

Strategie di prevenzione del cancro alla luce dei dati WHO e dei dati italiani

Silvio De Flora

Coordinatore, GdL SItI Prevenzione Tumori / Screening

Il “World Cancer Day” (4 febbraio 2017) ha avuto un’ampia risonanza mediatica ed è stato l’occasione per una serie di manifestazioni e incontri scientifici. Nell’ambito della SItI, l’importanza dell’evento è stato sottolineata su Igienisti on-line (<http://www.igienistionline.it/docs/2017/06cancerday.pdf>). Inoltre, il 2 febbraio è stato tenuto a Foggia un seminario di aggiornamento sulla “Sicurezza alimentare e nutrizionale per la prevenzione dei tumori”, organizzato dal Dott. Michele Panunzio, e il 3-4 febbraio si è svolto a Catania il congresso “Evoluzione dell’epidemiologia e dei fattori di rischio del cancro nella società moderna”, organizzato dal Prof. Salvatore Sciacca sotto l’egida del GdL SItI “Prevenzione Tumori/Screening”.

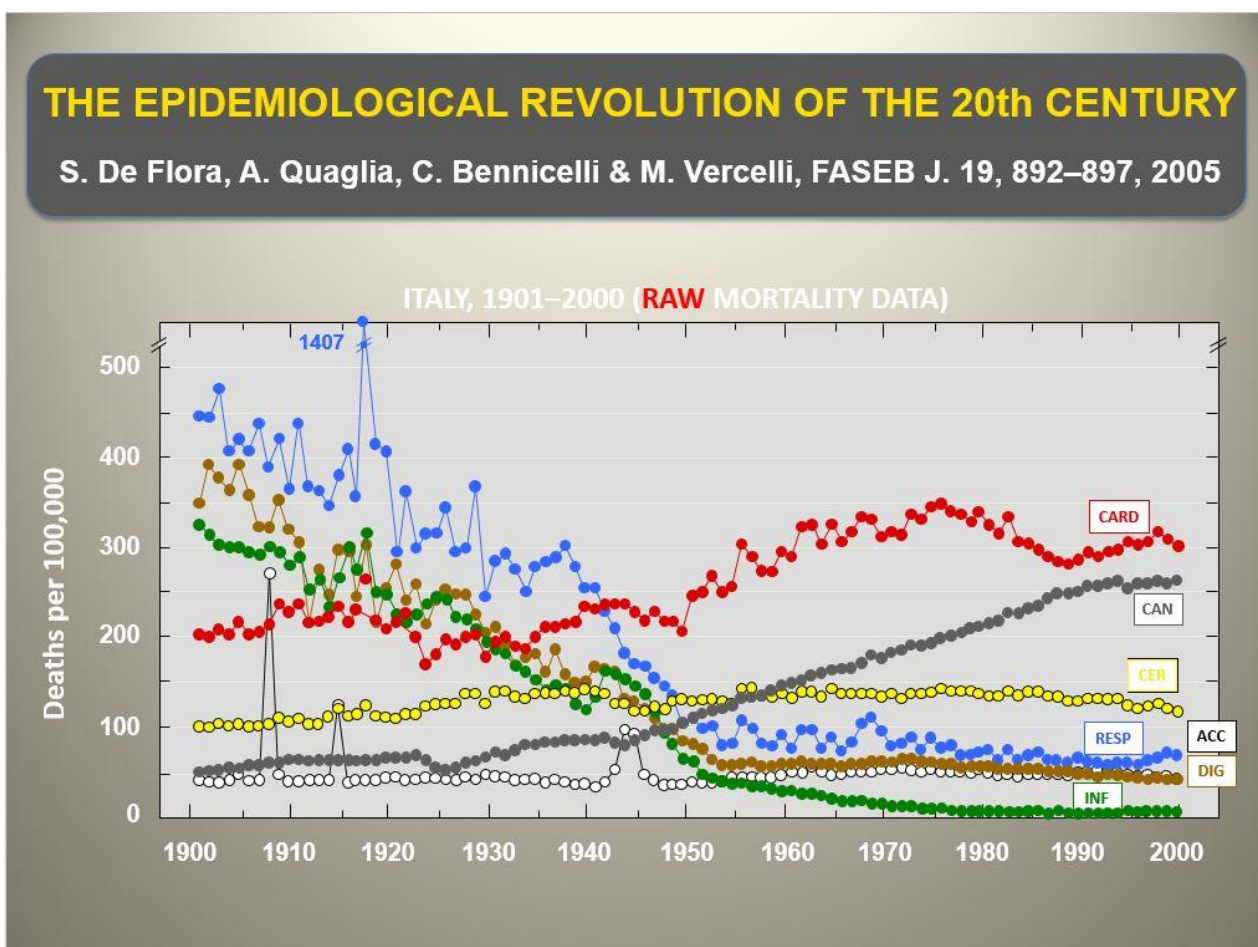
Proprio quel giorno, la WHO ha pubblicato una nuova linea guida intitolata “Guide to Cancer Early Diagnosis”. Questo documento (www.who.int/cancer/publications/cancer_early_diagnosis/en/), citando i dati del WHO Global Health Observatory (www.who.int/gho/database/en), parte dal presupposto epidemiologico che si stima che ogni anno il cancro sia diagnosticato in più di 14 milioni di individui nel mondo. Nel 2015, 8,8 milioni di individui nella popolazione mondiale sono morti per questo tipo di malattia, due terzi dei quali in paesi a reddito basso o medio (LMIC o “Low- and Middle-Income Countries”), e il cancro rappresenta globalmente 1/6 delle cause di morte nella popolazione. Oltre ad un immenso carico di sofferenze umane, questo comporta un costo enorme, stimato in 1.160 miliardi di \$ all’anno. Per di più, le previsioni sono che in pochi anni (da ora al 2030) il numero di nuovi casi di cancro nel mondo aumenterà del 50%, e cioè da 14 a oltre 21 milioni, e il numero di morti sarà di 13 milioni (www.worldcancerday.org).

In queste previsioni va tenuto conto che lo scenario epidemiologico delle cause di morte evolve in maniera dinamica attraverso 3 stadi, raffigurati nelle Figure 1 (dati grezzi di mortalità) e 2 (dati standardizzati per età). Nel primo stadio le malattie infettive e parassitarie rappresentano la falce che decima le popolazioni. Successivamente la mortalità per questo tipo di patologie diminuisce nettamente grazie al miglioramento delle condizioni igieniche e al progresso della medicina, sia preventiva che curativa. Nel frattempo vi è un incremento delle cosiddette malattie cronico-degenerative, prime fra tutte le malattie cardiovascolari, le malattie cerebrovascolari ed il cancro. Si ha quindi un incrocio delle curve di mortalità, che è stato denominato “transizione

epidemiologica” [1] o “rivoluzione epidemiologica” [2]. Nel terzo stadio inizia il declino della mortalità anche per le malattie cronic-degenerative.

A proposito di terminologia, la WHO include il cancro fra le “noncommunicable diseases (NCDs)”. La distinzione fra malattie trasmissibili e malattie non trasmissibili è sicuramente più appropriata di quella fra malattie infettive e malattie non infettive, in quanto una quota rilevante di tumori è di origine infettiva. Mentre il cancro può essere associato ad infezioni ed infestazioni croniche (v. dopo), non c’è nessuna evidenza che il tumore stesso sia trasmissibile da uomo a uomo. Infatti, le cellule tumorali maligne possono essere disseminate nell’organismo di un singolo individuo ma non risulta che vi possa essere una loro trasmissione da un uomo a un altro, ad esempio attraverso le trasfusioni di sangue. Questo meccanismo è stato invece segnalato in altri mammiferi (cani e diavoli della Tasmania), anche se si tratta di un’evenienza piuttosto rara, mentre il fenomeno appare piuttosto diffuso in molluschi bivalvi [3]. Per questo motivo, pur considerando accettabile la definizione di malattie non trasmissibili per i tumori umani, preferisco mantenere la dizione di malattie cronic-degenerative.

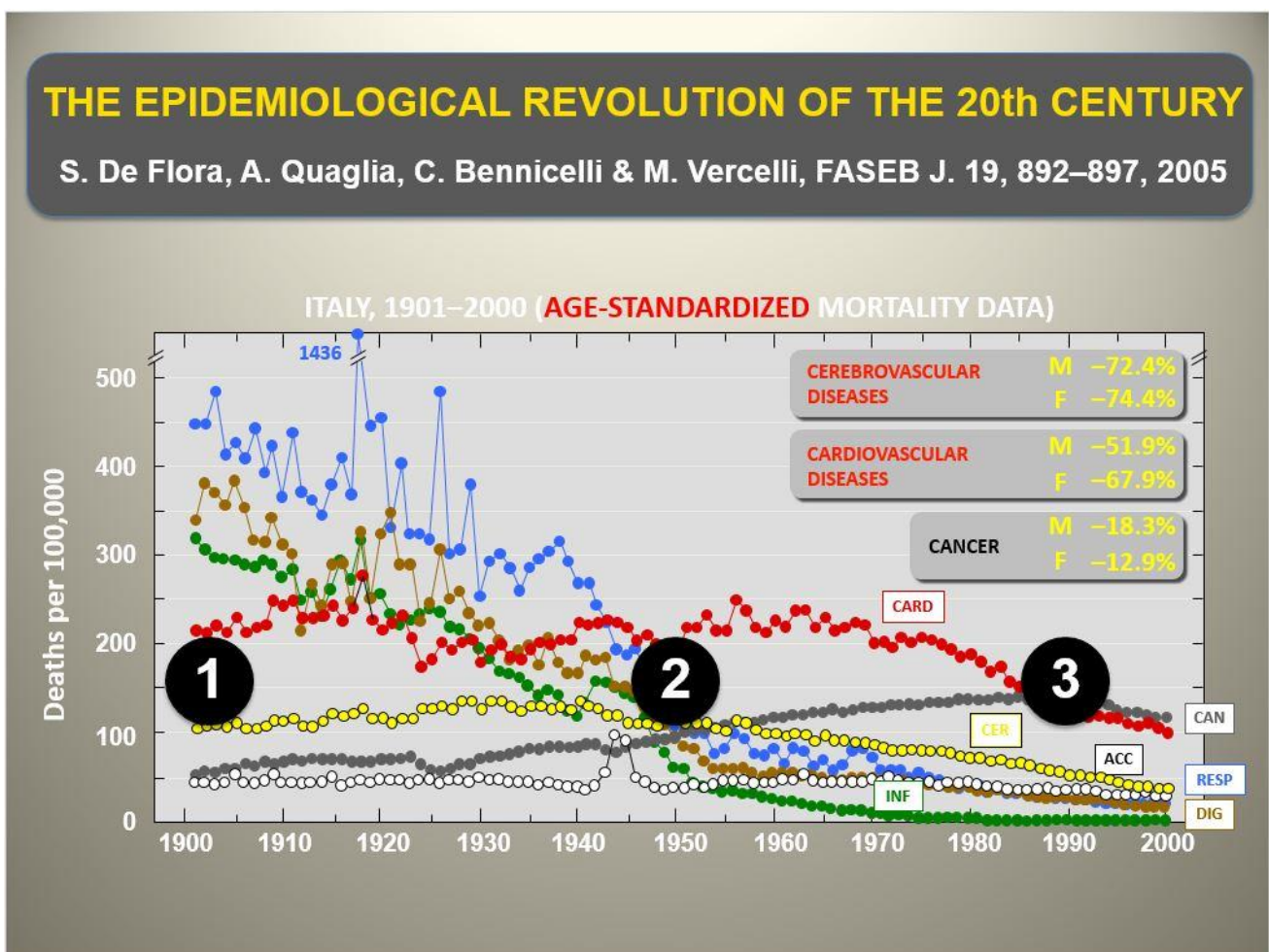
Figura 1



E' interessante notare il fatto che la dinamica a 3 stadi sopra descritta si realizzerà prima o poi in tutti i paesi del mondo, inclusi quelli denominati LMIC. Dopo essere rimasto cristallizzato per secoli o millenni, lo scenario epidemiologico nei paesi più sviluppati, inclusa l'Italia, ha attraversato tutti e tre gli stadi nell'arco del XX secolo. Va rilevato che perfino i dati grezzi di mortalità dimostrano come vi sia stato un declino dei decessi per malattie cardiovascolari e cerebrovascolari e, perlomeno nella popolazione maschile, anche per il cancro. Si nota nella Figura 1 anche un progressivo avvicinamento delle curve per malattie cardiovascolari e per cancro, con un sorpasso che è avvenuto nel 2008, quando il cancro è risultato responsabile del 28,5% dei decessi in Italia contro il 27,8% delle malattie cardiovascolari, oltre al 10,9% delle malattie cerebrovascolari [4].

Considerando l'andamento demografico e l'invecchiamento della popolazione, il declino della mortalità per malattie cronic-degenerative è ancora più evidente se si standardizzano i dati per età.

Figura 2



Come si osserva nella Figura 2, rispetto ai livelli massimi raggiunti nel XX secolo, il declino nell'anno 2000 è stato veramente notevole per le malattie cardiovascolari e cerebrovascolari, sia nei maschi che nelle femmine, ma è risultato evidente anche per il cancro. In particolare, nei maschi vi è stata una diminuzione della mortalità per cancro dal 196,2 per 100.000 nel 1987 al 160,2 per 100.000 nel 2000 (-18,3%), mentre nelle femmine vi è stato un plateau intorno a 100 per 100.000 nel periodo fra il 1956 ed il 1989 con una diminuzione fino all'87,1 per 100.000 nel 2000 (-12,9%).

Per gli ultimi anni abbiamo disponibili i dati di incidenza, prevalenza e sopravvivenza dell'AIRTUM e AIOM relativi al 2016 [5] e i dati di mortalità dell'ISTAT relativi al 2013. La rete dei Registri Tumori copre il 57% della popolazione italiana, per cui i valori riportati sono stime riferite a tutta la popolazione. Per quanto riguarda l'*incidenza*, in Italia vi sono stati nel 2016 365.800 nuovi casi di tumore, di cui 189.600 (54%) negli uomini e 176.200 (46%) nelle donne. I tumori a maggior incidenza sono stati quelli del colon-retto (circa 52.000 casi diagnosticati), mammella (50.000), polmone (41.000), prostata (35.000) e vescica (26.600). Ai fini della valutazione dei risultati ottenuti dalla prevenzione primaria, è importante la circostanza che nel periodo 2008-2016 vi sia stata una diminuzione del 2,5% annuo di tutti i tumori nella popolazione maschile. Questo declino dell'*incidenza* è legato soprattutto al calo della mortalità per tumori del polmone e della prostata e, da oltre 50 anni, del tumore dello stomaco. Nelle femmine vi è ancora un piccolo incremento (da 168.900 nuovi casi nel 2015 a 176.200 nel 2016), dovuto per la maggior parte all'invecchiamento della popolazione.

Circa la *prevalenza*, i dati dell'AIRTUM indicano che vi è un costante aumento (circa il 3% annuo) delle persone vive dopo una diagnosi di cancro, cosicché questa schiera di persone è cresciuta da 2.244.000 nel 2006 a più di 3 milioni nel 2016, in 2/3 dei quali era stato diagnosticato un tumore da più di 5 anni. Quindi circa 1 persona su 20 nella popolazione italiana (4,7% maschi e 5,3% femmine) è ancora viva dopo una diagnosi di tumore. Ad esempio, nel 2015 vi erano in Italia circa 693.000 donne in vita che avevano sofferto di un cancro alla mammella, 427.000 (225.000 maschi e 202.000 femmine) di un cancro al colon-retto e 399.000 maschi di un cancro alla prostata [5].

Poiché, come detto in precedenza, l'*incidenza* dei tumori in Italia non è aumentata ed anzi è diminuita nella popolazione maschile, l'aumento della prevalenza è legato soprattutto all'aumento della *sopravvivenza* che, escludendo i tumori cutanei non-melanoma, è ora del 55% per i maschi e del 63% delle femmine [5]. Questi dati si riferiscono alla sopravvivenza a 5 anni dalla diagnosi. È evidente che questi dati risentono del fatto che si ponga la diagnosi più precocemente e che vi sia stato un miglioramento delle terapie per il cancro negli ultimi anni. Peraltro va tenuto conto che,

come succede per diverse altre malattie cronicodegenerative, la terapia del cancro sovente non porta alla guarigione totale ma si propone di cronicizzare la malattia e di guadagnare anni alla vita. Pertanto l'indice di sopravvivenza non può essere considerato un indice di guarigione definitiva.

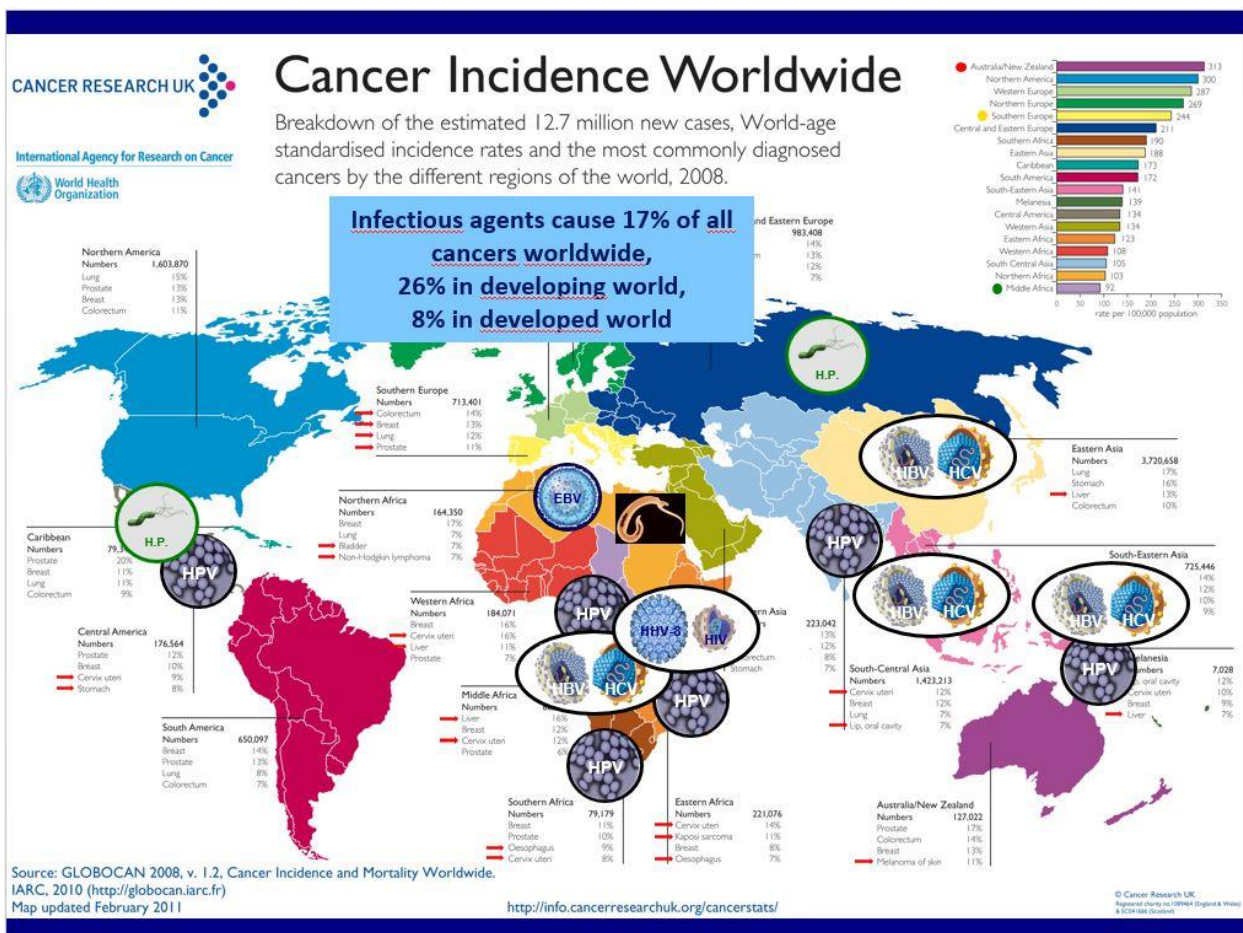
E' importante comunque la constatazione che, secondo la stessa tendenza osservata fino al 2000 [2], anche nel periodo 2008-2016 vi è stata una diminuzione della *mortalità* per tutti i tumori, che è più evidente nei maschi (-1,5% per anno) ma è anche apprezzabile nelle femmine (-0,7% per anno). In particolare, con 176.217 decessi per tumori (98.833 negli uomini e 77.384 nelle donne), nel 2013 vi sono stati 1.000 morti in meno rispetto al 2012. I tumori che causano il maggior numero di morti sono quelli del polmone (33.483), colon-retto (18.756), mammella (12.072), pancreas (11.201), stomaco (9.595) e prostata (7.203) [5].

La prevenzione del cancro è complicata dal fatto che, sotto un'unica denominazione, viene raggruppata una miriade di patologie eterogenee che possono differire per fattori di rischio, fattori protettivi, localizzazione, tipo istologico, aspetti clinici, grado di malignità, sensibilità ai farmaci, andamento epidemiologico, ecc. La 10^a revisione della Classificazione Internazionale delle Malattie (ICD-10) elenca 132 categorie e 720 sottocategorie di "neoplasie maligne". Le strategie di prevenzione sono modellate sulla storia naturale dei tumori, a partire dallo stato di salute (inteso come assenza di questo tipo di malattia) all'esposizione ad agenti cancerogeni ed al periodo di latenza caratterizzato dai lunghi e complessi eventi che sono coinvolti nel processo di cancerogenesi, allo sviluppo di un tumore benigno, reversibile anche spontaneamente, e infine all'acquisizione di caratteristiche di malignità che, oltre alla crescita abnorme *in situ* resa possibile dai fenomeni di angiogenesi, porta all'invasione del torrente ematico e linfatico da parte delle cellule maligne e la loro metastatizzazione e colonizzazione a distanza.

La *prevenzione primaria* è rivolta alla popolazione sana ed è pertanto il tipo di intervento prioritario per evitare che un individuo sano si ammali, diminuendo così, su scala di popolazione o in gruppi di popolazione, l'incidenza della malattia. L'approccio più ovvio di prevenzione primaria consiste nel diminuire la dose espositiva a fattori di rischio cancerogeno riconosciuti che, senza andare in dettagli in questa sede, sono legati sia a fattori genetici che a fattori ambientali. Questi ultimi sono soprattutto quelli legati agli stili di vita ed ai comportamenti individuali, come il fumo di tabacco, l'eccessivo consumo di alcool, l'obesità, l'inattività fisica, l'inquinamento indoor e outdoor, ecc. Nella pratica, la prevenzione primaria del cancro è affidata sia a disposizioni di tipo legislativo per il controllo dei fattori di rischio cancerogeno che derivano dall'ambiente di vita e di lavoro che all'educazione sanitaria per il controllo dei fattori di rischio cancerogeno che derivano da scorretti stili di vita. Oltre agli agenti fisici e chimici, sono molto importanti i fattori biologici ed in

particolare le infezioni ed infestazioni croniche, che spiegano in parte le disparità geografiche nell'incidenza del cancro. Per un impatto visivo di questo fenomeno, nella Figura 3 ho localizzato l'immagine di vari agenti patogeni su di una mappa disponibile nel documento Globocan dell'IARC (<http://globocan.iarc.fr>). In ogni area geografica sono riportati i 4 tipi di tumore a maggior incidenza nel 2008, che in Italia e nella maggior parte del mondo sono i tumori del colon-retto, mammella, polmone e prostata. Vi sono due eccezioni a questa regola che riguardano l'India e l'Asia meridionale, dove uno dei 4 tumori è il cancro delle labbra e della cavità orale, legato soprattutto alla masticazione del "betel quid", e l'Australia/Nuova Zelanda, dove uno dei 4 tumori è il melanoma maligno, legato all'intensa esposizione alle radiazioni solari in una popolazione a fototipo sensibile. Tutte le altre eccezioni sono imputabili a tipi di cancro associati con infezioni e infestazioni croniche, come il carcinoma gastrico (HP, *Helicobacter pylori*), il carcinoma della cervice uterina (HPV), il carcinoma epatocellulare primitivo (HBV/HCV), il sarcoma di Kaposi (HIV/HHV8 o KSHV), i linfomi (EBV) e il carcinoma vescicale (*Schistosoma haematobium*). Si osserva che il mondo è spaccato in due dalla diversa incidenza di forme di cancro di origine

Figura 3



infettiva, tanto che è stato stimato che questo tipo di tumore rappresenti globalmente il 17% di tutti i tumori, con un'importante differenza fra paesi in via di sviluppo (26%) e quelli sviluppati (8%) [6]. In collaborazione con l'AIRTUM, il GdL SItI "Prevenzione Tumori/Screening" ha stimato che, nel 2014, 6 agenti patogeni sono stati responsabili in Italia di 31.000 casi di cancro, il 42,0% dei quali è attribuibile a *H. pylori*, il 34,7% a HBV e HCV, il 19,8% ad HPV, il 2,9% a KSHV e lo 0,2% ad EBV. Complessivamente, si tratta dell'8,5% dei casi incidenti di tumore in Italia nello stesso anno [7]. Pertanto, dei 1.000 nuovi casi di cancro che vengono diagnosticati ogni giorno in Italia, 85 appaiono essere di origine infettiva. E' evidente che la prevenzione di questo tipo di tumori consiste nella prevenzione della malattia infettiva associata (ad esempio, i vaccini anti-HBV e anti-HPV) ma anche nella terapia mirata ad impedirne la cronicizzazione (ad esempio, gli antivirali anti-HCV ed i farmaci per eradicare l'infezione da *H. pylori*).

Accanto ai fattori di rischio, viene posto sempre più l'accento sul ruolo dei fattori protettivi e sulla loro carenza quale meccanismo per lo sviluppo dei tumori. Il ruolo della nutrizione nella prevenzione dei tumori è ben noto ed è stato oggetto di trattazione anche nel recente seminario di

Figura 4

MECHANISMS OF CANCER CHEMOPREVENTIVE AGENTS

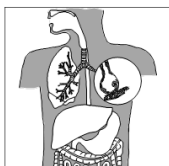
S. De Flora and C. Ramel, *Mutat. Res.*, 202, 285–306, 1988

S. De Flora and L.R. Ferguson, *Mutat. Res.*, 591, 8–15, 2005

PRIMARY PREVENTION

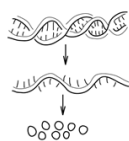
1. Inhibition of mutation and cancer initiation in the extracellular environment or in nontarget cells

- 1.1. Inhibition of uptake of mutagens/carcinogens
 - 1.1.1. Inhibition of penetration
 - 1.1.2. Removal from the organism
- 1.2. Inhibition of the endogenous formation of mutagens and carcinogens
 - 1.2.1. Inhibition of the nitrosation reaction
 - 1.2.2. Modification of the intestinal microbial flora
- 1.3. Complexation, dilution and/or deactivation of mutagens/carcinogens outside cells
 - 1.3.1. By physical or mechanical means
 - 1.3.2. By chemical reaction
 - 1.3.3. By enzyme-catalyzed reaction
- 1.4. Favoring absorption of protective agents
- 1.5. Stimulation of trapping and detoxification in nontarget cells



2. Inhibition of mutation and cancer initiation in target cells

- 2.1. Modification of transmembrane transport
 - 2.1.1. Inhibition of cellular uptake
 - 2.1.2. Stimulation of extrusion outside cells
- 2.2. Modulation of metabolism
 - 2.2.1. Inhibition of activation of promutagens/ procarcinogens by Phase I enzymes
 - 2.2.2. Induction of Phase I detoxification and Phase II conjugation pathways, or acceleration of decomposition of reactive metabolites
 - 2.2.3. Stimulation of activation, coordinated with detoxification and blocking of reactive metabolites
- 2.3. Blocking or competition
 - 2.3.1. Trapping of electrophiles by either chemical reaction or enzyme-catalyzed conjugation
 - 2.3.2. Antioxidant activity and scavenging of reactive species
 - 2.3.3. Protection of DNA nucleophilic sites
- 2.4. Inhibition of cell replication
- 2.5. Maintenance of DNA structure and modulation of DNA metabolism and repair
 - 2.5.1. Increase of fidelity of DNA replication and repair
 - 2.5.2. Stimulation of repair and/or reversion of DNA damage
 - 2.5.3. Inhibition of error-prone repair pathways
 - 2.5.4. Correction of hypomethylation
 - 2.5.5. Inhibition of histone deacetylation
 - 2.5.6. Blocking of telomerases or inhibition of their activity
- 2.6. Control of gene expression
 - 2.6.1. Targeted inactivation of oncogenes
 - 2.6.2. Inhibition of oncogene expression
 - 2.6.3. Inhibition of oncogene sequences or activity
 - 2.6.3.1. Inhibition of translation targeted to oncogene mRNA
 - 2.6.3.2. Inhibition of transcription of specific DNA sequences
 - 2.6.3.3. Blocking of target genes
 - 2.6.3.4. Farnesyltransferase inhibition
 - 2.6.4. Neutralization or post-translational modification of oncogene products
 - 2.6.5. Replacement of deleted tumor suppressor genes
 - 2.6.6. Mimicking the DNA binding of tumor suppressor genes by antidiabetic antibodies
 - 2.6.7. Killing of cells lacking tumor suppressor genes



3. Inhibition of tumor promotion

- 3.1. Inhibition of genotoxic effects (see 1 and 2)
- 3.2. Antioxidant activity and scavenging of free radicals
- 3.3. Antiinflammatory activity
 - 3.3.1. Cyclooxygenase inhibition
 - 3.3.2. Lipooxygenase inhibition
 - 3.3.3. Inhibition of inducible nitric oxide synthase
 - 3.3.4. Leukotriene receptor antagonism
- 3.4. Inhibition of proteases
- 3.5. Inhibition of cell proliferation
 - 3.5.1. Inhibition of ornithine decarboxylase
 - 3.5.2. Promoting proteasomal degradation of cyclins
 - 3.5.3. Interference with multiple signaling pathways
- 3.6. Induction of cell differentiation
- 3.7. Modulation of cell apoptosis
- 3.8. Signal transduction modulation
- 3.9. Protection of intercellular communications



SECONDARY PREVENTION

4. Inhibition of tumor progression

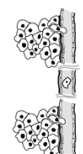
- 4.1. Inhibition of genotoxic effects (see 1 and 2)
- 4.2. Antioxidant activity and scavenging of free radicals
- 4.3. Inhibition of proteases
- 4.4. Signal transduction modulation
- 4.5. Effects on the hormonal status
 - 4.5.1. Selective estrogen receptor modulation
 - 4.5.2. Aromatase inhibition
 - 4.5.3. Selective blocking of prostaglandin E2 receptors
 - 4.5.4. Decrease in ovarian hormones by dietary isoflavones
 - 4.5.5. Inhibiting the pituitary secretion of luteinizing hormone
 - 4.5.6. Preventing conversion of testosterone into dehydrotestosterone by 5α-reductase
 - 4.5.7. Selective androgen receptor antagonism
- 4.6. Effects on the immune system
- 4.7. Inhibition of angiogenesis
- 4.8. Antineoplastic activity by either mechanical, physical, chemical, or biological means



TERTIARY PREVENTION

5. Inhibition of invasion and metastasis

- 5.1. Antioxidant activity and scavenging of free radicals
- 5.2. Signal transduction modulation
- 5.3. Inhibition of cell proliferation (see 3.4)
- 5.4. Modulation of cell apoptosis
- 5.5. Induction of cell differentiation
- 5.6. Inhibition of angiogenesis
- 5.7. Effect on cell-adhesion molecules
- 5.8. Inhibition of proteases involved in basement membrane degradation and modulation of the interaction with the extracellular matrix
- 5.9. Activation of antimetastasis genes



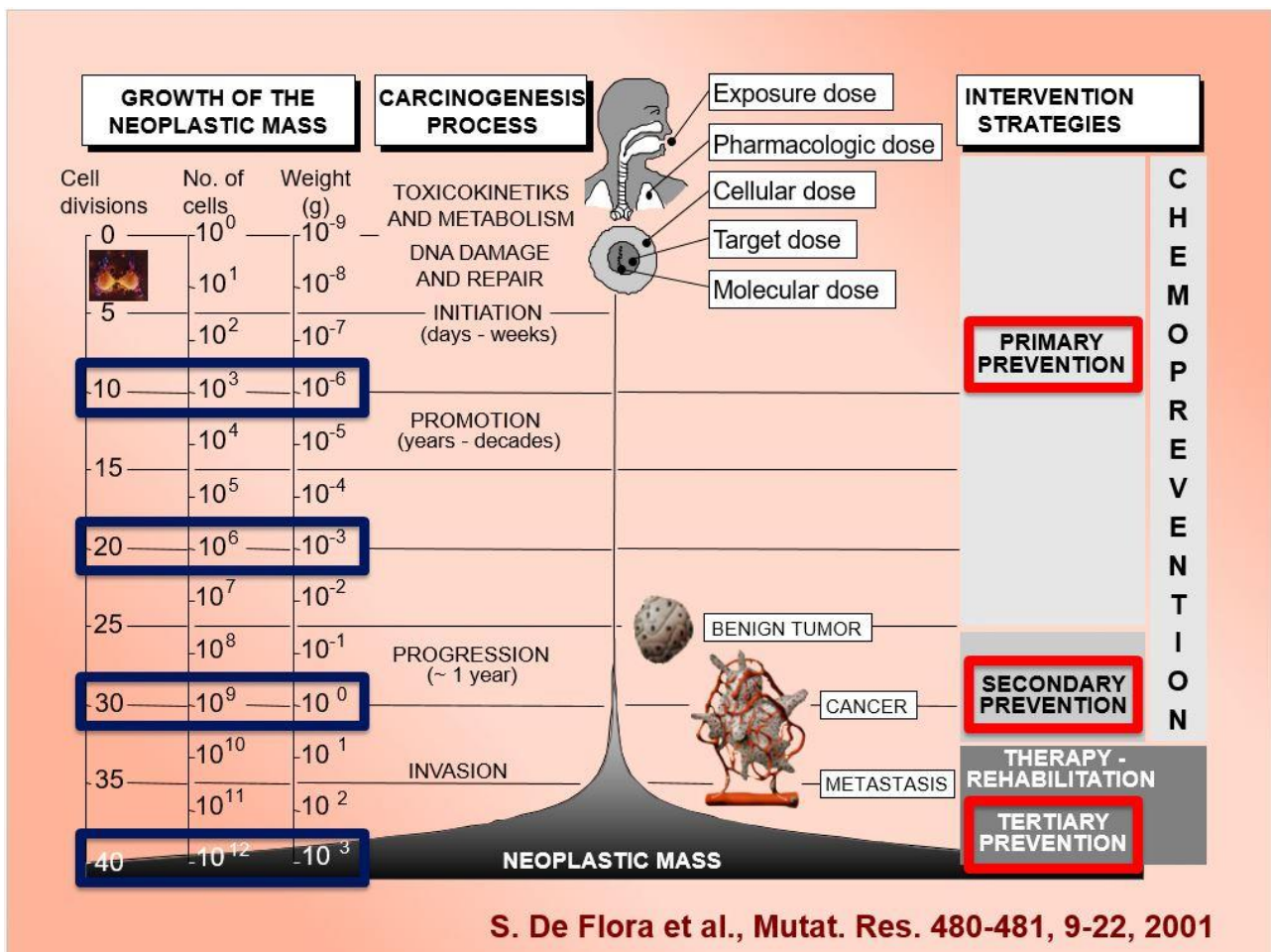
Foggia. Più complesso è dimostrare come l'assunzione dei farmaci, alcuni dei quali di larghissimo uso, può influenzare l'incidenza dei tumori causati da agenti cancerogeni noti. Recentemente abbiamo passato in rassegna i nostri studi sperimentali e gli studi epidemiologici che dimostrano come agenti dietetici e farmacologici possano modulare lo sviluppo dei tumori indotti dal fumo di sigaretta [8]. La strategia di bloccare gli agenti cancerogeni e di rallentare il processo di cancerogenesi viene denominata chemioprevenzione. Molti principi dietetici e farmaci sono in grado di ostacolare lo sviluppo del tumore in sistemi sperimentali, ma vi sono difficoltà a dimostrare l'efficacia e la sicurezza di agenti chemiopreventivi nell'uomo attraverso trial clinici. Per questo motivo, è importante avere una buona comprensione dei meccanismi che possono essere sfruttati per bloccare la cancerogenesi. La Figura 4 mostra un tentativo di classificazione di tali meccanismi.

Purtroppo la prevenzione primaria non sempre ha successo, perché non tutte le forme di cancro sono prevenibili, perché queste malattie sono di origine multifattoriale e perché le strategie di prevenzione disponibili non possono raggiungere tutte le popolazioni. La conseguenza è che le cellule "iniziate" da agenti cancerogeni cominciano a replicare fino a formare una massa neoplastica, prima nutrendosi a spese del tessuto in cui la massa cresce e poi diventando autonoma per il processo di angiogenesi e acquistando le caratteristiche di malignità. Durante questo periodo si può intervenire con la *prevenzione secondaria*, che ha lo scopo di individuare e di bloccare il corso della malattia in fase precoce, possibilmente in fase preclinica. Vi è confusione nella letteratura, anche in quella in lingua inglese, circa la definizione di prevenzione secondaria. Secondo Last [9], questo tipo di prevenzione "significa diagnosi e intervento precoci, preferibilmente prima che la malattia diventi clinicamente apparente, ed ha lo scopo di bloccare o almeno di ritardare la progressione di una malattia". E' proprio su questo argomento che è focalizzato il recente documento WHO. In particolare, viene fatta una distinzione fra diagnosi precoce (che è il titolo del documento) e screening oncologici. Gli screening oncologici hanno l'obiettivo di individuare forme asintomatiche di cancro o lesioni precancerose, in assenza di sintomi, in una popolazione bersaglio, mentre la diagnosi precoce si propone di identificare casi sintomatici di cancro in uno stadio il più precoce possibile. Sia gli screening oncologici che la diagnosi precoce hanno un ruolo molto importante nella prevenzione del cancro, ma sono interventi fondamentalmente differenti per quanto riguarda le richieste di risorse e infrastrutture, l'impatto ed i costi. Infatti un programma di screening abbraccia il processo dall'invito della popolazione bersaglio fino al trattamento di eventuali lesioni individuate, richiedendo un'adeguata pianificazione, coordinamento, monitoraggio e valutazione. La diagnosi precoce implica un'accurata diagnosi clinica e l'impiego di adeguati strumenti di diagnosi e stadiazione, garantendo

quindi una maggior probabilità di trattamento efficace, a costi più bassi e con interventi meno complessi.

La Figura 5 mostra uno schema delle possibili strategie di prevenzione del cancro in rapporto alle modalità di accrescimento della massa neoplastica e degli stadi implicati nel processo di cancerogenesi. Si osserva come, dopo la terapia di un tumore, nell'ambito del management oncologico, si possa procedere alla riabilitazione ed alla *prevenzione terziaria*, che ha l'obiettivo di impedire la ricrescita *in situ* del tumore e la sua disseminazione a distanza attraverso l'invasione dei vasi sanguigni e linfatici e la formazione di metastasi in altri distretti dell'organismo. Questa strategia, oltre che dei farmaci tradizionali citotossici, si può avvalere di farmaci che hanno bersagli molecolari selettivi, come gli inibitori dell'angiogenesi e gli inibitori degli enzimi che permettono alle cellule maligne di attraversare la membrana basale dei vasi.

Figura 5



“We can. I can” è lo slogan che circola in questi giorni riguardo la possibilità di prevenire il cancro. Questo slogan può sembrare piuttosto velleitario, se si considera che anche in Italia, al giorno d’oggi, pressapoco un uomo su 2 e una donna su 3 si ammalano di cancro nel corso della loro vita, sempre più lunga, e che attualmente quasi il 30% degli italiani muore per questo tipo di malattia. Il cancro e le cure che sono necessarie per fronteggiarlo comportano enormi sofferenze agli individui, alle loro famiglie ed alla società, anche con un notevolissimo impegno economico. Tuttavia, contrariamente a quanto si ritiene comunemente, i dati che ho riportato in precedenza dimostrano che effettivamente negli ultimi anni in Italia vi è stata non solo una diminuzione della mortalità, che è attribuibile ai progressi della prevenzione secondaria, della terapia e del management del paziente oncologico, ma anche una certa riduzione dell’incidenza, che è attribuibile al successo di alcune misure di prevenzione primaria. Quindi i dati epidemiologici in Italia e in altri paesi sviluppati dimostrano che, senza falsi ottimismo, vi è la possibilità perlomeno di attenuare l’impatto epidemiologico dei tumori.

Diverso è il discorso per le popolazioni che vivono in aree geografiche più povere, che non hanno a disposizione le risorse per fronteggiare il cancro né sul piano della prevenzione né su quello della terapia. Le previsioni che in poco più di una dozzina d’anni (da ora al 2030) il numero di nuovi casi di cancro nel mondo aumenterà del 50%, e cioè da 14 a 21 milioni, sono piuttosto pessimistiche. Probabilmente si basano su modelli matematici che tengono conto anche dei casi di malattia che si svilupperanno in conseguenza di aumentate esposizioni a importanti fattori di rischio, come certe infezioni croniche, il cattivo stato di nutrizione e l’aumento delle abitudini al fumo di tabacco. Ad esempio, la WHO ha stimato che nel mondo vi siano 1.100 milioni di fumatori, di cui 800 milioni in LMIC (300 milioni nella sola Cina). Poiché il periodo di latenza dei tumori è dell’ordine di diversi anni e il più delle volte di alcuni decenni, le previsioni della WHO significano che nel mondo vi sono 21 milioni di persone che già oggi hanno una forma di cancro in fase di sviluppo, che sarà diagnosticato nel 2030. Se a queste si aggiungono le persone in cui il cancro verrà diagnosticato prima del 2030 e negli anni immediatamente successivi, compatibilmente con il periodo di latenza, significa che nel mondo vi sono attualmente molte centinaia di milioni di persone nel cui organismo è in atto un processo di cancerogenesi che porterà alla diagnosi della malattia nei prossimi anni. Se, attraverso gli screening oncologici e la diagnosi precoce, si riuscisse a individuare una quota rilevante di questi soggetti, si potrebbe ridurre drasticamente l’impatto del cancro nelle popolazioni. Nell’ambito degli obiettivi del Piano Nazionale della Prevenzione 2014-2018 e dei Piani Regionali della Prevenzione, queste considerazioni mettono in evidenza l’enorme importanza della prevenzione secondaria nella lotta contro il cancro.

Bibliografia citata

1. Omran AR (1971) The epidemiologic transition: a theory of the epidemiology of population change. *Milbank Quarterly* 49: 509–538.
2. De Flora S, Quaglia A, Bennicelli C, Vercelli M (2005) The epidemiological revolution of the 20th century. *FASEB J* 19: 892–897.
3. Metzger MJ, Villalba A, Carballal MJ, Iglesias D, Sherry J, Reinisch C, Muttray AF, Baldwin SA, Goff SP (2016) Widespread transmission of independent cancer lineages within multiple bivalve species. *Nature* 534(7609):705-9.
4. Vercelli M, Lillini R, Quaglia A, Micale RT, La Maestra S, De Flora S (2014) Age-related mortality trends in Italy from 1901 to 2008. *PLoS One* 9:e114027.
5. AIRTUM/AIOM. I numeri del cancro in Italia nel 2016. [www.registri-tumori.it/PDF/AIOM2016/I numeri del cancro 2016.pdf](http://www.registri-tumori.it/PDF/AIOM2016/I_numeri_del_cancro_2016.pdf)
6. Parkin DM (2006) The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002. *Int J Cancer* 118:3030-44.
7. De Flora S, Crocetti E, Bonanni P, Ferro A, Vitale F; Vaccines and Cancer Prevention/ Screening Working Groups of the Italian Society of Hygiene, Preventive Medicine and Public Health (SIIt) (2015) Incidence of infection-associated cancers in Italy and prevention strategies. *Epidemiol Prev.*39 (4 Suppl 1):14-20.
8. De Flora S, Ganchev G, Ilcheva M, La Maestra S, Micale RT, Steele VE, Balansky R (2016) Pharmacological modulation of lung carcinogenesis in smokers: Preclinical and clinical evidence. *Trends Pharmacol Sci.*37:120-42.
9. Last JM (1986) Scope and methods of prevention, in: J.M. Last, J. Chin, J.E. Fielding, A.L. Frank, J.C. Lashof, R.B. Wallace (Eds.), *Maxcy–Rosenau, Public Health and Preventive Medicine*, Appleton-Century-Crofts, Norwalk, CT, pp. 3–7.
10. De Flora S, Izzotti A, D'Agostini F, Balansky RM, Noonan D, Albini A (2001) Multiple points of intervention in the prevention of cancer and other mutation-related diseases. *Mutat Res.* 480-481:9-22.