



## **Rischio attribuibile per tumore mammario associato a fattori di stile di vita in donne mediterranee in post-menopausa: lo studio EPIC Italia.**

Benedetta Bendinelli<sup>1</sup>, Melania Assedi<sup>1</sup>, Daniela Occhini<sup>1</sup>, Sabina Sieri<sup>2</sup>, Claudia Agnoli<sup>2</sup>, Carlotta Sacerdote<sup>3</sup>, Fulvio Ricceri<sup>3</sup>, Amalia Mattiello<sup>4</sup>, Salvatore Panico<sup>4</sup>, Rosario Tumino<sup>5</sup>, Graziella Frasca<sup>5</sup>, Giovanna Masala<sup>1</sup>.

1. SC Epidemiologia Molecolare e Nutrizionale, Istituto per lo Studio e la Prevenzione Oncologica (ISPO), Firenze, Italia.
2. SC Epidemiologia e Prevenzione, Dipartimento di Medicina Predittiva e per la Prevenzione, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milan, Italia.
3. Unit of Cancer Epidemiology, Citta' della Salute e della Scienza Hospital-University of Turin and Center for Cancer Prevention (CPO), Torino, Italia.
4. Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Università Federico II Napoli, Napoli, Italia.
5. Registro Tumori Azienda Sanitaria Provinciale, Ragusa, Italia.

***Alimentazione e Salute nell'era della globalizzazione***  
**XXXIX Congresso Annuale Associazione Italiana Epidemiologia**  
***Milano, 27-30 ottobre 2015***

Alcuni dei più importanti fattori che modulano il rischio di tumore al seno sono non modificabili. Tuttavia la ricerca epidemiologica ha permesso di identificare una serie di fattori legati allo stile di vita e quindi potenzialmente modificabili aprendo il campo a possibili interventi di prevenzione primaria.

World Cancer Research Fund		American Institute for Cancer Research		<b>Breast Cancer 2010 Report</b>		
FOOD, NUTRITION, PHYSICAL ACTIVITY AND BREAST CANCER (PREMENOPAUSE) 2010			FOOD, NUTRITION, PHYSICAL ACTIVITY AND BREAST CANCER (POSTMENOPAUSE) 2010			
	DECREASES RISK	INCREASES RISK		DECREASES RISK	INCREASES RISK	
<b>Convincing</b>	Lactation	Alcoholic drinks	<b>Convincing</b>	Lactation	Alcoholic drinks Body fatness Adult attained height <sup>1</sup>	
<b>Probable</b>	Body fatness	Adult attained height <sup>1</sup> Greater birth weight	<b>Probable</b>	Physical activity <sup>2</sup>	Abdominal fatness Adult weight gain	
<b>Limited - suggestive</b>	Physical activity <sup>2</sup>		<b>Limited - suggestive</b>		Total fat	
<b>Limited - no conclusion</b>	Dietary fibre; vegetables and fruits; soya and soya products; meat; fish; milk and dairy products; total fat; folate; vitamin D; calcium; glycaemic index; dietary patterns; adult weight gain; abdominal fatness		<b>Limited - no conclusion</b>	Dietary fibre; vegetables and fruits; soya and soya products; meat; fish; milk and dairy products; folate; vitamin D; calcium; selenium; glycaemic index; dietary patterns; birth weight; energy intake		
<b>Substantial effect on risk unlikely</b>	None identified		<b>Substantial effect on risk unlikely</b>	None identified		

([http://www.dietandcancerreport.org/expert\\_report/index.php](http://www.dietandcancerreport.org/expert_report/index.php))

## **Fruit and vegetables consumption and breast cancer risk: the EPIC Italy study**

Breast Cancer Res Treat (2012) 132:1127–1136

**Giovanna Masala · Melania Assedi · Benedetta Bendinelli · Ilaria Ermini ·  
Sabina Sieri · Sara Grioni · Carlotta Sacerdote · Fulvio Ricceri · Salvatore Panico ·  
Amalia Mattiello · Rosario Tumino · Maria Concetta Giurdanella ·  
Franco Berrino · Calogero Saieva · Domenico Palli**

## **Dietary fiber intake and risk of hormonal receptor–defined breast cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition study<sup>1–3</sup>**

*Am J Clin Nutr* 2013;97:344–53

*Pietro Ferrari, Sabina Rinaldi, Mazda Jenab, Annetkatrin Lukanova, Anja Olsen, Anne Tjønneland, Kim Overvad, Françoise Clavel-Chapelon, Guy Fagherazzi, Marina Touillaud, Rudolf Kaaks, Anne von Rüsten, Heiner Boeing, Antonia Trichopoulou, Pagona Lagiou, Vassiliki Benetou, Sara Grioni, Salvatore Panico, Giovanna Masala, Rosario Tumino, Silvia Polidoro, Marije F Bakker, Carla H van Gils, Martine M Ros, H Bas Bueno-de-Mesquita, Sanda Krum-Hansen, Dagrun Engeset, Guri Skeie, Amiano Pilar, Maria-José Sánchez, Genevieve Buckland, Eva Ardanaz, Dolores Chirlaque, Laudina Rodriguez, Ruth Travis, Tim Key, Kay-Tee Khaw, Nicholas J Wareham, Malin Sund, Per Lenner, Nadia Slimani, Teresa Norat, Dagfinn Aune, Elio Riboli, and Isabelle Romieu*

## **Active and passive cigarette smoking and breast cancer risk: Results from the EPIC cohort**

*Int. J. Cancer*: 134, 1871–1888 (2014) © 2013 UICC

Laure Dossus<sup>1,2</sup>, Marie-Christine Boutron-Ruault<sup>1,2</sup>, Rudolf Kaaks<sup>3</sup>, Inger T. Gram<sup>4,5</sup>, Alice Vilier<sup>1,2</sup>, Béatrice Fervers<sup>6</sup>, Jonas Manjer<sup>7</sup>, Anne Tjønneland<sup>8</sup>, Anja Olsen<sup>8</sup>, Kim Overvad<sup>9</sup>, Jenny Chang-Claude<sup>3</sup>, Heiner Boeing<sup>10</sup>, Annika Steffen<sup>10</sup>, Antonia Trichopoulou<sup>11,12</sup>, Pagona Lagiou<sup>11,13,14</sup>, Maria Sarantopoulou<sup>11,12</sup>, Domenico Palli<sup>15</sup>, Franco Berrino<sup>16</sup>, Rosario Tumino<sup>17</sup>, Paolo Vineis<sup>18,19</sup>, Amalia Mattiello<sup>20</sup>, H. Bas Bueno-de-Mesquita<sup>21,22</sup>, Franzel J.B. van Duijnhoven<sup>21,23</sup>, Marieke F. Bakker<sup>24</sup>, Petra HM Peeters<sup>24,25</sup>, Elisabete Weiderpass<sup>4,26,27,28</sup>, Eivind Bjerkaas<sup>4</sup>, Tonje Braaten<sup>4</sup>, Virginia Menéndez<sup>29</sup>, Antonio Agudo<sup>30</sup>, Maria-Jose Sanchez<sup>31,32</sup>, Pilar Amiano<sup>32,33</sup>, Maria-Jose Tormo<sup>32,34</sup>, Aurelio Barricarte<sup>32,35</sup>, Salma Butt<sup>36</sup>, Kay-Tee Khaw<sup>37</sup>, Nicholas Wareham<sup>38</sup>, Tim J. Key<sup>39</sup>, Ruth C. Travis<sup>39</sup>, Sabina Rinaldi<sup>40</sup>, Valerie McCormack<sup>41</sup>, Isabelle Romieu<sup>40</sup>, David G. Cox<sup>42</sup>, Teresa Norat<sup>42</sup>, Elio Riboli<sup>42</sup> and Françoise Clavel-Chapelon<sup>1,2</sup>

# Obiettivi:

- 1) Valutazione, in donne in post-menopausa, della associazione tra rischio di tumore al seno ed una serie di fattori legati allo stile di vita già noti e ipotizzati.
- 2) Valutazione del rischio attribuibile ovvero della percentuale di casi di tumore al seno attribuibili alla esposizione ai fattori di stile di vita modificabili sia singolarmente che in combinazione tra loro.

Tali valutazioni sono state effettuate nelle donne in post-menopausa partecipanti alla sezione italiana dello studio prospettico europeo EPIC.





# Soggetti inclusi nello studio

➤ **15.010 donne in post-menopausa**

(esclusione per tumore al seno al baseline, informazioni incomplete per dieta e stile di vita, primo e ultimo percentile del rapporto EI/ER)

➤ **Follow up:**

Mediana 11,56 anni; 166.242 anni-persona

(follow up al 31/12/2006 per Varese, Firenze, Napoli e Ragusa ed al 31/12/2008 per Torino)

➤ **Casi:**

538 tumori mammari incidenti (489 invasivi e 49 *in situ*)

## Obiettivo 1:

Modello di Cox (asse temporale età) per la stima del rischio di tumore al seno associato alla esposizione ai principali fattori di rischio modificabili:

attività fisica, consumo di alcol, abitudine al fumo, indice di massa corporea.

- (a) Modello stratificato per centro.
- (b) Modello stratificato per centro e aggiustato per peso corporeo, altezza corporea, livello educativo, numero di figli, età al menarca, intake calorico giornaliero, uso di terapia ormonale sostitutiva.

# Livello di attività fisica

Sezione ad hoc del questionario EPIC Stile vita \*

- **Attività fisica al lavoro:** lavoro sedentario, in piedi, manuale, manuale pesante
- **Attività nel tempo libero** (MET-ore/settimana):
  - **per la cura della casa** (lavori domestici, bricolage, giardinaggio/orto, scale)
  - **nel tempo libero** (cammino, bicicletta, sport)

**L'attività fisica extralavorativa viene pesata moltiplicando le ore settimanali per gli equivalenti metabolici (MET) delle diverse attività**

*(Ainsworth et al. Med Sci Sports Exerc 2000)*

## Indice di attività fisica totale

Occupational Activity (PA WORK)	Recreational and Household Activity (MET-hours/week) (PA METS_QRT)			
	Low	Medium	High	Very High
Sedentary	Inactive	Inactive	Moderately inactive	Moderately active
Standing	Moderately inactive	Moderately inactive	Moderately active	Active
Manual	Moderately active	Moderately active	Active	Active
Heavy manual	Moderately active	Moderately active	Active	Active
Unemployed	Moderately inactive	Moderately inactive	Moderately active	Moderately active
Unknown/Missing	Inactive	Moderately inactive	Moderately inactive	Moderately active

\* Validato con uno studio ad hoc condotto in più centri EPIC nell'ambito del progetto europeo InterAct (Interact Consortium, Eur J Epidemiol 2012)

	Numero di casi	HR (95%CI) (a)	HR (95%CI) (b)
--	----------------	----------------	----------------

### Indice di attività fisica totale

Inattive	36	1,00	1,00
Moderatamente inattive	111	1,01 (0,767-1,35)	1.01 (0,75-1,37)
Moderatamente attive	361	0,83 (0,63-1,10)	0,84 (0,62-1,13)
Attive	30	0,55 (0,31-0,99)	0,57 (0,32-1.03)
p trend		<b>0,01</b>	<b>0,02</b>

### Attività fisica al lavoro

Lavoro sedentario	88	1,00	1,00
Lavoro in piedi	36	0,68 (0,46-1,00)	0,69 (0,47-1.03)
Lavoro manuale o manuale pesante	18	0,57 (0,34-0,95)	0,59 (0,35-0,99)
p trend		<b>0,01</b>	<b>0,02</b>
Lavoro non retribuito	392	0,91 (0,71-1,15)	0,91 (0,71-1,18)

### Attività fisica nel tempo libero (MET-ore/sett.)

< 73,9	125	1,00	1,00
73,9-107,6	122	0,80 (0,62-1,04)	0,80 (0,62-1,04)
107,6-151,1	156	0,86 (0,68-1,09)	0,86 (0,67-1,10)
>151,1	135	0,65 (0,50-0,83)	0,66 (0,51-0,85)
p trend		<b>0,002</b>	<b>0,004</b>



... continua

	<b>Numero di casi</b>	<b>HR (95%CI) (a)</b>	<b>HR (95%CI) (b)</b>
--	-----------------------	-----------------------	-----------------------

### **Consumo di alcol**

Non bevitrici	114	1,25 (1,00-1,57)	1,25 (0,99-1,57)
Bevitrici ≤ 10 g/die	213	1,00	1,00
Bevitrici > 10 g/die	211	<b>1,27 (1,05-1,54)</b>	<b>1,29 (1,07-1,57)</b>

### **Abitudine al fumo**

Non fumatrici	346	1,00	1,00
Ex fumatrici	94	0,98 (0,78-1,23)	0,93 (0,74-1,18)
Fumatrici	98	1,18 (0,94-1,48)	1,21 (0,96-1,53)

### **Indice di massa corporea**

Normopeso	195	1,00	1,00
Sovrappeso	236	1,20 (1,00-1,45)	<b>1,22 (1,00-1,48)</b>
Obese	106	<b>1,31 (1,03-1,66)</b>	<b>1,36 (1,06-1,74)</b>

## Obiettivo 2:

- Modello di Cox (asse temporale età) per la stima del rischio di tumore al seno associato a **specifici livelli di esposizione** ai principali fattori di rischio modificabili.

Modello aggiustato per età all'arruolamento, livello educativo, numero di figli, età al menarca, intake calorico, uso di terapia ormonale sostitutiva.

- **Stima aggiustata del rischio attribuibile di popolazione**

### Partial PAR ( $PAR_p$ ):

Percentuali aggiustate di casi di tumore al seno attribuibili alla esposizione ai fattori di rischio.

$$PAR_p = 1 - \frac{\sum_{t=1}^T p_{.t} RR_{2t}}{\sum_{s=1}^S \sum_{t=1}^T p_{st} RR_{1s} RR_{2t}}$$

p = prevalenza della esposizione nella popolazione

s = numero degli strati del fattore di esposizione

t = strati della combinazione dei fattori di aggiustamento considerata

RR = rischio relativo

Livelli di esposizione	Prevalenza (%)	HR (95%CI)	PAR <sub>p</sub>
------------------------	----------------	------------	------------------

### Attività fisica extralavorativa

≥ 151,0 MET-ore/sett.	25,1	1,00	
< 151.0 MET-ore/sett.	74,9	1,33 (1,09-1,62)	0,19 (0,07 – 0,31)

### Indice di massa corporea

< 25 kg/m <sup>2</sup>	40,4	1,00	
≥ 25 kg/m <sup>2</sup>	59,6	1,27 (1,06-1,53)	0,14 (0,03 – 0,24)

Corrispondenti a circa

60 minuti di attività ricreativa moderata e

3.5 ore di attività per la cura della casa (2%)

in conto anche di:

- basso consumo di verdura
- abitudine al fumo
- consumo di alcol

**PAR<sub>p</sub> cumulativo = 43% (5% –70%)**

## Conclusioni:

- ✓ In una coorte di donne mediterranee in post-menopausa sono emersi una associazione inversa tra il rischio di tumore al seno e livelli crescenti di attività fisica totale ed un aumento del rischio nelle donne sovrappeso/obese e nelle bevitrici di più di 10 g/die di alcol.
- ✓ Nella stessa popolazione il 30% dei casi di tumore al seno era attribuibile a bassi livelli di attività fisica nel tempo libero, sovrappeso od obesità. Considerando anche altre esposizioni relative allo stile di vita (basso consumo di verdure, consumo di alcol e fumo di sigaretta) si raggiungeva un rischio attribuibile cumulativo del 43%.
- ✓ Possibile ipotizzare campagne di prevenzione primaria volte a ridurre il rischio di tumore al seno in post-menopausa attraverso la modifica degli stili di vita.

*Grazie*  
*per la vostra attenzione!*

#### Dichiarazione dei conflitti di interesse

La sottoscritta Bendinelli Benedetta, in qualità di relatrice nell'ambito del XXXIX Congresso della Associazione Italiana di Epidemiologia "Alimentazione e salute nell'era della globalizzazione", dichiara di non avere alcun conflitto di interesse riguardo ai temi trattati durante l'evento.