

SENATO DELLA REPUBBLICA

————— XIV LEGISLATURA —————

12^a COMMISSIONE PERMANENTE

(Igiene e sanità)

INDAGINE CONOSCITIVA
SULLE INIZIATIVE DI PREVENZIONE DEL
TABAGISMO E DEL TUMORE AL SENO IN ITALIA

10° Resoconto stenografico

SEDUTA DI MERCOLEDÌ 16 FEBBRAIO 2005

Presidenza del vice presidente MASCIONI

INDICE**Audizione di persone esperte su tematiche attinenti alla materia in esame**

PRESIDENTE	Pag. 3, 13	* CATALIOTTI	Pag. 3, 13
SALZANO (UDC)	12, 13	* COLACURCI	5, 13
		* MUTI	7, 12

Sigle dei Gruppi parlamentari: Alleanza Nazionale: AN; Democratici di Sinistra-l'Ulivo: DS-U; Forza Italia: FI; Lega Padana: LP; Margherita-DL-l'Ulivo: Mar-DL-U; Per le Autonomie: Aut; Unione Democratica e di Centro: UDC; Verdi-l'Unione: Verdi-Un; Misto: Misto; Misto-Comunisti Italiani: Misto-Com; Misto-Italia dei Valori: Misto-IdV; Misto-La Casa delle Libertà: Misto-CdL; Misto-Lega per l'Autonomia lombarda: Misto-LAL; Misto-Libertà e giustizia per l'Ulivo: Misto-LGU; Misto-MSI-Fiamma Tricolore: Misto-MSI-Fiamma; Misto-Nuovo PSI: Misto-NPSI; Misto-Partito Repubblicano Italiano: Misto-PRI; Misto-Rifondazione Comunista: Misto-RC; Misto-Socialisti democratici Italiani-SDI: Misto-SDI; Misto Popolari-Udeur: Misto-Pop-Udeur.

Intervengono il professor Luigi Cataliotti, professore ordinario di chirurgia presso l'Università di Firenze, nonché presidente della Società europea di mastologia, il professor Nicola Colacurci, professore ordinario di ginecologia ed ostetricia alla II Università di Napoli nonché segretario generale della Società italiana di ginecologia ed ostetricia e la professoressa Paola Muti, direttore del Dipartimento di epidemiologia dei tumori dell'Istituto nazionale tumori «Regina Elena» di Roma nonché professore ordinario all'Università di Buffalo.

I lavori hanno inizio alle ore 14,05.

PROCEDURE INFORMATIVE

Audizione di persone esperte su tematiche attinenti alla materia in esame

PRESIDENTE. L'ordine del giorno reca il seguito dell'indagine conoscitiva sulle iniziative di prevenzione del tabagismo e del tumore al seno in Italia, sospesa nella seduta di mercoledì 2 febbraio.

È oggi prevista l'audizione del professor Luigi Cataliotti, professore ordinario di chirurgia presso l'Università di Firenze, nonché presidente della Società europea di mastologia, del professor Nicola Colacurci, professore ordinario di ginecologia ed ostetricia alla II Università di Napoli nonché segretario generale della Società italiana di ginecologia ed ostetricia e della professoressa Paola Muti, direttore del Dipartimento di epidemiologia dei tumori dell'Istituto nazionale tumori «Regina Elena» di Roma nonché professore ordinario all'Università di Buffalo.

Ringrazio i nostri ospiti per la loro partecipazione alla seduta odierna e cedo subito la parola al professor Cataliotti.

* *CATALIOTTI*. Signor Presidente, ringrazio la Commissione per l'invito.

Faccio il chirurgo e sono consulente presso il Centro per lo studio e la prevenzione oncologica di Firenze (che ha avviato lo *screening* per il cancro alla mammella nel 1970, primo in Europa e secondo nel mondo) nonché docente universitario. Da trent'anni mi occupo di mammella e dei problemi alla stessa connessi. Il mio campo è la prevenzione secondaria, vale a dire diagnosi precoce e terapia. Conosco abbastanza bene la realtà europea perché sono presidente della Società europea di mastologia da sette anni e sono nel comitato direttivo dell'European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), che si occupa di ricerca sul cancro nel continente.

Quando si parla di tumori della mammella si devono tenere presenti tre aspetti principali: la prevenzione primaria; la prevenzione secondaria; la terapia. Quanto alla prevenzione primaria, la mammella non offre grandi spunti, anche se l'epidemiologia ha fatto moltissimo, soprattutto recentemente. Quanto alla prevenzione secondaria, molto si è fatto e molto è ancora da fare. Quando ho iniziato la mia attività nel 1974, operavo l'8 per cento dei tumori di dimensioni fino a due centimetri, cosiddetti T1; oggi questa percentuale ha superato il 70 per cento. Il tumore della mammella di oggi è diverso da quello di trent'anni fa. Malgrado ciò, lo *screening* è nazionale solo in otto Paesi europei e l'Italia non è tra questi, anche se sono operativi circa 80 programmi nelle diverse Regioni. La Toscana, ad esempio, è interamente coperta.

Come immagino già sappiate, in Italia il 58 per cento della popolazione femminile nella fascia tra i 50 e i 60 anni si sottopone a uno *screening*. La distribuzione di tale attività è però abbastanza irregolare: nel Nord dell'Italia si raggiunge il 78 per cento, nel Centro il 75 per cento e nel Sud e nelle isole il 10 per cento. Vi è ancora moltissimo da fare in tal senso, atteso che lo *screening* – come è dimostrato – riduce del 30 per cento, quindi significativamente, la mortalità per tumore della mammella.

Quanto all'aspetto terapeutico, la terapia del cancro della mammella vede l'Italia in buona posizione per tutto ciò che è stato realizzato in questo campo. Dal punto di vista chirurgico la terapia è sempre più rispettosa dell'integrità fisica della paziente ed è più personalizzata rispetto al passato.

In Europa, come nel nostro Paese, è rivolta molta attenzione allo *screening*. Ciò è stato confermato anche dal Parlamento europeo nella Risoluzione del maggio 2003, secondo la quale uno *screening* diffuso dovrebbe essere ormai appannaggio di tutti i Paesi. Il secondo punto della Risoluzione, ripreso anche dal nostro Parlamento, prevede la necessità assoluta di trattare le pazienti con tumore della mammella in unità multidisciplinari, nelle quali siano presenti tutte le competenze che possono seguire il percorso dalla diagnosi al *follow up*. Nella Risoluzione si fa preciso riferimento alla Società europea di mastologia, da me presieduta, il cui programma vi illustrerò a breve.

Grande attenzione è rivolta al controllo di qualità in tutto il lungo percorso e all'accreditamento di ciò che deve essere fatto. Nel 1998 abbiamo organizzato a Firenze una prima riunione che ha messo insieme la European Society of Mastology (EuSoMa), l'EORTC, quindi il mondo della ricerca, ed Europa Donna, vale a dire il mondo delle donne che da quel momento sono entrate a far parte a pieno diritto del mondo scientifico. Queste tre organizzazioni si sono divise il compito di affrontare questo enorme problema in Europa.

Ad Europa Donna è stato affidato il compito di diffondere il messaggio proveniente dal mondo scientifico e di aiutarci, con un'azione di *lobbying* presso le autorità sanitarie di tutti i Paesi.

Ad EORTC è stato chiesto di sviluppare sempre più la ricerca sul cancro della mammella, che storicamente ha costituito l'apri strada per tante ricerche; i *trials* clinici controllati sono nati con il cancro della mammella, poi hanno fatto seguito gli altri organi.

Ad EuSoMa è toccato l'impegnativo compito di definire i requisiti minimi per la costituzione di una *breast unit*, vale a dire di un centro dedicato. Abbiamo scritto e pubblicato queste linee guida quattro anni fa sull'European Journal of Cancer, importante rivista europea che si occupa di cancro. Una volta stabiliti i requisiti minimi di questi contenitori, abbiamo pensato di fornire contemporaneamente le linee guida o comunque suggerimenti comportamentali per i vari settori: la diagnosi; la terapia e tutti gli altri comparti legati alla cura della malattia.

Siamo in procinto di pubblicare il *training* che ciascun operatore, nelle varie discipline, deve seguire per entrare a far parte di questo *team* multidisciplinare, con peso equivalente a qualsiasi livello e qualsiasi ruolo esso ricopra. Tutti questi aspetti, dalle *Breast Unit*, ai protocolli, al *training*, confluiscono nel controllo di qualità. In tal senso, abbiamo creato un sistema di controllo di qualità che permette di verificare che tutto sia realizzato nel rispetto degli indicatori di qualità. Ciò ha determinato la necessità di procedere ad un accreditamento dei centri multidisciplinari che si occupano di questo argomento.

La European Society of Mastology (EuSoMa) offre un accreditamento volontario in quanto non esiste alcuna normativa che assegni ad essa un tale compito. Tuttavia molti centri, soprattutto tedeschi ma anche di altre nazioni, fanno richiesta di accreditamento. Quest'ultimo prevede una *site visit*, consistente in una visita al centro per verificare la sua rispondenza a tutti i requisiti richiesti, al termine della quale il centro può eventualmente ottenere un accreditamento iniziale, che verrà confermato dopo circa cinque anni, una volta raccolti ed esaminati tutti i dati.

Trovo significativo che la strada compiuta a livello europeo sia partita proprio dal nostro Paese e da un italiano. EuSoMa, infatti, è stata creata da Umberto Veronesi; successivamente l'ho ereditata io; mi preme però precisare che il comitato esecutivo è costituito da colleghi provenienti da tutti i Paesi europei. La strada da noi suggerita è quella di creare centri multidisciplinari, nei quali persone competenti e preparate sono chiamate a svolgere il loro lavoro secondo protocolli ben precisi, così da raggiungere l'obiettivo del Parlamento europeo di ridurre quanto prima la differenza di mortalità esistente tra i diversi Paesi europei. Attualmente vi è una differenza di mortalità pari al 21 per cento in termini di sopravvivenza a cinque anni. L'obiettivo è ridurre tale differenza almeno del 6 per cento nei prossimi anni.

COLACURCI. Sono Nicola Colacurci, professore ordinario di ginecologia presso la II Università di Napoli e segretario della Società italiana di ginecologia. Sono venuto in sostituzione del presidente che non ha potuto garantire la sua presenza. Ci sentiamo onorati per essere stati invitati in questa sede allo scopo di offrire, come Società italiana di ginecologia,

la prospettiva ginecologica nell'analisi di due problematiche che ci vedono estremamente interessati: il tabagismo e il tumore alla mammella.

Il nostro interesse per il problema fumo nasce dal fatto che esso ha implicazioni di natura ginecologica estremamente importanti dal punto di vista ostetrico. È noto a tutti quanto possa essere dannoso il fumo per la donna in gravidanza, soprattutto dal punto di vista del fumo attivo. Per la donna fumatrice esiste, infatti, un rischio molto più alto di aborti, di mortalità *pre-natale*, di malformazioni e di bambini nati prematuri o a basso peso. Una serie di patologie ostetriche ha nelle donne fumatrici un'incidenza maggiore rispetto alle non fumatrici. Anche il fumo materno passivo – vale a dire la donna che non fuma ma vive in un ambiente di fumatori – comporta notevoli rischi, come il decremento del peso del figlio alla nascita, un maggiore rischio di aborto spontaneo nel primo trimestre, una maggiore incidenza di asma nel bambino e una ridotta risposta ai *test* psicologici. Siamo in presenza di problematiche estremamente importanti, atteso che sia la nicotina che il monossido di carbonio possono determinare effetti dannosi sulla gestione della gravidanza.

Ci preme poi sottolineare il rapporto tra fumo e tumori della sfera genitale. L'unico tumore che non risente in maniera negativa del fumo è quello dell'endometrio, cioè dello strato interno dell'utero, per il quale non si riscontrano differenze significative tra fumatrici e non fumatrici. Tuttavia, se in presenza di terapie ormonali, siano esse sostitutive o contraccettive, il rischio nelle donne fumatrici diventa molto più elevato rispetto alle altre. Dunque, l'associazione tra fumo e terapia ormonale rappresenta un ulteriore fattore di rischio.

In base a uno studio recentissimo è emerso che l'incidenza del cancro ovarico è significativamente maggiore nelle donne fumatrici, con un rischio relativo pari a 1,22, che cresce in rapporto agli anni di fumo e al numero di sigarette fumate nell'arco di una giornata. Questo discorso vale ovviamente anche per il tumore della mammella, sul quale però non mi soffermo essendo stati ampiamente informati al riguardo.

La problematica legata al rapporto fra terapie ormonali e incidenza di determinate patologie riguarda ovviamente i medici che prescrivono le terapie ormonali. L'associazione di terapia ormonale e fumo, ad esempio, determina in maniera significativa il rischio infarto. La principale terapia ormonale somministrata dai medici alle donne in età riproduttiva è la pillola contraccettiva. Nella valutazione dei costi-benefici si pongono, da una parte, gli svantaggi della terapia ormonale, dall'altra, la sicurezza di evitare gravidanze indesiderate e quindi eventi ancor più traumatici, quale, ad esempio, un'interruzione volontaria di gravidanza.

Da questo studio emerge anche che nelle donne non fumatrici di età inferiore ai 35 anni il rischio cardiovascolare, indipendentemente dalla assunzione di contraccettivi ormonali, è identico. Nelle donne fumatrici che assumono contraccettivi orali il rischio cardiovascolare diventa più elevato e ciò vale a maggior ragione in quelle di età superiore ai 35 anni.

Vorrei sottolineare anche l'angolazione ginecologica nel problema mammella. Si è molto discusso di terapie ormonali e di incidenza di can-

cro mammario. Numerosissimi sono gli studi che evidenziano in maniera positiva o non particolarmente significativa il rapporto tra l'uso di contraccettivi orali e l'incidenza di cancro mammario. È acclarato invece che l'impiego di terapie ormonali sostitutive nelle donne in *post* menopausa, per periodi di tempo superiori a cinque anni, determina un aumento significativo dell'incidenza del tumore della mammella. In altri termini, poste a raffronto mille donne che non assumono una terapia ormonale sostitutiva e mille che la assumono, si registra un'incidenza di sei tumori della mammella in più nelle prime; tale dato aumenta se la terapia ormonale sostitutiva si procrastina per più di cinque anni.

È nostro desiderio essere i referenti principali e privilegiati della donna in tutte le varie fasi della sua vita. Tutte le patologie disfunzionali o le modificazioni mammarie vengono osservate e riferite al ginecologo. Basti ricordare lo sviluppo mammario durante l'adolescenza, le modificazioni della mammella in corso di gravidanza, l'allattamento dopo il parto, la gestione della menopausa. Il ginecologo ha un ruolo prioritario nel percorso dell'informazione; visita la donna sintomatica, la donna sana e quella che gli si rivolge per altre motivazioni; è il primo che può insegnare a una donna l'autopalpazione; può essere il primo a informare sull'esistenza di *screening* nazionali o regionali nel campo della patologia mammaria. È il medico di riferimento per le problematiche che la donna ha tra patologia mammaria e terapia ormonale. È sicuramente il medico che più facilmente può identificare i casi a rischio, indirizzandoli a una diagnostica più specifica. A fini esplicativi richiamo il discorso di chemio-prevenzione portato avanti dal professor Veronesi attraverso i centri menopausa gestiti da ginecologi.

Per la donna sana, non patologica, il punto di riferimento deve essere il ginecologo, che è la figura medica dalla quale torna anche per sottoporre una serie di problematiche che prescindono dalla mammella.

Come Società italiana di ginecologia ed ostetricia siamo favorevoli all'approccio multidisciplinare. Nel centro di senologia il ginecologo entrerà nella diagnosi, nella programmazione terapeutica, nel *follow up*, forte del fatto che vede la donna nella sua interezza, ponendosi anche il problema del desiderio riproduttivo e del vissuto sessuale, che sfuggono all'attenzione di altri specialisti. Bisogna fare prevenzione soprattutto tenendo conto della qualità della vita della donna e delle problematiche che la investono nella sua interezza, ivi incluse quelle concernenti la riproduzione e la sessualità.

* *MUTI*. Signor Presidente, ringrazio la Commissione per l'opportunità che mi è stata offerta non solo di presentare i dati che abbiamo sviluppato in collaborazione tra l'Istituto nazionale di tumori di Milano, l'Istituto nazionale di tumori di Roma e l'Università dello Stato di New York a Buffalo ma anche di conoscere due eminenti colleghi. Mi scuso in anticipo per l'italiano un po' arrugginito, ma ho vissuto negli Stati Uniti per dieci anni.

Nel corso di questa presentazione mi soffermerò brevemente sugli ormoni endogeni, che sono quelli prodotti dal nostro organismo, sul metabolismo del glucosio e sulle eventuali prospettive di prevenzione primaria e secondaria.

Da più di un secolo i dati sperimentali dimostrano una forte relazione tra gli ormoni endogeni e i tumori della mammella. Studi su cellule e su animali hanno evidenziato che gli estrogeni hanno svolto un ruolo importante attraverso la stimolazione della mitosi. Come ipotizzato dalla nostra commissione sulla carcinogenesi ormonale al National Cancer Institute (Washington), sembra vi sia un'azione di induzione dei tumori da parte degli estrogeni attraverso la produzione di metaboliti genotossici. Poco significativi sono stati i nostri studi di tipo caso-controllo misurando gli ormoni della sfera sessuale, estrogeni e androgeni, in relazione al tumore della mammella.

Ma la grande scoperta, non adeguatamente capita in America e in Europa, è che negli ultimi dieci anni i nove grandi studi prospettici condotti in Europa, in America e in Asia hanno evidenziato la medesima conclusione. Lo studio del sangue prelevato in donne sane di tutte le diverse popolazioni, che si sono ammalate successivamente, ha evidenziato come alti livelli di estrogeni e di androgeni siano precursori dell'incidenza del tumore della mammella. In altri termini, solo le donne che presentavano alti livelli di estrogeni e di androgeni hanno sviluppato il tumore.

Si tratta di studi prospettici di popolazione basati sul reclutamento di migliaia di donne sane e sul loro *follow-up* per periodi molto lunghi. Allorquando si sono ammalate abbiamo esaminato i sieri raccolti al momento del reclutamento; abbiamo, quindi, verificato se nelle donne, poi ammalatesi di tumore della mammella, erano presenti alterazioni ormonali che le differenziavano dalle non ammalate. I risultati di questi studi, molto importanti dal punto di vista epidemiologico, sono paragonabili a quelli emersi in relazione al fumo e al tumore al polmone.

Non si può più affermare oggi che non si conoscono le cause dei tumori della mammella: sappiamo adesso che gli ormoni, almeno dal punto di vista sperimentale e dello studio sull'uomo, sono fortemente associati alla patologia tumorale.

Nel 2001 ci siamo riuniti all'Università di Oxford per costituire l'Endogenous hormones and Cancer Collaborative Oxford Group, e abbiamo messo insieme i risultati di questi grandi studi e tutti i dati relativi agli ormoni raccolti prima dell'insorgenza della malattia; abbiamo poi esaminato su un campione molto ampio di donne (più di 100.000) altre variabili difficili da analizzare nei nostri singoli gruppi di pazienti. I nostri singoli campioni di soggetti ancorché basati su centinaia di migliaia di persone, non erano sufficienti non essendo il tumore della mammella particolarmente frequente. In questo caso abbiamo lavorato su 100.000 donne e su 663 casi di tumori in donne in *post-menopausa*. La forza dell'associazione sta nel fatto che nelle donne in *post-menopausa* non si rileva tanta variabilità ormonale per l'assenza del ciclo mestruale, che condiziona sensibilmente la classificazione dei soggetti.

Per brevità, indico solo due estrogeni e due androgeni con i quintili di distribuzione da uno a cinque. Il primo quintile rappresenta tutte le donne con i più bassi livelli di estrogeni al momento del reclutamento. Il quinto quintile indica il gruppo di donne con il più alto livello di estradiolo al momento del reclutamento. Si tratta sempre di livelli normali, anche se più elevati di quelli delle donne di cui ai precedenti quintili. È possibile capire che sia per gli estrogeni che per gli androgeni livelli alti di ormone hanno mostrato di essere indicatori di rischio. In epidemiologia i valori superiori a uno indicano il rischio, quelli inferiori a uno sono indice di protezione. In altre parole, per l'estradiolo le donne classificate nel quinto quintile hanno sviluppato circa due volte il rischio di tumore della mammella rispetto a quelle classificate nel primo quintile. Interessante è che gli androgeni, in realtà, sono precursori degli estrogeni, essendo da questi ultimi prodotti.

La questione posta in un primo momento è che probabilmente gli androgeni sono così fortemente associati ai tumori della mammella perché sono poi trasformati in estrogeni. Quindi, solo questi ultimi rappresenterebbero i veri fattori di rischio.

Mettendo assieme i risultati di vari studi siamo riusciti ad effettuare alcune analisi per sottogruppi, nel corso delle quali abbiamo controllato l'attività degli estrogeni per gli androgeni e degli androgeni per gli estrogeni. In sostanza, abbiamo controllato i loro effetti aggiustando le due componenti. L'aspetto interessante emerso da questo studio è che entrambe le classi di ormoni appaiono fortemente associate ai tumori della mammella in *post-menopausa* ma in maniera indipendente, vale a dire seguendo *pathway* completamente diverse.

Altro dato interessante emerso dall'analisi è che le donne in sovrappeso nella fase *post-menopausa* sono a più alto rischio di tumore della mammella. In realtà, si tratta di un dato a tutti noto. Il problema è capire se quest'associazione è in parte spiegata dal ruolo che il tessuto adiposo svolge nel metabolismo degli estrogeni. In altri termini, le donne in sovrappeso possono essere a più alto rischio di tumore perché producono più estrogeni? Abbiamo svolto analisi per sottogruppi i cui risultati sono stati rappresentati in due grafici. Nel primo, sono riportati da una parte i quintili di *body mass index* (indicatore del peso corporeo), dall'altra, i livelli di rischio. Dall'osservazione dei grafici si evince che all'aumentare della massa corporea corrisponde un aumento di estradiolo libero.

Nel diagramma contenuto nel secondo grafico è stata analizzata la relazione tra il *body mass index* e il rischio di tumore della mammella. Da esso si evince un aumento di rischio con l'incremento dei quintili fino al penultimo, in cui invece il rischio si riduce. Sembra che le donne molto obese siano, in realtà, protette dai tumori della mammella, dato già conosciuto che non sappiamo ancora spiegare. Tuttavia, quando abbiamo effettuato un aggiustamento del rischio in relazione ai livelli di estradiolo o di altri ormoni, abbiamo notato che il rischio diminuisce. Quindi, gran parte dell'associazione tra l'adiposità e i tumori della mammella è spiegata dal ruolo svolto dal tessuto adiposo nel metabolismo degli estrogeni. Ciò ha

una rilevanza fondamentale nella potenziale prevenzione dei tumori della mammella attraverso il controllo dell'adiposità corporea.

Quando abbiamo osservato gli androgeni, in particolare il testosterone, non abbiamo notato alcuna relazione con i livelli di testosterone. È risultato anche che l'aggiustamento per androgeni non modifica il rischio di tumore per *body mass index*, dimostrando ancora una volta che gli androgeni hanno una *pathway* diversa.

L'altra domanda che ci siamo posti è cosa succede alle donne in *pre-menopausa*. In questo caso gli epidemiologi si sono trovati alle prese con problemi metodologici, dovuti all'ampia variazione di ormoni legata al ciclo mestruale.

Nello studio ORDET (Ormoni, Dieta e Tumori), realizzato diversi anni fa in provincia di Varese, abbiamo scoperto una nuova modalità di analisi statistica che permette di controllare la variabilità ormonale e conseguentemente di capire se anche nelle donne in *pre-menopausa* gli ormoni svolgono un ruolo importante. Questo studio, finanziato nel 1986 dalla Lega per la Lotta Contro i Tumori e basato sul reclutamento di partecipanti tra il 1987 e il 1992, ha preso in considerazione la dieta di queste donne, le loro caratteristiche morfologiche e l'analisi di circa 40 ml di sangue prelevati a digiuno tra le otto e le nove del mattino per controllare i ritmi circadiani. Dopo cinque anni abbiamo rilevato 73 nuovi casi di tumori nelle donne reclutate sane e per ogni donna colpita da tumore abbiamo scelto un campione di quattro donne rimaste sane.

I risultati dello studio mostrano, analizzando gli androgeni sia per il testosterone totale che per il *free testosterone* non legato alle proteine, l'esistenza di un forte rischio (sebbene non significativo data l'esiguità del campione) per le donne in *pre-menopausa* con livelli elevati, ma non patologici, di testosterone. Tali donne hanno sviluppato un rischio di tumore della mammella tre volte superiore rispetto alle donne classificate nel primo terzile a testosterone più basso. Abbiamo rilevato invece che il progesterone naturale prodotto dalle ovaie ha svolto una funzione di protezione.

Questi dati, pubblicati recentemente sull'*International Journal of Cancer*, hanno trovato conferma nei risultati dello studio EPIC, un importante studio europeo basato sull'osservazione di circa 350.000 partecipanti. In sostanza, questa ricerca ha ottenuto gli stessi risultati, dimostrando che gli androgeni sono associati, anche in *pre-menopausa*, ai tumori della mammella come lo sono gli estrogeni, mentre il progesterone naturale ha un'evidente funzione protettiva.

Finora abbiamo parlato di ormoni in un *range* di normalità, ma ci siamo posti anche la seguente domanda: per quale ragione alcune donne, sia in *pre-menopausa* che in *post-menopausa*, sono caratterizzate da un elevato livello di estrogeni o di androgeni? Cosa c'è dietro questo fatto? Possiamo modificare qualcosa in modo tale da evitare l'insorgenza del tumore? Sappiamo bene che ad una dieta ricca di grassi saturi e di carboidrati raffinati e ad una vita sedentaria sono associati il diabete di tipo 2 e

l'insulino-resistenza. Gli stessi fattori di rischio sono associati anche ai tumori della mammella.

In considerazione di ciò è emersa l'ipotesi che fosse l'insulina a rappresentare il fattore di rischio. Infatti, l'insulina se da un lato è un forte fattore mitogeno in grado di stimolare la proliferazione di linee cellulari legate ai tumori della mammella e la produzione da parte dell'ovaio sia di estrogeni che di androgeni, dall'altro, è in grado di stimolare la produzione da parte del fegato di *Insulin-Like Growth Factor 1* (numero) (IGF-1), altro fattore molto simile all'insulina capace di stimolare la steroidogenesi ovarica e la proliferazione cellulare. L'insulina sembrava essere il fattore contro il quale lavorare.

L'ipotesi è stata testata da numerosi studi prospettici tutti concentrati essenzialmente sull'*Insulin-Like Growth Factor* che presenta caratteristiche di proliferazione più che di controllo del glucosio rispetto all'insulina. Molti studi prospettici e caso-controllo hanno dimostrato che, in effetti, tutte le donne caratterizzate all'origine (quindi, quando ancora erano sane) da elevati livelli di *Insulin-Like Growth Factor* hanno poi mostrato gli effetti del rischio.

Questo è ciò che abbiamo fatto nel nostro studio ORDET. Abbiamo provato anche noi a verificare se nelle donne italiane vi fosse questo rischio e abbiamo osservato che donne che presentavano livelli più elevati di IGF-1 avevano sviluppato quattro volte il rischio di tumore della mammella. La questione si era anche posta per l'insulina, ma dai dati rilevati era emerso che essa non era così in relazione. Eravamo delusi perché pensavamo che il metabolismo del glucosio fosse un *biomarker* importante da valutare. Allora, abbiamo cominciato a considerare una variabile che nessun altro al mondo aveva finora valutato e che l'American Diabetes Association ha indicato come un forte *biomarker* negli studi di popolazione per indicare insulino-resistenza e tendenza al diabete di tipo 2: il glucosio a digiuno, parametro fortemente in relazione alla dieta e allo stile di vita.

Le donne caratterizzate dal più alto livello di glucosio a digiuno nel sangue, che presentavano quindi una glicemia più elevata, hanno sviluppato quasi tre volte il rischio di tumore della mammella rispetto alle donne classificate ai livelli più bassi. Dunque, non solo gli estrogeni e gli androgeni ma anche le variabili relative al metabolismo del glucosio sono in relazione all'insorgenza dei tumori in donne in *pre* e *post*-menopausa.

Questi fattori hanno un ruolo nella prognosi? Donne che dopo l'intervento al seno presentano un livello alto di estrogeni, di androgeni o di insulina sono a più alto rischio di ricorrenza dei tumori? Ebbene, la risposta è sì. La letteratura conferma che le donne in sovrappeso, con alti livelli di insulina sierica e con modificazioni di peso durante la terapia, sono a più alto rischio di tumori della mammella.

In uno studio condotto dall'Istituto Tumori di Milano su un campione di 150 donne, abbiamo scoperto che le donne reclutate dopo l'intervento chirurgico e caratterizzate da livelli più alti di testosterone hanno sviluppato sette volte il rischio di tumore della mammella rispetto a quelle con livelli più bassi.

Dal 5 al 20 per cento la popolazione europea è caratterizzata da obesità e l'incidenza dell'obesità è in aumento. La resistenza insulinica e l'iperinsulinemia sono un fattore di rischio per i tumori ormoni-dipendenti, per le malattie cardiovascolari e per il diabete di tipo 2.

Due grandi diagrammi che derivano dallo studio EPIC mostrano vari *item* di dieta, che vanno dalle carni ai formaggi. Dal confronto tra le donne tedesche e le donne greche emerge che le prime (i dati si riferiscono a due città in particolare, Heidelberg e Potsdam) hanno *spike* di consumo di burro quattro volte più alti della media europea, hanno un consumo più elevato di salsicce e di carne; le seconde hanno alti *spike* di consumo di legumi e verdure. Ebbene, le donne greche si ammalano quattro volte meno di tumore della mammella e di malattie cardiovascolari delle donne tedesche.

Per la prevenzione delle malattie cronic-degenerative (in particolare il tumore della mammella) potrebbe essere molto semplice identificare e correggere i fattori di *lifestyle* che condizionano determinanti come sovrappeso e obesità.

SALZANO (*UDC*). Ringrazio gli auditi per la loro partecipazione e mi scuso per non aver ascoltato i primi due interventi, ma ero impegnato in una votazione alla Camera dei deputati.

Ho apprezzato la relazione della professoressa Muti da cui prendo spunto per formulare alcune domande. Visto che questa Commissione e l'intero Senato sono impegnati nell'opera di sostegno alla prevenzione dei tumori della mammella, come si possono utilizzare a tal fine i dati che lei ha fornito? Gli alti livelli di estrogeni e di androgeni, anche nell'ambito di un *range* normale, possono essere utilizzati nello *screening*? I nostri laboratori sono in grado di apprezzarli?

* *MUTI*. È una domanda fondamentale in questo momento storico della scienza sui tumori della mammella. Anche se ora diffondiamo lo *screening* mammografico, il problema è stabilire quali siano le donne ad alto rischio di tumore della mammella. Al momento identifichiamo le donne più anziane come quelle a più alto rischio, ma sappiamo che sono da coinvolgere anche le donne ad elevato livello di androgeni e di estrogeni e che hanno una maggior densità mammografica o che sono caratterizzate da diversi stili di vita. Tutti questi fattori sono stati scoperti, ma non sono ancora applicati nell'attuazione delle campagne di *screening* o nell'identificazione di gruppi da studiare in *clinical trials*.

Come Istituto Regina Elena proporremo di sviluppare un gran *workshop* in cui, mettendo insieme tutti gli studi, si possano provare diversi modelli e verificare come queste nuove variabili (ormoni, estrogeni, androgeni, glucosio nel sangue, IGF-1) possono aiutare a definire meglio le categorie di donne ad alto rischio, sulle quali applicare forti misure di *screening* e forti strategie di prevenzione. L'intervento preventivo si concentrerebbe e s'intensificherebbe così solo in quei gruppi ad alto rischio, con relativa riduzione della spesa pubblica. Questo *workshop*, per il quale ab-

biamo già avuto l'adesione di diversi gruppi di ricerca, dovrebbe essere organizzato nel 2006, in collaborazione con un istituto americano.

SALZANO (*UDC*). I risultati dello *screening* mammografico sono gli stessi al Nord, al Centro e al Sud? In caso di risposta negativa, come mai?

* CATALIOTTI. La differenza più importante sta nel fatto che al Sud solo il 10 per cento delle donne comprese nella fascia di *screening* lo effettua realmente; al Centro la percentuale sale al 75 per cento e al Nord al 78 per cento. I centri che realizzano lo *screening* fanno ormai parte di un gruppo chiamato GISMa (Gruppo Italiano Screening Mammografico) e sono sottoposti al controllo di qualità. Pertanto, sotto il profilo qualitativo, lo *screening* è identico al Nord come al Sud; il problema è rappresentato invece dallo scarso numero di donne che si sottopongono ad esso. In Italia, purtroppo, non esiste uno *screening* a livello nazionale come quello esistente in otto Paesi europei.

COLACURCI. In proposito posso riportare i dati della Campania che ha effettuato uno *screening* a chiamata attiva sui tumori della mammella. L'assessorato alla sanità della Regione Campania ha invitato le donne fra i 50 e i 69 anni ad effettuare uno *screening* mammografico del tutto gratuito. Questo programma si prefigge, a regime, quindi nel quinquennio, di contattare 608.000 donne. Finora 82.000 donne hanno ricevuto a domicilio la lettera di invito; di queste si sono sottoposte al test di *screening* il 38,6 per cento; in altri termini, 33.500 donne hanno permesso l'individuazione di 251 casi di cancro, pari allo 0,7 per cento.

Ciò che mi preme sottolineare è che delle persone invitate solo il 38,6 per cento si è recato ad effettuare lo *screening* nonostante fosse stato tutto organizzato e l'esame fosse gratuito.

PRESIDENTE. Ringrazio i presenti per le informazioni fornite e per il prezioso contributo dato allo svolgimento dei lavori della Commissione.

Dichiaro conclusa l'audizione odierna e rinvio il seguito dell'indagine conoscitiva in titolo ad altra seduta.

I lavori terminano alle ore 15.

