

CONSUMO MODERATO DI BEVANDE ALCOLICHE E RISCHIO DI CANCRO*

Francesco Orlandi

Gastroenterologia, Università di Ancona; Vino e Salute,
Corso di Laurea Specialistica di Scienze Viticole ed Enologiche, Università di Torino, TO,
I.

e-mail: f.orlandi@fastnet.it

Parole chiave: alcol, cancro, rilevanza clinica.

Key words: alcohol, cancer, clinic relevance

1. PREMESSE

L'Institut National du Cancer, che presiede la ricerca e l'informazione oncologica in Francia, nel novembre 2007 ha pubblicato un rapporto sul rischio di cancro associato all'uso di bevande alcoliche, e nel 2009 l'ente ha diffuso un opuscolo destinato agli operatori sanitari francesi sulla prevenzione del cancro (Ancellin *et al.*, 2009). In tali documenti è stato indicato un aumento del rischio di cancro a partire dal primo bicchiere. La valutazione è stata ripresa largamente dai mezzi d'informazione. Nel luglio 2009 l'Haut Conseil de la Santé Publique, massimo organo tecnico del Ministère de la Santé et des Sports (2009), ha emesso un avviso nel quale si precisa che i dati analizzati nel rapporto non erano in realtà sufficienti per valutare gli effetti del consumo moderato di bevande alcoliche, e che le raccomandazioni destinate alla popolazione generale non possono essere comunque basate su analisi concernenti il rischio di una singola malattia. Un così netto contrasto di opinione tra autorevoli organismi collegiali mette in discussione i criteri di giudizio delle linee-guida sanitarie, ed apre una riflessione sul tema.

Non ci sono incertezze per il consumo pesante di alcol: i suoi danni alla salute umana, dall'aumento del rischio di cancro in giù, sono evidenze consolidate nel pensiero medico. È sul consumo moderato che si concentra l'interesse.

Ricordiamo che le ricerche su modelli di laboratorio ed i dati epidemiologici o clinici retrospettivi, a partire dalle elaborazioni ISTAT fino agli studi caso-controllo, forniscono evidenze indirette di un rapporto causa-effetto. Sono dati preziosi, spesso necessari per formulare ipotesi da verificare in studi prospettici. La loro utilizzazione come evidenze dirette espone invece ad un alto rischio di disinformazione e di sperpero di risorse.

Gli studi prospettici producono il nucleo insostituibile delle conoscenze sull'uomo. L'influenza dell'alimentazione sullo stato di salute è apprezzabile su vaste popolazioni osservate per lunghi periodi di tempo e ciò privilegia gli studi osservazionali di "coorte", basati appunto sul controllo prospettico di popolazioni ben definite. I trial clinici randomizzati trovano migliore applicazione nella valutazione in tempi più brevi di eventi intermedi, ad esempio la modificazione di un test ematologico indicatore di rischio. Il

* QUAD. VITIC. ENOL. UNIV. TORINO, 31, 2009-2010

risultato di uno studio che è stato esplicitamente disegnato per ottenere una data informazione ha un valore maggiore di un dato ricercato *a posteriori* in uno studio concepito per altre finalità. L'affidabilità dei dati sulle abitudini nutrizionali è inferiore a quella riguardante l'assunzione di un farmaco.

Le linee-guida e le raccomandazioni sanitarie, intergovernative o ministeriali o da società mediche, si basano su un complesso sistema di evidenze selezionate e di opinioni di esperti. In un recente rapporto australiano su alcol e cancro, ad esempio, solo il 5 % degli articoli comparsi nella letteratura internazionale è stato ammesso all'analisi; il 95 % degli studi è stato escluso perché non era conforme ai criteri di selezione (Lewis *et al.*, 2008). Accanto ai rischi della selezione occorre considerare i requisiti di validità, di affidabilità, di riproducibilità, ed il grado di applicabilità e flessibilità necessarie a livello della medicina pratica. Migliaia di linee-guida sono state prodotte e diversi documenti sono stati criticati o sono restati inapplicati. Per la loro natura di mescolanza tra evidenze ed opinioni questi documenti non vanno considerati infallibili e, soprattutto, essi non sostituiscono il giudizio clinico per il singolo assistito (<http://www.guideline.gov>; Steinbrook, 2007).

Più di 1.100.000 colloqui tra medico di fiducia e assistito avvengono ogni giorno in Italia (ISTAT, 2007). Attraverso questo tipo di interazione passa la massima parte dell'informazione sanitaria. Il medico ha il dovere primario di dare un consiglio appropriato alla singola persona e alla singola situazione. È un criterio individuale ovviamente più articolato di qualsiasi *statement* calibrato per una popolazione generale. Il medico che si attiene ad una costante ripetizione passiva delle linee-guida fugge dalle proprie responsabilità e tradisce il dovere di salvaguardare lo specifico stato di salute di chi gli si affida.

A valle di queste premesse generali vanno qui ricordati due aspetti della biologia del cancro.

Il primo aspetto è l'infiammazione associata localmente alla neoplasia. È considerata come un'infiammazione "sregolata", con produzione anomala di composti pro-infiammatori (citochine, chemochine, cicloossigenasi COX2, prostaglandine, ROS *reactive oxygen species*, microRNA specifici) e con la formazione di un microambiente che favorisce nascita e sviluppo del tumore. Fumo ed obesità aumentano il rischio di cancro anche per questa via ed ogni azione di contrasto all'infiammazione può potenzialmente ostacolare lo sviluppo del tumore (Aggarwal *et al.*, 2009b). Ciò evoca l'effetto antiinfiammatorio dell'alcol a basse concentrazioni e dei fenoli del vino nell'aterosclerosi. Alcol e fenoli contrastano in modo combinato le ROS, i radicali liberi e la COX2, lo stress ossidativo postprandiale, l'adesione dei leucociti alla parete dell'endotelio vascolare e la sua permeabilità, la migrazione delle cellule muscolari lisce per la formazione della placca, l'attivazione di citochine e chemochine pro-infiammatorie ed altri momenti del processo flogistico cronico. Infiammazione e cancro evocano altresì l'azione di contrasto, da parte sia del succo d'uva sia del vino, all'infezione gastrica da *Helicobacter pylori*, microorganismo cancerogeno che si sviluppa nella mucosa dello stomaco ed induce nell'uomo una gastrite cronica associata a linfomi MALT (Biagi *et al.*, 2009; Martini *et al.*, 2009; Chao, Hellmich, 2010).

Il secondo aspetto è la formazione di nuovi vasi (angiogenesi), fenomeno cruciale per l'afflusso dei nutrienti alle cellule tumorali in rapida moltiplicazione. L'angiogenesi riceve

pertanto una crescente attenzione della ricerca per la prevenzione e per la stessa terapia del cancro (Fujita *et al.*, 2008; Kerbel, 2008). È da tempo noto che uva e resveratrolo inibiscono l'angiogenesi tumorale, con un meccanismo sempre meglio dettagliato (Belleri *et al.*, 2008). È stata anche osservata l'inibizione, da parte dell'alcol e del vino, del fattore di accrescimento dell'endotelio vascolare, punto chiave dell'angiogenesi (Fiore *et al.*, 2009).

I fenoli alimentari sono considerati micronutrienti di grande interesse nella prevenzione del cancro anche per i loro effetti sull'apoptosi cellulare, aspetto importante della cancerogenesi (Thomasset *et al.*, 2007; D'Archivio *et al.*, 2008; Galluzzo *et al.*, 2009).

2. STILE DI VITA E RISCHIO DI CANCRO

Il cancro è una malattia evitabile: uno su tre casi di tumore è infatti legato a comportamenti correggibili. Il fumo, il sovrappeso, il consumo eccessivo di alcol ed il basso consumo di vegetali sono in testa alla classifica dei comportamenti nocivi (Danaei *et al.*, 2005).

Il fumo provoca attorno al 30 % di tutti i casi di cancro, con incrementi del rischio fino a nove volte per il cancro del polmone e rischi elevati per laringe, faringe, esofago, stomaco e cavo orale (Gandini *et al.*, 2008). Il fumo è il più importante “promotore di cancro”, sostanza cioè che modifica il materiale genetico della cellula. Altri fattori, come l'alcol in dosi elevate, agiscono aumentando l'effetto di composti cancerogeni.

L'attività fisica riduce il rischio di cancro del colon. Quest'associazione è stata osservata costantemente per l'attività occupazionale, con riduzioni tra il 25 ed il 60 % nei vari studi di coorte (World Cancer Research Fund, 2007). Riduzioni tra il 30 ed il 50 % sono state recentemente osservate per l'attività di tipo ricreativo. Vengono invocati il minor tempo di transito intestinale e l'attivazione metabolica connessi all'attività fisica (Rosenberg *et al.*, 2006; Sjødahl *et al.*, 2008; Halle, Schoenberg, 2009; Wei *et al.*, 2009).

La restrizione delle calorie è il più importante messaggio nutrizionale per la riduzione del rischio di cancro. Nei modelli animali sono stati osservati effetti benefici sulla proliferazione cellulare e sull'angiogenesi. Nell'uomo è evidente un maggior rischio di tumori nell'obesità, condizione che si accompagna tra l'altro ad un aumento di composti pro-infiammatori e ad una diminuzione di composti anti-infiammatori (Hursting *et al.*, 2010).

L'aderenza alla dieta mediterranea, che include il consumo moderato di vino, è risultata significativamente associata ad una diminuzione del rischio di cancro in diversi studi di coorte. Evidenze interessanti sono emerse nel quadro dell'European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). In una popolazione greca, il maggior grado di aderenza alla dieta mediterranea è stato proporzionale alla diminuzione del rischio, con un decremento del 12 % dei nuovi casi di cancro per ogni aumento di due punti nella scala dell'aderenza. In questa coorte, il consumo moderato di vino è risultato la componente dietetica di maggior peso nel limitare l'incidenza della malattia (Benetou *et al.*, 2008). In Catalogna, lo studio EPIC ha rilevato una diminuzione del 10 % del rischio di adenocarcinoma dello stomaco per ogni due punti di maggiore aderenza alla dieta mediterranea (Buckland *et al.*, 2010). In uno studio di coorte statunitense, i maschi con la più alta aderenza alla dieta mediterranea hanno mostrato un calo del 26 % del rischio di

adenoma del colon rispetto a quelli con aderenza più bassa; nelle donne è stata osservata una differenza del 18 % (Dixon *et al.*, 2007).

Un altro studio di coorte nel quadro dell'EPIC ha stimato una maggiore attesa di vita (14 anni in più, morti per cancro incluse) nell'aderenza ai quattro comportamenti virtuosi considerati nell'indagine (non fumo, consumo moderato di bevande alcoliche, attività fisica e consumo sostenuto di vegetali) rispetto a coloro che non seguivano alcuno di questi suggerimenti (Khaw *et al.*, 2008). In armonia con questi risultati, una meta-analisi della letteratura ha mostrato una riduzione del 12 % del rischio di cancro per ogni due punti di aderenza alla dieta mediterranea (Sofi *et al.*, 2008) ed una simile è stata stimata anche in una revisione delle indagini caso-controllo (Bosetti *et al.*, 2009).

Su queste basi, molte rassegne raccomandano uno stile di vita basato sul controllo del peso corporeo, un'attività fisica di almeno 30' al giorno per 5 giorni la settimana, una dieta ricca di verdura, frutta e cereali con fibre e scarsa di grassi saturi e di carne, un moderato consumo di bevande alcoliche (Anand *et al.*, 2008; Demark *et al.*, 2008).

Più eterogenei sono i dati su cancro e singoli costituenti della dieta (World Cancer Research Fund, 2007).

I vegetali poveri di amido, la frutta, gli alimenti ricchi di carotenoidi, il salmone ed i crostacei sono stati associati alla riduzione del rischio di cancro di bocca, faringe, laringe ed esofago. Verdura, frutta, cipolla ed aglio sono stati associati ad una minor incidenza del cancro dello stomaco. L'aglio è stato associato anche ad un minor rischio di cancro del colon. Verdura e fibre sono state associate ad una riduzione del rischio di cancro del colon, con risultati peraltro non costanti nei numerosi studi di coorte. Un frequente uso di carne combinato con un limitato uso di verdura, abitudini ambedue antitetiche alla dieta mediterranea, è stato associato a mutazioni favorevoli allo sviluppo del cancro del colon (Naguib *et al.*, 2010). Un minor rischio di cancro polmonare è stato associato al maggior consumo di carotenoidi, frutta ed alimenti ricchi di quercetina. È stato anche osservato un probabile legame tra l'apporto dietetico di selenio ed un minor rischio di cancro della prostata (World Cancer Research Fund, 2007).

Dati sperimentali hanno dimostrato un contrasto all'angiogenesi da parte degli acidi grassi n-3, dei quali è nota l'azione anti-infiammatoria sull'endotelio vascolare, ma i dati epidemiologici non sembrano convincenti (Serini *et al.*, 2009). L'incidenza relativamente bassa di cancro in alcune popolazioni indiane consumatrici di spezie ha attirato l'attenzione su questi prodotti, che hanno attività anti-infiammatorie e di contrasto all'angiogenesi neoplastica (Aggarwal *et al.*, 2009a).

3. USO MODERATO DI BEVANDE ALCOLICHE

Non è facile sintetizzare le evidenze epidemiologiche sull'uso moderato di bevande alcoliche per il rischio di cancro. In alcuni studi viene considerato il solo uso eccessivo, che non fa parte di questa trattazione. In diversi studi la distinzione semplicistica tra "bevitori" e "non bevitori" sfavorisce l'individuazione degli effetti del consumo moderato. In altri studi non è sufficientemente distinta, all'interno delle fasce di consumo limitato, la modalità del bere con una chiara separazione, ad esempio, tra consumo regolare e consumo concentrato nel fine-settimana. Non sono sempre chiare nemmeno l'età d'inizio e la durata

del consumo, tutte voci rilevanti per una valutazione degli effetti sulla salute (Ellison, 2005; Ministère de la Santé et des Sports, 2009). In diversi studi, infine, il dato sul consumo moderato proviene da sottogruppi ricavati *a posteriori* in popolazioni e ricerche disegnate su altri bersagli e la validità del dato non è sempre ben apprezzabile.

3.1. Polimorfismo genetico del metabolismo dell'alcol.

Nei rapporti tra bevande alcoliche e cancro può svolgere un ruolo negativo il polimorfismo genetico degli enzimi che presiedono all'ossidazione dell'alcol e dell'acetaldeide, composto mutageno, e che cambiano la cinetica e la biodisponibilità di tali composti (Druesne-Pecollo *et al.*, 2009).

Molti dati epidemiologici provengono da popolazioni asiatiche, nelle quali il polimorfismo e la conseguente inefficienza metabolica sono nettamente più diffusi. In una popolazione indiana il polimorfismo delle alcol-deidrogenasi è stato associato ad un rischio di carcinoma a cellule squamose del cavo orale quasi triplicato (rischio relativo RR 2,8 rispetto a 1,0 negli astemi; Solomon *et al.*, 2008). Uno studio caso-controllo (basato sul confronto retrospettivo tra coppie simili, un portatore del difetto genetico contro un non portatore) ha mostrato in Taiwan un'elevazione molto spiccata del rischio di cancro a cellule squamose dell'esofago (RR 14,5) nei bevitori, anche se moderati, in presenza di difetti genetici delle alcol-deidrogenasi (Lee *et al.*, 2008). In una coorte cinese l'elevazione del rischio di carcinoma dell'esofago in presenza di polimorfismo genetico è stata osservata nei bevitori pesanti (Hu *et al.*, 2010). Il polimorfismo genetico delle alcol-deidrogenasi e aldeide-deidrogenasi ha influenzato il rischio di cancro dell'esofago anche in popolazioni giapponesi (Yang *et al.*, 2005). In due studi statunitensi il rischio di cancro della mammella è risultato più alto (RR tra 1,4 e 2,3) con l'uso di alcol, anche se moderato, in presenza di polimorfismo genetico delle alcol-deidrogenasi (Terry *et al.*, 2006; Visvanathan *et al.*, 2007).

Al contrario, non è stato osservato un maggior rischio di cancro nel polimorfismo genetico associato a consumo moderato di alcol per il carcinoma della testa e del collo in uno studio caso-controllo giapponese (Hiraki *et al.*, 2007), per il rischio di cancro della mammella in uno studio caso-controllo condotto a New York (Terry *et al.*, 2007), ed in uno studio spagnolo dedicato alle mutazioni K-ras per l'adenocarcinoma duttale del pancreas (Crous-Bou *et al.*, 2009).

3.2. Riduzione del rischio.

Vi è crescente evidenza di una diminuzione nel rischio di cancro del rene (a cellule renali) in associazione con il consumo moderato di bevande alcoliche. È un rischio che diminuisce anche con l'attività fisica e che aumenta nettamente con il fumo (Chow, Devesa, 2008). Una meta-analisi di 12 studi prospettici ha stimato nel 2007 una diminuzione del rischio nei bevitori moderati (RR 0,72 rispetto ad 1,0 negli astemi), ed un netto incremento nei bevitori pesanti (Lee *et al.*, 2007). I dati del registro del cancro canadese hanno confermato queste stime (Hu *et al.*, 2008).

Una netta riduzione del rischio di cancro della tiroide (RR 0,57) in associazione con il consumo moderato di bevande alcoliche è emersa nel Diet and Health Study statunitense

(Meinhold *et al.*, 2009). Anche il Million Women Study, che utilizza il sistema sanitario del Regno Unito, ha rilevato un decremento del 25 % nel rischio per il cancro tiroideo nelle bevitrice moderate. In questa popolazione femminile sono emerse diminuzioni per il rischio di cancro del rene (-12 %), dello stomaco (-7 %) e per il linfoma non-Hodgkin (-13 %) associate all'uso moderato di bevande alcoliche (Allen *et al.*, 2009).

L'uso moderato di bevande alcoliche è associato ad una riduzione (RR 0,73) del rischio di alcuni tipi di leucemia (Gorini *et al.*, 2007), e ad una migliore sopravvivenza dei leucemici (Han *et al.*, 2009).

Il rischio di cancro del polmone è risultato inferiore nei bevitori moderati seguiti in alcuni studi di coorte. In California, è stata osservata una riduzione del 60 % associata all'uso moderato ed abituale di vino rosso (Chao *et al.*, 2008). Anche nel quadro dello studio EPIC è stata rilevata una diminuzione del rischio, accompagnata da un incremento al di sopra di 60 g di alcol al dì (Rohrmann *et al.*, 2006). Uno studio di coorte giapponese ha mostrato una riduzione del rischio associato al consumo fino a 50 g di alcol al dì (Nishino *et al.*, 2006).

Una riduzione nel rischio di cancro del colon è stata evidente nei bevitori moderati (RR 0,8), ed in particolare nei bevitori abituali di uno o due bicchieri di vino al dì (RR 0,6), in uno studio di coorte danese (Park *et al.*, 2009). In un altro studio danese è emerso un minor rischio di cancro dell'esofago e stomaco in associazione all'uso moderato di vino (Grønbaek *et al.* 1998).

Un "effetto J" dell'alcol, cioè la riduzione del rischio di malattia per consumi modesti ed un incremento sopra i 40 grammi al dì, è stato osservato per il carcinoma della testa e del collo nello studio americano Diet and Health, specie nelle donne (Freedman *et al.*, 2007). L'effetto J è emerso anche in uno studio caso-controllo nel Sud della Francia per il rischio di cancro della mammella, con una riduzione del 40 % nelle bevitrice abituali di un bicchiere di vino al dì contro un aumento a dosi superiori (Bessaoud *et al.*, 2008).

Le osservazioni sul cancro del naso e della faringe sono contraddittorie: una riduzione del rischio associata al consumo moderato di bevande alcoliche è stata osservata in 6 di 14 studi di coorte (Chen *et al.*, 2009).

3.3. Rischio non modificato.

Due studi di coorte danesi non hanno evidenziato modificazioni del rischio di cancro dello stomaco (Barstad *et al.*, 2005) o del rischio di cancro del polmone (Prescott *et al.*, 1999) associate al consumo moderato di alcol. In ambedue gli studi è stata osservata una flessione del rischio specifica nei consumatori moderati di vino.

Il rischio di cancro del pancreas non si è modificato in associazione con l'uso di bevande alcoliche in uno studio di coorte tedesco (Rohrmann *et al.*, 2009) ed in uno studio prospettico europeo (Michaud *et al.*, 2010), e non sono emerse modifiche significative nemmeno in un'analisi retrospettiva della letteratura (Tramacere *et al.*, 2010).

Anche il rischio di cancro ovarico non è apparso modificato nel bevitore moderato. Ciò è stato osservato in una revisione di 10 studi di coorte (Genkinger *et al.*, 2006), in uno studio caso-controllo svolto nel Massachusetts (Peterson *et al.*, 2006), ed in una recente rassegna della letteratura (Hjartåker *et al.*, 2010).

Non modificato è risultato il rischio di cancro della prostata in una coorte californiana (Chao *et al.*, 2010), quello del cancro della vescica (Pelucchi, La Vecchia, 2009), e quello del linfoma non-Hodking in una coorte multietnica americana (Erber *et al.*, 2009). Un dato simile è stato raccolto per il cancro laringeo in una coorte del Centro-Est dell'Europa (Hashibe *et al.*, 2007). e per il cancro del seno in uno studio caso-controllo su donne asiatiche negli Stati Uniti (Brown *et al.*, 2010). In uno studio di coorte californiano dedicato alle donne malate di cancro della mammella l'uso moderato di bevande alcoliche è stato associato ad un decorso più favorevole della malattia (Flatt *et al.*, 2010).

3.4. Rischio aumentato.

Diversi studi di coorte hanno mostrato aumenti del rischio di cancro della mammella nell'uso moderato di bevande alcoliche. In uno studio danese l'incremento di rischio è stato evidente sopra i 50 g di alcol al dì (Petri *et al.*, 2004), ed in un'indagine sulle infermiere danesi si è osservato un aumento (RR 2,3) attorno ai 40 g di alcol al dì (Mørch *et al.*, 2007). Un incremento di rischio più modesto (RR 1,35) e con un legame particolare per le forme positive ai recettori ormonali è stato osservato nel Diet and Healthy Study americano (Lew *et al.*, 2009), ed in una popolazione californiana nella quale era prevalente il consumo di vino (Newcomb *et al.*, 2009). I folati della dieta riducono tale aumento di rischio (Linos, Willett, 2007). Tutte queste variazioni di frequenza vanno comunque lette in un quadro complessivo di rischio-beneficio (De Gaetano, 2009; Ellison, 2009).

Anche nel Million Women Study è stato osservato un aumento del rischio di cancro della mammella, con un incremento del 12 % per ogni 10 g di alcol al dì. In questa popolazione sono stati stimati anche aumenti del 44 % per la laringe, del 29 % per il cavo orale e la faringe, del 22 % per l'esofago, del 10 % per il retto (Allen *et al.*, 2009).

Una revisione di 15 studi caso-controllo ha stimato il rischio differenziato tra vino, birra e superalcolici per il cancro del capo e del collo: modesti incrementi sono stati evidenti attorno ai 30 g di alcol al dì nei consumatori di birra e superalcolici, ed attorno ai 60 g per i consumatori di vino (Purdue *et al.*, 2009). Altre revisioni della letteratura hanno stimato incrementi del rischio per il cancro del colon (Thygesen *et al.*, 2008), del tratto superiore aero-digestivo e dell'esofago (Pelucchi *et al.*, 2008) e del laringe (La Vecchia *et al.*, 2008). Revisioni e studi caso-controllo hanno indicato un aumento di rischio per il cancro in varie sedi, dal cavo orale a faringe, laringe, esofago, mammella, stomaco, colon, fegato, ovaie (Bagnardi *et al.*, 2001; Benedetti *et al.*, 2009), ma in altri documenti soltanto le prime cinque voci sono state ritenute convincenti (World Cancer Research Fund, 2007; Moeller, Matic, 2009).

Le linee-guida del governativo US Department of Agriculture (2010) restringono ulteriormente le segnalazioni di aumentato rischio: vengono indicati il cancro del seno, con un 10 % di aumento del rischio per *drink* giornaliero e con l'attenuazione di tale aumento da parte dei folati, e modesti incrementi per il cancro del colon in particolare negli uomini al di sopra dei due *drinks* al giorno (Baglietto *et al.*, 2005; Beasley *et al.*, 2010)

4. CONCLUSIONI

Nessun medico consiglierebbe ad un proprio assistito l'uso moderato di bevande alcoliche per diminuire il rischio di cancro della tiroide o di cancro del rene, e nessun medico sconsiglierebbe l'uso moderato di bevande alcoliche per diminuire il rischio di cancro del seno o del colon.

In primo luogo i messaggi che isolano un rapporto “singolo nutriente-singola malattia” mal si adattano ai problemi quotidiani dell'assistenza medica. Il colloquio tra medico ed assistito è il più spesso indirizzato sui comportamenti alimentari, dall'apporto calorico alla dieta mediterranea, dalla temperanza generale alle attenzioni specifiche per una data malattia e una data situazione temporale. Lo schema “singolo nutriente-singola malattia” è d'altra parte un approccio aperto a rischi di *bias*; esso è messo in discussione nella metodologia e nella strategia della ricerca nutrizionale, orientata su modelli “olistici” inclusivi dello stile di vita (Prentice *et al.*, 2004).

In secondo luogo, gran parte degli studi valuta opportunamente la significatività statistica dei risultati e la forza dell'evidenza di un legame causa-effetto da convincente ad insufficiente, ma viene spesso trascurata la rilevanza clinica (medica, sanitaria) dei dati, aspetto che il medico ritiene fondamentale sia per disegnare un progetto di ricerca che per interpretarne i risultati.

La definizione preliminare della “differenza minima rilevante” include infatti le particolari condizioni sperimentali dello studio, l'affidabilità specifica dei singoli dati, ed una stima di ragionevole impatto sulle conoscenze e gli interventi (Feinstein, 1967; Sackett *et al.*, 1997). L'offerta indifferenziata di ogni variazione induce ad allarmi od entusiasmi ingiustificati, ed attenua l'impatto dei messaggi realmente importanti.

Nel quadro di tali incertezze affiorano peraltro proposte equilibrate: introdurre nei programmi di prevenzione del cancro della mammella la raccomandazione di moderare l'uso di bevande alcoliche; individualizzare ogni consiglio; usare ogni prudenza nell'interpretazione degli studi (Ellison, 2002; Mukamal, Rimm, 2008; Cummings *et al.*, 2009; Rehm *et al.*, 2010).

A monte di tutto ciò esiste una carenza di studi esplicitamente progettati, disegnati e condotti per valutare il consumo moderato di bevande alcoliche, che peraltro è un comportamento largamente maggioritario della popolazione generale. Il parere dell'Haut Conseil de la Santé Publique (2009), dal quale siamo partiti, indica chiaramente questo difetto di strategia nella politica della ricerca: “occorre aggiornare ed armonizzare le conoscenze sulla base di osservazioni che tengano conto del rischio attribuibile alle dosi più basse del consumo, fare una sintesi delle conoscenze finalizzata a precisare tale rischio e, all'occorrenza, precisare il rapporto rischio\beneficio del consumo moderato di bevande alcoliche”.

Riassunto

Un terzo dei casi di cancro è associato allo stile di vita e all'alimentazione, ed il consumo eccessivo di bevande alcoliche è un fattore di rischio consolidato. L'uso moderato di bevande alcoliche è stato associato a riduzioni od incrementi del rischio di vari tipi di cancro, ma la rilevanza clinica delle modeste variazioni non è stata finora valutata in studi prospettici.

MODERATED CONSUMPTION OF ALCOHOLIC BEVERAGES AND CANCER RISK

Abstract

One on three cases of cancer is associated with lifestyle and nutritional patterns, and the excessive intake of alcoholic beverages is a well established risk factor. Moderate drinking has been associated with reduced or increased risk of various types of cancer, but the clinical relevance of the risk rates has not been evaluated in ad hoc prospective investigations.

Bibliografia

Agawam B.B., Van Kuiken M.E., Iyer L.H., *et al.* – 2009 - Molecular targets of nutraceuticals derived from dietary spices: potential role in suppression of inflammation and tumorigenesis. *Exp. Biol. Med.*, 234, 825-49.

Aggarwal B.B., Vijayalekshmi R.V., Sung B. – 2009 - Targeting inflammatory pathways for prevention and therapy of cancer: short-term friend, long-term foe. *Clin. Cancer Res.* 15, 425-30.

Allen N.E., Beral V., Casabonne D., *et al.* – 2009 - Moderate alcohol intake and cancer incidence in women. *J. Natl. Cancer Inst.*, 101, 296-305.

Anand P., Kunnumakkara A.B., Sundaram C., *et al.* – 2008 - Cancer is a preventable disease that requires major lifestyle changes. *Pharm. Res.*, 25, 2097-116.

Ancellin R., Barrandon E., Druesne-Pecollo N., *et al.* – 2009 - *Nutrition & prévention des cancers: des connaissances scientifiques aux recommandations.* Institut National du Cancer, Ministère de la Santé et des Sports. diffusion@institutcancer.fr

Baglietto L., English D.R., Gertig D.M., *et al.* – 2005 - Does dietary folate intake modify effect of alcohol consumption on breast cancer risk? Prospective cohort study. *B.M.J.*, 331, 807.

Bagnardi V., Blangiardo M., La Vecchia C., Corrao G. – 2001 - Alcohol consumption and the risk of cancer: a meta-analysis. *Alcohol Res. Health*, 25, 263-70.

Barstad B., Sørensen T.I., Tjønneland A., *et al.* – 2005 - Intake of wine, beer and spirits and risk of gastric cancer. *Eur. J. Cancer Prev.*, 14, 239-43.

Beasley J.M., Coronado G.D., Livaudais J., *et al.* – 2010 - Alcohol and risk of breast cancer in Mexican women. *Cancer Causes Control*, 21, 863-70.

Belleri M., Ribatti D., Savio M., *et al.* - 2008 - Integrin-dependent antiangiogenic activity of resveratrol stereoisomers. *Mol. Cancer Ther.*, 7, 3761-74.

Benedetti A., Parent M.E., Siemiatycki J. – 2009 - Lifetime consumption of alcoholic beverages and risk of 13 types of cancer in men: results from a case-control study in Montreal. *Cancer Detect. Prev.*, 32, 352-62.

Benetou V., Trichopoulou A., Orfanos P., *et al.* – 2008 - Conformity to traditional Mediterranean diet and cancer incidence: the Greek EPIC cohort. *Br. J. Cancer*, 99, 191-5.

Bessaoud F., Daurès J.P., *et al.* – 2008 - Patterns of alcohol (especially wine) consumption and breast cancer risk: a case-control study among a population in Southern France. *Ann. Epidemiol.*, 18, 467-75.

Biagi M., Miraldi E., Figura N., *et al.* – 2009 - Antiradical activity and *in vitro* inhibition of *Helicobacter pylori* by Italian red wines. *Nat. Prod. Commun.*, 4, 255-60.

Bosetti C., Pelucchi C., La Vecchia C. – 2009 - Diet and cancer in Mediterranean countries: carbohydrates and fats. *Public. Health Nutr.*, 12, 1595-600.

Brown L.M., Gridley G., Wu A.H. – 2010 - Low level alcohol intake, cigarette smoking and risk of breast cancer in Asian-American women. *Breast Cancer Res. Treat.*, 12, 203-10.

Buckland G., Agudo A., Luján L. – 2010 - Adherence to a Mediterranean diet and risk of gastric adenocarcinoma within the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) cohort study. *Am. J. Clin. Nutr.*, 91, 381-90.

- Chao C., Slezak J.M., Caan B.J., *et al.* – 2008 - Alcoholic beverage intake and risk of lung cancer: the California men's health study. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 17, 2692-9.
- Chao C., Haque R., Van Den Eeden S.K., *et al.* – 2010 - Red wine consumption and risk of prostate cancer: the California men's health study. *Int. J. Cancer*, 126, 171-9.
- Chao C., Hellmich M.R. – 2010 - Gastrin, inflammation, and carcinogenesis. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.*, 17, 33-9.
- Chen L., Gallicchio L., Boyd-Lindsley K., *et al.* – 2009 - Alcohol consumption and the risk of nasopharyngeal carcinoma: a systematic review. *Nutr. Cancer*, 61, 1-15.
- Chow W.H., Devesa S.S. – 2008 - Contemporary epidemiology of renal cell cancer. *Cancer J.*, 14, 288-301.
- Crous-Bou M., Porta M., López T. *et al.* – 2009 - Lifetime history of alcohol consumption and K-ras mutations in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Environ. Mol. Mutagen.*, 50, 421-30.
- Cummings S.R., Tice J.A., Bauer S. *et al.* – 2009 - Prevention of breast cancer in postmenopausal women: approaches to estimating and reducing risk. *J. Natl. Cancer Inst.*, 101, 384-98.
- Danaei G., Vander Hoorn S, Lopez A.D., *et al.* - 2005 - Causes of cancer in the world: comparative risk assessment of nine behavioral and environmental risk factors. *Lancet*, 366, 1784-93.
- D'Archivio M., Santangelo C., Scazzocchio B., *et al.* – 2008 - Modulatory effects of polyphenols on apoptosis induction: relevance for cancer prevention. *Int. J. Mol. Sci.*, 9, 213-28.
- De Gaetano G. – 2009 - Alcool e tumori: un allarme ingiustificato? *Cattolica.news*, www2.unicatt.it
- Demark-Wahnefried W., Rock C.L., Patrick K., *et al.* – 2008 - Lifestyle interventions to reduce cancer risk and improve outcomes. *Am. Fam. Physician*, 77, 1573-8.
- Dixon L.B., Subar A.F., Peters U., *et al.* – 2007 - Adherence to the USDA Food Guide, DASH Eating Plan, and Mediterranean dietary pattern reduces risk of colorectal adenoma. *J. Nutr.*, 137, 2443-50.
- Druesne-Pecollo N., Tehard B., Mallet Y., *et al.* – 2009 - Alcohol and genetic polymorphisms: effect on risk of alcohol-related cancer. *Lancet Oncol.*, 10, 173-80.
- Ellison R.C. – 2002 - Balancing the risks and benefits of moderate drinking. *Ann. NY Acad. Sci.*, 957, 1-7.
- Ellison R.C. – 2005 - Importance of pattern of alcohol consumption. *Circulation*, 112, 3818-9.
- Ellison R.C. – 2009 - Commentary on alcohol and breast cancer. www.AIM, 11.2009.
- Erber E., Lim U., Maskarinec G., *et al.* – 2009 - Common immune-related risk factors and incident non-Hodgkin lymphoma: the multiethnic cohort. *Int. J. Cancer*, 125, 1440-5.
- Feinstein A.R. - 1967 - *Clinical judgment*. Williams Wilkins Publ., Baltimore, MD, USA.
- Fiore M., Mancinelli R., Aloe L., *et al.* - 2009 - Hepatocyte growth factor, vascular endothelial growth factor, glial cell-derived neurotrophic factor and nerve growth factor are differentially affected by early chronic ethanol or red wine intake. *Toxicol. Lett.*, 188, 208-13.
- Flatt S.W., Thomson C.A., Gold E.B. – 2010 - Low to moderate alcohol intake is not associated with increased mortality after breast cancer. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 19, 681-8.
- Freedman N.D., Schatzkin A., Leitzmann M.F., *et al.* – 2007 - Alcohol and head and neck cancer risk in a prospective study. *Br. J. Cancer*, 96, 1469-74.
- Fujita Y., Abe R., Shimizu H. – 2008 - Clinical approaches toward tumor angiogenesis: past, present and future. *Curr. Pharm. Des.*, 14, 3820-34.

Galluzzo P., Martini C., Bulzomi P., *et al.* - 2009 - Quercetin-induced apoptotic cascade in cancer cells: antioxidant versus estrogen receptor alpha-dependent mechanisms. *Mol. Nutr. Food Rev.*, 53, 699-708.

Gandini S., Botteri E., Iodice S., *et al.* - 2008 - Tobacco smoking and cancer: a meta-analysis. *Int. J. Cancer*, 122, 155-64.

Genkinger J.M., Hunter D.J., Spiegelman D., *et al.* - 2006 - Alcohol intake and ovarian cancer risk: a pooled analysis of 10 cohort studies. *Br. J. Cancer*, 94, 757-62.

Gorini G., Stagnaro E., Fontana V., *et al.* - 2007 - Alcohol consumption and risk of leukemia: a multicenter case-control study. *Leuk. Res.*, 31, 379-86.

Grønbaek M., Becker U., Johansen D., *et al.* - 1998 - Population based cohort study of the association between alcohol intake and cancer of the upper digestive tract. *B.M.J.*, 317, 844-7.

Halle M.S., Schoenberg M.H. - 2009 - Physical activity in the prevention and treatment of colorectal carcinoma. *Dtsch Arztebl Int.*, 106, 722-7.

Han X., Zheng T., Foss F.M. - 2009 - Alcohol consumption and non-Hodgkin lymphoma survival. *J. Cancer Surviv.*, 4, 101-9.

Hashibe M., Boffetta P., Zaridze D., *et al.* - 2007 - Contribution of tobacco and alcohol to the high rates of squamous cell carcinoma of the supraglottis and glottis in Central Europe. *Am. J. Epidemiol.*, 165, 814-20.

Haut Conseil de la Santé Publique - 2009 - « ..Le Haut Conseil de la Santé Publique préconise d'engager un travail d'actualisation et d'harmonisation des repères de consommation, fondé sur des données factuelles, qui tiennent compte du risque attribuable aux faibles doses; d'effectuer pour cela un travail de synthèse des connaissances afin de préciser le risque attribuable aux faibles consommations d'alcool, et le cas échéant d'examiner la relation bénéfique/risque de la consommation d'alcool à faible dose ». *AVIS*, 1^{er} juillet 2009.

Hiraki A., Matsuo K., Wakai K., *et al.* - 2007 - Gene-gene and gene-environment interactions between alcohol drinking habit and polymorphisms in alcohol-metabolizing enzyme genes and the risk of head and neck cancer in Japan. *Cancer Sci.*, 98, 1087-91.

Hjartåker A., Meo M.S., Weiderpass E. - 2010 - Alcohol and gynecological cancers: an overview. *Eur. J. Cancer Prev.*, 1, 1-10.

<http://www.guideline.gov>

Hu J., Chen Y., Mao Y. - 2008 - Canadian Cancer Registries Epidemiology Research Group. Alcohol drinking and renal cell carcinoma in Canadian men and women. *Cancer Detect. Prev.*, 32, 7-14.

Hu J.L., Li Z.Y., Liu W., *et al.* - 2010 - Polymorphism in heme oxygenase-1 (HO-1) promoter and alcohol are related to the risk of esophageal squamous cell carcinoma on Chinese males. *Neoplasma*, 57, 86-92.

Hursting S.D., Smith S.M., Lashinger L.M., *et al.* - 2010 - Calories and carcinogenesis: lessons learned from 30 years of calorie restriction research. *Carcinogenesis*, 10, 31, 83-9.

Institut National du Cancer - 2007 - *Alcool et risque de cancers. Etat des lieux des données scientifiques et recommandations de santé publique.* www.e-cancer.fr

ISTAT - 2007 - *Condizioni di salute e ricorso ai servizi sanitari*, www.istat.it. 3 marzo 2007.

Kerbel R.S. - 2008 - Tumor angiogenesis. *NEJM*, 358, 2039-2049.

Khaw K.T., Wareham N., Bingham S., *et al.* - 2008 - Combined impact of health behaviours and mortality in men and women: the EPIC-Norfolk prospective population study. *P.Lo.S. Med.*, 5, 12.

La Vecchia C., Zhang Z.F., Altieri A. - 2008 - Alcohol and laryngeal cancer: an update. *Eur. J. Cancer Prev.*, 17, 116-24.

Lee C.H., Lee J.M., Wu D.C., *et al.* – 2008 - Carcinogenetic impact of ADH1B and ALDH2 genes on squamous cell carcinoma risk of the esophagus with regard to the consumption of alcohol, tobacco and betel quid. *Int. J. Cancer*, 122, 1347-56.

Lee J.E., Hunter D.J., Spiegelman D., *et al.* – 2007 - Alcohol intake and renal cell cancer in a pooled analysis of 12 prospective studies. *Natl Cancer Inst.*, 99, 801-10.

Lew J.Q., Freedman N.D., Leitzmann M.F., *et al.* – 2009 - Alcohol and risk of breast cancer by histologic type and hormone receptor status in postmenopausal women: the NIH-AARP Diet and Health Study. *Am. J. Epidemiol.*, 70, 308-17.

Lewis B., Campbell S., Proudfoot E., *et al.* – 2008 - Alcohol as a cause of cancer, May 2008. Sidney, AUS; Cancer Institute of New South Wales, AUS. <http://www.cancerinstitute.nsw.org.au>

Linos E., Willett W.C. – 2007 - Diet and breast cancer risk reduction. *J. Natl Compr. Canc. Netw.*, 5, 711-718.

Martini S., D'Addario C., Braconi D., *et al.* – 2009 - Antibacterial activity of grape extracts on cagA-positive and -negative *Helicobacter pylori* clinical isolates. *J. Chemother.*, 1, 507-13.

Meinhold C.L., Park Y., Stolzenberg-Solomon R.Z., *et al.* – 2009 - Alcohol intake and risk of thyroid cancer in the NIH-AARP Diet and Health Study. *Br. J. Cancer*, 101, 1630-4.

Michaud D.S., Vrieling A., Jiao L., *et al.* – 2010 - Alcohol intake and pancreatic cancer: a pooled analysis from the pancreatic cancer cohort consortium (PanScan). *Cancer Causes Control*, Apr. 7.

Ministère de la Santé et des Sports, Haut Conseil de la Santé Publique - 2009 - *Avis du 1^{er} Juillet 2009*. www.hcsp.fr

Moeller L., Matic S. - 2009 - Evidence for the effectiveness and cost-effectiveness of interventions to reduce alcohol-related harm. *World Health Organization, Regional Office for Europe*, Copenhagen, DK.

Mørch L.S., Johansen D., Grønbaek M., *et al.* – 2007 - Alcohol drinking, consumption patterns and breast cancer among Danish nurses: a cohort study. *Eur. J. Public Health*, 17, 624-9.

Mukamal K.J., Rimm E.B. – 2008 - Alcohol consumption: risks and benefits. *Curr. Atheroscler. Rep.*, 10, 536-43.

Naguib A., Mitrou P.N., Gay L.J., *et al.* – 2010 - Dietary, lifestyle and clinicopathological factors associated with BRAF and K-ras mutations arising in distinct subsets of colorectal cancers in the EPIC Norfolk study. *B.M.C. Cancer*, 10, 99.

Newcomb P.A., Nichols H.B., Beasley J.M., *et al.* – 2009 - No difference between red wine or white wine consumption and breast cancer risk. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 18, 1007-10.

Nishino Y., Wakai K., Kondo T., *et al.* – 2006 - Alcohol consumption and lung cancer mortality in Japanese men: results from Japan collaborative cohort (JACC) study. *J. Epidemiol.*, 16, 49-56.

Park J.Y., Mitrou P.N., Dahm C.C., *et al.* – 2009 - Baseline alcohol consumption, type of alcoholic beverage and risk of colorectal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition-Norfolk study. *Cancer Epidemiol.*, 33, 347-54.

Pelucchi C., Gallus S., La Vecchia C., *et al.* – 2008 - Alcohol and tobacco use, and cancer risk for upper aerodigestive tract and liver. *Eur. J. Cancer Prev.*, 17, 340-4.

Pelucchi C., La Vecchia C. – 2009 - Alcohol, coffee, and bladder cancer risk: a review of epidemiological studies. *Eur. J. Cancer Prev.*, 18, 62-8.

Peterson N.B., Trentham-Dietz A., Newcomb P.A., *et al.* – 2006 - Alcohol consumption and ovarian cancer risk in a population-based case-control study. *Int. J. Cancer*, 119, 2423-7.

Petri A.L., Tjønneland A., Gamborg M., *et al.* – 2004 - Alcohol intake, type of beverage, and risk of breast cancer in pre- and postmenopausal women. *Alcohol Clin. Exp. Res.*, 28, 1084-90.

Prentice R.L., Willett W.C., Greenwald P., *et al.* – 2004 - Nutrition and physical activity and chronic disease prevention: research strategies and recommendations. *J. Nat. Cancer Inst.*, 96, 1276-87.

Prescott E., Grønbaek M., Becker U., *et al.* – 1999 - Alcohol intake and the risk of lung cancer: influence of type of alcoholic beverage. *Am. J. Epidemiol.*, 149, 463-70.

Purdue M.P., Hashibe M., Berthiller J., La Vecchia C. – 2009 - Type of alcoholic beverage and risk of head and neck cancer-a pooled analysis within the INHANCE Consortium. *Am. J. Epidemiol.*, 169, 132-42.

Rehm J., Baliunas D., Borges G.L., *et al.* – 2010 - The relation between different dimensions of alcohol consumption and burden of disease: an overview. *Addiction*, 105, 817-43.

Rohrmann S., Linseisen J., Boshuizen H.C., *et al.* – 2006 - Ethanol intake and risk of lung cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Am. J. Epidemiol.*, 164, 1103-14.

Rohrmann S., Linseisen J., Vrieling A., *et al.* – 2009 - Ethanol intake and the risk of pancreatic cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Cancer Causes Control*, 20, 785-94.

Rosenberg L., Boggs D., Wise L.A., *et al.* – 2006 - A follow-up study of physical activity and incidence of colorectal polyps in African-American women. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 15, 1438-42.

Sackett D.L., Richardson W.S., Rosenberg W., *et al.* – 1997 - *Evidence-based Medicine*. Churchill Livingstone Publ., New York, USA.

Serini S., Piccioni E., Calviello G., *et al.* – 2009 - Dietary n-3 PUFA vascular targeting and the prevention of tumor growth and age-related macular degeneration. *Curr. Med. Chem.*, 16, 4511-26.

Sjödahl K., Jia C., Vatten L., *et al.* – 2008 - Body mass and physical activity and risk of gastric cancer in a population-based cohort study in Norway. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 17, 135-40.

Sofi F., Cesari F., Abbate R., *et al.* – 2008 - Adherence to Mediterranean diet and health status: meta-analysis. *B.M.J.*, 337, A 1344.

Solomon P.R., Selvam G.S., Shanmugam G. – 2008 - Polymorphism in ADH and MTHFR genes in oral squamous cell carcinoma of Indians. *Oral Dis.*, 14, 633-9.

Steinbrook R. – 2007 - Guidance for Guidelines. *N.E.J.M.*, 356, 331-3.

Terry M.B., Gammon M.D., Zhang F.F., *et al.* – 2006 - ADH3 genotype, alcohol intake and breast cancer risk. *Carcinogenesis*, 27, 840-7.

Terry M.B., Knight J.A., Zablotska L., *et al.* – 2007 - Alcohol metabolism, alcohol intake, and breast cancer risk: a sister-set analysis using the Breast Cancer Family Registry. *Breast Cancer Res. Treat.*, 106, 281-8.

Thomasset S.C., Berry D.P., Garcea G., *et al.* – 2007 - Dietary polyphenolic phytochemicals-promising cancer chemopreventive agents in humans? A review of their clinical properties. *Int. J. Cancer*, 120, 451-8.

Thygesen L.C., Wu K., Grønbaek M., *et al.* – 2008 - Alcohol intake and colorectal cancer: a comparison of approaches for including repeated measures of alcohol consumption. *Epidemiology*, 19, 258-64.

Tramacere I., Scotti L., Jenab M., *et al.* – 2010 - Alcohol drinking and pancreatic cancer risk: a meta-analysis of the dose-risk relation. *Int. J. Cancer*, 126, 1474-86.

US Dept Agriculture – 2010 - Dietary Guidelines Advisory Committee Report. *USDA News Release*, 0320.10, June 15, 2010.

Visvanathan K., Crum R.M., Strickland P.T., *et al.* – 2007 - Alcohol dehydrogenase genetic polymorphisms, low-to-moderate alcohol consumption, and risk of breast cancer. *Alcohol Clin. Exp. Res.*, 31, 467-76.

Wei E.K., Colditz G.A., Giovannucci E.L., *et al.* – 2009 - Cumulative risk of colon cancer up to age 70 years by risk factor status using data from the Nurses' Health Study. *Am. J. Epidemiol.*, 170, 863-72.

World Cancer Research Fund / American Institute for Cancer Research. – 2007 - *Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: a Global Perspective*. Washington DC, USA, AICR, 2007.

Yang C.X., Matsuo K., Ito H., *et al.* – 2005 - Esophageal cancer risk by ALDH2 and ADH2 polymorphisms and alcohol consumption: exploration of gene-environment and gene-gene interactions. *Asian Pac. J. Cancer Prev.*, 6, 256-62.