

## EPIDEMIOLOGIA DEL CARCINOMA MAMMARIO

### Gruppo di lavoro

P. Pasanisi (Milano) - coordinatore

C. Andreoli (Milano), G. Angiolucci (Arezzo), M. Bortul (Trieste), L. Branchini (Castellanza), R. Ceccherini (Trieste), M.P. Costanzo (Catania), A. D'Amuri (Tricase), I. D'Angelo (Cefalù), D. Friedman (Genova), L. Galletto (Savigliano), W. Gatzemeier (Milano), R. Giardini (Milano), M. Lagrassa (Aviano), G. Macellari (Piacenza), P. Maddaluno (Napoli), P. Malerba (Milano), Filippo Narese (Caltanissetta), S. Perrotta (Napoli), P.C. Rasso (Novi Ligure), F. Ricci (Latina), C. Rossetti (Milano), F. Rovera (Varese), A. Rubino (Milano), G. Scaperrotta (Milano), R. Spena (Napoli), G. Tazzioli (Modena), A. Testori (Milano), R. Travaglini (Milano), Cristiana Vidali (Trieste), M. Zuradelli (Milano).

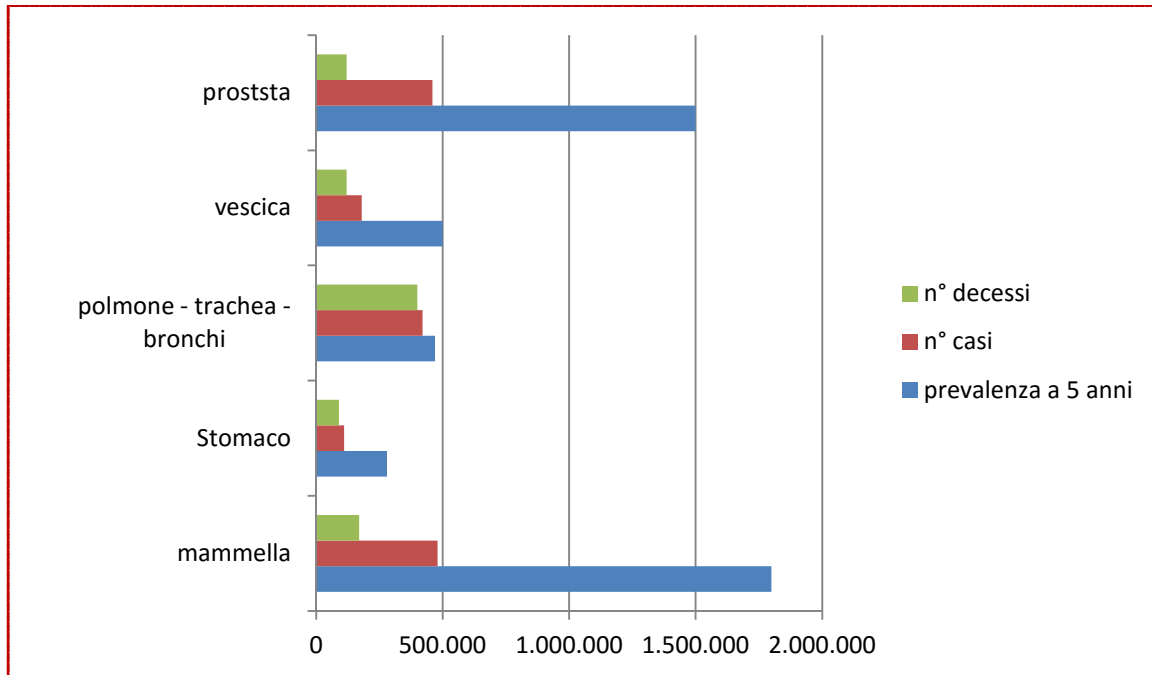
Il carcinoma della mammella (CM) è la neoplasia maligna più frequente nelle donne (25% di tutti i cancro) ed è responsabile del 14,3% delle morti per cancro nel sesso femminile<sup>1</sup>. In Europa, considerando uomini e donne assieme, l'Agencia Internazionale per la Ricerca sul Cancro ha stimato che ogni anno ne vengono diagnosticati 464.000 (il 99% dei casi nelle donne)<sup>2</sup>.

Le stime europee di incidenza, prevalenza e mortalità sono rappresentate in figura 1. Queste stime si riferiscono al 2016. In Italia vengono diagnosticati circa 50.200 casi all'anno, più di un caso all'anno ogni 1000 donne<sup>3</sup>. Sempre in Italia, il CM ha rappresentato la prima causa di morte per tumore nelle donne, con 11.913 decessi, al primo posto anche in diverse età della vita, rappresentando il 29% delle cause di morte oncologica prima dei 50 anni, il 21% tra i 50 e i 69 anni e il 16% dopo i 70 anni<sup>3</sup>. Mediamente, per una donna italiana, il rischio di ammalarsi nel corso della vita è oggi del 13%: circa una donna su 45 si ammala entro i 50 anni, una su 19 tra i 50 e i 69 anni, e una donna su 23 tra i 70 e gli 84 anni<sup>3</sup>.

La sopravvivenza dopo la diagnosi di tumore è uno dei principali indicatori che permette di valutare l'efficacia del sistema sanitario nei confronti della patologia tumorale. La sopravvivenza infatti è fortemente influenzata dalla prevenzione secondaria e dalla terapia. I dati italiani di sopravvivenza relativa a 5 anni per una diagnosi di CM a partire dal triennio 1990-1992 fino al triennio 2005-2007 suggeriscono un importante incremento di sopravvivenza dal 78 all'87%, con dati che superano le sopravvivenze europee<sup>3</sup>.

Complessivamente in Italia vivono quasi 700.000 donne che hanno avuto una diagnosi di CM, pari al 41% di tutte le donne che convivono con una pregressa diagnosi di tumore e pari al 23% di tutti i casi prevalenti (uomini e donne). L'importante aumento di sopravvivenza a cui abbiamo assistito negli ultimi anni è certamente dovuto a diverse variabili, tra cui l'anticipazione diagnostica (legata agli screening) e il miglioramento delle terapie.

**Collegio Italiano dei Senologi – linee guida 2016**  
*Epidemiologia del carcinoma mammario*



**Figura 1: IARC/ WHO: Europa 2012 (40 paesi), incidenza, prevalenza e mortalità.**

Nelle donne senza segni e/o sintomi di CM la diagnosi in uno stadio iniziale di malattia consente un trattamento più efficace e una probabilità maggiore di ottenere guarigioni. Numerosi studi hanno dimostrato come lo screening mammografico possa ridurre la mortalità da CM (circa del 20%) e aumentare le opzioni terapeutiche. Si stima infatti che ogni 1000 donne sottoposte a screening biennale nella fascia di età 50-69 e controllate sino a 79 anni vengano salvate tra le 7 e 9 vite. Dalla seconda metà degli anni '90 in Italia si sta assistendo a una costante flessione della mortalità che oggi risulta ridotta del 30% circa rispetto ai valori registrati alla fine degli anni '80<sup>3</sup>.

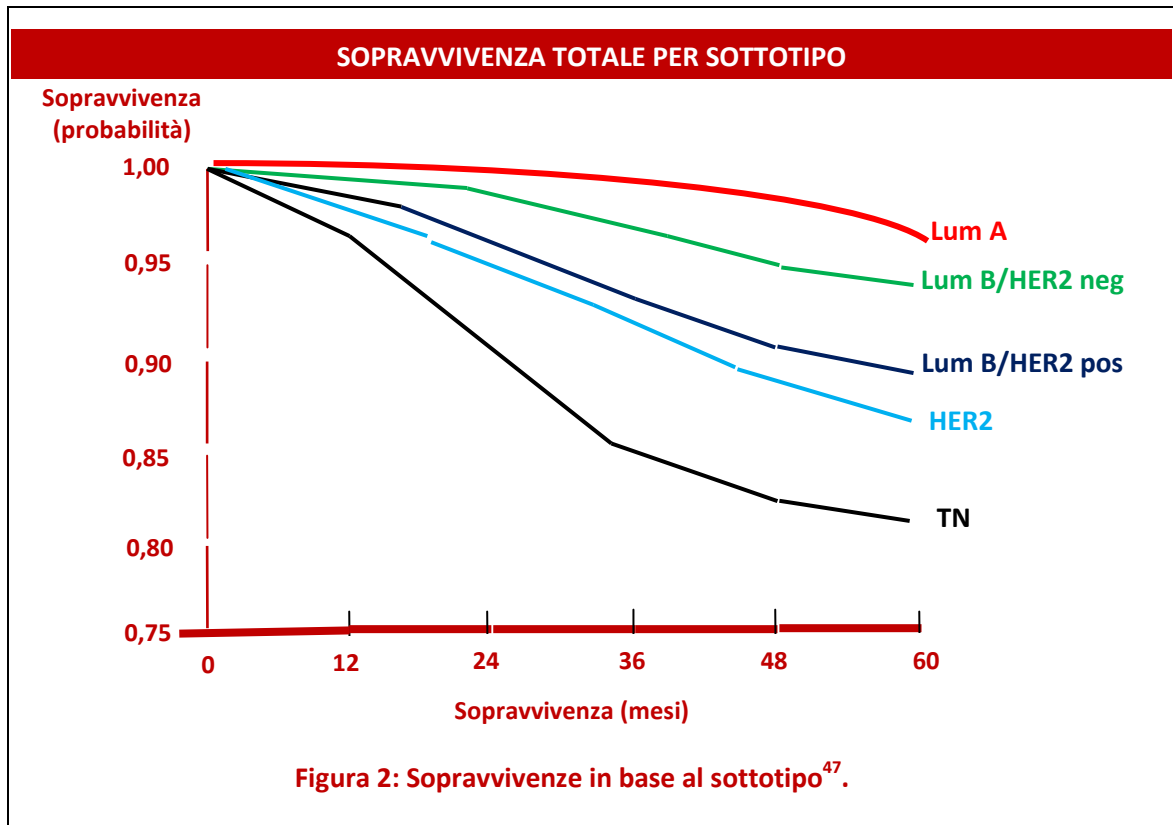
Fra i fattori che concorrono a determinare quest'andamento vanno senz'altro annoverati: la sempre più ampia copertura del territorio nazionale con programmi organizzati di screening mammografico rivolti alle donne fra i 50 e 69 anni di età, la crescente consapevolezza dell'importanza della prevenzione anche nelle donne giovani che in numero sempre maggiore si sottopongono con regolarità a controlli clinico ecografici, i progressi terapeutici e la diffusione della terapia sistemica adiuvante

La buona prognosi a lungo termine del CM presenta inoltre un andamento costante nel tempo: ad un anno dalla diagnosi la probabilità di sopravvivere altri 5 anni aumenta lievemente, così come quella a cinque anni dalla diagnosi. Anche per la sopravvivenza sono presenti differenze geografiche tra le varie aree del Paese, sia pure in misura minore rispetto al passato, ma con la persistenza di una situazione più sfavorevole per le Regioni meridionali (81% a 5 anni contro l'85-87% del Centro-Nord)<sup>3</sup>. È importante comunque ricordare che la prognosi e le percentuali di sopravvivenza variano considerevolmente in base allo stadio del tumore, al tipo istopatologico ed alla appartenenza ai diversi fenotipi molecolari da cui, in buona parte, dipende l'efficacia dei diversi trattamenti esistenti.

La prognosi è inoltre influenzata dalla situazione fisiologica della donna (età, stato ormonale e riproduttivo, abitudini di vita come alimentazione, fumo, sedentarietà) o condizioni patologiche precedenti o concomitanti alla diagnosi e in grado di condizionare le terapie teoricamente disponibili (malattie cardiovascolari, diabete, malattie del sistema nervoso, malattie osteo-muscolari); così come pure dipende dalla possibilità per la donna di avere accesso a strutture specializzate per la diagnosi e la cura, in grado di offrire i migliori trattamenti che di solito hanno costi economici elevati.

Da ciò dipende in parte anche la differenza nelle percentuali di sopravvivenza osservabile nelle diverse aree geografiche.

In tutte le popolazioni del mondo l'incidenza aumenta esponenzialmente con l'età, con un esponente 5 entro l'età della menopausa (dove 5 è il numero minimo di fattori che devono essere alterati perché insorga un tumore) ( $\text{Incidenza} = \alpha(\text{età})^5$ ) e con un esponente 4 dopo la menopausa. Cambia invece la costante  $\alpha$ , che è fino a 8 volte più grande nelle popolazioni più ricche occidentali rispetto alle popolazioni più povere del terzo mondo.



Che l'aumento esponenziale dell'incidenza vari da un fattore 5 in età pre-menopausale ad un fattore 4 in età post-menopausale è probabilmente dovuto al progressivo danneggiamento del DNA e all'accumularsi di alterazioni epigenetiche con alterazioni dell'equilibrio di espressione tra oncogeni e geni soppressori unitamente alla cessazione dello stimolo proliferativo endocrino che subisce l'epitelio mammario nel corso degli anni. È verosimile infatti che, alla menopausa, il cambiamento drammatico che si verifica nell'ambiente ormonale, caratterizzato particolarmente dalla cessazione della produzione ovarica di estrogeni e di progesterone, riduca la suscettibilità di trasformazione maligna delle cellule dell'epitelio mammario, o più probabilmente la promozione o la progressione di tumori già iniziati. Il rischio di CM dipende infatti anche dalla durata della vita fertile: il menarca tardivo e la menopausa precoce comportano un rischio minore di ammalarsi.

Al contrario, il rischio aumenta del 5% per ogni anno di anticipo del menarca e del 3% per ogni anno di ritardo della menopausa<sup>4</sup>. Ugualmente, i trattamenti ormonali per prevenire i disturbi della menopausa sono associati ad un maggior rischio. La diffusione negli ultimi anni dei programmi di screening mammografico che anticipano la diagnosi dei tumori ha comunque modificato l'andamento dell'incidenza con l'età dopo la menopausa.

**Collegio Italiano dei Senologi – linee guida 2016**  
*Epidemiologia del carcinoma mammario*

Ancora oggi è possibile osservare una differenza di incidenza non solo nelle diverse aree del mondo ma anche all'interno del nostro stesso paese. I dati del periodo 2007-2011 confermano una maggiore incidenza al Nord (118,5 casi/100.000 donne) rispetto al Centro (103,5 casi/100.000 donne) e al Sud-Isole (94,4 casi/100.000 donne). Queste differenze esprimono la somma dei diversi fattori in gioco, dalla diversa diffusione dello screening mammografico alle disomogeneità nella presenza dei fattori di rischio<sup>3</sup>.

L'incidenza del cancro della mammella è aumentata drammaticamente nel corso dell'ultimo secolo. In Italia l'incidenza cumulativa entro i 75 anni è aumentata da 2-3% per le donne nate nei primi anni del 1900 a 8-9% per le donne nate negli anni '40<sup>5</sup>. L'aumento di incidenza ha poi quasi arrestato la sua crescita nelle generazioni successive, è ripreso negli anni 90' in seguito alla diffusione dei programmi di screening, per poi riavere una nuova flessione intorno agli anni 2000 per effetto della saturazione dell'incidenza determinata dagli screening stessi.

Le ragioni di questo aumento di incidenza nell'ultimo secolo sono probabilmente da ricercare nel cambiamento dello stile di vita e dell'ambiente sociale e culturale in cui vivono oggi le donne. Le donne oggi si iscrivono all'università, lavorano fuori casa, usano contraccettivi orali, ritardano sempre più l'età della prima gravidanza, scelgono di avere meno figli, fanno una vita sedentaria, il cibo è cambiato e l'obesità aumenta. Conosciamo relativamente poco i fattori capaci di alterare gli oncogeni e gli oncosoppressori che regolano la proliferazione delle cellule epiteliali mammarie. Il loro DNA può essere infatti danneggiato da fattori esterni (radiazioni ionizzanti, virus, sostanze cancerogene) ma anche da fattori interni (i radicali liberi o metaboliti mutageni degli ormoni sessuali).

Probabilmente molte sostanze chimiche cancerogene per la mammella negli animali di laboratorio (idrocarburi aromatici policiclici, ammine eterocicliche, n-nitrosocomposti, composti organo clorurati)<sup>6,7</sup>, lo sono anche per l'uomo, ma i dati epidemiologici sono ancora scarsi. Si sospetta che interferenti endocrini (come certi pesticidi, in particolare il DDT, le diossine e certi plastificanti, come il bisfenolo A e gli ftalati), favoriscano i tumori mammari per la loro attività ormonale estrogenica, ma i dati disponibili per ora non sono conclusivi.

Su altri cancerogeni, invece, i dati epidemiologici sono convincenti. E' noto ad esempio che le radiazioni ionizzanti sono un importante fattore di rischio per il CM soprattutto se l'esposizione si è verificata in giovane età. Le bambine sopravvissute alla bomba di Hiroshima hanno poi avuto un rischio doppio di ammalarsi di CM una volta diventate adulte<sup>8</sup>. Le bambine e le ragazze irradiate per un linfoma di Hodgkin mediastinico hanno poi avuto un rischio altissimo di sviluppare un CM: fino al 30% delle pazienti irradiate entro l'età di 20 anni si sono ammalate nei successivi 30 anni. Il rischio aumenta anche nelle donne irradiate a 30 e 40 anni, ma apparentemente non oltre<sup>9-11</sup>.

Le adolescenti controllate frequentemente con schermografie per tubercolosi hanno avuto un rischio doppio di CM negli anni successivi<sup>12,13</sup>. Le donne che lavoravano come tecnici di radiologia fino agli anni '50 si sono ammalate di più delle loro coetanee<sup>14</sup>. Le ripetute radiografie della colonna vertebrale per il controllo clinico della scoliosi aumentano il rischio fin quasi a raddoppiare nelle ragazze che hanno ricevuto una dozzina o più di radiografie<sup>15</sup>.

E' la dose dell'esposizione che ha un impatto sul rischio e dunque esami radiologici ripetuti nelle adolescenti dovrebbero essere effettuati solo se strettamente necessari. Verosimilmente tuttavia, i tumori causati da radiazioni non sono che una piccola minoranza dei carcinomi della mammella totali. Inoltre è importante ricordare che per il CM sporadico diagnosticato entro i 45 anni, la radioterapia nel trattamento del carcinoma primario non si associa ad un aumentato rischio di tumore secondario<sup>16</sup>.

Solo recentemente è stato chiarito che il fumo di tabacco è cancerogeno anche per la mammella. La relazione del tabacco con il cancro della mammella è stata a lungo oscurata da un effetto duplice del fumo di tabacco: da un lato il tabacco espone a sostanze cancerogene che possono causare tumori, come dimostrato dalla capacità di idrocarburi aromatici policiclici, nitrosammine e ammine aromatiche di causare

## Collegio Italiano dei Senologi – linee guida 2016

### *Epidemiologia del carcinoma mammario*

tumori mammari in modelli animali<sup>17</sup>; dall'altro riduce il rischio esercitando un effetto tossico sull'ovaio, riducendo la produzione di estrogeni e anticipando la menopausa<sup>18,19</sup>. Lo studio EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition), con 300.000 donne reclutate in 10 paesi europei, ha mostrato che rispetto alle donne che non hanno mai fumato e che non sono state esposte a fumo passivo, il rischio di sviluppare un tumore mammario è del 16% più alto nelle fumatrici, del 14% più alto nelle ex-fumatrici e del 10% più alto nelle donne esposte a fumo passivo<sup>20</sup>.

Fattori importanti per il CM sono quelli riproduttivi legati all'esposizione ormonale che accompagna la vita della donna. Ed è noto da tempo che avere figli conferisce una certa protezione, tanto più quanto si hanno in età molto giovane<sup>22</sup>. La minore lunghezza dei cicli mestruali, con cicli più ravvicinati (dunque complessivamente più numerosi nell'arco della vita fertile), sembra associarsi a un aumento del rischio di CM.

L'analisi congiunta di tutti gli studi sulla relazione fra vita riproduttiva e CM pubblicata nel 2002 dall'Università di Oxford (50.000 casi di cancro mammario e 100.000 donne sane di controllo) ha concluso che per ogni 12 mesi di allattamento il rischio diminuisce del 4,3% (in più rispetto alla diminuzione del rischio del 7% per ogni figlio)<sup>21</sup>. Se da un lato il rapporto WCRF/AICR riporta l'allattamento come unico fattore di protezione convincente sia per il CM prima che dopo la menopausa<sup>23</sup>, d'altra parte, diversi studi più recenti sembrano evidenziare come l'effetto protettivo valga soprattutto per i tumori HER 2 positivi o tripli negativi e per le donne con mutazione BRCA<sup>49</sup>.

L'aumentata densità mammografica è un fattore indipendente predittivo di maggior rischio di CM, con un incremento di 4-6 volte per le donne con una densità del 75%. Si ritiene che la relazione causale stia nell'esposizione di un maggior numero di cellule mammarie agli stimoli cancerogeni. Il grado di densità mammaria è inversamente correlato con l'aumento dell'età, il numero di gravidanze e il peso corporeo e si riduce dopo la menopausa e con l'uso di Tamoxifene; aumenta invece assumendo terapie ormonali sostitutive in menopausa.

Il rapporto WCRF/AICR<sup>23</sup> riporta l'alcol come unico nutriente associato a un maggior rischio di CM. Nello studio EPIC è emerso che per ogni 10 g aumento/giorno nel consumo di alcol (pari circa a un bicchiere di vino, una lattina di birra, un bicchierino di liquore o di distillato) il rischio di CM era aumentato del 4,2% (95% CI: 2,7-5,8%)<sup>24</sup>.

Molto sappiamo oggi su come l'ambiente interno, ormonale e metabolico, possa favorire la crescita dei tumori mammari: le donne con alti livelli plasmatici di ormoni sessuali, sia maschili sia femminili, di insulina, di glucosio, di fattori di crescita (in particolare di IGF-I, fattore di crescita insulino-simile di tipo uno) e di molecole dell'infiammazione, si ammalano di più, sia prima che dopo la menopausa<sup>25</sup>. Dopo la menopausa le donne sovrappeso e obese si ammalano di più di CM, con un rischio dell'ordine del 50% in più rispetto alle donne normopeso<sup>23</sup>.

Gran parte del rischio è spiegato dalla associazione del sovrappeso con una maggiore produzione periferica di estrogeni (per l'attività aromatasica nel tessuto adiposo) e con una maggiore biodisponibilità degli estrogeni (nelle obese la concentrazione nel sangue della globulina che lega gli ormoni sessuali, la SHBG, è più bassa). L'obesità addominale, generalmente valutata misurando la circonferenza vita, contribuisce verosimilmente al rischio aumentando i livelli di insulina, che, riducendo la sintesi di SHBG, aumenta la concentrazione di estradiolo libero di agire. L'obesità e il sovrappeso sono anche associate a cattiva prognosi. Una meta-analisi di 19 studi ha mostrato un rischio di mortalità pari a 1,47 volte superiore nelle pazienti obese rispetto alle normopeso<sup>26</sup>.

Oggi sappiamo che il dismetabolismo e l'insulino-resistenza con elevati livelli di insulina favoriscono la comparsa di molte patologie cronico-degenerative tra cui il CM. La sindrome metabolica è definita dalla presenza di almeno tre dei seguenti fattori: adiposità addominale (circonferenza vita maggiore di 80 cm),

iperglicemia (maggiore di 100mg/100ml), ipertrigliceridemia (maggiore di 150 mg/100ml), bassi livelli plasmatici di colesterolo HDL (inferiori a 50 mg/100ml), pressione arteriosa maggiore di 85/130 mm Hg .

La relazione causale ha a che fare con l'iperinsulinemia, l'iperglicemia e lo stato infiammatorio che accompagnano generalmente la sindrome. Per quanto concerne il CM prima della menopausa le cose sono poco chiare, ma dopo la menopausa la coorte ORDET ha mostrato che le donne con sindrome metabolica hanno un rischio del 50% superiore di ammalarsi di CM rispetto alle donne con meno di tre dei fattori che definiscono la sindrome<sup>27</sup>. Una coorte statunitense ha poi riscontrato lo stesso rischio<sup>28</sup>. Una coorte giapponese ha suggerito un rischio molto maggiore (RR = 6,7, con limiti di confidenza 1,7-14,9)<sup>29</sup>.

Ciascuno dei fattori che definiscono la sindrome metabolica è stato riscontrato associato al CM in molti studi epidemiologici. La glicemia elevata, pur entro l'intervallo di normalità, aumenta sia il rischio di sviluppare il CM<sup>30,31</sup> sia, in chi si è ammalata, il rischio di sviluppare metastasi<sup>32,33</sup>. Lo studio DIANA-5, su 2000 pazienti con precedente diagnosi di CM, ha mostrato che la presenza di sindrome metabolica è un significativo fattore prognostico negativo: le pazienti con sindrome metabolica hanno un rischio di sviluppare metastasi a distanza 2,4 volte superiore (limiti di confidenza al 95% 1,3-4,7) rispetto alle pazienti senza segni di sindrome metabolica<sup>34</sup>.

L'iperinsulinemia caratterizza la sindrome metabolica ma anche in assenza di sindrome metabolica aumenta il rischio di ammalarsi<sup>35</sup> e in chi si è ammalata il rischio di recidiva<sup>36</sup>. L'insulina stimola la sintesi di androgeni nell'ovaio e numerosi studi prospettici hanno coerentemente dimostrato che alti livelli plasmatici di androgeni, in particolare di testosterone, sono associati a un alto rischio di ammalarsi, sia prima sia dopo la menopausa<sup>37-39</sup>. Le pazienti con testosterone alto, inoltre, hanno un rischio doppio di recidiva<sup>40,41</sup>.

Tutti questi fattori metabolici, antropometrici ed ormonali che agiscono sul rischio e la prognosi del CM possono essere modificati agendo sullo stile di vita. Studi prospettici hanno suggerito ad esempio che i principali alimenti che favoriscono l'obesità sono, in ordine di importanza, patatine, patate, carni lavorate, carni rosse fresche, bevande zuccherate, dolci e farine raffinate, succhi di frutta, mentre aiutano a non ingrassare frutta, verdura, cereali integrali e semi oleaginosi<sup>42</sup>.

Per quanto riguarda il ruolo dei singoli nutrienti si può oggi affermare, alla luce dei risultati contrastanti di numerosi studi, che nessun alimento può definirsi "protettivo" e nessuno "cancerogeno" e che l'associazione è sicura solo per obesità, aumento di peso e alcool. Non esistono evidenze scientifiche che supportino l'effetto protettivo di dieta vegetariana pura o vegana o l'eliminazione totale del latte e latticini dalla dieta, anche se, nell'ambito della ricerca della riduzione del contenuto di grassi saturi, può essere consigliato l'uso di latte e latticini a basso contenuto di grassi<sup>48</sup>.

Numerosi studi hanno coerentemente mostrato che le donne che praticano regolarmente esercizio fisico si ammalano di meno<sup>23</sup>. Sommando tutti gli studi mediamente le donne in menopausa riducono il loro rischio del 3% per un impegno settimanale pari a un'ora di camminata molto veloce (7 MET-ora alla settimana), quindi circa del 10% per mezz'ora al giorno. Almeno sette studi hanno riscontrato una prognosi migliore, con rischi relativi di mortalità del 30-50% inferiori per le pazienti che praticano attività fisica con intensità fra 9 e 21 Met/h per settimana. Il meccanismo protettivo è complesso, verosimilmente include l'effetto dell'attività fisica sulla sensibilità insulinica, ma non solo. Importante è poi adottare uno stile alimentare atto a tenere bassa l'insulina ed a ridurre l'insulino-resistenza.

Gli studi DIANA (Dieta e Androgeni) suggeriscono che nel volgere di pochi mesi è possibile ridurre significativamente il peso corporeo, la circonferenza vita, l'insulina, la glicemia, il colesterolo, i trigliceridi, gli ormoni sessuali e aumentare significativamente la SHBG con una dieta mediterranea-macrobiotica<sup>43</sup>: cereali integrali, legumi, verdure, semi oleaginosi, dolci senza zucchero e senza latticini.

## Collegio Italiano dei Senologi – linee guida 2016

### *Epidemiologia del carcinoma mammario*

Le raccomandazioni nutrizionali AICR/WCRF<sup>23</sup>, oggi riprese dal Codice Europeo per la Prevenzione del Cancro, riguardano la prevenzione del cancro in generale, ma molte sono pertinenti al CM:

- Mantenersi snelli per tutta la vita.
- Mantenersi fisicamente attivi tutti i giorni.
- Limitare il consumo di alimenti ad alta densità calorica ed evitare il consumo di bevande zuccherate.
- Basare la propria alimentazione prevalentemente su cibi di provenienza vegetale, con cereali non industrialmente raffinati e legumi in ogni pasto e un'ampia varietà di verdure non amidacee e di frutta.
- Limitare il consumo di carni rosse ed evitare il consumo di carni conservate.
- Limitare il consumo di bevande alcoliche.
- Limitare il consumo di sale e di cibi conservati sotto sale. Evitare cibi contaminati da muffe.
- Assicurarsi un apporto sufficiente di tutti i nutrienti essenziali attraverso il cibo.
- Allattare i bambini al seno per almeno sei mesi.
- Non fumare

Gli studi prospettici che hanno classificato i questionari delle partecipanti in funzione della aderenza alle raccomandazioni del WCRF hanno coerentemente riscontrato una protezione tanto maggiore quanto maggiore è l'aderenza. Nello studio EPIC il rischio di sviluppare un cancro mammario diminuisce del 5% per ogni punto di aderenza alle raccomandazioni<sup>44</sup>. Nella coorte americana VITAL<sup>45</sup> il rischio di ammalarsi decresce con il numero delle raccomandazioni rispettate: chi rispetta 5 o più delle raccomandazioni ha un rischio pari al 40% di chi non ne rispetta alcuna. L'aderenza alle raccomandazioni WCRF, d'altro canto, è associata a una minore prevalenza di sindrome metabolica<sup>46</sup>, che è uno dei principali fattori di rischio di CM.

Nel 2014 il gruppo di lavoro AICR/WCRF ha concluso una revisione sistematica degli studi che hanno valutato l'influenza di nutrizione e attività fisica sulla sopravvivenza delle pazienti operate di CM. Pur valutando che le conclusioni sono basate su prove modeste (*'limited evidence'*) sono state formulate le seguenti raccomandazioni:

- Mantenersi snelle ed evitare l'aumento di peso durante le cure oncologiche, perché il sovrappeso, prima e dopo la diagnosi, è associato a minore sopravvivenza e a maggiore mortalità per cancro mammario.
- Evitare la sedentarietà e trovare il modo di muoversi di più durante la giornata, perché l'attività fisica, prima e dopo la diagnosi, è associata a migliore sopravvivenza e a minore mortalità per cancro mammario.
- Il consumo quotidiano di prodotti ricchi di fibre (cereali integrali, legumi, verdure non amidacee, frutta) è consigliato, perché il consumo di fibre, anche se valutato solo prima della diagnosi, è associato a migliore sopravvivenza.
- Il consumo di carni grasse e di cibi industriali ricchi di grassi è sconsigliato perché l'assunzione di grassi, soprattutto di grassi saturi, valutato solo prima della diagnosi, è associato a minore sopravvivenza.
- Un moderato consumo di soia è raccomandato, perché il loro consumo dopo la diagnosi è associato a migliore sopravvivenza.

### **Problemi di comunicazione**

La maggior parte delle donne ha difficoltà a comprendere il significato del concetto "rischio". In particolare, l'errore più comune che una donna compie è di sovrastimare l'entità del rischio personale. Questa sovrastima non è innocua perché, oltre a essere ansiogena, può condurre a comportamenti sbagliati (ad esempio pretendere più visite e un maggior numero di esami). Di conseguenza sarebbe sempre utile chiarire con la donna il significato del concetto di rischio, aiutandosi con opportuni strumenti (disegni, tabelle e uso di un linguaggio molto concreto, ad esempio dicendo "su 1000 donne esattamente come lei, X hanno il rischio di ammalarsi"). Una sovrastima pessimistica è più comune nelle donne con scarsa istruzione scolastica, fumatrici e affette da più di 3 co-morbidità

## BIBLIOGRAFIA

- 1) Globocan, 2012. Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence worldwide in 2012. <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>
- 2) World Cancer Report 2014. Stewart, BW and Wild, CP. <http://publications.iarc.fr/Non-Series-Publications/World-Cancer-Reports/World-Cancer-Report-2014>. IARC Press
- 3) I numeri del Cancro in Italia - 2016. <http://www.registri-tumori.it/cms/it/node/3993>. AIOM/AIRTUM
- 4) Menarche, menopause, and breast cancer risk: individual participant meta-analysis, including 118 964 women with breast cancer from 117 epidemiological studies. *Lancet Oncol.* 2012;13:1141-115
- 5) Capocaccia R, Verdecchia A, Micheli A, Sant M, Gatta G, Berrino F. Breast cancer incidence and prevalence estimated from survival and mortality. *Cancer Causes Control.* 1990;1:23-29
- 6) Cohn BA, Terry MB, Plumb M, Cirillo PM. Exposure to polychlorinated biphenyl (PCB) congeners measured shortly after giving birth and subsequent risk of maternal breast cancer before age 50. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;136:267-275
- 7) Recio-Vega R, Velazco-Rodriguez V, Ocampo-Gomez G, Hernandez-Gonzalez S, Ruiz-Flores P, Lopez-Marquez F. Serum levels of polychlorinated biphenyls in Mexican women and breast cancer risk. *J Appl Toxicol.* 2011;31:270-278.
- 8) Preston DL, Ron E, Tokuoka S et al. Solid cancer incidence in atomic bomb survivors: 1958-1998. *Radiat Res.* 2007;168:1-64.
- 9) Moskowitz CS, Chou JF, Wolden SL et al. Breast cancer after chest radiation therapy for childhood cancer. *J Clin Oncol.* 2014;32:2217-2223.
- 10) De Bruin ML, Sparidans J, van't Veer MB et al. Breast cancer risk in female survivors of Hodgkin's lymphoma: lower risk after smaller radiation volumes. *J Clin Oncol.* 2009;27:4239-4246.
- 11) Travis LB, Hill D, Dores GM et al. Cumulative absolute breast cancer risk for young women treated for Hodgkin lymphoma. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97:1428-1437.
- 12) Boice JD, Jr., Preston D, Davis FG, Monson RR. Frequent chest X-ray fluoroscopy and breast cancer incidence among tuberculosis patients in Massachusetts. *Radiat Res.* 1991;125:214-222.
- 13) Little MP, Boice JD, Jr. Comparison of breast cancer incidence in the Massachusetts tuberculosis fluoroscopy cohort and in the Japanese atomic bomb survivors. *Radiat Res.* 1999;151:218-224.
- 14) Mohan AK, Hauptmann M, Linet MS et al. Breast cancer mortality among female radiologic technologists in the United States. *J Natl Cancer Inst.* 2002;94:943-948.
- 15) Hoffman DA, Lonstein JE, Morin MM, Visscher W, Harris BS, III, Boice JD, Jr. Breast cancer in women with scoliosis exposed to multiple diagnostic x rays. *J Natl Cancer Inst.* 1989;81:1307-1312
- 16) Drooger JC, Hoening MJ, Seynaeve CM et al. Diagnostic and therapeutic ionizing radiation and the risk of a first and second primary breast cancer, with special attention for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a critical review of the literature. *Cancer Treat Rev.* 2015;41:187-196.
- 17) Perera FP, Estabrook A, Hewer A et al. Carcinogen-DNA adducts in human breast tissue. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1995;4:233-238.
- 18) Hayatbakhsh MR, Clavarino A, Williams GM, Sina M, Najman JM. Cigarette smoking and age of menopause: a large prospective study. *Maturitas.* 2012;72:346-352.
- 19) Soldin OP, Makambi KH, Soldin SJ, O'Mara DM. Steroid hormone levels associated with passive and active smoking. *Steroids.* 2011;76:653-659.
- 20) Dossus L, Boutron-Ruault MC, Kaaks R et al. Active and passive cigarette smoking and breast cancer risk: results from the EPIC cohort. *Int J Cancer.* 2014;134:1871-1888
- 21) Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50302 women with breast cancer and 96973 women without the disease. *Lancet.* 2002;360:187-195
- 22) Ritte R, Tikik K, Lukanova A et al. Reproductive factors and risk of hormone receptor positive and negative breast cancer: a cohort study. *BMC Cancer.* 2013;13:584.
- 23) World Cancer Research Fund, American Institute for Cancer Research. *Food, Nutrition, Physical activity and the Prevention of Cancer: a Global Perspective.* Washington DC: AICR; 2007.
- 24) Romieu I, Scoccianti C, Chajes V et al. Alcohol intake and breast cancer in the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Int J Cancer.* 2015;137:1921-1930.



## Collegio Italiano dei Senologi – linee guida 2016

### Epidemiologia del carcinoma mammario

- 25) Pasanisi P, Villarini A, Bruno E, Raimondi M, Gargano G, Berrino F. Nutritional advice to breast cancer survivors. *Support Care Cancer*. 2010;18 Suppl 2:S29-S33.
- 26) Protani M, Coory M, Martin JH. Effect of obesity on survival of women with breast cancer: systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2010;123:627-635.
- 27) Agnoli C, Berrino F, Abagnato CA et al. Metabolic syndrome and postmenopausal breast cancer in the ORDET cohort: a nested case-control study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2010;20:41-48.
- 28) Kabat GC, Kim M, Caan BJ et al. Repeated measures of serum glucose and insulin in relation to postmenopausal breast cancer. *Int J Cancer*. 2009;125:2704-2710.
- 29) Osaki Y, Taniguchi S, Tahara A, Okamoto M, Kishimoto T. Metabolic syndrome and incidence of liver and breast cancers in Japan. *Cancer Epidemiol*. 2012;36:141-147.
- 30) Muti P, Quattrin T, Grant BJ et al. Fasting glucose is a risk factor for breast cancer: a prospective study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2002;11:1361-1368.
- 31) Sieri S, Muti P, Claudia A et al. Prospective study on the role of glucose metabolism in breast cancer occurrence. *Int J Cancer*. 2012;130:921-929.
- 32) Contiero P, Berrino F, Tagliabue G et al. Fasting blood glucose and long-term prognosis of non-metastatic breast cancer: a cohort study. *Breast Cancer Res Treat*. 2013;138:951-959.
- 33) Minicozzi P, Berrino F, Sebastiani F et al. High fasting blood glucose and obesity significantly and independently increase risk of breast cancer death in hormone receptor-positive disease. *Eur J Cancer*. 2013;49:3881-3888
- 34) Berrino F, Villarini A, Traina A et al. Metabolic syndrome and breast cancer prognosis. *Breast Cancer Res Treat*. 2014;147:159-165.
- 35) Gunter MJ, Hoover DR, Yu H et al. Insulin, insulin-like growth factor-I, and risk of breast cancer in postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst*. 2009;101:48-60
- 36) Goodwin PJ, Ennis M, Pritchard KI et al. Fasting insulin and outcome in early-stage breast cancer: results of a prospective cohort study. *J Clin Oncol*. 2002;20:42-51.
- 37) Kaaks R, Berrino F, Key T et al. Serum sex steroids in premenopausal women and breast cancer risk within the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *J Natl Cancer Inst*. 2005;97:755-765.
- 38) Key T, Appleby P, Barnes I, Reeves G. Endogenous sex hormones and breast cancer in postmenopausal women: reanalysis of nine prospective studies. *J Natl Cancer Inst*. 2002;94:606-616.
- 39) Sieri S, Krogh V, Bolelli G et al. Sex hormone levels, breast cancer risk, and cancer receptor status in postmenopausal women: the ORDET cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009;18:169-176.
- 40) Micheli A, Meneghini E, Secreto G et al. Plasma testosterone and prognosis of postmenopausal breast cancer patients. *J Clin Oncol*. 2007;25:2685-2690.
- 41) Berrino F, Pasanisi P, Bellati C et al. Serum testosterone levels and breast cancer recurrence. *Int J Cancer*. 2005;113:499-502.
- 42) Mozaffarian D, Hao T, Rimm EB, Willett WC, Hu FB. Changes in diet and lifestyle and long-term weight gain in women and men. *N Engl J Med*. 2011;364:2392-2404.
- 43) Berrino F, Bellati C, Secreto G et al. Reducing bioavailable sex hormones through a comprehensive change in diet: the diet and androgens (DIANA) randomized trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2001;10:25-33.
- 44) Romaguera D, Vergnaud AC, Peeters PH et al. Is concordance with World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research guidelines for cancer prevention related to subsequent risk of cancer? Results from the EPIC study. *Am J Clin Nutr*. 2012;96:150-163.
- 45) Hastert TA, Beresford SA, Patterson RE, Kristal AR, White E. Adherence to WCRF/AICR cancer prevention recommendations and risk of postmenopausal breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2013;22:1498-1508.
- 46) Bruno E, Gargano G, Villarini A et al. Adherence to WCRF/AICR cancer prevention recommendations and metabolic syndrome in breast cancer patients. *Int J Cancer*. 2016;138:237-244.
- 47) Hennigs A, Riedel F, Gondos A et al. Prognosis of breast cancer molecular subtypes in routine clinical care: A large prospective cohort study. *BMC Cancer*. 2016; 16: 734. doi: 10.1186/s12885-016-2766-3.
- 48) Ferrini K, Ghelfi F, Mannucci R, Titta L. Lifestyle, nutrition and breast cancer: facts and presumptions for consideration *ecancer 9 557 / DOI: 10.3332/ecancer.2015.557*

**Collegio Italiano dei Senologi – linee guida 2016**  
*Epidemiologia del carcinoma mammario*

- 49) Islami F, Liu Y, Jemal A, et Al Breastfeeding and breast cancer risk by receptor status—a systematic review and meta-analysis *Annals of Oncology* 26: 2398–2407, 2015