

## **EPIDEMIOLOGIA DEL CARCINOMA MAMMARIO**

### **Gruppo di Lavoro**

Coordinatore: Patrizia Pasanisi, Milano

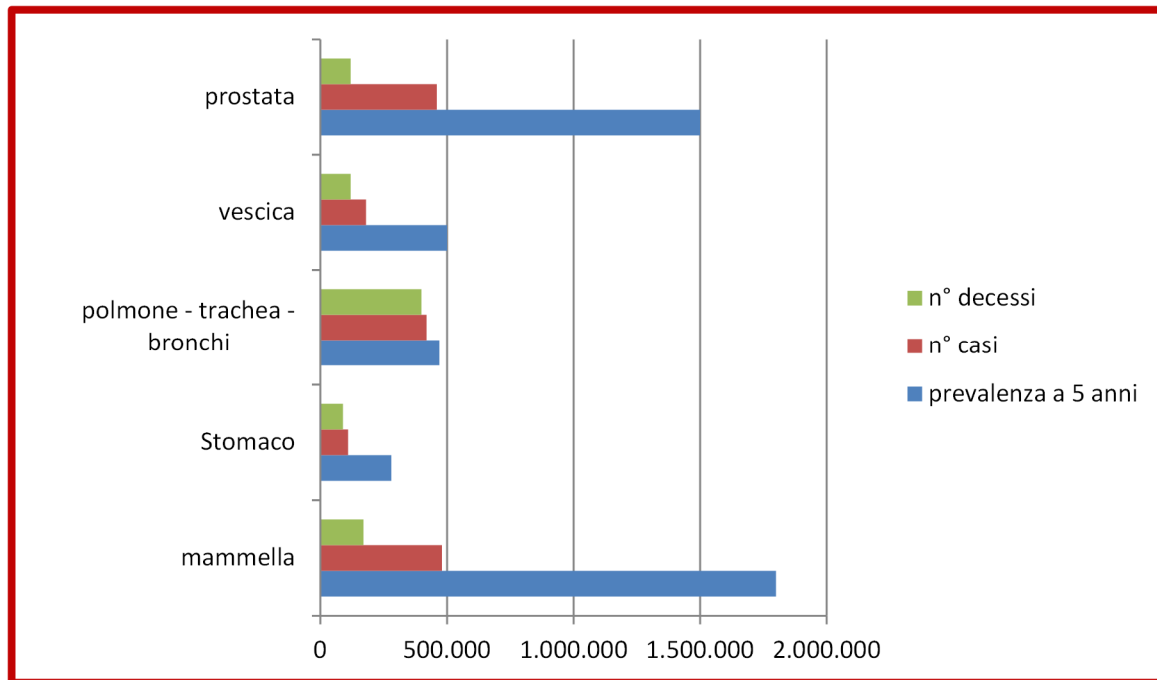
Riccardo Aldi, Lucca - Claudio Andreoli, Milano - Giovanni Angiolucci, Arezzo - Marina Bortul, Trieste - Luciano Branchini, Castellanza - Antonio Caramanica, Roma - Rita Ceccherini, Trieste – Alfonso Fausto, Siena - Wolfgang Gatzemeier, Milano - Alessandro Fancellu, Sassari - Francesca Pellini, Verona - Alessandro D’Amuri, Tricase - Luciano Galletto, Savigliano - Roberto Giardini, Milano - Giuseppe La Torre, Rionero in Vulture - Pier Carlo Rassu, Novi Ligure - Fabio Ricci, Latina – Letterio Runza, Milano - Gianfranco Scaperrotta, Milano - Raffaele Spena, Napoli - Giovanni Tazzioli, Modena - Alessandro Testori, Milano - Umberto Torchia, Messina - Cristiana Vidali, Trieste

Il carcinoma della mammella (CM) è la neoplasia maligna più frequente nelle donne (25% di tutti i cancri) ed è responsabile del 14,3% delle morti per cancro nel sesso femminile<sup>1</sup>. In Europa, considerando uomini e donne assieme, l’Agenzia 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, secondo l’ultima pubblicazione AIRTUM sui numeri del cancro (2018), il CM rappresenta il tumore più frequentemente diagnosticato (considerando l’intera popolazione, donne e uomini insieme)<sup>3</sup>. Con circa 52.800 nuovi casi nel 2018, rappresenta nelle donne la neoplasia più frequente in tutte le fasce d’età sebbene con percentuali diverse (41% delle neoplasie totali diagnosticate nella fascia fino a 49 anni d’età *versus* il 22% nelle anziane)<sup>3</sup>. Complessivamente in Italia vivono 779.000 donne che hanno avuto una diagnosi di CM, pari al 43% di tutte le donne che convivono con una pregressa diagnosi di tumore.

Sempre in Italia, il CM ha rappresentato nel 2018 la prima causa di morte per tumore nelle donne, con 12.274 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 14% 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 per il periodo di incidenza 2005-2009 mostrano una sopravvivenza dell’87%<sup>3</sup>, con dati che superano le sopravvivenze europee (la sopravvivenza media europea è dell’82% per le donne diagnosticate nel periodo 2000-2007 secondo EUROCORE 5)<sup>4</sup>



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

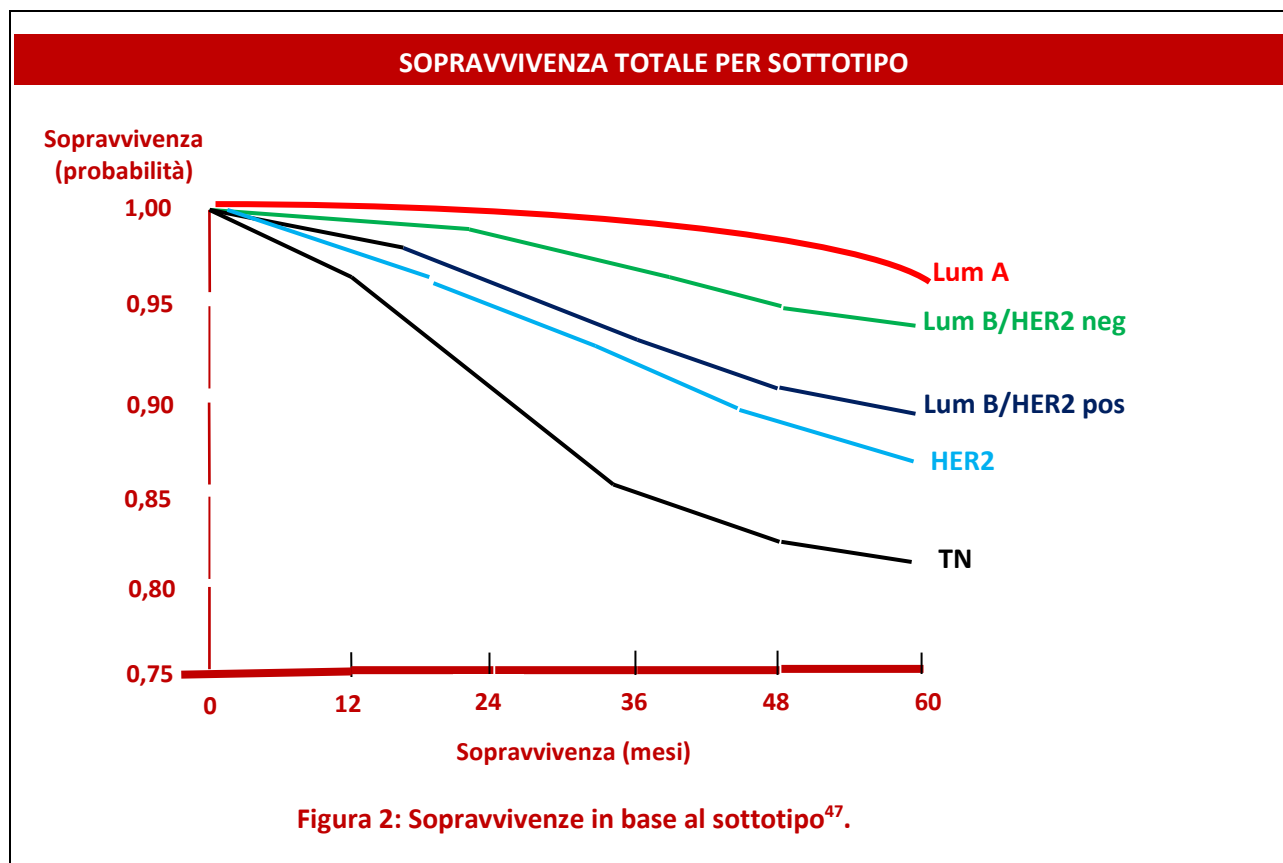
Lo studio SUDCAN, confrontando le sopravvivenze nei 6 paesi Europei Latini (Italia inclusa) ha suggerito che la sopravvivenza a 5 anni è maggiore nelle donne di età <75 anni (range 84-91%) rispetto alle donne nella classe di età 75-84 (range 73-81%)<sup>5</sup>. E' importante comunque ricordare che la 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.

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 (come la diffusione della terapia sistemica adiuvante). Abbiamo oggi una più ampia copertura del territorio nazionale con programmi organizzati di screening mammografico rivolti alle donne fra i 50 e 69 anni di età, e una sempre più crescente consapevolezza nelle donne giovani che in numero maggiore vi si sottopongono. Alcune Regioni, su indicazione del Ministero della Salute, la stanno estendendo alle donne tra i 45 e 49 anni con intervallo annuale e alle tra i 70 e 74 anni con intervallo biennale). Numerosi studi hanno dimostrato come lo screening mammografico possa ridurre la mortalità da CM (circa del 20%) e aumentare le opzioni terapeutiche<sup>6-8</sup>. Nelle donne senza segni e/o sintomi di CM, il trattamento è più efficace e la probabilità di ottenere guarigioni è maggiore.

In tutte le popolazioni del mondo l'incidenza di CM 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. In Italia la probabilità di sviluppo di CM è del 2,4% fino a 49 anni (1 donna su 42), del 5,5% tra 50 e 69 anni (1 donna su 18) e del 4,7% tra 70 e 84 (1 donna su 21).

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 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 malattia. 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>9</sup>. Ugualmente, i trattamenti ormonali per prevenire i disturbi della menopausa sono associati ad un maggior rischio <sup>10,11</sup>.



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. Ancora oggi è possibile osservare una differenza di incidenza non solo nelle diverse aree del mondo ma anche all'interno del nostro stesso paese. La malattia presenta infatti un'ampia variabilità geografica, con tassi più alti, fino a 10 volte, nei Paesi economicamente più avanzati. In Italia, abbiamo ancora una maggiore incidenza di CM al Nord (162,9 casi/100.000 donne) rispetto al Centro (141,5 casi/100.000 donne) e al Sud-Isole (127,1 casi/100.000 donne), differenze che esprimono la somma di diversi fattori in gioco, dalla diversa diffusione dello screening mammografico alla diversa distribuzione dei fattori di rischio (stile di vita, fattori socio-riproduttivi) <sup>3</sup>.

In Italia, il trend di incidenza del CM è in leggero aumento (+0.3% per anno) mentre la mortalità continua a ridursi <sup>3</sup>. Globalmente, l'incidenza del CM è aumentata drammaticamente nel corso dell'ultimo secolo. Le ragioni di questo aumento 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>12,13</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. È 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>14</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>15-17</sup>. Le adolescenti controllate frequentemente con schermografie per tubercolosi hanno avuto un rischio doppio di CM negli anni successivi<sup>18,19</sup>. Le donne che lavoravano come tecnici di radiologia fino agli anni '50 si sono ammalate di più delle loro coetanee<sup>20</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>21</sup>.

È 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 CM 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>22</sup>. Una recentissima meta-analisi su oltre 40000 donne con una diagnosi di CM assegnate al trattamento radioterapico o ad un braccio di controllo ha confermato che gli attuali protocolli terapeutici sono sicuri rispetto all'insorgenza di un tumore polmonare o di danni cardiologici<sup>23</sup>. Tuttavia, per le fumatrici, i rischi assoluti della radioterapia moderna a lungo termine sono ancora alti e promuovere la cessazione del fumo in seguito al trattamento è importante<sup>23</sup>.

Solo da poco 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 tumori mammari in modelli animali<sup>24</sup>; dall'altro riduce il rischio esercitando un effetto tossico sull'ovaio, riducendo la produzione di estrogeni e anticipando la menopausa<sup>25,26</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>27</sup>. Una recente meta-analisi ha anche confermato come l'abitudine al fumo sia anche un fattore prognostico sfavorevole aumentando sia la mortalità generale che CM specifica<sup>28</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. 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. Meta-analisi recenti hanno tuttavia suggerito come queste associazioni siano più forti per i CM luminali<sup>29</sup>.

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>30</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>31</sup>, d'altra parte, diversi studi più recenti sembrano evidenziare come l'effetto protettivo valga soprattutto per i CM luminali e tripli negativi e per le donne con mutazione BRCA<sup>32</sup>. L'effetto protettivo dell'allattamento sarebbe ancora più forte nel caso dell'allattamento esclusivo<sup>33</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. Una recentissima meta-analisi ha confermato che l'associazione tra densità mammografica valutata con gli attuali mammografi, fattori riproduttivi e CM è sovrapponibile a quella evidenziata negli studi precedenti con più vecchi macchinari<sup>34</sup>.

Il rapporto WCRF/AICR 201831 conferma 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>35</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>36</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>37</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 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>37</sup>.

Un'importante meta-analisi che ha valutato l'indice di massa corporea prima della diagnosi di CM, entro 12 mesi e dopo 12 mesi dalla diagnosi di CM ha confermato l'effetto prognostico sfavorevole di sovrappeso/obesità sia per la mortalità generale che CM specifica<sup>38</sup>. Anche l'obesità addominale è un fattore di rischio importante<sup>39</sup>. Questa, 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 addominale è infatti indicatore di resistenza all'insulina.

Oggi sappiamo che la sindrome metabolica, una sindrome di insulino-resistenza, favorisce 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>40</sup>. Più meta-analisi hanno confermato questa associazione di rischio, sempre in post-menopausa<sup>41,42</sup>.

Ciascuno dei fattori che definiscono la sindrome metabolica è risultato 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>43,44</sup> sia, in chi si è ammalata, il rischio di sviluppare metastasi<sup>45,46</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>47</sup>.

L'iperinsulinemia caratterizza la sindrome metabolica ma anche in assenza di sindrome metabolica aumenta il rischio di ammalarsi<sup>48</sup> e in chi si è ammalata, il rischio di recidiva<sup>49</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>50-52</sup>. Le pazienti con testosterone alto, inoltre, hanno un rischio doppio di recidiva<sup>53,54</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>55</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<sup>31</sup>. Esiste tuttavia una sempre maggiore evidenza (prevalentemente da studi osservazionali) che l'aderenza ad un pattern alimentare di tipo Mediterraneo sia protettivo per il CM, anche per i CM recettori negativi<sup>56,57</sup>. Al contrario modelli alimentari caratterizzati da alimenti con proprietà e sostanze pro-infiammatorie sarebbero associati ad un maggior rischio di CM<sup>58</sup>.

Numerosi studi hanno coerentemente mostrato che le donne che praticano regolarmente esercizio fisico si ammalano di meno<sup>31</sup>. Una recentissima meta-analisi, sommando i risultati di ben 38 studi prospettici, ha evidenziato una riduzione del rischio di CM del 3% per ogni 10 MET-ora / settimana di incremento (circa due ore/settimana di camminata veloce a 5 Km/ora oppure un'ora di corsa a 10 Km/ora), del 9% per ogni 30 MET-ora di incremento e una riduzione del 15% per ogni incremento di 50 MET-ora / settimana<sup>59</sup>.

Questa meta-analisi ha inoltre evidenziato una protezione sia per i CM in post-menopausa che per il CM in pre-menopausa<sup>59</sup>. È emerso inoltre recentemente che anche l'attività fisica dopo una diagnosi di CM sia associata ad una ridotta mortalità sia generale che CM specifica<sup>60</sup>. Il meccanismo protettivo è complesso, verosimilmente include l'effetto dell'attività fisica sul peso corporeo e sulla massa grassa, sulla sensibilità insulinica, su ormoni e fattori di crescita e molto altro.

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<sup>61</sup>.

Le raccomandazioni nutrizionali AICR/WCRF 2018<sup>31</sup> 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 limitare 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 il consumo di carni conservate.
- Limitare il consumo di bevande alcoliche, anche se per la prevenzione del cancro è meglio non bere alcolici.
- 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>62</sup>. Nella coorte americana VITAL<sup>63</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. Recentemente nella corte svedese, l'aderenza a 6-7 raccomandazioni è stata associata ad una riduzione del rischio pari al 50% rispetto a chi ne rispetta 0-2<sup>64</sup>. L'aderenza alle raccomandazioni WCRF, d'altro canto, è associata a una minore prevalenza di sindrome metabolica<sup>65</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.
- Limitare il consumo di alcol.
- Il consumo di carni grasse e di cibi industriali ricchi di grassi è sconsigliato perché l'assunzione 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.

### **Precursori non obbligati del carcinoma della mammella.**

Le lesioni proliferative intraduttali sono caratterizzate da proliferazione epiteliale confinata all'unità duto-lobulare e si dividono in:

- iperplasia duttale usuale caratterizzata da proliferazione epiteliale solida con fenestrature irregolari con cellule e nuclei di varie dimensioni, forma ed orientamento. Talora presenza di metaplasia apocrina e

microcalcificazioni, inusuale presenza di necrosi. Il rischio relativo di sviluppare cancro della mammella rispetto alla popolazione normale è 1,5-2.

- iperplasia duttale atipica proliferazione epiteliale intraluminale con architettura cribriforme, con fenestrature (c.d. ponti romani) rigide e lumi regolari, atipie citologiche, cellule con lievi atipie citologiche e monomorfe, presenza di microcalcificazioni, delle dimensioni inferiori a 2mm. Ha un rischio relativo di sviluppare cancro della mammella rispetto alla popolazione normale è 3-5.
- iperplasia colonnare atipica caratterizzata da proliferazione di epitelio colonnare dell'unità dutto-lobulare terminale con pseudo stratificazione con nuclei ovalari con ipercromasia, nucleoli evidenti, apical snout, presenza di microcalcificazioni. Ha un rischio relativo di sviluppare cancro della mammella rispetto alla popolazione normale è circa 1,5.

Il carcinoma lobulare in situ di tipo classico e l'iperplasia lobulare atipica sono caratterizzati da proliferazioni epiteliali dell'unità dutto-lobulare terminale di elementi cellulari monomorfi, scarsamente coesivi, con cromatina omogenea, nucleoli non evidenti, mitosi non frequenti. Queste lesioni hanno un rischio relativo di sviluppare cancro della mammella rispetto alla popolazione normale di circa 7-10<sup>66</sup>.

### **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 et 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 - 2018. [https://www.registritumori.it/cms/sites/default/files/pubblicazioni/2018\\_NumeriCancro-pazienti.pdf](https://www.registritumori.it/cms/sites/default/files/pubblicazioni/2018_NumeriCancro-pazienti.pdf)
- 4) Sant M, Chirlaque Lopez MD, Agresti R, Sánchez Pérez MJ, Holleccek B, Bielska-Lasota M et al. Survival of women with cancers of breast and genital organs in Europe 1999-2007: Results of the EURO CARE-5 study. *Eur J Cancer*. 2015;51(15):2191-2205.
- 5) Crocetti E, Roche L, Buzzoni C, di Costanzo F, Molinié F, Caldarella A; GRELL EURO CARE-5 Working Group. Trends in net survival from breast cancer in six European Latin countries: results from the SUDCAN population-based study. *Eur J Cancer Prev*. 2017;26:S85-S91.
- 6) Nelson HD, Fu R, Cantor A, Pappas M, Daeges M, Humphrey L. Effectiveness of Breast Cancer Screening: Systematic Review and Meta-analysis to Update the 2009 U.S. Preventive Services Task Force Recommendation. *Ann Intern Med*. 2016;164(4):244-55.
- 7) Chen TH, Yen AM, Fann JC, Gordon P, Chen SL, Chiu SY, et al. Clarifying the debate on population-based screening for breast cancer with mammography: A systematic review of randomized controlled trials on mammography with Bayesian meta-analysis and causal model. *Medicine*. 2017 ;96:e5684. doi: 10.1097/MD.0000000000005684.
- 8) Jacklyn G, Glasziou P, Macaskill P, Barratt A. Meta-analysis of breast cancer mortality benefit and overdiagnosis adjusted for adherence: improving information on the effects of attending screening mammography. *Br J Cancer*. 2016.24;114:1269-76.
- 9) 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
- 10) Wang K, Li F, Chen L, Lai YM, Zhang X, Li HY. Change in risk of breast cancer after receiving hormone replacement therapy by considering effect-modifiers: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Oncotarget.* 2017. 11;8:81109-81124.
  - 11) Kim S, Ko Y, Lee HJ, Lim JE. Menopausal hormone therapy and the risk of breast cancer by histological type and race: a meta-analysis of randomized controlled trials and cohort studies. *Breast Cancer Res Treat.* 2018.170;667-675.
  - 12) 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
  - 13) 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.
  - 14) Preston DL, Ron E, Tokuoka S et al. Solid cancer incidence in atomic bomb survivors: 1958-1998. *Radiat Res.* 2007;168:1-64.
  - 15) Moskowitz CS, Chou JF, Wolden SL et al. Breast cancer after chest radiation therapy for childhood cancer. *J Clin Oncol.* 2014;32:2217-2223.
  - 16) 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.
  - 17) 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.
  - 18) 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.
  - 19) 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.
  - 20) 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.
  - 21) 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
  - 22) Drooger JC, Hooning 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.
  - 23) Taylor C, Correa C, Duane FK, Aznar MC, Anderson SJ, Bergh J et al. Estimating the Risks of Breast Cancer Radiotherapy: Evidence From Modern Radiation Doses to the Lungs and Heart and From Previous Randomized Trials. *J Clin Oncol.* 2017 May 20;35(15):1641-1649.
  - 24) Perera FP, Estabrook A, Hewer A et al. Carcinogen-DNA adducts in human breast tissue. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1995;4:233-238.
  - 25) 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.
  - 26) Soldin OP, Makambi KH, Soldin SJ, O'Mara DM. Steroid hormone levels associated with passive and active smoking. *Steroids.* 2011;76:653-659.
  - 27) 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
  - 28) Duan W, Li S, Meng X, Sun Y, Jia C. Smoking and survival of breast cancer patients: A meta-analysis of cohort studies. *Breast.* 2017;33:117-124.
  - 29) Lambertini M, Santoro L, Del Mastro L, Nguyen B, Livraghi L, Ugolini D, Peccatori FA, Azim HA Jr. Reproductive behaviors and risk of developing breast cancer according to tumor subtype: A systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Cancer Treat Rev.* 2016.49:65-76.
  - 30) 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
  - 31) World Cancer Research Fund, American Institute for Cancer Research. *Food, Nutrition, Physical activity*

*and the Prevention of Cancer: a Global Perspective.* Washington DC: AICR; 2018.

- 32) 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* 2015. 26:2398–2407.
- 33) Unar-Munguía M, Torres-Mejía G, Colchero MA, González de Cosío T. Breastfeeding Mode and Risk of Breast Cancer: A Dose-Response Meta-Analysis. *J Hum Lact.* 2017;33:422-434.
- 34) Alexeeff SE, Odo NU, McBride R, McGuire V, Achacoso N, Rothstein JH et al. Reproductive Factors and Mammographic Density: Associations Among 24,840 Women and Comparison of Studies Using Digitized Film-Screen Mammography and Full-Field Digital Mammography. *Am J Epidemiol.* 2019 Mar 13. pii: kwz033. doi: 10.1093/aje/kwz033.
- 35) Romieu I, Scocciati 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.
- 36) 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.
- 37) 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.
- 38) Chan DS, Vieira AR, Aune D, Bandera EV, Greenwood DC, McTiernan A et al. Body mass index and survival in women with breast cancer-systematic literature review and meta-analysis of 82 follow-up studies. *Ann Oncol.* 2014;25:1901-14.
- 39) Chen GC, Chen SJ, Zhang R, Hidayat K, Qin JB, Zhang YS, et al. Central obesity and risks of pre- and postmenopausal breast cancer: a dose-response meta-analysis of prospective studies. *Obes Rev.* 2016;17(11):1167-1177.
- 40) 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.
- 41) Bhandari R, Kelley GA, Hartley TA, Rockett IR. Metabolic syndrome is associated with increased breast cancer risk: a systematic review with meta-analysis. *Int J Breast Cancer.* 2014;2014:189384.
- 42) Esposito K, Chiodini P, Capuano A, Bellastella G, Maiorino MI, Rafaniello C, Giugliano D. Metabolic syndrome and postmenopausal breast cancer: systematic review and meta-analysis. *Menopause.* 2013; 20:1301-9.
- 43) 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.
- 44) 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.
- 45) Contiero P, Berrino F, Tagliabue G et al. Fasting blood glucose and long-term prognosis of nonmetastatic breast cancer: a cohort study. *Breast Cancer Res Treat.* 2013;138:951-959.
- 46) 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
- 47) Berrino F, Villarini A, Traina A et al. Metabolic syndrome and breast cancer prognosis. *Breast Cancer Res Treat.* 2014;147:159-165.
- 48) 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
- 49) 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.
- 50) 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.
- 51) 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.
- 52) 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.
- 53) Micheli A, Meneghini E, Secreto G et al. Plasma testosterone and prognosis of postmenopausal breast cancer patients. *J Clin Oncol.* 2007;25:2685-2690.

- 54) Berrino F, Pasanisi P, Bellati C et al. Serum testosterone levels and breast cancer recurrence. *Int J Cancer*. 2005;113:499-502.
- 55) 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.
- 56) Schwingshackl L, Schwedhelm C, Galbete C, Hoffmann G. Adherence to Mediterranean Diet and Risk of Cancer: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2017;9(10). pii: E1063. doi: 10.3390/nu9101063.
- 57) Du M, Liu SH, Mitchell C, Fung TT. Associations between Diet Quality Scores and Risk of Postmenopausal Estrogen Receptor-Negative Breast Cancer: A Systematic Review. *J Nutr*. 2018 Jan 1;148(1):100-108.
- 58) Zahedi H, Djalalinia S, Sadeghi O, Asayesh H, Noroozi M, Gorabi AM, et al. Dietary Inflammatory Potential Score and Risk of Breast Cancer: Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Breast Cancer*. 2018;18(4):e561-e570.
- 59) Chen X, Wang Q, Zhang Y, Xie Q, Tan X. Physical Activity and Risk of Breast Cancer: A Meta-Analysis of 38 Cohort Studies in 45 Study Reports. *Value Health*. 2019;22(1):104-128.
- 60) Spei ME, Samoli E, Bravi F, La Vecchia C, Bamia C, Benetou V. Physical activity in breast cancer survivors: A systematic review and meta-analysis on overall and breast cancer survival. *Breast*. 2019 ;44:144-152.
- 61) 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.
- 62) 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.
- 63) 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.
- 64) Harris HR, Bergkvist L, Wolk A. Adherence to the World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research recommendations and breast cancer risk. *Int J Cancer*. 2016.1;138(11):2657-64.
- 65) 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.
- 66) S.J.Schindt-L-C.Collins “ Biopsy Interpretation of the breast” Wolters Kluwer 2018