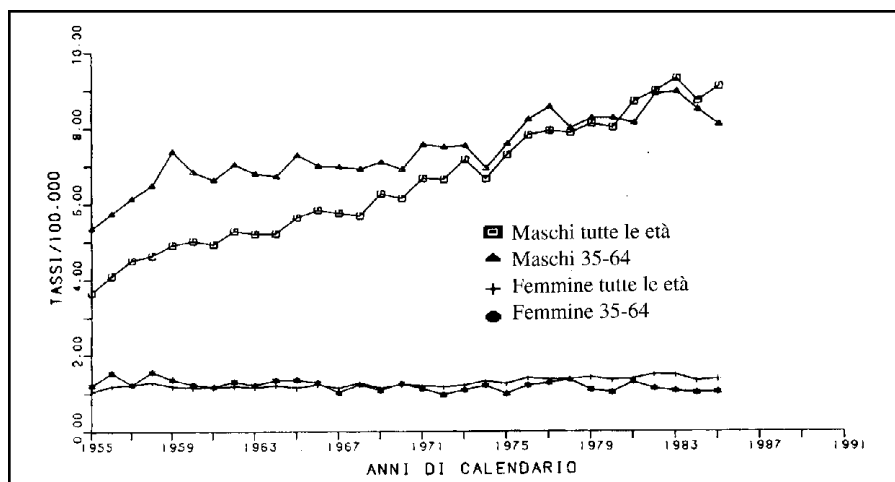


Figura 1A. Andamenti temporali nei tassi standardizzati per età per carcinoma della vescica in Italia, 1955-85 (da La Vecchia et al., 1990d).

Contrariamente agli altri tumori associati al tabacco, tuttavia, la mortalità per carcinoma della vescica non era considerevolmente più elevata al Nord rispetto al Sud del Paese, con tassi particolarmente elevati in alcune province meridionali, ad esempio Napoli (Cislaghi et al., 1986, Figura 2).

F' possibile che agenti infettivi abbiano un qualche ruolo nel rischio di carcinoma della vescica in alcune regioni italiane, come peraltro in diversi Paesi in via di sviluppo quali l'Egitto e la Tanzania, ove vi è una forte relazione tra carcinoma della vescica e schistosomiasi vescicale (Kantor et al., 1982; Morrison et al., 1982). La proporzione di casi attribuibile ad infezioni è comunque difficilmente stimabile in Italia, ma verosimilmente inferiore al 10%.

Studi sulla correlazione geografica tra diverse regioni italiane non hanno evidenziato alcuna forte relazione con variabili di tipo ambientali od altre neoplasie, ad eccezione di quelle della pleura (un altro tumore, con una importante componente occupazionale).

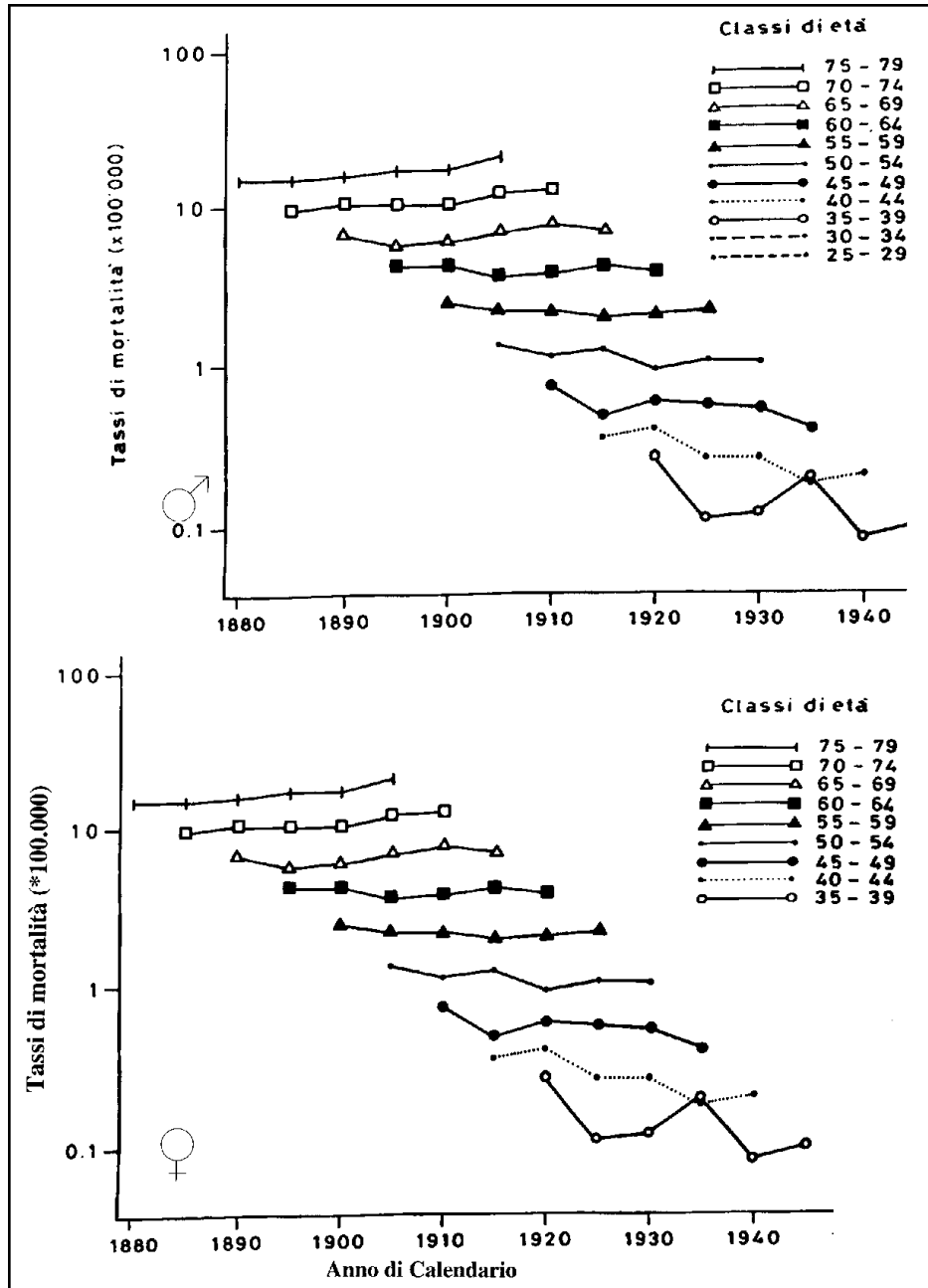


Figura 1B. Andamenti temporali nei tassi standardizzati per età-specifici per carcinoma della vesciva in Italia, 1955-85 (da La Vecchia et al., 1990d).

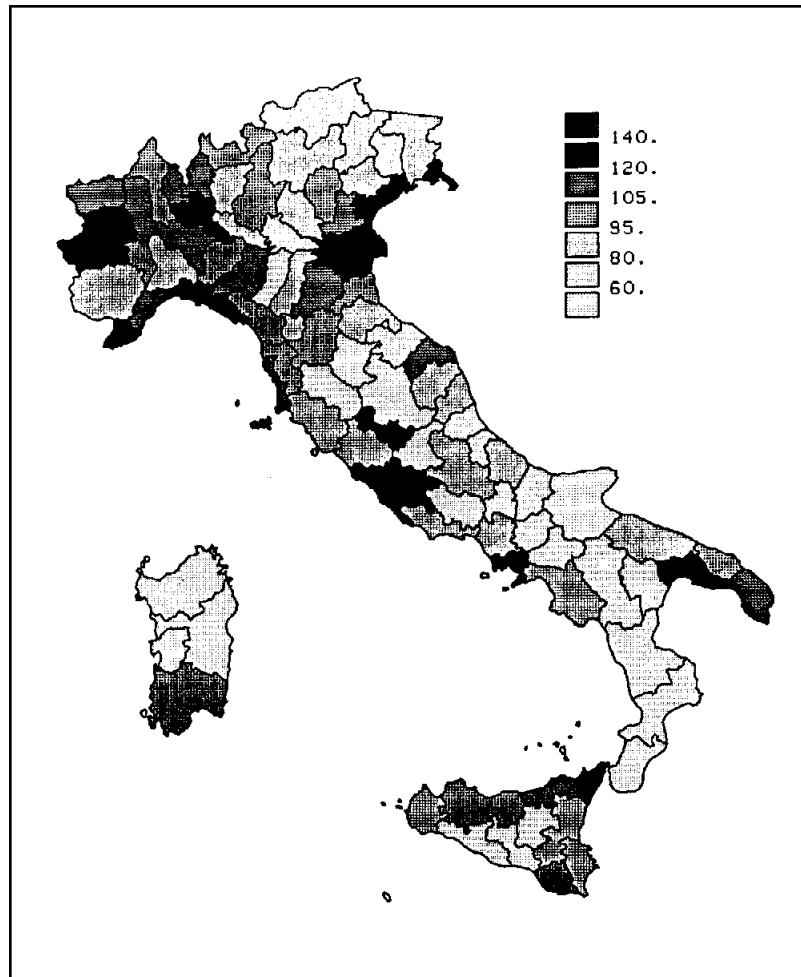


Figura 2. Distribuzione geografica della mortalità pe carcinoma della vescica in Italia (da Cislaghi et al., 1986).

A livello Europeo, i tassi più elevati di incidenza per carcinomi della vescica si registrano in aree ad elevata concentrazione di industrie chimiche (Basilea, Varese e ii Bas-Rhin. ed anche la mortalità tende ad essere elevata in paesi fortemente industrializzati, (Figura 3) (Levi et al., 1989).

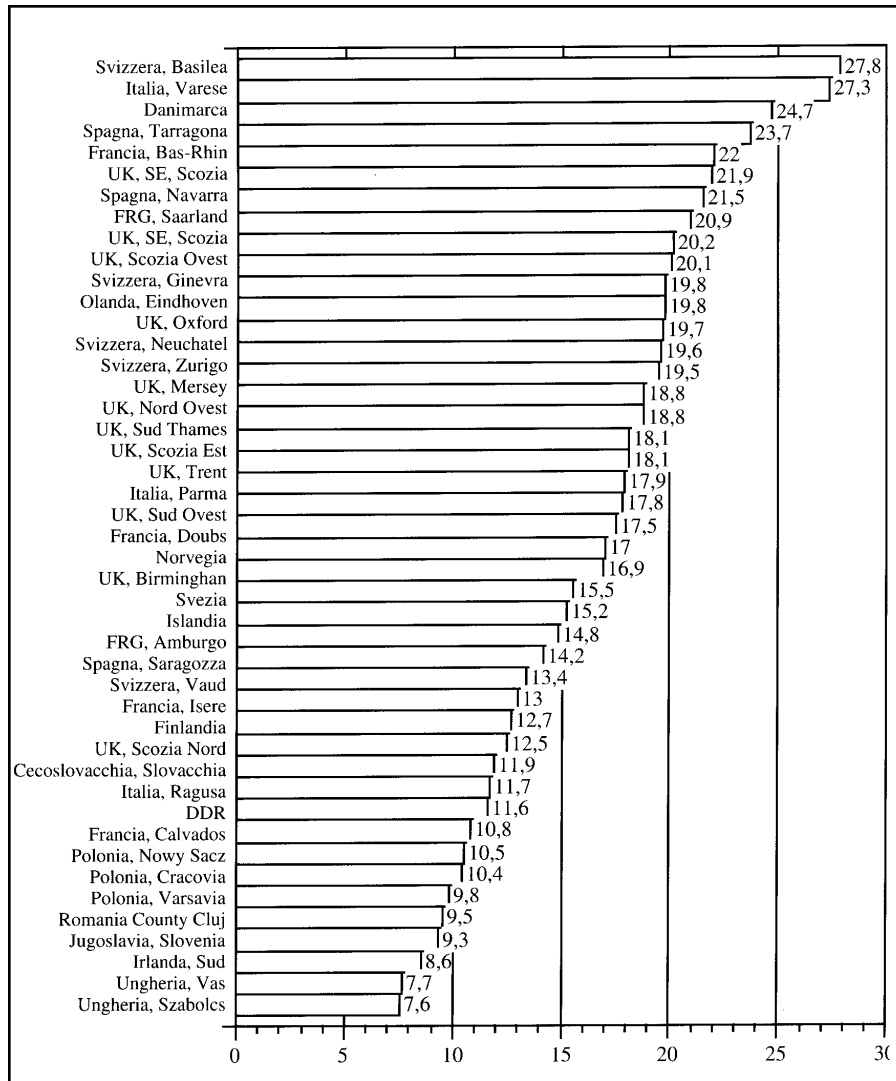


Figura 3. Distribuzione geografica dell'incidenza e mortalità per tumore della vescica in Europa. Maschi (da Levi et al., 1989).

Il modello di carcinogenesi vescicale da esposizione occupazionale ad amine aromatiche

E' stato calcolato che dal 5 al 10% dei carcinomi della vescica in Gran Bretagna ed in Nord America in periodi recenti avessero origine occupazionale (Moolgavkar e Stevens, 1982). Questa proporzione è tutt'altro che trascurabile, soprattutto quando si consideri che un elevato rischio di carcinoma della vescica in lavoratori dell'industria di coloranti esposti ad anilina è noto dalla fine del secolo scorso. Più che l'anilina, tuttavia, sembrano essere coinvolti nella carcinogenesi vescicale naftilamine, benzidine ed altri composti chimici quali la fucsina, l'auramina e la safranina.

Queste conoscenze non hanno impedito che un gruppo di lavoratori di una fabbrica di coloranti situata alla periferia di Torino fossero esposti a naftilamine, benzidine ed altre amine aromatiche fino al 1970, quando uno studio basato su di una revisione di casi ospedalieri aveva evidenziato ben 23 carcinomi vescicali (Rubino e Coscia, 1983). In questa stessa coorte di lavoratori, a tutto il 1981, su 664 lavoratori esposti ad amine aromatiche, si erano verificate 41 morti per carcinoma vescicale (46 volte più del numero atteso).

Pertanto, i dati di questa coorte costituiscono uno dei pochi esempi di carcinogenesi in cui l'eccesso di casi è così cospicuo da permettere la valutazione degli effetti di età, durata di esposizione e tempo trascorso dall'ultima esposizione all'interno di diversi modelli carcinogenesi.

I risultati ottenuti applicando due diversi modelli, quello moltiplicativo e quello additivo (ossia assumendo che il rischio da amine aromatiche agisca moltiplicativamente od additivamente rispetto al rischio di base), sono espressi nella Tabella 2 rispetto a categorie di riferimento arbitrariamente scelte, ed esprimono rispettivamente le stime del rischio relativo dall'eccesso assoluto di rischio. In base ad entrambi i modelli, il rischio era più elevato nei lavoratori direttamente coinvolti nella manifattura di amine aromatiche che non per quelli con solo esposizioni saltuarie. Non vi era alcun marcato effetto dell'età di prima esposizione sull'eccesso assoluto di rischio di carcinoma vescicale, ma il rischio relativo era fortemente e negativamente associato all'età di prima esposizione, anche quando la durata e tutte le altre variabili venivano incluse nel modello. Assumendo che il processo di carcinogenesi sia un processo di più stadi (la cosiddetta teoria "multistage" di carcinogenesi) questo tipo di andamenti dei rischi (ossia un'indipendenza dell'età sull'eccesso assoluto di rischio, ed una netta relazione inversa del rischio relativo con la età di prima esposizione) indicano un'azione su uno dei primi stadi del processo di carcinogenesi (Armitage e Doll, 1961; Day e Brown, 1980).

L'eccesso assoluto di rischio aumentava marcatamente con l'aumentare della durata di esposizione e continuava ad aumentare, sebbene in misura più limitata, dopo che essa era cessata. Il rischio relativo, tuttavia, diminuiva

Variabile	Modello moltiplicativo Rischio relativo	Modello additivo Eccesso assoluto di rischio
Età di prima esposizione (anni)		
< 25	1**	1**
25 - 34	0,42	1,05
35	0,17	1,77
Durata di esposizione (anni)		
< 5	1**	1**
50 - 9	1,94	3,84
10	1,80	9,40
Tipo di esposizione		
Manifattura di a o b naftalamina	1**	1**
Uso di a o b naftalamina	0,09	0,09
Contatto intermittente con naftalamine o benzidine	0,08	0,07
Manifattura di fucsina o safranina T	0,41	0,56
Tempo trascorso dalla cessazione dell'esposizione (anni)		
Durante l'esposizione	1**	1**
< 5	0,59	0,95
5 - 9	0,39	1,16
10	0,36	2,14
**Categoria di riferimento		

Tabella 2. Stime del rischio relativo e dell'eccesso assoluto di rischio in un gruppo di lavoratori esposti ad amine aromatiche in base ai modelli moltiplicativo ed additivo, ed a diverse variabili*.

*Dati basati su di una coorte di 664 lavoratori (12.302 anni/uomo rischio) impiegati per almeno un anno in una fabbrica di coloranti della periferia torinese (da Decarli et al., 1985).

alla cessazione dell'esposizione, il che suggerisce l'esistenza di un effetto anche su uno degli ultimi stadi. Pertanto, i risultati derivanti dei due modelli non appaiono in contrasto se riferiti alla teoria "multistage" di carcinogenesi, sebbene non siano del tutto assimilabili alla azione su di un singolo stadio, sia esso precoce o tardivo nel processo di carcinogenesi.

Implicazione dei modelli di carcinogenesi

I risultati ottenuti attraverso i modelli matematici sopra descritti hanno evidentemente un interesse teorico, in quanto forniscono informazioni sul tipo di influenza verosimilmente esercitata dai carcinogeni in esame dall'interno di un processo di carcinogenesi che si ritiene, sempre in linea teorica, composto di più stadi in una catena di eventi tali che soltanto le cellule giunte allo stadio n hanno probabilità di passare allo stadio $n+1$, e così via (Armitage e Doll, 1961; Day e Brown, 1980). Il ruolo di un carcinogeno consisterebbe nell'aumentare la probabilità, ossia nell'accelerare, uno o più di questi passaggi.

E' d'altra parte intuibile che l'accelerazione di uno dei primi stadi tenderà ad avere ripercussioni sul rischio di tumori clinicamente conclamati soltanto dopo lungo tempo (in genere alcuni decenni) dall'inizio della esposizione, poiché le cellule "iniziate" dovranno andare incontro a tutta una catena di altre modificazioni prima di dare origine ad un tumore vero e proprio. Quindi, la non comparsa di tumori anche per alcuni decenni dall'inizio dell'esposizione non è di per sé indice che quella sostanza non sia cancerogena. Al cessare dell'esposizione, inoltre, il rischio continuerà ad aumentare. L'evidenziare questo tipo di andamenti dei rischi avrebbe quindi immediate implicazioni in termini preventivi e clinici, poiché indicherebbe che un tal gruppo di lavoratori andrebbe strettamente monitorato anche dopo la cessazione dell'esposizione con l'obiettivo di giungere, quantomeno, ad una diagnosi precoce dei tumori di successiva insorgenza. Ad esempio, nella coorte presa in esame, i 23 carcinomi vescicali diagnosticati alla cessazione dell'esposizione nel 1970 non erano che una piccola parte del numero totale dei casi, e soltanto una decina di anni dopo si erano già registrati 41 morti per tale patologia (Decarli et al., 1985), che sono ulteriormente saliti a 49 nel 1988.

Come descritto in precedenza, l'andamento dei rischi relativi ed assoluti nel caso delle amine aromatiche suggerisce che esse abbiano effetto su più di uno stadio del processo di carcinogenesi. Questo pattern di rischi è comune a diversi altri cancerogeni, tra cui il più comune è il fumo di sigarette; è infatti noto, ad esempio, gli ex-fumatori mantengono rischi di carcinoma bronchiale a lungo termine più elevati dei non fumatori dopo la cessata esposizione (per gli effetti su uno dei primi stadi), ma non vanno incontro al progressivo aumento di rischio (in base alla quarta-quinta potenza della durata) di chi continui a fumare (per gli effetti su uno degli ultimi stadi), evitando pertanto buona parte dell'eccesso di rischio (Doll e Peto, 1978).

Oltre ad avere interessanti applicazioni in termini di teoria multistage di carcinogenesi, la scelta tra i due modelli di rischio (additivo e moltiplicativo), ha importanti applicazioni per il computo dei rischi cumulativi di morte per carcinoma vescicale nei soggetti esposti. A questo proposito, la

definizione se l'effetto dell'esposizione ad amine aromatiche sia additivo piuttosto che moltiplicativo con quello del fumo di sigarette (l'altro principale fattore di rischio per il carcinoma vescicale) potrebbe influenzare sostanzialmente le stime dei rischi cumulativi.

In generale, in base al modello additivo l'incidenza di base (o per altre cause) di carcinoma della vescica ha uno scarso effetto sui rischi cumulativi di contrarre la patologia, mentre in base al modello moltiplicativo il rischio di base di un individuo influenza in modo sostanziale la stima. A titolo di esempio, nella tabella 3 vengono presentate le probabilità cumulative di morte per carcinoma della vescica per un lavoratore nato nel 1905, che abbia iniziato a lavorare nella fabbrica di coloranti nel 1935 e vi abbia lavorato per 10 anni in base al livello di esposizione ed al fumo di sigarette (assumendo che un non fumatore abbia metà ed un forte fumatore il doppio del rischio di carcinoma vescicale rispetto alla media degli uomini italiani).

Da essa emerge, ad esempio, come il rischio cumulativo fino all'età di 75 anni, in assenza di altre cause di morte, in un forte fumatore mediamente esposto per 10 anni sia del 14,2% in base al modello additivo (contro uno 0,8% dell'uomo italiano medio), ma salga fino ad oltre il 60% in riferimento al modello moltiplicativo. Per fornire risposte a questi quesiti sarà utile continuare a monitorare la coorte in esame.

	Probabilità cumulative (%) ignorando rischi competitivi	
	Modello moltiplicativo	Modello additivo
Maschio medio		0,77
Lavoratore dell'industria di coloranti in base al fumo di sigarette	18,81	13,17
Non fumatore	34,90	13,51

Tabella 3. Probabilità cumulative di morte per carcinoma della vescica per il maschio medio nato in Italia nel 1905, e per un maschio nato nel 1905 che abbia lavorato per 10 anni nella fabbrica di coloranti a partire dal 1935 (da Decarli et al., 1985).**

**Fino all'età di 75 anni, in assenza di altre cause di morte.

L'epidemiologia del carcinoma della tiroide

Il carcinoma della tiroide è responsabile di un numero di morti relativamente limitato: circa 600 all'anno in Italia, su un totale di 130.000 morti per tumore. Cionondimeno, i tassi di mortalità sono stati in moderata ascesa negli ultimi 25 anni (Figura 1) (La Vecchia et al., 1990d). Inoltre, il rilievo sanitario e sociale di questa neoplasia è senza dubbio superiore rispetto a quanto evidenziato dai soli dati di mortalità poiché molti casi (in particolare di tipo istologico papillare e follicolare) sono altamente responsivi al trattamento. Tuttavia, essi hanno un costo non trascurabile, in termini sia economico-sanitari che psicologici, soprattutto in considerazione del fatto che si verificano frequentemente nei giovani.

L'incidenza di queste patologie è aumentata negli Stati Uniti di quasi il 100% in entrambi i sessi tra la fine degli anni '40 e gli anni '70, pur in presenza di una mortalità in leggera diminuzione, quantomeno nella mezza età (Doll e Peto, 1983). Il carcinoma della tiroide è inoltre più frequente in alcune aree geografiche ben definite (Islanda, le isole Hawaii e Fiji, Israele), dove tende a colpire diversi gruppi etnici (Muir et al., 1987). In tutte le popolazioni, un elemento caratterizzante l'epidemiologia descrittiva di questo tumore è il fatto che esso sia circa due volte più frequente nelle donne, contrariamente a ciò che si verifica per la maggior parte dei carcinomi (Waterhouse et al., 1982; Muir et al., 1987).

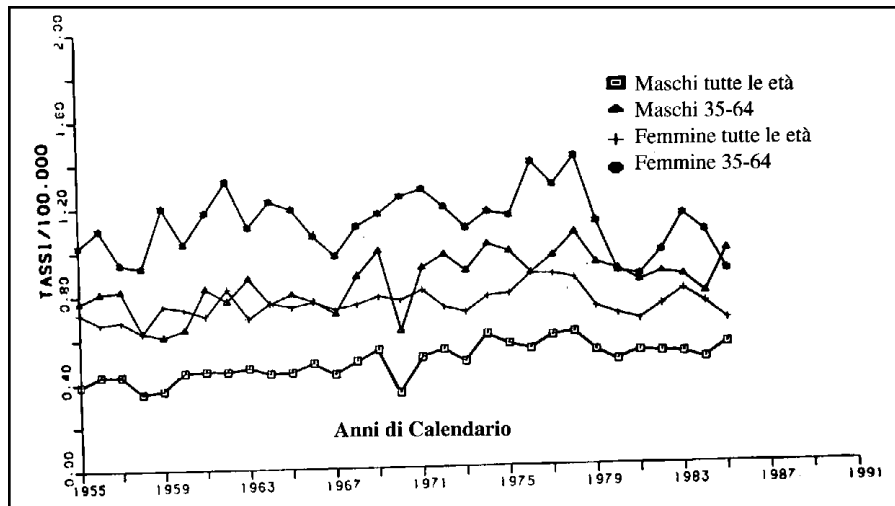


Figura 1. Tassi standardizzazione per età di mortalità per carcinoma della tiroide. Italia, 1955-1985 (da La Vecchia et al., 1990d).

Le cause del carcinoma della tiroide

Il fattore di rischio meglio definito per le neoplasie tiroidee è costituito dalle radiazioni ionizzanti (Parker et al., 1974; McTiernan et al., 1984a). Il tessuto tiroideo è particolarmente sensibile alle radiazioni in giovane età, ed un considerevole eccesso di casi si è osservato nei sopravvissuti alle esplosioni atomiche di Hiroshima e Nagasaki e in coloro che erano stati irradiati nell'infanzia per ingrossamento del timo (una condizione poi dimostratasi completamente benigna, ma un tempo ritenuta causa di morte improvvisa nell'infanzia).

In base ad uno studio caso-controllo condotto nello stato americano di Washington, il rischio relativo era aumentato da 20 a 50 volte (a seconda dei tipi istologici papillari o follicolari) nei soggetti irradiati ad età inferiore di 20 anni, e da 5 a 10 volte nei soggetti esposti a radiazioni alla testa o collo in età successive (McTiernan et al., 1984a).

L'altro principale fattore di rischio per carcinoma papillare o follicolare della tiroide è rappresentato da una carenza di iodio e/o, da un punto di vista clinico, dalla presenza di gozzo. Questo fattore, oltre che venir evidenziato da studi caso-controllo, con stime del rischio relativo elevate di circa cinque volte (McTiernan et al., 1984b), appare chiaramente anche da dati di epidemiologia descrittiva.

La regione di Calò, in Columbia, ad esempio, era un'area ad elevata prevalenza di gozzo ed anche ad alta incidenza di carcinomi della tiroide: l'introduzione a partire dagli anni '50 di sale iodizzato ha ridotto la frequenza di entrambe le patologie (Cuello et al., 1983). Anche in Italia, le provincie con elevata mortalità per carcinoma della tiroide sono in genere collocate in aree alpine caratterizzate da deficienza di iodio ed elevata prevalenza di gozzo endemico (Figura 2, Cislighi et al., 1986). Analoghe osservazioni sono state fatte sui dati di un Atlante tumori della Germania Federale. Più in generale, una dieta povera di vegetali e frutta può rappresentare un fattore di rischio per il carcinoma tiroideo (Franceschi et al., 1989).

Nel tentativo di spiegare l'eccesso di neoplasie tiroidee nel sesso femminile, sono stati indagati diversi fattori ormonali e riproduttivi. Nei due studi che hanno analizzato questi aspetti (McTiernan et al., 1984b; Franceschi et al., 1990), i rischi relativi erano elevati nelle parie rispetto alle nullipare, senza che si osservasse però un incremento progressivo del rischio all'aumentare del numero di gravidanze. Inoltre, rischi relativi moderatamente elevati erano evidenti nelle donne che avevano utilizzato contraccettivi orali o terapie estrogeniche a scopo non contraccettivo; anche in questo caso, tuttavia, non vi era alcuna relazione positiva con la durata di assunzione. Le stime dei rischi relativi per tutti questi fattori ormonali e riproduttivi erano in ogni caso attorno od inferiori a due, e non è pertanto possibile, in considerazione anche degli scarsi dati disponibili, definirne con certezza il meccanismo eziopatogenetico. E' da sottolineare infine che è per il momento largamente oscura l'eziologia dei carcinomi midollari ed anaplastici, che si registrano per lo più in età adulta ed anziana, e sono altamente letali.

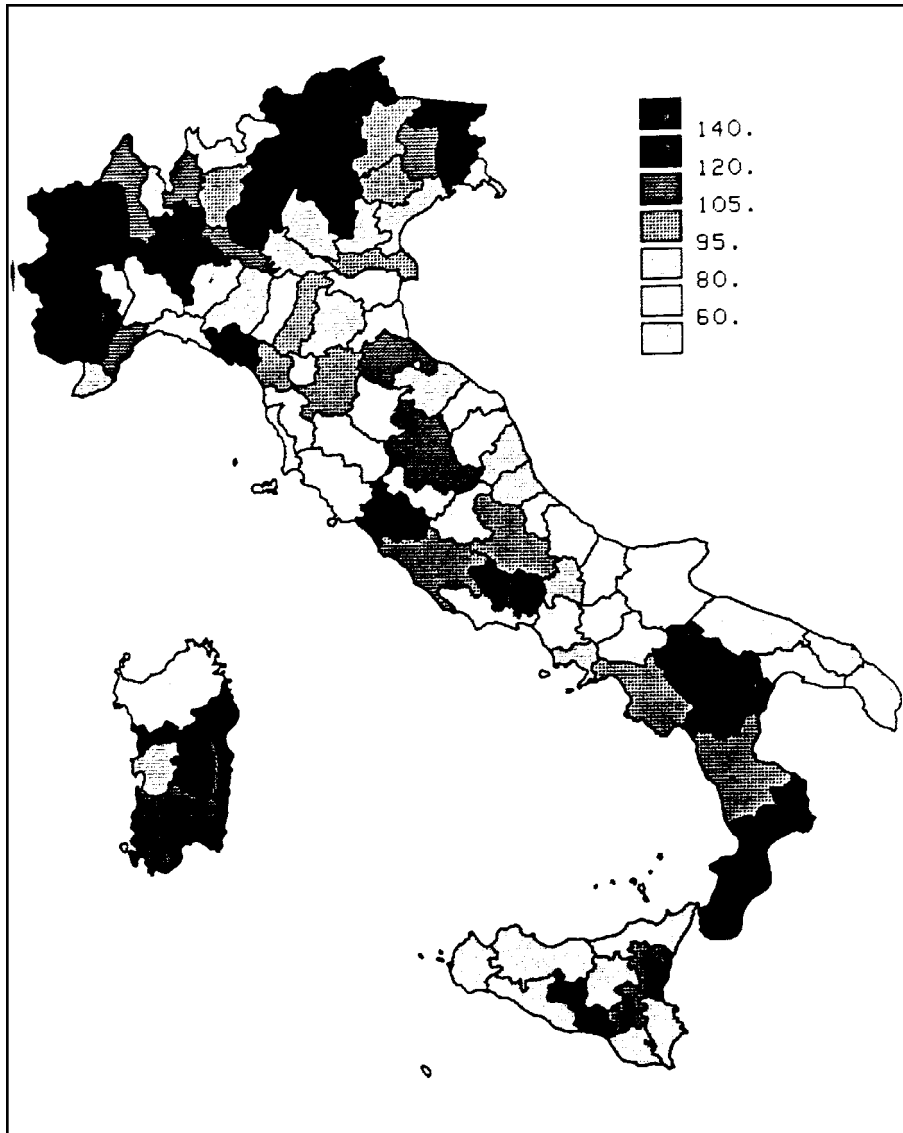


Figura 2. Distribuzione geografica della mortalità per carcinoma della tiroide in Italia (da Cislighi et al., 1986).

Il mieloma multiplo

Il mieloma multiplo, o plasmocitoma, è un tumore dei linfociti B. Nel 1987 sono state ad esso attribuite in Italia circa 1500 morti, corrispondenti nel 15% circa di tutte le morti del sistema linfatico ed emopoietico, ed a poco più dell'1 % di tutte le morti per tumore. Nonostante quindi sia un tumore relativamente raro, il mieloma insieme al mesotelioma della pleura, la neoplasia che ha fatto registrare il più accentuato aumento nel corso degli ultimi decenni: quasi il 600% in Italia tra il 1956 ed il 1985 (La Vecchia et al., 1990, Figura 1).

Analoghi aumenti sono stati registrati in altri paesi sviluppati: in Gran Bretagna, ad esempio, i tassi standardizzati per età sono aumentati di cinque volte negli ultimi 30 anni (Velez et al., 1982), mentre negli Stati Uniti l'aumento di incidenza tra la Seconda (1947-48) e la Terza (1969-71) "National Cancer Survey" è stato di oltre 3 volte (Devesa e Silverman, 1978). Il primo quesito che viene posto da questi dati è quindi se sia in corso un'epidemia di mieloma multiplo.

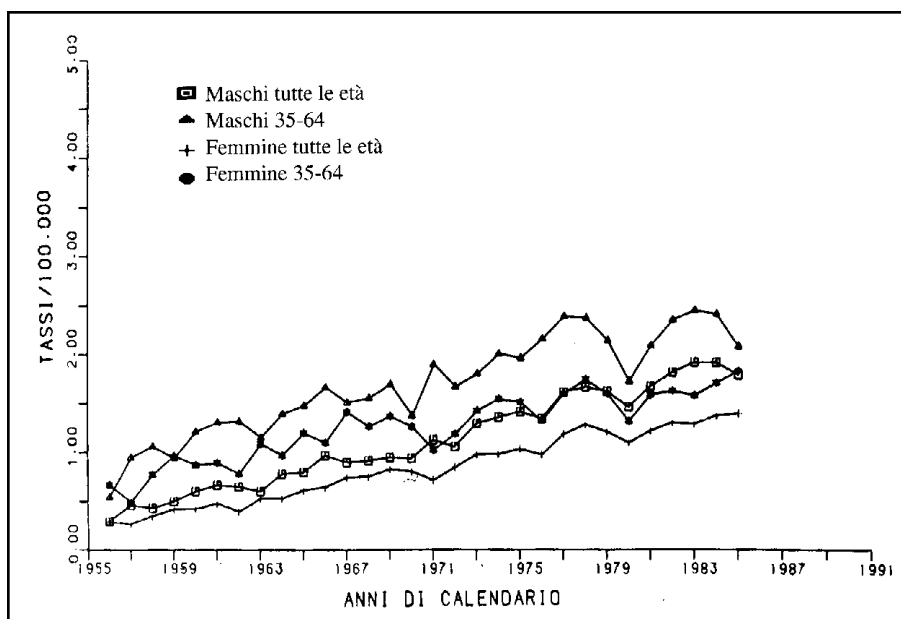


Figura 1A. Andamenti temporali nei tassi standardizzati per età per carcinoma della vescica in Italia, 1955-85 (da La Vecchia et al., 1990d).

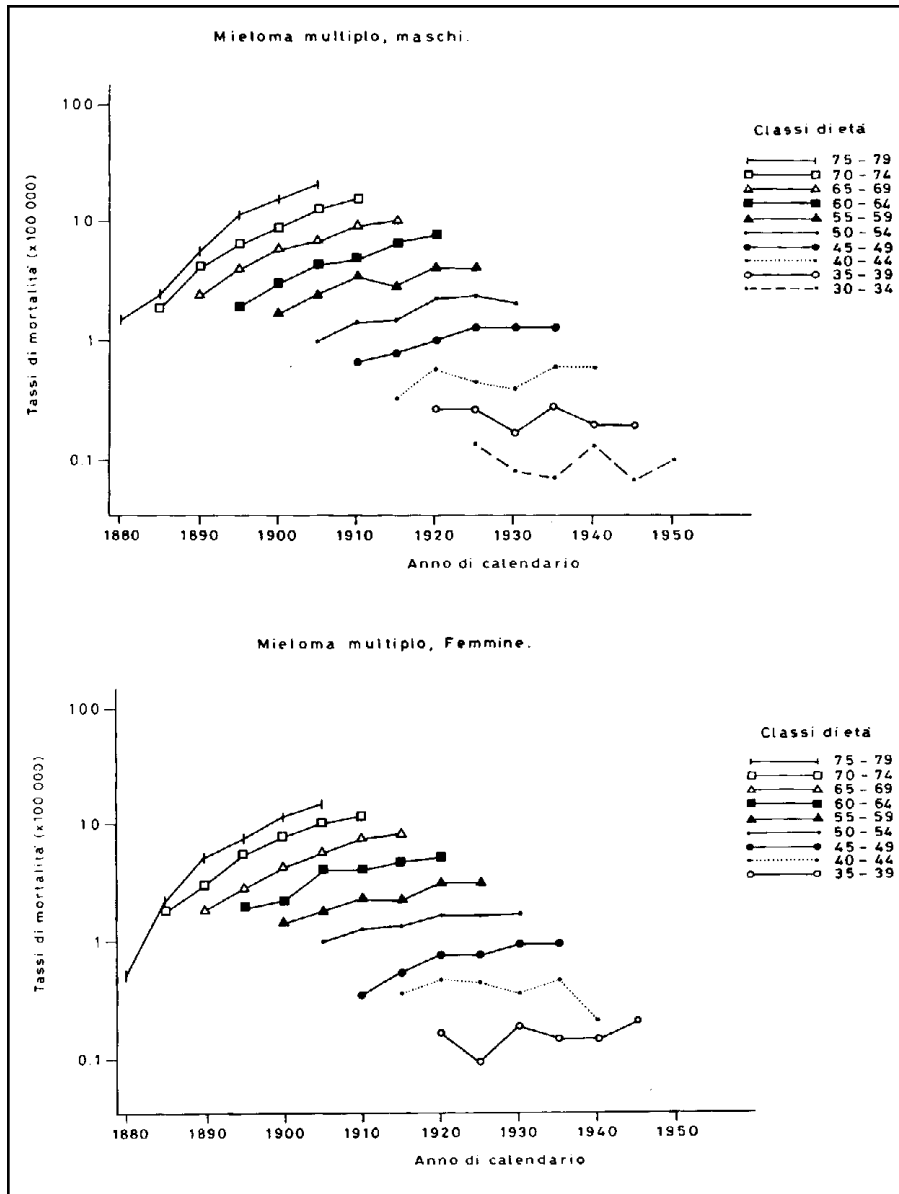


Figura 1B. Tassi standardizzati per età specifici di certificazione di morte per mieloma multiplo. Italia, 1956-84 (da La vecchia et al., 1990d).

I dati di incidenza e mortalità per mieloma multiplo

Nonostante i tassi nazionali di incidenza e mortalità mostrino incrementi considerevoli, vi sono evidenze che fanno dubitare sulla reale esistenza di aumenti di questa entità. Inanzitutto, in Italia non si sono registrati aumenti nelle classi di età più giovane (ad esempio, sotto i 45 anni) (La Vecchia et al., 1990), ed anche in Gran Bretagna gli aumenti sono stati molto limitati in queste classi di età (Velez et al., 1982).

Esaminando i tassi età-specifici tra il 1956 e il 1984 in Italia, l'incremento medio annuo è stato del 2.2% nei maschi e dello 0.7% nelle femmine tra i 35 ed i 54 anni, del 6% e del 5% tra i 55 ed i 64, ed addirittura del 9.8% per anno in entrambi i sessi nel tasso standardizzato per età sopra i 65 anni (La Vecchia et al., 1990). Questo quadro negli andamenti temporali dei tassi età-specifici di mortalità per mieloma multiplo (comune per altro anche ad altri tumori, come quelli del cervello e della prostata), con accentuati aumenti concentrati nei gruppi di età più avanzata, suggerisce di per sé che gli incrementi registrati siano in larga parte fittizi: infatti, qualsiasi carcinogeno di recente introduzione dovrebbe avere ripercussione sui tassi di mortalità nelle età più giovani, prima di influenzare quelli in età più avanzata (Doll e Peto, 1983).

E' d'altra parte noto che la diagnosi di mieloma multiplo è divenuta molto più facile da quando sono state introdotte nella pratica clinica la puntura del midollo e l'elettroforesi delle proteine sieriche, ed in seguito al miglioramento del trattamento dell'insufficienza renale (uno dei quadri clinici più frequenti con cui si presenta questa neoplasia). E' probabile inoltre che nel corso degli ultimi due o tre decenni questi miglioramenti diagnostici abbiano influenzato l'accuratezza della certificazione di morte maggiormente nelle età avanzate che non nella giovane mezza età quando, magari all'autopsia, la causa di morte veniva più frequentemente identificata anche 20 o 30 anni fa. Ciò conferma l'ipotesi che larga parte degli incrementi registrati nella mortalità siano attribuibili a miglioramenti diagnostici, piuttosto che a reali aumenti di incidenza della patologia. In supporto di questa ipotesi vanno anche i dati di incidenza riferiti a due aree ove l'accuratezza diagnostica per il mieloma multiplo è elevata da molti anni: nella Contea di Olmsted nel Minnesota, ad esempio, dove la gran parte degli interventi diagnostici e terapeutici fanno riferimento alla Mayo Clinic ed al suo sistema di registrazione centralizzato delle cartelle cliniche non si è registrato alcun aumento di incidenza tra il 1965 ed il 1979 (Linos et al., 1981). Analogamente, nella città di Malmö in Svezia, dove la comunità medica ha da diversi decenni un interesse particolare nelle malattie del sistema reticolo-endoteliale (essendo tra l'altro la città ove opera Waldenström), l'incremento di incidenza è stato molto limitato (globalmente, meno del 20% durante tutto il trentennio tra il 1950 ed il 1979), e presente soltanto nei maschi (Turesson et al., 1984). E' stato suggerito che i tassi registrati a Malmö (49/100.000 maschi e 39/100.000 femmine di tutte le età, ossia più del doppio degli attuali tassi di mortalità italiani), possano rappresentare l'asintoto dell'incidenza del mieloma cui tenderanno ad avvicinarsi i tassi delle altre popolazioni

di razza bianca quando l'accuratezza delle certificazioni diverrà comparabile (Turesson et al., 1984). Anche nel Cantone di Vaud, in Svizzera, coperto da un sistema di registrazione di incidenza particolarmente affidabile, il mieloma multiplo è rimasto costante nel corso degli ultimi due decenni (Levi e La Vecchia, 1990). F' comunque evidente come questi tipi di riflessioni ed analisi critiche sugli andamenti temporali dell'incidenza e mortalità per mieloma costituiscano, al di là del caso specifico, un utile esercizio di interpretazione dei dati di certificazione di incidenza o di causa di morte, estendibili a diverse altre neoplasie a prima vista in clamoroso aumento.

Oltre che all'analisi degli andamenti temporali, i dati di incidenza e mortalità per mieloma multiplo si prestano anche ad interessanti riflessioni per ciò che concerne le curve di età esse infatti tendono a crescere circa in base alla quinta o sesta potenza dell'età come per molti tumori epiteliali, ma diversamente dalle leucemie mieloidi (si vedano ad esempio nella figura 2 le curve di mortalità italiane in cui, ancora una volta, si nota il progressivo spostarsi del picco in tarda età, verosimilmente attribuibile alla sottocertificazione nei diversi periodi di calendario precedenti).

La variazione geografica nella mortalità per mieloma come del resto quella dei tumori non epiteliali in generale, relativamente limitata in Italia, non superando il fattore due tra regione a più alta e più bassa mortalità, ed essendo al nord nel complesso elevata di circa il 40% rispetto al sud (Figura 3).

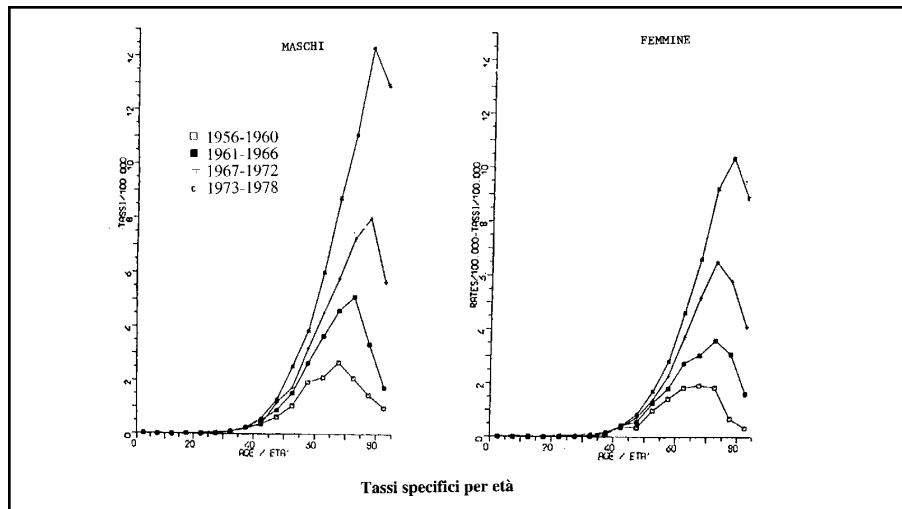


Figura 2. Curve per età di certificazione di morte per mieloma multiplo in diversi periodi di calendario in Italia. Si noti il progressivo spostamento del picco in tarda età, dovuto probabilmente a migliorata certificazione (da Decarli e La Vecchia, 1984).

Queste differenze, inoltre, tendono ad attenuarsi nelle classi di età più giovani, facendo ritenere di essere anch'esse, in parte od in toto, attribuibili a più accurata diagnosi al Nord. Ulteriore, seppur indiretta, conferma di ciò

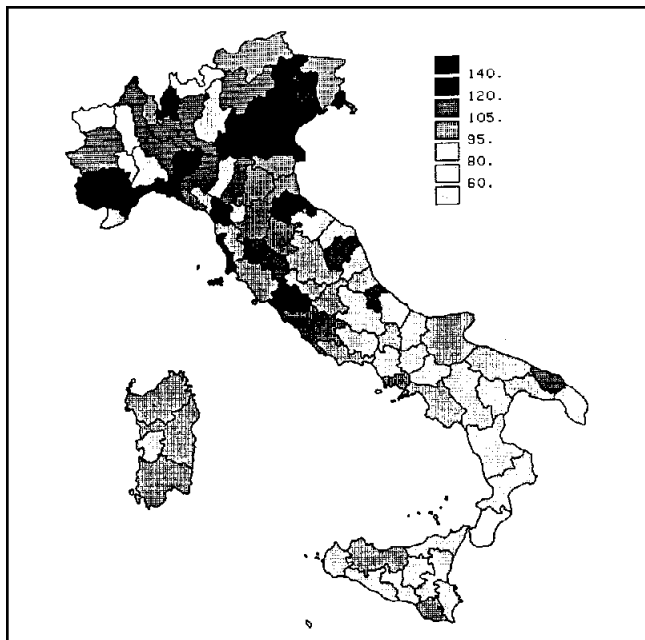


Figura 3. Distribuzione geografica nella mortalità per mieloma multiplo nelle diverse province Italiane, 1975-77 (da Cislighi et al., 1986).

può venire anche dall'osservazione che una delle variabili più fortemente correlate in senso positivo con la mortalità certificata per mieloma è il prodotto interno lordo ($r=0.62$ nei maschi e 0.79 nelle femmine, Decarli e La Vecchia, 1986), confermando che la diagnosi per mieloma tende a venir effettuata più frequentemente nelle aree più sviluppate.

Le cause di mieloma multiplo

Molto poco è noto sui fattori di rischio per il mieloma multiplo. E' stata suggerita l'importanza di fattori immunologici, od infettivi, sulla base però di sporadici casi multipli in singole famiglie (Kyle e Greipp, 1983). Anche alcune esposizioni occupazionali quali l'asbesto (Kagan et al., 1979) od il piombo (Greene et al., 1979) od attività agricole (La Vecchia et al., 1990a) sono state associate in alcuni studi ad un possibile aumento di rischio, ma l'evidenza in proposito appare tutt'altro che conclusiva.

Il fattore di rischio per il quale vi sono evidenze indubbiamente più consistenti sono le radiazioni ionizzanti. I dati in proposito sono riassunti nella tabella 1 (Cuzick, 1981). Ciò è in qualche modo curioso, perché, se è

noto che le radiazioni inducono la leucemia mieloide, non vi sono apparenti eccessi di leucemia linfatica cronica (che, come il mieloma, è un tumore dei linfociti B) in seguito ad esposizione a radiazioni. Inoltre, le leucemie indotte da raggi si registrano di solito tra due e quindici anni dopo l'esposizione, mentre l'eccesso di incidenza di mieloma non diviene evidente che dopo una decina di anni dall'esposizione, e può continuare per trenta anni o più. Infine, è interessante notare nella tabella 1 che le dosi dell'ordine di qualche migliaio di rem come quelle usate nella terapia delle neoplasie ginecologiche non sembrano associate ad un rischio aumentato, probabilmente perché dosi così elevate tendono ad indurre la morte delle cellule più che a favorirne la trasformazione neoplastica.

Coorte	No. di casi		Stime del rischio relativo (intervallo di confidenza al 90%)
	Osservati	Attesi	
Tutte le coorti che hanno ricevuto dosi elevate di raggi X	14	3,24	4,3 (2,6 - 6,8)
Tutte le coorti che hanno ricevuto raggi X per scopi diagnostici o terapeutici, eccetto che per tumori dell'utero	13	6,33	2,1 (1,2 - 3,3)
Tutte le coorti che hanno ricevuto solo raggi X	11	5,45	2,0 (1,1 - 3,3)
Tutte le coorti eccetto i tumori dell'utero	50	22,21	2,3 (1,7 - 2,8)
Tutti i tumori dell'utero	3	10,71	0,3 (0,1 - 0,7)
.....			
Totale, tutte le coorti	53	32,92	1,6 (1,3 - 2,0)

Tabella 1. Sommario dei casi osservati ed attesi di mieloma multiplo in diverse coorti di soggetti irradiati (da Cuzick, 1981).

Le neoplasie infantili

Riduzioni nei tassi di certificazione di morte per tumori in età pediatrica, in larga parte attribuibili a miglioramenti nella prognosi che sono stati ottenuti per diversi tumori infantili nel corso degli ultimi decenni sono stati descritti in diversi Paesi, tra cui la Gran Bretagna (Draper et al, 1982), la Svezia (Ericsson et al, 1978), e gli Stati Uniti (Miller e McKay, 1984). Appare pertanto utile analizzare gli andamenti temporali nella mortalità per diversi tumori o gruppi di tumori infantili in Italia nel corso degli ultimi decenni. I tassi età-specifici (per ciascun dei tre quinquenni di età 0-4; 5-9 e 10-14) e standardizzati per età sono stati calcolati per sei gruppi principali di tumori: tutte le leucemie, linfoma di Hodgkin, linfomi non Hodgkin, neoplasie ossee (sarcoma di Ewing, etc.), tumori del rene (tumore di Wilms), tumore dell'occhio (retinoblastoma), ed infine una categoria eterogenea di "altri e non specificati". Purtroppo, non è stato possibile sui dati di certificazione di morte effettuare analisi più dettagliate, ad esempio sulla mortalità per tumori del cervello (a causa soprattutto, dei cambiamenti nella classificazione del neuroblastoma, classificato talvolta come tumore delle ghiandole surrenali ed altre volte come neoplasia cerebrale) o dei diversi sottotipi istologici.

Andamenti temporali nella mortalità per tumori

I tassi di standardizzazione per età (al di sotto dei 15 anni) di certificazione di morte per i diversi gruppi di tumori considerati sono presentati nella Tabella 1, mentre nelle Figure 1 e 2 sono illustrati gli andamenti temporali nei tassi età-specifici di certificazione di morte per tutti i tumori in età pediatrica nei due sessi e tre quinquenni di età.

La mortalità totale per tutti i tumori infantili è diminuita complessivamente del 20% circa tra il 1955 ed il 1978, e le diminuzioni hanno superato il 30% negli anni '80. I tassi di certificazione di morte erano rimasti grosso modo costanti fino ai primi anni '70, mostrando successivamente una netta tendenza alla diminuzione. In termini assoluti più del 50% della ridotta mortalità è attribuibile alle sole leucemie, ma diminuzioni proporzionalmente importanti erano evidenti anche per tutte le altre categorie diagnostiche: linfomi di Hodgkin (-56%) e non Hodgkin (-27%), tumori del rene (-25%), retino-blastoma (-50%) e sarcomi ossei. Quando vengono considerati i tassi età-specifici di certificazione di morte (Figure 1), la riduzione nella mortalità appare concentrata nella classe di età più giovane (0-4 anni), con andamenti decrescenti ad iniziare dai primi anni '60 per le leucemie ed il morbo di Hodgkin, dai primi anni '70 per il tumore di Wilms ed il retino blastoma e della metà degli anni '70 per i linfomi non Hodgkin ed i sarcomi ossei.

I tassi di mortalità appaiono invece grosso modo stabili nei successivi gruppi di età 5-9 e 10-14. Questo tipo di andamenti, tuttavia, può verosimilmente venir attribuito a semplice ritardo della morte in bambini inferiori ai 5 anni, con un conseguente apparente (ma in un certo senso fittizio) aumento

Tipo di tumore	Tassi/100.000 persone 0-14 anni per:										Variazioni dei tassi	
	Sesso	1955-58	1959-62	1963-66	1967-70	1971-74	1975-78	1975-78 Assoluta	1955-78 Percentuale			
Tutte le leucemie	M	4,53	4,94	4,51	4,38	3,82	3,60	-0,93	-20,5			
	F	3,67	3,86	3,89	3,61	3,15	2,54	-1,13	-30,8			
Linfoma di Hodgkin	M	0,65	0,69	0,61	0,43	0,31	0,27	-0,38	-58,5			
	F	0,24	0,29	0,23	0,15	0,12	0,12	-0,12	-50,0			
Tutti gli altri linfomi	M	0,80	0,94	0,94	0,86	0,83	0,66	-0,14	-17,5			
	F	0,48	0,45	0,57	0,38	0,43	0,28	-0,20	-41,7			
Rene, principalmente tumore di Wilmsa	M	0,42	0,47	0,43	0,47	0,40	0,32	-0,10	-23,8			
	F	0,42	0,43	0,46	0,34	0,44	0,31	-0,11	-26,2			
Occhi, principalmente retinoblastoma	M	0,12	0,12	0,11	0,10	0,06	0,08	-0,04	-33,3			
	F	0,12	0,12	0,18	0,12	0,06	0,04	-0,08	-66,7			
Ossa	M	0,46 ^a	0,40	0,45	0,54	0,38	0,33	-0,13	-28,3			
	F	0,40 ^a	0,32	0,36	0,40	0,41	0,26	-0,14	-35,0			
Altri tumori specificati e non specificati, benigni e maligni	M	3,52	3,94	3,79	3,94	3,78	3,45	-0,07	-2,0			
	F	3,02	3,35	3,36	3,30	3,23	2,86	-0,16	-5,3			
Totale (tutti i tumori, tutti i tipi istologici)	M	10,50	11,50	10,84	10,72	9,58	8,71	-1,79	-17,0			
	F	8,35	8,82	9,05	8,30	7,84	6,41	-1,94	-23,2			

Tabella 1. Tassi standardizzati per età di certificazione di morte/100.000 persone sotto i 15 anni per diversi tumori o gruppi di tumori. Italia, 1955-78. ^a 1956-58.

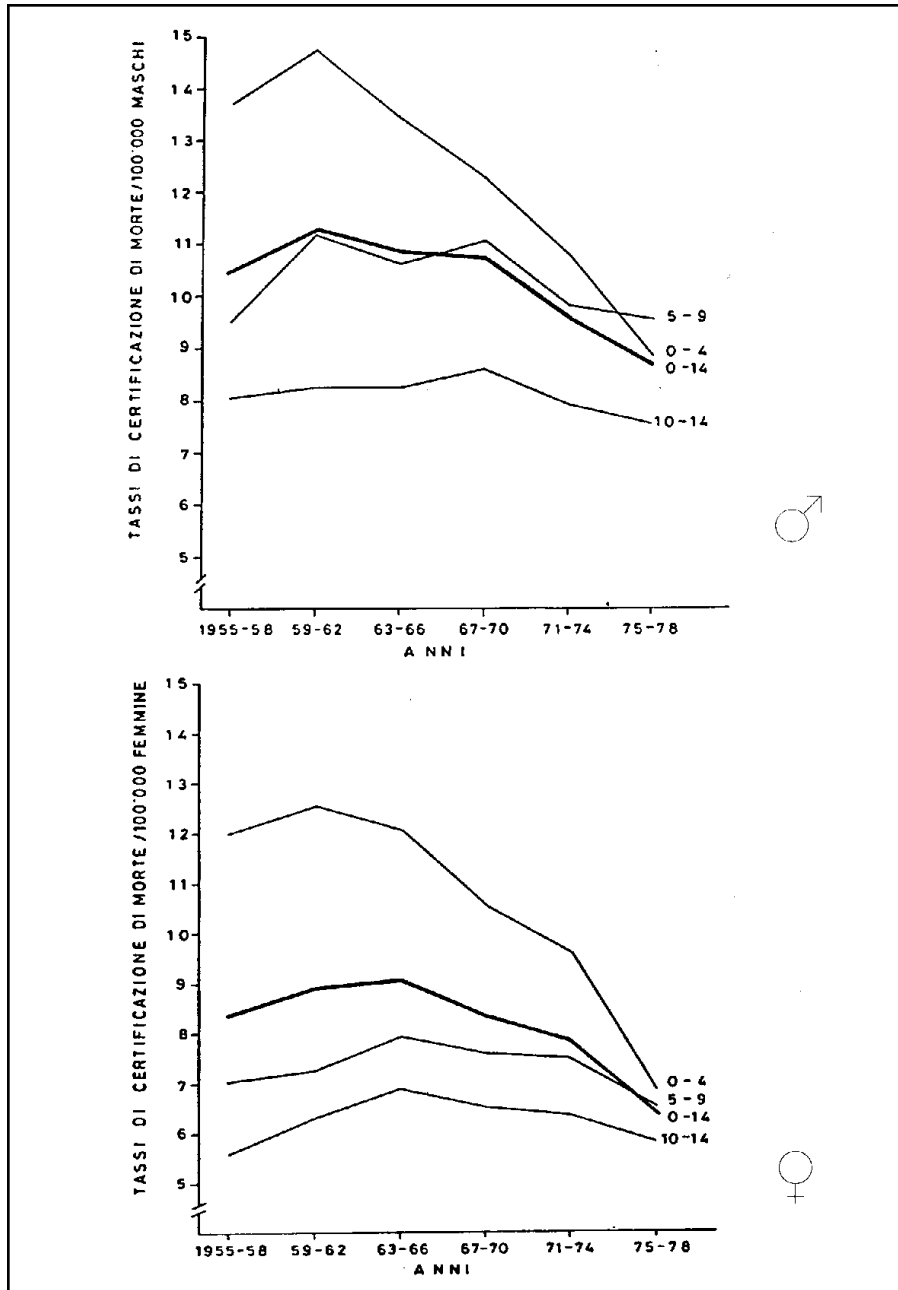


Figura 1. Andamenti temporali nei tassi età-specifici (0-4, 5-9, 10-14) e standardizzati per età (0-14) di certificazione di morte per tutti i tumori infantili. Italia, 1955-78).

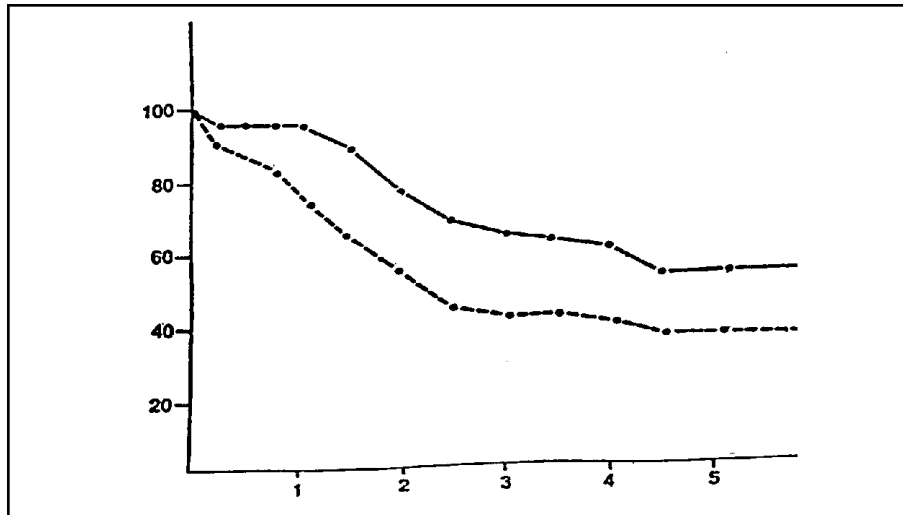


Figura 2. Analisi delle curve di sopravvivenza, secondo il tipo di ospedale, dei bambini di età tra 0 e 6 anni, residenti in Lombardia, affetti da leucemia linfoblastica acuta e trattati negli ospedali della Regione (1974-1978). Linea continua = ospedali con 15-24 nuovi casi per anno (124 pazienti). Linea tratteggiata = ospedali con 1-4 casi per anno (143 pazienti) (da Zurlo et al., 1984).

di tassi di mortalità nelle classi di età successive. In questo senso, le inferenze su questi dati andrebbero essenzialmente basate sui tassi complessivi da 0 a 14 anni.

Commento

Si è verificata una considerevole diminuzione nella mortalità per tumori infantili in Italia, stimabile in circa il 20% nel corso degli anni '70, e salita al 30% negli anni '80. Questa diminuzione nella mortalità è evidentemente dovuta, in larga misura od in toto, a miglioramenti terapeutici, poiché l'incidenza dei tumori infantili è rimasta sostanzialmente stabile nel corso degli ultimi due decenni (Breslow e Langholz, 1983).

In termini assoluti in Italia ciò equivale ad evitare oltre 300 morti per anno rispetto ai tassi di mortalità registrati negli anni '50.

Tuttavia, il declino nella mortalità per tumori infantili in Italia è stato minore rispetto a quello registrato in Inghilterra e Galles (-20,8% nei maschi, -34,8% nelle femmine nel periodo 1962-'73, con un tasso complessivo di mortalità di 5,31/100.000 nel 1975), e considerevolmente minore di quello americano che è stato di quasi il 50% nel periodo 1950-'80. Infatti, i tassi

globali standardizzati per età di certificazione di morte per tutti tumori in età pediatrica sono diminuiti negli Stati Uniti da 8,33/100.000 abitanti nel 1950 a 4,48 nel 1980: l'ultimo tasso è considerevolmente (significativamente) inferiore a quello italiano nello stesso periodo.

Dai dati presentati emerge quindi che, nonostante si siano osservati indubbi progressi, restano ancora ampie possibilità di riduzione nella mortalità per tumori infantili in Italia, potenzialmente attuabili anche attraverso un più razionale uso delle attuali conoscenze e disponibilità diagnostiche e terapeutiche in oncologia pediatrica (La Vecchia e Decarli, 1988).

In questo senso si aprono importanti spazi di intervento. L'importanza "vitale" della scelta del tipo di terapia e del centro ove realizzarla è esemplificata dalla Figura 2 (Da Zurlo et al., 1984) in cui si confrontano le curve di sopravvivenza in base al tipo di ospedale dei bambini di età tra 0 e 6 anni affetti da leucemia linfoblastica acuta, residenti in Lombardia e trattati negli Ospedali della Regione nel periodo 1974-'78.

Si nota infatti una sopravvivenza nettamente migliore nei pazienti trattati nei centri maggiori, ove verosimilmente le scelte diagnostiche e terapeutiche erano più mirate.

Stime dell'impatto delle nuove terapie sulla mortalità per tumori in Italia

Nel corso degli ultimi anni, una vivace polemica è stata sollevata negli Stati Uniti sui recenti progressi nelle terapie del cancro in termini di migliorata sopravvivenza a lungo termine o "cura" definitiva. In particolare, i dati di un grosso programma di monitoraggio continuo sull'incidenza e la sopravvivenza dei pazienti neoplastici negli Stati Uniti (il "Surveillance, Epidemiology and End-Results (SEER) Program" del "National Cancer Institute") mostrano considerevoli miglioramenti nella sopravvivenza relativa a cinque anni per molti tumori comuni (Tabella 1).

Sulla base di questi dati, sono state derivate stime secondo le quali le

Tipo di tumore	Anni di diagnosi		
	1960-63 ^b	1970-73 ^b	1973-80 ^c
Endometrio	73	81	88
Mammella	63	68	74
Collo dell'utero	58	64	68
Vescica	53	61	73
Prostata	50	63	68
Colon	43	49	51
Retto	38	45	48
Stomaco	11	13	14
Polmone	8	10	12
Pancreas	1	2	3
Leucemie	14	22	32
Linfomi di Hodgkin	31	41	46
Ovaio	32	36	37
Rene	37	46	50
Cervello	18	20	21
Melanoma cutaneo	60	68	79
Morbo di Hodgkin	40	67	70
Testicolo	63	72	82
Esofago	4	4	5

a) Una sopravvivenza relativa di 100 implicherebbe un rischio di morte non superiore a quella della popolazione americana bianca nel suo complesso (aggiustato ovviamente per età e sesso).
b) Dati di una serie di registri di popolazione ed ospedalieri
c) Dati dal "Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) Program" del "National Cancer Institute" degli Stati Uniti - (vedi testo).

Tabella 1. Stime della sopravvivenza relativa a cinque anni per diversi tumori negli Stati Uniti (pazienti bianchi)^a.

nuove terapie (in particolare mediche e radioterapiche) potrebbero aver consentito di evitare fino a 40.000 morti per tumore ogni anno, ossia quasi il 10% del totale. La logica su cui sono basate queste stime è stata tuttavia oggetto di aspre critiche da parte di autorevoli ricercatori. In particolare, il biologo molecolare John Cairns è giunto a paragonarle a quelle fornite dai generali durante la guerra del Vietnam. Al di là delle polemiche, l'appunto di base mosso a queste stime è che i miglioramenti registrati nella sopravvivenza relativa a cinque anni sono almeno in parte dovuti al fatto che programmi di screening e le nuove tecniche diagnostiche hanno permesso di anticipare la diagnosi di molti tumori, e quindi di allungare il tempo tra diagnosi e decesso. Questa anticipazione della diagnosi, tuttavia, non può automaticamente venire considerata migliorata sopravvivenza se il tempo in cui si verifica il decesso non viene modificato. Stime basate sulle variazioni della certificazione di morte dagli anni '50 in poi negli Stati Uniti portano infatti a valutazioni molto meno ottimistiche sull'impatto delle nuove terapie. Il numero di morti evitate ogni anno dalle nuove terapie inediche sarebbe di circa 5000, ossia addirittura un ordine di grandezza inferiore rispetto alle stime basate sui dati di sopravvivenza sopra riportate.

In particolare, alla fine degli anni '70, sarebbero state evitate ogni anno circa 1000 morti rispettivamente per leucemie infantili e morbo di Hodgkin, e 200-400 morti per diversi altri tumori (mammella, ovaio, linfomi non Hodgkin, ecc.), soprattutto nell'infanzia e nelle classi di età più giovani (sotto i 45 anni) (Cairns e Boyle, 1982). Questa distribuzione per età, in ogni caso, tende a conferire un'importanza agli avanzamenti terapeutici che va al di là del puro dato aritmetico, poiché è ovvio che la morte di un ventenne per morbo di Hodgkin non può essere considerata equivalente, dal punto di vista umano e sociale, a quella di un ottantenne per carcinoma della prostata. Applicando una procedura analoga ai dati di certificazione di morte italiani (ossia calcolando quante morti per tumore in meno si siano verificate nel 1987 rispetto al numero atteso ottenuto applicando i tassi specifici per sesso e quinquennio di età nel 1955), si ottengono le stime riportate nella Tabella 2.

Da esse emerge come le nuove terapie (mediche e radioterapiche) abbiano consentito di evitare nella seconda metà degli anni '80 oltre 400 morti per tumore nell'infanzia (130-150 leucemie e 250 altri tumori, circa 350 decessi per linfoma di Hodgkin) ed un centinaio per altri linfomi nella giovane e mezza età, ed inoltre diverse decine di morti per tumori del testicolo. Più certa è la stima riguardante il carcinoma mammario, ma considerato che le precedenti tendenze all'aumento della mortalità si sono smorzate nel corso degli anni '70 fino a far registrare qualche diminuzione per le classi di età più giovani, è possibile che qualche centinaio di morti siano state evitate dalla terapie mediche introdotte negli anni '70 (La Vecchia et al., 1988a). Questa stima, tuttavia, è da considerarsi piuttosto incerta, poiché è d'altra parte possibile che le variazioni nella mortalità siano state influenzate da effettive modificazioni di incidenza. Infatti, le donne che avevano 35-50 anni nei tardi anni '70 erano in età riproduttiva durante il cosiddetto "baby boom" post bellico, e potrebbero quindi avere avuto (a causa delle numerose gravidanze e della giovane età alla prima gravidanza) un ridotto rischio di base di carcinoma mammario.

Ancora più incerta appare la stima relativa a tutti gli altri tumori, in assenza di indicazioni attendibili sull'efficacia delle terapie o di diminuzioni nella mortalità. La stima di 100-400 morti evitate riportata nella Tabella 2 è da considerarsi pertanto del tutto indicativa. Cionondimeno, sia nell'ipotesi più pessimistica (ossia da questo valore sia vicino a zero), sia assumendo che sia stato commesso un errore di un fattore due per difetto, ossia che l'impatto delle nuove terapie in tutti gli altri tumori abbia consentito in realtà di evitare 1000 morti, la stima globale non si discosta molto dalle 1500 morti per anno riportato nella Tabella 2. Nella stessa tabella, sono riportate anche le stime di riduzione della mortalità sotto 65 anni per i due tumori che hanno mostrato gli andamenti più favorevoli nel corso del periodo di 30 anni (1955-87) preso in esame. Per il solo carcinoma del collo dell'utero, circa 1500 morti in meno si sono registrate nel 1987 rispetto al numero atteso calcolato sui tassi del 1955. La mortalità per questa neoplasia non può essere stata influenzata in maniera tangibile da innovazioni terapeutiche, ma i programmi di screening e diagnosi precoce (Pap test) possono avervi esercitato un qualche ruolo. Esso, tuttavia, non esattamente quantificabile poiché la mortalità per questo tumore era in diminuzione nelle donne più giovani già all'inizio degli anni '60, ossia prima che le procedure di screening fossero diffuse nella popolazione. Le diminuzioni di gran lunga più cospicue (circa 4500 morti in meno per anno) si sono infine registrate a carico del carcinoma gastrico. Questo dato appare da molti punti di vista sorprendente, poiché non si sono registrati miglioramenti tangibili né per ciò che riguarda la terapia, né nelle misure di prevenzione e diagnosi precoce del cancro dello stomaco.

Tumori	Classe di età	Numero di morti in meno dell'atteso
Leucemie	0-14	130
Tutti gli altri tumori	0-14	250
Morbo di Hodgkin	15-64	350
Linfomi non Hodgkin	15-64	100
Mammella (1970-87)	25-50	200?
Testicolo (1970-87)	0-64	50
Totale		900-1100
Altri tumori potenzialmente influenti da terapie		100-400
Totale, attribuibile alle terapie		1500
Tumori potenzialmente influenzabili da diagnosi precoce		
Collo dell'utero	0-64	1500
Altri tumori		
Stomaco	0-64	4500

Tabella 2. Differenze nella mortalità per i tumori in Italia ottenute applicando i tassi del 1955 alla popolazione del 1987 rispetto ai tassi registrati del 1955.

Bibliografia

1. Anonimo: Validity of aflatoxin link to human liver cancer questioned. *Food Chem* 30: 32-33, 1984.
2. Ares R.G.: Gastric cancer and coal mine dust exposure. A case-control study. *Cancer* 52: 1346-1350, 1983.
3. Armitage P., e Doll R.: Stochastic models for carcinogenesis. In: Neyman J. (ed.) *Proceedings of the 4th. Berkeley Symposium on Mathematical Statistics and Probability* vol. 4 p.1 9, University of California Press, Berkeley, 1961.
4. Armstrong, B.: The epidemiology of cancer in the Peoples' Republic of China. *Int J Epidemiol* 9: 305-315, 1980.
5. Armstrong B. e Doll R.: Environmental factors and cancer incidence and mortality in different countries, with special reference to dietary practice. *Int J Cancer* 15: 617-631, 1975.
6. Beasley R.P., Hwang L.Y., Lin, C-C. Chien C-S: Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus. *Lancet* 2: 1129-1133, 1981.
7. Beral V., Fraser P. Chilvers C: Does pregnancy protect against ovarian cancer ?. *Lancet* 1: 1083-1086, 1978.
8. Bernarde M. A., e Weiss W.: Coffee consumption and pancreatic cancer: temporal and spatial correlation. *Br Med J* 284: 400-402, 1982.
9. Bréhot C., Nalpas B., Couroucé A-M. et al.: Evidence that hepatitis B virus has a role in liver cell carcinoma in alcoholic liver disease. *N Engl J Med* 306: 1384-1387, 1982.
10. Breslow N.E., Chan C.W., Drury R.A.B. et al.: Latent carcinoma of prostate at autopsy in seven areas. *Int J Cancer* 20: 680-688, 1977.
11. Breslow N.E. e Day N.E.: *Statistical methods in cancer research. Vol. 1. The analysis of case-control studies.* IARC Scient Publ 32, Lyon, 1980.
12. Breslow N.E. e Langholz B.: Childhood cancer incidence: geographical and temporal variations. *Int J Cancer* 32: 703-716, 1983.
13. Binning P.F. e Van Loon J.M.G: Free fatty acids and available estardiol, in: *Breast cancer research conference, International Association for breast cancer research, London, 1986.*
14. Bruzzi P., Negri E., La Vecchia C. et al.: Short term increase in risk of breast cancer after full term pregnancy. *Br Med J* 297: 1096-1098, 1988.
15. Bulatao-Jayme J., Almero EM., Castro C.A., Jardeleza T.R. Salamat L.A.: A case-control dietary study of primary liver cancer risk from aflatoxin exposure. *Int J Epidemiol* 11: 112-119, 1982.
16. Cairns J.: *Cancer: Science and society.* W.H. Freeman. San Francisco 1978.
17. Cairns J.: The history of mortality and conquest of cancer. In: *Accomplishments in cancer research, 1985. Prize Year, General Motors Cancer Research Foundation*, edited by Fortner J.G., Rhoads J.E., Lippincott J.B., Philadelphia, pp. 88-105, 1986.
18. Cairns J. e Boyle P.: Cancer chemotherapy. *Science* 220: 252-254, 1983.
19. Caygill C., Day D., W. Hill Mi.: The histopathology of gastric cancer in rural and urban areas of North Wales. *Br J Cancer* 48: 603-605, 1983.
20. CASH (Cancer and Steroid Hormone Study of the Centers for Disease control and the National Institute of Child Health and Human Development). Combination oral contraceptive use and the risk of endometrial cancer. *JAMA* 257: 796-800, 1987a.
CASH (Cancer and Steroid Hormone Study of the Centers for Disease Control and the National Institute of Child Health and Human Development). The reduction in risk of ovarian cancer associated with oral contraceptive use. *N Engl J Med* 316: 650-655, 1987b.
21. Chien M.C., Tong M.J., Lo K.J. Lee et al.: Hepatitis B viral markers in patients with primary hepatocellular carcinoma in Taiwan. *JNCI* 66: 475-479, 1981.
22. Chrombie I.K.: Variation of melanoma incidence with latitudo in North America and Europe. *Br J Cancer* 40: 774-781, 1979.

23. Cislighi C., Decarli A., La Vecchia C., Laverda N., Mezzanotte G., Smans M.: *Dati indicatori e mappe di mortalità tumorale Italia, 1975-77*. Pitagora Editrice Bologna, 1986.
24. Committee of Principal Investigators: A co-operative trial in the primary prevention of ischaemic heart disease using clofibrate. *Br Heart J* 40: 1069-1118, 1978.
25. Cook-Mozaffari P.J., Azordegan F., Day N.E., Ressicaud A., Sabai C., Aramesh B.: Oesophageal cancer studies in the Caspian littoral of Iran: Results of case-control study. *Br J Cancer* 39: 293-309, 1979.
26. Cooke KR., Skegg D.C.G., Fraser I.: Socio-economic status, indoor and outdoor work, and malignant melanoma. *Int J Cancer* 34: 57-62, 1984.
27. Correa P., Pickle L., W. Fontham E, Lin Y, Haenszel W.: Passive smoking and lung cancer. *Lancet* 2: 595-597, 1983a.
28. Correa P., Cuello C., Fajardo L.F., Haenszel W., Bolanos O., De Ramirez B.: Diet and gastric cancer: Nutrition survey in a high-risk area. *JNCI* 70: 673-677, 1983b.
29. Cristofolini M., Franceschi S., Tassin L. et al.: Risk factors for cutaneous malignant melanoma in a Northern Italian population. *Int J Cancer* 39: 150-154, 1987.
30. Cuckle H.S. e Kinlen L.J.: Coffee and cancer of the pancreas. *Br J Cancer* 44: 760-761, 1981.
31. Cuello C., Correa P., Haenszel W.: Trends in cancer incidence in Cali, Colombia. *JNCI* 70: 635-641, 1983.
32. Cuzick J.: Radiation-induced myelomatosis. *N Engl J Med* 304: 204-210, 1981.
33. Dardanoni L., Gaffi L., Paternò R., Pavone G.: A case-control study on lip cancer risk factors in Ragusa (Sicily). *Int J Cancer* 34: 335-337, 1984.
34. Davis DL. e Magee B.H.: Cancer and industrial chemical production. *Science* 206: 1356-1358, 1979.
35. Day N.E.: Time as a determinant of risk in cancer epidemiology: The role of multi-stage models. *Cancer Surv* 2: 579-593, 1984.
36. Day N.E. e Brown C.C.: Multistage models and primary prevention of cancer. *JNCI* 64: 977-989, 1980.
37. Decarli A. e La Vecchia C.: Cancer mortality in Italy, 1955-78. *La mortalità per tumori in Italia, 1955-78. Tumori* 70 suppl.: 579-742, 1984.
38. Decarli A., e La Vecchia C.: Environmental factors and cancer mortality in Italy: Correlational exercise. *Oncology* 43: 116-126, 1986.
39. Decarli A., La Vecchia C., Cislighi C., Fasoli M., Mezzanotte G., Negri, E. : *La mortalità per tumori in Italia 1955-1979: effetti dell'età, della generazione di nascita e del periodo di morte. Cancer mortality in Italy, 1955-1979: effects of age, birth cohort and period of death. Monografie L.I.C.T. 4, Milano, 1986.*
40. Decarli A., Liati P., Negri E., Franceschi S., La Vecchia C.: Vitamin A and other dietary factors in the etiology of esophageal cancer. *Nutr Cancer* 10: 29-37, 1987.
41. Decarli A., Peto R., Piolatto G., La Vecchia C.: Bladder cancer mortality of workers exposed to aromatic amines: Analysis of models of carcinogenesis. *Br J Cancer* 51: 707-712, 1985.
42. Devesa S.S. e Silverman D.T.: Cancer incidence and mortality trends in the United States: 1935-74. *JNCI* 60: 545-571, 1978.
43. Doll R.: Occupational cancer: a hazard for epidemiologists. *Int J Epidemiol*, 14: 22-31, 1985.
44. Doll R., e Peto R.: Cigarette smoking and bronchial carcinoma: dose and time relationships among regular smokers and lifelong non-smokers. *J Epidemiol Community Health* 32: 303-313, 1978.
45. Doll R. e Peto R.: *Le cause del cancro. Prospettive di prevenzione. Il pensiero Scientifico, Roma, 1983, (Edizione Originale: JNCI 66: 1 191-1308, 1981).*
46. Draper G.J., Birch, J.M., Bithell J.F. et al.: *Childhood cancer in Britain. Incidence, Survival and Mortality. London. Her Majesty's Stationery Office, 1982.*
47. Editoriale: Beer drinking and the risk of rectal cancer. *Nutrition Rev* 42: 244-247, 1984.
48. Ericsson J.L-F. Karnstrom L., Mattsson B.: Childhood cancer in Sweden 1958-1974. Incidence and mortality. *Acta Paediatr Scand* 67: 425, 1978.

49. Ferraroni M., La Vecchia C., Pagano R., Negri E., Decarli A.: Smoking in Italy, 1986-1987. *Tumori* 75: 52 1-526, 1989.
50. Forman D., Al-Dabbagh S., Doll R.: Nitrates, nitrites and gastric cancer in Great Britain. *Nature* 313: 620-625, 1985.
51. Forman D., Doll R., Peto R.: Trends in mortality from carcinoma of the liver and the use of oral contraceptives. *Br J Cancer* 48: 349-354, 1983.
52. Franceschi S.: Reproductive factors and cancers of the breast, ovary and endometrium. *Eur J Cancer Clin Oncol* 25: 933-1943, 1989.
53. Franceschi S., Bidoli E., Baròn A.E., La Vecchia, C.: Maize and risk of cancers of the oral cavity, pharynx and esophagus. *J Nat Cancer Inst.* 82: 1407-1411, 1990.
54. Franceschi S., Fassina A., Talamini R. et al.: Risk factors for thyroid cancer in Northern Italy. *Int J Epidemiol* 18: 578-584, 1989.
55. Franceschi S., Fassina A., Talamini R. et al.: The influence of reproductive and hormonal factors on thyroid cancer in women. *Rev Epidem et Sante Publ* 38: 27-34, 1990.
56. Franceschi S., La Vecchia C., Helmrich S.P., Mangioni C., Tognoni G.: Risk factors for epithelial ovarian cancer in Italy. *Am J Epidemiol* 115: 714-719, 1982a.
57. Franceschi S., La Vecchia C., Mangioni, C.: Familial ovarian cancer. Eight more families. *Gynecol Oncol* 13: 31-36, 1982b
58. Gardner M.J., Winter P.D., Taylor C.P., Acheson E.D.: Atlas of cancer mortality in England and Wales, 1968-78. Chichester. John Wiley, 1983.
59. Garfinkel L.: Time trends in lung cancer mortality among nonsmokers and a note on passive smoking. *J Nat Cancer Inst* 66: 1061-1066, 1981.
60. Graham S., Dayal H., Swanson M., Mittelman A., Wilkinson G.: Diet in the epidemiology of cancer of the colon and rectum. *JNCI* 61: 709-714, 1978.
61. Graham S., Haughey B., Marshall J.: Diet in the epidemiology of carcinoma of the prostate gland. *JNCI* 70: 687-692, 1983.
62. Graham S., Schotz W., Martino P.: Alimentary factors in the epidemiology of gastric cancer. *Cancer* 30: 927-938, 1972.
63. Greene M.H., Hoover RN., Eck R.L., Fraumeni J.F.: Cancer mortality among printing plant workers. *Environ Res* 20: 66-73, 1979.
64. Harris R.W.C., Brinton L.A., Cowdell R.H. et al.: Characteristics of women with dysplasia or carcinoma *in situ* of the cervix uteri. *Br J Cancer* 42: 359-369, 1980.
65. Henderson B.E., Preston-Martin S., Edmondson H.A., Peters R.L., Pike M.C.: Hepatocellular carcinoma and oral contraceptives. *Br J Cancer* 48: 437-440, 1983.
66. Hirayama T.: Non-smoking wives of heavy smokers have a higher risk of lung cancer: A study from Japan. *Br Med J* 282: 183-185, 1981.
67. Holman D.D.J. e Armstrong B.K.: Pigmentary traits, ethnic origin, benign nevi, and family history as risk factors for cutaneous malignant melanoma. *JNCI* 72: 257-266, 1984.
68. Houghton A., Flannery J., Viola M.V.: Malignant melanoma in Connecticut and Denmark. *Am J Cancer* 25: 95-104, 1980.
69. Ishii, K., Nakamura, K., Takeuchi, T., Hirayama, T.: Chronic calcifying pancreatitis and pancreatic carcinoma in Japan. *Digestion* 9: 429-437, 1973.
70. ISTAT, Indagine sulle condizioni di salute della popolazione e sul ricorso ai servizi sanitari. 1 Novembre 1986-6 Aprile 1987, *Notiziario* 8 No. 17, 1987.
71. Jackson C.E., Brownlee R.W., Schuman B.M., Micheloni F., Ghironzi G.: Observations on gastric cancer in San Marino. I. Familial factors. *Cancer* 45: 599-602, 1980.
72. Jain M., Cook G.M., Davis F.G., Grace M.G., Howe G.R., Miller A.B.: A case-control study of diet and colorectal cancer. *Int J Cancer* 26: 757-768, 1980.
73. Jick H., Walker AM., Rothman K.J.: The epidemic of endometrial cancer: A commentary. *Am J Public Health* 70: 264-267, 1980.
74. Jick H. e Dinan BE.: Coffee and pancreatic cancer. *Lancet* 2: 92, 1981.
75. Joly D.J., Lilienfeld AM., Diamond EL., Bross I.D.J.: An epidemiologic study of the relationship of reproductive experience to cancer of the ovary. *Am J Epidemiol* 99: 190-209, 1974.

76. Kagan E., Jacobson R.J., Yeung K-Y., Haidak D.J. Nachnani, G.H.: Asbestos-associated neoplasms of B cell lineage. *Am J Med* 67: 325-330, 1979.
77. Kantor AF., Hartge P., Hoover RN., Narayana AS., Sullivan J.W., Fraumeni J.F. Jr.: Urinary tract infection and risk of bladder cancer. *Am J Epidemiol* 119 :510-515, 1984.
78. Kiseleva N.S., Milievskaia IL., Caklin A.V.: Development of tumors in Syrian hamsters during prolonged experimental exposure to NAS. *Bull WHO* 54: 597-605, 1976.
79. Kolonel L.N., Hankin J.H., Yoshizawa C.N.: Vitamin A and prostate cancer in elderly men: Enhancement of risk. *Cancer Res* 47:2 982-2985, 1987.
80. Kummet, T.D. Garewal, H.S. Moon T.E.: Xanthine-containing bronchodilators and pancreatic cancer. *Lancet* 2: 23 1, 1983.
81. Kyle R.A. e Greipp P.R.: Multiple myeloma. Houses and spouses. *Cancer* 51: 735-739, 1983.
82. Lam K.C., Yu M.C., Leung J.W.C., Hederson B.E.: Hepatitis B virus and cigarette smoking: Risk factors for hepatocellular carcinoma in Hong Kong. *Cancer Res* 42: 5246-5248, 1982.
83. La Vecchia C.: Patterns of cigarette smoking and trends in lung cancer mortality in Italy. *J Epidemiol Community Health* 39: 157, 1985a.
84. La Vecchia C.: The epidemiology of cervical neoplasia. *Biomed Pharmacother* 39: 426-433, 1985b.
85. La Vecchia C.: Smoking in Italy, 1949-1983. *Prey Med* 15: 274,1986.
86. La Vecchia C., Bruzzi P., Boyle P. : Some further consideration the role of oral contraceptives in breast carcinogenesis. *Tumori* 76: 220-224, 1990a.
87. La Vecchia C. e Decarli, A.: Correlations between cancer mortality rates from various Italian regions. *Tumori* 71: 441-448, 1985.
88. La Vecchia C. e Decarli A. : Quante morti per tumori si possono prevenire in Italia. *Practitioner (Edizione Italiana)* 100: 111-122, 1987.
89. La Vecchia C. e Decarli A.: Decline in childhood cancer mortality in Italy, 1955-80. *Oncology* 45:93-97,1988.
90. La Vecchia C., Decarli A., Cislighi C.: Changes in breast cancer mortality in Italy. *Eur J Cancer Clin Oncol* 24: 275-276, 1988a.
91. La Vecchia C., Decarli A., Fasoli M., Gentile A.: Nutrition and diet in the etiology of endometrial cancer. *Cancer* 57: 1248-1253, 1986a.
92. La Vecchia C., Decarli A., Franceschi S., Gentile A., Negri E., Parazzini F.: Dietary factors and the risk of breast cancer. *Nutr Cancer* 10: 205-214, 1987a.
93. La Vecchia C., Decarli A., Negri E., Franceschi S., Parazzini F: Alcool e tumori in Italia. *Federazione Medica XLIII* 2: 153-155, 1990b.
94. La Vecchia C., Decarli A., Negri E., Parazzini F.: Epidemiological aspects of diet and cancer: A summary review of case-control studies from Northern Italy. *Oncology* 45: 364-370, 1988b.
95. La Vecchia C., Decarli A., Parazzini F., Gentile A, Liberati C., Franceschi S.: Non-contraceptive oestrogens and the risk of breast cancer in women. *Int J Cancer* 38: 853-858, 1986b.
96. La Vecchia C., Decarli A., Parazzini F. et al.: General epidemiology of breast cancer in northern Italy. *Int J Epidemiol* 16: 347-355, 1987b.
97. La Vecchia C., Decarli A., Tognoni G. et al.: Oral contraceptives and cancer of the breast and of the female genital tract. Interim results from a case-control study. *Br J Cancer* 54: 311-317, 1986c.
98. La Vecchia C., Ferraroni M., Negri E., Pagano R., Franceschi S., Parazzini F.: Fumo di tabacco e tumori in Italia. *Federazione Medica XLIII* 3:188-191,1990c.
99. La Vecchia C., Franceschi S., Decarli A. et al.: Dietary vitamin A and the risk of invasive cervical cancer. *Intl Cancer* 34: 319-322, 1984a.
100. La Vecchia C., Franceschi S., Decarli A. et al.: "Pap" smear and the risk of cervical neoplasia: Quantitative estimates from a case-control study. *Lancet* 2: 779-782, 1984b.
101. La Vecchia C., Franceschi S., Decarli A., Gallus G., Tognoni G. : Risk factors for endometrial cancer at different ages. *INCI* 73: 667-671, 1984c.
102. La Vecchia, C. Franceschi, S. Decarli, A. et al.: Cigarette smoking and the risk of cervical neoplasia. *Am J Epidemiol* 123: 22-29, 1986d.

103. La Vecchia C., Francesch S., Gallus et al.: Oestrogens and obesity as risk factors for endometrial cancer in Italy. *Int J Epidemiol* 11: 120-126, 1982.
104. La Vecchia C., Franceschi S., Tognoni G., Decarli A.: Age at first birth and risk of epithelial ovarian cancer. *JNCI* 74: 1362-1363, 1985.
105. La Vecchia C., Gutzwiller F., Wietlisbach V.: Sociocultural influences on smoking habits in Switzerland. *Intl Epidemiol* 16: 624-626, 1987c.
106. La Vecchia C., Harris RE., Wynder E.L.: Comparative epidemiology of cancer between the United States and Italy. *Cancer Res* 48: 7285-7293, 1988c.
107. La Vecchia C., Liati P., Decarli A., Negri E., Franceschi S.: Coffee consumption and risk of pancreatic cancer. *Int J Cancer* 40: 309-3313, 1987d.
108. La Vecchia C., Negri E., D'Avanzo B., Franceschi S., Boyle P.: Dairy products and the risk of prostatic cancer. *Oncology*, 1991, in press.
109. La Vecchia C., Negri E., D'Avanzo B., Franceschi S.: Occupation and lymphoid neoplasms. *Br I Cancer* 60: 385-388, 1989a.
110. La Vecchia C., Negri E., Decarli A., D'Avanzo B., Franceschi S.: A case-control study of diet and gastric cancer in Northern Italy. *Int J Cancer* 40: 484-489, 1987e.
111. La Vecchia C., Negri E., Decarli A., D'Avanzo B., Franceschi S.: Risk factors for heparocellular carcinoma in Northern Italy. *Int J Cancer* 42: 872-876, 1988d.
112. La Vecchia C., Negri E., Decarli A., Fasoli M., Cislighi C.: Cancer mortality in Italy: An overview of age-specific and age-standardised trends from 1955 to 1984. *Tumori*, 76: 87-166, 1990d.
113. La Vecchia C., Negri E., Decarli A. et al.: A case-control study of diet and coin-rectal cancer in Northern Italy. *Int J Cancer* 41: 492-498, 1988e.
114. La Vecchia C., Negri E., Parazzini F.: Oral contraceptives and primary liver cancer. *Bri Cancer* 59: 460-461, 1989b.
115. La Vecchia C. Negri E., Parazzini F., Marubini E., Trichopolous D.: Diet and cancer risk in Northern Italy: An overview from various case-control studies. *Tumori* 76: 306-310, 1990e.
116. La Vecchia C. e Pampallona S.: Age at first birth, dietary practices and breast cancer mortality in various Italian regions. *Oncology* 43: 1-6, 1986.
117. Lee J.A.H.: Melanoma and exposure to sunlight. *Epidemiol Rev* 4: 110-136, 1982.
118. Lee, J.A.H. Petersen, G.R. Stevens, R.G. Vesanen, K.: The influence of age, year of birth, and date of mortality from malignant melanoma in the populations of England and Wales, Canada, and the white population of the United States. *Am J Epidemiol* 110:734-739,1979.
119. Levi, F. e La Vecchia, C.: Trends in multiple myeloma. *Intl Cancer* 46:755-756 1990.
120. Levi, F. La Vecchia, C. Te, V-C. Mezzanotte, G.: Descriptive epidemiology of skin cancer in the Swiss Canton of Vaud. *Int J Cancer* 42:811-816,1988.
121. Levi, F. Maisonneuve, P. Filiberti, R. La Vecchia, C. Boyle, P.: Cancer incidence and mortality in Europe. *Sozial- und Praventivmedizin* 34:(suppl.2) S 1-S84,1989.
122. Lew, E.A. e Garfinkel, L.: Variations in mortality by weight among 750,000 men and women. *J Chron Dis* 32: 563-576, 1979.
123. Lingao, A.L. Domingo, E.O. Nishioka, K.: Hepatitis B virus profile of hepatocellular carcinoma in the Philippines. *Cancer* 48: 1590-1595, 1981.
124. Linos A., Kyle R.A., O'Fallon W.M., Kurland, L.T.: Incidence and secular trend of multiple myeloma in Olmsted County, Minnesota: 1965-77. *JNCI* 66: 17-20, 1981.
125. Linsell C.A. e Peers F.G.: Field studies on liver cell cancer. In: Hiatt H.H, Watson J.D., Winsten J.A. eds. *Origins of Human Cancer*, Book A. Cold Spring Harbor, Cold Spring Harbor Laboratory, 1977; 549-556.
126. Liu K., Stamler J., Moss D., Garside D., Persky V., Soltero I.: Dietary cholesterol, fat, and fibre, and colon-cancer mortality. An analysis of international data. *Lancet*, 2: 782-785, 1979.
127. Logan W.P.D.: Cancer mortality by occupation and social class. 1851-1971. *IARC Scientific Publications* no. 36. *Studies on Medical and Population Subjects* no. 44, 1982.
128. MacMahon B., Cole P, Lin T.M. et al.: Age at first birth and breast cancer risk. *Bull WHO* 43: 209-221, 1970.

129. MacMahon B., Yen S., Tricopoulos D., Warren K., Nardi G.: Coffee and cancer of the pancreas. *N Engl Med* 304: 630-633, 1981.
130. Manousos O., Day N.E., Trichopoulos D., Gerovassilis F., Tzonou A., Polychronopoulou A., Diet and colorectal cancer: A case-control study in Greece. *Intl Cancer* 32: 1-5, 1983.
131. Marshall J.R., Graham S., Byers T., Swanson M., Brasure I.: Diet and smoking in the epidemiology of cancer of the cervix. *J Natl Cancer Inst* 70: 847-851, 1983.
132. Matanoski G.M., e Elliott E.A.: Bladder cancer epidemiology. *Epidemiol Rev* 3: 203-229, 1981.
133. McGovern V.J.: Epidemiological aspects of melanoma: A review. *Pathology* 9: 233-241, 1977.
134. McTiernan AM., Weiss N.S., Daling IR.: Incidence of thyroid cancer in women in relation to previous exposure to radiation therapy and history of thyroid disease. *JNCI* 73: 575-581, 1984a.
135. McTiernan AM., Weiss N.S., Daling JR.: Incidence of thyroid cancer in women in relation to reproductive and hormonal factors. *Am J Epidemiol* 120: 423-435, 1984b.
136. Mettlin C., Seleoskas S., Natarajan N., Huben R.: Beta-carotene and animal fats and their relationship to prostate cancer risk. A case-control study. *Cancer*, 53: 817-821, 1986.
137. Mezzanotte G., Cislighi C., Decarli A., La Vecchia C.: Cancer mortality in broad Italian geographical areas, 1975-1977. *Tumori*, 72: 145-152, 1986.
138. Miller A.B., Howe G.R., Jam M., Craib K.J.P., Harrison L.: Food items and food groups as risk factors in a case-control study of diet and colon-rectal cancer. *Int J Cancer* 32: 155-161, 1983.
139. Miller AB., Tartter P.I., Papatestas A.E., Slater G., Aufses, A.H., Jr.: Serum cholesterol and human colon cancer. *JNCI* 67: 297-300, 1981.
140. Miller R.W., e McKay F.W.: Decline in US childhood cancer mortality. *JAMA* 251: 1567-1570, 1984.
141. Modan B., Lubin F., Barel V., Greenberg R.A., Modan M., Graham S.: The role of starches in the etiology of gastric cancer. *Cancer* 34: 2087-2092, 1974.
142. Moolgavkar S.H. e Stevens R.G.: Smoking and cancer of bladder and pancreas: Risks and temporal trends. *JNCI* 67: 15-23, 1981.
143. Morrison A.S. e Cole P. (1982): Urinary tract. In: Scottenfeld, D. Fraumeni, J.F. (eds.) *Cancer Epidemiology and Prevention*, pp. 925-937, Saunders, Philadelphia.
144. Muir C., Waterhouse J., Mack T., Powell J., Whelan S.: *Cancer Incidence in Five Continents*, vol. V. Lyon, International Agency for Research on Cancer, 1987 (IARC Scientific Publication, no. 88.).
145. Negri E., Pagano R., Decarli A., La Vecchia C.: Body weight and the prevalence of chronic diseases. *J Epidemiol Community Health* 42: 24-29, 1988.
146. Nisker J.A., Hummond G.L., Davidson B.J., Frumar A.M., Takaki N.K., Judd H.L. et al.: Serum sex hormone-binding globulin capacity and the percentage of free estradiol in post-menopausal women with and without endometrial carcinoma. A new biochemical basis for the association between obesity and endometrial carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 138: 637-642, 1980.
147. Nomura A., Stemmermann G.N., Heilbrun L.K.: Coffee and pancreatic cancer. *Lancet* 2: 415, 1981.
148. Nomura A., Stemmermann G.N., Wasnich R.D.: Presence of hepatitis B surface antigen before primary hepatocellular carcinoma. *JAMA* 247: 2247-2249, 1982.
149. Nuti M., Ferrar M.J.D., Franco E., Taliani G., De Bac C.: Seroepidemiology of infection with hepatitis A virus and hepatitis B virus in the Seychelles. *Am J Epidemiol* 116: 161-167, 1982.
150. Ohnishi K., Iida S., Iwama S. et al.: The effect of chronic habitual alcohol intake on the development of liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma: Relation to hepatitis B surface antigen carriage. *Cancer* 49: 672-677, 1982.

151. Parker L.N., Belsky J.L., Yamamoto T. et al.: Thyroid carcinoma after exposure to atomic radiation. A continuing survey of a fixed population, Hiroshima and Nagasaki, 1958-1971. *Ann Intern Med* 80: 600-604, 1974.
152. Peto R. : Epidemiology, multistage models, and short-term mutagenicity tests, in: Hiatt, H.H., Watson J.D., Winsten J.A., eds. *Origins of Human Cancer, Book C*, Cold Spring Harbor, Cold Spring Harbor Laboratory, 1977; pp. 1403-1428.
153. Peto R.: The marked difference between carotenoids and retinoids: Methodological implications for biochemical epidemiology. *Cancer Surv* 2: 327-340, 1983.
154. Peto R., Doll R., Buckley J.D., Sporn MB.: Can dietary beta-carotene materially reduce human cancer rates? *Nature* 290: 201-208, 1981.
155. Pickle LW., Greene M.H., Ziegler R.G. et al.: Colorectal cancer in rural Nebraska. *Cancer Res* 44: 363-396, 1984.
156. Pike M.C., Krailo M.D., Henderson BE. et al.: Hormonal risk factors, breast tissue age and the age-incidence of breast cancer. *Nature* 303: 767-770, 1983.
157. Potter J.D., e McMicheal A.J.: Large bowel cancer in women in relation to reproductive and hormonal factors: A case-control study. *JNCI* 71: 703-709, 1983.
158. Prentice R.L. e Thomas D.B.: On the epidemiology of oral contraceptives and disease. *Adv Cancer Res* 49: 285-401, 1987.
158. Romney S.L., Palan P.R., Dutttagupta C. et al.: Retinoids and the prevention of cervical dysplasias. *Am J Obstet Gynecol* 141: 890-894, 1981.
159. Rooks, J.B. Ory, H.W. Ishak, K.G. et al.: Epidemiology of hepatocellular adenoma. The role of oral contraceptive use. *JAMA* 242: 644-648, 1979.
160. Rossi M., Ancona E., Mastrangelo G. et al.: Rilievi epidemiologici sul cancro esofageo nella Regione Veneto. *Minerva Medica* 73: 1531-1540, 1982.
161. Rubino G., e Coscia G.C.: I tumori professionali del tratto urinario. *Il Cancro* 3: 151-159 1973.
162. Sasson J.M., Haley N.J., Hoffmann D., Wynder E.L., Hellemberg D., Nilsson S.: Cigarette smoking and neoplasia of the uterine cervix: Smoke constituents in cervical mucus. *N Engl J Med* 312: 315-3 16, 1985.
163. Schafer L.W., Larson D.E., Melton, L.J., III Higgins J.A., Listrup D.M.: The risk of gastric carcinoma after surgical treatment for benign ulcer disease. A population-based study in Olmsted County, Minnesota. *N Engl J Med* 309: 1210-1203, 1983.
164. Schottenfeld D.: Epidemiology of cancer of the esophagus. *Seminars Oncol* 11: 92-100, 1984.
165. Schreiber W.M., Kato H., Robertson J.D.: Primary carcinoma of the liver in Hiroshima and Nagasaki, Japan. *Cancer* 26: 69-75, 1970.
166. Shapiro S., Kaufman D.W., Slone D. et al.: Recent and past use of conjugated estrogens in relation to edencarcinoma of the endometrium. *N Engl J Med* 303: 485-489, 1980.
167. Sitteri P.K.: Steroid hormones and endometrial cancer. *Cancer Res* 38: 4360-4366, 1978.
168. Skegg D.C.G., Corwin PA., Paul C., Doll R.: Importance of the male factor in cancer of the cervix. *Lancet*, ii: 581-583, 1982.
169. Snowdon DA., Philips R.L., Choi W.: Diet, obesity, and risk of fatal prostate cancer. *Am J Epidemiol* 120: 244-250, 1984.
170. Stemhagen A., Slade J., Altman R., Bill J.: Occupational risk factors and liver cancer. A retrospective case-control study of primary liver cancer in New Jersey. *Am I Epidemiol* 117: 443-454, 1983.
171. Stemmermann G.N, Nomura A.M.Y., Heilbrun L.K., Pollack ES., Kagan A.: Serum cholesterol and human colon cancer incidence in Hawaiian Japanese men. *JNCI* 67: 1179-1182, 1981.
172. Swerdlow A.i.: Incidence of malignant melanoma of the skin in England and Wales and its relationship to sunshine. *Br Med J* 2: 1324-1327, 1979.
173. Tabor E., Garety R.J., Vagel C.L. et al.: Hepatitis B virus infection and primary hepatoceelular carcinoma. *JNCI* 58: 1197-1200, 1977.

174. Talamini R., La Vecchia C., Decarli A. et al. Social factors, diet and breast cancer in a northern Italian population. *Br J Cancer* 49: 723-729, 1984.
175. Talamini R., La Vecchia C., Decarli A. et al.: Nutrition, social factors and prostatic cancer in a Northern Italian population. *Br J Cancer* 53: 817-821, 1986.
176. Talamini R., La Vecchia C., Franceschi S. et al.: Reproductive and hormonal factors and breast cancer in a northern Italian population. *Intl Epidemiol* 14: 70-74, 1985.
177. Trevathan E., Layde P., Webster L.A., Adams J.B., Benigno B.B., Ory H.: Cigarette smoking and dysplasia and carcinoma in situ of the uterine cervix. *IAMA* 250: 499-502, 1983.
178. Trichopoulos D., MacMahon B., Sparros L., Merikas G.: Smoking and hepatitis B-negative primary hepatocellular carcinoma. *JNCI* 65: 11-114, 1980.
179. Trichopoulos D., Tabor E., Gerety R.J. et al.: Hepatitis B and primary hepatocellular carcinoma in a European population. *Lancet* 2: 1217-1219, 1978.
180. Trichopoulos D., Kalandidi A., Sparros L.: Lung cancer and passive smoking: conclusion of Greek study. *Lancet* 2: 667-678, 1983.
181. Trichopoulos D., Kalandidi A., Sparros L., MacMahon B.: Lung cancer and passive smoking. *Int J Cancer* 27: 1-4, 1981.
182. Turesson I., Zettervall O., Cuzick J., Waldenstrom J.G., Velez R.: Comparison of trends in the incidence of multiple myeloma in Malmo, Sweden, and other countries, 1950-1979.
183. Tuyns A.J.: Oesophageal cancer in non-smoking drinkers and in non-drinking smokers. *Int J Cancer* 32: 443-44, 1983.
184. Tuyns, A.J., Esteve J.: Pipe, commercial and hand-rolled cigarette smoking in oesophageal cancer. *Int J Epidemiol* 12: 110-113, 1983.
185. Tuyns A.J., Péquignot G., Abbatucci J.S.: Oesophageal cancer and alcohol consumption; importance of type of beverage. *Int J Cancer* 23: 443-447, 1979.
186. Tuyns A.J., Péquignot G., Gignoux M., Valla A.: Cancers of the digestive tract, alcohol and tobacco. *Int J Cancer* 30: 9-11, 1982.
187. Tuyns A.J., Péquignot G., Jensen O.M.: Le cancer de l'oesophage à Ille-et-Vilaine en fonction des niveaux de consommation d'alcool et de tabac. *Bull Cancer* 64: 45-60, 1977.
188. U.S. Public Health Service: The health consequences of involuntary smoking. A report of the Surgeon General of the Public Health Service, Office of Smoking and Health, Washington, D.C. U.S.G.P.O., 1986.
189. U.S. Public Health Service: The health consequences of smoking: cancer. A report of the Surgeon General of the Public Health Service, Office of Smoking and Health, Washington, D.C.: U.S.G.P.O., 1982.
190. Van Reek J.: Smoking behaviour in the Netherlands and the United Kingdom: 1958-1982. *Rev Epidemiol Sante Publique* 32: 383-390, 1984.
191. Van Rensburg S.: Epidemiologic and dietary evidence for a specific nutritional predisposition to esophageal cancer. *J Nat Cancer Inst* 67: 243-251, 1981.
192. Velez R., Beral V., Cuzick J.: Increasing trends of multiple myeloma mortality in England and Wales; 1950-79: Are the changes real? *JNCI* 69: 387-392, 1982.
193. Venzon D.J., Moolgavkar S.H.: Cohort analysis of malignant melanoma in five countries. *Am J Epidemiol* 119: 62-70, 1984.
194. Vessey M.P., Doll R., Peto R., Johnson B., Wiggins P.: A long-term follow-up study of women using different methods of contraception - an interim report. *J Biosoc Sci* 8: 373-427, 1976.
195. Vineis P., Frea B., Uberti E., Ghisetti V., Terracini B.: Bladder cancer and cigarette smoking in males: A case-control study. *Tumori* 69: 17-22, 1983.
196. Warner K.E.: Possible increases in the underreporting of cigarette consumption. *J Am Stat Assoc* 73: 314-318, 1978.
197. Waterhouse J., Muir C., Shanmugaratnam K., Powell J. (Eds): *Cancer Incidence in Five Continents*. Lyon. IARC, vol. IV, 1982.
198. Weiss N.S., Daling J.R., Chow, W.H.: Incidence of cancer of the large bowel in women in relation to reproductive and hormonal factors. *JNCI* 67: 57-60, 1981.

199. WHO. Prevention of liver cancer. WHO Technical Report n. 691, 1983.
200. Woodruff ID.: The pathogenesis of ovarian neoplasia. *John Hopkins Med J* 144: 117-120, 1979.
201. Wright N.H., Vessey M.P., Kenward B., McPherson K., Doll R.: Neoplasia and dysplasia of the cervix uteri and contraception: A possible protective effect of the diaphragm. *Br J Cancer* 38: 273-279, 1978.
202. Wynder E.L.: An epidemiological of evaluation of the causes of cancer of the pancreas. *Cancer Res* 35: 2228-2233, 1975.
203. Wynder E.L., Dodo H., Barber H.R.K.: Epidemiology of cancer of the ovary. *Cancer* 23: 352-370, 1969.
204. Wynder E.L., Hall N.E.L., Polansky M.: Epidemiology of coffee and pancreatic cancer. *Cancer Res* 43: 3900-3906, 1983.
205. Xu Z., Su D-L.: *Schistosoma japonicum* and colorectal cancer: An epidemiological study in the people's republic of China. *IntlCancer* 34: 315-318, 1984.
206. Yu M.C., Mack T., Hanisch R., Peters R.L., Henderson B.E., Pike M.C.: Hepatitis, alcohol consumption, cigarette smoking, and hepatocellular carcinoma in Los Angeles. *Cancer Res* 43: 6077-6079, 1983.
207. Zaridze D.G. e Boyle P.: Cancer of the prostate: Epidemiology and aetiology. *Br J Urol.* 59: 493-502, 1987.
208. Zurlo M.G., Rossi M.R., Marchi A., Pastore G., Ugazio G.A., Masera G.: Epidemiologia descrittiva delle leucemie dei bambini in eth U-9 anni residenti in regione Lombardia 1974-78. *Hematologica*, 1984.

Indice

Istruzione per gli Autori	pag 2
L'epidemiologia delle neoplasie del collo dell'utero	» 3
I dati di mortalità	» 3
I determinanti del carcinoma del collo dell'utero.....	» 5
Il carcinoma dell'endometrio	» 10
I tumori dell'ovaio	» 14
Epidemiologia descrittiva:incidenza e mortalità	» 14
Studi eziologici	» 16
Il carcinoma della prostata.....	» 18
Incidenza e mortalità per carcinoma della prostata.....	» 19
Le cause del carcinoma della prostata	» 25
Il carcinoma della vescica.....	» 28
Il modello di carcinogenesivescicale da esposizione occupazionale ad amine aromatiche.....	» 33
Implicazioni dei modelli di carcinogenesi	» 34
L'epidemiologia del carcinoma della tiroide	» 37
Le cause del carcinoma della tiroide.....	» 38
Il mieloma multiplo	» 40
I dati di incidenza e mortalità per mieloma multiplo	» 42
Le cause di mieloma multiplo	» 44
Le neoplasie infantili	» 46
Andamenti temporali nella mortalità per tumori	» 46
Stime dell'impatto delle nuove terapie sulla mortalità per tumori in Italia	» 51
Bibliografia	» 54
Indice	» 63
Volumi pubblicati nella collana Caleidoscopio	» 64
Volumi pubblicati nella collana Caleidoscopio letterario	» 65
Volumi pubblicati nella collana Caleidoscopio (Espanol)	» 66

Caleidoscopio

Italiano

1. Rassu S.: *Principi generali di endocrinologia*. Gennaio '83
2. Rassu S.: *L'ipotalamo endocrino*. Giugno '83
3. Rassu S.: *L'ipofisi*. Dicembre '83
4. Alagna., Masala A.: *La prolattina*. Aprile '84
5. Rassu S.: *Il pancreas endocrino*. Giugno '84
6. Fiorini I., Nardini A.: *Citomegalovirus, Herpes virus, Rubella virus (in gravidanza)*. Luglio '84.
7. Rassu S.: *L'obesita'*. Settembre '84
8. Franceschetti F., Ferraretti A.P, Bolelli G.F., Bulletti C.: *Aspetti morfofunzionali del - l'ovaio*. Novembre '84.
9. Kubasik N.P.: *Il dosaggio radioimmunologico (1)*. Dicembre '84.
10. Kubasik N.P.: *Il dosaggio radioimmunologico (2) parte prima*. Gennaio '85.
11. Kubasik N.P.: *Il dosaggio radioimmunologico (2) parte seconda*. Febbraio '85.
12. Kubasik N.P.: *Il dosaggio radioimmunologico (3) parte prima*. Aprile '85.
13. Nacamulli D, Girelli M.E, Zanatta G.P, Busnardo B.: *Il TSH*. Giugno '85.
14. Facchinetti F. e Petraglia F.: *La -endorfina plasmatica e liquorale*. Agosto '85.
15. Baccini C.: *Le droghe d'abuso (1)*. Ottobre '85.
16. Kubasik N.P.: *Il dosaggio radioimmunologico (3) parte seconda*. Dicembre '85.
17. Nuti R.: *Fisiologia della vitamina D: Trattamento dell'osteoporosi post-menopausale*. Febbraio '86
18. Cavallaro E.: *Ipnosi: una introduzione psicofisiologica*. Marzo '86.
19. Fanetti G.: *AIDS: trasfusione di sangue emoderivati ed emocomponenti*. Maggio '86.
20. Fiorini I., Nardini A.: *Toxoplasmosi, immunologia e clinica*. Luglio '86.
21. Limone P.: *Il feocromocitoma*. Settembre '86.
22. Bulletti C., Filicori M., Bolelli G.F., Flamigni C.: *Il Testicolo. Aspetti morfofunzionali e clinici*. Novembre '86.
23. Bolcato A.: *Allergia*. Gennaio '87.
24. Kubasik N.P.: *Il dosaggio enzimoimmunologico e fluorimmunologico*. Febbraio '87.
25. Carani C.: *Patologie sessuali endocrino-metaboliche*. Marzo '87.
26. Sanna M., Carcassi R., Rassu S.: *Le banche dati in medicina*. Maggio '87.
27. Bulletti C., Filicori M., Bolelli G.F., Jasonni V.M., Flamigni C.: *L'amenorrea*. Giugno '87.
28. Zilli A., Pagni E., Piazza M.: *Il paziente terminale*. Luglio '87.
29. Pisani E., Montanari E., Patelli E., Trinchieri A., Mandressi A.: *Patologie prostatiche*. Settembre '87.
30. Cingolani M.: *Manuale di ematologia e citologia ematologica*. Novembre '87.

31. Kubasik N.P.: *Ibridomi ed anticorpi monoclonali*. Gennaio '88.
32. Andreoli C., Costa A., Di Maggio C.: *Diagnostica del carcinoma mammario*. Febbraio '88.
33. Jannini E.A., Moretti C., Fabbri A., Gnessi L., Isidori A.: *Neuroendocrinologia dello stress*. Marzo '88.
34. Guastella G., Cefalù E., Carmina M.: *La fecondazione in vitro*. Maggio '88.
35. Runello F., Garofalo M.R., Sicurella C., Filetti S., Vigneri R.: *Il gozzo nodulare*. Giugno '88.
36. Baccini C.: *Le droghe d'abuso (2)*. Luglio '88.
37. Piantino P., Pecchio F.: *Markers tumorali in gastroenterologia*. Novembre '88.
38. Biddau P.F., Fiori G.M., Murgia G.: *Le leucemie acute infantili*. Gennaio '89.
39. Sommariva D., Branchi A.: *Le dislipidemie*. Febbraio '89.
40. Butturini U., Butturini A.: *Aspetti medici delle radiazioni*. Marzo '89.
41. Caffero F., Gipponi M., Paganuzzi M.: *Diagnostica delle neoplasie colo-rettali*. Aprile '89.
42. Palleschi G.: *Biosensori in Medicina*. Maggio '89.
43. Franciotta D.M., Melzi D'Eril G.V. e Martino G.V.: *HTLV-I*. Giugno '89.
44. Fanetti G.: *Emostasi: fisiopatologia e diagnostica*. Luglio '89.
45. Contu L., Arras M.: *Le popolazioni e le sottopopolazioni linfocitarie*. Settembre '89.
46. Santini G.F., De Paoli P., Basaglia G.: *Immunologia dell'occhio*. Ottobre '89.
47. Gargani G., Signorini L.F., Mandler F., Genchi C., Rigoli E., Faggi E.: *Infezioni opportunistiche in corso di AIDS*. Gennaio '90.
48. Banfi G., Casari E., Murone M., Bonini P.: *La coriagonadotropina umana*. Febbraio '90.
49. Pozzilli P., Buzzetti R., Procaccini E., Signore E.: *L'immunologia del diabete mellito*. Marzo '90.
50. Cappi F.: *La trasfusione di sangue: terapia a rischio*. Aprile '90.
51. Tortoli E., Simonetti M.T.: *I micobatteri*. Maggio '90.
52. Montecucco C.M., Caporali R., De Gennaro F.: *Anticorpi antinucleo*. Giugno '90.
53. Manni C., Magalini S.I. e Proietti R.: *Le macchine in terapia intensiva*. Luglio '90.
54. Goracci E., Goracci G.: *Gli allergo-acari*. Agosto '90.
55. Rizzetto M.: *L'epatite non A non B (tipo C)*. Settembre '90.
56. Filice G., Orsolini P., Soldini L., Razzini E. e Gulminetti R.: *Infezione da HIV-1: patogenesi ed allestimento di modelli animali*. Ottobre '90.
57. La Vecchia C. *Epidemiologia e prevenzione del cancro (I)*. Gennaio '91.
58. La Vecchia C. *Epidemiologia e prevenzione del cancro (II)*. Febbraio '91.

Caleidoscopio
Rivista mensile di Medicina
anno 9, numero 58

Direttore Responsabile

Sergio Rassu
Via Pietro Nenni, 6
07100 Sassari
Tel.-Fax 079 270464
Tel. mobile 0338 2202502
E-mail: rassu@ssnet.it

Responsabile Commerciale

Alessandra Pater

EDITORE

Consulenti di Redazione

Giancarlo Mazzocchi ed
Angelo Maggio

Segretaria di Direzione

Carmela Tiberti

Servizio Abbonamenti

Fina Grandepieno
Flavio Damarciasi

Via Rio Torbido, 40

16165 Genova (Italy)

Tel. (010) 83401 Numero Verde 800 801005 (senza prefisso);

Telefax (010) 803498- 809070.

Internet URL:<http://medicalsistemas.editoria.com> e <http://www.medicalsistemas.it>

La Medical Systems pubblica anche le seguenti riviste: Journal of Clinical Ligand Assay, Guida Pratica Immulite[®], Kaleidoscopio, Kaleidoscope, Caleidoscopio letterario, Pandora, Journal of Preventive Medicine and Hygiene, Tribuna Biologica e Medica.

Stampa

Tipolitografia ATA

16143 Genova - Via G. Torti, 32 c.r.

Tel. (010) 513120 - Fax (010) 503320

Registrazione Tribunale di Sassari n. 189 del 6/11/1984

Iscrizione al Registro Nazionale della Stampa n° 2661 del 2 Settembre 1989

Finito di stampare: Febbraio 1991

Sped. in Abb. Post. 45%

Pubblicazione protetta a norma di legge dall'Ufficio proprietà letteraria, artistica e scientifica della Presidenza del Consiglio dei Ministri, dedicata all'aggiornamento professionale continuo e riservata ai medici.

Caleidoscopio viene anche letto e rilanciato da:

"L'ECO DELLA STAMPA"

Via Compagnoni, 28 - Milano