

Epidemiologia

Si stima che in Italia ogni anno sopravvengano oltre 30 000 nuovi casi di carcinoma della mammella (CM): circa 7-8000 in età inferiore a 50 anni, 13-14 000 tra i 50 e 70 anni ed altri 8-10 000 nelle età più avanzate. Il numero di donne attualmente viventi in Italia che hanno avuto in passato una diagnosi di CM è stimabile a oltre 300 000. Le stime di incidenza, basate sulle statistiche di mortalità e di sopravvivenza e sui dati dei registri tumori, mostrano valori più alti al Nord, intermedi al Centro ed inferiori al Sud: i tassi di incidenza standardizzati per età sono del 30-35% più alti nel Nord che nel Sud. Le differenze geografiche si stanno però riducendo e sono praticamente confinate alle età superiori a 50 anni: nelle donne più giovani l'incidenza è ormai simile in tutta Italia. In alcune aree del Nord del paese il tasso di incidenza annuo di CM ha raggiunto l'un per mille (tasso standardizzato sulla popolazione europea) e il tasso di incidenza cumulativo fra 0 e 79 anni ha raggiunto il 10%: ciò significa che, in assenza di mortalità per altre cause, 10 donne su 100 sono destinate a contrarre la malattia nel corso della loro speranza di vita. Due donne su cento si ammalano già prima dei 50 anni. L'andamento dei tassi di incidenza specifici per età del CM si differenzia da quello di tutti gli altri tumori epiteliali non dipendenti da fattori ormonali e riproduttivi. I tassi di incidenza aumentano esponenzialmente con l'età (come per gli altri tumori epiteliali) fin verso i 50 anni, quindi subiscono una pausa, o addirittura una lieve diminuzione, per poi riprendere a crescere, ma con un tas-

so inferiore, dopo l'età della menopausa. In provincia di Varese, ad esempio, prima della menopausa l'incidenza passa da 0.5 per 100 000 donne per anno all'età di 20 anni, a 15 per 100 000 donne-anno all'età di 30 anni a 90 a 40 anni. Dopo la menopausa invece l'incidenza cresce da 200 a 50 anni, a 225 a 60 anni, a 300 per 100 000 a 70 anni. La figura 1 illustra l'andamento dei tassi specifici per età del CM in tre quinquenni successivi: si noti come l'incidenza abbia smesso di crescere nelle età giovani ma continui a crescere dopo l'età menopausale.

La pendenza della curva d'incidenza dopo la menopausa è più o meno pronunciata in differenti popolazioni: a Varese ad esempio la curva è praticamente piatta per le donne immigrate dal Sud mentre è molto marcata nelle lombarde. Queste differenze dipendono in grande parte dalla evoluzione temporale dell'incidenza: là dove la curva è piatta o addirittura, come in Giappone, diminuisce con l'età, l'incidenza del CM è in rapido aumento in successive coorti generazionali. Correggendo per l'effetto coorte la forma della curva di incidenza diventa simile in tutte le popolazioni. È verosimile 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. Ciò è confermato dalla ripetuta osservazione che quanto più

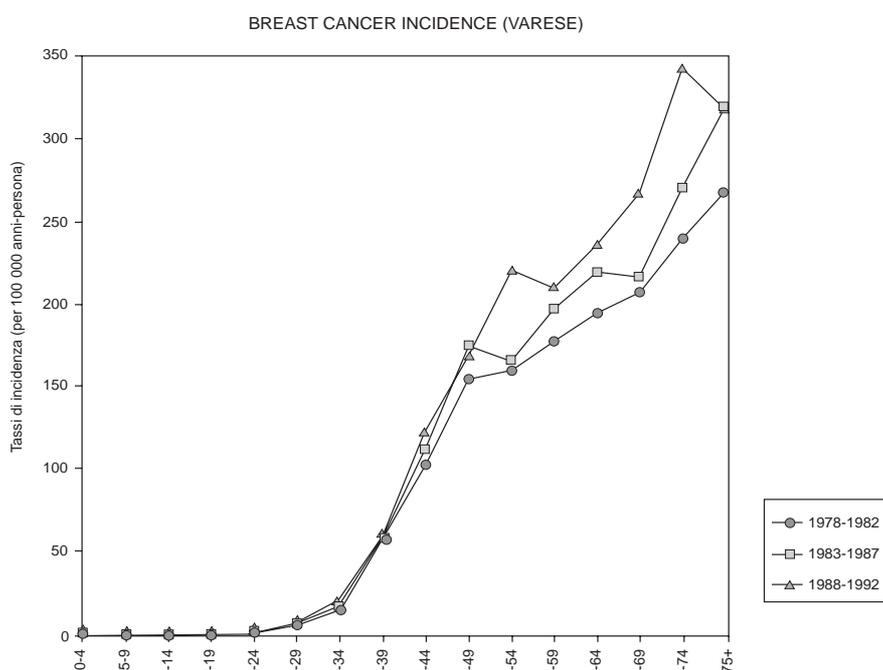


Fig. 1. Andamento dei tassi specifici per età del CM in tre quinquenni successivi.

TAB. 1 - Percentuale di sopravvivenza relativa delle pazienti con carcinoma mammario registrate dai registri tumori italiani e diagnosticate negli anni

	1978-81	1982-85	1986-89
A 1 anno dalla diagnosi	93	94	95
A 3 anni dalla diagnosi	77	81	84
A 5 anni dalla diagnosi	65	71	75
A 8 anni dalla diagnosi	55	62	68
A 10 anni dalla diagnosi	52	58	64

precoce è la menopausa, naturale o iatrogena, tanto minore è il rischio di CM. Approssimativamente una donna che ha avuto una menopausa a 45 anni ha un rischio di CM che è solo la metà rispetto ad una menopausa a 55 anni.

L'andamento temporale dell'incidenza specifica per età suggerisce che il Paese sia attraversato da importanti fenomeni generazionali. Analisi per coorte di nascita mostrano che il rischio di CM è cresciuto dalle generazioni nate all'inizio del secolo fino a quelle nate negli anni '30-40. Una certa riduzione di rischio nelle generazioni più recenti è stata segnalata in varie altre popolazioni occidentali, ma è molto confuso dall'aumento artificiale dell'incidenza legato alla precocizzazione della diagnosi conseguente ai programmi di screening.

La sopravvivenza relativa (eliminata la mortalità dovuta a cause diverse dal CM) delle pazienti con CM è stata stimata in base ai dati dei registri tumori italiani. La sopravvivenza relativa a 5 anni è passata dal 65% per i casi diagnosticati alla fine degli anni '70 al 75% per i casi diagnosticati alla fine degli anni '80; in quest'ultimo periodo studiato, la sopravvivenza a 1, 3, 5, 8 e 10 anni dalla diagnosi è stata, rispettivamente, 95, 84, 75, 68, e 64% (Tab. 1).

Le cause del CM non sono ben conosciute. Le radiazioni ionizzanti possono causare il CM ma il rischio pare contenuto all'esposizione in età infantile e giovanile. In sistemi sperimentali il CM è causato da virus o da sostanze chimiche quali idrocarburi aromatici policiclici, N-nitroso-composti e ammine eterocicliche, ma si hanno ben poche indicazioni empiriche di quanto potrebbero esser rilevanti cause virali o chimiche nell'uomo. Vi sono comunque studi che segnalano eccessi di tumori mammari nelle lavoratrici dell'industria chimica, farmacologica e cosmetica e nelle operatrici dei laboratori di ricerca agronomica e biologica.

Il CM è fino ad 8-10 volte più frequente nelle popolazioni occidentali ricche rispetto alle aree più povere del terzo mondo o del Giappone rurale. In generale è più frequente nelle popolazioni urbane che in quelle rurali e nelle classi sociali culturalmente o economicamente più favorite. Gli studi sulle popolazioni emigrate da paesi a basso rischio verso i paesi ad alto rischio indicano che le cause delle differenze internazionali sono da ricercare in fattori ambientali, intesi nel senso più ampio di ambiente fisico e culturale. L'esi-

stenza di determinanti genetici del CM, d'altro canto, è ben documentata: probabilmente il 5% circa dei CM insorge in donne che hanno ereditato una mutazione che ne determina un rischio molto alto. Frequentemente, in queste famiglie, il CM compare in giovane età e bilateralmente. Se si escludono questi raggruppamenti familiari, però, l'esistenza di un rischio significativo nei familiari di primo grado non è dimostrata.

Bisogna tenere presente che per spiegare differenze internazionali di incidenza dell'ordine di 8-10 volte occorrerebbe identificare un fattore di rischio, o un complesso di fattori, tale per cui le donne affette hanno un rischio di oltre 10 volte rispetto a quelle non affette da tali fattori; dovrebbe trattarsi inoltre di fattori di oltre 10 volte più frequenti nei Paesi ad alto rischio rispetto a quelli a basso rischio. Fino a poco tempo fa la conoscenza sui fattori di rischio di CM non consentiva né di spiegare le grandi differenze internazionali della malattia, né di identificare, nei nostri Paesi ad alta incidenza, un sottogruppo di popolazione sufficientemente piccolo in cui si concentrasse la maggior parte dei casi e per cui fosse conveniente limitare o intensificare l'attenzione alla diagnosi precoce. Si trattava infatti di fattori associati al più con un rischio relativo dell'ordine di due. Dopo la pubblicazione dei primi risultati dei grandi studi prospettici con banca biologica i determinanti ormonali del rischio di CM sono molto più chiari, almeno per il CM postmenopausale. Si tratta di studi che seguono nel tempo decine di migliaia di donne sane volontarie di cui si dispone di campioni di sangue, conservato a bassa temperatura, in cui possono essere misurati i livelli ormonali esistenti prima della malattia. Questi studi hanno dimostrato che il CM postmenopausale è preceduto da alti livelli di ormoni sessuali, androgeni ed estrogeni e, specialmente, della loro frazione biodisponibile, cioè della frazione non legata alla proteina che ne regola la disponibilità (la SHBG): le donne con valori di testosterone e/o di estradiolo nel terzo o nel quarto superiore della distribuzione hanno un rischio di ammalarsi 3-7 volte superiore rispetto a quelle che si trovano sotto il terzile o il quartile inferiore (Tab. 2). Trattandosi di rischi calcolati sulla base di un'unica determinazione ormonale nel corso della vita si tratta probabilmente di grossolane sottostime. I rischi veri potrebbero essere dell'ordine di 10. Prima della

TAB. 2 - Rischio di carcinoma mammario in rapporto alla biodisponibilità degli ormoni sessuali

	Testosterone	Estradiolo	Ormoni liberi	SHBG
Toniolo, 1996-97	2.7	2.3	5.0	0.1
Berrino, 1996	7.0	5.5	5.7	0.3
Dorgan, 1997	6.2	2.7	5.2	1.1
Thomas, 1997		5.0		0.3
Hankinson, 1998	1.8	2.4	2.0	
Cauley, 1999	3.6	2.9	3.6	0.5

menopausa la situazione è molto meno chiara, e nessuno dei grandi studi prospettici ha finora prodotto risultati che documentino convincentemente un'associazione con i livelli ormonali, forse a causa della molto maggiore variabilità intraindividuale in età premenopausale. Prima della menopausa, però, tre studi prospettici hanno evidenziato un ruolo predittivo dei valori sierici di IGF-I totale e libero.

Quasi tutti i fattori di rischio noti per il CM (Tab. 3) sono coerenti con un meccanismo ormonale, mediato principalmente dagli ormoni sessuali, androgeni ed estrogeni, ma anche dall'insulina e da altri fattori di crescita. L'associazione con il peso alla nascita e con l'età della madre alla nascita suggerisce che sia già rilevante l'esposizione prenatale all'insulina e, rispettivamente, agli estrogeni. Il maggior rischio delle donne che non sono state allattate è stato interpretato come conseguente a una minore soglia di sensibilità dei tessuti ai fattori di crescita. L'associazione con una dieta ricca nell'infanzia e nell'adolescenza, con la sedentarietà, con l'altezza corporea, con il menarca precoce, puntano anch'essi a meccanismi ormonali, mediati dall'alimentazione. In Italia l'importanza dello stile di vita e dell'alimentazione in età infantile ed adolescenziale è suggerita dall'osservazione che le donne del Sud emigrate al Nord conservano un minor rischio di CM se emigrate da adulte mentre hanno un rischio simile alle coetanee del Nord se emigrate da bambine. Il numero, l'esito e l'età della donna

alla gravidanza sono stati, insieme all'allattamento, i fattori di rischio più studiati negli ultimi 30 anni, e i più controversi. Oggi si sa che la gravidanza aumenta lievemente il rischio di CM negli anni immediatamente successivi per poi conferire una certa protezione, tanto maggiore quanto più precoce, con un bilancio complessivamente positivo ma quantitativamente modesto. Si era sospettato che le interruzioni di gravidanza comportassero un aumento di rischio, per l'esposizione agli stimoli ormonali proliferativi dei primi mesi della gravidanza non accompagnati dagli stimoli differenziativi degli ultimi mesi, ma gli studi prospettici non evidenziano nessuna associazione. I contraccettivi orali comportano un modesto aumento di rischio (come la gravidanza) che scompare poi entro 10 anni dall'interruzione (rimane invece il beneficio, più consistente, della riduzione dei tumori dell'ovaio e dell'endometrio). L'età alla menopausa, naturale o artificiale, è un fattore di rischio costantemente riscontrato in tutti gli studi. La forma stessa della curva di incidenza specifica per età del CM documenta l'importanza degli ormoni ovarici. Dopo la menopausa le donne in sovrappeso, che hanno livelli ematici più alti di ormoni sessuali, hanno un rischio maggiore, così come le donne che assumono farmaci estrogenici o estrogenici.

Il ruolo della dieta, in particolare una dieta ricca di grassi e di grassi saturi, è un altro argomento oggetto di grandi controversie. Nato con la segnalazione di una forte correlazione geografica internazionale fra consumi pro-capite di grassi e tassi di mortalità per CM l'ipotesi dieta è stata esaminata in decine di studi analitici. Gli studi casi-controlli hanno dato risultati contrastanti ma gli studi prospettici tendono a suggerire l'assenza di associazione o associazioni molto modeste fra consumo di grassi e CM. Nessuna relazione fra l'incidenza di oltre 1500 casi di CM ed il consumo di grassi, ad esempio, è stata osservata nel follow-up di 98 000 infermiere americane di cui era stato valutato il consumo alimentare. Anche gli studi che suggeriscono una protezione da alimenti vegetali, in particolare da alimenti ricchi di fibre e da alimenti a base di soia, e da pesce non possono essere considerati conclusivi. Vi è invece una maggiore coerenza fra gli studi che segnalano una modesta associazione del CM con il consumo di bevande alcoliche: il beneficio cardiovascolare del consumo di una modesta quantità di alcool (corrispondente a 2-3 bicchieri di vino al giorno) scompare per quantità superiori, mentre compare un eccesso di CM. Questi aspetti contraddittori sono attualmente affrontati nei nuovi studi prospettici in corso in nove paesi europei nel quadro del progetto EPIC, che includono popolazioni con tradizioni alimentari molto diverse e in cui l'anamnesi alimentare viene integrata da indicatori biochimici.

Una teoria emergente su alimentazione e CM, verso la quale convergono i risultati di numerosi studi sperimentali ed epidemiologici, ipotizza che il CM potrebbe essere prevenuto da una dieta

TAB. 3 - Fattori di rischio per il carcinoma mammario

A) INDICATORI DEMOGRAFICI E SOCIOLOGICI
Età
Popolazioni occidentali ricche
Classi socio-culturali agiate
Migrazione in Paesi ricchi in età prepubere o puberale
B) FATTORI COSTITUZIONALI, FISIOLGICI E RIPRODUTTIVI
Famiglie ad alto rischio
Elevato peso alla nascita
Menarca precoce
Statura elevata
Nulliparità*
Primigravidanza tardiva
Età ai figli successivi
Mancanza di latte o allattamento breve
Età alla menopausa
Obesità o sovrappeso in menopausa
Elevati livelli sierici di testosterone e di estradiolo e bassi livelli di SHBG (in menopausa)
C) FATTORI AMBIENTALI
Radiazioni ionizzanti (specie in età prepubere o puberale)
Terapie ormonali per la menopausa
Contraccettivi orali
Dieta ricca (specie in età prepubere o puberale)
Scarsa attività fisica (specie in età giovane)
Consumo di alcool
Dieta povera di frutta e verdura
Dieta povera di fitoestrogeni

La gravidanza aumenta il rischio per alcuni anni ma poi prevale l'effetto preventivo.

che da un lato riduca la resistenza insulinica e dall'altro garantisca un apporto elevato di fitoestrogeni (sostanze vegetali non steroidee debolmente estrogeniche, prevalentemente isoflavonoidi e lignani). Due studi sperimentali, gli studi Diana (Dieta e Androgeni) condotti dall'Istituto Nazionale Tumori di Milano, hanno mostrato che è possibile ridurre consistentemente il livello di ormoni sessuali e di IGF-I biodisponibili nelle donne postmenopausali con una dieta basata su ingredienti della tradizione mediterranea e macrobiotica. La selezione degli alimenti costituenti la dieta Diana è avvenuta in funzione dell'aumentare gli alimenti ricchi di fitoestrogeni e di fattori di sensibilità insulinica (alimenti tradizionali a base di soia, legumi, cereali integrali, semi di lino, alghe, noci, frutti di bosco, crucifere, altri alimenti ricchi di fibre e di acidi grassi n-3), di ridurre gli alimenti ad alto indice glicemico (zucchero, dolci e farine raffinate) e di contenere il consumo di grassi (saturi e n-6) e di alimenti di provenienza animale.

I meccanismi fisiopatologici alla base dell'ipotesi che questa dieta possa prevenire il CM includono l'azione antiormonale dei fitoestrogeni (che competono con gli ormoni sessuali per i recettori, inibiscono alcuni enzimi chiave della sintesi di androgeni ed estrogeni, quali 17- β -idrossisteroide-deidrogenasi e aromatasi, modificano il metabolismo dell'estradiolo verso forme meno estrogeniche, quali i catecoloestrogeni, e stimolano la sintesi della SHBG), il controllo insulinico della sintesi delle proteine che regolano la disponibilità degli ormoni sessuali e dei fattori di crescita (l'insulina inibisce la sintesi di SHBG e IGF-BP-1, e inoltre stimola la produzione ovarica e surrenalica di androgeni), la regolazione nutrizionale dell'ormone della crescita (stimolato in particolare dalle proteine animali), la relazione dell'obesità addominale con la resistenza insulinica e con l'attività androgenica, l'inibizione degli n-3 sulla crescita tumorale e la progressione metastatica. La compliance è stata superiore al 90% nei due studi e le partecipanti hanno seguito con interesse e gradimento sia le lezioni che i corsi di cucina studiati appositamente per fornire elementi utili sia alla preparazione degli alimenti che ai loro abbinamenti. Inoltre sono state fornite informazioni specifiche per specifiche problematiche di tipo clinico emerse durante il periodo di studio. La durata è stata di 4.5 mesi per il primo e di 12 mesi per il secondo studio. Per valutare il mantenimento nel tempo dei risultati ottenuti alla fine del periodo di intervento tutte le signore sono state sottoposte, a un anno di distanza, a controlli ematici e antropometrici. I risultati a 1 anno hanno evidenziato un fallimento nel mantenimento a lungo termine dei benefici ottenuti al termine dello studio sia per quanto riguarda il peso corporeo che per quanto riguarda i livelli degli ormoni sessuali. Questa difficoltà di mantenimento nel tempo di un certo regime alimentare viene d'altro canto evidenziata molto bene dagli studi di intervento nei soggetti obesi. Si nota in-

fatti che la compliance viene mantenuta finché si mantiene attivo il contatto con il soggetto e si utilizzano programmi di incontro psico-educazionale mirati alla rieducazione alimentare del soggetto considerato come "unità psico-sociale". Il presupposto è che si instauri una relazione "terapeutica" che aiuti il soggetto ad affrontare le difficoltà che emergono nei suoi contesti relazionali a seguito del cambiamento di stile alimentare. È evidente che in tale ottica l'obiettivo primario si identifica con il miglioramento dell'autostima e con l'interruzione del senso di colpa piuttosto che con la perdita di peso e la restrizione dietetica di per sé.

La triade contatto professionale continuo, incontri psico-educazionali e relazione terapeutica può, quindi, prevenire la caduta di compliance negli studi di cambiamento dello stile di vita.

I risultati degli studi sul rischio oncologico della terapia ormonale sostitutiva in menopausa (TOS) sono spesso riferiti come incoerenti: a fronte di studi che evidenziano un rischio aumentato di carcinoma mammario ve ne sono altri negativi e altri che addirittura indicherebbero una riduzione di incidenza. Classificando gli studi in base a parametri di validità epidemiologica è ben chiaro, tuttavia, che gli studi migliori sono quelli che documentano un aumento di rischio legato al trattamento, dell'ordine del 2-3% per anno. Si tratta dei grandi studi prospettici, in cui l'informazione sul trattamento è raccolta prima dell'insorgenza della malattia, e gli studi casi-controlli di popolazione, in cui la storia dei casi di tumore è confrontata con quella di un campione della popolazione in cui questi casi si sono verificati. La TOS non è prescritta soltanto per lenire il complesso di sintomi che accompagnano il passaggio menopausale, bensì anche per prevenire le malattie cardiovascolari, in particolare l'infarto del miocardio, e l'osteoporosi. L'efficacia della TOS per contrastare il disagio della sindrome menopausale è ben documentata. Per quanto riguarda invece l'uso della TOS a lungo termine a scopo preventivo, la pretesa superiorità del numero di vite salvate grazie alla prevenzione di eventi cardiovascolari rispetto al numero di decessi per cancro conseguenti al trattamento è semplicemente un errore di valutazione, dipendente dal non aver preso in considerazione, nei calcoli rischi/benefici, dell'evoluzione temporale di queste patologie. L'infarto del miocardio, infatti, sta diminuendo in tutti i paesi occidentali mentre i tumori della mammella in molti paesi stanno ancora aumentando. Nei paesi mediterranei, in particolare, dove la popolazione ha un modesto rischio cardiovascolare, una riduzione anche del 50% della mortalità per infarto non bilancerebbe un aumento del 30% della mortalità per carcinoma mammario. Anche la questione della prevenzione delle fratture osteoporotiche è problematica, perché una prevenzione significativa sarebbe raggiungibile solo con trattamenti molto prolungati, praticamente per tutta la vita, che comporterebbero un rischio oncologico elevato. La per-

dita ossea fisiologica, infatti, è impedita fino a quando il trattamento è continuato, ma riprende quando la TOS viene interrotta.

Praticamente tutte le valutazioni epidemiologiche sul rischio cardiovascolare e oncologico della TOS si riferiscono al trattamento per via orale. La via di somministrazione è rilevante per gli effetti a lungo termine della TOS a causa della diversa influenza della via enterale e della via parenterale sul metabolismo epatico. È probabile infatti che il beneficio cardiovascolare della TOS per via orale sia mediato, almeno in parte, dall'aumento della produzione di colesterolo HDL. Gli estrogeni per via orale, inoltre, inducono un aumento della sintesi epatica della SHBG ed una diminuzione della sintesi epatica dell'IGF-I. La via transcutanea non ha questi effetti epatici potenzialmente preventivi: non determina né aumento della SHBG, né delle HDL, né riduzione dell'IGF-I. Potrebbe quindi non avere i benefici cardiovascolari documentati per la via orale e potrebbe comportare un più marcato rischio oncologico.

In conclusione, per prevenire il CM si possono dare solo poche indicazioni pratiche:

- innanzi tutto evitare esami radiologici non indispensabili nelle bambine, in particolare esami ripetuti della colonna vertebrale;
- in secondo luogo limitare nelle dosi e nel tempo il trattamento ormonale in menopausa, che è giustificato prescrivere solo per ragioni cliniche legate ai disturbi della menopausa, e solo eccezionalmente per ragioni preventive;

- in terzo luogo raccomandare attività fisica e uno spostamento della dieta verso alimenti vegetali poco raffinati (riducendo zuccheri e cereali raffinati, grassi raffinati e bevande alcoliche).

Problemi di comunicazione

L'utilizzo dei dati statistici ed epidemiologici all'interno del rapporto medico-paziente deve avvenire con grande cautela. Di solito non si rivela utile come elemento di rassicurazione a meno che non venga richiesto dalla paziente stessa. Di fronte ai dati di incidenza, di recidive e/o di mortalità la paziente tende naturalmente a collocarsi nelle fasce negative.

Informazione: doveri degli specialisti. Nella duplice posizione di analisi dei fattori eziologici e di valutazione di nuove tecnologie l'epidemiologo deve procedere con estrema cautela in particolare nella comunicazione con i mass media e con le fonti d'informazione di facile accessibilità per la popolazione generale. La trasparenza delle procedure di valutazione è presupposto di facilitazione decisionale dell'utenza finale.

Diritti delle donne. Alla comunicazione sui possibili fattori di rischio e/o di prevenzione derivanti dalle conoscenze scientifiche. Alla trasparenza delle valutazioni delle attuali procedure diagnostiche, comprendendo anche la comunicazione dei limiti di queste. All'informazione sulle nuove tecnologie basata su dati comprensibili e valutabili.