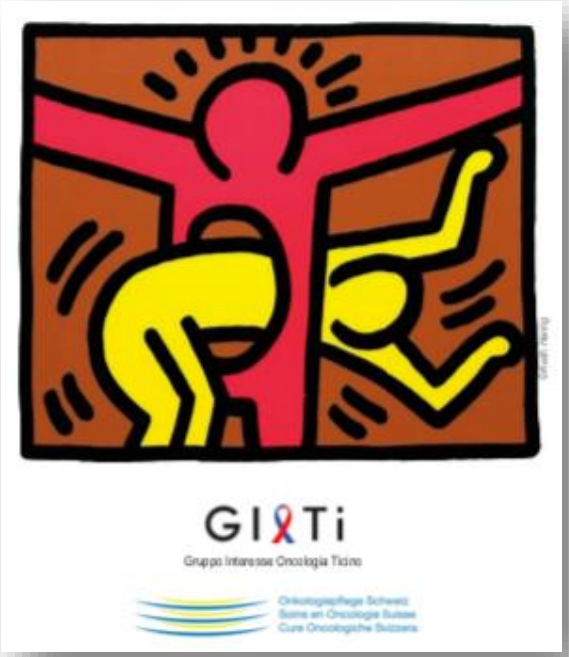
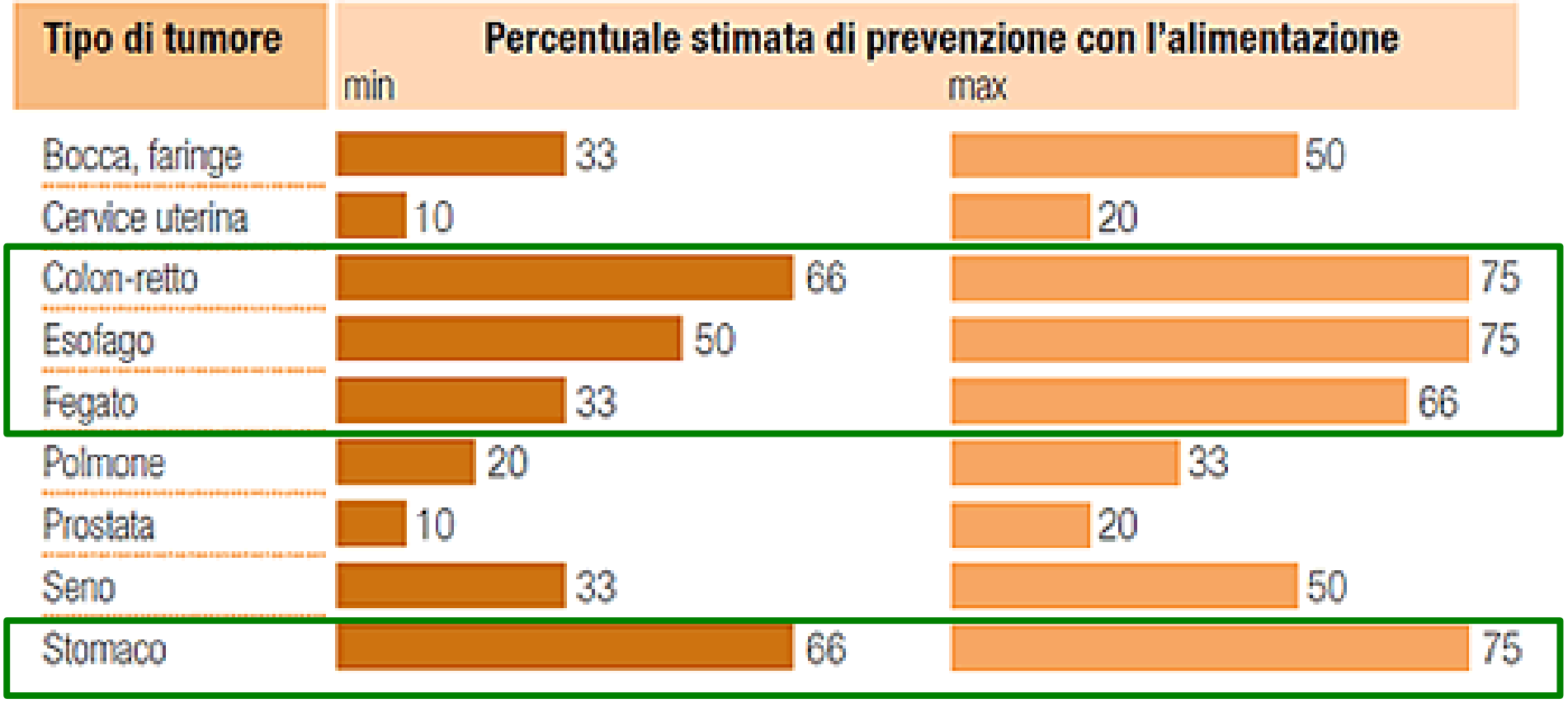
FONDAZIONE IRCCS
ISTITUTO NAZIONALE
DEI TUMORI

Prevenzione primaria: ruolo dell'alimentazione



Anna Villarini
Dipartimento di Medicina Preventiva e Predittiva
Istituto Nazionale Tumori - Milano

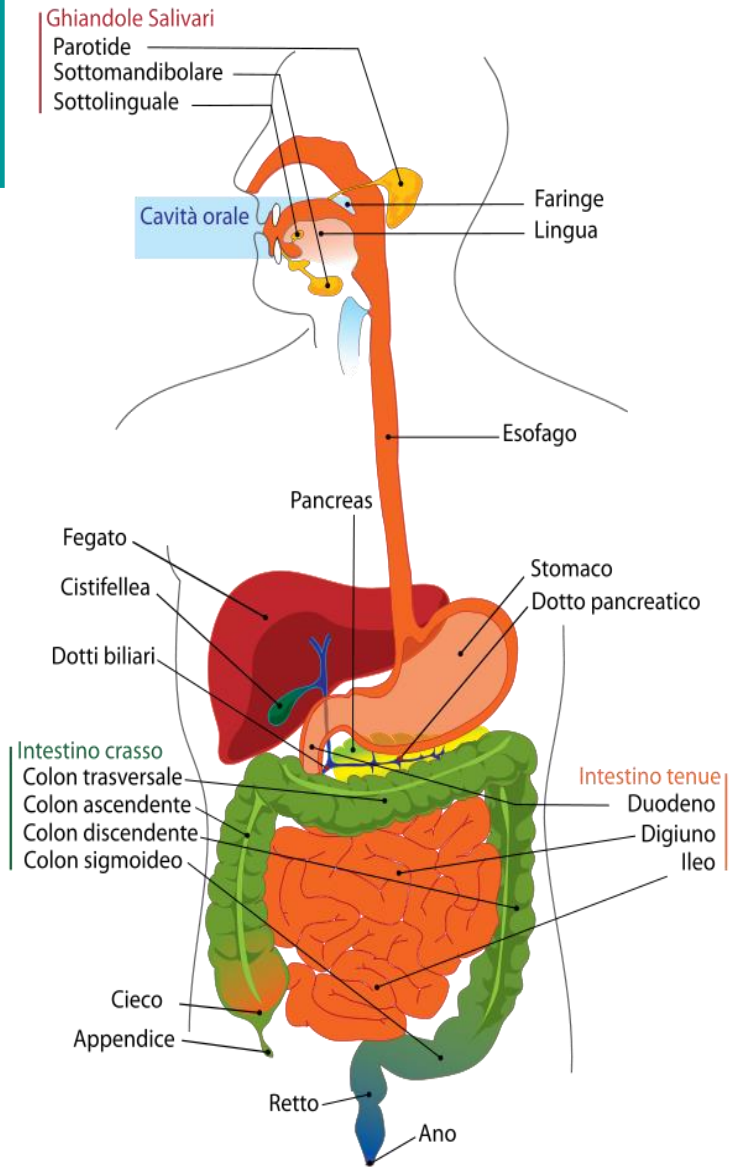
E' possibile contrastare lo sviluppo dei tumori riducendo l'esposizione a fattori di rischio che favoriscono la mutazione cellulare ⟶ PREVENZIONE



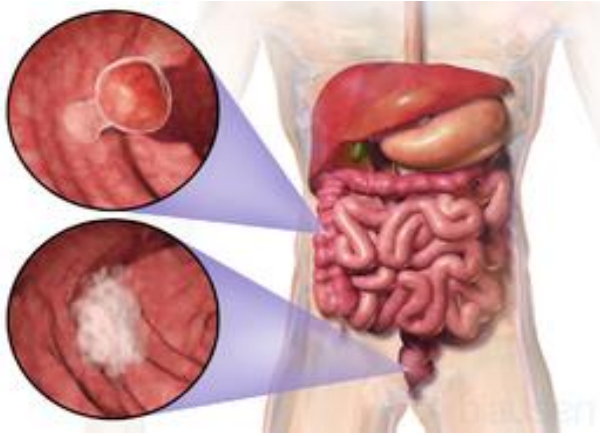
Fonte: Food, nutrition and prevention of cancer - American Institute for Cancer Research.

I tumori dell'apparato gastro-intestinale

- **Neoplasie del colon-retto e ano**
- **Neoplasie dello stomaco**
- **Neoplasie dell'esofago**
- **Neoplasie epatiche**
- **Neoplasie del pancreas**



Colon-retto e ano



Fattori di rischio

Familiarità (1/3) e stili di vita:

- Consumo di carni rosse e di carni conservate
- Farine e zuccheri raffinati
- Sovrappeso
- Sedentarietà
- Fumo
- Consumo dannoso di alcol

Ulteriori condizioni di rischio sono costituite dalla malattia di Crohn e dalla rettocolite ulcerosa

Fattori di protezione

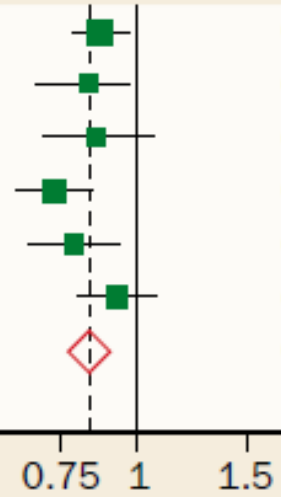
- Consumo di frutta e verdure
- Cereali integrali
- Vitamina D e calcio
- Pesce
- Alimenti con vit C
- Attività fisica

Cereali Integrali

Figure 1: Dose-response meta-analysis of wholegrains intake and colorectal cancer per 90 grams per day

Author	Year	Sex	Per 90 g/day RR (95% CI)	% Weight
Kyrø	2013	M/W	0.87 (0.78, 0.96)	28.88
Fung	2010	M	0.83 (0.68, 0.97)	12.84
Fung	2010	W	0.86 (0.70, 1.06)	9.94
Schatzkin	2007	M/W	0.73 (0.63, 0.84)	18.19
McCarl	2006	W	0.79 (0.66, 0.94)	13.28
Larsson	2005	W	0.93 (0.80, 1.08)	16.88
Overall (I-squared = 18.2%, p = 0.295)			0.83 (0.78, 0.89)	100.00

NOTE: Weights are from random effects analysis



I cereali integrali: gli integratori di fibre

Ma non riduce il rischio la supplementazione di fibre

Studio	Agente	N° persone	RR
ECPOS 2000	Ispaghula 3,5 g	665	1.67*
Alberts 2000	Fibre di cereali 13,5 g	1429	0.99
PPT 2000	Più fibre e meno grassi	2079	1.00
APPT 1995	Fibre di cereali 25 g	390	1.20
TPPT 1994	Più fibre e meno grassi	201	1.20

Possibili meccanismi

- La fibra alimentare viene fermentata all'interno dell'intestino, formando acidi grassi a catena corta, come il **butirrato (non solo nel burro, nel latte e nei latticini)**

  Il butirrato ha **effetti anti-proliferativi**

- Riduzione del **tempo di transito intestinale** e **l'aumento della massa fecale**, che riduce l'interazione tra i mutageni fecali e la mucosa del colon

- Elevati contenuti di fibre possono anche:
  - **ridurre la resistenza insulinica**
  - contribuire al **controllo del peso** (maggior senso di sazietà)
  - **limitare i picchi di glicemia** che sono fattori di rischio per il cancro del colon-retto
  - Favorire un **microbiota** antinfiammatorio

Vegetali senza patate

g/day	RR (95% CI)
22	1.16 (1.11–1.21)
100	1.08 (1.06–1.10)
200	1.00
300	0.96 (0.95–0.97)
400	0.95 (0.95–0.96)
500	0.96 (0.96–0.96)

Frutta

g/day	RR (95% CI)
2	1.21 (1.15–1.26)
100	1.07 (1.05–1.09)
200	1.00
300	0.99 (0.98–0.99)
400	0.99 (0.98–0.99)
500	0.99 (0.98–1.00)

Possibili meccanismi

Oltre al contenuto di **fibre**, frutta e verdura sono una **fonte di vitamine C ed E,** nonché numerosi composti bioattivi che possono avere potenziale anticancerogeno

Questi includono **acido folico, flavonoidi, polifenoli, acido ellagico, glicosinolati e altri**

Molti di questi composti hanno proprietà **antiossidanti** che potrebbero **inibire il danno cellulare e l'esposizione a specie reattive dell'ossigeno ma solo se assunti con il cibo ….**

L'utilizzo di <u>integratori</u> ad alte dosi e per lunghi periodi si è evidenziata un fattore di rischio per il cancro

World Cancer Research Fund International

Focus sulle carni rosse e conservate: WCRF 2018

✍ **Limita la carne rossa e conservata**

Mangiare una moderata quantità di carne rossa e poca o nessuna carne conservata

Obiettivo nutrizionale

Se mangi carne rossa, limita il consumo a non più di circa 350-500 di peso cotto a settimana. Consuma veramente poco la carne conservata

Maggior rischio per tumore del colon-retto e dello stomaco

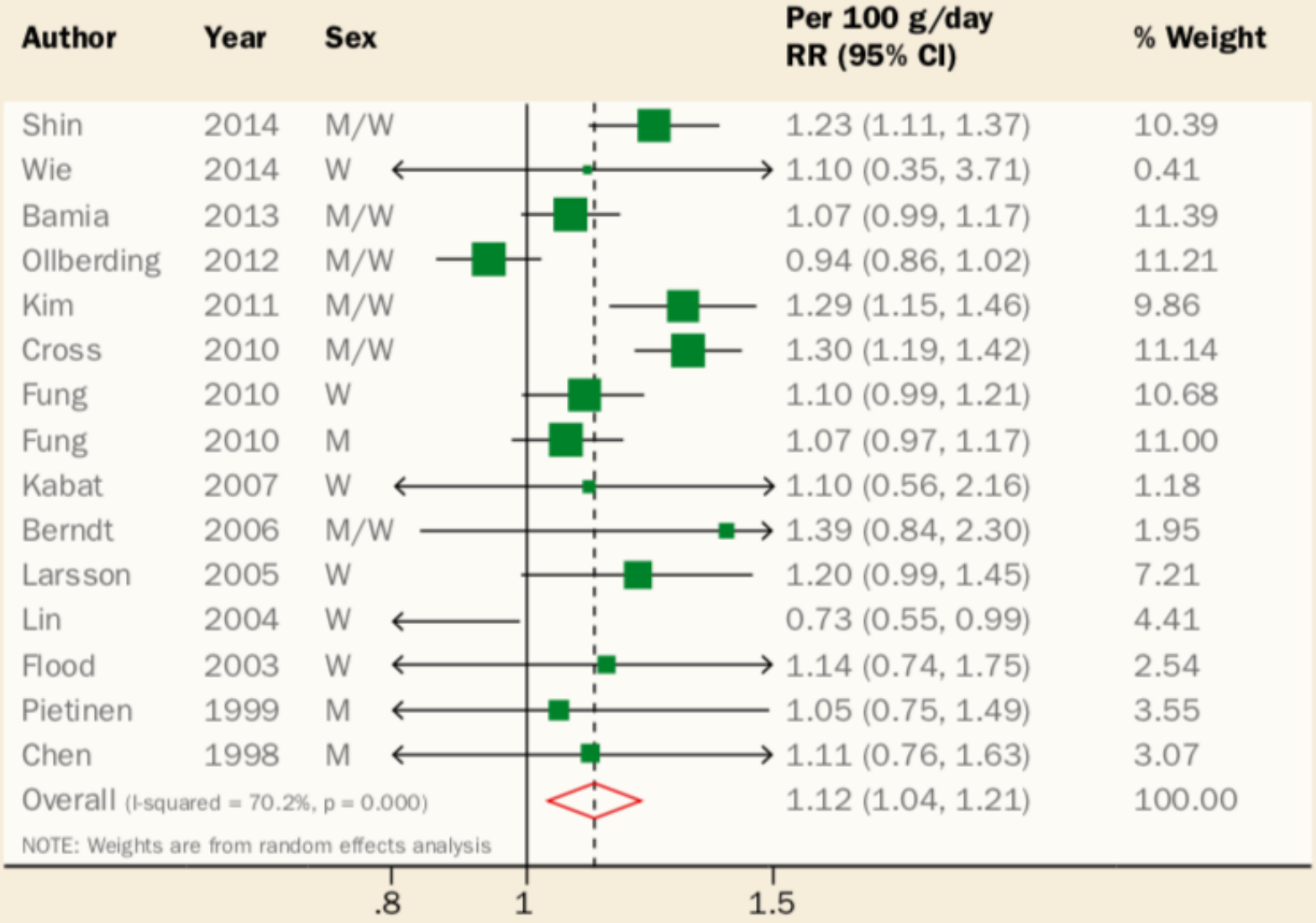
Per **"carne rossa"** si intendono carni **bovine, suine, agnelli, caprini ed equini**

Per **"carne conservata"** si intende la **carne affumicata, la salatura o l'aggiunta di conservanti chimici**

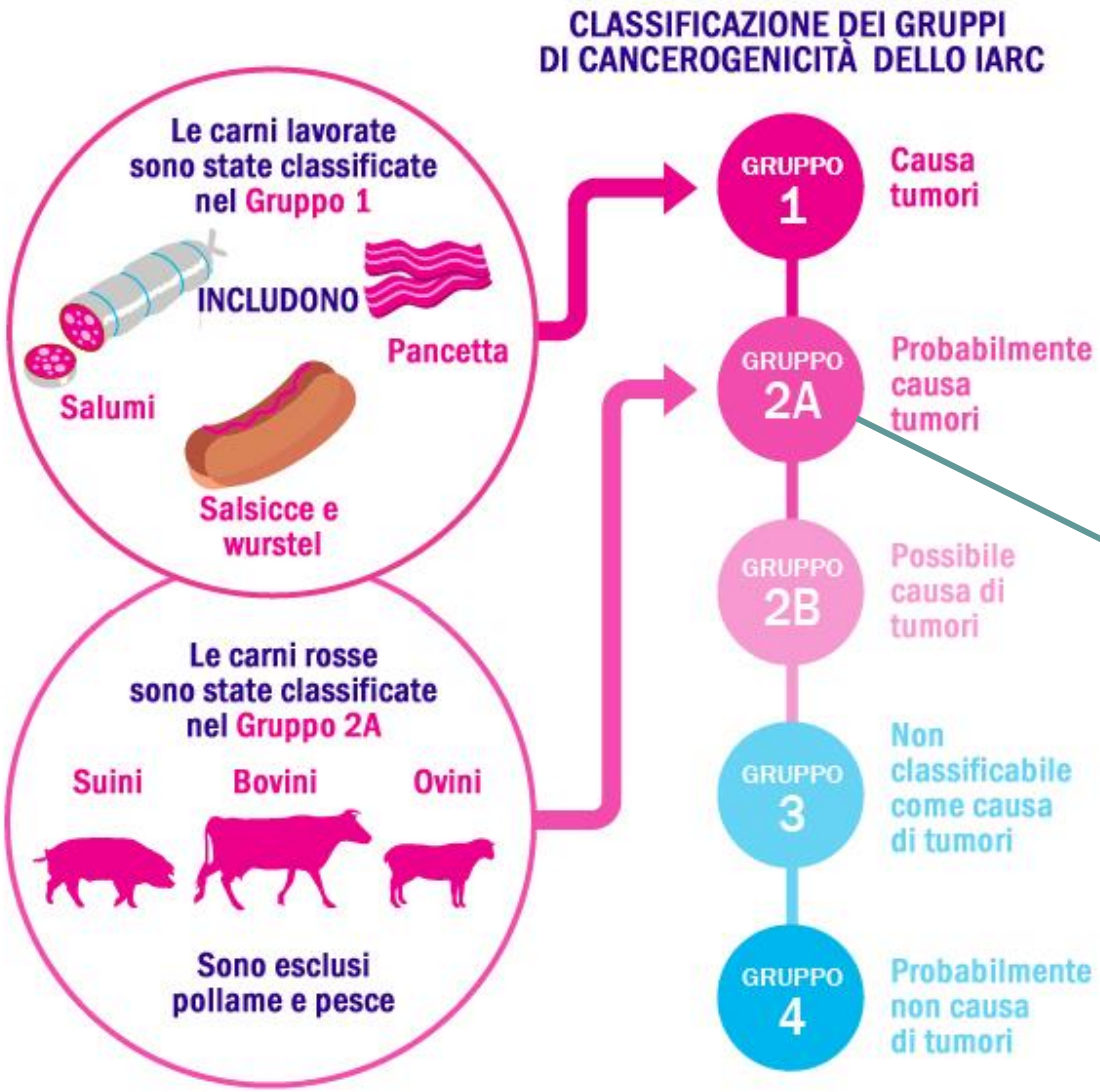
Le prove sulla relazione tra carne conservata e cancro sono forti

I dati mostrano che <u>non esiste un livello di assunzione che può essere associato con sicurezza a una mancanza di rischio</u>

Figure 6: Dose-response meta-analysis of red and processed meat and colorectal cancer per 100 grams per day



TUMORI E CARNE
QUANTO SONO FORTI LE PROVE?



Nitriti e nitrati

Sono classificati come CONSERVANTI
e indicati in 4 sigle:

E 249 POTASSIO NITRITO
E 250 SODIO NITRITO
E 251 SODIO NITRATO
E 252 POTASSIO NITRATO

INOLTRE…..
Idrocarburi policiclici aromatici
Amine eterocicliche

Inoltre…..

Il consumo elevato di carne e prodotti a base di carne può favorire:

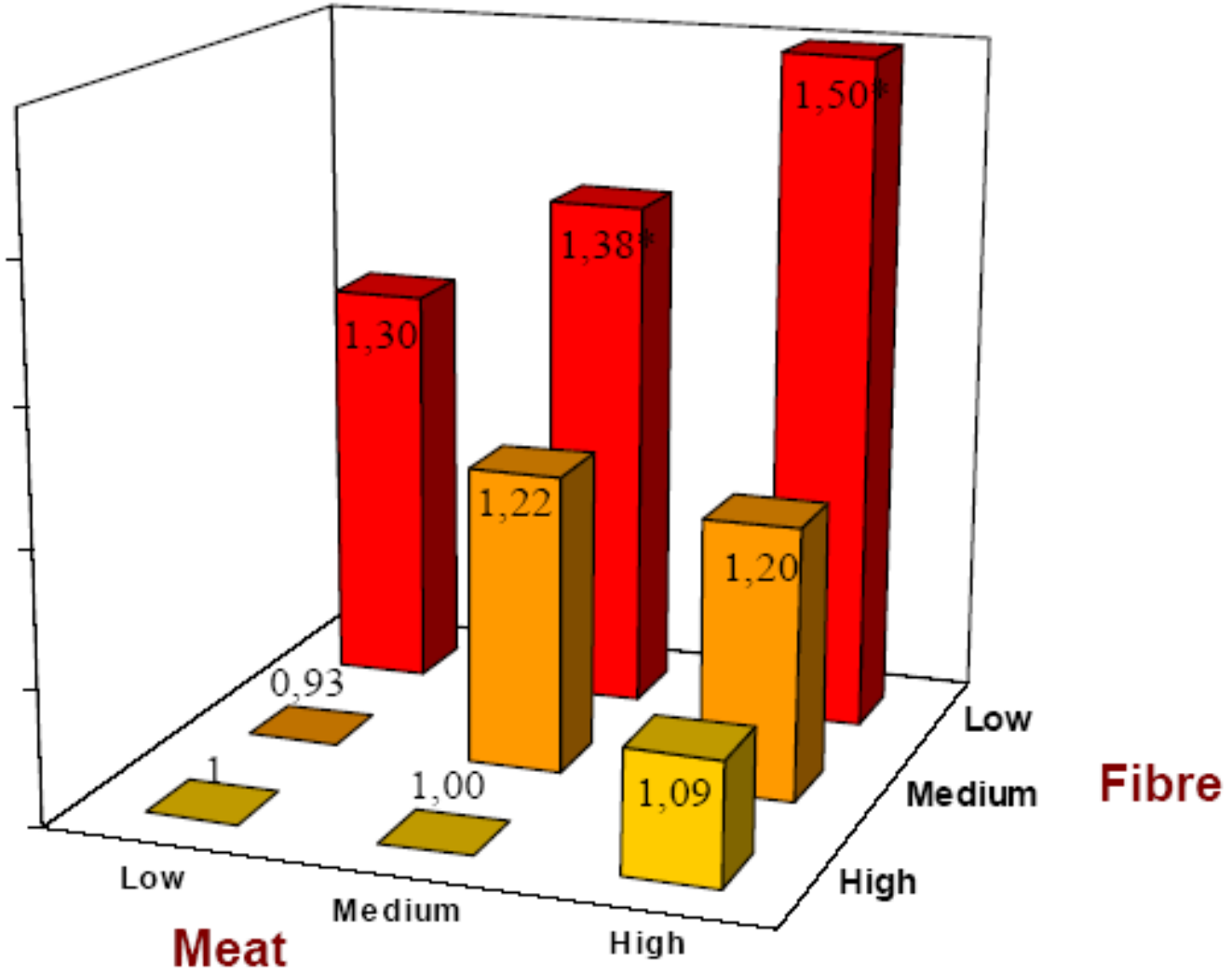
- la crescita di un **microbiota infiammatorio**
- l'esposizione a maggiori quantità di **ferro emico biodisponibile**

Haem iron (mg/day)	RR (95% CI)
0	1.00
0.6	1.09 (1.05–1.13)
1.01	1.15 (1.09–1.21)
1.4	1.18 (1.11–1.25)
2.19	1.21 (1.12–1.30)

L'eccessivo apporto di ferro **aumenta la sintesi delle specie reattive dell'ossigeno** agendo come catalizzatore nelle vie generatrici di radicali liberi nel colon

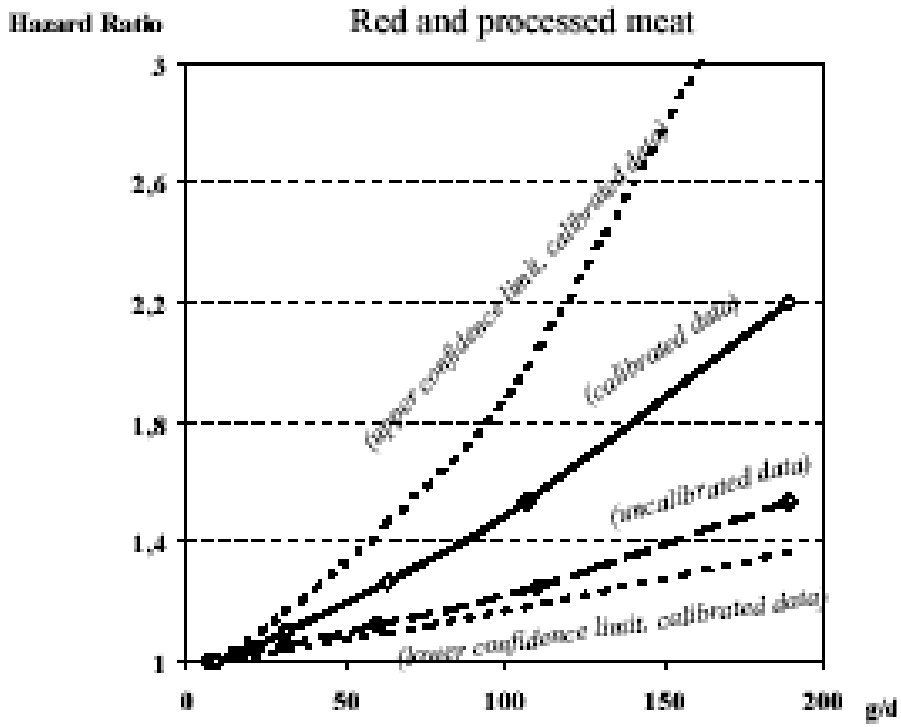
A loro volta, le specie reattive dell'ossigeno possono indurre la **perossidazione lipidica e il danno cellulare e del DNA**

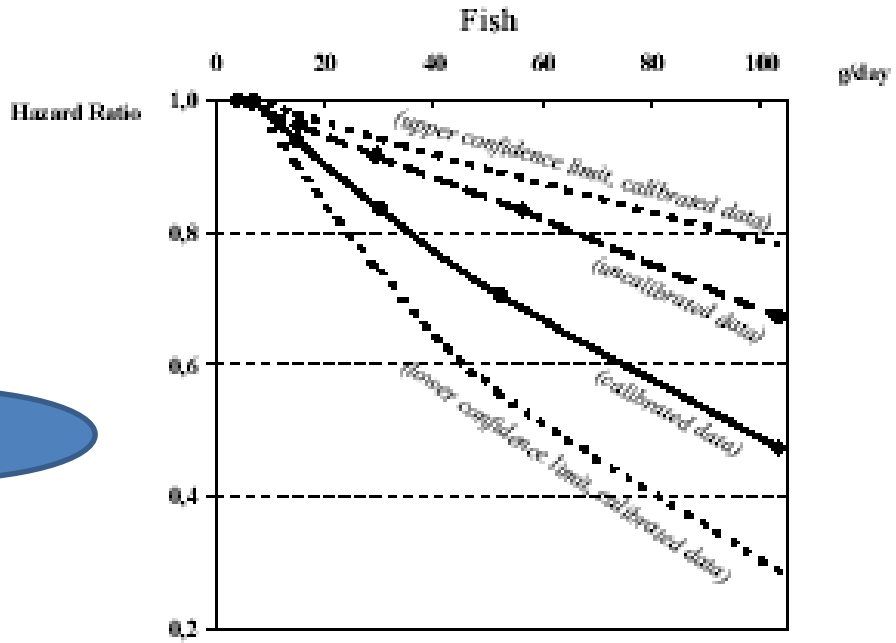
EPIC: Rischio di cancro del colon in chi consuma carni rosse e alimenti contenenti fibre



(>17, 28, <28g fibre. Interaction p 0.06 Norat et al, JNCI 2005)

EPIC 2004 - Cancro Colorettale confronto tra consumo di carni e pesce





Omega-3

Norat T. et al, 2004

Latte e latticini

Analysis	Sex	Increment	RR (95% CI)	I^2	No. Studies	No. Cases
Colorectal cancer	M	Per 400 g/ day	0.84 (0.80–0.89)	0%	5	-
	W	Per 400 g/ day	0.86 (0.78–0.96)	56%	6	-
Colon cancer	M/W	Per 400 g/ day	0.87 (0.81–0.94)	24%	6	3,991
Rectal cancer	M/W	Per 400 g/ day	0.93 (0.82–1.06)	49%	5	2,152

Calcio nella dieta

Analysis	Sex	Increment	RR (95% CI)	I^2	No. Studies	No. Cases
Colorectal cancer	M	Per 200 mg/ day	0.93 (0.88–0.99)	52%	3	-
	W	Per 200 mg/ day	0.93 (0.91–0.95)	0%	9	-
Colon cancer	M/W	Per 200 mg/ day	0.93 (0.89–0.97)	10%	10	2,738
Rectal cancer	M/W	Per 200 mg/ day	0.94 (0.86–1.02)	35%	8	1,173

Possibili meccanismi

Le associazioni inverse osservate tra l'assunzione di prodotti lattiero-caseari e lo sviluppo del cancro del colon-retto sono state ampiamente attribuite al loro contenuto **di calcio**

Oltre al calcio, un **microbiota** ricco in **batteri produttori di acido lattico** risultano protettivi nei confronti del cancro del colon-retto

Altri costituenti o composti bioattivi in prodotti lattiero-caseari, come la **lattoferrina, la vitamina D** (prodotti caseari **fortificati**) o il **butirrato acido grasso a catena corta** sembrano essere protettivi **ma il dato è ancora debole**

IGF-I

Latte g/day	IGF-I
-24	227
25 -148	240
149 -232	239
233 -399	242
400+	248

Ptrend 0.0001

Proteine g/day	IGF-I
-62	226
63-74	238
75-85	236
86-99	242
100+	257

Ptrend 0.0007

(Norat et al., EJCN 2007 61:91)

Aumenta mTor e la proliferazione cellulare, riduce l'apoptosi

World Cancer Research Fund International

✍ Limita il consumo di alcol

- Obiettivo sul consumo di alcolici:

Per la prevenzione del cancro (esofago, stomaco, colon retto, fegato), è preferibile non bere alcolici

Alcohol (g/day)	RR (95% CI)
0	1.00
10	1.02 (0.98–1.07)
20	1.07 (1.00–1.16)
30	1.15 (1.06–1.26)
40	1.25 (1.14–1.36)
50	1.41 (1.31–1.52)
60	1.60 (1.51–1.69)

Se vuoi bere alcolici, limitane l'assunzione seguendo le linee guida del tuo Paese:
non più di

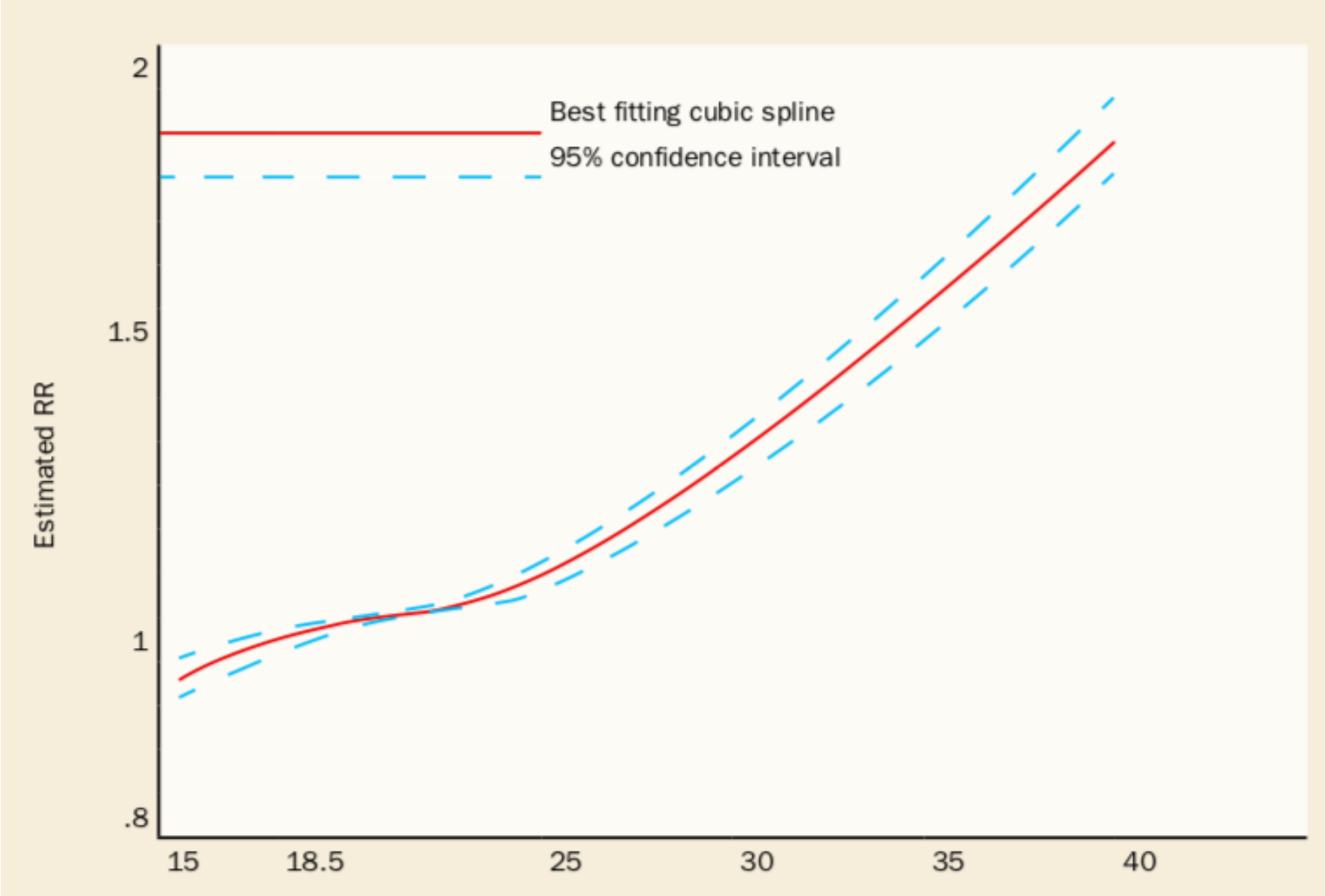
10 g di etanolo al giorno per le donne (circa un bicchiere di vino)

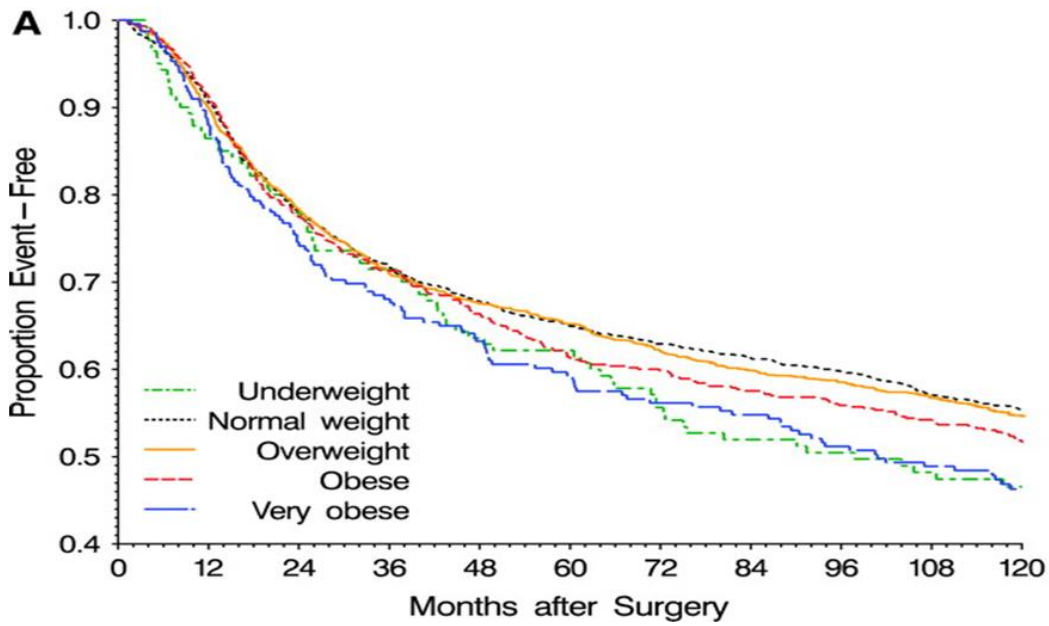
20 g per gli uomini (circa due bicchieri di vino)

Possibili meccanismi

- **Etanolo cancerogeno gruppo 1**
- **L'acetaldeide**, un metabolita tossico dell'ossidazione dell'etanolo, sembra cancerogena per i colociti
- Un maggiore consumo di etanolo può anche indurre **stress ossidativo** attraverso l'aumento della produzione di **specie reattive dell'ossigeno** che sono genotossiche e cancerogene
- L'alcol può anche agire come **solvente per la penetrazione cellulare** di agenti cancerogeni alimentari o ambientali (per esempio tabacco), **influenzare il metabolismo ormonale** o interferire con **meccanismi di riparazione del DNA**

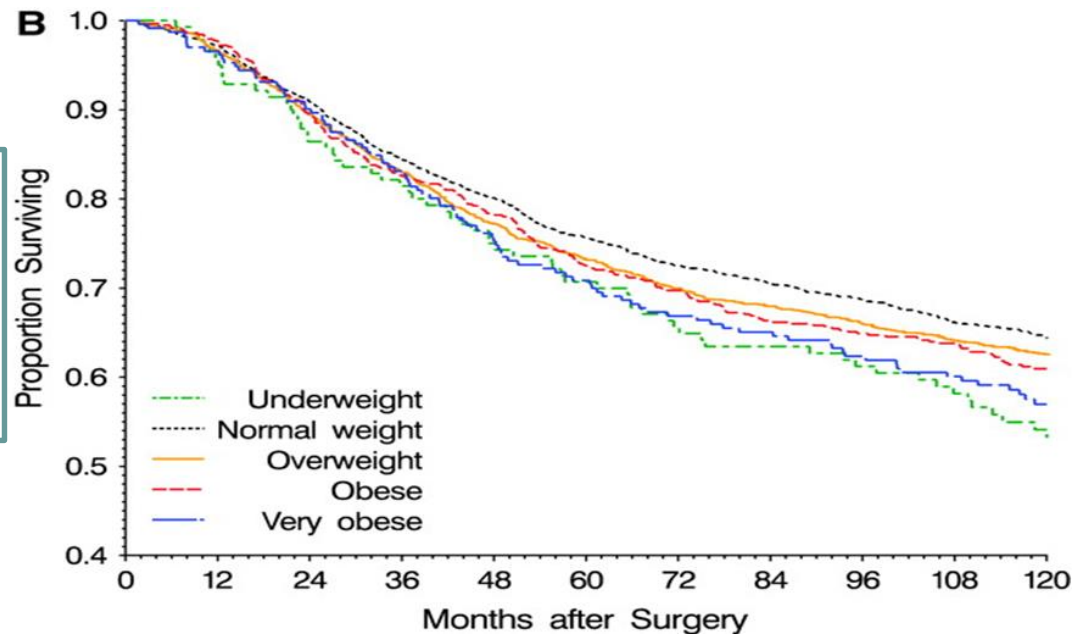
BMI e tumore del colon retto





Rischio di **recidiva** in popolazione con tumore del colon-retto e BMI

Sopravvivenza in popolazione con tumore del colon-retto e BMI



Possibili meccanismi

- Una **maggiore quantità di grasso corporeo** è associata a un **aumento dei livelli di insulina,** che può **promuovere la crescita cellulare** e **inibire l'apoptosi** ed è stata collegata a un maggior rischio di cancro del colon-retto

- Il grasso corporeo (specie se addominale) stimola anche la **risposta infiammatoria** che può anche promuovere lo sviluppo del cancro del colon-retto

CIBO	CAMBIO PESO (g in 4 anni)
Patatine fritte a bastoncino	+ 1.095
Patatine fritte	+ 550
Bevande zuccherate	+ 330
Carne rossa	+ 310
Carne trasformata	+ 305
Grassi trans (margarine ecc.)	+ 213
Patate bollite, al forno e purè	+ 186
Dolci e dessert	+ 134
Alcol	+ 134
Cereali raffinati	+ 128
Succhi di frutta al 100%	+ 101
Burro	+ 98
Formaggi	+ 7

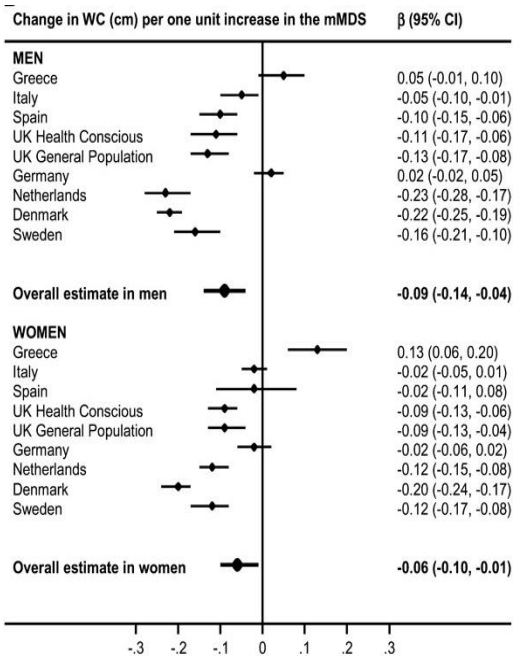
CIBO	CAMBIO PESO (g in 4 anni)
Latte (anche di soia) intero/scremato	Neutro
Bevande gassate dietetiche (zero calorie)	Neutro
Verdura	- 78
Cereali integrali	- 121
Frutta	- 160
Frutta secca oleosa	- 186
Yogurt	- 268

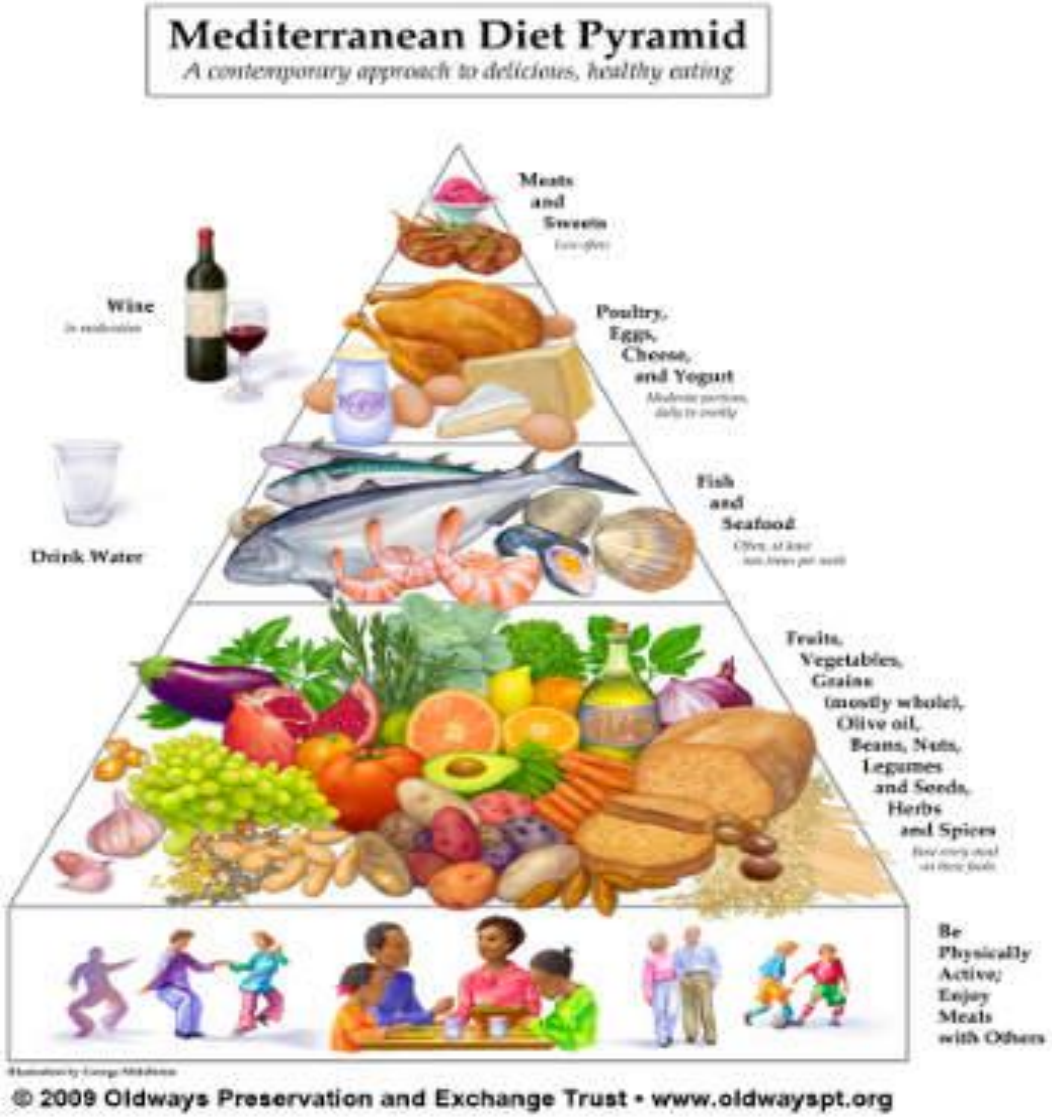
Mozaffarian D et al. Long-term weight gain.
N Engl J Med 2011; 364:2392

EPIC-PANACEA

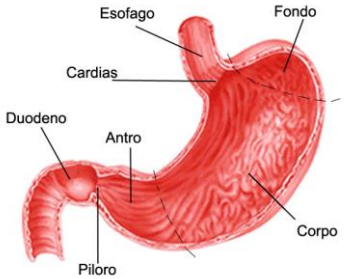
Romaguera 2009 J Nutr 139:1728

Controllo del peso e del grasso addominale in funzione della adesione alla dieta mediterranea



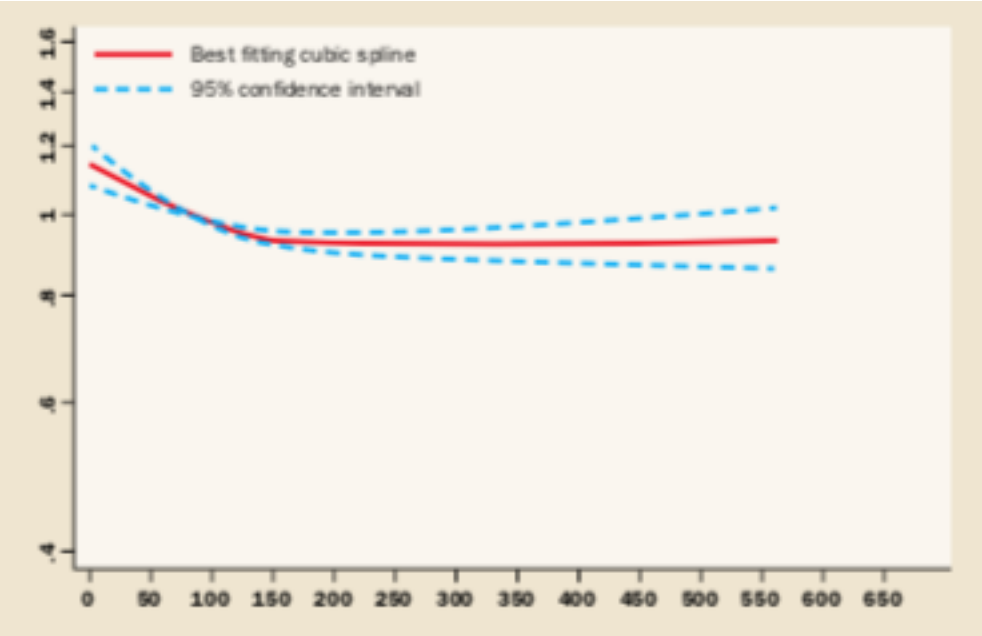


Tumori dello Stomaco: fattori di rischio



- **Storia familiare** (1-3% dei casi)
- **Helicobacter pylori** (HP) rappresenta il principale fattore di rischio per i **carcinomi di tipo intestinale dell'antro gastrico** (maggiore è il tempo di infezione e maggiore è l'impatto sulla mucosa gastrica, più è probabile che si sviluppi il cancro allo stomaco)
- **Gastrite** (se non ben trattata)
- **Abitudine al <u>fumo</u>**
- **Abitudini alimentari** di rischio:
  - Basso consumo di verdura e frutta (specie di <u>agrumi-**cardias**</u>)
  - Frequente consumo di carni rosse e conservate
  - **<u>Sale</u>**
  - Cottura alla brace o alla griglia di carne e pesce
  - Consumo elevato di alcolici (sopra i 3 bicchieri di vino al giorno)
  - **<u>Consumo elevato di latte e latticini</u> (2018) (sopra i 400 g/die)**
  - BMI elevato (cardias)

Frutta e agrumi (tumore del cardias)



Gli agrumi sono una buona fonte di **vitamina C:**

- protegge dai **radicali liberi** proteggendo dal danno ossidativo
- **inibisce la formazione di agenti cancerogeni** e **proteggere il DNA dall'attacco mutageno**

FRUIT INTAKE (GRAMS PER DAY)	RR (95% CI)
0	1.18 (1.11–1.26)
43	1.08 (1.05–1.11)
86	1.00
137	0.95 (0.93–0.97)
196	0.94 (0.92–0.97)
236	0.95 (0.92–0.98)

Sale e carni conservate

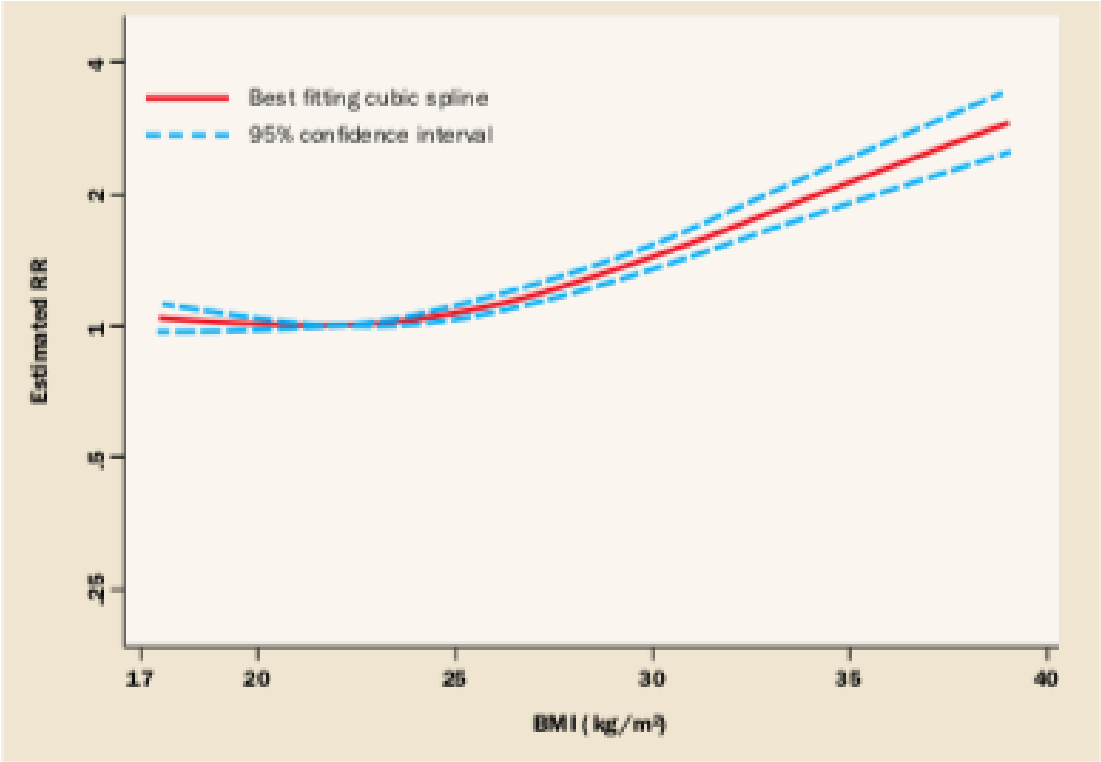
L'assunzione elevata di sale può:

- danneggiare il rivestimento dello stomaco, portando a infiammazione e atrofia
- aumentare la colonizzazione di H. pylori
- formare N-nitrosammine (cancerogeno)

Non superare i 5 g di **sale** al giorno

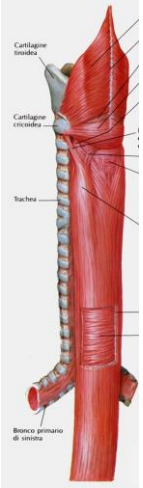
Riscoprire le spezie e le erbe aromatiche (zenzero…curcuma ecc)

BMI e tumore del cardias



L'obesità promuove anche il **reflusso gastroesofageo** e dalla **transizione verso l'esofago di Barrett** potenzialmente precanceroso. Questo aumenta il rischio **di cancro del tumore del cardias** e dell'**adenocarcinoma esofageo**

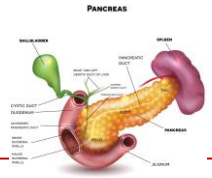
Tumori dell'Esofago



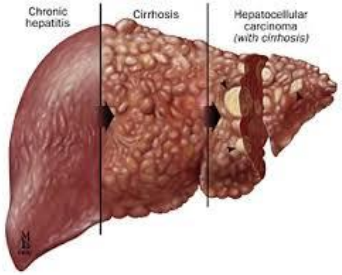
I principali fattori di rischio:

- Fumo (40%)
- Alcool
- Abitudine a **ingerire bevande bollenti** che favorisce l'esofagite cronica e l'insorgenza di lesioni precancerose
- L'**obesità** determina un aumento di rischio fino a 3 volte rispetto a chi ha un BMI nei limiti di norma; **l'obesità addominale** è fattore specifico e indipendente

L'infezione da Helicobacter pylori ha un moderato effetto protettivo (basificante)



Pancreas e Fegato



Fattori di rischio

- Il **fumo di sigaretta, anche passivo**, è il fattore di rischio in assoluto più associato alla probabilità di sviluppare un carcinoma pancreatico (**rischio di incidenza da <u>doppio a triplo</u> rispetto ai non fumatori); dose-risposta**
- **Obesità**
- **Sedentarietà**
- Alto consumo di **grassi saturi**
- **Scarsa assunzione di verdure e frutta fresca**
- **Consumo dannoso di alcoolici** (bassa evidenza per il pancreas)

Per il fegato le aflatossine (in particolare la B1), metaboliti secondari prodotti da funghi e muffe che possono contaminare alimenti di vario tipo, come **cereali, semi oleosi, <u>frutta secca</u>, legumi mal conservati**

La Sindrome Metabolica: MetS

condizione clinica reversibile

DIAGNOSI DI MetS: 3 o più fattori

Circonferenza addominale
≥ 88/80 cm donna; ≥ 102/94 cm uomo

Glicemia
≥ 100 mg/dl

C-HDL
< 50 mg/dl donna, < 40 mg/dl uomo

Trigliceridi
≥ 150 mg/dl

Pressione arteriosa
≥ 130/85 mmHg

NCEP ATP III 2005
IDF 2005

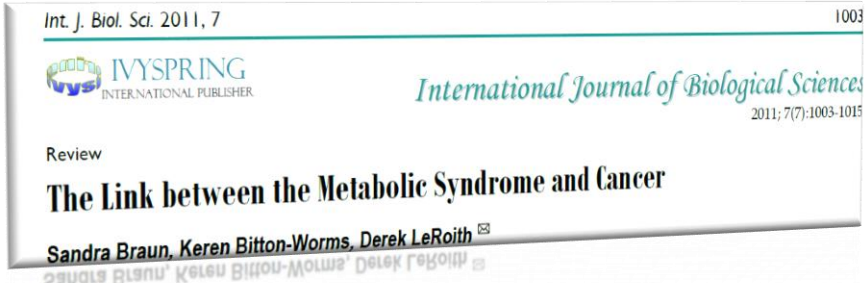
2015…..

Il tessuto adiposo nei pazienti affetti da MetS è caratterizzato dalla deregolamentazione della produzione di citochine, che può scatenare uno stato infiammatorio cronico

Lo stato infiammatorio cronico è coinvolto nello sviluppo del tumore

Table 2 – Epidemiologic data regarding the association between MS and cancer.

List of recent meta-analysis references	Observations	
	Type of cancer	Main findings
Esposito K, Chiodini P et al. [48] [a]	Breast cancer (postmenopausal)	MS was associated with a 52% increase in cancer risk ($P < 0.001$)
Jinjuvadia R, Patel S et al. [49] [a]	Hepatocellular carcinoma (HCC)	Overall 81% increased risk of HCC in cases with MS (95% CI, 1.37–2.41)
Esposito K, Chiodini P et al. [1] [a]	Colorectal cancer (CRC)	MS was associated with an increased risk of colorectal cancer incidence in both men (RR: 1.33, 95% CI 1.18–1.50) and women (RR: 1.41, 1.18–1.70)
Esposito K, Chiodini P et al. [50] [a]	Endometrial cancer	MS was associated with an increased risk of cancer (RR: 1.89, 95% CI 1.34–2.67, $P < 0.001$)
Xiang YZ, Xiong H et al. [51] [a]	Prostate cancer	The overall analyses revealed no association between MS and prostate cancer risk
Rosato V, Tavani A et al. [52] [a]	Pancreatic cancer	Summary 55% increased cancer risk (95% CI, 1.19–2.01) in subjects with MS


Int. J. Biol. Sci. 2011, 7 1003

IVYSPRING INTERNATIONAL PUBLISHER

International Journal of Biological Sciences

2011; 7(7):1003-1015

Review

The Link between the Metabolic Syndrome and Cancer

Sandra Braun, Keren Bitton-Worms, Derek LeRoith

Review 2011…..

33 230 soggetti sani

Dopo 14 anni si osserva un rischio aumentato di mortalità per cancro fino al 56% associato alla MetS

Studi sostengono che la MetS e i suoi fattori di rischio possano svolgere un ruolo importante nell'etologia e nella progressione di alcuni tipi di cancro e una prognosi peggiore per alcuni tumori

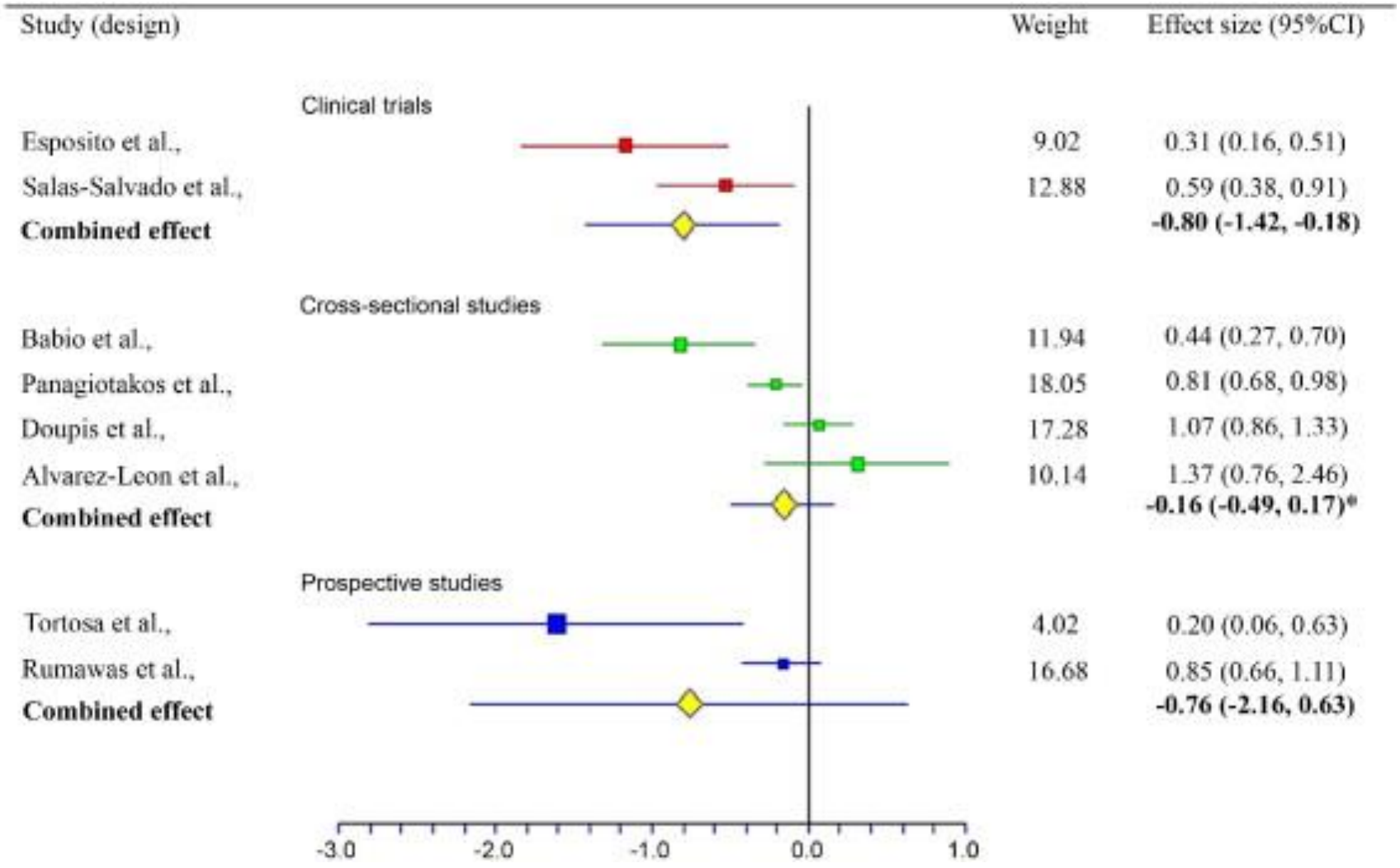
L'American Cancer Society calcola 1,5 milioni **di nuovi casi/anno di cancro** e **uno su cinque dipende dell'obesità**

Per il 2030 stima che 366 milioni di persone saranno obese e con presenza di diabete di tipo 2

Cancer types	Obesity	Obesity and T2DM	Dyslipidemia
Gastrointestinal		Colorectal	
	Cardia cancer, Esophageal Adenocarcinoma, Cholangiocarcinoma,		
		Pancreatic	
Gynecologic		Breast	Breast
		Endometrial	
	Cervical Adenocarcinoma		
Hematologic	B cell lymphoma, Multiple Myeloma		Non-Hodgkin -Lymphoma
Renal		Renal cell	
Urological			Prostate
Lung			Lung

Meta-analisi degli effetti della dieta mediterranea sulla MetS

Christina-Maria Kastorini 2010 JACC 57:11



World Cancer Research Fund International

- Per chi ha avuto una malattia oncologica, dopo la fine dei trattamenti, il miglior consiglio è seguire le raccomandazioni per la prevenzione. Verifica con il tuo medico ciò che è giusto per te

⇨Obiettivi

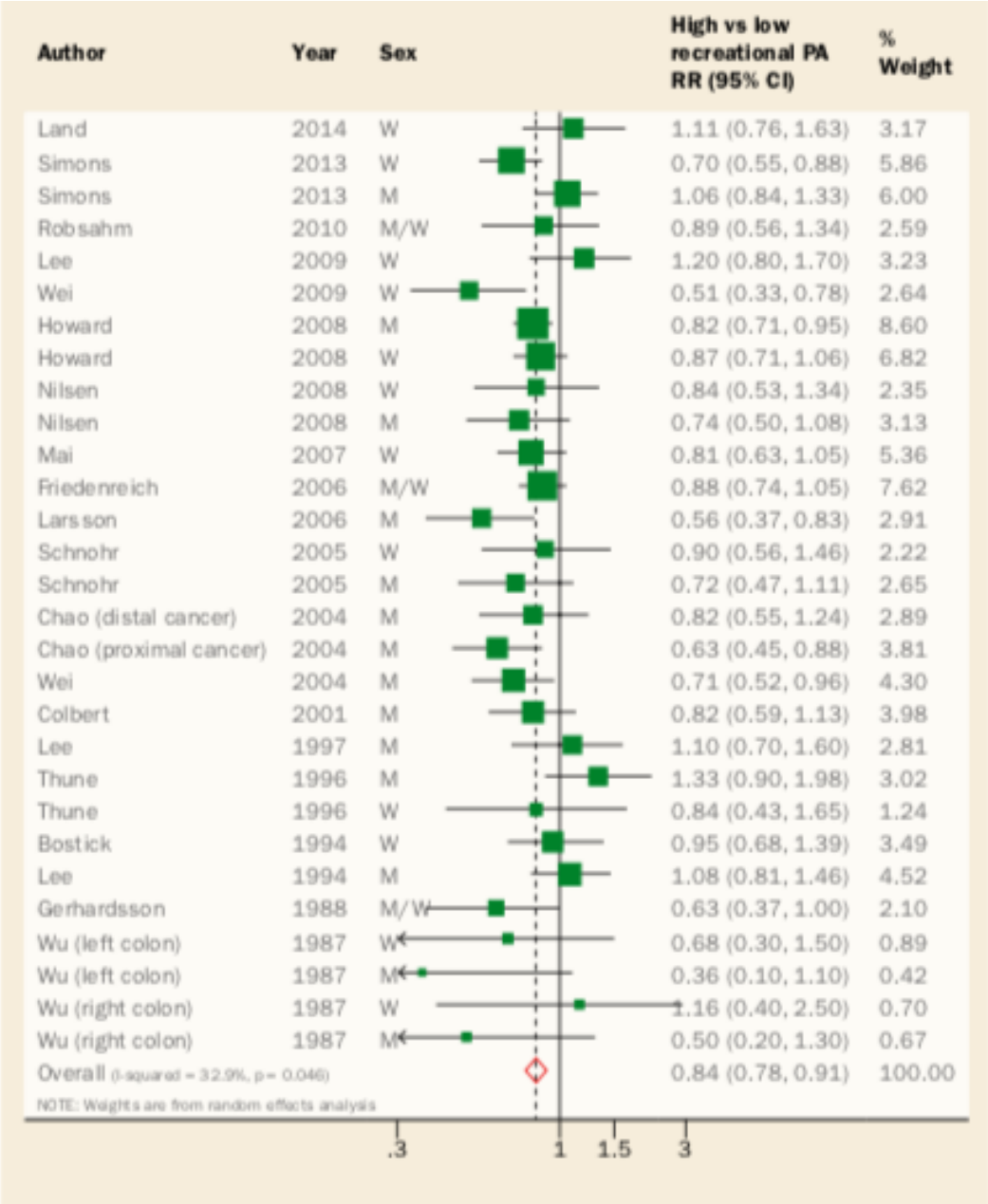
Tutti le persone che hanno diagnosi di malattia oncologica dovrebbero ricevere assistenza nutrizionale e guida all'attività fisica da professionisti qualificati

Se non diversamente consigliato, e se possibile, tutte le persone che hanno avuto una diagnosi di tumore sono invitate a seguire le raccomandazioni su dieta, mantenimento di un peso sano e attività fisica dopo la fase acuta del trattamento

Grazie a tutti!

Attività fisica 30-60 minuti/die

- L'attività fisica regolare **riduce il grasso corporeo**
- **Migliora la digestione e riduce il tempo di transito attraverso l'intestino**
- **Controlla i livelli di insulina, glicemia e fattori infiammatori circolanti**
- **Favorisce un peso adeguato**
- **Riduce il rischio di sarcopenia**



Meta-analisi sull'effetto preventivo del consumo di frutta e verdura

	FRUTTA		VERDURA	
	IARC	WCRF	IARC	WCRF
Esofago	++	+++	++	+++
Stomaco	++	+++	+	+++
Bocca e faringe	+	+++	+	+++
Laringe	+	++	+	++
Intestino	+	-	++	+++
Pancreas	-	++	-	++

giudizio +++ = convincente, ++ = probabile, + = possibile, - = insufficiente

Unprocessed Red Meat and Processed Meat Consumption: Dietary Guideline Recommendations

Le raccomandazioni sono state formulate seguendo la metodologia per le indicazioni delle linee guida definite da NutriRECS, un **panel indipendente di 14 membri** di vari Stati

In seguito a una revisione di studi il panel suggerisce che:

- **Gli adulti continuino con il consumo attuale di carni rosse non trasformate** (raccomandazione debole, scarsa certezza)
- **Gli adulti continuino con il consumo attuale di carne trasformata** (raccomandazione debole, scarsa certezza)

11 membri hanno dato giudizio favorevole alla raccomandazione e 3 contrario

NutriRECS

Annals of Internal Medicine doi:10.7326/M19-1621

World Cancer Research Fund International

Risposta del WCRF in data 1 ottobre 2019

1. Il consumo frequente di carne rossa e trasformata si associa a un aumentato rischio di cancro (specialmente stomaco e colon-retto)

2. Le **principali organizzazioni sanitarie e gli esperti mondiali in ambito oncologico** stanno esortando a seguire la raccomandazione di **limitare l'assunzione di carne rossa a tre porzioni a settimana** e di **mangiare raramente o mai la carne processata per la prevenzione del cancro**

3. Questa precisazione arriva dopo che un consorzio, noto come NutriRECS, ha dichiarato che **la maggior parte delle persone non ha bisogno di ridurre o moderare la quantità di carne rossa e trasformata che mangia**

World Cancer Research Fund International

Risposta del WCRF in data 1 ottobre 2019

5. **I risultati della ricerca NutriRECS non sono significativamente diversi da quelli trovati nel rapporto 2018 del World Cancer Research Fund / American Institute for Cancer Research:** tuttavia, i ricercatori di NutriRECS hanno dato **un'interpretazione confusa** dei risultati
6. La raccomandazione NutriRECS **non separa la carne rossa e quella trasformata** e ciò suggerisce che **tre o quattro porzioni di carne trasformata** alla settimana non influenzano il rischio di cancro in modo sufficientemente significativo da giustificare una riduzione della quantità di persone che mangiano; **questa conclusione di NutriRECS non è supportata dalle prove scientifiche**
7. **Le più forti e convincenti prove disponibili supportano un aumentato rischio di cancro**
8. Gli esperti concordano che mangiare troppa carne rossa e carne trasformata aumenta il rischio di cancro dell'intestino e che **numerose persone stanno già mangiando quantità di carne rossa al di sopra della soglia del rischio**