

Alcol e tumori

SERGIO CRISPINO, ANGELA RIBECCO
Centro Oncologico, Azienda USL 8 - Arezzo

Riassunto

Nel corso degli ultimi venti anni sono stati evidenziati dati biologici ed epidemiologici che supporterebbero l'ipotesi di un ruolo, nel processo carcinogenetico, dell'etanolo da solo o in associazione con altre sostanze, a livello di vari organi ed apparati.

Sebbene gli studi sperimentali non abbiano sufficientemente dimostrato che le bevande alcoliche possano indurre lo sviluppo di tumori negli animali, tuttavia studi epidemiologici nell'uomo hanno dimostrato che il consumo di alcolici può nettamente aumentare il rischio di ammalare di tumore, in particolare a livello della cavità orale, faringe, laringe, esofago e fegato.

Il meccanismo con il quale l'etanolo può indurre lo sviluppo di neoplasie non è stato ancora chiarito, nè il suo ruolo nella sequenza carcinogenetica: promotore? Co-cancerogeno? Sono stati ipotizzati diversi meccanismi, quali la presenza di contaminanti cancerogeni, l'azione di metaboliti cancerogeni dell'etanolo (acetaldeide), un'attività solvente, la riduzione della captazione e della biodisponibilità di sostanze inibenti, un aumento di deficit nutrizionali, l'inibizione della detossificazione e l'attivazione di cancerogeni, modificazioni ormonali, un aumento dell'esposizione ad ossidanti, l'immunosoppressione. Sono stati valutati i principali studi degli ultimi 15 anni e non si esclude che l'alcol possa indurre neoplasie umane tramite l'interazione di più meccanismi: l'analisi dettagliata dei dati epidemiologici e laboratoristici e lo sviluppo di ulteriori ricerche mirate, potranno chiarire ulteriormente un quadro molto complesso che non manca a tutt'oggi di generare controversie.

Introduzione

Gli studi epidemiologici hanno fornito una inequivocabile dimostrazione che l'abuso di bevande alcoliche può indurre neoplasie nell'uomo, in particolare a livello del primo tratto aero-digestivo e del fegato(1), non altrettanto è avvenuto per gli studi di cancerogenesi nell'animale, che non essendo riusciti a confermare tale evidenza, hanno precluso la possibilità di arrivare a valutare l'esatto meccanismo d'azione: tuttavia non mancano elementi che suggeriscano molti e complessi possibili meccanismi, alcuni derivanti da studi di cancerogenesi, altri da studi sugli effetti non cancerogenetici dell'alcol, sia in situazioni sperimentali, che nell'uomo(2).

In questa revisione vengono descritti i risultati degli studi epidemiologico-clinici e dell'analisi dei meccanismi d'azione, unitamente alle ipotesi di ricerca che da questi derivano.

Dati epidemiologico-clinici

Le evidenze epidemiologiche del ruolo eziologico dell'alcol nello sviluppo di neoplasie nell'uomo derivano da studi di coorte in cui è stata accertata l'abitudine dei partecipanti ad assumere alcolici ed analizzata la conseguente mortalità, e da studi caso-controllo che, analizzando singoli tipi di tumore, hanno valutato retrospettivamente il precedente consumo di alcol ed il rischio di sviluppare il tumore in relazione alla quantità di alcol consumata.

Per quanto riguarda i tumori in generale, il rischio di svilupparne aumenta con l'aumentare della quantità del consumo di bevande alcoliche. Il rischio relativo di tumore è stato stimato fino al 60% in più rispetto ai non bevitori, per la categoria dei forti bevitori, aggiustando il valore per l'eccesso di rischio dovuto al fumo (3). Tale dato è riferibile a quelli di studi condotti sulla totalità dei tumori; l'entità del rischio varia invece notevolmente secondo il tipo di tumore analizzato (tab.1).

Carcinomi faringei e del cavo orale

L'associazione tra consumo di alcolici e tumori faringei e del cavo orale risulta tra le più forti e meglio caratterizzate anche dal punto di vista eziopatogenetico (4).

Il rischio relativo di sviluppare neoplasie di questo distretto appare notevolmente aumentato nei bevitori rispetto alla popolazione di riferimento (1). Poiché in queste neoplasie il fumo è un fattore determinante e spesso i bevitori sono anche fumatori, il consumo di tabacco e di alcol è stato valutato contemporaneamente, aggiustando successivamente il valore del rischio relativo per i singoli fattori(5). Entro ogni categoria di fumatori, il rischio di sviluppare tumori in questa regione aumenta nettamente con l'incremento del consumo di alcol; alcol e tabacco moltiplicano i rischi piuttosto che sommarli.

Negli stati Uniti si stima che circa il 75% dei tumori di questo distretto sia causato da fumo ed alcol e la maggior parte di essi dagli effetti sinergistici dei due fattori. Comunque l'alcol risulta cancerogeno di per sè, poiché il rischio di sviluppare questi tumori aumenta anche indipendentemente dal fumo, per esempio nei non fumatori e negli ex fumatori, proporzionalmente alla quantità di alcol ingerita (5, 6).

Sono stati analizzati anche altri fattori fortemente associati allo sviluppo di neoplasie orali e faringee, quali deficit nutrizionali (ferro, riboflavina, vitamine, ecc.): il rischio aumenta con il diminuire del consumo di alimenti vegetali ed appare più elevato nei forti bevitori, con basso consumo di alimenti vegetali (7). L'alcol incrementa gli effetti negativi del deficit nutrizionale, probabilmente fornendo calorie a basso potere nutritivo, con ulteriore privazione di vitamine, minerali ed altri elementi.

Pressochè tutti i tipi di bevande alcoliche sono potenzialmente cancerogeni in misura diversa: questo dato suggerisce il coinvolgimento di sostanze comuni a tutti gli alcolici, in particolare dell'etanolo quale elemento chiave; a supporto di ciò, è stato osservato un aumento del rischio di neoplasie orali in categorie con l'abitudine di sciacquare la bocca con alcolici ad elevato contenuto di etanolo (8): si ipotizza quindi un'azione cancerogena topica, che comunque rimane ancora da confermare, visti i possibili fattori interferenti quali il tabacco (9).

Carcinomi laringei

Analogamente a quanto indicato per le neoplasie orali e faringee, l'alcol presenta un rischio più che raddoppiato per lo sviluppo di tumori della laringe. L'entità del rischio varia tuttavia a seconda della sede anatomica: ampi studi caso-controllo indicano un maggior rischio a livello della giunzione faringo-laringea, rispetto all'endolaringe (1,10), supportando l'ipotesi di un'azione topica.

Carcinoma dell'esofago

I tumori del distretto esofageo sono correlati anch'essi al consumo di bevande alcoliche, con un notevole incremento del rischio (1). La combinazione con il consumo di tabacco e con il deficit nutrizionale appare sinergistica, tuttavia il forte consumo di alcolici è di per sè sufficiente ad elevare notevolmente il rischio (11, 12); è stato inoltre evidenziato un maggior rischio per le bevande fortemente alcoliche, come i liquori forti (whisky, ruhm, cachaca, brandy, ecc), rispetto a birra o vino (13, 14, 15, 16).

Carcinoma del fegato

L'alcol è riconosciuto come un fattore eziologico del carcinoma primitivo del fegato: la percentuale di decessi per epatocarcinoma aumenta del 50% tra i bevitori e l'associazione tra il fattore alcol e lo sviluppo della neoplasia risulta negli studi caso-controllo di 2-3 volte maggiore (1).

Tab.1 - Associazione tra consumo di alcol e tumori

| Correlazione | Sede tumore |
|-------------------------------|--|
| Rischio aumentato | Faringe, cavo orale, laringe, esofago, fegato |
| Possibile aumento del rischio | Colon-retto, mammella |
| Non chiare correlazioni | Pancreas, polmone, vescica, rene, ovaio, prostata, tessuto emopoietico |
| Non ben valutabile | Encefalo, cute, tessuti molli, tiroide, utero, vulva, testicolo |

Sono stati riportati dati che evidenziano effetti interattivi con il fumo e con i virus dell'epatite, rispettivamente un debole e dei forti cancerogeni nei confronti del fegato. L'effetto dell'alcol potrebbe essere predisponente attraverso il danno cirrotico o comunque metabolico, con riduzione della capacità detossificante: gli effetti sul metabolismo sembrano tuttavia essere più importanti nella genesi di neoplasie di altri organi rispetto a quelle del fegato (2).

Carcinoma della mammella

È stata rilevata una significativa associazione tra assunzione di alcolici e incidenza di carcinoma della mammella, sia in ampi studi prospettici, che in studi caso-controllo, con una tendenza alla proporzionalità dose-effetto. Sebbene il rischio relativo risulti poco elevato (1,5-2 volte), questo dato assume potenziale importanza in zone ad alta incidenza (1, 17). Dato che il carcinoma della mammella è il più frequente tumore femminile, anche un rischio non elevato assume notevole importanza, sia da un punto di vista puramente scientifico, riguardo alle ipotizzabili interazioni ormonali, sia sotto il profilo della salute pubblica e della prevenzione: infatti l'aumento del rischio è stato osservato anche in donne che consumavano modiche quantità di alcol (2).

La non elevata entità dell'associazione, l'esistenza di altri fattori di rischio e la sconosciuta eziologia del carcinoma mammario impongono tuttavia ancora cautela nelle valutazioni e richiedono ulteriori ricerche controllate.

Carcinoma colo-rettale

Molti studi, di coorte e caso-controllo sono stati effettuati negli ultimi 30 anni. La revisione dello IARC del 1988 ha evidenziato dati contrastanti e, sebbene alcuni dati epidemiologici suggerissero un ruolo causale delle bevande alcoliche nello sviluppo del carcinoma del retto, nessuna conclusione in merito era stata tratta, giudicando che altri fattori, soprattutto di tipo dietetico, potessero inquinare la valutazione dei dati analizzati (1). Una più recente revisione di letteratura (18) ha esaminato i maggiori studi effettuati dal 1957: un rischio elevato è stato evidenziato in molti studi caso-controllo ed in particolare in quelli che hanno analizzato controlli della comunità, rispetto a quelli con controlli ospedalizzati. In gran parte degli studi di coorte è stata rilevata un'associazione alcol-tumore, con un effetto dose-risposta. In entrambi i tipi di studio l'associazione riguardava sia il colon che il retto. Negli studi che esaminavano altri fattori nutrizionali nei confronti del fattore alcol, quest'ultimo appariva indipendente. Dai dati di questa rassegna emergerebbe un ruolo eziologico dell'alcol nei confronti delle neoplasie colorettrali nell'uomo: il rischio non è elevato, dell'ordine di 2 volte e ciò indicherebbe che l'alcol induce primariamente un effetto generale indiretto e secondariamente un effetto locale sulla carcinogenesi.

Altri tumori

Gli studi effettuati su carcinomi del pancreas, del polmone, della vescica, rene, ovaio, prostata e tumori ematologici non mostrano significative correlazioni con il consumo di alcol. La rarità dell'osservazione di tumori della cute, utero vulva, testicolo, encefalo, tiroide e tessuti molli, non ne permette una valutazione. Più recenti dati epidemiologici (19), confermano tali conclusioni, sebbene alcune evidenze indirette suggeriscano un ruolo del fattore alcol nella genesi del carcinoma del pancreas.

È stato recentemente suggerito un possibile ruolo dell'esposizione intrauterina all'alcol nell'incremento dell'incidenza della leucemia infantile in particolare della mieloide acuta (20), ma tale ipotesi necessita di ulteriori conferme.

Meccanismi d'azione

I dati epidemiologici lasciano poco spazio a dubbi circa il ruolo eziologico dell'alcol nella genesi delle neoplasie, tuttavia i dati sperimentali non hanno a tutt'oggi chiarito il meccanismo con cui le sostanze alcoliche aumentano il rischio di sviluppare tumori.

In alcuni studi, comunque, sono stati descritti l'induzione da nitrosamina dell'epatocarcinoma in ratti alimentati con una dieta carente di metile ed esposti a consumo cronico di alcol (21); inoltre in precedenza era stato evidenziato l'incremento dell'incidenza di carcinomi polmonari indotti da benzo-pirene e di quelli nasali e laringei indotti dall'inalazione di acetaldeide, il maggior metabolita dell'etanolo il cui potere cancerogeno negli animali è riconosciuto (22); altre indicazioni eziopatogenetiche provengono

da studi sugli effetti non cancerogenetici dell'alcol. Nella tabella 2 sono riportati alcuni degli ipotetici meccanismi d'azione riportati in letteratura.

Azione di contaminanti

Alcune indicazioni-chiave sui possibili meccanismi attraverso i quali l'alcol indurrebbe lo sviluppo di tumori, ci provengono da osservazioni epidemiologiche e da studi sugli effetti non cancerogenetici dell'alcol: ad esempio sono stati ritrovati in bevande alcoliche alcune sostanze di provato o supposto potere cancerogeno, quali nitroso-composti, micotossine, residui di pesticidi, additivi, conservanti ed altri prodotti naturali (aldeidi, chetoni, fenoli), che possono essere cancerogeni.

Metaboliti cancerogeni

I metaboliti prodotti dall'etanolo, il maggiore dei quali è l'acetaldeide, hanno un provato effetto cancerogeno e teratogeno nell'animale; simili effetti sono stati evidenziati anche nell'uomo (22).

Ciò suggerirebbe un'induzione del processo neoplastico attraverso un meccanismo indiretto, dopo la metabolizzazione dell'etanolo.

Azione solvente

È stata ipotizzata un'azione solvente dell'etanolo che incrementerebbe la penetrazione di altri agenti cancerogeni all'interno dei tessuti-bersaglio. Tale teoria sarebbe supportata dalla forte correlazione alcol-tumore di regioni esposte all'azione topica dell'etanolo, come il cavo orale, l'esofago, la laringe (2).

Deficit nutrizionali

Quando il consumo di alcol fornisce una elevata quantità di calorie (>24%) può causare importanti deficit nutrizionali: si ipotizza una riduzione dell'assunzione e della biodisponibilità di sostanze antiossidanti che hanno un ruolo di inibizione e difesa nei confronti delle neoplasie: ad esempio è stato riportato l'aumento della metaplasia nella trachea del ratto conseguente alla somministrazione di etanolo, attraverso un deficit di vitamina A (23). È stato inoltre evidenziato un aumento dell'esposizione cellulare agli ossidanti nei soggetti bevitori(24). Agenti ossidanti e radicali liberi mediano alterazioni genotipiche e fenotipiche che procedono dalla mutazione alla neoplasia: infatti le principali sostanze ad azione preventiva (vitamine A,E,C, beta-carotene)sono antiossidanti ed in grado di eliminare i radicali liberi. La malnutrizione, derivante o aggravata dall'abuso di alcolici, è caratterizzata anche da una marcata diminuzione di agenti nutrizionali antiossidanti, incluso il GSH, che ha un'azione protettiva dimostrata nei confronti della leucoplachia e del carcinoma orale chimicamente indotto.

Interferenza enzimatica e attivazione di alcune sostanze a carcinogeni

L'azione dell'alcol su varie funzioni enzimatiche è stata studiata ed evidenziata in diversi studi nel corso dell'ultimo decennio (2, 25,26,27). L'etanolo è risultato anche un induttore del sistema di biotrasformazione dipendente dal citocromo P-450 a livello microsomiale epatico: questo sistema enzimatico è coinvolto nell'attivazione di molte sostanze chimiche, strutturalmente diverse, di riconosciuto potere cancerogeno (26), quali ad esempio le nitrosamine tabacco-specifiche, fornendo in tal modo una possibile spiegazione dell'azione combinata tabacco-alcol nell'aumentare il rischio di neoplasie del tratto aero-

Tab. 2 - Principali meccanismi d'azione

| |
|--|
| Azione indiretta attraverso contaminanti cancerogeni Metaboliti cancerogeni (acetaldeide) Azione solvente Deficit nutrizionali Interferenze enzimatiche e attivazione di sostanze a cancerogeni Interferenze ormonali Immunosoppressione Associazione con alterazioni genetiche Azione diretta |
|--|

digestivo(27). Il danno epatico indotto dall'etanolo a vari livelli di gravità, oltre che inibire la detossificazione di alcune sostanze cancerogene, può modificare la funzione epatica di clearance ed aumentare l'esposizione di altri organi a composti come la nitrosodietilamina (28-29).

Interferenza con l'ambiente ormonale

L'alcol può influenzare il livello ed il metabolismo degli ormoni: il meccanismo ed il tipo di interferenza non sono stati tuttavia ancora chiariti, così come la relazione con l'aumento del rischio di sviluppare tumori ormono-correlati (2).

Immunosoppressione

È stata evidenziata un'immunosoppressione a genesi multipla (stato nutrizionale, danno alla funzione epatica, ecc.) (30). A livello orale sono state rilevate una notevole riduzione delle cellule CD4 helper, una diminuzione dei T soppressori ed una diminuzione dell'attività NK, suggerendo che il danno alla capacità di sorveglianza immunitaria possa avere un ruolo importante nel meccanismo patogenetico del carcinoma orale in soggetti bevitori (31).

Associazione con alterazioni genetiche

Recentemente è stata ricercata anche una eventuale correlazione tra oncogeni, abuso di alcolici e sviluppo di neoplasie, ad esempio valutando l'associazione tra incidenza di tumori, abitudine al consumo di alcol e tabacco e genotipo aldeide deidrogenasi-2(ALDH2) o prevalenza delle mutazioni del codone 12 Ki-ras (32-33). In particolare il genotipo ALDH2, presentando un gene che codifica per una forma inattiva dell'enzima aldeide-deidrogenasi, deputato al catabolismo del maggior metabolita dell'etanolo, l'acetaldeide, riconosciuto come cancerogeno negli animali, risulterebbe un fattore di rischio ulteriore (32). Sono necessari ulteriori approfondimenti, ma sicuramente si tratta di ipotesi che se meglio definite potrebbero avere una notevole importanza per quanto riguarda la predisposizione individuale al danno.

Azione diretta

L'azione cancerogena diretta dell'alcol per i tumori delle prime vie aero-digestive è stata più volte considerata ed ipotizzata (1, 2, 8, 9, 10, 11). Tuttavia, proprio per la possibile azione cancerogena di fattori interferenti, quali il tabacco e sostanze contaminanti, tale azione rimane ancora da confermare e meglio definire.

L'ipotesi che l'alcol, a livello del colon-retto, sia un agente cancerogeno diretto e specifico, sarebbe supportata dall'osservazione di un'aumentata proliferazione cellulare a livello della mucosa, dell'attivazione di pro-cancerogeni intestinali nel ratto e della presenza di cancerogeni non assorbibili, quali le fibre di asbesto derivanti dalla filtrazione della birra; tuttavia, la modesta entità del rischio, evidenziata negli studi epidemiologici, suggerisce un maggior peso di meccanismi indiretti e aspecifici (18).

Conclusioni

Dalla complessità di questo quadro generale emergono due elementi fondamentali: la conferma da parte degli studi più recenti che l'alcol è un agente cancerogeno, e la necessità di valutare ulteriormente con studi di laboratorio in vivo ed in vitro i possibili meccanismi d'azione emersi occasionalmente da studi non mirati.

I tipi di tumore nella cui cancerogenesi l'alcol risulta sicuramente implicato sono essenzialmente quelli delle prime vie aero-digestive e del fegato; inoltre diversi studi evidenziano come il consumo di alcolici sia coinvolto anche nella genesi del carcinoma mammario e del colon-retto. Di notevole importanza è la valutazione dell'interazione alcol-fumo e delle conseguenze nel campo della salute pubblica e della prevenzione.

Rimangono tuttavia ancora diversi elementi da chiarire: a quali tipi di bevande sono maggiormente imputabili la o le varie azioni sulla cancerogenesi; riguardo alla quantità di alcol consumata, quali sono i cut-off per considerare i gruppi a rischio; quale potrebbe essere il rischio negli ex bevitori. In particolare la conoscenza dei dati sugli effetti dell'alcol in relazione al tempo di esposizione potrebbe indicare lo stadio della cancerogenesi in cui si inserisce l'azione dell'alcol: ad esempio se, analogamente a quanto avviene per il tabacco, il rischio di carcinoma del cavo orale diminuisce drasticamente con la sospensione

dell'assunzione di alcolici, ciò potrebbe significare che l'azione dell'alcol si esplica primariamente a livello della fase di promozione della cancerogenesi.

I risultati insoddisfacenti degli studi sulla cancerogenicità dell'etanolo sugli animali, hanno frenato le ricerche in questo campo: tuttavia sia gli studi mirati che le osservazioni occasionali hanno evidenziato vari possibili meccanismi d'azione; l'etanolo aumenterebbe la suscettibilità di vari tessuti ai cancerogeni chimici, come osservato per l'esofago di ratto e la dietilnitrosamina, per l'epatocarcinoma ed il cloruro di vinile, il carcinoma rettale e la dimetilidrazina. Sono stati ipotizzati un effetto solvente dell'etanolo che, distruggendo la barriera gastro-intestinale, permetterebbe concentrazioni più alte di cancerogeni a livello tissutale; un'interferenza con deficit nutrizionali ed immunologici; la presenza di altri cancerogeni nelle bevande alcoliche e la possibilità che l'etanolo di per sé agisca come co-cancerogeno, ad esempio attraverso l'induzione del sistema microsomiale epatico del citocromo P 450, che attiva i procarcinogeni ed attraverso l'inibizione dei meccanismi di riparazione del DNA dai danni dell'alchilazione. Uno dei maggiori problemi che hanno probabilmente influito nei risultati non univoci di questi studi è l'eterogeneità dei modi e della quantità della somministrazione cronica dell'etanolo agli animali: infatti l'etanolo è stato somministrato prima, durante o dopo l'esposizione al cancerogeno ed in quantità variabili.

Alcuni studi sull'uomo suggeriscono un ulteriore campo da esplorare: quello dell'associazione tra fattori genetici, in particolare presenza di oncogeni, e abuso di alcol.

Da tutto ciò si può intuire che l'approfondimento clinico-sperimentale in questo campo potrà avere una grande importanza non solo a livello scientifico, ma anche per quanto attiene alla prevenzione ed alle conseguenti implicazioni sociali.

Bibliografia

1. International Agency for Research on Cancer. *Alcohol drinking*. IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk to Humans, vol.44, Lion, France: IARC 1988.
2. BLOT WJ. *Alcohol and cancer*. Cancer Res, 1992 (suppl) 52: 2119-2123.
3. BOFFETTA P AND GARFINKEL L. *Alcohol drinking and mortality among men enrolled in an American Cancer Society prospective study*. Epidemiology 1990, 1:342-348.
4. JOKELAINEN K, HEIKKONEN E, ROINE R et al. *Increased acetaldehyde production by mouthwashings from patients with oral cavity, laryngeal, or pharyngeal cancer*. Alcohol Clin Exp Res. 1996, 20 (7): 1206-1210.
5. BLOT WJ, MC LAUGHLIN JK, WINN DM et al. *Smoking and drinking in relation to oral and pharyngeal cancer*. Cancer Res 1988, 46: 3282-3287.
6. TALAMINI R, FRANCESCHI S, BARRA S AND LA VECCHIA C. *The role of alcohol in oral and pharyngeal cancer in non smokers and of tobacco in non drinkers*. Int J Cancer, 1990, 46: 391-393.
7. ZIEGLER RG. *Alcohol-nutrient interactions in cancer etiology*. Cancer 1986, 58: 1942-1948.
8. WINN DM, BLOT WJ, MC LAUGHLIN JK et al. *Mouthwash use and oral conditions in the risk of oral and pharyngeal cancer*. Cancer Res 1991, 51: 3044-3047.
9. SHAPIRO S, CASTELLANA JV, SPRAFKA KM. *Alcohol-containing mouthwashes and oropharyngeal cancer: a spurious association due to underascertainment of confounders?* Am J Epidemiol. 1996, 144(12): 1091-1095.
10. TUYNS A, ESTEVE J, RAYMOND L et al. *Cancer of the larynx/hypopharynx, tobacco and alcohol*. Int J Cancer, 1988, 41: 483-491.
11. TUYNS AJ. *Oesophageal cancer in non-smoking drinkers and in non drinking smokers*. Int J Cancer 1983, 32: 443-444
12. ZIEGLER RG, MORRIS LE, BLOT WJ et al. *Oesophageal cancer among black men in Washington, DC II Role of nutrition*. J Natl Cancer Inst 1981, 67: 1199-1206
13. MARTINEZ I. *Factors associated with cancer of the esophagus, mouth, and pharynx in Puerto Rico*. J Natl Cancer Inst. 1969, 42: 1069-1094.
14. BROWN LM, BLOT WJ, SCHUMAN SH, et al. *Environmental factors and high risk of esophageal cancer among men in coastal South Carolina*. J Natl Cancer Inst. 1988, 80: 1620-1625.
15. TUYNS AG, PEQUIGNOT G, AND ABBATUCCI JS. *Oesophageal cancer and alcohol consumption: importance of type of beverage*. Int J Cancer, 1979, 23: 443-447.
16. VICTORIA CG, MUNOZ N, DAY NE, et al. *Hot beverages and esophageal cancer in southern Brazil: a case-control study*. Int J Cancer, 1987, 39: 710-716.
17. LEVI F, PASCHE C, LUCCHINI F, LA VECCHIA C. *Alcohol and breast cancer in the Swiss Canton of Vaud*. Eur J Cancer 1996, 32A (12): 2108-2113.
18. KUNE GA, VITETTA L. *Alcohol consumption and the etiology of colorectal cancer: a review of the scientific evidence from 1957 to 1991*. Nutr Cancer 1992, 18(2): 97-111
19. LONGNECKER MP, ENGER SM. *Epidemiologic data on alcoholic beverage consumption and risk of cancer*. Clin Chim Acta 1996, 15; 246 (1-2): 121-141.
20. SHU XO, ROSS JA, Pendergrass TW et al. *Parental alcohol consumption, cigarette smoking, and risk of infant leukemia: a Children Cancer Group study*. J Natl Cancer Inst. 1996 Jan 3. 88(1): 24-31.
21. PASTA EA, MARKELL N., DORADO RD. *Chronic alcoholism enhances hepatocarcinogenicity of diethylnitrosamine in rats fed a marginally methyl-deficient diet*. Hepatology 1985, 5:1120-1125.

22. International Agency for Research on Cancer. *Allyl compounds, Aldehydes, Epoxides and Peroxides* IARC Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans. IARC 1985, Vol.36 Lion, France.
23. MAK K, LEO M, AND LIEBER C. *Potentiation by ethanol consumption of tracheal squamous metaplasia caused by vitamin A deficiency*. J Natl Cancer Inst. 1987, 79: 1001-1010.
24. SHAW S, RUBIN KB, AND LIEBER CS. *Depressed hepatic glutathione and increased diene conjugated in alcoholic liver disease: lipid peroxidation*. Dig Dis Sci. 1983, 28: 585-589.
25. GARRO AJ, MCBETH DL, LIMA V AND LIEBER CS. *Ethanol consumption inhibits fetal DNA methylation in mice: implications for fetal alcohol syndrome*. Alcoholism Clin Exp Res. 1991, 15: 395-398.
26. LIEBER CS, GARRO A, LEO MA et al. *Alcohol and cancer*. Hepatology 1986, 6 (5): 1005-1019.
27. CASTONGUAY A, RIVENSON A, TRUSHIN N et al. *Effects of chronic ethanol consumption on the metabolism and carcinogenicity of N-nitrosoornicotine in F344 rats*. Cancer Res., 1984, 44: 2285-2290.
28. DRIVER HE AND SWANN PF. *Alcohol and human cancer*. Anticancer Res. 1987, 7: 309-320.
29. DUNN SR, SIMENHOFF ML, LELE PS et al. *N-nitrosodimethylamine blood levels in patients with chronic renal failure: modulation of levels by ethanol and ascorbic acid*. J Natl Cancer Inst. 1990, 82(9), 783-787.
30. PALMER DL. *Alcohol consumption and cellular immunocompetence*. Laryngoscope, 1978, 88: 13-17.
31. ENWONWU CO, MEEKS VI. *Bionutrition and oral cancer in humans*. Crit Rev Oral Biol Med. 1995, 6(1): 5-17.
32. YOKOYAMA A, OHMORI T, MURAMATSU T et al. *Cancer screening of upper aerodigestive tract in Japanese alcoholics with reference to drinking and smoking habits and aldehyde dehydrogenase-2 genotype*. Int J Cancer, 1996, 68: 313-316.
33. MALATS N, PORTA M, COROMINAS JM et al. *Ki-ras mutation in exocrine pancreatic cancer: association with clinico-pathological characteristics and with tobacco and alcohol consumption*. Int J Cancer 1997, 70: 661-667.