

La prevenzione alimentare dei tumori

**Franco Berrino, Dipartimento di Medicina Preventiva e Predittiva,
Istituto Nazionale Tumori, Milano**

L'alimentazione può influenzare l'insorgenza dei tumori attraverso numerosi meccanismi (figura).

Fra i principali meccanismi:

- la presenza di sostanze cancerogene nei cibi (ad esempio micotossine che si formano nella conservazione dei cereali ed altri alimenti conservati in ambienti caldo-umidi; nitrosammine che si formano nella conservazione di cibi proteici in presenza di nitriti; residui di pesticidi)
- la formazione di sostanze cancerogene nella cottura, specie ad alte temperature (ad esempio ammine eterocicliche nella cottura delle carni; acrilamide nella cottura degli amidi, in particolare nella frittura delle patatine)
- sostanze pro-ossidanti (ad esempio il Ferro-eme delle carni), che favoriscono la formazione di N-nitroso composti nel lume intestinale e in generale la produzione di radicali liberi
- sostanze antiossidanti (le vitamine C ed E, i carotenoidi e vari polifenoli dei cibi vegetali) che proteggono il DNA dai radicali liberi e prevengono l'attivazione metabolica di vari cancerogeni
- attivatori di enzimi di fase II (glutazione-S-transferasi, acetiltransferasi, UDP-glucuroniltransferasi, sulfotransferasi) che favoriscono l'eliminazione delle sostanze tossiche coniugandole ad una molecola di acido glucuronico, acetico o solforico (ad esempio i glucosinolati delle crucifere)
- inibitori di enzimi di fase I (P450) implicati nell'attivazione di sostanze cancerogene (ad esempio indoli e isotiocianati – derivanti da glucosinolati – e la quercetina presente in numerosi frutti e verdure, in particolare nelle cipolle)
- sostanze che stabilizzano il DNA inibendo l'enzima istonedeacetilasi (il diallilsolfato dell'aglio, il solforafano delle crocifere, il butirrato prodotto nella fermentazione intestinale delle fibre vegetali)
- promotori della differenziazione cellulare (ad esempio le vitamine D ed A, e gli acidi grassi poli-insaturi omega-3 del pesce e di molte erbe selvatiche)
- promotori della comunicazione intercellulare, che consente il controllo della crescita dei tessuti (ad esempio retinoidi, carotenoidi, acido caffeico, resveratrolo del vino rosso, polifenoli del tè verde)
- promotori della proliferazione cellulare (ad esempio le poliammine – putrescina, spermina e spermidina – contenute nella frutta, nelle verdure a frutto e in alimenti fermentati)
- inibitori dell'ornitina-decarbossilasi, che catalizza la sintesi di putrescina (ad es nelle gingeracee, quali la curcuma e lo zenzero)
- inibitori dell'angiogenesi (ad esempio i polifenoli del tè verde – in particolare l'epigallocatechinagallato (EGCG)- gli isoflavoni della soia, curcumina, quercetina, resveratrolo, estratti d'aglio, e la restrizione calorica)
- promotori dell'apoptosi (ad esempio il solforafano e l'indolo-3carbinolo delle crocifere, gli acidi grassi poli-insaturi omega-3, curcumina, capsicina, vanillina, EGCG, resveratrolo, licopene del pomodoro)
- precursori di prostaglandine proinfiammatorie (acido arachidonico presente prevalentemente nelle carni) o antinfiammatorie e antiproliferative (acido eicosapentaenoico del pesce, acido gamma-linolenico di alcuni oli vegetali)

- inibitori dell'espressione di COX-2, sovraespressa in molti tipi di tumori (ad esempio l'acido ellagico dei frutti di bosco e vari composti delle gingeracee)
- agenti metilanti (ad esempio l'acido folico – presente in particolare nelle foglie verdi e nei legumi- e inoltre metionina, colina, betaina) capaci di silenziare - attraverso la metilazione delle isole CpG dei promotori - certi geni
- sostanze che intervengono nella riparazione del DNA (ad esempio i folati)
- modulatori della persistenza delle infezioni da HPV e da Helicobacter Piloni (verosimilmente l'acido folico e varie sostanze antiossidanti vegetali)
- potenziatori delle difese immunitarie (quali Zinco, un elevato rapporto fra acidi grassi omega-3 e omega-6, e il centinano contenuto in alcuni funghi, quali lo shiitake (*lentinus edodes*), il maitake, e il pleurotus ostreatus)
- modulatori della regolazione del ciclo cellulare (ad esempio l'idrossitiroso dell'olio di oliva, la Vitamina A e altri ligandi del recettore dei retinoidi, e fattori che inibiscono le chinasi ciclinadipendenti, quali l'epigallocatechina gallata del tè verde, la genisteina della soia, nonché la restrizione calorica)
- Fitoestrogeni, competitori degli estrogeni endogeni per i recettori ormonali (ad esempio gli isoflavoni della soia e i lignani presenti nei semi di lino e in vari altri semi).
- inibitori delle metallo-proteasi che governano la penetrazione delle cellule tumorali nei tessuti e nei vasi (inibite invitro dall'epigallocatechina gallata, curcumina, quercetina, resveratrolo, genisteina, vitamina C, vitamina E)
- modulazione della sintesi di fattori di crescita e citochine infiammatorie (la restrizione calorica riduce la sintesi di IGF-I, PDGF, IL-6; la dieta ricca di proteine, in particolare di proteine animali, soprattutto delle proteine del latte, è associata ad alti livelli plasmatici di IGF-I)
- modulazione dell'ambiente ormonale, mediata dalla produzione di insulina (favorita dallo stile alimentare occidentale ricco di carboidrati raffinati e di grassi saturi) che somma azioni gonadotropiche (aumentata sintesi di androgeni nell'ovaio), metaboliche epatiche (ridotta sintesi di SHBG e di IGFBP1 e 2), e sistemiche (aumentata espressione di recettori per l'ormone della crescita)

La complessa interazione di questi meccanismi, unita all'estrema varietà delle combinazioni alimentari nelle varie popolazioni e alla diversa costituzione genetica degli individui rende arduo riconoscere l'eventuale responsabilità eziologica di uno specifico fattore o stile alimentare. E la principale difficoltà della ricerca epidemiologica su alimentazione e cancro, che si è sviluppata negli ultimi 40 anni a partire dagli studi di correlazione geografica fra il consumo pro capite di vari alimenti e nutrienti e la mortalità per tumore (i cosiddetti studi ecologici, iniziati negli anni sessanta), seguiti dagli studi casi-controlli iniziati negli anni settanta e dagli studi prospettici basati su questionari alimentari, fino agli studi prospettici con banca biologica iniziati negli anni ottanta e agli studi di intervento alimentare degli anni novanta del secolo scorso. Nel loro insieme, questi studi hanno condotto alla conclusione che oltre un terzo delle neoplasie sono teoricamente prevenibili con modificazioni sostenibili dell'alimentazione.

Gli studi ecologici hanno sistematicamente evidenziato una forte relazione dei principali tumori del mondo occidentale (mammella, colon, rene, ovaio, prostata) con il consumo di carni e di grassi animali, ma non erano in grado di discriminare fra il ruolo di questi alimenti ed altri potenziali fattori eziologici legati alla ricchezza delle popolazioni. Relazioni dello stesso ordine di grandezza, infatti, venivano generalmente riscontrate con il prodotto nazionale lordo. Alcune di queste associazioni sono state successivamente messe in dubbio dagli studi di epidemiologia analitica basati su questionari alimentari individuali.

Gli studi analitici condotti negli anni settanta e ottanta hanno invece dimostrato inequivocabilmente il ruolo delle bevande alcoliche nell'eziologia dei tumori delle prime vie aereo-digestive, dell'esofago, e del fegato, e la protezione da frutta (e in grado minore da verdure) per questi stessi tumori e ancor più per i tumori del polmone e dello stomaco. La protezione da frutta e verdure è stata riscontrata frequentemente anche per altri tumori, ma generalmente non per i tumori della mammella, dell'ovaio e della prostata. Per i tumori dell'intestino i risultati degli studi epidemiologici su frutta e verdura sono contrastanti ma il progetto EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and nutrition, il più grande studio prospettico mai intrapreso, che segue oltre 500.000 persone reclutate in 10 paesi europei con abitudini alimentari molto diverse) ha recentemente confermato un chiaro effetto preventivo del consumo di alimenti ricchi di fibre vegetali, sia cereali sia verdura e frutta.

Questi risultati giustificano la raccomandazione condivisa da varie agenzie nazionali ed internazionali di aumentare il consumo di frutta e verdura, di cui si dovrebbero mangiare almeno cinque porzioni al giorno, e di cereali integrali. Rimane da chiarire il ruolo di specifici prodotti: alcuni studi hanno sottolineato l'effetto particolarmente protettivo degli agrumi nei confronti del cancro gastrico, dei vegetali ricchi di beta-carotene nei confronti del cancro del polmone, mentre non è stato evidenziato alcun effetto protettivo delle patate. Il potenziale ruolo protettivo del pomodoro, in particolare delle salse di pomodoro, per il cancro della prostata è stato molto pubblicizzato, ma le prove non sono consistenti.

Negli anni ottanta questi risultati dell'epidemiologia osservazionale hanno stimolato la partenza di numerosi studi sperimentali controllati di intervento con integratori alimentari (in genere cocktail di vitamine antiossidanti e sali minerali), spesso rigorosamente condotti in doppio cieco. A parte i risultati suggestivi di una modesta efficacia per la prevenzione del cancro dello stomaco e dell'esofago in alcune popolazioni cinesi caratterizzate da un'alimentazione piuttosto povera, i risultati di questi studi sono stati generalmente deludenti, e talvolta drammatici: la supplementazione con beta-carotene ha causato un aumento significativo dell'incidenza del cancro del polmone nei fumatori; alte dosi di vitamina E hanno fatto aumentare la mortalità generale; la supplementazione con crusca di cereali o con fibre solubili non ha ridotto e in certi casi sembra aver fatto aumentare l'incidenza di polipi intestinali; ma in generale i risultati sono stati nulli. Le ragioni di questo fallimento non sono note con precisione. Le ipotesi principali sono che certe sostanze antiossidanti diventino proossidanti ad alte dosi o in condizione di elevata pressione parziale di ossigeno, oppure che dosi troppo alte di antiossidanti possano impedire meccanismi apoptotici che sfruttano vie ossidative. Rimane quindi valida la raccomandazione di consumare un'ampia varietà di cibi vegetali ma non di ricorrere ad integratori alimentari ad alte dosi. Particolarmente dubbia è la pratica di molti medici di raccomandare alte dosi di vitamine antiossidanti a pazienti oncologici. Anche la stessa raccomandazione di mangiare frutta è dubbia in pazienti oncologici, non per la modesta dose di antiossidanti bensì in quanto la frutta e le verdure a frutto sono una delle principali fonti alimentari di poliammine, che potrebbero stimolare ulteriormente la proliferazione cellulare.

Una delle conoscenze epidemiologiche più consolidate su dieta e cancro è la relazione fra consumo di carni rosse, in particolare carni conservate (salumi, wurstel, hamburger ecc), e l'incidenza di cancro dell'intestino, coerentemente riscontrata dalla maggior parte degli studi analitici e recentemente confermata con grandi numeri da EPIC. Le carni bianche non hanno effetto e il pesce risulta protettivo. Il rischio da carni rosse potrebbe dipendere sia dalla formazione di N-nitroso composti favorita dal ferro eme, sia dalla formazione di ammine eterocicliche nella cottura delle carni, sia dal contributo dello stile alimentare ricco di carni allo sviluppo della resistenza insulinica. Il

consumo di carni rosse, in particolare la conservazione sotto sale, è anche significativamente associato al cancro dello stomaco.

Il ruolo del latte e dei formaggi nella cancerogenesi è invece molto controverso. A fronte di una chiara associazione negativa con i tumori dell'intestino, verosimilmente mediata dal contenuto di calcio, c'è un sospetto che il latte sia associato ai tumori dell'ovaio e che una dieta molto ricca di calcio favorisca i tumori della prostata (forse perché riduce la sintesi endogena di vitamina D).

Uno dei campi più controversi nella ricerca su dieta e cancro è costituito dai tumori della mammella. Gli studi epidemiologici hanno dato risultati spesso incoerenti sia sui nutrienti, in particolare sulla relazione con il consumo di grassi totali e saturi, sia su specifici alimenti, ad esempio il latte e le carni. La ragione di queste difficoltà potrebbe dipendere dalla scarsa accuratezza dei questionari alimentari, ma anche dal fatto che lo stile alimentare complessivo delle popolazioni ad alto rischio è più importante che non l'esposizione a singoli fattori, un aspetto che le tecniche epidemiologiche comunemente usate non sono in grado di valutare compiutamente.

Gli studi epidemiologici hanno però dimostrato al di là di ogni ragionevole dubbio che alti livelli sierici di androgeni e, dopo la menopausa, di estrogeni, favoriscono il successivo sviluppo di carcinomi mammari. Il rischio è più alto in presenza di bassi livelli della globulina che lega gli ormoni sessuali (SHBG, sex hormone-binding globulin), e quindi di più alti livelli di ormoni sessuali liberi. Molti di questi studi hanno inoltre evidenziato un rischio associato ad alti livelli sierici di insulina, C-peptide ed IGF(insulin-like growth factor)-I, che coopera con gli estrogeni nello stimolare la proliferazione delle cellule epiteliali mammarie. L'insulina, infatti, è un determinante importante della sintesi ovarica di androgeni, inibisce la sintesi epatica di SHBG e di due delle IGFBP (IGF binding protein), e aumenta l'espressione dei recettori per l'ormone della crescita. L'IGF-I (un tempo chiamato somatomedina C) è l'effettore dell'ormone della crescita ed è uno dei principali fattori che stimolano la proliferazione cellulare e prevengono l'apoptosi. I livelli sierici di IGF-I aumentano nell'infanzia fino ad un massimo nell'adolescenza, e una volta completato lo sviluppo corporeo si riducono progressivamente con l'età.

Queste alterazioni endocrino-metaboliche riconoscono cause sia genetiche sia nutrizionali. La ricerca sui geni che controllano la sintesi e il metabolismo di questi ormoni e fattori di crescita non ha però fino ad ora identificato polimorfismi capaci di spiegare se non marginalmente la variabilità interindividuale dei livelli sierici di questi fattori. E' stato dimostrato, invece, che i livelli di ormoni sessuali sono influenzati dalla massa di tessuto adiposo (dove sono sintetizzati sia androgeni sia estrogeni), dall'attività fisica (che migliora la sensibilità insulinica) e dalla dieta. Un cambiamento complessivo della dieta, volto a ridurre il consumo di zuccheri raffinati e di grassi saturi che caratterizza l'alimentazione contemporanea dei paesi ricchi, e' in grado di ridurre il livello sierico di insulina e, di conseguenza, la biodisponibilità di ormoni sessuali e di fattori di crescita. Una dieta iperproteica, inoltre, in particolare se ricca di proteine animali e di latte, è associata a livelli alti di IGF-I. Gli aspetti dell'alimentazione che favoriscono le alterazioni ormonali associate al cancro della mammella sono gli stessi che favoriscono la sindrome metabolica associata al diabete e alle malattie cardiovascolari, definita convenzionalmente dalla presenza di tre o più dei seguenti fattori: iperglicemia, ipertrigliceridemia, bassi livelli di colesterolo HDL, ipertensione e adiposità addominale. Ciascuno di questi fattori è stato riscontrato associato al cancro della mammella in studi epidemiologici, e ci sono sempre più indicazioni che la sindrome metabolica e le alterazioni ormonali che l'accompagnano siano associate anche ad una peggiore prognosi. Queste conoscenze consentono di formulare raccomandazioni sia per la prevenzione primaria sia per la prevenzione delle recidive del cancro della mammella. Le stesse raccomandazioni valgono verosimilmente per la prevenzione dei tumori in

generale, in quanto alterazioni del sistema insulina/IGF sono state riscontrate associate ai tumori dell'intestino, dell'ovaio, e della prostata, e lo stile alimentare che le favorisce è lo stesso che promuove lo sviluppo di altre malattie croniche prevalenti nel mondo occidentale, in particolare il diabete e le malattie cardiovascolari.

Fin dall'inizio del secolo scorso studi sperimentali hanno ripetutamente riscontrato una ridotta incidenza di tumori e una maggiore durata della vita negli animali allevati in condizione di restrizione calorica. Il fenomeno è verosimilmente mediato da una ridotta produzione di fattori di crescita e di citochine infiammatorie. Studi recenti, infatti, hanno dimostrato che il beneficio della restrizione calorica può essere rimosso dalla somministrazione di IGF-I. Questo meccanismo rappresenta un vantaggio evolutivo in quanto consente di utilizzare le poche energie disponibili in periodi di carestia per la sopravvivenza piuttosto che per la crescita; spiega anche come la statura delle popolazioni dipenda anche dalla disponibilità di cibo, in particolare di proteine, e perché le persone alte abbiano generalmente un rischio lievemente aumentato di tumori. Lo stesso sovrappeso, espressione di una dieta ipercalorica, è associato a una maggiore incidenza di tumori della mammella (dopo la menopausa), dell'endometrio, dell'intestino, del rene, della colecisti, mentre l'attività fisica è protettiva sia per i tumori dell'intestino sia per quelli della mammella (sono sufficienti 30-40 minuti al giorno di un'attività pari ad una camminata a passo veloce per ridurre significativamente l'incidenza). E' probabile che una maggiore disponibilità di energia favorisca anche la progressione di tumori già manifestatisi clinicamente. L'obesità, infatti, è associata a una prognosi peggiore, e studi recenti hanno dimostrato una netta riduzione delle recidive dei tumori dell'intestino e della mammella nei pazienti che praticano regolarmente una moderata attività fisica.

Riferimenti bibliografici

WCRF / AICR. Food, Nutrition, Physical Activity and the Prevention of Cancer: a Global Perspective, AICR, Washington DC 2007 (www.dietandcancerreport.org)

Servan-Schreiber D. Anticancer. Prévenir et lutter grâce à nos défenses naturelles. Robert Laffont, Paris, 2007

USDA. Dietary Guidelines for Americans, 2005

(www.Health.gov/dietaryguidelines/dga2005/report)

Campbell TC and Campbell TM. The China Study, Benbella Books, Dallas Texas 2005

IARC. Weight Control and Physical Activity. IARC Handbooks of Cancer Prevention. IARC press, Lyon, 2002

WCRF / AICR. Food, Nutrition and the Prevention of Cancer: a Global Perspective. AICR, Washington DC 1997