



oncologia

GIORNALE DI FORMAZIONE E INFORMAZIONE
DELLA RETE ONCOLOGICA
DEL PIEMONTE E DELLA VALLE D'AOSTA

in rete

Maggio 2018 n. 30

anno 12

Prevenire "è" curare

Le raccomandazioni del Codice Europeo Contro il Cancro promosse dalla Rete Oncologica in collaborazione con le principali organizzazioni sanitarie e di volontariato impegnate sul territorio



EDITORIALE

2 12 "PILLOLE" DI SAGGEZZA

5 È TEMPO DI SMETTERE **10** PER SEMPRE SNELLI **15** E ALLORA MUOVITI **19** CHI MANGIA SANO VA LONTANO **21** UN CONNUBIO ALQUANTO DANNOSO **24** TIPI DA METTERE SOTTO PROTEZIONE **30** UNA QUESTIONE (ANCHE) DI GIUSTIZIA **34** IL NEMICO SILENZIOSO **39** UN'ABITUDINE SALUTARE ANCHE PER LA MADRE **43** BLOCCARE IL PROBLEMA ALLE ORIGINI **51** L'IMPORTANTE È PARTECIPARE

12 “pillole” di saggezza

Dall'alleanza tra la Rete Oncologica e il Centro per la Prevenzione Oncologica del Piemonte nasce la Rete della Prevenzione, un progetto mirato a promuovere le 12 raccomandazioni del Codice Europeo Contro il Cancro sulla prevenzione tumorale, definite in base alle più recenti e autorevoli evidenze scientifiche

Oscar Bertetto

*Unità Coordinamento Rete Oncologica
Dipartimento Rete Oncologica Piemonte Valle d'Aosta
AOU Città della Salute e della Scienza
Torino*

Questo numero della rivista è rivolto a sensibilizzare tutti gli operatori della Rete per sostenere e promuovere interventi di prevenzione atti ad attuare le raccomandazioni del Codice Europeo Contro il Cancro.

In questi mesi è infatti nata, promossa dalla Rete Oncologica del Piemonte e Valle d'Aosta in stretta collaborazione con il Centro per la Prevenzione

Oncologica del Piemonte, la Rete della Prevenzione. Si tratta di un patto che sancisce l'alleanza della Rete con le associazioni di volontariato impegnate da anni nel nostro territorio a promuovere iniziative per la prevenzione delle neoplasie, con tutte le sedi provinciali della Lega contro i Tumori, con Federfarma Piemonte e l'Ordine dei Farmacisti, con tutti gli Ordini dei Medici del Piemonte,

con il Centro di Documentazione per la Promozione della Salute (DORS) e con la European Cancer League. Al progetto aderisce l'Assessorato alla Salute della Regione Piemonte - che lo ha approvato e che vi partecipa attivamente - e l'Assessorato alla Salute della Regione Valle d'Aosta, per la quale è prevista a breve l'estensione del programma.

Per diffondere il messaggio delle 12 chiare indicazioni contenute dal Codice Europeo si utilizzerà il lancio di un nuovo "rivoluzionario farmaco" che potrà dimezzare l'incidenza dei tumori: il suo nome è Prevenill e la confezione contiene, anziché le solite pillole, le 12 raccomandazioni accompagnate da un "bugiardino" che ironicamente ricorda che il prodotto può essere assunto anche senza prescrizione medica e senza restrizioni posologiche e può essere tenuto alla portata dei bambini.

È dimostrato che con l'applicazione rigorosa di tali comportamenti di tutela della propria salute - basati sulle più recenti prove scientifiche, tutte reperibili nel sito <https://cancer-code-europe.iarc.fr/index.php/it/> - si potrebbe ridurre il rischio di sviluppare un cancro di circa la metà, il che per la nostra Rete signifi-

ficherebbe evitare circa 17.000 diagnosi di nuovi tumori ogni anno.

Voglio ricordare a tutti voi che gli operatori della Rete Oncologica sono un forte riferimento per il cittadino e che, per la loro professionalità e credibilità, essi possono concorrere in modo rile-

Si stima che l'applicazione delle raccomandazioni del Codice Europeo dimezzerebbe il rischio di cancro.

Questo nella realtà della Rete Oncologica piemontese equivarrebbe a evitare 17.000 nuovi casi all'anno

vante alla comunicazione delle corrette indicazioni ed essere in grado di chiarire eventuali domande di approfondimento, fugando dubbi e perplessità che possano venire da cittadini e pazienti. Inoltre queste raccomandazioni sono da diffondere e seguire anche tra tutti gli operatori della Rete che spesso non si attengono alle indicazioni suggerite, con un rischio di malattia che per molti tumori è simile, quando non più elevato, a quello della popolazione generale.

Uno degli obiettivi della Direzione del Dipartimento è dunque anche quello di coinvolgere gli operatori per promuovere la loro salute con modificazioni dei personali stili di vita.

Nei diversi interventi di questo numero della rivista saranno illustrati, con un'ampia documentazione tratta dalla letteratura scientifica, i risultati della ricerca su questi temi e le principali evidenze raccolte per ciascuno dei 12 punti del Codice Europeo Contro il Cancro. Desidero sottolineare che per alcuni di essi l'impatto sulla possibile riduzione della malattia neoplastiche è notevole: il rischio di morte per fumo per esempio si riduce del 90% se si smette di fumare prima dei 40 anni rispetto a continuare questa abitudine. Altri, pur essendo evidente la prova che la loro adozione riduca l'incidenza di un determinato tumore, hanno un minore impatto in

Per alcune raccomandazioni l'impatto sulla riduzione del rischio di tumore è più significativo rispetto ad altre, come quella della cessazione del fumo prima dei 40 anni di età

termini di abbattimento del rischio; per esempio diminuire l'uso di carni rosse e di insaccati nell'alimentazione riduce di una percentuale molto minore i tumori del colon retto. Non si deve cioè confondere l'evidenza delle prove - che in entrambi i casi è simile dal punto di vista della loro forza - con la ricaduta di queste, che è invece molto diversa sul numero di vite potenzialmente salvate con l'adozione della raccomandazione.

È tempo di smettere

Pur essendo in cima alle raccomandazioni del Codice Europeo per il suo impatto rilevante sull'abbattimento del rischio di morte, la riduzione dell'esposizione al fumo attivo e passivo è un processo difficoltoso e gravato da ostacoli di tipo non solo organizzativo, ma anche economico e socioculturale

Cristiano Piccinelli

*SSD Epidemiologia, Screening, CPO
AOU Città della Salute e Della Scienza
Torino*

Non è un caso che le prime due raccomandazioni del Codice Europeo Contro il Cancro riguardino il fumo, visto che questo è considerato dall'International Agency for Cancer Research (IARC) la principale singola causa di malattia e di morte prevenibile nei Paesi industrializzati. In Italia il fumo di sigaretta è responsabile - da solo - di circa 92.000 decessi ogni anno (circa 65.000 tra gli

uomini e circa 27.000 tra le donne). Per quanto riguarda il carico di disabilità, si stima che siano circa 1 milione e 650 mila i DALY (Disability Adjusted Life Years) attribuibili ogni anno a patologie croniche causate dal fumo di tabacco nel nostro Paese.

È risaputo che i fumatori vivono in media 10 anni in meno rispetto a chi non ha mai fumato. Smettere prima dell'e-

tà di 40 anni riduce il rischio di morte per patologie correlate al fumo di circa il 90%, sebbene una diminuzione del rischio si osservi a qualsiasi età.

I benefici della cessazione dal fumo

si manifestano in tempi brevi: dopo soli 20 minuti il battito cardiaco e la pressione sanguigna si abbassano e dopo 12 ore il livello del monossido di carbonio nel sangue torna a livelli normali. Le funzioni cardiache e polmonari migliorano entro 3 mesi e dopo 1 anno il rischio di ammalarsi di una malattia cardiaca si dimezza. Dopo 10 anni il rischio di tumore al polmone si riduce della metà e diminuisce quello di laringe e pancreas. Dopo 15 anni il rischio di ammalarsi di una malattia cardiaca torna uguale a chi non ha mai fumato.

Con la cessazione del fumo la pressione sanguigna si normalizza dopo 20 minuti, le funzioni cardiache e polmonari migliorano entro 3 mesi e il rischio cardiovascolare si dimezza nel giro di un anno

Per questi motivi e per molti altri - ben documentati sul suo sito <https://cancer-code-europe.iarc.fr/index.php/it/12-modi> - la IARC ha deciso di dedicare a questo fattore di rischio le prime due raccomandazioni del Codice Europeo Contro il Cancro, pubblicato nella sua versione revisionata nel 2014, e di promuovere la sua divulgazione nei vari Paesi della Comunità Europea.

La prima raccomandazione invita a non fumare, la seconda a non esporre se stessi e gli altri al fumo passivo.

Il fumo di sigarette è un fenomeno

socialmente diffuso, caratterizzato da una tendenza all'anticipazione dell'età di inizio, da un aumento delle disuguaglianze sociali in termini sia di prevalenza sia di incidenza e da una bassa percentuale di coloro che cercano di smettere. Ciò che colpisce in particolare è la discrepanza tra la gravità accertata in termini di salute e di costi sociali ed economici da una parte e l'ampia diffusione del fenomeno stesso dall'altra. Questo conferma uno dei paradossi principali delle società occidentali moderne: l'incremento di patologie e di mortalità correlati a stili di vita rischiosi, a fronte di una sempre maggiore disponibilità di informazioni e conoscenze sui temi della salute.



Azioni mirate ad accelerare il processo di riduzione del numero di persone che fumano devono quindi rappresentare una priorità di intervento di sanità pubblica.

Una ricerca condotta nel 2008 in Piemonte ha evidenziato come non sempre tutte le professionalità che operano nel sistema sanitario - operatori in generale e medici di medicina generale in particolare - siano attive sul fronte della lotta al tabagismo, pur avendo sia i titoli sia i canali privilegiati per individuare i pazienti con i quali affrontare il problema della dipendenza da tabacco.

Nonostante siano previsti nel nostro Sistema Sanitario Regionale alcuni servizi dedicati alla disassuefazione del tabagismo, il loro impatto è poco rilevante. In base all'analisi condotta nel 2008, il numero di fumatori che in un anno hanno avuto un contatto con questi servizi rappresenta infatti soltanto il 2 per 1.000 dei fumatori piemontesi. Sebbene l'inadeguatezza delle modalità organizzative e la carenza di risorse emergano come elementi particolarmente critici nel limitare l'impatto dei servizi antifumo, l'esiguità dei fumatori coinvolti e le loro caratteristiche richiedono una riflessione sul modello dei servizi e sulla loro integrazione con il tessuto sociale.

La scarsa efficacia dei servizi antifumo è imputabile non solo a difficoltà organizzative e a carenze di risorse, ma anche alla carenza di normative mirate a contrastare il tabagismo in tutti i suoi aspetti

È evidente il livello di contraddizione in cui si muove chi opera nel campo della prevenzione del tabagismo (e anche chi fuma), visto il peso rilevante che la vendita dei prodotti del tabacco ha sull'economia del nostro Paese. In Italia la quota di accise sul prezzo delle sigarette è del 58% e sale al 75% se si considera anche l'imposta sul valore aggiunto. Si stima che questa cifra corrisponda complessivamente a circa 12 miliardi di euro di entrate ogni anno per le casse dello Stato. Alla luce di importi così rilevanti, non stupisce che le multinazionali del tabacco adottino strategie sempre più elaborate per prevenire le misure di controllo sul fumo, soprattutto nei Paesi a basso reddito. È lampante come l'aspetto economico abbia ostacolato e rallenti tuttora il processo di denormalizzazione del tabac-

co. Basti pensare a come si sia arrivati all'entrata in vigore della Legge Sirchia solo nel 2005, con l'Italia tra i primi Paesi in Europa a vietare il fumo nei luoghi pubblici.

In Piemonte l'introduzione della normativa ha determinato una riduzione stimata nel numero di ricoveri per infarto miocardico acuto dell'11% a distanza di un anno. Tale dato sembra comunque sottostimato rispetto ad altri studi che riportano impatti molto più elevati per politiche analoghe. In termini economici grazie alla Legge Sirchia nella nostra Regione sono stati evitati circa 470 dei 4.300 ricoveri che si verificano ogni anno a carico del sistema sanitario pubblico per ischemie cardiache attribuibili al fumo, con un

risparmio annuo di circa 2,2 milioni di euro calcolando soltanto i costi di ricovero. Questa stima è parziale, poiché si riferisce solo a uno degli esiti di salute correlati al tabagismo, sebbene tra i più rilevanti.

Sono pochi gli interventi, come quelli normativi sopra descritti, che agiscono in modo trasversale su tutti i cittadini e al contempo hanno un bilancio costo-beneficio positivo. Tra questi, vi sono sicuramente le politiche di incremento del prezzo dei prodotti del tabacco. Si stima che a ogni incremento del 10% corrisponda un calo del consumo del 3,4% e una riduzione delle patologie fumo-correlate del 3%. Si pensi dunque a quali benefici di salute potrebbe portare un aumento di 1 euro per ogni pacchetto di sigarette nel nostro Paese.

È auspicabile l'introduzione di normative stringenti sul consumo di tabacco, perché per la loro trasversalità sulla popolazione hanno una ricaduta positiva sulla prevenzione, come lo fu la Legge Sirchia nel 2005

Un cambio di visione diventa necessario per arrivare a considerare il fumo una questione di comunità, al pari degli altri fattori di rischio per la salute, secondo un approccio che integri le risorse di cittadinanza e quelle istituzionali, pubbliche e private, al fine di proporre risposte adeguate alla complessità del problema, evitando posizioni rigide e inefficaci. Un esempio di come ciò stia in parte già avvenendo è rappresentato dalla recente nascita in Piemonte della



Rete per la Prevenzione, che sancisce l'alleanza tra gli enti e le associazioni (pubblici, privati e no-profit) che già da molti anni operano nell'ambito della prevenzione del cancro. Questa alleanza ha come primo obiettivo proprio la diffusione delle 12 raccomandazioni del Codice Europeo Contro il Cancro.

In questo scenario multidimensionale è centrale il ruolo di chi si occupa della salute pubblica, poiché tutti gli operatori sanitari si troveranno a dover far fronte a un aumento sempre più consistente di cronicità. Numerosi studi individuano nel contenimento della morbilità un obiettivo prioritario della programmazione sanitaria a medio e lungo termine. Si tratta di favorire un cambiamento di paradigma nella cultura sanitaria verso un approccio focalizzato sulla prevenzione, in modo da aumentare l'attesa di vita sana, posticipando l'insorgenza della malattia cronica. L'impiego di risorse nella prevenzione non deve essere interpretato esclusivamente come una spesa, bensì come un investimento, che in alcuni casi si può tradurre in un costo evitato. La prevenzione permette infatti di acquisire anni di vita in buona salute, riducendo potenzialmente i costi di assistenza sanitaria.

BIBLIOGRAFIA

Commissione Regionale Antitabacco - Regione Piemonte: Smettere di fumare in Piemonte - 2008

Fries JF et al. Compression of Morbidity 1980-2011: a focused review of paradigms and progress. *J Aging Res* 2011; 2011: 261702

Hoffman SJ, Tan C. Overview of systematic reviews on the health-related effects of government tobacco control policies. *BMC Public Health* 2015; 15: 744

Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). GBD Compare. Seattle, WA: IHME, University of Washington, 2015 (<http://vizhub.healthdata.org/gbd-compare>)

Jha P et al. Global Effects of Smoking, of Quitting and of Taxing Tobacco. *N Engl J Med* 2014; 370: 60-68

Leon ME et al. European Code against Cancer, 4th Edition: Tobacco and Cancer. *Epidemiology* 2015; 39S: S20-S33

Osservatorio Epidemiologico delle Dipendenze - ASL TO3 Grugliasco. Fatti e Cifre sul fumo di tabacco in Piemonte, 2015

Piccinelli C et al. Un laboratorio di prevenzione quale strumento per ridurre le malattie croniche non trasmissibili e la spesa sanitaria. *Epidemiol Prev* 2015; 39(3): 202-207

Richiardi L et al. Cardiovascular benefits of smoking regulations: The effect of decreased exposure to passive smoking". *Preventive Medicine* 2009; 48: 167-172

Sebriè E, Glantz SA. The tobacco industry in developing countries. *BMJ* 2006; 332: 313-314

Sistema Nazionale per le Linee Guida, Istituto Superiore di Sanità. Prevenzione primaria del fumo di tabacco. Milano, Zadig, 2013 (http://www.snlg-iss.it/cms/files/LG_Prev_Fumo_B.pdf)

Per sempre snelli

L'obesità incide significativamente sul rischio di tumore ed è per questo che le linee guida per la prevenzione oncologica raccomandano il mantenimento di un peso corporeo entro i limiti di normalità, raggiungibile adottando uno stile di vita corretto

Maria Piera Mano

SSD Epidemiologia, Screening, CPO

Dipartimento Scienze Chirurgiche, Università degli Studi di Torino

AOU Città della Salute e della Scienza

Torino

Il Fondo Mondiale per la Ricerca sul Cancro (WCRF) ha pubblicato nel 2007, e aggiornato nel 2017, un'opera ciclopica di revisione di tutti gli studi scientifici sul rapporto fra alimentazione e tumori.

Il fattore che si è dimostrato significativamente associato a un maggior rischio di cancro è il sovrappeso, che correla con tumori della mammella, dell'endo-

metrio, del rene, dell'esofago, dell'intestino, del pancreas e della cistifellea. Di qui la prima raccomandazione delle linee guida WCRF: mantenersi normopeso per tutta la vita.

Per conoscere se il proprio peso è in un intervallo accettabile è utile calcolare l'indice di massa corporea o body mass index (BMI) (peso in kg diviso per



l'altezza in metri elevata al quadrato). Per esempio una persona che pesa 70 kg ed è alta 1,74 metri ha un BMI pari a $70/(1,74 \times 1,74) = 23,1$, che dovrebbe rimanere verso il basso dell'intervallo considerato normale (fra 18,5 e 24,9 secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità). Le linee guida suggeriscono inoltre di evitare la vita sedentaria e i cibi ad alta densità calorica. I cibi ricchi di grassi animali e di zuccheri semplici (saccarosio, glucosio e fruttosio) favoriscono l'obesità, in particolare gli ultra processed food, i fast food e le bevande zuccherate.

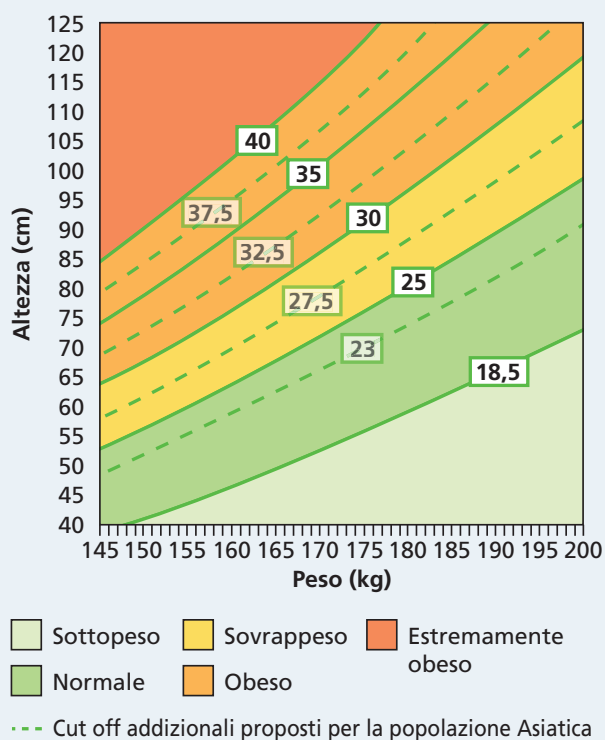
Gli zuccheri sono la causa più importante della "obesità addominale - viscerale", che è dimostrato essere pericolosa anche in individui normopeso. Recentemente sono emersi i dati sui danni causati dal fruttosio che in passato era ritenuto idoneo anche per i diabetici per il suo basso indice glicemico. È ormai noto invece che questo zucchero rappresenta una delle cause più importanti della sindrome metabolica, poiché attiva la litogenesi e induce la resistenza insulinica e le dislipidemie.

In molti casi chi vuole dimagrire cerca rimedi rapidamente efficaci e poco faticosi, che non richiedano un drastico cambiamento di abitudini di vita. Su questo

TABELLA 1. RACCOMANDAZIONI DEL CODICE EUROPEO CONTRO IL CANCRO PER IL CONTROLLO DEL PESO CORPOREO

- ◆ **Attivati per mantenere un peso sano**
- ◆ **È ampiamente dimostrato che le persone possono ridurre il loro rischio di cancro adottando abitudini alimentari sane e praticando attività fisica**
- ◆ **Nelle popolazioni europee, le persone che seguono uno stile di vita sano in linea con le raccomandazioni per la prevenzione del cancro hanno un rischio stimato di ammalarsi di cancro inferiore del 18% rispetto a quelle con uno stile di vita e un peso corporeo non conformi a tali raccomandazioni**
- ◆ **È stato stimato che tale riduzione del rischio deriva da uno stile di vita sano che include:**
 - ◆ avere un peso corporeo normale (BMI compreso tra 18,5 e 24,9 kg/m²)
 - ◆ evitare gli alimenti che favoriscono l'aumento di peso, come le bevande zuccherate e i prodotti di fast food
 - ◆ praticare attività fisica moderata per almeno 30 minuti al giorno
 - ◆ allattare al seno (per le donne)
 - ◆ mangiare per lo più alimenti di origine vegetale
 - ◆ limitare l'assunzione di carni rosse
 - ◆ evitare gli alimenti trasformati a base di carne
 - ◆ limitare il consumo di bevande alcoliche

FIGURA 1. GRIGLIA PER IL CALCOLO DELL'INDICE DI MASSA CORPOREA



Fonte: Fondo Mondiale per la Ricerca sul Cancro/Istituto Americano per la Ricerca sul Cancro 2007: Food, Nutrition, Physical Activity and the Prevention of Cancer: A Global Perspective. Washington DC: American Institute for Cancer Research

filone si sono inserite negli ultimi anni le diete iperproteiche che si rivelano assolutamente inutili e per di più dannose. La beffa maggiore, se non bastassero i danni, sta nel fatto che queste diete a basso contenuto o addirittura quasi prive di carboidrati, non fanno diminuire


la massa grassa ma inducono la perdita di peso riducendo la massa muscolare (massa magra).

Quando l'organismo si trova a dover fare i conti con una dieta a basso contenuto di carboidrati, non è in grado di utilizzare - e quindi non consuma - i grassi che ha depositato come riserva energetica nel tessuto adiposo e tantomeno gli zuccheri di deposito (glicogeno). Vengono invece intaccate le proteine introdotte con gli alimenti o quelle costituenti il tessuto muscolare: dalla loro demolizione vengono ricavati gli aminoacidi ramificati necessari per sintetizzare il glucosio, utilizzato poi a fini energetici. Il risultato di questo intricato processo è il mantenimento dell'adipe, cioè del grasso sottocutaneo e di quello viscerale, e la perdita della massa muscolare con un conseguente calo del metabolismo basale (consumo di calorie a riposo). Quest'ultimo è alla base di "obesità resistenti". Queste diete, inoltre, producono uno stato di chetosi, che oltre a provocare inappetenza può causare perdite di acqua. I corpi chetonici solubili (tra cui l'acetone) sono infatti eliminati provocando uno stato di disidratazione.

Le stesse raccomandazioni del WCRF sono riportate nel Codice Euro-



FIGURA 2. PARAMETRI DI RIFERIMENTO PER LA CIRCONFERENZA DELLA VITA E INDICAZIONI SU COME EFFETTUARE LA MISURAZIONE

|  | | Basso rischio | Alto rischio |
|--|--|---------------|--------------|
| Uomini | | ≤ 94 cm | ≥ 102 cm |
| Donne | | ≤ 80 cm | ≥ 88 cm |

peo Contro il Cancro (*Tabella 1*), in cui si rileva anche l'importanza di definire il "peso sano". Come già riferito dalle linee guida WCRF si suggerisce di utilizzare il BMI (*Figura 1*), in quanto la misurazione effettuata con la bilancia classica non adegua il valore del peso alla statura dell'individuo. In realtà, anche questo indice non è in grado di discriminare la massa magra dalla massa grassa e dai liquidi corporei. Solo con la bilancia a impedenziometria è possibile questo tipo di valutazione, che permette anche di identificare casi normopeso e normoBMI, ma con depositi di grasso bianco (addomino-viscerale). Questi ultimi sono però rilevabili in modo più semplice con la misurazione del giro

vita, come proposto dal Codice Europeo Contro il Cancro (*Figura 2*).

Si è discusso a lungo su quale valore massimo dovesse avere il giro vita, concludendo che un numero standard non terrebbe conto - ancora una volta - del biotipo. Si è pertanto proposto l'utilizzo di un nuovo indice: il rapporto giro vita/statura (Waist to Height Ratio-WHtR, definito come circonferenza vita in cm/altezza in cm).

Il centro CRPT ha fatto una valutazione di questo indice allo scopo di accertarne la validità e di identificare un cut off. In particolare si è verificato se il WHtR possa essere considerato indicativo del volume di massa grassa presente nella



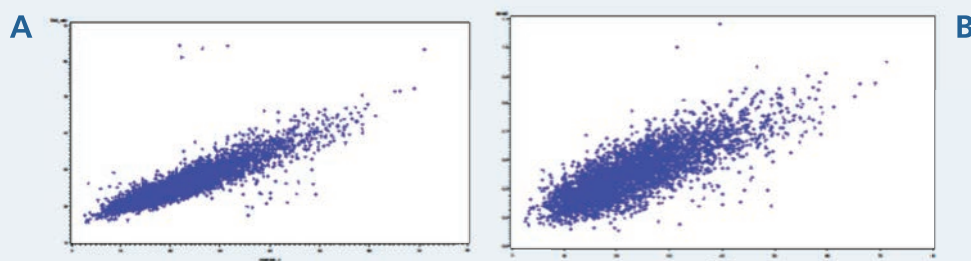
composizione corporea e della sua localizzazione. Infatti, è questo tipo di tessuto adiposo (grasso bianco) che si comporta come un organo endocrino secernendo adipochine, che sono ritenute responsabili dell'attivazione dei meccanismi che facilitano l'insorgenza delle malattie metaboliche-degenerative e delle neoplasie.

L'obiettivo è verificare se negli studi di prevenzione primaria si possa utilizzare questo indice come indicatore della composizione corporea, senza dover ricorrere a misurazioni antropometriche più complesse e più costose, come l'analisi impedenziometrica.

Il confronto è stato effettuato tra il WHtR e il BMI in un campione di donne inserite in uno studio sui fattori di rischio per carcinoma mammario attraverso il programma di screening mam-

mografico torinese (studio Andromeda). Per 4.503 donne inserite nello studio sono state rilevate alcune misure antropometriche: peso, altezza, circonferenza vita, composizione corporea. Da queste misurazioni sono stati calcolati, come indicatori del grasso corporeo, il BMI e il WHtR. I due indici sono stati confrontati con la massa grassa tramite un'analisi di correlazione (r = indice di correlazione di Pearson). Entrambi gli indici sono risultati fortemente e significativamente correlati alla massa grassa: $r = 0,80$ ($P < 0,0001$) per il WHtR e $r = 0,89$ ($P < 0,0001$) per il BMI (Figura 3). Si può concludere che un soggetto con $WHtR \geq 0,54$ (considerato suggestivo di sovrappeso/obesità) abbia una probabilità del 79% di essere correttamente classificato come sovrappeso/obeso e necessiti di intervento per modificare lo stile di vita secondo i suggerimenti delle linee guida.

FIGURA 3. ANDAMENTO DELL'INDICE DI MASSA CORPOREA (A) E DEL RAPPORTO GIRO VITA/STATURA (B) RISPETTO ALLA MASSA MAGRA



E allora muoviti

Il Codice Europeo Contro il Cancro fa riferimento a chiare evidenze: la pratica regolare di attività fisica riduce rischio di tumore, ha effetti positivi sull'insorgenza delle recidive e delle patologie croniche associate e migliora la qualità della vita

Giuseppe Parodi

*SSD-Medicina dello Sport/Centro di Esercizio-Terapia
ASL Città di Torino*

Il ruolo dell'attività fisica nella prevenzione e nel trattamento delle malattie croniche non trasmissibili (MCNT) è stato dimostrato in modo esponenziale dagli anni novanta a oggi, con raccomandazioni per diversi ambiti di patologia. L'importanza dell'esercizio fisico è amplificata dall'osservazione che negli ultimi decenni l'inattività fisica nella popolazione generale è aumentata, al

punto da essere stata valutata dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) come quarto fattore di rischio globale di mortalità. Queste considerazioni riguardano anche l'ambito delle malattie oncologiche. È stato rilevato infatti che il rischio di sviluppare alcuni tipi di cancro è inferiore nelle persone che svolgono regolare attività fisica rispetto a quelle che conducono una vita sedentaria, in

modo particolare per quanto riguarda il cancro del colon, dell'endometrio e della mammella. Alcuni studi presentano evidenze anche per altre tipologie di cancro, tra i quali il tumore del polmone (tenendo presente che il fumo diminuisce o annulla gli effetti preventivi dell'esercizio fisico) e della prostata.

Secondo uno studio pubblicato nel 2016, dal titolo *"Leisure-time physical activity and risk of 26 types of cancer in 1.44 million adults"*, chi pratica attività fisica regolare (da moderata a vigorosa) ha il 7% di probabilità in meno di ammalarsi; in un quarto delle 26 neoplasie esaminate la riduzione del rischio supera il 20%. Alcuni studi evidenziano che il contenimento del rischio riguarda anche quello delle recidive per alcuni

Una regolare e moderata attività fisica riduce il rischio di tumore di oltre il 20%, contribuendo a prevenire anche le recidive e le malattie croniche associate a molte delle patologie oncoogiche

tipi di cancro. Inoltre gli effetti benefici dell'esercizio fisico, pressoché ubiquitari, riguardano anche molte altre MCNT che si possono associare nel decorso della patologia oncologica e diversi aspetti della qualità di vita del paziente. Pertanto il tema si pone in misura importante nell'ambito di prevenzione non soltanto primaria, ma anche secondaria e terziaria.

Dal punto di vista operativo, è più appropriato utilizzare il termine "esercizio fisico" intendendo una forma di attività fisica sistematica, strutturata per tipologia-intensità-quantità e finalizzata al miglioramento di una o più componenti dell'efficienza fisica. Significa che per produrre i suoi benefici l'attività fisica deve essere svolta in modo regolare e adeguato, pur tenendo ben presente un altro fattore fondamentale, cioè quello della "gradualità" nel dedicarsi all'attività prescelta.

Dalla letteratura scientifica sull'argomento si possono trarre alcune conclusioni fondamentali:

- la pratica regolare di attività fisica di tipo aerobico si è dimostrata molto efficace nella prevenzione di molti disturbi e malattie, compreso l'ambito oncologico. È quindi importante arri-



vare a praticare attività di intensità moderata e controllata, ma di durata protratta - fino ad almeno 20 minuti, meglio se per 30-40 minuti - affinché si attivi significativamente la fonte energetica di tipo aerobico

- l'associazione con esercizi per il miglioramento della forza muscolare produce ulteriori benefici rispetto all'utilizzo della sola attività aerobica. Questo è particolarmente indicato per aumentare la sensibilità dei recettori periferici dell'insulina. Il muscolo non va considerato come mero strumento meccanico per l'esecuzione dei movimenti bensì come vero e proprio organo. Al muscolo, quando attivato da un regolare esercizio fisico, viene riconosciuta un'importante attività di produzione e rilascio di citochine nel sangue con effetti diffusi a vari organi e tessuti e con un'azione di contrasto degli stati di infiammazione cronica di molte MCNT, compreso il cancro
- in quasi tutti gli articoli che trattano il rapporto esercizio fisico-salute compare la parola chiave *physical fitness* (efficienza fisica), a indicare l'importanza di svolgere attività fisica a intensità tale da poter effettiva-

L'esercizio fisico utile ai fini preventivi deve essere regolare, di tipo aerobico, di intensità moderata-vigorosa e di durata protratta fino ad almeno 20 minuti

mente migliorare e mantenere nel tempo un discreto livello di efficienza fisica.

L'obiettivo consiste pertanto nello svolgere attività fisica regolare, di tipo aerobico, con esercizi ginnici anche di resistenza tramite attrezzi (come si può imparare a fare in palestra) e condurre delle attività con intensità significativa, da leggera-moderata a moderata-vigorosa, per ottenere risultati effettivi. Detto ciò, bisogna considerare il paziente e le sue condizioni di adattamento all'esercizio, dal punto di vista sia delle caratteristiche soggettive sia della fase di malattia in cui si trova. Nella patologia oncologica quest'ultimo aspetto può essere molto variabile, spaziando per esempio dalla persona trattata con successo che si trova in monitoraggio



per la diagnosi precoce di eventuali recidive al paziente che ha appena superato un trattamento di chemioterapia. Per questi motivi, a seconda dei casi, si pone la questione di una prescrizione di esercizio fisico adeguato e adattato alle condizioni della persona.

Che cosa fare pertanto dal punto di vista pratico? A monte è necessario sostenere le politiche e la cultura volte a sensibilizzare i cittadini e i diversi attori sociali, al fine di favorire le condizioni per la pratica di attività fisica, al di là del livello socio-economico individuale. Tale aspetto non va sottovalutato anche nel setting sanitario, favorendo la costruzione di opportuni percorsi che forniscano conoscenze e abilità a pazienti e operatori.

A tale proposito il Piano Regionale della Prevenzione comprende una specifica azione dedicata allo sviluppo di un modello operativo di prescrizione e somministrazione dell'esercizio fisico per pazienti con MCNT. Può essere uno strumento importante per inserire l'utilizzo metodico e uniforme dell'esercizio fisico quale parte integrante dei percorsi preventivo-terapeutici delle MCNT e

Il Piano Regionale della Prevenzione raccomanda la prescrizione dell'attività fisica ai pazienti con malattie croniche non trasmissibili al fine di realizzare efficacemente la triade terapeutica farmaco-dieta-esercizio fisico

realizzare in modo effettivo la triade terapeutica farmaco-dieta-esercizio fisico. Bisogna in ogni caso ricordare al paziente che si può praticare attività fisica e assumere uno stile di vita più attivo attraverso tanti accorgimenti, da scegliere secondo la propria indole e le proprie possibilità pratiche. Utilizzare le varie occasioni fornite dalla quotidianità, inserire occupazioni ricreative "attive" nel tempo libero, organizzarsi per fare attività fisica autonomamente, seguire programmi di esercizio fisico condotti da associazioni o palestre, praticare uno sport e anche ridurre o eliminare i periodi della giornata in cui si sta seduti o fermi in modo prolungato.

Chi mangia sano va lontano

La sistematizzazione dei dati in letteratura realizzata dieci anni fa ha elevato il ruolo dell'alimentazione alla stessa dignità attribuita alle terapie antitumorali. In linea con questa tendenza il Codice Europeo Contro il Cancro enfatizza i benefici di uno stile alimentare virtuoso e di un corretto stile di vita

Andrea Pezzana

*SoSD Dietetica e Nutrizione Clinica
ASL Città di Torino*

Il ruolo dell'alimentazione e degli stili di vita nella prevenzione primaria e terziaria dei tumori, sebbene fosse già compreso e promosso con forza da alcuni operatori sanitari dell'area oncologica alla fine degli anni ottanta, è stato visto per lungo tempo con dubbio - e talora addirittura con sospetto - a causa della mancanza apparente di studi clinici controllati e randomizzati

rivisti in maniera sistematica. In realtà la letteratura scientifica disponibile era già ampia ed esaustiva, ma solo nel 2007 - anno della pubblicazione del "Second expert report: Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: a Global Perspective" del Fondo Mondiale per la Ricerca sul Cancro (WCRF) - emerse la necessità di trattare questi temi alla stessa



stregua delle terapie antitumorali mediche e chirurgiche fino a quel momento più accreditate.

A partire dalla pubblicazione di quel report, oncologi, infermieri e altri operatori sanitari coinvolti nei percorsi di cura dei pazienti oncologici hanno avviato percorsi di formazione e aggiornamento su queste tematiche e il modello della Rete Oncologica Piemonte e Valle d'Aosta ha fornito un riferimento sia per l'assistenza sia per la ricerca applicata.

L'ultimo Codice Europeo Contro il Cancro ha confermato e rinforzato questa tendenza e aspettiamo con interesse la terza edizione che sarà pubblicata nel 2018.

Il Codice indica quali sono i comportamenti da adottare per chi voglia ridurre il rischio di ammalarsi di tumore o per chi, avendo già avuto esperienza di malattia oncologica, voglia ridurre il rischio di recidiva della malattia oncologica.

Tra le 12 indicazioni del Codice Europeo Contro il Cancro, 4 sono direttamente correlate alle tematiche relative ad alimentazione e stile di vita.

1. Attivati per mantenere un peso sano
2. Svolgi attività fisica ogni giorno e limita il tempo che trascorri seduto
3. Segui una dieta sana, consumando

molti cereali integrali, legumi, frutta e verdura. Limita i cibi a elevato contenuto calorico ed elimina le bevande zuccherate. Evita le carni conservate e limita il consumo di carni rosse e di alimenti a elevato contenuto di sale

4. Se bevi alcolici di qualsiasi tipo limitane il consumo e ricorda che per prevenire il cancro è meglio evitare di bere alcolici.

Non è necessario medicalizzare eccessivamente il cibo quotidiano ed è bene mantenere il piacere dei pasti e la curiosità per la ricerca di materie prime di qualità. Tuttavia è ormai evidente il vantaggio di un'alimentazione basata sul consumo prevalente di alimenti di origine vegetale, anche se non rigidamente vegetariana, che privilegi materie prime semplici e cucinate con abbondanza di erbe aromatiche e spezie, utili a ridurre l'utilizzo di sale e grassi di condimento. Il cibo industriale molto trasformato e le bevande zuccherate devono invece essere gradualmente ridotti fino alla loro abolizione, a vantaggio di alimenti freschi, colorati e di stagione che riavvicinino alla tradizione mediterranea, riconosciuta dall'UNESCO quale patrimonio immateriale per l'umanità intera.

Un connubio alquanto dannoso

L'assunzione di alcol costituisce già di per sé un fattore di rischio per diversi tipi di tumore, ma gli effetti cancerogeni aumentano se alle bevande alcoliche si associa un consumo elevato di tabacco

Roberto Diecidue

*Osservatorio Epidemiologico
Dipendenze e Salute Mentale
Servizio Sovrazonale di Epidemiologia
ASL TO3
Torino*

Il messaggio che arriva dalla letteratura scientifica è chiaro: il consumo di qualsiasi quantità di alcol aumenta l'incidenza del cancro, più se ne beve, maggiore è il rischio. Ridurre il consumo di alcol, o meglio ancora evitarlo del tutto, contribuisce a ridurre l'insorgere del cancro.

Secondo i dati dell'Istituto Nazio-

nale di Statistica (ISTAT) nel corso del 2016 ha consumato almeno una bevanda alcolica il 64,7% degli italiani di età ≥ 11 anni (pari a 35 milioni e 171 mila persone), con prevalenza maggiore tra i maschi (77,3%) rispetto alle femmine (52,9%). Il 21,4% dei consumatori (11 milioni e 641 mila persone) beve quotidianamente (32,4% tra i maschi e 11,2% tra le femmine).

È indubbio che l'assunzione di alcol costituisca un fattore di rischio per almeno 7 tipi di cancro: bocca, esofago, gola (faringe e laringe), fegato, intestino crasso (colon-retto) e seno secondo quanto descritto dall'International Agency for Research on Cancer che ha inserito il consumo di bevande alcoliche

Si stima che il consumo di alcol sia coinvolto nello sviluppo di almeno 7 tipi di neoplasie, in particolare dei tumori del tratto digestivo e dell'epatocarcinoma, di cui può arrivare a causare sino a un terzo dei casi

nel Gruppo 1, con l'asserzione che "l'alcol è cancerogeno per gli esseri umani". Il 10% (IC 95% 7%-13%) di tutti i casi di cancro negli uomini e il 3% (IC 95% 1%-5%) di tutti i casi di cancro nelle donne è attribuibile al consumo di alcol. In particolare, il 25%-44% dei tumori del tratto digestivo superiore, il 4%-17% dei tumori del tratto digestivo inferiore e il 18%-33% dei tumori del fegato in entrambi i generi e il 5%

dei tumori della mammella nelle donne sono attribuibili a questa sostanza. In altri termini, queste percentuali rappresentano la quota di tumori che non si verificherebbero se si evitasse il consumo di alcol.

Esistono vari fattori alla base dell'associazione tra consumo di alcol e cancro. È probabile che diversi tumori siano riconducibili a cause diverse. Nell'organismo l'etanolo si trasforma in acetaldeide ed entrambe le sostanze sono cancerogene. L'alcol in particolare danneggia le cellule del fegato e può causare cirrosi epatica, che a sua volta aumenta il rischio di sviluppare un tumore epatico. Inoltre, l'alcol può aumentare i livelli di alcuni ormoni, per esempio gli estrogeni, che a concentrazioni elevate aumentano il rischio di cancro al seno. Non esiste una dose soglia e l'effetto è correlato alla dose: i forti bevitori hanno un rischio di sviluppare un tumore maggiore rispetto ai bevitori leggeri. In media la riduzione del consumo da 4 o più unità alcoliche al giorno ad almeno 1 unità è in grado di ridurre il rischio di cancro al fegato del 21%, di cancro colon-rettale del 31% e di cancro alla mammella del 30%.

La cessazione dal consumo di alcol riduce sensibilmente il rischio di cancro, an-



che se tale rischio non riesce ad arrivare ai livelli di chi non ha mai consumato alcol.

La combinazione di fumo di tabacco e alcol è particolarmente pericolosa e comporta un rischio di cancro elevato. Bere alcol facilita infatti l'assorbimento da parte dei tessuti della bocca e della gola delle sostanze chimiche cance-

rogene contenute nel fumo di tabacco, moltiplicando il danno ai tessuti e - soprattutto - il rischio di tumore alla bocca e alla gola (tratto respiratorio superiore) e all'esofago. Nei forti bevitori (4 o più unità alcoliche al giorno) e nei forti fumatori (26 o più sigarette al giorno) il rischio aumenta con l'aumentare delle dosi fino a 14 volte

BIBLIOGRAFIA

IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Human, Personal Habits and Indoor Combustions. Volume 100 E. A Review of Human Carcinogens. *IARC Monogr Eval Carcinog Risk Hum* 2012; 100(E): 1-538

Ministero della Salute. Relazione del Ministro della Salute al Parlamento sugli interventi realizzati ai sensi della legge 30.3.2001 n. 125 "Legge quadro in materia di alcol e problemi alcol correlati". Roma, 2017

Scoccianti C et al. European Code against Cancer 4th Edition: Alcohol drinking and cancer. *Cancer Epidemiol* (2016) (<http://dx.doi.org/10.1016/j.canep.2016.09.011>)

Tipi da mettere sotto protezione

Genotipo, fenotipo, familiarità ed esposizione solare sono fattori di rischio interdipendenti implicati nel processo di carcinogenesi del melanoma, sui quali si fondano le raccomandazioni del Codice Europeo Contro il Cancro

Pietro Quaglino

*Dermatologia Universitaria
AOU Città della Salute e Della Scienza
Torino*

Il melanoma, un tumore cutaneo che origina dai melanociti della cute o più raramente delle mucose, presenta fattori di rischio caratteristici e specifici, che se da un lato consentono di individuare gli individui potenzialmente più "a rischio" di sviluppare tale neoplasia, dall'altra costituiscono la base per lo sviluppo di campagne di prevenzione e di sensibilizzazione della popolazione.

Il rischio di sviluppare un melanoma è strettamente dipendente dall'interazione tra fattori genetico-costituzionali o endogeni e fattori ambientali o esogeni, che possono essere distinti in tre gruppi (*Tabella 1*).

Il primo gruppo comprende le componenti familiari e genetiche, quali una storia familiare di melanoma e una sto-



TABELLA 1. FATTORI DI RISCHIO PER IL MELANOMA

| FATTORI DI RISCHIO | | RISCHIO |
|--------------------------------------|---|----------------|
| Fattori familiari e genetici | Mutazioni (geni di suscettibilità per melanoma) Familiarità per melanoma | 3-30 |
| Fenotipo/ Fototipo | Pelle chiara, capelli biondi/rossi, occhi azzurri | 1,6-2,4 |
| | Numerosi nevi | 11 |
| | Nevi atipici | 11 |
| | Precedente melanoma/Non Melanoma Skin Cancer (NMSC) | 2,9-8,5 |
| Fattori acquisiti/ ambientali | Esposizione UV Scottature solari (età giovanile) Esposizione a UV artificiali | 2,5-5 |

ria personale di melanoma e/o di carcinomi cutanei. Si stima che il 10-15% dei melanomi sia familiare e che molti individui con melanoma familiare abbiano anche nevi displastici.

Tra i principali geni alla base della suscettibilità al melanoma possono essere considerati il gene CDKN2A, che codifica per due proteine deputate al controllo negativo del ciclo cellulare (p16INK e p14ARF) e il gene CDK4, anch'esso coinvolto nella regolazione del ciclo cellulare. CDKN2A è mutato nel 40% dei soggetti affetti da melanoma familiare, condizione che viene trasmessa

con ereditarietà autosomica dominante. Questo gene codifica infatti per tre oncosoppressori, tra cui p16/INK4a, la cui perdita è chiaramente implicata nel melanoma umano. CDKN2A è mutato anche nel 10% dei melanomi sporadici, con abolizione dell'attività di p16/INK4a.

Inoltre varianti alleliche del gene MC1R sono risultate significativamente associate con il fenotipo red hair color (RHC) e con il raddoppiamento del rischio di sviluppare un melanoma sporadico con mutazioni somatiche di BRAF o melanomi multipli anche in giovane età.

**TABELLA 2. CRITERI
DI LEACHMAN PER L'INVIO
ALLA CONSULENZA GENETICA**

**Paesi a bassa incidenza
di melanoma**

**Soggetti con 2 (sincroni o
metacroni) melanomi primari
e/o**

**Famiglie con almeno 1 caso
di melanoma invasivo
e 1 o più altre diagnosi
di melanoma e/o tumori
del pancreas in aggregazione
tra parenti di primo o secondo
grado dello stesso ramo
familiare**

**Paesi a moderata/alta incidenza
di melanoma**

**Soggetti con 3 (sincroni o
metacroni) melanomi primari
e/o**

**Famiglie con almeno 1 caso
di melanoma invasivo
e 2 o più altre diagnosi
di melanoma e/o tumori
del pancreas in aggregazione
tra parenti di primo o secondo
grado dello stesso ramo
familiare**

Fonte: Leachman SA et al. *J Am Acad Dermatol* 2009; 61(4): 677.
e1-677.14

Nel 2009 sono stati definiti i criteri per l'invio alla consulenza genetica (*Tabella 2*), sebbene sia comunque necessario valutare l'applicabilità di questo modello internazionale alla specifica realtà italiana.

Al secondo gruppo appartengono

i fattori di rischio cosiddetti endogeni, quali etnia, fenotipo e fototipo cutaneo, colore dei capelli, numero di nevi e presenza e numero di nevi atipici. Il fenotipo cutaneo indica il colore della pelle (più chiaro o più pigmentato) e di occhi e capelli. Soggetti con capelli rossi o biondi o occhi azzurri presentano infatti un rischio di sviluppare il melanoma maggiore del 50-100% rispetto a individui con capelli o occhi scuri. Il fototipo invece codifica la sensibilità della pelle dell'individuo ai raggi solari: valori di fenotipo basso individuano persone che si scottano più frequentemente e non si abbronzano, mentre valori alti caratterizzano persone che si abbronzano sempre facilmente (*Figura 3*). Anche se generalmente un fenotipo chiaro corrisponde a un fototipo basso, nel 20% circa dei casi tale correlazione non è mantenuta, per esempio persone con fenotipo più scuro presentano un fototipo basso.

Il numero di nevi melanocitari rappre-



TABELLA 3. FOTOTIPI SECONDO LA SCALA DI FITZPATRICK

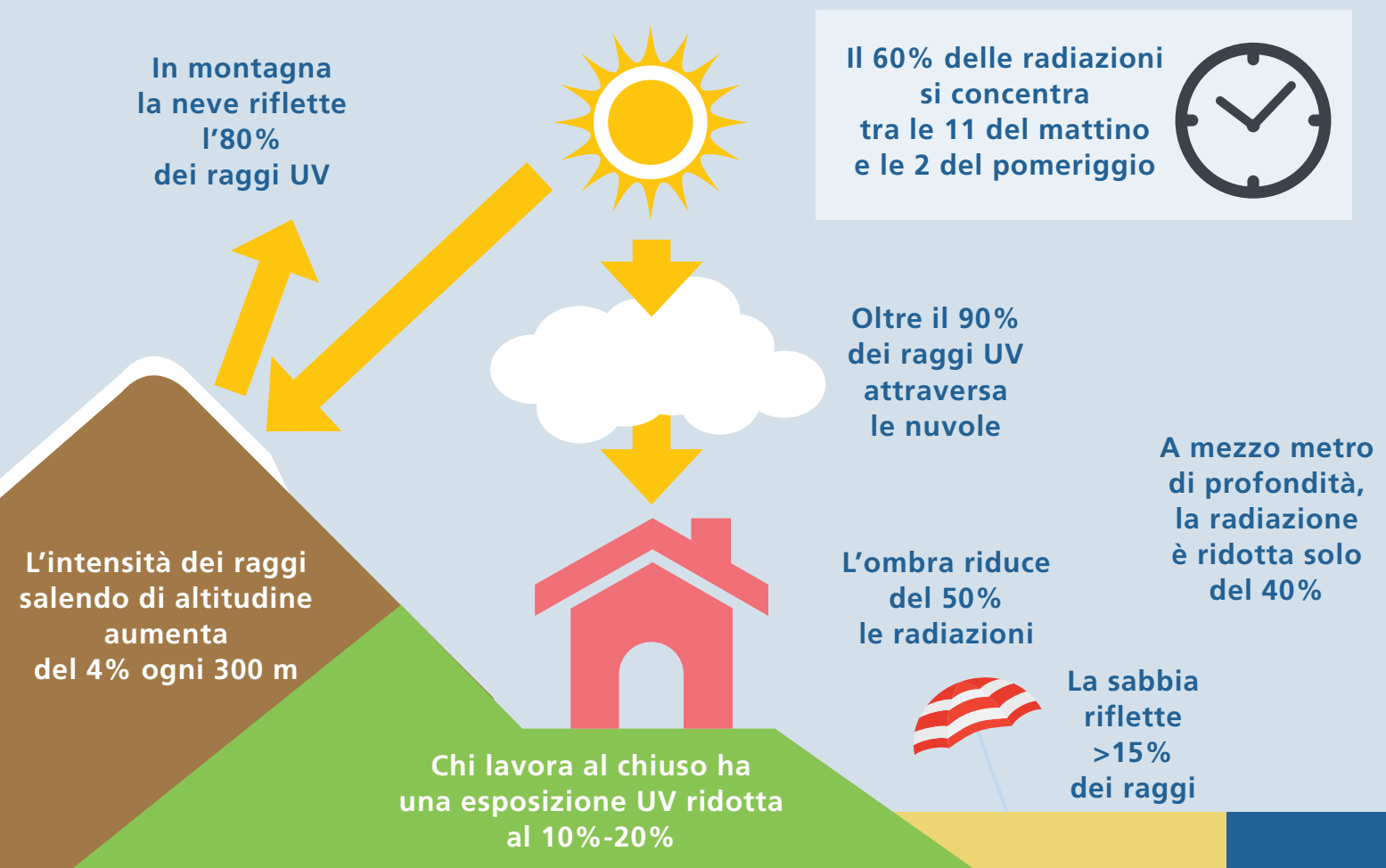
| Fototipo | Fenotipo |
|----------|---|
| 1 | Capelli biondo-rossi, occhi chiari, carnagione molto chiara con efelidi, estremamente sensibile; si scotta sempre al sole e non si abbronzia |
| 2 | Capelli biondi o castano-chiari, occhi chiari, carnagione chiara, spesso con efelidi, sensibile; reagisce quasi sempre a forti esposizioni e si abbronzia leggermente |
| 3 | Capelli castani, occhi chiari o scuri, carnagione bruno-chiara; reagisce a volte ai colpi di sole, ha un'abbronzatura pronunciata |
| 4 | Capelli castano-scuri o neri, occhi scuri, carnagione da olivastra a scura, pelle poco sensibile, reagisce raramente ai colpi di sole e si abbronzia sempre |
| 5 | Capelli neri, carnagione bruno-olivastra che non reagisce al sole |
| 6 | Capelli neri, carnagione nera, tipo di razza nera |

senza un valido indicatore di rischio per il melanoma, così come la presenza e il numero di nevi atipici. Il rischio di melanoma è basso nei soggetti con pochi nevi comuni, mentre è più elevato nei soggetti con nevi multipli e nevi atipici: le persone che presentano un numero di nevi melanocitici comuni totale superiore a 100 sull'intera superficie corporea o superiore a 10 in un solo distretto corporeo o - ancora - più di 5 nevi melanocitici atipici hanno un rischio relati-

vo di sviluppare melanoma aumentato, rispettivamente di 6,9, 4,8 e 6,4 volte.

Il terzo gruppo comprende i fattori di rischio esogeni (*Figura 1*), quali l'irradiazione solare, soprattutto se intermittente, e le ustioni solari, in particolare in età infantile e adolescenziale. Tali fattori determinano un incremento del rischio di sviluppare melanoma da 2,5 fino a 5 volte. Ciò significa che, se tutta la popolazione si esponesse al sole in

FIGURA 1. ESPOSIZIONE AI RAGGI ULTRAVIOLETTI IN BASE ALLE DIFFERENTI ALTITUDINI, LUOGHI E ORE DELLA GIORNATA



maniera corretta e non utilizzasse sorgenti UV artificiali, si osserverebbe una corrispondente riduzione di incidenza del melanoma fino a 5 volte.

Prima del 1992 soltanto le radiazioni UVB erano considerate cancerogene. In seguito sono emerse sempre più numerose evidenze riguardanti il ruolo delle

radiazioni UVA nella carcinogenesi.

Nel 2009 l'Agencia Internazionale per la Ricerca sul Cancro ha classificato l'intero spettro solare UV e i dispositivi abbronzanti con UV artificiali come agenti cancerogeni di gruppo 1 per gli esseri umani, indicando che le evidenze scientifiche sono sufficienti per dichiarare



TABELLA 4. DECALOGO PER UNA CORRETTA ESPOSIZIONE SOLARE

| | |
|-----|--|
| 1. | Evita le esposizioni eccessive e le conseguenti scottature soprattutto se hai fototipo 1 o 2 |
| 2. | Esponiti gradualmente per consentire alla tua pelle di sviluppare la naturale abbronzatura |
| 3. | Proteggi soprattutto i bambini, quelli al di sotto di un anno non devono essere esposti al sole |
| 4. | Evita di esporti al sole nelle ore centrali della giornata (11.00-15.00 ora legale) |
| 5. | Utilizza indumenti quali cappello con visiera, camicia o maglietta, e occhiali da sole |
| 6. | Approfitta dell'ombra naturale o di ombrelloni, tettoie o altre fonti di ombra |
| 7. | Usa creme solari adeguate al tuo fototipo, con filtri per i raggi UVA e UVB; in caso di allergia o intolleranza al sole consulta il dermatologo |
| 8. | Applica le creme solari in dosi adeguate e più volte durante l'esposizione |
| 9. | Proteggi in modo particolare naso, orecchie, petto, spalle, cuoio capelluto se calvo |
| 10. | Evita l'utilizzo delle lampade abbronzanti, che invecchiano ancor più precocemente la pelle e sono vietate ai minori |

l'esposizione a tutto lo spettro UV come cancerogena, al pari del fumo di sigaretta. I soggetti con una storia di scottature hanno un rischio di circa 2 volte più elevato (RR 2,03; IC95% 1,73-2,37) rispetto a quelli con una storia negativa. Inoltre, il rischio aumenta se gli episodi di scottature avvengono nell'infanzia

piuttosto che nell'età adulta. Nel 2012 l'Istituto Superiore della Sanità ha promosso l'elaborazione delle Linee Guida Italiane del Melanoma della rete oncologica nazionale Alleanza contro il Cancro, con indicato il decalogo per una corretta esposizione solare (Tabella 4).

Una questione (anche) di giustizia

Decine di sostanze cancerogene per l'uomo sono tuttora presenti nei luoghi di lavoro. Sebbene sia difficile stimare la reale incidenza dei tumori professionali, la protezione dei lavoratori rappresenta una priorità delle normative europee per la lotta contro il cancro

Antonella Bena

*Centro di Documentazione Regionale
per la Promozione della Salute*

*SCaDU Epidemiologia
ASL TO3 Grugliasco*

Tra gli agenti classificati dall'Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro (IARC) come cancerogeni certi per l'uomo, più della metà - ossia circa 60 - sono presenti negli ambienti di lavoro o lo sono stati in passato. L'esposizione a uno o più di questi agenti durante l'attività lavorativa può quindi determinare l'insorgenza di un tumore di origine professionale. Non si tratta solo di

sostanze (per esempio ammine aromatiche, amianto, composti del cromo, oli minerali, idrocarburi policiclici aromatici, polvere di silice, polvere di legno, etilene ossido, benzene, arsenico o cadmio), ma anche di processi produttivi in quanto tali (per esempio produzione dell'alluminio, della gomma, fonderie di ferro e acciaio o verniciatura). Le sostanze chimiche interagiscono tra



loro e anche con lo stile di vita. In alcuni contesti occupazionali o nel corso della propria storia lavorativa, un individuo può essere professionalmente esposto a diverse sostanze cancerogene, simultaneamente o in successione (si pensi all'elevata flessibilità lavorativa, con il frequente cambio di attività e mansioni). Alcune combinazioni tipiche sono il radon o l'arsenico e la silice cristallina, l'amianto e gli idrocarburi policiclici aromatici, il cromo e i composti del nichel. Spesso il fumo accresce notevolmente i rischi derivanti dalle sostanze cancerogene di tipo professionale. Per esempio, il rischio di cancro al polmone è molto più alto tra i lavoratori esposti all'amianto che fumano. In questo caso il fumo rappresenta un fattore di rischio maggiore rispetto all'amianto stesso.

La normativa europea e i conseguenti recepimenti nazionali classificano le sostanze in base alla loro pericolosità accertata e ne regolamentano conseguentemente l'uso. Per esempio, negli Stati membri dell'Unione Europea è stato vietato l'utilizzo di qualsiasi forma di amianto. Inoltre per alcune sostanze presenti in ambiente di lavoro sono definiti valori limite, pur nella consapevolezza che non esista una "dose sicura" per le sostanze che causano il cancro. Il

DLgs 81/2008 stabilisce tali dosi per il benzene ($3,25 \text{ mg/m}^3$), il cloruro di vinile monomero ($7,77 \text{ mg/m}^3$) e le polveri di legno duro ($5,00 \text{ mg/m}^3$).

Lo stesso DLgs impone obblighi a datori di lavoro e lavoratori. Le misure fondamentali normalmente attuate

Le normative vigenti forniscono una classificazione delle sostanze cancerogene e ne regolamentano l'impiego indicando le misure precauzionali da adottare sia per il loro utilizzo sia per i processi di produzione

sono volte a controllare i procedimenti in cui vengono utilizzate o possono essere prodotte le sostanze, garantendo il rispetto delle procedure operative di sicurezza e l'appropriatezza dei dispositivi di protezione individuale (guanti, occhiali, indumenti protettivi, eccetera) e del loro corretto uso e mantenimento. Ove necessario si dovrebbe procedere alla misurazione della presenza delle sostanze nell'aria e/o alla valutazione dell'esposizione dei lavoratori

agli agenti chimici tramite biomonitoraggio. È compito del datore di lavoro attuare le misure tecniche migliori disponibili; il lavoratore ha la responsabilità di rispettare le norme. Le prove e le raccomandazioni su cui queste si basano sono costantemente revisionate e adattate e il sistema pubblico di prevenzione deve assicurarne il monitoraggio continuo dell'applicazione.

I principali tipi di tumore professionale sono quelli del polmone, della vescica, del naso e della pelle, il mesotelioma, le leucemie e i linfomi. La frazione di tumori attribuibile alle esposizioni professionali nelle Nazioni industrializzate è complessivamente del 4-5%. Nella relazione annuale del 2015 l'Istituto Nazionale Assicurazione Infortuni sul Lavoro (INAIL) ha riconosciuto in Italia poco più di 1.000 casi di tumore professionale su 2.776 denunce. Applicando tale frazione attribuibile, si stima che in Italia i nuovi casi di neoplasia imputabili a cause lavorative siano circa 14.000 ogni anno, mentre i decessi sarebbero circa 8.000. I decessi sarebbero responsabili di 170.000 anni di vita persi, pari a 360 milioni di euro di costi indiretti e 456 milioni di euro di costi per le cure sanitarie. La situazione in Piemonte è analoga, con 141 casi di

La difficoltà di riconoscere le cause dei tumori professionali così come di ottenere un'anamnesi lavorativa dettagliata porta a una sottostima del fenomeno, con una "perdita" di più dell'80% dei casi

tumori riconosciuti su 248 denunce nel 2016 e più di 1.000 nuovi casi stimati. Esiste quindi una forte sottostima del fenomeno, per cui va "perduto" più dell'80% dei tumori attribuibili alle esposizioni sul luogo di lavoro. Le cause sono legate al fatto che i tumori professionali sono clinicamente indistinguibili rispetto alle altre neoplasie e che il periodo di induzione-latenza è generalmente superiore a 10 anni, potendo arrivare anche a 40-50 anni. Inoltre, per il clinico non è usuale né agevole la raccolta di una dettagliata anamnesi lavorativa, in cui siano individuate le esposizioni a cancerogeni. A questo proposito, sono disponibili strumenti che facilitano il riconoscimento dell'origine professionale di un tumore tra cui MATline, una matrice relazionale liberamente fruibile sul sito del Centro di Documentazione



Regionale per la Promozione della Salute (www.dors.it/matline), che associa gli agenti cancerogeni alle lavorazioni in cui sono potenzialmente presenti.

Per le sostanze classificate dalla IARC come cancerogeni certi e possibili per l'uomo è indicato l'organo bersaglio. Dalla scheda si può accedere alla lista delle specifiche attività lavorative, codificate utilizzando l'elenco delle voci di tariffa INAIL in cui la sostanza può essere presente sia come materia prima e/o ausiliario sia come contaminante. Nella matrice sono presenti 26 classi di sostanze (per esempio, oli minerali) e 718 sostanze ritenute cancerogene dalla IARC e/o dalla CE associate a 437 voci di tariffa INAIL. Il contributo che il medico può fornire è

molto importante anche in una più ampia prospettiva di giustizia. Le malattie causate dalle esposizioni professionali, infatti, possono dare diritto a un risarcimento. Il medico che sospetta la genesi professionale di un tumore può consegnare al lavoratore il certificato perché lo trasmetta all'INAIL e al datore di lavoro oppure lo può inviare direttamente (in particolare qualora sia cessato il rapporto di lavoro) dopo aver acquisito il consenso del lavoratore. È inoltre obbligatorio compilare il referto, ossia una relazione/dichiarazione con la quale il medico informa l'autorità giudiziaria di fatti oggetto della propria assistenza o opera, nella genesi dei quali possa sussistere l'ipotesi di un reato perseguibile d'ufficio.

BIBLIOGRAFIA

Binazzi A et al. The Burden of Mortality With Costs in Productivity Loss From Occupational Cancer in Italy. *Am J Ind Med* 2013; 56: 1272–1279

Doll R, Peto R. The causes of cancer: Quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today. USA: Oxford University Press 1981

Rushton L et al. Occupational cancer burden in Great Britain. *Br J Cancer* 2012; 107(1): 3-7

Il nemico silenzioso

Non percepibile, volatile e con la tendenza ad accumularsi nei luoghi chiusi, il radon è un gas cancerogeno ubiquitario: la mappatura dettagliata del territorio costituisce la base per la prevenzione del rischio e per la riduzione dell'inquinamento domestico

**Enrico Chiaberto*, Mauro Magnoni*,
Giovanna Berti[§]**

**Radiazioni Ionizzanti, Arpa Piemonte*

§Epidemiologia e Salute Ambientale, Arpa Piemonte

Il radon è un gas naturale radioattivo invisibile ai sensi, presente in modo ubiquitario su tutta la terra. Appartiene al gruppo dei gas nobili e pertanto è estremamente volatile e non reagisce con altri elementi. Deriva dalla catena di decadimento dell'uranio 238 e ha un tempo di dimezzamento di circa 4 giorni. Il radon, per le sue caratteristiche chimico-fisiche, fuoriesce facilmen-

te dal sottosuolo e, pur disperdendosi rapidamente nell'atmosfera, tende ad accumularsi negli ambienti chiusi, dove può raggiungere concentrazioni dannose per la salute umana. Questo gas può anche provenire dai materiali da costruzione e dall'acqua potabile, con esposizioni molto inferiori rispetto al radon proveniente dal suolo. La sua pericolosità è dovuta principalmente ai prodotti



di decadimento che, non più gassosi e con emivita molto breve, aderiscono al pulviscolo e decadono facilmente all'interno dei polmoni se inalati, emettendo radiazioni ionizzanti. Sono queste ultime a produrre un danno alle cellule broncopolmonari, che può evolvere in tumore. Dopo il fumo di sigaretta il radon è considerato infatti la seconda causa di tumore al polmone.

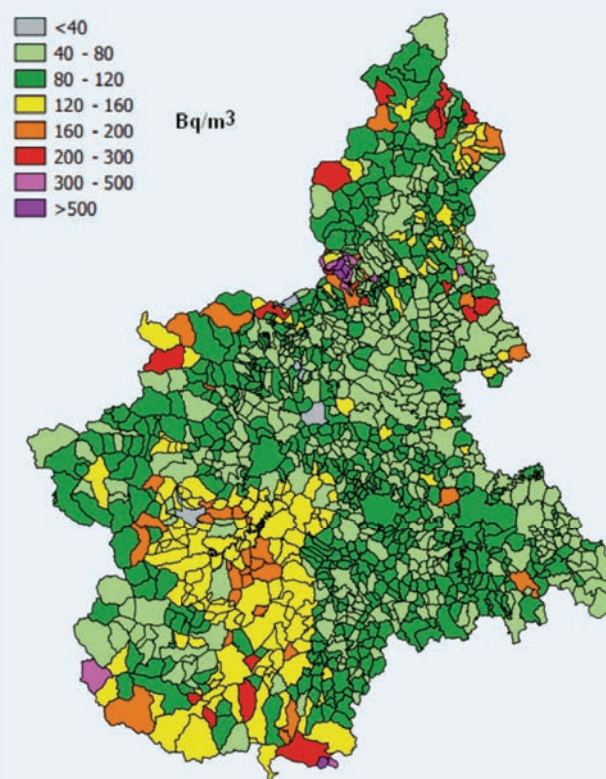
L'Organizzazione Mondiale della Sanità, attraverso l'Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro, ha classificato il radon nel Gruppo 1 a cui appartengono le sostanze per le quali vi è un'evidenza sufficiente di cancerogenicità per l'uomo, prendendo anche in considerazione studi epidemiologici. L'esposizione al radon aumenta il rischio di cancro polmonare, con

La pericolosità del radon risiede nei suoi prodotti di decadimento che aderiscono al pulviscolo e, se inalati, decadono all'interno del tessuto polmonare emettendo radiazioni ionizzanti

un rischio aggiuntivo che risulta proporzionale alla concentrazione del gas nell'aria che respiriamo e alla durata dell'esposizione. È quindi auspicabile adottare le adeguate misure di sicurezza negli edifici dove la popolazione staziona per lunghi periodi come abitazioni, luoghi di lavoro e scuole. Recentemente è stata emanata la Direttiva Europea 2013/59/EURATOM che indica agli Stati Membri l'adozione di un valore di riferimento non superiore a 300 Becquerel (Bq)/m³ per abitazioni e luoghi di lavoro.

Negli ambienti confinati si misura la concentrazione di attività radon in generale su periodi di tempo lunghi, tipicamente 6 mesi o 1 anno, per mediare alle fluttuazioni giornaliere e stagionali di tale gas. Si utilizzano a tale scopo i "dosimetri", strumenti passivi che sono poi analizzati in laboratorio. La misura puntuale in un edificio resta il modo più sicuro per valutare l'esposizione residenziale di un individuo al radon, anche se a oggi sono in continuo aggiornamento le medie del gas che - comune per comune - offrono un'indicazione di massima sulla probabilità di incorrere in elevate concentrazioni. Sebbene il radon possa essere presente in qualunque edificio, in particolare nei locali interrati o prossimi al suolo, in alcune

FIGURA 1. MAPPATURA DEL RADON IN PIEMONTE



Valori medi comunali di concentrazione radon stimati per abitazioni al piano terreno ottenuti da un modello che tiene conto sia dei dati sperimentali (circa 4.000 misure) sia della litologia sottostante

zone il problema può essere più diffuso, complice la particolare geolitologia del territorio, ma anche la tipologia abitativa, le abitudini di vita e altri fattori climatici. Per questo motivo le istituzioni effettuano campagne di misura per ottenere la mappatura del territorio. La conoscenza della distribuzione del radon è inoltre importante per gli aspetti legati alla pianificazione urbanistica del territorio regionale e per tutto ciò che attiene alla progettazione e costruzione di nuovi edifici o alla ristrutturazione di quelli esistenti. Una prevenzione mirata a limitare l'ingresso del radon nelle abitazioni e a garantire un determinato ricambio d'aria rappresenta infatti un valido strumento per ridurre l'esposizione media della popolazione a questo pericoloso inquinante.

La media radon attualmente stimata nelle abitazioni in Piemonte risulta essere 71 Bq/m^3 , mentre i singoli valori comunali possono variare anche di molto rispetto a tale valore. A oggi sono state raccolte in Piemonte più di 4.000 misure di concentrazione di radon in scuole e abitazioni. La gran mole di dati ha permesso, a partire dal 2008, la caratterizzazione del territorio regionale. La media aritmetica comunale al piano terra (Figura 1) è stata assunta come principale indicatore

che rappresenta un'utile indicazione di dettaglio sulla distribuzione territoriale del radon. Le medie comunali sono periodicamente aggiornate con l'utilizzo di un modello di calcolo che tiene conto sia delle misure sperimentali sia delle caratteristiche geolitologiche del suolo. La revisione della mappatura è necessaria per l'aggiunta di nuove misure sperimentali e per una sempre più accurata classificazione "radon-specifica" delle litologie. Pertanto con la progressiva disponibilità

di nuovi dati vi saranno certamente in futuro degli aggiornamenti che potranno modificare l'attuale quadro. Si veda a proposito il link al sito dell'Arpa: <http://www.arpa.piemonte.it/approfondimenti/temi-ambientali/radioattivita/radon/trova-la-concentrazione-di-gas-radon-del-tuo-comune>.

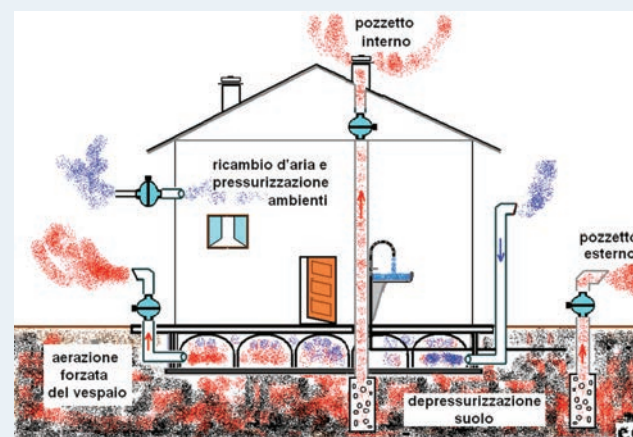
Un importante aspetto legato al radon è quello che riguarda le azioni di prevenzione e di rimedio. È possibile adottare sistemi per ridurre la concentrazione di radon negli ambienti confinati. Agendo sul ricambio d'aria e sui meccanismi di ingresso del radon nelle strutture è possibile ridurre con relativa semplicità la presenza del gas (Figure 2 e 3). Dopo avere effettuato qualsiasi operazione volta a ridurre i livelli di radon, è bene effettuare una nuova misurazione per verificare l'avvenuta riduzione dei livelli.

La questione dell'esposizione al radon di tipo occupazionale deve essere gestita dal datore di lavoro. A riguardo la normativa stabilisce un livello d'azione di 500 Bq/m^3 e l'obbligo di misura per i luoghi di lavoro interrati. Tale livello è destinato a scendere a un valore di riferimento non superiore a 300 Bq/m^3 con il recepimento della Direttiva Europea. Per quanto sopra riportato, facendo proprie le raccomandazioni del Codice

FIGURA 2. AZIONI DI PREVENZIONE E RIMEDIO DI TIPO PASSIVO



FIGURA 3. AZIONI DI PREVENZIONE E RIMEDIO DI TIPO ATTIVO



Europeo Contro il Cancro, è importante che i fumatori che vivono in abitazioni in cui sono presenti elevate concentrazioni di radon smettano di fumare e prendano provvedimenti per ridurre tali livelli in casa. È stata infatti verificata dagli studi epidemiologici una forte sinergia tra

il radon e il fumo di sigaretta. È altresì importante che gli ex-fumatori riducano qualsiasi eventuale elevata concentrazione di radon nella propria abitazione e che non riprendano a fumare. È possibile richiedere informazioni scrivendo a: radiazioni.ionizzanti@arpa.piemonte.it

BIBLIOGRAFIA

Bochicchio F et al. Annual average and seasonal variations of residential radon concentration for all the Italian Regions. *Radiation Measurements* 2005; 40: 686-694

Chiaberto E et al. Radon potential mapping in Piemonte (North-West Italy): An experimental approach. *Eur Phys J Web of Conferences* 2012; 24: 06003

Chiaberto E et al. La mappatura del radon in Piemonte: una versione sulla base di una nuova classificazione radio-geolitologica, Atti VI ARPA-AIRP Agenti fisici Alessandria, 2016

Darby S. et al. Radon in homes and risk of lung cancer: collaborative analysis of individual data from 13 European case-control studies. *BMJ* 2005; 330

Falletti P et al. Radionuclidi naturali nelle rocce del Piemonte: verso la definizione del potenziale geogenico radon, Atti VI ARPA-AIRP Agenti fisici Alessandria, 2016

<http://www.arpa.piemonte.it/approfondimenti/temi-ambientali/radioattivita/radon/servizi-ai-cittadini>

International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Vol 78. Man-made mineral fibres and Radon. Lyons: IARC, 1988

International Agency for Research on Cancer. IARC Monograph on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Vol 43. Ionizing radiation. Part 2: Some internally deposited radionuclides. Lyons: IARC, 2001

Tommasino L et al. Plastic-bag sampler for passive radon monitoring, *Nuclear Tracks*, Vol.12; 1986

World Health Organization/ WHO handbook on indoor radon: a public health perspective. Geneva: WHO; 2009: 1 – 94

Un'abitudine salutare anche per la madre

La raccomandazione di praticare l'allattamento al seno si fonda sull'evidenza che tale abitudine protegge la donna dal rischio di insorgenza di tumore mammario, che è stato stimato ridursi di circa il 4% ogni 12 mesi di allattamento cumulativo

Vittorina Buttafuoco

*Dipartimento materno-infantile
ASL TO1 Torino*

Mi è stato chiesto di scrivere un breve articolo sulla regola del Codice Europeo Contro il Cancro: "L'allattamento al seno riduce il rischio di cancro per la madre. Se puoi allatta il tuo bambino". Mi occupo di allattamento al seno da più di vent'anni e mi fa molto piacere esplorare l'allattamento materno anche in un'ottica di protezione della salute materna, soprattutto rispetto alla malat-

tia oncologica. Le evidenze scientifiche mettono in relazione la lunghezza del periodo di allattamento e la protezione contro il cancro al seno: la riduzione del rischio è pari a circa il 4% per ogni 12 mesi cumulativi di allattamento, ossia ottenuti sommando i periodi in cui una donna allatta ogni bambino. Le conclusioni del *Lancet Series* sull'allattamento del 2016 riportano che l'al-

lattamento materno rende il mondo più sano, più intelligente e più equo. Ogni anno potrebbero essere evitate le morti di 823.000 bambini e 20.000 donne, con un risparmio di 300 bilioni di dollari.

Il latte materno, essendo specie-specifico, cioè specifico per ogni tipo di mammifero esistente in natura, contiene esattamente tutte le sostanze necessarie per la crescita del bambino nei primi 6 mesi di vita, periodo durante il quale non serve altro (neanche acqua); è sempre pronto e pulito e non costa niente. Inoltre è bene ricordare che il latte materno è un "liquido vivo" perché si modifica nel tempo adattandosi alle caratteristiche del bambino: la sua composizione varia durante la poppata,

Il latte materno contiene tutte le sostanze necessarie alla crescita del nascituro nei primi 6 mesi di vita, variando la sua composizione in base alle caratteristiche e alle esigenze del bambino

nel corso della giornata e mano a mano che il bambino cresce.

Essendo l'allattamento la norma biologica per la sopravvivenza della specie, l'agalattia - cioè l'impossibilità di una donna di produrre latte - è un evento rarissimo, ragion per cui ogni donna è in grado di alimentare il proprio bambino in maniera esclusiva per i primi sei mesi di vita. La lattogenesi risponde a meccanismi fisiologici, che coinvolgono la parte di cervello "più antico", quello che abbiamo in comune con gli altri mammiferi e che risponde a un perfetto meccanismo ormonale che ha come principali protagonisti la prolattina, ormone deputato a produrre il latte, e l'ossitocina, ormone che ne facilita la progressione verso il capezzolo. Questo meccanismo ormonale richiede la partecipazione attiva della mamma e del bambino ed è regolato dalla capacità della donna di rispondere ai segnali di fame (richiesta) del neonato.

Il latte materno è composto in gran parte da acqua e zuccheri, con una quantità di proteine coerenti con la velocità di crescita del cucciolo d'uomo, quindi bassa, e con una composizione di grassi che vengono facilmente digeriti grazie a una lipasi specifica presente nel latte che si attiva nell'intestino. Tutto questo fa sì che il neonato richieda di mangiare



molto spesso, con intervalli brevi e difficilmente prevedibili tra un pasto e l'altro, soprattutto nel periodo di calibrazione che dura circa 40 giorni, ma che tendenzialmente si protrae per i primi 3 mesi di vita.

Questo meccanismo determina anche il fatto che l'allattamento sia protettivo rispetto al rischio di Sids (morte in culla).

Detto questo, allattare al seno - a quanto ci dicono la pratica clinica e i dati epidemiologici - non è così "semplice": dal rapporto congiunto UNICEF e OMS, realizzato in collaborazione con la Global Breastfeeding Collective e pubblicato nell'agosto del 2017, emerge che nessun Paese ha raggiunto tutti gli standard raccomandati sull'allattamento.

In particolare la Global Breastfeeding Scorecard, valutando 194 Paesi, ha rilevato che solo il 40% dei bambini sotto i 6 mesi di vita viene allattato esclusivamente al seno e che solo 23 Stati hanno tassi di allattamento esclusivo sopra il 60%.

Questi dati che sembrano così scoraggianti sono in realtà il risultato di un grosso lavoro di protezione, promozione e sostegno dell'allattamento al seno promulgato a partire dal 1980 da OMS e UNICEF, quando i numeri indicavano percentuali di allattamento esclusivo

Nonostante l'OMS e l'UNICEF promuovano da decenni la pratica dell'allattamento materno, solo il 40% dei bambini sotto i 6 mesi viene allattato in modo esclusivo al seno

vo sensibilmente più bassi. I dati della Regione Piemonte non si discostano da questi valori.

I motivi di questa difficoltà sono da ricercare in più fattori di natura prettamente culturale. Primo in ordine di tempo è stato l'introduzione in commercio di sostituti del latte materno, che sono stati presentati come equivalenti del latte materno e un reale aiuto alle donne, che stavano rivendicando il proprio diritto all'emancipazione e alla possibilità di esprimere se stesse non solo all'interno di un ruolo materno e familiare.

Da quanto scritto sinora si evince che il latte materno è da considerare la norma biologica per la specie dell'uomo e che quindi il latte artificiale - frutto del progresso scientifico in campo di ricerca sull'alimentazione - è l'unica

opzione da prendere in considerazione quando, in eventi patologici che coinvolgono la diade madre-bambino, è necessario “ricostituire alla norma una funzione patologicamente alterata”, come avviene per l’utilizzo di un qualsiasi farmaco. Il Codice Internazionale sulla Commercializzazione dei Sostituti del Latte Materno, pubblicato dall’OMS nel 1981 ha permesso di ridimensionare l’utilizzo improprio dei sostituti del latte materno.

Da quello che ho potuto vedere nella pratica clinica e che non ha subito grossi cambiamenti negli ultimi anni, la difficoltà più grande che incontrano le neo-mamme nel poter allattare con piacere e soddisfazione il proprio bambino è la condizione di solitudine che molte di loro si trovano ad affrontare alla nascita del proprio figlio. Una politica a sostegno, protezione e promozione dell’allattamento realmente efficace deve passare attraverso l’accoglienza della donna e del suo nucleo familiare, a partire dalla gravidanza. Accoglienza che prevede la creazione di spazi di ascolto e informazione rispetto all’idea socialmente costruita di un ipotetico “bravo” bambino e la realtà biologica di chi è realmente il cucciolo uomo e di quali sono i suoi bisogni.

Per promuovere in modo efficace l’allattamento al seno è necessaria una politica di sostegno alla donna sin dalla gravidanza, così da scongiurare la condizione di isolamento spesso vissuta dopo la nascita del figlio

BIBLIOGRAFIA

Tracking Progress for Breastfeeding Policies and Programmes: global breastfeeding score card, World Health Organization 2017

Breastfeeding, *Lancet Series* 2016

International Code of Marketing of Breast-Milk Substitutes, World Health Organization 1981

Bloccare il problema alle origini

Una forma efficace di prevenzione nei confronti di neoplasie causate da infezioni è la vaccinazione contro i patogeni che ne sono la causa. Il Codice Europeo Contro il Cancro raccomanda l'immunizzazione contro l'HBV e il papillomavirus per la prevenzione del cancro epatico e del tumore della cervice

Lorenza Ferrara

*Servizio di Riferimento Regionale
di Epidemiologia per la Sorveglianza,
la Prevenzione e il Controllo delle Malattie Infettive*

*ASL AL
Alessandria*

Poche persone associano le infezioni al cancro, ma quasi un quinto dei casi di tumore a livello mondiale è causato da agenti infettivi come virus e batteri. Tra le principali infezioni associate all'insorgere di tumori vi sono:

- il papillomavirus umano (HPV), che causa gran parte dei tumori cervicali e anali e una piccola percentuale dei tumori orali
- i virus dell'epatite B (HBV) e dell'epatite C (HCV), che causano il

cancro al fegato

- l'*Helicobacter pylori*, un batterio in grado di causare il cancro allo stomaco.

I vaccini sono il metodo più efficace per prevenire alcune di queste infezioni. Due sono quelli già in uso: quello contro l'epatite B e il vaccino contro il papillomavirus. In entrambi i casi i vaccini non sono mirati direttamente contro il cancro, bensì contro i virus che ne sono causa.

Vaccinazione anti-HBV

L'epatite B è una malattia causata dall'infezione con il virus HBV. Nell'adulto la malattia cronicizza in circa il 5-10% dei casi e questo rischio aumenta al diminuire dell'età in cui viene acquisita l'infezione; infatti, nei neonati contagiati poco dopo la nascita, si verifica circa 9 volte su 10. Nel 20% dei casi l'epatite cronica può progredire in cirrosi epatica nell'arco di circa 5 anni, con un conseguente rischio di evoluzione tumorale dell'1-4% l'anno.

Nella gran parte dei Paesi europei meno dell'1% delle persone ha un'infezione cronica da HBV: le percentuali più alte si sono registrate in Grecia (2,1% delle persone) e Romania (5,6% delle persone). Nei Paesi a elevata endemia l'infezione da HBV è responsabile fino al 90% dei carcinomi del fegato. L'Italia è

Un quinto dei casi di epatite cronica da HBV evolve entro 5 anni a cirrosi epatica, che ha un rischio di progressione a tumore epatico dell'1-4% ogni anno

un Paese a bassa endemia, con meno del 2% della popolazione che risulta portatore cronico del virus.

La sorgente d'infezione sono i soggetti con malattia acuta o i portatori cronici, in cui il virus persiste nel sangue e in altri liquidi biologici, quali saliva, bile, secreto nasale, latte materno, sperma e muco vaginale.

La trasmissione avviene per contagio interumano, mediante il passaggio del virus attraverso la cute (puntura con ago o strumenti infetti; contatto tra liquidi organici infetti e anche minime soluzioni di continuo cutanee) o minime lesioni delle mucose (spazzolini dentali, forbici, pettini, rasoi, spazzole da bagno contaminate da sangue infetto). È possibile la trasmissione per via sessuale e perinatale.

A rischio sono dunque i soggetti che praticano sesso non protetto, gli operatori sanitari a contatto con persone infette o che lavorano in laboratorio a contatto con l'agente infettivo; sono a rischio anche i contatti familiari e sessuali di persone infette e tutte quelle pratiche che prevedono l'uso di aghi e siringhe non sterilizzati, quali tatuaggi, piercing, manicure, pedicure.

Gli ultimi dati del Sistema Epidemiologico Integrato delle Epatiti Virali Acute



mostrano come le più frequenti cause di infezione siano rappresentate dall'esposizione in corso di trattamenti estetico-cosmetici, dalle terapie odontoiatriche e dai rapporti sessuali non protetti. Rilevante anche la percentuale attribuita a interventi chirurgici (10,2%).

La vaccinazione contro l'HBV subito dopo la nascita riduce le probabilità di sviluppare il cancro al fegato nei bambini.

Quasi tutti i Paesi includono la vaccinazione per l'HBV nei loro programmi di immunizzazione infantile. In Italia la profilassi è stata introdotta nel 1988 per soggetti appartenenti a gruppi ad alto rischio ed è divenuta obbligatoria nel 1991 per tutti i nuovi nati e per i dodicenni fino alla saldatura delle due coorti, quindi mantenuta nei soli nuovi nati a partire dalla coorte 2003. È inoltre fortemente raccomandata per i gruppi di popolazione a maggior rischio d'infezione quali tossicodipendenti, conviventi di portatori cronici e personale sanitario.

Il Calendario Vaccinale Nazionale prevede 3 dosi di vaccino contro l'epatite B somministrate al 3°, 5° e 11° mese di vita del bambino.

In particolare nei nati da madre HbsAg-positiva si somministrano contempora-

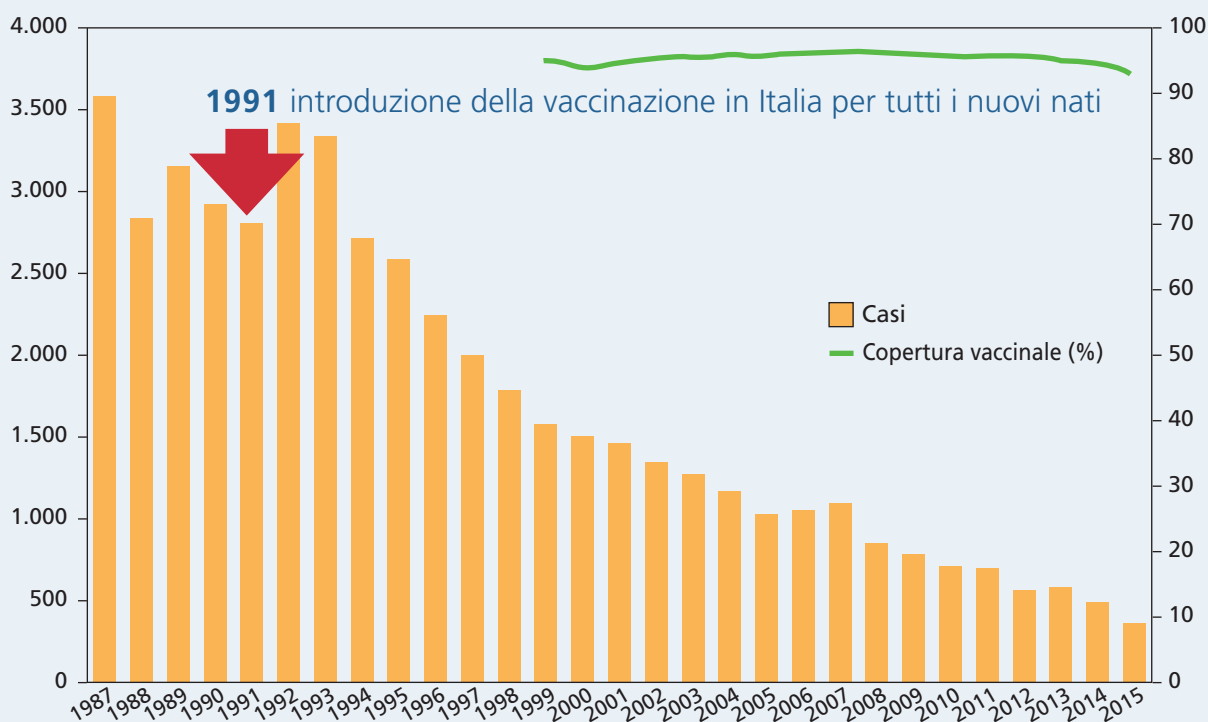
Per i figli di madri HbsAG-positive è prevista un'immunoprofilassi potenziata che consiste nella somministrazione, insieme al vaccino anti-HBV, di immunoglobuline anti-epatite B per 4 volte nell'arco dei primi 11 mesi

neamente, entro 12-24 ore dalla nascita e in siti separati, la prima dose di vaccino HBV e una dose di immunoglobuline specifiche anti-epatite B. Quest'associazione previene efficacemente sia l'infezione nel neonato - meno del 10% (in media circa il 3%) dei figli di madre portatrice sottoposto a un completo ciclo vaccinale alla nascita sviluppa l'infezione cronica -, sia il possibile contagio intrafamiliare nei primi anni di vita.

Il ciclo va completato da una seconda dose a 4 settimane dalla prima, da una terza dose dopo il compimento dell'ottava settimana e da una quarta dose all'11° mese. Si ricorda che il test per la ricerca dell'antigene di superficie dell'HBV è obbligatorio, e gratuito, nel terzo trimestre di gravidanza, secondo quanto disposto dall'Art 5 della L. 165/91 e dal DM 10 settembre 1998.

FIGURA 1. NUMERO DI CASI DI EPATITE B E COPERTURA VACCINALE A 24 MESI IN ITALIA

Fonte: Ministero della Salute



Il vaccino attualmente in uso è efficace e sicuro, come dimostrano i numerosissimi studi effettuati negli ultimi 15 anni. Gli effetti collaterali sono in genere modesti: nel 6-10% dei casi è stato descritto dolore nel sito d'iniezione; nel 3-4% rialzo di temperatura; raramente malessere, mal di testa e nausea. Eccezionalmente possono verificarsi reazioni allergiche gravi (anafilattiche). Con la vaccinazione il numero di nuovi casi di malattia è decresciuto notevol-

mente, in particolar modo nelle classi fino ai 35 anni di età, con una stabilizzazione del tasso d'incidenza al di sotto di 1 caso per 100.000 abitanti. In Italia la copertura vaccinale media negli anni 2002-2013 si è mantenuta al di sopra del 95%, anche se si è osservata una marcata diminuzione nel 2014, quasi un punto percentuale in meno rispetto all'anno precedente (94,6% vs 95,4%) e un'ulteriore diminuzione nel 2015 (93,2%) e nel 2016 (93%) (Figura 1).



Vaccinazione anti-HPV

L'infezione da HPV, ubiquitaria nel mondo e strettamente correlata all'attività sessuale, è molto frequente nella popolazione femminile: si stima che almeno il 75% delle donne sessualmente attive si infetti nel corso della propria vita con un virus HPV di qualunque tipo e che oltre il 50% sia contagiato da un tipo di HPV ad alto rischio oncogeno.

A oggi sono stati identificati oltre 100 tipi di HPV che infettano l'uomo, di cui circa 40 sono risultati associati a patologie del tratto anogenitale, sia benigne che maligne. I diversi tipi di HPV vengono distinti in tipi ad alto e a basso rischio di trasformazione neoplastica.

I ceppi oncogeni possono causare il cancro del collo dell'utero (cervicocarcinoma o carcinoma della cervice uterina), della vulva e della vagina nelle donne, il cancro anale e della gola sia negli uomini sia nelle donne e il cancro del pene negli uomini. Alcuni tipi di HPV hanno una tendenza maggiore di altri a causare il cervicocarcinoma, come HPV 16 e HPV 18 (inclusendo anche i tipi 45, 31, 33, 52, 58 e 35 sono coperti quasi il 90% dei tumori della cervice). Gli HPV a basso rischio - come i tipi 6 e 11 - sono invece associati a lesioni benigne quali i condilomi genitali.

L'HPV si trasmette per via sessuale, attraverso il contatto con cute o muco-

se. La trasmissione mediante contatti genitali non penetrativi è possibile, pertanto l'uso del preservativo non elimina totalmente il rischio di infezione.

La storia naturale dell'infezione è fortemente condizionata dall'equilibrio che si instaura fra ospite e virus. Esistono

L'infezione da HPV è un evento frequente nella popolazione che si risolve spontaneamente nella maggior parte dei casi, scomparendo entro 1-2 anni dal contagio

tre possibilità di evoluzione dell'infezione da HPV: regressione, persistenza e progressione. La maggior parte delle infezioni da HPV, incluse quelle da tipi oncogeni, si risolve spontaneamente entro 1-2 anni dal contagio. La persistenza dell'infezione virale è invece la condizione necessaria per l'evoluzione verso il carcinoma; in questo caso si possono sviluppare lesioni precancerose che possono progredire fino al cancro della cervice. In caso di infezione persistente,

il tempo che intercorre tra l'infezione e l'insorgenza delle lesioni precancerose è di circa 5 anni, mentre la latenza per l'insorgenza del carcinoma cervicale può essere di decenni (20-40 anni).

La giovane età al momento del primo rapporto sessuale, il fumo di sigaretta, l'uso di contraccettivi orali, l'elevato numero di partner e la presenza di altre malattie sessualmente trasmesse sono considerati importanti cofattori nella carcinogenesi cervicale, favorendo la progressione da infezione a lesioni pre-neoplastiche.

La prevalenza dell'infezione da HPV a livello globale in donne con citologia normale è circa l'11-12%, con un primo picco di incidenza intorno a 25 anni e un secondo nel periodo immediatamente precedente o successivo della menopausa.

Complessivamente l'elevata prevalenza e la breve durata della maggior parte delle infezioni indicano che l'infezione da HPV è un evento comune, di cui il cervicocarcinoma rappresenta un esito raro. Tuttavia esso rappresenta il quarto tumore più frequente nel sesso femminile, con una stima di 528.000 nuovi casi all'anno e 266.000 decessi nel mondo nel 2012, la maggior parte dei quali nei Paesi in via di sviluppo. Nel 2012 si stima che in Italia si siano verificati circa 1.500 nuovi casi di cervicocarcinoma e

700 decessi, con una riduzione del 30% rispetto al 2002.

Inoltre i tipi oncogeni, oltre a essere responsabili della totalità dei tumori della cervice uterina, sono responsabili dell'88-94% dei tumori dell'ano, del 70% dei tumori della vagina, del 40-50% dei tumori del pene e del 40% dei tumori

Gli HPV oncogeni causano la quasi totalità dei casi di cervicocarcinoma

- il quarto tumore più frequente nelle donne - e buona parte dei tumori dell'ano, della vagina, del pene, della vulva e del tratto orofaringeo

della vulva. L'HPV risulta responsabile anche del 26% dei tumori dell'orofaringe, inclusi i tumori delle tonsille e della base della lingua. In tutti i tumori non cervicali l'HPV 16 è quello più frequentemente riscontrato, seguito dai tipi 18, 31, 33 e 45. Queste cinque tipologie di cancro correlate all'HPV - vulva, vagina, ano, pene e orofaringe - contano circa 80.000 casi di cancro ogni anno.



Fino a non molto tempo fa il principale mezzo profilattico nei confronti del tumore della cervice uterina era un regolare counselling ginecologico (screening) con periodica esecuzione del Pap-test. Oggi oltre ai test di screening si ha a disposizione anche la vaccinazione.

Al fine di garantirne la massima efficacia, l'OMS raccomanda di effettuare la vaccinazione prima dell'inizio dell'attività sessuale, cioè prima di un'eventuale esposizione all'infezione da HPV, individuando come target prioritario le preadolescenti dai 9 ai 13 anni.

In Italia nel dicembre 2007 è stata formulata un'Intesa Stato-Regioni che ha raccomandato l'offerta attiva e gratuita della vaccinazione contro l'HPV alle ragazze nel corso del dodicesimo anno di vita (*Tabella 1*), lasciando comunque alle Regioni la possibilità di estendere la vaccinazione anche alle ragazze più grandi, come è stato fatto in Piemonte. In seguito il Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2017-2019 ha previsto l'estensione dell'offerta attiva e gratuita della vaccinazione anti-HPV anche a tutti i dodicenni maschi (*Tabella 2*). Si calcola infatti che quasi il 30% di tutti i casi di carcinomi HPV-correlati si verificano negli uomini. Inoltre, mentre nelle donne i picchi dell'infezione si verificano intorno ai 25 e ai 45 anni con una di-

TABELLA 1. OBIETTIVI DELL'OFFERTA VACCINALE ANTI-HPV NEL DODICESIMO ANNO DI ETÀ

- ◆ **Garantire la massima efficacia della vaccinazione, rivolgendosi a ragazze prima del debutto sessuale**
- ◆ **Sfruttare la migliore risposta immunitaria al vaccino**
- ◆ **Coinvolgere ragazze che frequentano la scuola dell'obbligo così da facilitare sia la comunicazione con le famiglie sia l'offerta attiva a gruppi a rischio di deprivazione sociale**

TABELLA 2. VANTAGGI DELL'ESTENSIONE DELLA VACCINAZIONE ALLA POPOLAZIONE MASCHILE

- ◆ **Contribuire allo sviluppo dell'immunità di gregge, cioè consentire la diminuzione della circolazione del virus riducendo così il carico di malattia anche delle donne non vaccinate**
- ◆ **Prevenire le lesioni anogenitali e i tumori maschili correlati all'HPV (dell'ano, del pene e del testa collo)**
- ◆ **Proteggere i maschi omosessuali che non godono dell'immunità indiretta conferita dalle campagne di vaccinazione rivolte alle donne**

minuzione nel periodo intermedio, nella popolazione maschile la prevalenza dell'infezione resta elevata per tutta la vita. È necessario infine considerare che non esistono per gli uomini programmi di screening mirati alle patologie HPV-correlate, pertanto una strategia universale potrebbe avere un effetto positivo sulle coperture vaccinali.

I vaccini disponibili oggi in Italia sono 3:

- bivalente, per la prevenzione delle lesioni anogenitali precancerose (della cervice uterina, della vulva, della vagina e anali) e del cancro della cervice uterina e anale causati da HPV 16 e 18
- quadrivalente, per la prevenzione delle lesioni genitali precancerose (del collo dell'utero, della vulva e della vagina), di quelle anali precancerose, del cancro del collo dell'utero e anale causati da HPV 16 e 18 e dei condilomi acuminati causati da HPV 6 e 11
- nonoivalente, per la prevenzione delle lesioni precancerose, dei tumori che colpiscono il collo dell'utero, la vulva, la vagina e l'ano causati dai sottotipi 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58 e dei condilomi acuminati causati da HPV 6 e 11.

È importante sottolineare che, dal momento che i vaccini disponibili non

prevalgono la totalità delle infezioni da HPV ad alto rischio, la vaccinazione non sostituisce l'abituale screening del collo dell'utero e quindi le donne devono comunque effettuare il Pap-test o l'HPV-test secondo le indicazioni dello screening nazionale. È pertanto indispensabile che tutte le donne vaccinate e non vaccinate, a partire dai 25 anni, comincino e continuino a eseguire i test di screening offerti dalla propria Regione al fine di diagnosticare precocemente le lesioni precancerose.

Il test di screening si rivolge alle donne di età compresa tra 25 e 64 anni. In Piemonte le donne tra 25 e 29 anni sono invitate a eseguire il Pap-test, con un intervallo di tempo tra un test con esito negativo e il successivo di 3 anni. Per le donne di età compresa tra 30 e 64 anni è stata stabilita, con Deliberazione 21-5705 della Giunta Regionale, l'introduzione del test HPV, che sostituirà il Pap-test come test primario di screening. Il test HPV è stato introdotto nel 2014 e gradualmente (entro 5 anni) sarà disponibile su tutto il territorio regionale.

L'Italia - e in modo particolare la nostra Regione - si avvia a essere uno dei primi Paesi a effettuare questo cambiamento nel test di screening primario e applicarlo alla vasta rete degli screening organizzati.

L'importante è partecipare

Il Codice Europeo Contro il Cancro enfatizza l'importanza che la popolazione partecipi attivamente ai programmi di screening regionali e nazionali. In Piemonte è attivo Prevenzione serena, un programma di prevenzione dei tumori della mammella, del collo dell'utero e del colon-retto

Paola Armaroli

*SSD Epidemiologia, Screening, CPO
AOU Città della Salute e Della Scienza
Torino*

A fine 2014 l'Agencia Internazionale per la Ricerca sul Cancro (IARC) ha pubblicato l'aggiornamento del Codice Europeo Contro il Cancro (European Code Against Cancer - ECAC). Il Codice è un'iniziativa della Commissione Europea per informare i cittadini in merito alle azioni che possono intraprendere, per se stessi e per le loro famiglie, allo scopo di ridurre il rischio di cancro. L'at-

tuale quarta edizione si compone di 12 raccomandazioni basate sull'evidenza scientifica, che la maggior parte delle persone possono seguire, senza avere particolari abilità e senza bisogno di essere consigliati.

Si stima che quasi la metà di tutti i decessi per cancro in Europa potrebbe essere evitato se ognuno seguisse queste raccomandazioni. La prima edi-

zione del Codice era stata pubblicata nel 1987.

La quarta edizione è stata preparata nel 2012-2013 da esperti provenienti da tutta l'Unione Europea, in un progetto coordinato dalla IARC e finanziato dal programma dell'Unione Europea per la salute. Il lavoro di aggiornamento del Codice è avvenuto a livello multidisciplinare, con un'organizzazione per gruppi di lavoro incaricati di raccogliere e analizzare l'evidenza scientifica disponibile, aggiornata e di elevata qualità. Un supporto scientifico e tecnico ai gruppi di lavoro è stato fornito da epidemiologi esperti in revisioni sistematiche, coordinati dal Centro di Riferimento per l'Epidemiologia e per la Prevenzione Oncologica in Piemonte (CPO).

Per quanto concerne lo screening, sulla base dell'evidenza analizzata in merito a impatto sulla mortalità/incidenza, età, intervallo e test ottimali, ulteriori vantaggi e svantaggi, è stata formulata la seguente raccomandazione: "Partecipa a programmi organizzati di screening del cancro per il tumore del colon-retto (uomini e donne), il tumore della mammella (donne), il tumore del collo dell'utero (donne)". È stata enfatizzata l'importanza della

partecipazione a programmi di screening organizzati poiché questi forniscono le condizioni migliori per garantire la qualità e l'appropriatezza di tali strumenti. Si raccomanda ai cittadini di partecipare a ogni programma nazionale o regionale ogni volta che si riceve un invito, dopo aver letto le informazioni riportate sul materiale allegato e dopo aver considerato attentamente i potenziali vantaggi e svantaggi dello screening. Lo screening è consigliato solo per quei tumori in cui l'effetto sulla mortalità è sostanzialmente superiore ai potenziali danni. Il gruppo di lavoro ha concordato che l'evidenza sui benefici e sugli effetti negativi dello screening per altri tipi di cancro, quali la prostata e il polmone, non è sufficiente per raccomandare lo screening al di fuori dei progetti di ricerca. Le persone sono libe-

I programmi di screening vengono effettuati solo per quei tumori per i quali l'evidenza dei benefici, stimata in base a impatto su mortalità e incidenza, età, intervallo e altri parametri, è superiore ai potenziali danni



re di accettare l'invito a partecipare allo screening. I programmi variano nei Paesi dell'Unione Europea in merito a classi d'età e intervallo di tempo tra gli inviti, in relazione all'incidenza e alle risorse disponibili in ciascun Paese e al tipo di test utilizzato.

Per lo screening del tumore del colon-retto, della mammella e della cervice uterina sono state formulate raccomandazioni in merito al test di screening, all'età e all'intervallo ottimale tra i test.

Per quanto riguarda il cancro del colon-retto, si consiglia di invitare uomini e donne a partire da 50 fino a 60 anni di età a intervalli di 2 anni, se il test di screening è il test basato sul guaiaco o quello immunochimico, oppure ogni 10 anni o più se il test di screening è la sigmoidoscopia o la colonscopia totale. Si suggerisce di continuare a invitare allo screening fino all'età di 70-75 anni.

Nello screening del tumore della mammella, si consiglia di invitare le donne a partire all'età di 50 anni e non prima dei 40 anni, con intervalli di 2 anni fino all'età di 70-75 anni.

Per quanto concerne lo screening del tumore del collo dell'utero, se si utilizza il Pap-test si raccomanda di invitare le donne a partire all'età di 25-30

In Italia lo screening coloretale è offerto a uomini e donne tra 50 e 75 anni, quello mammografico a donne tra 50 e 70-75 anni e quello del collo dell'utero a donne a partire da 25-30 anni (Pap-test) o da 35 anni (HPV-test) sino a 60-65 anni

anni, con intervalli di 3 o 5 anni. Se si utilizza il test del DNA di HPV, le donne dovrebbero essere invitate a partire all'età di 35 anni (di solito non prima dei 30 anni), con intervalli di 5 anni. Indipendentemente dal test utilizzato, si raccomanda che le donne continuino a partecipare allo screening fino all'età di 60 o 65 anni e anche oltre se i risultati dei test più recenti non sono normali.

Sulle pagine web del Codice (<http://cancer-code-europe.iarc.fr/index.php/it/>) sono fornite inoltre informazioni sull'importanza di partecipare in modo continuativo ai programmi di screening, sul rischio che si verifichino falsi-negativi, sulla possibilità che insorgano canceri-intervallo, sugli approfondimenti da effettuare in caso di risultato anomalo e sugli effetti negativi dello screening.

In Piemonte Prevenzione Serena è il programma di screening per la prevenzione e la diagnosi precoce del tumore della mammella, del collo dell'utero e del colon-retto messo a punto dalla Regione per tutelare la salute dei suoi cittadini. Il programma adotta protocolli basati sulle evidenze scientifiche ed è offerto ai cittadini residenti o domiciliati, con scelta del medico di medicina generale. Lo screening dei tumori femminili è stato avviato a Torino nel 1992 ed esteso all'intero territorio regionale a partire dal 1996. Dal 2004 è attivo lo screening per la prevenzione del tumore del colon-retto, progressivamente esteso a tutto il territorio regionale dal 2010. L'attività di Prevenzione Serena è costantemente monitorata e i suoi risultati sono valutati attraverso indicatori e standard definiti a livello nazionale e regionale, in coerenza con le linee guida europee sulla assicurazione di qualità negli screening oncologici (https://www.cpo.it/workspace/files/reportscreening2016_17_300318-5abe1059dd8dd.pdf).

*In Piemonte è attivo
Prevenzione Serena,
un programma di prevenzione
del tumore mammario,
colorettale e della cervice
uterina che opera
in collaborazione con le
istituzioni sanitarie nazionali
e le principali reti europee
di prevenzione tumorale*

Prevenzione Serena fa parte delle reti europee dei programmi di prevenzione e collabora con i comuni, l'Ordine dei Medici, la Società Italiana di Medicina Generale e le facoltà di medicina piemontesi. Il programma organizzato di screening intende offrire gratuitamente alle cittadine e ai cittadini, indipendentemente dal loro status socioeconomico, prestazioni efficaci, appropriate e sottoposte a controlli di qualità.

Oncologia in rete

Semestrale della Rete Oncologica del Piemonte e della Valle d'Aosta

Autorizzazione del Tribunale di Milano n. 426 del 2 luglio 2007

Direttore responsabile e scientifico Patrizia Racca

Comitato scientifico ed editoriale

Oscar Bertetto, Vittorio Fusco, Erica Gaudino, Emanuela Negru,
Marcella Occeili, Rosella Spadi, Marcello Tucci

Coordinamento editoriale e redazionale

Aretré srl - via G. Fara 39 - 20124 Milano

Responsabile della redazione

Grazia Tubiello - g.tubiello@aretre.com



Editore Aretré srl - via G. Fara 39 - 20124 Milano

Tel: 02 22 199 780 www.aretre.com

© 2018 Aretré srl - Tutti i diritti sono riservati

Oncologia in rete

