

Il ruolo della prevenzione primaria The role of primary prevention

Benedetto Terracini

Centro per la prevenzione oncologica Piemonte, via Santena 7, 10126 Torino

Corrispondenza: Benedetto Terracini, e-mail: benedetto.terracini@fastwebnet.it

Introduzione

Confronti temporali e geografici delle incidenze tumorali hanno suggerito che almeno tre quarti dei tumori maligni sono attribuibili a fattori esogeni. Nelle popolazioni migranti, in tempi più o meno lunghi, il nuovo ambiente (compresi i risvolti culturali e comportamentali) determina il rischio di cancro, mentre minore peso ha la componente genetica legata alle origini etniche. Questo è accaduto anche agli italiani emigrati in diversi paesi¹ e per le ondate migratorie interne al nostro paese dopo la seconda guerra mondiale.² Il logico corollario è che il rischio di cancro per una popolazione potrebbe essere ridotto attraverso la conoscenza dei fattori esogeni di rischio e la riduzione dell'esposizione a essi. Poiché, sia pure in modo frammentario e improvvisato, la popolazione italiana ha adottato (o si è adeguata a) alcuni atteggiamenti di prevenzione primaria, è importante capire quanto essi abbiano inciso sulle tendenze temporali di incidenza tumorale. Questo può essere fatto almeno secondo tre prospettive, illustrate nei paragrafi che seguono. In primo luogo, si tenta di identificare i rischi cancerogeni esogeni rispetto ai quali l'esposizione degli italiani è diminuita (o avrebbe potuto esserlo, se si fossero adottate misure di prevenzione). Inoltre, si riconoscono le forme tumorali la cui incidenza è diminuita nell'arco di tempo considerato in questa monografia e si cerca di capirne le ragioni. Infine, si commentano i trend temporali, in Italia, di alcune forme di cancro che notoriamente mostrano una alta frazione eziologica attribuibile a uno specifico fattore di rischio suscettibile di efficaci misure di prevenzione.

Tutto l'esercizio soffre di alcune limitazioni che riducono la possibilità di conclusioni univoche: l'incompletezza delle conoscenze (sulla natura dei fattori di rischio cancerogeno, sull'entità dell'esposizione degli italiani e sulla misura in cui si sono verificati atteggiamenti di prevenzione) e la brevità della finestra temporale coperta dalla presente indagine.

Tendenze temporali delle esposizioni a rischi cancerogeni esogeni in Italia

Difficilmente studi ecologici consentono di analizzare il ruolo di *singoli agenti* chimici, fisici o biologici, mentre si prestano ad approfondire *circostanze* associate a un aumentato rischio, espresse da indicatori di esposizione. Il progetto Eurochip (acronimo di European Cancer Health Indicators) dell'Unione Europea ha identificato indicatori utili per confrontare – ora e in futuro – diversi paesi in relazione a misure di prevenzione primaria.³ Essi riguardano lo *stile di vi-*

Introduction

Temporal and geographical comparisons of cancer incidence suggested that at least 75% cancers are attributable to exogenous factors. In migrants, within some time, cancer risk is determined by the new environment (including cultural and behavioural implications) whereas the role of the genetic component associated to ethnicity is limited. This has been shown also for Italians migrating to other continents during the last two centuries¹ as well as for those migrating from agricultural to industrial Italian regions.² The logical corollary is that there is a potential for identifying exogenous exogenous carcinogenic agents upon which preventive measures can be applied.

In a somewhat fragmentary and unplanned way, the Italian population has adopted (or has adapted to) some attitudes related to primary prevention of disease. Understanding whether and to which extent these changes have influenced temporal trends of cancer incidence can be done along different perspectives. The first perspective regards the exogenous hazards to which Italians' exposure may have decreased over time. Another approach is the identification of cancer types whose incidence, in Italy, has decreased during 1986-97 and an interpretation of the reasons of the decrease. In the third place, attention is given to cancers with a high etiological fraction attributable to a specific exogenous hazard and thus are expected to be more easily and effectively targeted by preventive measures.

The whole exercise has some limits: knowledge on environmental carcinogenic risk factors is meagre, as well as the extent to which Italians are and have been exposed to them. Also the extent to which preventive measures have been adopted can be only partly assessed. Only part been adequately recorded. Finally, the period covered by the the present analysis is relatively short.

Temporal trends of exposures to exogenous carcinogenic risk factors in Italy.

Ecological studies can hardly analyze the role of individual chemical, physical or biological carcinogenic agents, whereas they may unravel the association between cancer risk and circumstances of exposure expressed by generic indicators. Recently, Eurochip (European Cancer Health Indicator Programme) identified the indicators which may reflect the extent to which primary prevention has been implemented in countries of the European Union.³ They relate to lifestyle (consumption of fruit and vegetables, intake of alcohol, body

ta (consumo di frutta e verdure, consumo di alcol, indice di massa corporea, attività fisica, prevalenza di fumatori adulti, prevalenza di fumatori in età 10-14), i *rischi ambientali e occupazionali* (fumo passivo, radiazione solare, emissioni di PM₁₀, presenza di cancerogeni nell'ambiente di lavoro, incidenza dei mesoteliomi - considerata un indicatore della progressiva esposizione ad amianto, data l'elevata frazione attribuibile) e alcuni *farmaci* (sostitutivi ormonali).

Alcuni di questi indicatori sono disponibili, in Italia, lungo un arco di tempo sufficientemente lungo per tentare di delinearne le tendenze temporali.

Consumo di frutta e verdura

Un gruppo di lavoro dell'Agenzia Internazionale per le Ricerche sul Cancro (IARC)⁴ ha valutato che l'insieme degli studi (epidemiologici, sperimentali, meccanicistici) indica che un elevato consumo di frutta e verdura è associato a un basso rischio di diversi tipi di cancro.

La natura causale dell'associazione è *probabile* per quanto riguarda il consumo di frutta e il cancro dell'esofago, dello stomaco e del polmone, e per quanto riguarda il consumo di verdura e il cancro dell'esofago e del colon-retto. E' *possibile* che un elevato consumo di frutta riduca il rischio di cancro di bocca, faringe, colon-retto, laringe, rene e vescica e che un elevato consumo di verdura riduca il rischio di cancro di bocca, faringe, stomaco, laringe, polmone, ovaio e rene. Gli aggettivi *probabile* e *possibile* e il giudizio che la complessiva evidenza è "soltanto" *limitata* riflettono il noto rigore del linguaggio IARC quando non è possibile escludere completamente un effetto del caso, di distorsioni o di confondenti, sia pure in presenza di risultati coerenti tra diversi studi e biologicamente plausibili.

I *Food Balance Sheets*⁵ della FAO mostrano che nella popolazione italiana si è verificata una tendenza ad aumentare il consumo di frutta e verdura, come risulta dalla seguente tabella (tutti i valori sono espressi in kg/anno per persona):

	1999-2001	1989-1991	1979-1981	1969-71
Verdure	182.4	177.1	165.8	165.8
Frutta	140.0	127.6	109.6	125.6

Consumo di alcool

E' noto il rapporto causale tra elevato consumo di alcol e cancri in sede testa-collo e fegato e - forse - mammella e colon-retto⁶. Secondo i *Food Balance Sheets* della FAO⁵ i consumi medi di bevande alcoliche in Italia negli ultimi decenni sono stati (in kg/anno per persona):

	1999-2001	1989-1991	1979-1981	1969-71
Tutte le bevande alcoliche	82.5	87.0	108.7	127.1
Vino	54.4	62.0	89.7	113.4
Birra	27.2	23.9	17.3	11.9

mass index, physical activity, prevalence of adult and adolescent smokers), environmental and occupational risks (environmental tobacco smoke, solar radiation, PM₁₀ emissions, present and past carcinogens in the workplace, including asbestos) and some medicaments (such as hormonal replacement therapy).

Some of these indicators have been available in Italy for some decades.

Consumption of fruit and vegetables

A Working Group of IARC - International Agency for Research on Cancer - has evaluated that the available (epidemiological, experimental, mechanistic) studies indicate that a high consumption of fruit and vegetables is associated to a low risk for a number of cancers.⁴ The causal nature of the association is probable in the case of fruit consumption and cancer of the esophagus, stomach and lung and in the case of consumption of vegetables and cancer of the esophagus and large intestine. A reduction of risk for cancer of the mouth, pharynx, large intestine, larynx, kidney and bladder caused by a high consumption of fruit is possible as well as a reduction of risk for cancer of the mouth, pharynx, stomach, larynx, lung, ovary and kidney. The adjectives probable and possible and the evaluation that the overall evidence is "only" limited reflect the well known IARC's rigour when chance, bias and confounding cannot be completely ruled out, even in the case of results which are biologically plausible and statistically consistent throughout different studies. The Food Balance Sheets⁵ produced by FAO show the tendency of Italians to increase their consumption of both fruit and vegetables, as shown in the following Table (all values in kg/year per person):

	1999-2001	1989-1991	1979-1981	1969-71
Vegetables	182.4	177.1	165.8	165.8
Fruit	140.0	127.6	109.6	125.6

Alcohol consumption

The causal association between excessive consumption of alcohol and head and neck and liver (and perhaps breast and large intestine cancers) is well known.⁶ According to the FAO Food Balance Sheets⁵ the average consumption of alcoholic beverages by the Italian population in the last decades have been (in kg/year per person):

	1999-2001	1989-1991	1979-1981	1969-71
All alcoholic	82.5	87.0	108.7	127.1
Wine	54.4	62.0	89.7	113.4
Beer	27.2	23.9	17.3	11.9

Not only the overall consumption has decreased, but it is obvious that Italians tend to replace wine with the less alcoholic beer. The trend is confirmed by other studies. In

Non solo è diminuito il consumo complessivo di bevande alcoliche, ma gli italiani tendono a sostituire il vino con la birra (a minore gradazione alcolica).

La diminuzione dell'assunzione media di alcol è confermata da altri studi. Uno di essi ha stimato che nei paesi dell'Europa meridionale (Francia, Grecia, Italia, Portogallo e Spagna) il consumo annuo individuale di alcol equivalente è sceso da 14,0 litri nel 1974 a 10,4 litri nel 1992.⁸ Per i tumori delle vie aerodigestive, quasi tutto il rischio attribuibile all'alcol è rappresentato dai forti bevitori⁹: in indagini campionarie in Italia tra il 1983 e il 1997, le prevalenze di bevitori di più di 50 e di 75 grammi di alcol al giorno negli uomini sono scese progressivamente da 41.9 a 15.3% e, rispettivamente, da 24.2 a 3.6%. Le corrispondenti prevalenze nelle donne sono scese da 7.1 e 2.0% a 2.6 e 0.5%.¹⁰

Aumento dell'indice di massa corporea e attività fisica

L'obesità (indice di massa corporea >30) comporta un eccesso di rischio per il cancro ovarico, endometriale, mammario e del colon-retto.⁶ Il rischio associato al sovrappeso (indice di massa corporea compreso tra 25 e 30) è più contenuto ma consistente. Interessanti ipotesi meccanicistiche potrebbero spiegare il meccanismo biologico con cui l'abbondanza di grasso interferisce con gli equilibri ormonali dell'organismo.⁷

In una indagine della fine degli anni novanta promossa dall'*Institute of European Food Studies*, sono state stimate, nella popolazione italiana adulta, prevalenze di sovrappeso e obesità rispettivamente di 22.1 e 7.8% nelle donne e di 31.8 e 7.8% negli uomini. Solo in Francia, tra i paesi dell'Unione europea, le prevalenze erano più basse.¹¹ I dati sulle tendenze temporali della prevalenza dell'obesità in Italia sono scarsi: è verosimile che anche nel nostro paese, come per esempio in Spagna,¹² la tendenza sia verso l'aumento, in tutte le età e in tutti i ceti sociali (tranne, forse, nelle donne laureate). In uno studio di popolazione in Brianza, tra il 1986 e il 1994, in età 35-64 l'indice di massa corporea medio è aumentato in modo statisticamente significativo da 25.8 a 26.5 negli uomini e da 25.2 a 25.7 nelle donne.¹³

L'associazione tra sedentarietà e tendenza all'obesità rende l'attività fisica pertinente al tema: alcuni studi hanno riconosciuto un effetto protettivo dell'attività fisica nei confronti di alcuni tumori come quello della mammella e del colon,¹⁴ probabilmente per una riduzione degli ormoni circolanti.¹⁵ Negli Stati Uniti, è stato stimato che mediamente ogni persona guadagna 0.8 kg di peso per anno: corrispondenti all'ingestione di 20-50 kcal in eccesso all'energia consumata: uno degli aspetti della vita moderna è il fatto che il progresso tecnologico ha eliminato molti motivi per effettuare forme di attività fisica sul lavoro, a scuola, nei trasporti o a casa.¹⁶ Ciò è sicuramente avvenuto anche in Italia nelle ultime decadi, ma non vi sono stime robuste degli andamenti temporali.

Southern European countries (France, Italy, Greece, Portugal and Spain) the estimated individual annual consumption of alcohol-equivalent decreased from 14 litres in 1974 to 10.4 litres in 1992.⁸ Head and neck cancers caused by alcohol are largely concentrated in heavy drinkers:⁹ in surveys in Italy between 1983 and 1997, in men, the prevalence of drinkers of more than 50 and 75 g of alcohol daily decreased from 41.9% to 15.3% and, respectively, from 24.2% to 3.6%. The corresponding prevalences in women decreased from 7.1% to 2.0% and from 2.6% to 0.5%.¹⁰

Increased body mass index (BMI) and physical activity
Obesity (BMI > 30) entails excess risk for cancer of the ovary, endometrium, breast and large intestine.⁶ Risk associated to overweight (BMI between 25 and 30) is lower but sizable. Interesting mechanistic hypotheses might explain the biological mechanism with which fat abundance interferes with the body hormonal balance.⁷ A study promoted by the Institute of European Food Studies, in the late 90s estimated that prevalences of overweight and obesity in the adult Italian population were respectively 22.1% and 7.8% in women and 31.8% and 7.8% in men. Among countries of the European Union, only in France prevalences were lower than in Italy.¹¹ Temporal trends in Italy have been scarcely investigated: a tendency to an increase is probable, such as has been reported for Spain,¹² in all ages and in all socioeconomic groups (with the exception, perhaps, of graduated women). A population study in Branza showed that between 1986 and 1994, in age 35-64, the average BMI significantly increased from 25.8% to 26.5% in men and from 25.2% to 25.7% in women.¹³

Lack of exercise is relevant to obesity. Some studies have shown a protective effect of physical activity with regard to some cancers such as those of the breast and colon.¹⁴ The effect is probably mediated by a reduction of circulating hormones.¹⁵ In the US, it has been estimated that the average annual individual gain in weight is 0.8 kg, corresponding to the ingestion of 20-50 kcal in excess of the energy which is consumed: technological progress has eliminated a number of opportunities for physical activity at work, at school, during transportation and at home.¹⁶ Most likely this has also happened in Italy, but robust quantitative estimates of temporal trends are lacking.

Tabacco consumption

Although a recent editorial of the Lancet¹⁷ has pointed out that the poor consideration given to the Terry report over 40 years has been the «worst failure of public health». Nevertheless, it is unnecessary, in 2004, to list the pieces of evidence for a carcinogenic effect of active tobacco smoke on a high number of target organs. Between 1980 and 1999, in Italy, in adult men, the prevalence of active smokers decreased from approximately 59% to 34%, but the gap between social classes has increased.

Consumo di tabacco

Non è necessario, in questa sede, documentare l'evidenza di cancerogenicità del fumo attivo di tabacco per un grande numero di organi bersaglio, ben documentata dal rapporto Terry fin dal 1964. A distanza di 40 anni, un recente editoriale di *Lancet*¹⁷ ha definito la scarsa considerazione prestata a tale rapporto come «il peggiore fallimento della salute pubblica». Tra il 1980 e il 1999, in Italia, la prevalenza dei fumatori attivi tra gli uomini di oltre 15 anni è passata da circa 59% a 34%, ma si è accentuato il divario tra le diverse classi sociali. Nel 1980, le prevalenze tra laureati e persone con la sola licenza elementare erano 50% e 61%; nel 1999 esse erano, rispettivamente, 26% e 46%. Nell'insieme delle donne, la prevalenza è rimasta stabile intorno al 18-19%. Nel 1980 le fumatrici, tra le donne con sola licenza elementare e tra le laureate erano rispettivamente 15% e 38%, mentre nel 1999 le prevalenze tra le categorie di donne con diversi titoli di studio fluttuavano tra 16% e 24%.¹⁸ Il rapporto tra consumo di tabacco e interventi legislativi in Italia è illustrato in Figura 1.¹⁹

Lo IARC ha classificato l'esposizione involontaria al fumo passivo cancerogena per il polmone nella specie umana.²⁰ Sicuramente la (limitata) tendenza verso la diminuzione dell'abitudine di fumare tabacco si è accompagnata a una diminuzione dell'esposizione al fumo passivo, ma non vi sono stime quantitative del trend.

Radiazione solare

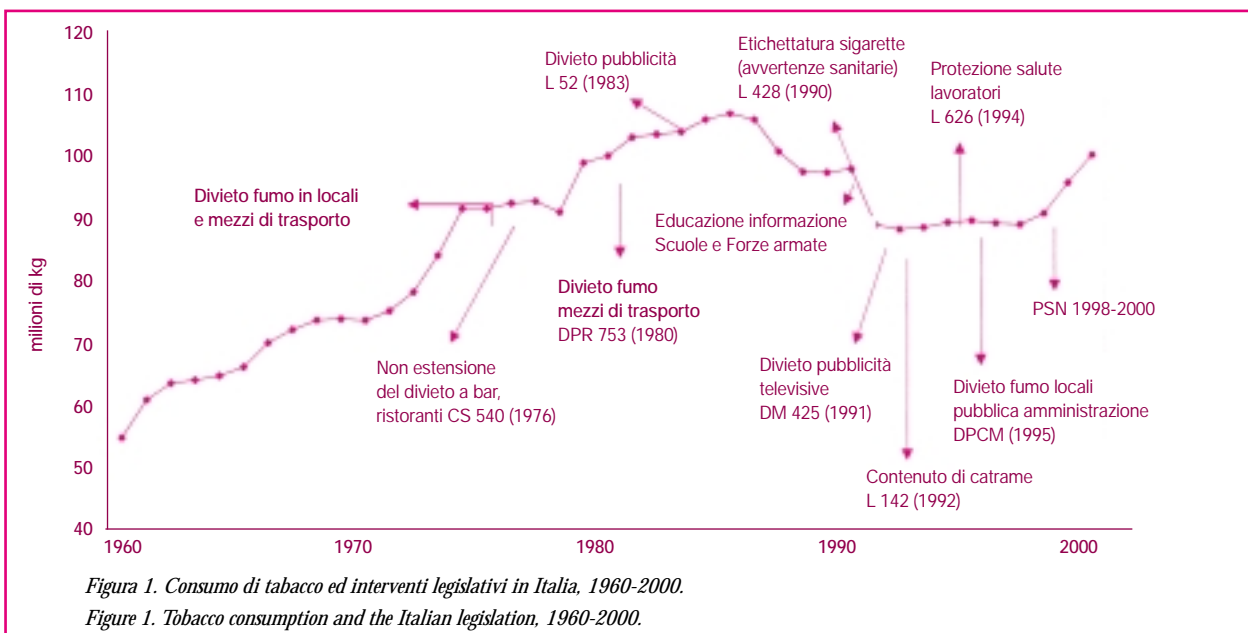
Nel 1992 lo IARC ha valutato che la radiazione solare causa, nella cute umana, melanomi maligni e carcinomi cutanei e che a essa è attribuibile una proporzione assai alta, sicuramente superiore al 50%, dei carcinomi cutanei.²¹ L'esposi-

Among men with a university degree and those who had only attended primary school, prevalences in 1980 were 50% and 61%; corresponding figures in 1999 were respectively 26% and 46%. In women, prevalence of smokers remained stable around 18-19%. However, in 1980, among women who had only attended primary school and in those with a university degree prevalences were respectively 15% e 38%, whereas in 1999 prevalences in categories of women with different histories of school attendance fluctuated between 16 and 24%.¹⁸ Figure 1¹⁹ illustrates the relationship, over the years, of tobacco consumption and legislation in Italy.

IARC has classified involuntary exposure to tobacco smoke as a carcinogen for the lung in humans.²⁰ Most likely the (limited) decrease in the habit of smoking tobacco has brought about a decrease of exposure to passive tobacco smoke, but quantitative estimates of the trend are lacking.

Solar radiation

In 1992, IARC evaluated that solar radiation causes skin cancer, including melanoma, in humans.²¹ The attributable etiological fraction exceeds 50%. Countries with the highest incidence, such as Australia, have implemented campaigns of health education in order to reduce exposure to solar radiation. These campaigns seem to be effective in terms of subsequent reduction in incidence of melanoma. In countries of the European Union, increased opportunities for laying on the beach during the summer have been a features of the improvement of living conditions since the second world war. Quantitative estimates of temporal trends of exposure in Europe and in Italy have been sporadic. An Austrian study estimated that since 1969 the average exposure to solar radiation has increased 1.6% annually, and twice as much for those who spend the holidays in



zione in età infantile è particolarmente nociva.⁶ Nei paesi a più alta incidenza, come l'Australia, campagne di educazione sanitaria tese soprattutto a ridurre l'esposizione ai raggi solari, sembrano essere state efficaci in termini di successiva riduzione di incidenza. Nei paesi dell'Unione europea, uno degli aspetti del miglioramento delle condizioni di vita delle popolazioni negli ultimi decenni è la maggiore possibilità di soggiornare in spiaggia durante i mesi estivi. Stime quantitative dei trend temporali di esposizione in Europa e in Italia sono molto sporadiche. Uno studio austriaco ha stimato un aumento dell'esposizione solare, a partire dal 1969, di 1,6% per anno in media, e circa doppio limitatamente alla popolazione che passa le vacanze nel Mediterraneo.²² Da uno studio condotto in Italia e in altri paesi mediterranei è emerso che in pochi anni il numero di bambini di 1-6 anni che hanno sofferto di ustioni solari è aumentato da 1% a 23%.²³ Nei paesi industrializzati, Italia compresa, l'applicazione, dal 1987, del Protocollo di Montreal è risultata nella cessazione della produzione e del consumo di molte sostanze industriali che contribuiscono al «buco dell'ozono». È stato previsto che, nel corso di 60 anni, in tutto il mondo, l'applicazione del protocollo può prevenire un milione e mezzo di casi di melanoma.²⁴ Data la generale tendenza all'aumento e i tempi di latenza dei melanomi, tuttavia, sarebbe illusorio aspettarsi di riconoscere, in dati ecologici che si fermano al 1997, eventuali effetti benefici di questa misura (anche ammesso che il protocollo sia stato applicato in modo rigoroso).

Cancerogeni nell'ambiente di lavoro

Per le esposizioni professionali, studi di popolazione nelle aree industriali del Nord Italia hanno stimato – per i tumori vescicali e per quelli polmonari – frazioni eziologiche simili a quelle assai note stimate da Doll e Peto per la popolazione degli Stati Uniti.^{25,26} È realistico ritenere che il 5-10% dei tumori vescicali e intorno al 15% dei tumori polmonari negli uomini siano attribuibili a cancerogeni presenti nell'ambiente di lavoro (per i tumori polmonari, circa un terzo della proporzione è attribuibile all'amianto). Dai tempi delle stime di Doll e Peto, è comunemente accettato che nei paesi industrializzati sia ragionevole attribuire alle esposizioni nell'ambiente di lavoro il 4-5% di tutti i tumori. Dati i tempi di latenza dei tumori, questa proporzione ovviamente riflette esposizioni avvenute alcuni decenni prima. È verosimile che dopo gli anni sessanta e settanta vi sia stata una sostanziale riduzione delle esposizioni a cancerogeni professionali (tra l'altro, sono state vietate alcune amine aromatiche e l'amianto), in conseguenza della consapevolezza dei rischi da parte dei lavoratori e dei datori di lavoro, della più recente normativa sui cancerogeni occupazionali e dell'esportazione di attività produttive.

Per quanto riguarda l'amianto, in Italia vige dal 1992 il divieto di importazione, commercio, produzione ed esportazione di prodotti contenenti questo composto. Già negli an-

the Mediterranean.²² In a study carried out in Italy and other Mediterranean countries, within a few years, the number of children aged 1-6 suffering from burning from solar radiation has increased from 1% to 23%.²³

In industrialized countries, including Italy, the 1987 «Montreal Protocol» resulted in the cessation of the production and consumption of many industrial substances, contributing to the «ozone gap». It has been predicted that, in a period of 60 years, the application of the protocol worldwide might prevent 1.5 million cases of melanoma.²⁴ Given the overall tendency to an increased incidence and the latent period of melanomas, ecological data up to 1997 cannot be expected to provide evidence of any beneficial effect of the protocol (even assuming that it has been properly implemented worldwide).

Carcinogens in the workplace

For bladder and lung cancer in men, population-based studies in industrial areas of Northern Italy have suggested etiological fractions similar to those estimated by Doll and Peto in the United States.^{25,26} Thus, the judgement that 5-10% bladder cancers and 15% lung cancers are attributable to occupational exposures is realistic (for lung cancer, about one third of the proportion is attributable to asbestos). Since Doll and Peto's estimates, it is commonly accepted that 4-5% of all cancers are attributable to occupational exposures. Obviously, given the latent period, this proportion reflects exposures occurring some decades ago. In Italy, a reduction in carcinogenic exposures has been brought about by the increasing awareness (of both workers and entrepreneurs) of risks, the export of hazardous production and new norms (eg ban of some carcinogenic aromatic amines).

As for asbestos, since 1992 Italy has forbidden import, trade, production and export of asbestos containing products. As a matter of fact, uses of asbestos had drastically decreased several years before, with a regrettable delay over the calendar with which the evidence on its killing potential had accumulated. The concentration in the workplace considered to be acceptable by the American Conference of Governmental Industrial Hygienists in 1946 was 5 fibres/ml: over the years, it was gradually reduced to 0.1 fibres/ml (which is not fully devoid of a carcinogenic risk).

Thus, a numerical decrease of occupational cancers in Italy is to be expected. Whether it can be identified through ecological studies is problematic. Particular in the case of lung and bladder cancers, these studies cannot discriminate between the effects of changes in the workplace and those brought about by changes in tobacco smoking or dietary habits. Other sources are equally unreliable. INAIL (the National Institute for Insurance against Occupational Accidents and Diseases) has traditionally recognized a very low number of cancers as occupational in origin but a change has taken place in recent years, so that any trend suggested by INAIL statistics is likely to be artefactual. Indeed, some cancers with a high etiological attributable

ni ottanta in Italia e in altri paesi industriali era iniziato – con un deplorabile ritardo rispetto all'acquisizione dei dati tossicologici ed epidemiologici – il crollo dell'utilizzo di amianto come materia prima. Il limite di concentrazione nell'atmosfera considerato accettabile fissato dall'American Conference of Governmental Industrial Hygienists dal 1946 in poi è sceso da 5 a 0,1 fibre di amianto per millilitro d'aria (e il limite attuale comporta ancora un rischio di cancerogenicità).

C'è quindi da aspettarsi una tendenza alla diminuzione del numero di tumori professionali nel nostro paese, soprattutto in tempi recenti e nell'immediato futuro, dati i tempi di latenza. Quanto ciò sia riconoscibile e quantificabile in studi ecologici, tuttavia, è problematico. L'INAIL tradizionalmente ha riconosciuto un numero molto basso di tumori professionali e i *trend* che possono emergere dalle sue statistiche esprimono cambiamenti di attitudini dell'ente piuttosto che di esposizioni nell'ambiente di lavoro. Per i tumori polmonari e per quelli vescicali, con un assai elevato rischio attribuibile al fumo di tabacco, è difficile in una dimensione di popolazione stimare separatamente gli effetti della diminuita esposizione a cancerogeni professionali. Alcuni tumori hanno notoriamente un'alta frazione eziologica attribuibile a esposizioni professionali: tumori della pleura e del peritoneo, adenocarcinomi del naso e dei seni paranasali, angiosarcoma del fegato, cancro della cute dello scroto. Con l'eccezione dei tumori delle sierose, si tratta di tumori rari, le cui tendenze richiedono approcci *ad hoc*, diversi da quelli presentati in questa pubblicazione. I *trend* temporali dell'incidenza dei tumori delle sierose, e in particolare della pleura, rimangono invece un importante indicatore dell'impegno a ridurre l'esposizione ad amianto, ma sfasato di alcuni decenni, dati i lunghi tempi di latenza dei mesoteliomi.

Inquinamento atmosferico

Il rischio cancerogeno, soprattutto per il polmone, dell'inquinamento atmosferico è documentato,²⁷ e almeno in parte attribuibile alla componente corpuscolata, alle emissioni diesel dei mezzi di trasporto e a specifici agenti come benzopirene e altri idrocarburi policiclici aromatici e 1,3-butadiene. Negli ultimi anni, opinione pubblica e autorità sanitarie hanno mostrato una crescente preoccupazione per gli effetti sulla salute (tra i quali il cancro è importante, ma non certo l'unico). L'Unione europea ha indicato alcuni obiettivi per una diminuzione dell'inquinamento, realistici, ma a lungo termine. Anche in Italia sono state prese misure limitate che hanno portato a una parziale diminuzione della concentrazione di alcuni inquinanti.

Tumori la cui incidenza, in Italia, è in diminuzione

Un tentativo di interpretare la diminuzione di incidenza in termini di atteggiamenti di prevenzione può essere rivolto

fraction to the work environment exist: adenocarcinoma of the nose and paranasal sinuses, liver angiosarcoma, scrotal cancer, cancer of the pleura and peritoneum. With the exception of the latter, these tumors are very rare: the investigation of temporal trends require studies designed ad hoc. Instead, temporal trends of the incidence of serosal cancers, particularly of the pleura, are important indicators of the attention given to the reduction of asbestos exposure: unfortunately, given the long latent period of mesothelioma, these indicators can be detected with a delay of some decades with respect to any measure implemented in the workplace.

Air pollution

A carcinogenic risk of air pollution, particularly for the lung, is strongly suggested by epidemiological studies:²⁷ it is at least partly attributable to the particulate component, vehicle diesel exhausts and some specific chemicals such as benzo[a]pyrene, other aromatic polycyclic hydrocarbons and 1,3-butadiene. In recent years, both health authorities and the public have expressed concern for the long-term effects (among which cancer is important but it is not the only one). The European Union has indicated some goals for decreasing the pollution, which are realistic but long-term. Also in Italy, some limited measures have brought about a decrease of the concentration of some pollutants.

Cancers whose incidence is decreasing in Italy

Interpreting decreases in cancer incidence in terms of preventive attitudes can only refer to those cancers for which the decrease is based on reliable figures. For the purpose of the present paper, attention has been focussed on those cancers for which in the Italian populations served by a cancer registry, over a period of 12 years, in at least one sex, the Estimated Annual Percentage Change (EAPC) was -1.5% (around 17% in 12 years) or above, and the decrease was linear (with no jointpoints, the interpretation of which, given the relatively short period, would be problematic).

Excluding cancer in poorly defined sites, those corresponding to these criteria were cancers located in the esophagus (EACP -2.9% in men and -0.5% in women), stomach (EACP -3.4% and -3.1%), larynx (EACP -3.7% and -1.3%), bone (EACP -1.5% and -1.7%) and Hodgkin's lymphoma (EACP -3.0% and -1.4%). EACP difference between genders is highest for cancer of larynx and especially esophagus and for Hodgkin's lymphoma. It can be hypothesized that at least some downward trends reflect changes of environmental circumstances associated to excess risk. Nevertheless the specific weight of individual determinants cannot be established. These conditions are multifactorial and different elements may have contributed to the decrease in incidence (for instance, for laryngeal cancer, higher consumption of fruit and vegetables, lower consumption of alcohol and tobacco, lower exposure to carcinogens in the workplace).

soltanto a quelle forme tumorali per le quali la tendenza alla diminuzione di incidenza è attendibile. Operativamente, un criterio ragionevole può essere quello di circoscrivere l'attenzione ai tumori maligni per i quali in Italia tra il 1986 e il 1997, in almeno un sesso, è stata stimata una diminuzione di incidenza annua (EAPC Estimated Annual Percentage Change) di almeno l'1,5% (circa 17% in 12 anni) e la diminuzione è stata lineare (senza *jointpoints*, la cui interpretazione, in un periodo relativamente breve, sarebbe assai problematica).

Esclusi quelli in sede mal definita, i tumori corrispondenti a questi criteri sono stati quelli dell'esofago (EAPC -2,9% negli uomini e -0,5% nelle donne), dello stomaco (EAPC -3,4% e -3,1%), della laringe (EAPC -3,7% e -1,3%), dell'osso (EAPC -1,5% e -1,7%) e i linfomi di Hodgkin (EAPC -3,0% e -1,4%). La differenza dell' EAPC tra i due sessi è maggiore per il carcinoma della laringe e dell'esofago e per il linfoma di Hodgkin – per i quali anche la differenza di incidenza è più elevata.

Per alcuni di questi cali di incidenza è lecito ipotizzare un pregresso ruolo di cambiamenti nelle circostanze associate a un rischio. Tuttavia, non è possibile stabilire il peso specifico di singoli determinanti. Si tratta di patologie multifattoriali alla cui diminuzione possono avere concorso diversi elementi (per esempio, per il cancro della laringe, maggiore consumo di frutta e verdura, minore assunzione di alcol e di tabacco, minori esposizioni nell'ambiente di lavoro).

Cancro dello stomaco

La diminuzione di incidenza – in atto in tutto il mondo – è da porsi in relazione ai cambiamenti di abitudini alimentari lungo i decenni: aumento di consumo di frutta e verdure (grazie anche alla maggiore diffusione della refrigerazione del cibo, che ne consente il consumo durante tutto l'anno) e diminuzione del consumo di insaccati conseguente al superamento del bisogno di sale per conservare la carne.⁷ I dati di incidenza italiani non fanno eccezione. Nei due sessi la diminuzione dei tassi in 12 anni è stata del 30-35%. La diminuzione più vistosa ha riguardato le età 65-74 e 75+. Invece, nelle età fino a 45 anni (coorti nate durante e dopo la Seconda guerra mondiale) – nei limiti imposti dalla bassa numerosità delle osservazioni – non pare di osservare vistose tendenze.

Cancro dell'esofago e della laringe

Negli uomini, in 12 anni, i tassi sono diminuiti rispettivamente del 30% e del 37%. Per il cancro esofageo, la tendenza è più vistosa nell'età 70+ rispetto all'età 50-69, mentre per il cancro della laringe si è verificato l'opposto. Queste osservazioni sono coerenti con la diminuzione dell'esposizione della popolazione italiana al fumo di tabacco e a un eccessivo consumo di alcol e con l'aumento di consumo di frutta e verdura. Anche nelle donne i due tumori tendono a diminuire, in misura più limitata, più incoerente e in modo statisticamente non significativo.

Gastric cancer

Incidence is decreasing worldwide and this is related to changes in dietary habits over the decades: preserving frozen food has brought about the possibility of accessing to fruit and vegetables all the year round and has overcome the need of using salt in order to preserve the meat.⁷ Italian incidence data are no exception. In 12 years, rates have decreased 30-35% in the two sexes. The greatest decrease occurred in ages above 65. On the contrary, only minor changes were detected up to 45 years of age (cohorts born during and after the second world war), but absolute numbers were small.

Cancer of the esophagus and of the larynx

In men, in 12 years, incidence rates decreased respectively 30% and 37%. In the case of esophageal cancer, the decrease was more obvious in age 70+ than in age 50-69, whereas the reverse occurred for cancer of the larynx. These findings are consistent with the decrease of the prevalence of both smokers and heavy alcohol drinkers and with the increase in the consumption of fruit and vegetables. Also in women incidence rates of both cancers tend to decrease, but findings are somewhat inconsistent and statistically not significant.

Bone cancer

In 12 years, in Italy, the incidence rate in age 15+ (when osteosarcomas are the most frequent type of bone cancer) decreased 17-19% in the two sexes (not statistically significant in either sex). Particularly in man, the effect seems to be higher in the elderly. Absolute numbers are relatively small and fluctuations in time occurred at all ages. With regard to bone cancer, but for radiogenic risk (presumably not very important at the population level), very little is known about exogenous agents. On the contrary, some evidence suggests a role of genetic factors.⁷ However, assuming that the downward trend is real, changes in the latter within a relatively short period of time are unlikely.

Hodgkin's lymphoma

Over the 12-year period, incidence rate decreased 30% on males and 16% in females (statistically significant only in the former). In males, rates are more stable and the extent of the reduction was similar in all age classes. Given the association of Hodgkin's lymphoma with Epstein-Barr virus,⁷ the decrease in rates might reflect trends of the prevalence of infection. However, this is only a conjecture, given that the latter trends in Italy are not sufficiently known. There are also some doubts about consistency, over time, of criteria used in the differential diagnosis between Hodgkin's lymphoma and other lymphomas.

Cancers with a high etiological fraction attributable to a given circumstance of exposure to a carcinogenic hazard

In theory, effective preventive measures are more likely to be applied when based on sizable associations, such as lung cancer

Tumori ossei

Nel corso di 12 anni, in Italia, il tasso di incidenza in età 15+ (in cui gli osteosarcomi sono il tipo più frequente) è diminuito del 17-19% nei due sessi, in modo statisticamente non significativo. Soprattutto tra gli uomini, l'effetto sembra essere più manifesto negli anziani. I numeri assoluti sono relativamente piccoli e in tutte le età si notano fluttuazioni casuali. Rispetto a questi tumori, al di fuori del rischio radiogenico (verosimilmente poco rilevante in una dimensione di popolazione) ben poco si sa sui fattori di rischio esogeni, mentre vi sono alcuni elementi che suggeriscono un ruolo per fattori genetici.⁷ Tuttavia, se la diminuzione è reale, una modificazione di questi ultimi in un periodo assai limitato sembra poco credibile.

Linfomi di Hodgkin

Nei 12 anni, il tasso di incidenza è diminuito del 30% negli uomini e del 16% nelle donne, ma l'osservazione è statisticamente significativa soltanto negli uomini. Tra costoro, dove i tassi sono più stabili, l'ordine di grandezza della diminuzione è stato uguale in tutte le classi di età. Data l'associazione del linfoma di Hodgkin con il virus di Epstein-Barr,⁷ è possibile che la diminuzione dei tassi in Italia sia una conseguenza degli andamenti della prevalenza di infezioni con tale virus. Tuttavia, i trend temporali di quest'ultima, in Italia, non sono sufficientemente noti per andare oltre l'espressione di una semplice congettura. Rimane anche un dubbio sulla costanza nel tempo dei criteri utilizzati per la diagnosi differenziale tra linfoma di Hodgkin e altri linfomi.

Tumori con alta frazione eziologia attribuibile ad una determinata circostanza di esposizione

In teoria, dovrebbero essere queste le forme di cancro maggiormente suscettibili a misure di prevenzione mirate ed efficaci. A priori, rientrano in questo contesto il cancro del polmone in relazione al fumo di tabacco, i mesoteliomi delle sierose in relazione all'amianto e i tumori cutanei melanotici e non melanotici in relazione alla luce solare.

Cancro polmonare

Negli uomini, in Italia, il tasso è diminuito del 16% in 12 anni e alla diminuzione hanno contribuito soltanto le classi di età di meno di 74 anni. Infatti, l'analisi per coorte di nascita mostra una tendenza all'aumento per i nati fino al 1925 circa. Nei nati successivamente, la progressiva ancorché limitata diminuzione di incidenza rispetto alle generazioni precedenti è ragionevolmente attribuibile – almeno in gran parte – ai cambiamenti delle abitudini medie rispetto al fumo cui si è accennato in precedenza (anche se probabilmente un ruolo lo hanno avuto il maggiore consumo di frutta e verdura e il controllo dell'ambiente lavorativo). Il trend negativo per i tassi di mortalità è molto simile a quello osservato per l'incidenza. Un'analisi recente della mortalità per cancro polmonare nei 15 paesi della UE ha mostrato, negli uomini

in relation to tobacco smoke, mesothelioma in relation to asbestos and skin cancer in relation to excessive exposure to the sun.

Lung cancer

In 12 years, in men, the decrease in incidence rate was 16% and was limited to age classes under 74. Indeed, the analysis by birth cohorts shows an increase rate for those born up to 1925 approximately. In the cohorts born after that date, the progressive albeit limited decrease in incidence can be reasonably attributed to the changes in smoking habits reported above (even if there was also a role of the increased consumption of fruit and vegetables and of the control of chemicals in the workplace). The trend of mortality rates paralleled that of the incidence rate. A recent analysis of mortality from lung cancer in the European Union showed, in men, a decreasing trend in 11 of the 15 countries: the exception were France and Greece, where rates were stable, and Spain and Portugal, where rates were increasing.²⁸ In women, the overall picture is different. Incidence rates have tended to increase over the 12 year period, with a +1.2% EAPC (for mortality rates, the EAPC is somewhat lower). The analysis by birth cohort shows a progressive increase in Italian women born up to 1920, and rates substantially stable thereafter: an additional confirmation of the gender-related differences in temporal changes with regard to tobacco smoke. Analytical studies²⁹ suggest that in Italy at least a few hundred cases of lung cancer are attributable to environmental tobacco smoke. Nevertheless, an ecological study cannot either contribute more precise estimates or identify time trends of cancer caused by this type of exposure.

Mesothelioma

In 12 years, in the Italian populations served by a cancer registry, the annual absolute number of incident cases increased from approximately 50 to approximately 130 in men and from 20 to 50 in women. EAPCs were around +4.5 in both sexes and the increase was similar in ages < 70 and 70+. In both sexes, rates increased between cohorts born successively up to those born around 1925 and decreased progressively among cohorts born after 1940. The period in which the latter began to work was already characterized by some awareness, albeit totally insufficient, on the risks brought about by asbestos. It is too early to expect a drastic reduction in mesothelioma consequent to the ban introduced in 1992.

Skin cancers

The marked increase of the incidence of melanomas in Italy is consistent with changes in lifestyle taking place in Europe between 1960 and 1990 (28) and affects all ages. A similar increase has taken place also for non melanotic cancers. Most likely, the trend in incidence of both cancers reflect an increase of exposure to solar radiation (for leisure or in the workplace). Although the etiological fraction can hardly be quantified, the sign

ni, tendenze in diminuzione in 11 paesi: le eccezioni erano Francia e Grecia, con tassi stabili, e Spagna e Portogallo, con tassi in aumento.²⁸

Nelle donne il quadro è diverso. Nel corso dei 12 anni la tendenza è stata verso l'aumento del tasso di incidenza standardizzato per età, con un EAPC di +1,2 annuo (l'EACP per il tasso di mortalità è di poco inferiore). L'analisi per coorte di nascita mostra un'aumento all'aumento per le donne italiane nate fino al 1920, e poi dei rischi sostanzialmente stabili, a conferma delle diverse tendenze temporali relative all'abitudine al fumo di tabacco tra uomini e donne.

Da studi analitici,²⁹ si può stimare che siano diverse centinaia i casi di cancro polmonare attribuibili all'esposizione a fumo passivo in Italia. Tuttavia, uno studio ecologico non può contribuire a stime più precise, e tanto meno a riconoscere un *trend* di incidenza dei tumori causati dal fumo passivo.

Mesoteliomi

Nei dodici anni coperti dalla presente indagine, nelle popolazioni italiane servite da registro tumori, il numero assoluto di casi incidenti è aumentato da circa 50 a circa 130 negli uomini e da circa 20 a circa 50 nelle donne, corrispondenti a un EAPC intorno a +4,5 e a un aumento dei tassi di circa il 70% nei due sessi, similmente distribuito tra le età superiore e inferiore a 70 anni.

Tanto negli uomini quanto nelle donne, l'analisi per coorte dimostra una netta tendenza all'aumento dei tassi nelle coorti nate fino al 1925 circa, una tendenza alla diminuzione per le coorti nate a partire dal 1940. L'ingresso nel mondo del lavoro di queste ultime ha coinciso con un maggiore – seppure del tutto inadeguato – controllo dell'uso dell'amianto nei processi produttivi e di protezione dei lavoratori.

Tumori cutanei

Il raddoppio dell'incidenza dei melanomi in Italia è coerente con quanto si è verificato in Europa tra il 1960 e il 1990²⁸ e persiste anche nelle generazioni più giovani. Un incremento dello stesso ordine di grandezza ha avuto luogo anche per i tumori non melanotici (per i quali vi è stato un calo significativo del tasso di mortalità). Un aumento dell'esposizione a raggi solari (nel tempo libero o nell'ambiente di lavoro) ha con ogni probabilità contribuito agli andamenti dell'incidenza delle due forme di cancro. La frazione eziologica non è meglio quantificabile, ma sicuramente il segno del *trend* è opposto a quello che sarebbe stato con una adeguata strategia di prevenzione.

Conclusioni

Nei paragrafi precedenti, sulla base di osservazioni quantitative e delle conoscenze sui fattori di rischio per cancro, si è tentato di collegare diminuzioni di incidenza a cambiamenti negli indicatori di esposizioni a cancerogeni. Tutta-

and the extent of the trend indicate that exposure to solar radiation has not been a target of any effective preventive strategy.

Conclusions

In this report, an attempt has been made to link decreases of cancer incidence to the state of indicators of exposure to environmental carcinogens. However, ecological data do not contribute much to causal inference on the effectiveness of specific preventive measures. Estimated decreases in cancer incidence are subject to potential bias, such as the refinement in time of diagnostic and registration criteria, leading to new (perhaps more correct) discriminations in the attribution of cases to nosological categories. Further, in the quantification of the effect of a postulated protective factor, confounding by other protective factors can hardly be quantified. For instance, the progressive increase in fruit and vegetable consumption is consistent with the decrease of incidence rates of some epithelial cancers, but the weight of the specific protective measure relative to others (eg decrease of alcohol consumption, or factors not yet identified) cannot be quantified. Some preventive effects which can be postulated to have occurred as a consequence of preventive measures regarded a small number of cases and can hardly be identified (for instance, most likely the number of occupational bladder cancers in Italy has decreased as a consequence of the ban of some carcinogenic aromatic amines.

Thus, the identification of the effects of primary prevention through the analysis of time trends of cancer incidence is an exercise with very low sensitivity. In principle, sensitivity should be higher in the case of interventions on exposures corresponding to a high etiological fraction, such as the circumstances mentioned in the previous paragraph. Indeed, in Italy, in recent years a decreased incidence of lung cancer was limited to men and its extent was lower than desirable. Analyses of mesothelioma incidence by birth cohorts just begins to record some improvement associated to the (limited) control on asbestos exposure.

As a matter of fact, effectiveness and efficiency of interventions are better evaluated through the analysis of temporal trends of the environmental exposures and of the prevalence of exposed persons. In addition, most indicators of carcinogenic exposures considered in the present paper are also associated to risks for other conditions, and particularly for those of the circulatory and respiratory system. Contrary to most cancer types, the latter are preceded by early changes, whose prevalence adequately reflects the appropriateness of preventive measures.

In principle, the concept of primary prevention includes at least three categories of events:

- *Measures planned and implemented by legal measures (eg prohibition of smoking cigarettes in public areas, asbestos ban),*
- *Behavioural changes consequent to some form of pression by the society or its components (eg current reluctance to smoke in the presence of children, decreased industrial consumption of*

via, sarebbe illusorio, sulla base di dati ecologici, aspettarsi di inferire in termini causali sull'efficacia di specifiche misure di prevenzione. Anche per quelle che sono associate a una diminuzione di incidenza, è estremamente difficile controllare potenziali distorsioni, come l'effetto di miglioramenti nel tempo dei criteri di diagnosi e di codifica, che possono avere indotto nuove (forse più corrette) discriminazioni nell'attribuzione di casi alle categorie nosologiche. Né, nel quantificare l'effetto di un presunto fattore protettivo, è possibile valutare il potenziale confondimento da altri fattori protettivi. Per esempio, il progressivo aumento del consumo di frutta e verdure è coerente con la tendenza alla diminuzione dell'incidenza di alcuni tumori epiteliali, ma non è possibile quantificarne l'effetto, e neppure stimare il peso dello specifico effetto protettivo relativamente a quello della diminuzione del consumo di bevande alcoliche e di fattori tuttora non identificati. Inoltre, alcuni dei plausibili e postulabili effetti protettivi realizzati in Italia riguardano un numero di casi troppo piccolo per potere essere riconosciuti in uno studio ecologico (per esempio, il calo dei tumori vescicali professionali che ha fatto verosimilmente seguito al divieto dell'uso di alcune amine aromatiche cancerogene).

Il riconoscimento degli effetti della prevenzione primaria attraverso l'evoluzione dei tassi di incidenza è quindi un esercizio di salute pubblica di assai bassa sensibilità. La sensibilità può essere maggiore per interventi su esposizioni corrispondenti a un'alta frazione eziologica, come sarebbe una diminuzione di frequenza del cancro del polmone o del mesotelioma successiva a un maggiore controllo rispettivamente del fumo di tabacco e dell'esposizione ad amianto. In realtà, in Italia, negli ultimi anni, un calo di incidenza del cancro polmonare si è visto soltanto per gli uomini e in misura più limitata di quanto sarebbe stato desiderabile. Le analisi per coorte di nascita dell'incidenza di mesoteliomi, inoltre, consentono appena di intravedere gli effetti del diminuito utilizzo industriale di amianto.

In tutti questi casi, l'efficienza e l'efficacia degli interventi sono meglio valutabili misurando gli andamenti temporali delle esposizioni nocive e delle prevalenze degli esposti. Inoltre, la maggior parte degli indicatori di rischi cancerogeni che sono stati qui trattati sono associati altresì a rischi per malattie diverse dal cancro, e in particolare per quelle cardiocircolatorie e respiratorie. Queste – diversamente dalla maggior parte delle forme tumorali – sono precedute da cambiamenti funzionali relativamente precoci, la cui prevalenza può riflettere adeguatamente l'efficacia delle misure di prevenzione.

In realtà, il concetto di prevenzione primaria esprime almeno tre tipologie di eventi:

■ misure di prevenzione primaria programmate dall'autorità sanitaria (per esempio, il divieto di fumare nei luoghi pubblici, la messa al bando dell'amianto);

asbestos on the basis of the labour's movement before 1992),

■ *Decreased exposure to carcinogenic risk factors consequent to changes in lifestyle which took place in the absence of awareness of the existence of a risk (eg abandonment of salted meat following the introduction of modern systems for freezing food). The three types of circumstances are relevant to a strategy of primary prevention (not only for cancer). It is regrettable that such a strategy, in Italy, is far from being developed, a quarter of a century after the 1978 health reform, which was supposed to bring the Italian population to be less exposed to harm from environmental exposures.*

Bibliografia

- Geddes M, Parkin DM, Khat M, Balzi D, Buratti E eds. *Cancer in Italian migrant populations*. IARC Sci Publ 123, Lyon 1993.
- Vigotti MA, Cislighi C, Balzi D, Giorni D, La Vecchia C, Marchi M, Recaroli A, Zanetti R. Cancer mortality in migrant populations within Italy. *Tumori* 1988; 74:107-128.
- Micheli A, Capocaccia R, Martinez C, Mugno E, Coebergh UW, Baili P, Verdecchia A, Berrino F, Coleman M. Cancer control in Europe: A proposed set of European Cancer Health Indicators. *Eur J Publ Health* 2003 (in press).
- World Health Organization, International Agency for Research on Cancer. *IARC Handbooks of Cancer Prevention, vol. 8. Fruit and vegetables*. IARC Press, Lyon 2003
- FAOSTAT 2000 <http://apps.fao.org/page/collections?subset=agriculture> vedi "Food Balance Sheets".
- Boyle P, Autier P, Bartelink H et al. European code against cancer and scientific justification: third version (2003) *Ann Oncol* 2003; 14: 973-1005.
- IARC 2003 Cancer in the world. Stewart BW, Kleihues P. eds *World Cancer Report*, World Health Organization, International Agency for Research on Cancer, Lyon 2003.
- Gual A, Colom J. Why has alcohol consumption declined in countries of Southern Europe? *Addiction* 1997; 92 (Suppl 1) S21-S31.
- Tuyens A, Estève J, Raymond L et al. Cancer of the larynx, hypopharynx, tobacco and alcohol. IARC International case-control study in Turin and Varese (Italy), Zaragoza and Navarra (Spain), Geneva (Switzerland) and Calvados (France). *Int J Cancer* 1988; 41: 483-491.
- Gruppo Epidemiologico SIA <http://www.dfc.unifi.it/sia/gesia/consumo-alcol/cap3.pdf>
- Varo JJ, Martinez-Gonzalez MA, Martinez JA. Obesity prevalence in Europe. *Anales* 2002; 25 (suppl 1):103-108.
- Gutierrez-Fisac JL, Regidor E, López Barcia E, Banegas Banegas JR, Rodriguez Artalejo F. La epidemia de obesidad y sus factores relacionados: el caso de Espana. *Cadernos de Saude Publica* 2003; 19(suppl 1) S101-S115.
- Ferrario M, Sega R, Chatenoud L et al. Time trends of major coronary risk factors in a northern Italian population (1986-1994). How remarkable are socioeconomic differences in an industrialized low CHD incidence country? *Int J Epidemiol* 2001; 30: 285-291.
- World Health Organization, International Agency for Research on Cancer. *IARC Handbooks for Cancer Prevention Vol. 6. Weight control and physical activity*. IARC Lyon 2002
- Patel AV, Press MF, Mesce K, Calle EE, Bernstein L. Lifetime recreational exercise activity and risk of breast carcinoma in situ. *Cancer* 2003; 98: 2161-2169.
- Hill J. Physical activity and obesity. *Lancet* 2004; 363: 182.
- Blum A, Solberg E, Wolinsky H. The Surgeon General's report on smoking and health 40 years later: still wandering in the desert. *Lancet* 2004; 363: 97-98.
- Lega Italiana per la Lotta contro i Tumori *Libro bianco sul fumo*, Roma 2003
- Pacific R, Zuccaro P (a cura di). *Fumo: quali strategie per il prossimo millennio*. III Convegno nazionale su Tabagismo e Servizio sanitario nazionale. 31 maggio 2001. Istituto superiore di sanità.
- World Health Organization, International Agency for Research on Cancer. *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, vol. 83. Tobacco smoke and involuntary smoking*. IARC Lyon 2002

■ cambiamenti di comportamenti sulla base di qualche forma di pressione, da parte della società o di suoi componenti (per esempio, la tendenza attuale a non fumare in presenza di bambini, il calo dell'utilizzo industriale dell'amianto su pressione dei lavoratori negli anni che hanno preceduto il bando)

■ diminuita esposizione a fattori di rischio cancerogeno conseguente a cambiamenti nel modo di vivere, che si sono realizzati indipendentemente da una consapevolezza dell'esistenza del rischio stesso (per esempio, l'abbandono del consumo massiccio di insaccati con l'introduzione dei moderni sistemi di refrigerazione).

E' a tutti e tre questi ordini di circostanze che dovrebbe fare riferimento una strategia a lungo termine per l'applicazione del principio della prevenzione primaria (non soltanto del cancro) sancito un quarto di secolo fa dalla legge di riforma sanitaria 833/78, che avrebbe dovuto portare la popolazione italiana a essere meno esposta a fattori di nocività ambientale.

21. World Health Organization, International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, vol. 55. *Solar and ultraviolet radiation*. IARC Lyon 1992.
22. Schauburger G, Keck G, Cabaj A. Trend analysis of solar ultraviolet exposure of the Austrian population caused by holiday patterns since 1969. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1992; 9: 72-77.
23. Severi G, Cattaruzza MS, Baglietto L et al. Sun exposure and sun protection in young European children: an EORTC multicentric study. *Eur J Cancer* 2002; 38: 820-826.
24. United Nations Environment Programme *UNEP Achievements 2000* <http://www.unep.org/Documents/Default.asp?DocumentID=43&ArticleID=250>
25. Merler E, Vineis P, Alhaique D, Militi L. Occupational cancer in Italy. *Environ Health Perspect* 1999; 107 (Suppl 2): 259-271.
26. Vineis P, Magnani C. Occupation and bladder cancer in males: a case-control study. *Int J Cancer* 1985; 35: 599-606.
27. Dockery DW, Pope CA 3rd, Xu X et al. An association between air pollution and mortality in six US cities. *N Engl J Med* 1993; 329: 1753-1759.
28. Boyle P et al. Measuring progress Against Cancer in Europe: has the 15% decline targeted for 2000 come about? *Ann Oncol* 2003; 14 1312.25)
29. Brennan P, Buffler PA, Reynolds P et al. Secondhand smoke exposure in adulthood and risk of lung cancer among never smokers: A pooled analysis of two large studies. *Int J Cancer* 2004; 109: 125-131.