



FATTORI ENDOCRINO-METABOLICI FAVORENTI IL CANCRO MAMMARIO IN MENOPAUSA: 10 IMMAGINI DA RICORDARE

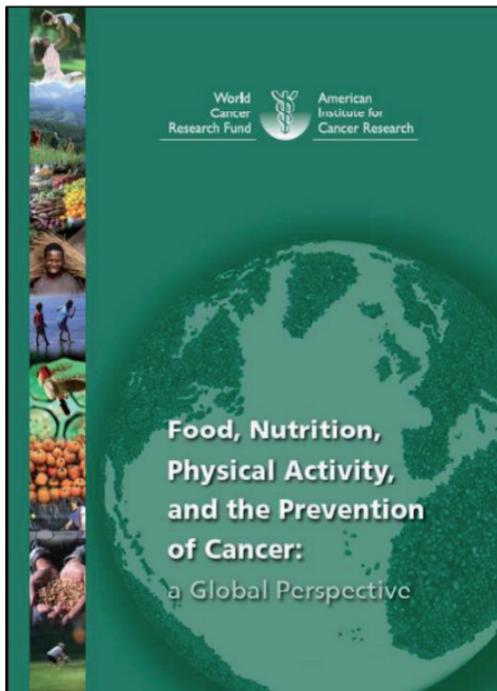
a cura di:

Carlo Campagnoli | Chiara Abbà | Patrizia Pasanisi | Franco Berrino
*Ospedale Sant'Anna di Torino e SC Epidemiologia e Prevenzione Fondazione
IRCCS Istituto Nazionale Tumori di Milano*

in collaborazione con la Rete Oncologica del Piemonte e della Valle d'Aosta

con il sostegno della Compagnia di San Paolo
*Progetto: Individuazione e contrasto delle alterazioni
endocrino-metaboliche favorenti la recidiva del carcinoma mammario*





World
Cancer
Research Fund



American
Institute for
Cancer Research

**Food, Nutrition,
Physical Activity,
and the Prevention
of Cancer:**

a Global Perspective

Revisione sistematica
della letteratura scientifica
su alimentazione,
attività fisica e cancro

a cura del
Fondo Mondiale per la
Ricerca sul Cancro
(WCRF 2007)

www.dietandcancerreport.org

517 pagine
4.300 riferimenti bibliografici

INTRODUZIONE

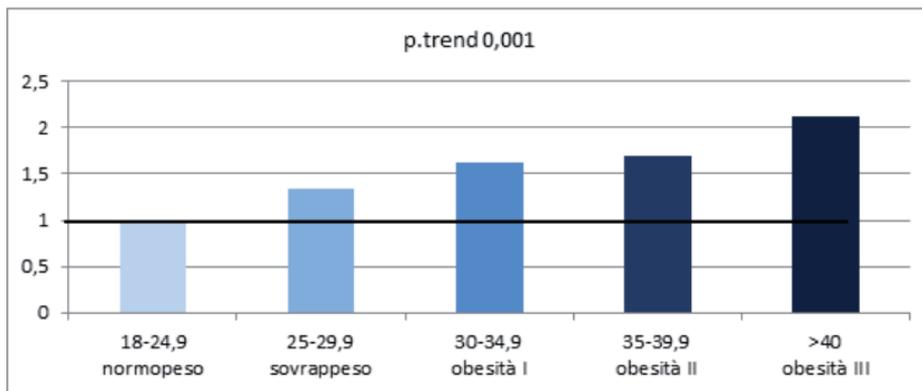
Il Fondo Mondiale per la Ricerca sul Cancro (WCRF) ha concluso nel 2007 un lavoro di revisione di tutti gli studi su stile di vita e tumori. Dei fattori analizzati, quello più solidamente associato a un maggior rischio di tumore è l'**obesità**: le persone obese si ammalano di più di tumori della **mammella (post-menopausa)**, dell'**intestino**, dell'**endometrio**, del **rene**, dell'**esofago**, del **pancreas** e della **cistifellea**.

L'**attività fisica** è emersa come **fattore di protezione convincente** per i tumori del colon e **probabile** per **mammella**, **endometrio** e altri tumori.

Questi risultati sono stati **confermati da numerosi studi successivi**, tra cui lo studio **EPIC** che segue prospetticamente oltre 500.000 persone reclutate in 10 paesi europei con abitudini alimentari molto diverse. Di grande importanza il fatto che un **adeguato stile di vita** emerge sempre più come **strumento di prevenzione delle recidive** che integra le terapie adiuvanti. Come tale è pubblicizzato dal progetto DIANA dell'Istituto Tumori di Milano e nell'ambito della Rete Oncologica del Piemonte e Valle d'Aosta (www.reteoncologica.it).

RISCHIO DI MORTE PER CANCRO MAMMARIO (CM) IN POSTMENOPAUSA IN FUNZIONE DELL'INDICE DI MASSA CORPOREA (BMI)

Cancer Prevention Study (USA): coorte di 495.977 donne, età media 57 anni, seguite per 16 anni (*Calle et al, N Engl J Med 2003*)



Per quanto riguarda specificatamente il cancro mammario (CM) in **postmenopausa**, il sovrappeso rappresenta sia un fattore di rischio sia un fattore prognostico sfavorevole. Rispetto alle donne **normopeso** infatti, il rischio di morte cresce progressivamente con l'aumento dell'Indice di Massa Corporea (BMI), sino a raddoppiare nelle donne con **forte obesità (classe III)** (Fig. 1, p. 4).

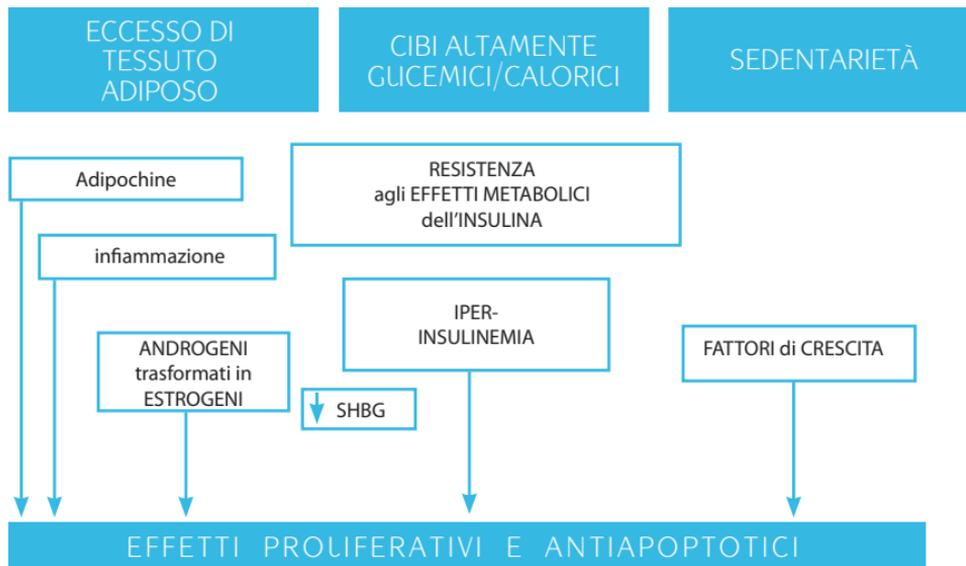
Di tutti casi di CM in **postmenopausa**, circa 1 su 5 in Europa e 1 su 4 negli USA è attribuibile al sovrappeso.

L'eccesso di tessuto adiposo aumenta il rischio di CM attraverso meccanismi d'azione sia metabolici sia ormonali. Mentre in **premenopausa** i fattori metabolici possono interferire con la funzione ovarica riducendo gli stimoli ormonali, in **postmenopausa** fattori metabolici e fattori ormonali si potenziano e si sommano determinando, nell'insieme, un maggior rischio di CM (Fig. 2, p. 6).

Le conseguenze sfavorevoli sono ancora più nette per il cancro dell'endometrio, particolarmente sensibile alla somma di fattori metabolici e ormonali.

2

MECCANISMI D'AZIONE



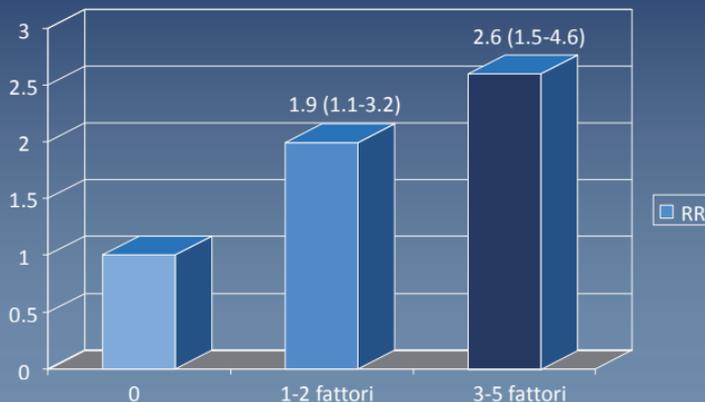
(Campagnoli et al, Ginecol Endocrinol 2013)

Il tessuto adiposo produce una serie di sostanze – acidi grassi liberi (FFA), interleuchina-6 (IL-6), “plasminogen activator inhibitor-1” (PAI-1), adiponectina, leptina, “tumor necrosis factor” (TNF) e altre – ognuna delle quali gioca un ruolo nella trasformazione neoplastica o nella progressione del cancro (*Giovannucci et al, CA Cancer J Clin, 2010*).

Inoltre l'adipe trasforma in **androgeni** i preandrogeni (DEA e DEAS) prodotti dal corticosurrene, e trasforma gli stessi, e il testosterone prodotto (anche in menopausa) dallo stroma ovarico, in **estrogeni**.

Molto importante: l'adipe, soprattutto quello addominale, tramite il flusso di FFA e le adipochine, interferisce sull'utilizzo del glucosio, determinando **resistenza all'insulina** e **iperinsulinemia**. L'eccesso di insulina, oltre a causare di per sé effetti proliferativi, diminuisce le proteine leganti, quali la Sex Hormone Binding Globulin (SHBG), aumentando androgeni e estrogeni liberi e anche l'attività del Fattore di Crescita Insulino-simile (IGF-I).

Rischio di cancro mammario in relazione al NUMERO DI FATTORI DI SINDROME METABOLICA



ORDET Project (postmenopausa).
(Agnoli et al, *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2010)

L'importanza dell'insulino-resistenza è documentata dal legame tra **sindrome metabolica (SM)** e rischio di **cancro mammario (CM)** (Fig. 3, p.8).

La SM è definita dalla presenza di tre o più dei seguenti **fattori di squilibrio metabolico**:

1. circonferenza vita ≥ 88 cm;
2. glicemia ≥ 100 mg/dl;
3. ipertensione arteriosa (massima ≥ 130 ; minima ≥ 85);
4. colesterolo HDL ≤ 50 mg/dl;
5. trigliceridi ≥ 150 mg/dl.

I risultati dello studio ORDET (FIG. 3, p.8) mostrano come il rischio di CM in post-menopausa aumenti significativamente con la presenza dei fattori di SM, in particolare l'obesità addominale, raggiungendo valori più che raddoppiati con la presenza di tre o più fattori.

La SM ed i fattori metabolici ad essa associati (alti livelli di insulina, C-peptide, proteina reattiva C, "HOMA index"; bassi livelli di adiponectina) sono anche significativamente associati ad un **maggior rischio di recidiva** (Pasanisi et al, Support Care Cancer 2010).

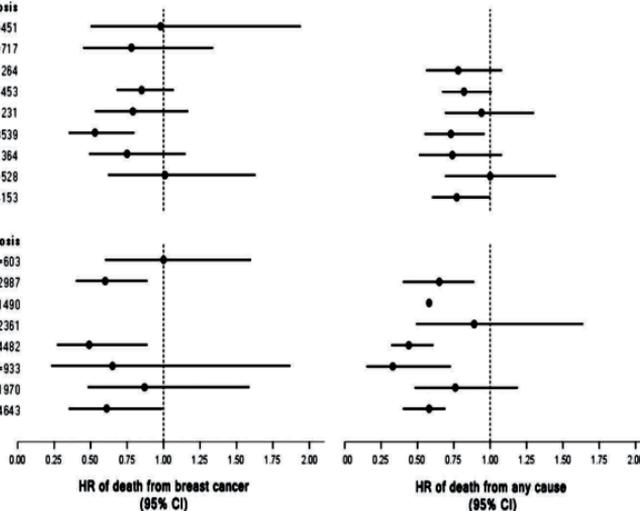
RISCHIO DI MORTE IN RELAZIONE ALL'ATTIVITÀ FISICA IN DONNE OPERATE DI CANCRO MAMMARIO: STUDI OSSERVAZIONALI

Physical activity undertaken before diagnosis

- Rohan, 1995 (23), Australia, n=451
 Enger, 2004 (29), United States, n=717
 Abrahamson, 2006 (24), United States, n=1264
 Dal Maso, 2008 (27), Italy, n=1453
 Friedenreich, 2009 (30), Canada, n=1231
 West-Wright, 2009 (38), United States, n=3539
 Emaus, 2010 (28), Norway, n=1364
 Hellmann, 2010 (31), Denmark, n=528
 Keegan, 2010 (36), Multinational, n=4153

Physical activity undertaken after diagnosis

- Borugian, 2004 (25), Canada, n=603
 Holmes, 2005 (33), United States, n=2987
 Pierce, 2007 (21), United States, n=1490
 Bertram, 2011 (22), United States, n=2361
 Holick, 2008 (32), United States, n=4482
 Irwin, 2008 (34), United States, n=933
 Sternfeld, 2009 (37), United States, n=1970
 Irwin, 2011 (35), United States, n=4643



(Ballard-Barbash et al, J Natl Cancer Inst 2012)

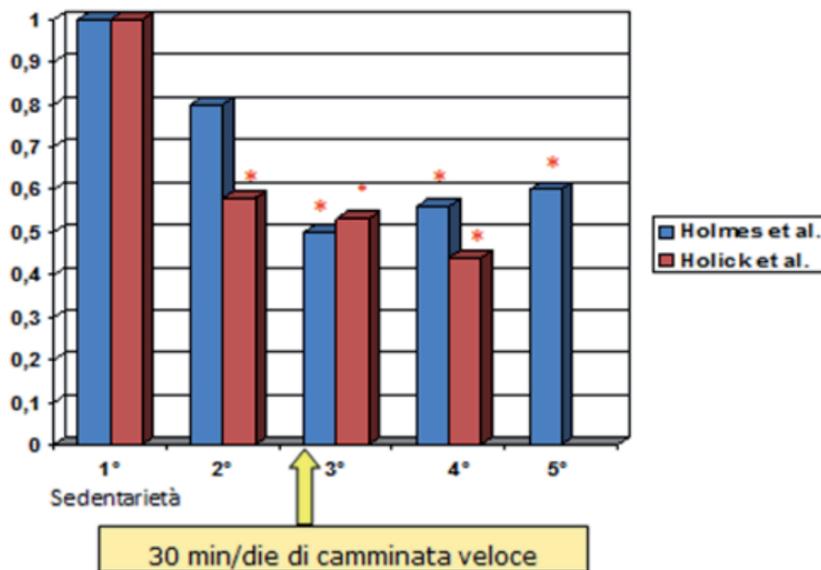
Nel volume WCRF 2007 sono stilate delle **Raccomandazioni** per la prevenzione dei tumori:

1. mantenersi normopeso;
2. **mantenersi fisicamente attivi tutti i giorni**;
3. limitare il consumo di alimenti ad alta densità calorica e **evitare il consumo di bevande zuccherate**;
4. alimentarsi prevalentemente con cibi di provenienza vegetale utilizzando cereali poco raffinati, verdure non amidacee, legumi e frutta;
5. limitare il consumo di carni rosse ed **evitare il consumo di carni conservate**;
6. limitare il consumo di bevande alcoliche.

La validità delle Raccomandazioni è confermata dagli studi pubblicati successivamente.

Di grande rilievo il fatto che numerosi studi indicano che una **regolare attività fisica** riduce non solo il **rischio di insorgenza** di cancro mammario (CM), ma anche il **rischio di recidive e la mortalità** in donne operate di CM (*Ballard-Barbash et al, J Natl Cancer Inst 2012*) (**Fig. 4, p.10**).

RISCHIO DI MORTE IN DONNE OPERATE DI CANCRO MAMMARIO IN RELAZIONE ALL'ENTITÀ DELL'ATTIVITÀ FISICA



(Holmes et al, JAMA 2005; Holick et al, Cancer Epidemiol Biom Prev 2008)

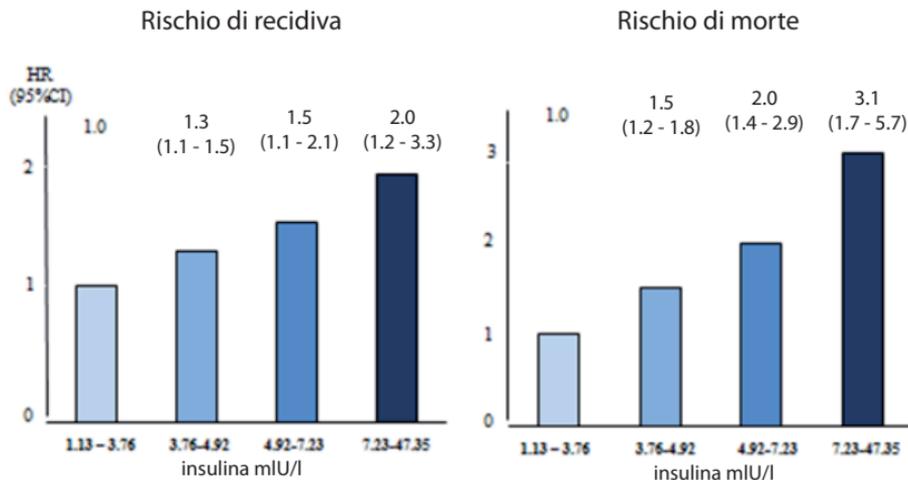
È importante rilevare che per il beneficio non è indispensabile un'attività molto impegnativa: **la maggior parte degli studi indica significativi risultati con un'attività moderata, ad es. 30'-40' al giorno di camminata a passo veloce.** Ad esempio, due ampi studi, sostanzialmente confermati da tutti gli altri, indicano che questa moderata ma regolare attività fisica è sufficiente per **dimezzare l'incidenza di recidive e la mortalità** in donne operate di cancro mammario (CM) rispetto a quelle rilevabili in donne operate ma sedentarie (Fig. 5, p.12).

Un'importante conseguenza dell'attività fisica è il **mantenimento di un regolare peso corporeo.** L'evitare l'eccesso di tessuto adiposo consente di minimizzare gli svariati fattori metabolici e ormonali che promuovono la crescita del CM.

Inoltre, indipendentemente dall'entità del tessuto adiposo, l'attività fisica determina una serie di modificazioni biologiche, tra le quali di rilievo è la **riduzione dei livelli di insulina.**

Per informazioni sull'attività fisica consultare www.stivi.net

RISCHIO DI RECIDIVA E DI MORTE IN DONNE OPERATE DI CANCRO MAMMARIO IN FUNZIONE DEI LIVELLI DI INSULINA



coorte prospettica: 512 donne non diabetiche, età media 50 anni, BMI medio 25.5 (Goodwin P et al, *J Clin Oncol* 2002)

Valori relativamente elevati di insulina sono associati a maggior rischio di recidiva e di morte nei 5-6 anni successivi alla diagnosi in donne operate per cancro mammario (CM) (Fig. 6, p.14).

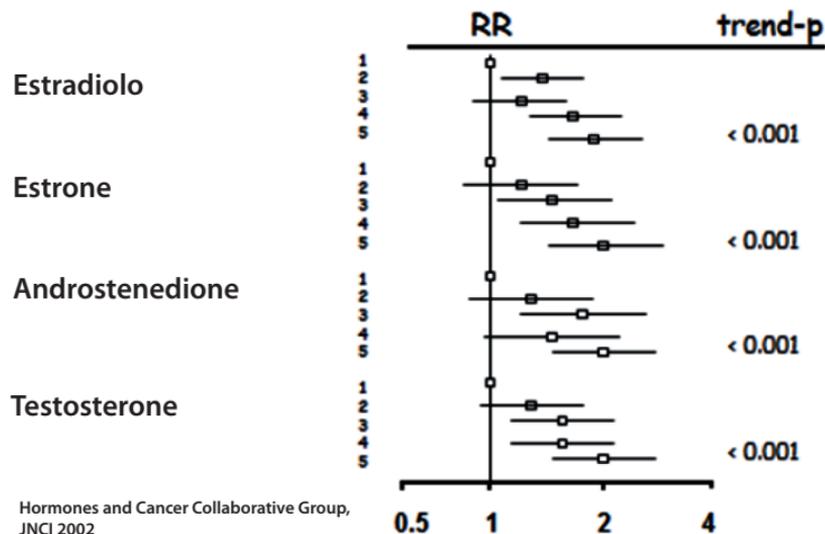
Non solo l'**iperinsulinemia** che caratterizza il diabete di tipo II e la sindrome metabolica, ma anche **valori ancora nel "range" di normalità** sono associati ad un maggior rischio di CM (rischio triplicato per valori > 12 mIU/l, *Kabat et al, Int J Cancer 2009*) e ad un maggior rischio di recidiva di CM (*Goodwin et al, J Clin Oncol 2002 & 2012*).

L'**insulina** (analogamente all'IGF-I) favorisce la promozione e la progressione delle cellule neoplastiche, stimolando la proliferazione, la protezione da fattori apoptotici, l'invasione e le metastasi (*Giovannucci et al, CA Cancer J Clin 2010*).

Inoltre, l'**eccesso di insulina** riduce la produzione epatica delle proteine leganti, determinando attivazione dell'IGF-I e degli androgeni/estrogeni, e stimola la produzione di androgeni, substrato per la conversione in estrogeni da parte delle "aromatasi" del tessuto adiposo.

LIVELLI DI INSULINA

RISCHIO CANCRO MAMMARIO IN FUNZIONE DEI LIVELLI DI ORMONI SESSUALI DOPO LA MENOPAUSA: META-ANALISI DI NOVE STUDI PROSPETTICI



Rispetto alle donne con bassi livelli (cui è attribuito, nella Fig. 7, p.16, un rischio pari a 1), le donne in menopausa con più elevati livelli di **androgeni** e di **estrogeni** hanno un maggior rischio di sviluppare un cancro mammario (CM), e anche un maggior rischio di recidive (*Campagnoli et al, Breast Cancer Res Treat 2013*). La relazione tra androgeni e estrogeni è forte in quanto dopo la menopausa l'unica fonte di estrogeni è la derivazione periferica dagli androgeni (l'estrone dall'androstenedione e l'estradiolo dal testosterone) per azione dell'"aromatasi". Il maggior rischio riguarda soprattutto i tumori **estrogeno-sensibili (ER+)**, anche se in molti casi **non estrogeno sensibili (ER-)**, soprattutto se **HER2+**, l'attivazione del recettore per gli androgeni potrebbe essere di stimolo per la crescita tumorale.

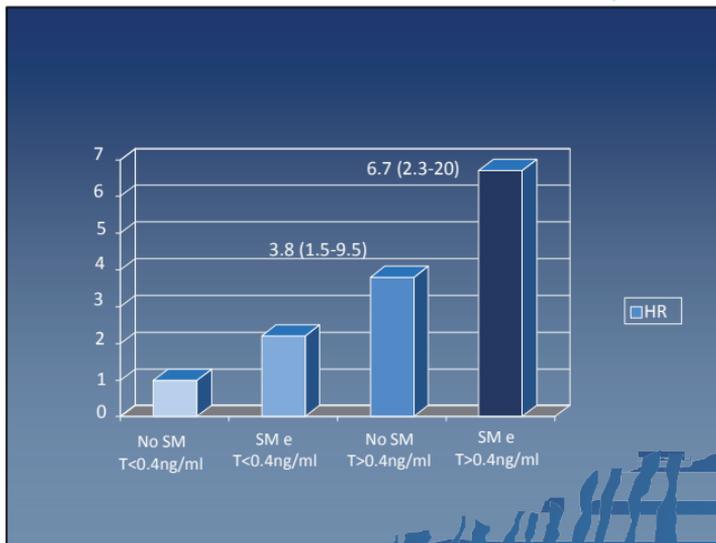
I **fattori metabolici influenzano nettamente il quadro ormonale perché:**

1. il **tessuto adiposo** aumenta la conversione dei pre-androgeni surrenalici in androgeni e quella degli androgeni in estrogeni;
2. l'**insulina**, anche in menopausa, stimola la produzione di testosterone da parte delle ovaie.



ORMONI

RISCHIO DI RECIDIVA DEL CANCRO MAMMARIO IN FUNZIONE DELLA PRESENZA DI SINDROME METABOLICA (SM) E DEL LIVELLO DI TESTOSTERONE (T) (sopra o sotto il valore mediano)



DIANA-2 (Pasanisi P. et al. Int J Cancer 2006)

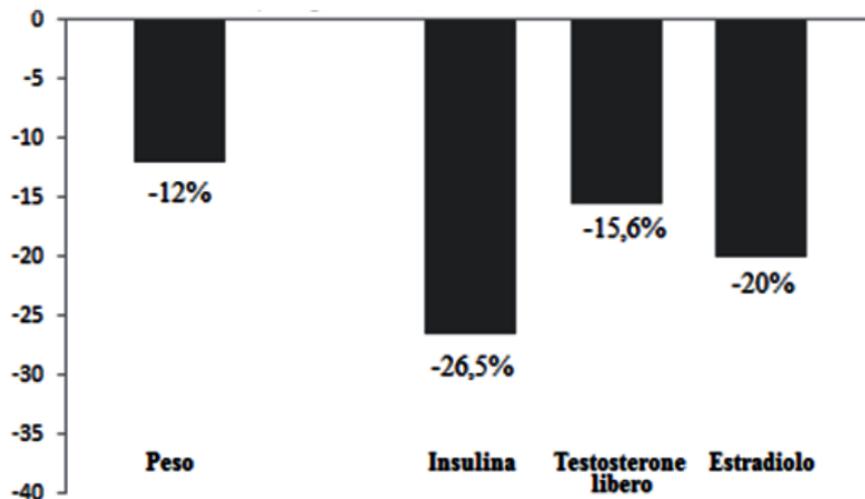
L'interazione tra fattori metabolici e ormonali in donne in postmenopausa è documentato dai risultati dello studio DIANA-2 (*Pasanisi et al, Int J Cancer 2006*): la presenza di **sindrome metabolica (SM)** senza ricadute sui livelli di **testosterone** aumenta moderatamente il rischio di recidive; quando invece la SM si abbina a valori relativamente elevati di testosterone, il rischio di recidive aumenta molto di più (**Fig. 8, p.18**).

Il **livello elevato di testosterone** ha un doppio significato: da un lato esprime l'entità delle ricadute biologiche della SM sul quadro ormonale; d'altro lato rappresenta di per sé un fattore di rischio, soprattutto in quanto il testosterone è il substrato per la conversione ad estradiolo da parte del tessuto adiposo.

Lo studio DIANA ha anche rilevato che un intervento alimentare basato sulla tradizione mediterranea e macrobiotica in donne operate di CM può ridurre i livelli di testosterone, suggerendo la possibilità di una **riduzione del rischio di recidiva** (*Berrino et al, Int J Cancer 2005*).

RIDUZIONE PERCENTUALE DEI FATTORI DI RISCHIO INDOTTA
DA DIETA + ESERCIZIO FISICO
donne in sovrappeso (BMI 31,0 \pm 4,3) non diabetiche

(Campbell. et al, J Clin Oncol. 2012)



Una modifica complessiva dello stile di vita (**dieta ipocalorica e esercizio fisico**) è in grado di determinare, oltre che la riduzione del peso, profonde modifiche dei fattori metabolici e ormonali che favoriscono la crescita tumorale (**Fig. 9, p.20**).

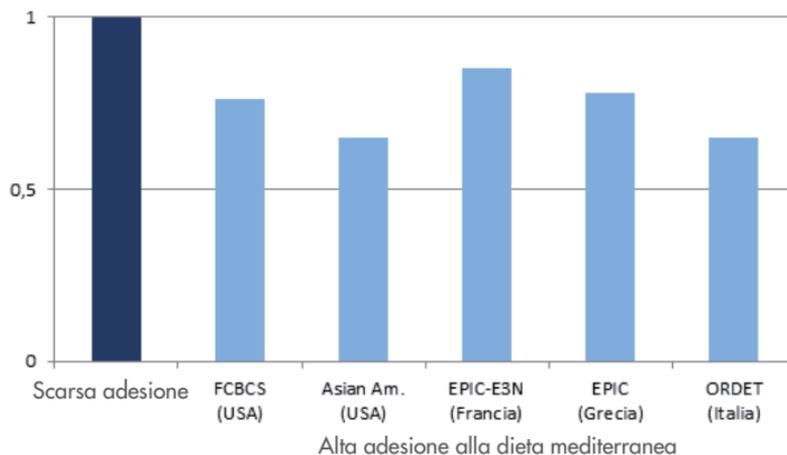
Vi contribuiscono sia la **riduzione del tessuto adiposo** (sede della trasformazione del testosterone in estradiolo) sia la **diminuzione dell'insulina** (cui sono attribuibili l'aumento della proteina legante SHBG e la riduzione della produzione di testosterone da parte dello stroma delle ovaie).

L'importanza della **diminuzione dell'insulina** è evidenziata da un nostro studio con l'impiego della metformina, farmaco che "mima" la restrizione calorica: in donne non diabetiche e non obese, e in assenza di sostanziali modificazioni del peso, si è rilevata, a fianco di una riduzione del 25% dell'insulina, una riduzione del 29% del testosterone libero e del 38% dell'estradiolo
(*Campagnoli et al, Clin Breast Cancer 2013*).

Recenti dati epidemiologici sottolineano l'effetto protettivo della dieta mediterranea (**Fig. 10, p.22**).

DIETA MEDITERRANEA E RIDUZIONE DEL RISCHIO DI CANCRO MAMMARIO

Rischio relativo associato all'adesione ad un "pattern" di dieta mediterranea (Murtaugh et al, Am J Clin Nutr 2008; Wu et al, idem 2009; Trichopoulos et al, idem 2010; Cottet et al, Am J Epidemiol 2009; Agnoli et al, in preparazione)



Rispetto alle donne con un "pattern" di dieta occidentale, le donne che aderiscono ad un "pattern" di **dieta mediterranea** presentano, indipendentemente dal peso corporeo, una riduzione del rischio di cancro mammario (CM). Quando l'adesione al "pattern" di dieta mediterranea si accompagna ad una restrizione calorica il beneficio risulta ancora maggiore: ad es. nello studio francese il rischio scende ulteriormente (da 0,85 a 0,75) (Fig. 10, p.22).

Alla tradizione mediterranea/macrobionica si rifà la strategia nutrizionale dei trial DIANA (Dieta e Androgeni) per la prevenzione del CM:

1. **ridurre le calorie** privilegiando alimenti sazianti (cereali non industrialmente raffinati, legumi e verdure);
2. **ridurre i cibi ad alto indice glicemico/insulinemico** (zucchero, farine raffinate, patate, riso brillato) e consumare cereali in chicco integrali, ma anche pasta di grano duro;
3. **ridurre le fonti di grassi saturi** (carni rosse, salumi, latticini);
4. **ridurre le proteine**, in particolare quelle di origine animale (eccetto il pesce);
5. **praticare quotidianamente attività fisica** (almeno 30 min/die).

Per ulteriori informazioni sull'alimentazione consultare www.istitutotumori.mi.it/istituto/cittadino/cascinaRosa.asp e www.stivi.net.



28

NOVEMBRE 2013

Aula A. M. Dogliotti, Ospedale Molinette - Torino

Corso di formazione

STILI DI VITA PER CONTRASTARE IL CANCRO MAMMARIO

Responsabili: Grace Rabacchi e Carlo Campagnoli | Ospedale Ostetrico Ginecologico Sant'Anna
AO Città della Salute e della Scienza di Torino

Moderatori e Relatori: C. Abbà, F. Berrino, O. Bertetto, G. Bussolati, C. Campagnoli, I. Castellano,
S. Danese, C. De Sanctis, M. Donadio, C. Finocchiaro, L. Giordano, M. P. Mano, G. Massazza,
M. Mistrangelo, I. Pasanisi, A. Pezzana, G. Rabacchi

Programma: consultare www.cittadellasalute.to.it; www.reteoncologica.it

Con il patrocinio di:

FIMMG, OMCEO di Torino, Regione Piemonte, Scuola di Medicina dell'Università di Torino, SIMG

Accesso libero e gratuito fino ad esaurimento posti
Crediti ECM: per tutte le professioni sanitarie

Per informazioni e iscrizioni
Segreteria Organizzativa | SGI - Simona Arpellino
011. 359908- s.arpellino@sgi.to.it