

Il carcinoma dell'esofago

Carlo LA VECCHIA (a) e Adriano DECARLI (b)

(a) Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri", Milano

(b) Istituto di Statistica Medica e Biometria, Università degli Studi, Milano

Riassunto. - Dopo precedenti aumenti, la mortalità per tumore dell'esofago ha teso a livellarsi in Italia nel corso degli ultimi due decenni ed è ora intermedia a livello europeo (4.7/100 000 uomini, 0.8/100 000 donne, standard mondiale). Queste linee di tendenza riflettono gli andamenti nel consumo dei due maggiori fattori di rischio per la malattia, tabacco e alcol, soprattutto negli uomini. All'interno dell'Italia, si osserva una notevole variazione nelle mortalità per carcinoma dell'esofago, con aree a tassi elevati in particolare nelle regioni del Nord-Est. Sulla base dei dati di uno studio caso-controllo condotto in Nord Italia, il rischio relativo (RR) di tumore dell'esofago era di 4.3 nei forti fumatori e di 3.5 nei forti bevitori. Una dieta povera in frutta e vegetali freschi, e quindi di β -carotene e altri micronutrienti, era anch'essa associata a un rischio elevato della patologia (RR = 2.5). In termini di rischio attribuibile a livello di popolazione, il 71% dei casi negli uomini in Nord Italia e il 32% nelle donne erano attribuibili al fumo, il 45% negli uomini e il 10% nelle donne ad elevato consumo di alcol, e il 40% negli uomini e il 29% nelle donne a una dieta povera in frutta e vegetali freschi (e di conseguenza in β -carotene). Questi tre fattori di rischio insieme spiegavano il 90% dei casi negli uomini italiani e il 58% nelle donne (83% nel complesso dei due sessi).

Parole chiave: epidemiologia, fattori di rischio, Italia.

Summary (*Cancer of the oesophagus*). - After early rises, oesophageal cancer mortality rates have tended to level off in Italy over the last two decades, and are now intermediate on a European scale (4.7/100 000 males, 0.8/100 000 females, world standard). This reflects the trends in consumption of the major risk factors for the disease, tobacco and alcohol, particularly in men. Within Italy, there is also a substantial variation in oesophageal cancer rates, with high mortality areas in the North-East of the country. On the basis of a case-control study conducted in northern Italy, the relative risk (RR) of the disease was 4.3 in heavy smokers and 3.5 in heavy drinkers. A diet poor in fresh fruit and vegetables was also related to the risk of the disease (RR = 2.5). In terms of population attributable risk, 71% of cases in men and 32% in women were accounted for tobacco smoking, 45% in males and 10% in females by alcohol drinking, 40% in men and 29% in women by a diet poor in fresh fruit and vegetables (and hence in β -carotene). These three factors together accounted for 90% of cases in Italian men, and 58% in women (83% in both sexes combined).

Key words: epidemiology, risk factors, Italy.

L'epidemiologia descrittiva del carcinoma dell'esofago

Il carcinoma dell'esofago è, tra i tumori comuni, quello che presenta maggiori variazioni di incidenza e mortalità tra diverse aree geografiche, talvolta anche a distanza di poche centinaia di chilometri le une dalle altre: vi sono infatti differenze nell'incidenza di circa 300 volte tra le aree coperte da registri tumori inclusi nelle pubblicazioni dell'International Agency for Research on Cancer [1].

Nelle aree a maggior incidenza, localizzate in regioni estremamente povere dell'Asia (Iran, Cina) e dell'Africa meridionale (Transkey), il carcinoma dell'esofago ha una frequenza, in entrambi i sessi, paragonabile a quella del carcinoma del polmone negli uomini delle concentrazioni urbane o nordamericane.

I tassi nazionali italiani di mortalità per carcinoma dell'esofago (6.4/100 000 uomini e 2.8/100 000 donne di tutte le età; 7.6 e 0.8 rispettivamente troncati 35-64 anni) sono relativamente più elevati rispetto a quelli registrati in molti altri paesi dell'Europa, anche se un considerevole eccesso è evidente in Francia [2] (Fig. 1). Essi hanno mostrato una moderata tendenza all'aumento negli uomini (mediamente l'1% per anno tra il 1955 ed il 1990 nella classe di età 35-64 anni), ma si sono livellati negli anni più recenti, mentre sono rimasti pressoché costanti nelle donne (Fig. 2) [3].

Questo aumento è minore rispetto a quello osservato per altri tumori legati al tabacco. Ad esempio, nello stesso arco di tempo la mortalità per tumore del polmone è aumentata del 3% per anno negli uomini [3, 4]. Tuttavia, contrariamente al tumore del polmone i cui recenti aumenti sono correlabili alla diffusione del consu-

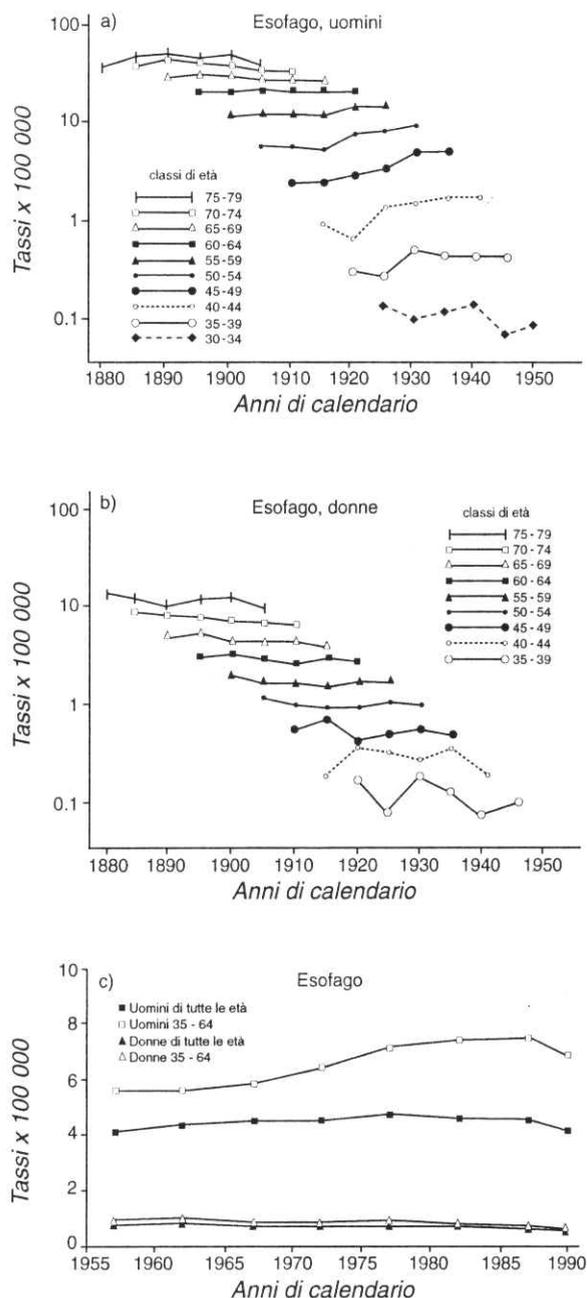


Fig. 2. - Andamenti temporali nei tassi età-specifici (Fig. 2a, 2b) standardizzati per età (Fig. 2c) di certificazione di morte per carcinoma dell'esofago (tutte le età e troncati 35-64). Modificata da [4].

I rischi associati a ciascuno di questi due fattori, inoltre, tendono a moltiplicarsi reciprocamente (come ci si potrebbe attendere in assenza di importanti interazioni biologiche) e di conseguenza il rischio relativo nei forti consumatori sia di alcol che di tabacco risulta aumentato di oltre 100 volte [7] (Fig. 4).

Se questi dati sono evidentemente preoccupanti per i soggetti esposti a entrambi i fattori di rischio, sono d'altra parte estremamente incoraggianti per le pro-

spettive di prevenzione che aprono, poiché l'eliminazione di uno solo dei due fattori elimina gran parte dell'eccesso di rischio (ad es., l'eliminazione del solo alcol nei forti fumatori riduce il rischio relativo da 149 a 8). Come le diverse forme di fumo di tabacco [8], anche i vari tipi di bevande alcoliche sembrano associati a un analogo aumento di rischio, anche se è possibile che i superalcolici ne comportino uno più elevato [9]. E' chiaro, in ogni caso, che la bevanda alcolica più comune in ciascuna popolazione è la principale responsabile del rischio di tumore dell'esofago in quella stessa popolazione [10].

Curiosamente, l'etanolo non è carcinogeno in quanto tale negli animali da esperimento, anche se può indurre scambi di cromatidi fratelli e interferire con i meccanismi di riproduzione del DNA cellulare. Pertanto, i meccanismi di azioni cancerogene postulati per l'alcol includono un'agevolazione dell'assorbimento o dell'attivazione di diverse sostanze cancerogene (quali nitrosamine ed idrocarburi policiclici) nel tabacco, nella dieta o in seguito ad altre esposizioni, squilibri nutrizionali nei forti bevitori, nonché lo sviluppo di esofagite cronica [11, 12].

Oltre al tabacco e all'alcol, alcuni fattori dietetici potrebbero avere un ruolo nell'eziologia del carcinoma dell'esofago. Tabacco ed alcol, infatti, non sono i principali agenti eziologici nelle aree ad alta incidenza in paesi in via di sviluppo, come dimostrato da studi condotti in Iran e Cina [12, 13]. Molte possibili cause sono state suggerite, tra cui contaminazioni di cibi e vegetali da parte di funghi, un agente associato con la produzione della birra dal mais e i residui lasciati nella pipa dall'oppio [12]. Nessuna di esse, tuttavia, è stata confermata su dati epidemiologici.

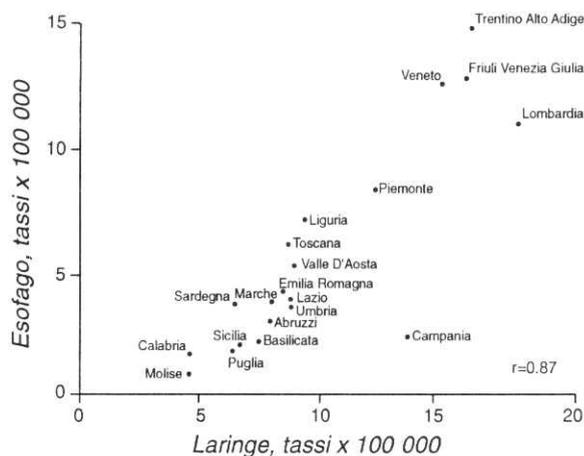


Fig. 3. - Correlazione tra tassi di certificazione di morte per carcinomi della laringe e dell'esofago in diverse regioni italiane. Uomini, tassi troncati 35-64 anni, 1969-71; r indica il coefficiente di correlazione.

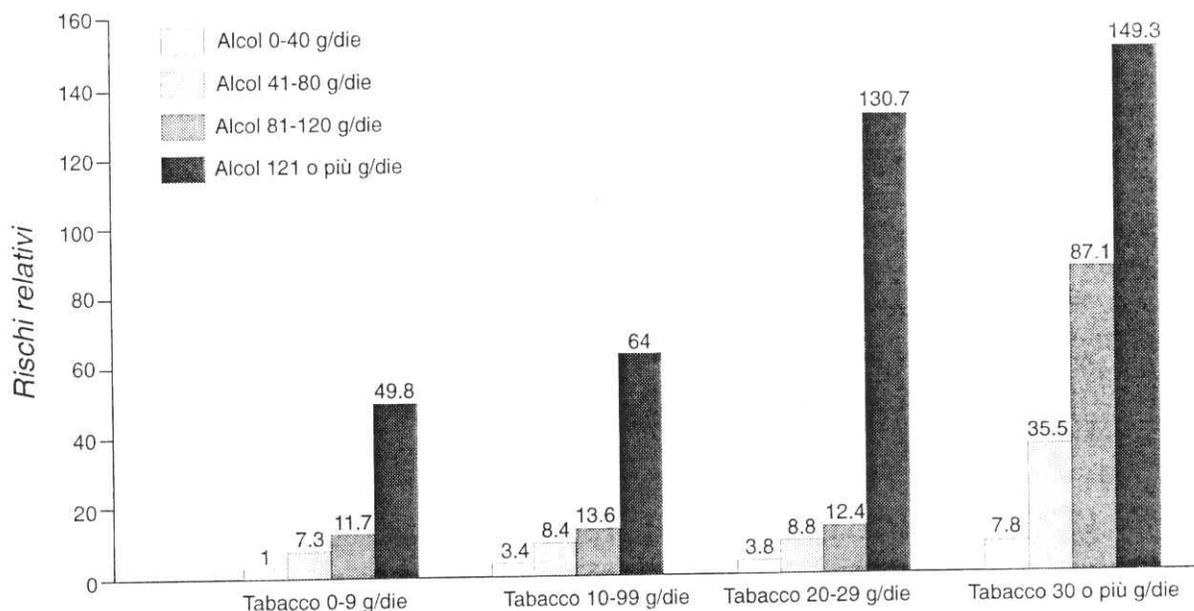


Fig. 4. - Rischi relativi di sviluppare un tumore dell'esofago in relazione al consumo di alcol ed alle abitudini di fumo. Si osservi il macroscopico aumento (fino a circa 150 volte) nei forti consumatori di entrambe le sostanze. Modificata da [7].

Tabella 1. - Rischi relativi (RR) e intervalli di confidenza al 95% (IC 95%) del carcinoma dell'esofago in relazione a consumo di tabacco, alcol e β -carotene. Italia, 1984-1990. Modificata da [18]

	Uomini	Donne	Totale
	RR (IC 95%)	RR (IC 95%)	RR (IC 95%)
Tabacco			
Non fumatori	1 (*)	1 (*)	1 (*)
Ex/moderati fumatori	3.5 (1.9-6.3)	1.8 (0.8-4.2)	2.8 (1.8-4.3)
Forti fumatori	5.1 (2.9-9.0)	4.8 (2.1-10.7)	4.3 (2.8-6.6)
Alcol (bicchieri/die)			
< 4	1 (*)	1 (*)	1 (*)
4-6	1.5 (0.9-2.4)	2.2 (1.0-4.3)	1.6 (1.1-2.4)
> 6	3.5 (2.4-5.1)		3.5 (2.5-5.1)
β-carotene			
1 (elevato)	1 (*)	1 (*)	1 (*)
2	1.3 (0.8-2.1)	1.3 (0.5-2.7)	1.3 (0.9-2.9)
3 (basso)	2.6 (1.7-3.9)	2.2 (1.0-4.8)	2.5 (1.8-2.5)

(*) Categoria di riferimento.

Tabella 2. - Rischi attribuibili in percentuale di carcinoma dell'esofago in relazione a fattori di rischio selezionati e alla loro combinazione. Italia, 1984-1990. Modificata da [18]

Fattori	Uomini	Donne	Totale
Tabacco	71	32	61
Alcol	45	10	39
β -carotene	40	29	38
Tabacco + β -carotene	83	53	75
Tabacco + alcol	84	40	74
Alcol + β -carotene	66	36	61
Tabacco + alcol + β -carotene	90	58	83

Resta il fatto che le regioni a elevata incidenza di tumore dell'esofago in Iran e Cina sono estremamente povere e caratterizzate da una dieta deficiente in vitamina B2, C e A e, più in generale, carente di frutta e vegetali freschi, latticini e uova. Analogamente, in diverse regioni del Sud Africa con elevata frequenza di carcinoma dell'esofago, il principale alimento è costituito dal mais [14]. E' d'altra parte noto che un elevato consumo di mais all'interno di una dieta poco variata è causa di deficienze di riboflavina, niacina, acido nicotinico e altri microalimenti che portano a lesione degli epitelii delle altre vie digerenti nella pellagra [15].

Può essere a questo riguardo interessante notare che i dati di uno studio caso-controllo sul carcinoma dell'esofago pubblicato in Italia [16] mostrano un rischio relativo considerevolmente elevato non soltanto per il consumo di tabacco e di alcol, ma anche e specificatamente per l'assunzione di farina di mais.

Queste indicazioni sono state successivamente confermate da uno studio caso-controllo mirato a tutte le neoplasie delle vie digerenti e respiratorie superiori, condotto a Pordenone, che ha evidenziato rischi relativi all'ordine di 3 per i forti consumatori di polenta [15]. Pertanto, un'associazione con il consumo di farina di mais potrebbe in qualche modo aiutare a spiegare l'estrema variabilità della distribuzione geografica nella mortalità per questo tumore e in particolare i tassi considerevolmente superiori alla media nazionale per entrambi i sessi in tutte le regioni nord-orientali.

Inoltre, anche in Italia una dieta povera di vegetali e, in particolare, di frutta, è risultata associata a un forte aumento di carcinoma dell'esofago [17].

Il ruolo del tabacco, dell'alcol e di una dieta povera in frutta e verdura fresche (β -carotene) sul rischio di carcinoma dell'esofago in Nord Italia è presentato, per ciascun sesso, nella Tab. 1 in termini di rischi relativi, e nella Tab. 2 in termini di rischio attribuibile nella popolazione [18]. Da questi dati emerge da un lato il fatto che oltre l'80% di tutti i tumori dell'esofago in questa popolazione sono attribuibili a questi tre fattori di rischio, e dall'altro il ruolo preminente del tabacco nell'eziologia

del cancro dell'esofago in Italia. In assenza di alcol e tabacco, il tumore dell'esofago che causa oggi oltre 2700 morti all'anno [3] non sarebbe responsabile che di circa 350 morti per tumore all'anno, ossia di non più dello 0.2% di tutte le morti per tumore.

Ringraziamenti

Questo lavoro è stato realizzato nell'ambito del Progetto Finalizzato CNR Applicazioni Cliniche della Ricerca Oncologica (Contratto No. 94.01321.PF39 e 94.01119.PF39). Si ringraziano l'Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro, Genova e la Lega Italiana per la Lotta Contro i Tumori, Milano, per il generoso contributo.

Lavoro presentato su invito.
Accettato il 15 aprile 1996.

BIBLIOGRAFIA

- INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. 1992. *Cancer incidence in five continents*. vol. 6. D.M. Parkin, C.S. Muir, S.L. Whelan, Y.T. Gao, J. Ferlay & J. Powell (Eds). IARC, Lyon. (IARC Scientific Publications, 120).
- LEVI, F., LA VECCHIA, C., LUCCHINI, F. & BOYLE, P. 1993. Cancer incidence and mortality in Europe, 1983-87. *Soz. Praeventivmed.* (Suppl. 3): S155-S229.
- DECARLI, A., LA VECCHIA, C., NEGRI, E. & CISLAGHI, C. 1993. Cancer mortality in Italy, 1989, and an overview of trends from 1955 to 1989. *Tumori* 79: 151-165.
- LA VECCHIA, C., NEGRI, E., DECARLI, A., FASOLI, M. & CISLAGHI, C. 1990. Cancer mortality in Italy: an overview of age-specific and age-standardised trends from 1955 to 1984. *Tumori* 76: 87-166.
- LA VECCHIA, C. & DECARLI, A. 1985. Correlations between cancer mortality rates from various Italian regions. *Tumori* 71: 441-448.
- ISTITUTO CENTRALE DI STATISTICA. 1987. Indagine sulle condizioni di salute della popolazione e sul ricorso ai servizi sanitari. 1 Novembre 1986-6 Aprile 1987. *Notiziario ISTAT* 8 (17).
- TUYNS, A.J., PÉQUIGNOT, G. & JENSEN, O.M. 1977. 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.

8. TUYNS, A.J., PÉQUIGNOT, G. & ABBATUCCI, J.S. 1979. Oesophageal cancer and alcohol consumption; importance of type of beverage. *Int. J. Cancer* **23**: 443-447.
9. TUYNS, A.J. & ESTÈVE, J. 1987. Pipe, commercial and hand-rolled cigarette smoking in oesophageal cancer. *Int. J. Epidemiol.* **12**: 110-113.
10. BARRA, S., FRANCESCHI, S., NEGRI, E. *et al.* 1990. Type of alcoholic beverage and cancer of the oral cavity, pharynx and oesophagus in an Italian area with high wine consumption. *Int. J. Cancer* **46**: 1017-1020.
11. DOLL, R. & PETO, R. 1983. *Le cause del cancro. Prospettive di prevenzione.* Il Pensiero Scientifico, Roma.
12. SHOTTENFELD, D. 1984. Epidemiology of cancer of the esophagus. *Sem. Oncol.* **11**: 92-100.
13. COOK-MOZAFFARI, P.J., AZORDEGAN, F., DAY N.E., RESSICAUD, A., SABAI, C. & ARAMESH, B. 1979. Oesophageal cancer studies in the Caspian littoral of Iran: results of case-control study. *Br. J. Cancer* **39**: 293-309.
14. VANRENSBURG, S.J. 1981. Epidemiologic and dietary evidence for a specific nutritional predisposition to esophageal cancer. *J. Natl Cancer Inst.* **67**: 243-251.
15. FRANCESCHI, S., BIDOLI, E., BARÒN, A.E. & LA VECCHIA, C. 1990. Maize and risk of cancers of the oral cavity, pharynx and esophagus. *J. Natl Cancer Inst.* **82**: 1407-1411.
16. ROSSI, M., ANCONA, E., MASTRANGELO, G. *et al.* 1982. Rilievi epidemiologici sul cancro esofageo nella regione Veneto. *Minerva Medica* **73**: 1431-1540.
17. DECARLI, A., LIATI, P., NEGRI, E., FRANCESCHI, S. & LA VECCHIA, C. 1987. Vitamin A and other dietary factors in the etiology of esophageal cancer. *Nutr. Cancer* **10**: 29-37.
18. NEGRI, E., LA VECCHIA, C., FRANCESCHI, S., DECARLI, A. & BRUZZI, P. 1992. Attributable risks for oesophageal cancer in Northern Italy. *Eur. J. Cancer* **28A**: 1167-1171.