

CONSUMO DI BEVANDE ALCOLICHE E RISCHIO DI TUMORI EPITELIALI NELLA COORTE EPIC-ITALIA

ALCOHOL CONSUMPTION AND EPITHELIAL CANCER RISK IN THE EPIC-ITALY COHORT

Calogero Saieva,¹ Saverio Caini,¹ Marco Ceroti,¹ Francesca Fasanelli,^{2,3} Fulvio Ricceri,³ Claudia Agnoli,⁴ Sara Grioni,⁴ Amalia Mattiello,⁵ Maria Santucci De Magistris,⁵ Rosario Tumino,⁶ Caterina Martorana,⁶ Giovanna Masala¹

¹ SC epidemiologia molecolare e nutrizionale, Istituto per lo studio e la prevenzione oncologica (ISPO), Firenze

² Human Genetics Foundation (HuGeF), Torino

³ Unità di epidemiologia dei tumori, Città della salute e della scienza, Azienda ospedaliero-universitaria e Centro per la prevenzione oncologica (CPO) del Piemonte, Torino

⁴ SC di epidemiologia e prevenzione, Fondazione IRCCS – Istituto nazionale dei tumori, Milano

⁵ Dipartimento di medicina clinica e chirurgia, Università Federico II, Napoli

⁶ Registro dei tumori, Dipartimento di prevenzione medica, Azienda sanitaria provinciale (ASP), Ragusa

Corrispondenza: Giovanna Masala, g.masala@ispo.toscana.it

RIASSUNTO

OBIETTIVI: valutare l'associazione tra consumo di bevande alcoliche riferite all'arruolamento e totale nel corso della vita e rischio di tumori epiteliali considerati nel loro complesso nella coorte italiana dello studio European Prospective Investigation into Cancer and nutrition (EPIC).

DISEGNO: studio prospettico condotto in un ampio campione della popolazione italiana.

SETTING E PARTECIPANTI: informazioni sul consumo di bevande alcoliche (all'arruolamento e totale nel corso della vita) sono state raccolte mediante questionari standardizzati in 44.477 adulti sani al momento dell'arruolamento nello studio EPIC (1993-1998).

PRINCIPALI MISURE DI OUTCOME: 2.640 tumori epiteliali incidenti identificati nel corso del follow-up (media:11,4 anni). Per calcolare i rischi di tumore e i relativi intervalli di confidenza al 95% sono stati utilizzati modelli multivariati di regressione di Cox aggiustati per potenziali fattori di confondimento.

RISULTATI: il consumo totale medio di bevande alcoliche stimato nel corso della vita nell'intera coorte risulta un fattore di rischio per i tumori epiteliali (p per trend =0,005). L'effetto è evidente nelle donne (p =0,049) e nei fumatori (p =0,012). Il consumo di bevande alcoliche riferite all'arruolamento è positivamente associato con il rischio di tumori epiteliali nelle donne (p per trend =0,01) e nei fumatori (p per trend =0,02). È emersa un'interazione significativa tra il consumo di alcol e la durata dell'abitudine al fumo (p =0,015 per il consumo di alcol all'arruolamento; p =0,006 per il consumo totale nel corso della vita).

CONCLUSIONI: in questa ampia popolazione italiana, il consumo di bevande alcoliche, soprattutto quello totale stimato nel corso della vita, è un fattore di rischio per lo sviluppo di tumori epiteliali. Tale effetto appare modulato dall'abitudine al fumo.

Parole chiave: EPIC, studio prospettico, consumo di alcol, rischio di tumore



ABSTRACT

OBJECTIVES: to evaluate the association between baseline and lifetime alcohol consumption and the risk of epithelial cancer (all types) in the Italian cohort of the European Prospective Investigation into Cancer and nutrition (EPIC) study.

DESIGN: prospective study carried out in a large Italian population.

SETTING AND PARTICIPANTS: detailed information on the consumption of alcoholic beverages at baseline and over lifetime collected at enrolment into the EPIC study (1993-1998) by standardised questionnaires for 44,477 healthy adults.

MAIN OUTCOMES MEASURES: 2,640 incident epithelial cancers identified during a mean follow-up of 11.4 years. Multivariate Cox proportional hazard models adjusted for several potential confounders were used to calculate hazard ratios (HR) and corresponding 95% confidence intervals (CI).

RESULTS: lifetime alcohol consumption (p for trend =0.005) was associated with epithelial cancer risk in the whole cohort. This effect was more evident in women (p =0.049) and in current smokers (p =0.012). Alcohol consumption at baseline was associated with the epithelial cancer risk in women (p for trend =0.01) and current smokers (p for trend =0.02). A significant interaction between alcohol consumption and smoke duration (p =0.015 for baseline; p =0.006 for lifetime) was identified.

CONCLUSIONS: in this large Italian population, alcohol consumption, particularly lifetime, is a significant risk factor for the development of epithelial cancers. This effect appears to be modulated by smoking habits.

Keywords: EPIC, prospective study, alcohol consumption, cancer risk

COSA SI SAPEVA GIÀ

- Il consumo di alcol rappresenta un problema di salute pubblica importante in termini di morbosità e mortalità.
- L'alcol è un cancerogeno certo per l'uomo.
- Il consumo di alcol rappresenta uno dei principali fattori di rischio evitabili di malattia.

COSA SI AGGIUNGE DI NUOVO

- Nella coorte EPIC-Italia il consumo medio totale di bevande alcoliche stimato nel corso della vita risulta significativamente associato a un aumentato rischio di tumore epiteliale. L'effetto è più evidente nelle donne e nei fumatori.
- Il maggior effetto nel genere femminile e nei fumatori emerge anche riguardo il consumo riferito di bevande alcoliche all'arruolamento nello studio.

INTRODUZIONE

Il consumo di alcol costituisce un importante problema di sanità pubblica.¹ E' un fattore di rischio sottovalutato per un'ampia serie di malattie e contribuisce in modo sostanziale al carico globale di malattia, rappresentando uno dei principali fattori di rischio evitabili.

Nel 2010, la IARC ha classificato il consumo di bevande alcoliche come cancerogeno per lo sviluppo di tumori in specifiche sedi, quali cavo orale, faringe, laringe, esofago, fegato, intestino e mammella femminile.²

I meccanismi mediante i quali l'alcol esercita il suo effetto cancerogeno non sono ben chiari.³ L'etanolo (molecola presente in tutte le bevande alcoliche) e l'acetaldeide (suo principale metabolita) risultano cancerogeni per l'uomo.⁴ D'altra parte, altri fattori legati allo stile di vita, come il fumo e una dieta non salutare, possono interagire con il consumo di alcol e aumentare il rischio di tumore.³

Nell'ambito dello studio prospettico EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and nutrition), una recente valutazione a livello europeo della relazione tra consumo di alcol e sviluppo di tumore, in generale e in specifiche sedi, ha confermato il ruolo cancerogeno dell'alcol.⁵

Lo scopo di questo studio è valutare l'associazione tra consumo di alcol e rischio complessivo di tumore epiteliale nella coorte italiana EPIC.

MATERIALI E METODI

EPIC è uno studio prospettico multicentrico condotto in dieci Paesi europei con l'obiettivo di indagare i rapporti tra dieta, stile di vita e sviluppo di malattie cronico-degenerative.⁶ In quattro centri italiani (Varese, Torino, Firenze e Ragusa) sono stati arruolati, tra il 1993 e il 1998, volontari di entrambi i generi, di età compresa tra 35 e 64 anni, mentre a Napoli sono state arruolate soltanto donne con stesso range di età.⁷ In totale i partecipanti sono stati 47.749. EPIC-Italia è stato approvato dal Comitato etico dell'Azienda sanitaria di Firenze. Tutti i partecipanti hanno firmato un modulo di consenso informato.

Al momento dell'arruolamento sono state raccolte, mediante questionari validati, informazioni dettagliate individuali sulle abitudini di vita e alimentari e alcune misure antropometriche, seguendo un protocollo standardizzato.⁷

Il consumo individuale di alcol (g/die) all'arruolamento nello studio (*baseline*) è stato calcolato sulla base del numero di bicchieri consumati al giorno e del contenuto di etanolo di ciascuna bevanda alcolica (vino, birra, superalcolici) consumata nel corso dei dodici mesi precedenti all'arruolamento. Il consumo di alcol nel corso della vita (*lifetime*) è stato stimato in base alla somma pesata dei consumi alcolici riportati al *baseline* e nelle diverse fasce di età (20, 30, 40 e 50 anni). Nel presente studio, il consumo di alcol (sia *baseline* sia *lifetime*) è presentato in unità alcoliche

(UA; 1 UA = 11 g/die). In base ai valori di consumo di alcol al *baseline* e *lifetime*, è stato possibile classificare i soggetti in studio in tre categorie: mai, ex e attuali bevitori. I dati sul consumo *lifetime* non sono disponibili per il centro di Napoli, ma è stato comunque possibile recuperare i dati individuali sullo *status* di bevitore per la maggior parte delle partecipanti partenopee.

I casi di tumore verificatisi dopo l'arruolamento (casi incidenti) sono stati individuati mediante un protocollo che prevedeva il *linkage* con le schede di dimissione ospedaliera (SDO) e i registri tumori locali, il contatto periodico con i partecipanti (nel centro di Napoli) e il recupero dei referti istologici e della documentazione clinica.

I partecipanti sono stati seguiti dall'ingresso nello studio fino alla diagnosi di tumore, al decesso, alla migrazione o all'ultima data disponibile del follow-up (31.12.2007 per Torino, 31.12.2006 per gli altri centri). I tumori sono stati codificati in base alla seconda revisione della Classificazione internazionale delle malattie per l'oncologia (ICD-O-2). Nel presente studio sono stati inclusi solo i casi di tumore epiteliale (morfologia 8010-8580) con comportamento maligno (codice 3), a eccezione dei tumori cutanei a cellule squamose e basali (morfologia 8050-8110).

ANALISI STATISTICHE

Abbiamo escluso dalle analisi i soggetti con una diagnosi di tumore maligno nei primi sei mesi di follow-up o prima dell'arruolamento (a eccezione dei tumori cutanei non melanomatosi), senza informazioni su consumo di alcol, abitudini alimentari e/o stile di vita, o con apporto calorico anomalo. Dopo queste esclusioni, il numero totale di soggetti incluso nelle analisi è 44.477 (14.367 uomini e 30.110 donne).

I confronti fra le distribuzioni di parametri individuali specifici sono stati eseguiti mediante il test del chi-quadro o il test di Kruskal-Wallis. L'associazione tra consumo di alcol e incidenza di tumore è stata stimata utilizzando modelli di regressione multivariata di Cox, stratificati per genere e centro EPIC, e aggiustati per potenziali confondenti (altezza, circonferenza vita, livello d'istruzione, livelli di attività fisica, abitudine al fumo, consumo giornaliero di verdura, frutta e carne rossa, *intake* calorico da fonti non alcoliche, e, nelle donne, stato menopausale). I modelli di regressione che valutano il rischio per specifiche bevande alcoliche sono stati aggiustati per l'*intake* calorico da bevande alcoliche diverse da quella in esame.

Abbiamo valutato il rischio associato a consumi crescenti di alcol (sia *baseline* sia *lifetime*), espressi mediante UA/die, usando i bevitori moderati (0,1-1,0 UA/die) come gruppo di riferimento. Sono, inoltre, state eseguite analisi stratificate per genere e abitudine al fumo, e valutato l'interazione del consumo di alcol con genere e abitudine al fumo, mediante appositi modelli moltiplicativi separati che inclu-

dono il termine di interazione tra consumo di alcol in UA/die e genere e durata dell'abitudine al fumo in anni, rispettivamente. Tutte le analisi statistiche sono state eseguite utilizzando il software SAS, versione 9.2. I valori di $p < 0,05$ sono stati considerati statisticamente significativi.

RISULTATI

Nel corso del follow-up (media: 11,4 anni) sono stati identificati 2.640 tumori epiteliali incidenti (851 negli uomini e 1.789 nelle donne). Le sedi più rappresentate sono:

- mammella (50,0%) e colon retto (13,4%) tra le donne,
 - prostata (34,0%) e colon retto (20,3%) tra gli uomini.
- Nell'intera coorte gli uomini sono più frequentemente classificati come bevitori attuali rispetto alle donne (96,0% vs. 80,9%; $p < 0,0001$) e consumano più alcol rispetto alle donne, sia al *baseline* (24,3 g/die vs. 10,7 g/die; $p < 0,0001$) sia *lifetime* (23,6 g/die vs. 6,9 g/die; $p < 0,0001$) (tabella 1). Queste differenze di genere emergono anche in

ciascun centro. Risulta significativa ($p < 0,0001$) anche la differenza di assunzione di alcol (*baseline* e *lifetime*) per centro, in entrambi i generi, con valori più bassi a Ragusa. La tabella 2 riporta l'associazione tra consumo di alcol e rischio di tumore. Nell'intera coorte non emerge un'associazione significativa tra consumo di alcol al *baseline* e rischio di tumore epiteliale (p per trend = 0,20), sebbene un aumento del rischio al limite della significatività sia evidente tra i forti bevitori (>5 UA/die) (HR 1,22; IC95% 0,99-1,50; $p = 0,062$) (dato non riportato in tabella). Nelle analisi stratificate per genere, le donne presentano un rischio aumentato di tumore epiteliale per consumi crescenti di alcol (circa 6% per aumento di 1 UA/die; p per trend = 0,01). Un aumento significativo del rischio emerge nelle non bevitrice ($p = 0,013$) e nelle forti bevitrice (>5 UA/die) (HR 1,80; IC95% 1,20-2,69; $p = 0,004$) (dato non riportato in tabella). Non vi è interazione significativa tra consumo di alcol al *baseline* e genere ($p = 0,283$).

CENTRO	CONSUMATORE DI BEVANDE ALCOLICHE						CONSUMO DI ALCOL (G/DIE)			
	MAI		EX		ATTUALE		BASELINE*		LIFETIME**	
	M (%)	F (%)	M (%)	F (%)	M (%)	F (%)	M MEDIA (DS)	F MEDIA (DS)	M MEDIA (DS)	F MEDIA (DS)
FIRENZE	1,1	9,3	2,6	6,1	96,3	84,6	25,7 (23,5)	11,6 (14,0)	26,5 (20,4)	8,1 (9,0)
VARESE	1,7	13,9	1,8	4,6	96,5	81,5	29,0 (22,9)	10,1 (11,6)	25,7 (19,7)	6,1 (7,0)
RAGUSA	3,8	19,9	3,3	4,0	92,9	76,1	14,1 (13,9)	5,1 (6,7)	15,6 (15,2)	4,3 (5,2)
TORINO	1,5	11,3	1,3	4,1	97,2	84,6	26,5 (21,6)	10,8 (12,9)	25,0 (19,8)	7,4 (8,2)
NAPOLI	-	22,0	-	8,3	-	69,7	-	14,7 (13,4)	-	ND
TOTALE	1,9	13,7	2,1	5,5	96,0	80,9	24,3 (21,7)	10,7 (12,7)	23,6 (19,5)	6,9 (8,0)

* tra i bevitori attuali / among current alcohol drinkers; ** tra i bevitori in generale / among alcohol drinkers in general; ND: dati non disponibili / not available data

Tabella 1. Distribuzione percentuale dei partecipanti di EPIC-Italia in base al profilo di consumo di bevande alcoliche all'arruolamento e valori medi (\pm SD) dei consumi di alcol all'arruolamento (baseline) e totale nel corso della vita (lifetime).

Table 1. Percentage distribution of the EPIC-Italy participants according to alcohol drinker status at enrolment, and mean values (\pm SD) of baseline and lifetime alcohol intake.

CONSUMO DI ALCOL AL BASELINE									
EPIC-ITALY			UOMINI			DONNE			
n. CASI/n. SOGGETTI	HR (IC95%)	P-VALUE	n. CASI/n. SOGGETTI	HR* (IC95%)	P-VALUE	n. CASI/n. SOGGETTI	HR* (IC95%)	P-VALUE	
MAI BEVITORE	264 / 4.387	1,12 (0,97-1,30)	0,12	12 / 273	0,69 (0,36-1,31)	0,25	252 / 4.114	1,23 (1,05-1,44)	0,01
EX BEVITORE	133 / 1.949	1,11 (0,92-1,35)	0,27	23 / 306	1,05 (0,65-1,68)	0,85	110 / 1.643	1,20 (0,97-1,49)	0,09
0-1 UA/die (rif.)	982 / 18.417	1,00	-	227 / 4.401	1,00	-	755 / 14.016	1,00	-
BEVITORE >1 UA/die**	1.261 / 19.724	1,02 (0,99-1,05)	0,20	589 / 9.387	0,98 (0,94-1,02)	0,32	672 / 10.337	1,06 (1,01-1,11)	0,01

CONSUMO LIFETIME DI ALCOL^									
EPIC-ITALY			UOMINI			DONNE			
n. CASI/n. SOGGETTI	HR (IC95%)	P-VALUE	n. CASI/n. SOGGETTI	HR* (IC95%)	P-VALUE	n. CASI/n. SOGGETTI	HR* (IC95%)	P-VALUE	
MAI BEVITORE	233 / 3.537	1,20 (1,03-1,40)	0,02	12 / 269	0,83 (0,44-1,58)	0,57	221 / 3.268	1,26 (1,05-1,51)	0,01
0-1 UA/die (rif.)	1.279 / 22.547	1,00	-	207 / 4.457	1,00	-	1.072 / 18.090	1,00	-
BEVITORE >1 UA/die**	959 / 14.407	1,06 (1,02-1,10)	0,005	623 / 9.539	1,04 (0,99-1,09)	0,11	336 / 4.868	1,09 (1,01-1,18)	0,049

Tabella 2. Rischio (HR)* di tumore epiteliale e relativi intervalli di confidenza al 95% per consumo di alcol baseline e lifetime, in generale e per genere.

Table 2. Hazard Ratio* (HR) and 95% confidence intervals of epithelial cancer by baseline and lifetime alcohol intake, overall and by gender.

* rischio di tumore da modelli di regressione di Cox stratificati per centro e genere (se condotti nella serie totale) e aggiustati per alcuni potenziali confondenti / Hazard ratio from Cox regression models stratified by centre and gender (if conducted in the total) and adjusted for some potential confounders; ** rischio per l'aumento di 1 UA/die di alcol consumato / risk for a 1 UA/die increase of alcohol intake; ^ escluso il centro EPIC di Napoli / the EPIC centre of Naples is excluded

Le analisi stratificate per abitudine al fumo hanno evidenziato un'associazione significativa tra consumo di alcol al *baseline* e rischio di tumore nei fumatori (p per trend =0,02). Inoltre, vi è un'interazione significativa tra consumo di alcol al *baseline* e durata dell'abitudine al fumo (p =0,015): i due parametri interagiscono tra loro in modo moltiplicativo, tale da avere un aumento del rischio moltiplicativo. Le analisi statistiche basate sul consumo al *baseline* di specifiche bevande alcoliche (vino, birra, liquori) non hanno riportato alcuna associazione significativa.

Considerando l'assunzione di alcol *lifetime*, nell'intera coorte è emerso un aumento significativo del rischio di tumore per consumi crescenti (circa 6% per aumento di 1 UA/die; p per trend =0,005). Vi è un aumento significativo del rischio nei mai bevitori (p =0,02) e nei forti bevitori (>5 UA/die) (HR 1,61; IC95% 1,27-2,04; p <0,0001) (dato non riportato in tabella).

Nelle analisi stratificate per genere, un trend significativo è evidente nelle donne, con un aumento di circa il 9% per 1 UA (p per trend =0,049). Anche le mai bevitrici sono a rischio aumentato di tumore (p =0,012). Non vi è, tuttavia, interazione significativa tra consumo di alcol *lifetime* e genere (p =0,609).

Le analisi stratificate per abitudine al fumo hanno messo in luce un aumento significativo del rischio di tumore per consumi crescenti di alcol *lifetime* nei fumatori (p per trend =0,012); vi è, inoltre, un'interazione significativa tra consumo di alcol *lifetime* e durata dell'abitudine al fumo di tabacco (p =0,006), tale da avere un aumento del rischio moltiplicativo. Le analisi statistiche basate sul consumo *lifetime* di specifiche bevande alcoliche hanno evidenziato nell'intera coorte un aumento significativo del rischio con l'aumentare del consumo di vino (p per trend =0,01).

DISCUSSIONE

In questo studio il consumo medio totale stimato nel corso della vita è associato a un rischio aumentato di tumore epiteliale in tutta la coorte EPIC-Italia, soprattutto nelle donne e nei fumatori. Il consumo di alcol riferito all'arruolamento risulta un fattore di rischio per i tumori epiteliali nelle donne e nei fumatori.

Nel complesso, i risultati qui presentati sono in accordo con quelli di studi di coorte precedenti condotti in diversi Paesi che hanno riportato un rischio aumentato di tumore, in generale e per sedi specifiche, in rapporto a un consumo aumentato di alcol,⁸⁻¹¹ dunque confermano che il consumo di alcol è un fattore di rischio importante per lo sviluppo dei tumori epiteliali in generale.⁴

L'assoluta prevalenza del vino come fonte di alcol in questa popolazione mediterranea impedisce di valutare il rischio legato al consumo di altri tipi di bevande alcoliche. Peraltro, studi precedenti che hanno valutato l'effetto sul rischio di tumore di bevande alcoliche specifiche hanno evidenziato che l'effetto di rischio sembra essere dovuto al contenuto di etanolo di per sé, non al tipo specifico di bevanda alcolica consumata.¹²

La più forte associazione tra consumo di alcol e rischio di tumore nelle donne della coorte EPIC-Italia potrebbe essere spiegata con la maggiore vulnerabilità del genere femminile agli effetti dell'alcol dovuta a differenze di genere nel metabolismo e nei meccanismi di detossificazione dell'alcol.¹³ Analisi specifiche nella coorte hanno confermato l'associazione tra consumi crescenti di alcol e rischio di tumore della mammella (il più frequente nelle donne), mentre non sono emersi dati significativi di associazione con il tumore della prostata (il più frequente negli uomini), il che potrebbe spiegare la mancanza di associazione fra consumo di alcol e rischio complessivo di



tumore nei maschi. D'altra parte, gli uomini rappresentano soltanto il 30% dell'intera coorte italiana.

L'aumento di rischio emerso nei mai bevitori potrebbe essere legato alla possibile misclassificazione della quantità di alcol consumata da questa categoria di soggetti e dalla mancanza di accuratezza nel riportare condizioni di malattia prevalente al *baseline*: in questi soggetti non sarebbe l'assenza di alcol ad aumentare il rischio di specifiche malattie, quanto piuttosto le condizioni di salute non buone.¹⁴ Tale dato, riportato anche in altri studi, richiede ulteriori approfondimenti.

Le analisi presentate hanno, infine, messo in luce che alcol e tabacco interagiscono in modo moltiplicativo sul rischio di tumore, in accordo con studi precedenti.^{15,16}

Nella coorte EPIC-Italia, gli uomini sono più frequentemente bevitori e consumano maggiori quantità di alcol rispetto alle donne, sia all'arruolamento sia in generale nel corso della vita; la bevanda alcolica più consumata è il vino, come da tradizione della nostra popolazione. Questi dati concordano con quanto riportato da recenti indagini ISTAT sulla popolazione italiana.¹⁷ Nel complesso, in Italia nell'ultimo decennio si è assistito a un calo del consumo giornaliero di alcol e a un aumento di quello occasionale e fuori dei pasti. E' diminuito soprattutto il consumo di vino, che rimane comunque la bevanda alcolica più frequentemente consumata dagli italiani. Anche il consumo abituale superiore alle quantità raccomandate (2 UA/die per gli uomini, 1 UA/die per le donne) risulta in diminuzione. La coorte EPIC-Italia è caratterizzata da un consumo moderato di bevande alcoliche: il consumo medio di alcol al *baseline* è, infatti, di 16 gr/die, poco più di 1 UA/die. Circa il 49% degli uomini e il 58% delle donne eccedono comunque le quantità raccomandate, ma i forti bevitori (oltre 5 UA/die), cioè quelli che rientrano nella categoria estrema della nostra coorte, rappresentano appena il 3,4% della coorte (8,8% tra gli uomini e 0,8% tra le donne). Quindi, non sono evidenti consumi di alcol eccessivi: emerge un tradizionale profilo di consumo tipico della popolazione generale, di conseguenza è plausibile che non risultino stime particolarmente elevate di rischio di tumore associato al consumo di alcol.

D'altra parte, un consumo eccessivo di alcol è notoriamente associato a un'alta mortalità, sia generale sia per tumore, come riportato da un recente studio italiano.¹⁸

Lo studio presentato in questo articolo ha diversi punti di forza, tra cui il disegno prospettico, le dimensioni, la verifica accurata dei casi di tumore identificati, la possibilità di distinguere in diverse categorie i partecipanti allo studio grazie alla storia di consumo di alcol e l'aggiustamento delle stime di rischio per diversi possibili confondenti. Un potenziale punto debole è la mancanza di informazioni su possibili cambiamenti delle abitudini di vita, incluso il consumo di alcol, dopo l'arruolamento.

In conclusione, questi risultati confermano la rilevanza del

consumo di alcol come fattore di rischio per l'insorgenza di tumori anche in soggetti con un consumo relativamente moderato e, di conseguenza, ribadiscono la necessità di programmi specifici volti a ridurre la prevalenza nella popolazione italiana.

Conflitti di interesse dichiarati: nessuno.

Ringraziamenti: gli autori desiderano ringraziare Maria Grazia Ruggeri, Stefania Varcica, Gabriele Morana, Regione Sicilia AIRE-ONLUS, AVIS Provincia di Ragusa. Si ringrazia, inoltre, l'Associazione italiana per la ricerca sul cancro (AIRC).

BIBLIOGRAFIA

1. Beaglehole R, Bonita R. Alcohol: a global health priority. *Lancet* 2009; 373(9682):2173-4.
2. International Agency on Research on Cancer. *Alcoholic consumption and ethyl carbamate*. Vol. 96. Lyon, IARC, 2010. Disponibile all'indirizzo: monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol96/mono96.pdf
3. Seitz HK, Stickel F. Molecular mechanisms of alcohol-mediated carcinogenesis. *Nat Rev Cancer* 2007;7(8):599-612.
4. International Agency on Research on Cancer. *Personal habits and indoor combustions. A review of human carcinogens*. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Volume 100 E. Lyon, IARC, 2012. Disponibile all'indirizzo: monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol100E/mono100E.pdf
5. Schütze M, Boeing H, Pischon T et al. Alcohol attributable burden of incidence of cancer in eight European countries based on results from prospective cohort study. *BMJ* 2011;342:d1584.
6. Riboli E, Hunt KJ, Slimani N et al. European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC): study populations and data collection. *Public Health Nutr* 2002;5(6B):1113-24.
7. Palli D, Berrino F, Vineis P et al. A molecular epidemiology project on diet and cancer: the EPIC-Italy prospective study. Design and baseline characteristics of participants. *Tumori* 2003;89(6):586-93.
8. Allen NE, Beral V, Casabonne D et al. Moderate alcohol intake and cancer incidence in women. *J Natl Cancer Inst* 2009;101(5):296-305.
9. Ferrari P, Jenab M, Norat T et al. Lifetime and baseline alcohol intake and risk of colon and rectal cancers in the European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC). *Int J Cancer* 2007;121(9):2065-72.
10. Tjønneland A, Christensen J, Olsen A et al. Alcohol intake and breast cancer risk: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Cancer Causes Control* 2007;18(4):361-73.
11. Duell EJ, Travier N, Lujan-Barroso L et al. Alcohol consumption and gastric cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) cohort. *Am J Clin Nutr* 2011;94(5):1266-75.
12. World Cancer Research Fund, American Institute for Cancer Research. *Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective*. Washington DC, AICR, 2007. Disponibile all'indirizzo: http://www.dietandcancerreport.org/cancer_resource_center/er_full_report_english.php
13. Ceylan-Isik AF, McBride SM, Ren J. Sex difference in alcoholism: who is at a greater risk for development of alcoholic complication? *Life Sci* 2010;87(5-6):133-8.
14. Fillmore KM, Stockwell T, Chikritzhs T, Bostrom A, Kerr W. Moderate alcohol use and reduced mortality risk: systematic error in prospective studies and new hypotheses. *Ann Epidemiol* 2007;17(5) Suppl:S16-23.
15. Inoue M, Tsugane S; JPHC Study Group. Impact of alcohol drinking on total cancer risk: data from a large-scale population-based cohort study in Japan. *Br J Cancer* 2005;92(1):182-7.
16. Szymanska K, Hung RJ, Wünsch-Filho V et al. Alcohol and tobacco, and the risk of cancers of the upper aerodigestive tract in Latin America: a case-control study. *Cancer Causes Control* 2011;22(7):1037-46.
17. ISTAT. *L'uso e l'abuso di alcol in Italia*. Anno 2014. Disponibile all'indirizzo: <http://www.istat.it/it/archivio/156223>.
18. Saieva C, Bardazzi G, Masala G et al. General and cancer mortality in a large cohort of Italian alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res* 2012;36(2):342-50.