

PRIMAL HEALTH RESEARCH

UN'EPOCA NUOVA NELLA RICERCA SULLA SALUTE PRIMALE

Pubblicazione quadrimestrale del Primal Health Research Centre

Charity No.328090

72, Savernake Road, London NW3 2JR

Modent@aol.com

Autunno 2006

Vol.14 No.2

www.birthworks.org/primalhealth

Accesso gratuito al database del Primal Health Research

Consultare anche www.michelodent.com e www.wombecology.com

II CANCRO AL SENO

Dalla prospettiva della ricerca sulla salute primale

Vent'anni fa, quando presentai il Primal Health Center come un nuovo modo di fare ricerca(1)¹, non riuscii a trovare pubblicato nemmeno uno studio pionieristico che si occupasse dei fattori di rischio di cancro al seno durante il periodo primale. Nel 2006, una rassegna di studi contenuti nel database del Primal Health mostra che ci sono molti dati recenti che indicano una nuova visione della genesi di questa malattia.

Una prospettiva inevitabile

Nel contesto scientifico moderno, possiamo dire che alcune donne ereditano un rischio di cancro al seno maggiore ma non la malattia stessa. E' noto che donne che ereditano alcune mutazioni di certi geni (come il BRCA1 ed il BRCA2) sono ad alto rischio di sviluppo di cancro al seno durante la loro vita, ma non tutte le donne che hanno ereditato mutazioni di questi geni sviluppano questo cancro.

Pertanto è necessario incrementare la nostra comprensione sull'interazione tra fattori genetici ed esposizione ambientale precoce. In altre parole dobbiamo prendere a maggior ragione in considerazione la prospettiva della ricerca sulla salute primale, perché i fattori di rischio riconosciuti come la nulliparità, l'età del menarca, l'età del primo parto, l'allattamento, l'esposizione ad estrogeni sintetici (DES) in età adulta e le abitudini alimentari sono insufficienti a spiegare adeguatamente le modalità (le cause scatenanti) di questo genere di cancro.

Oggi il PHR offre una prospettiva inevitabile in cui dobbiamo mettere a confronto l'importanza di fattori di rischio molteplici.

Imparare dalla Svezia

Il primo grosso studio autorevole rispetto a questa prospettiva fu svedese(2). Questo studio, pubblicato nel 1997, è l'esempio del genere di ricerche che vengono condotte in Svezia. Gli autori avevano a disposizione le registrazioni di tutti i parti di 5 diversi ospedali dal 1874 al 1961 (la Svezia non è l'unico Paese in cui simili dati sono disponibili). Inoltre avevano accesso al Registro Nazionale del Cancro e la registro Regionale del Cancro di Uppsala della 1958 fino al 1994

(idem). Per questo motivo i ricercatori hanno avuto la possibilità di accumulare i dati riguardanti 1068 donne che hanno sviluppato cancro al seno e di 2727 donne del gruppo di controllo confrontati individualmente per data di nascita.

Gli autori hanno trovato una significativa e marcata riduzione del rischio nelle donne le cui madri avevano avuto la toxemia (pre-eclampsia o eclampsia) : l'odds ratio* era di 0,41. Hanno inoltre scoperto un aumento del rischio in donne che hanno avuto ittero neonatale o donne nate prima della trentatreesima settimana (odds ratio 3,96). Inoltre si riscontrava un aumento del rischio nei gemelli non identici ma al limite della significanza statistica. In questi dati non c'era una significanza statistica o anche di una associazione stretta tra rischio di cancro al seno con indicatori di dimensione alla nascita (peso e lunghezza alla nascita e peso della placenta). Siccome la toxicemia gravidica è associata a bassi livelli di estrogeni, mentre l'ittero neonatale, la prematurità grave e gemelli dizigoti sono associati ad un alto rischio, gli autori suggeriscono che durante il periodo intrauterino gli estrogeni abbiano un ruolo critico. Prima del 1992 lo stesso team dell'ospedale universitario di Uppsala pubblicò un piccolo studio utilizzando lo stesso metodo, riferendosi a 458 casi di cancro al seno e 1197 casi di controllo. La pre-eclampsia/eclampsia al momento del parto era sempre associata ad una riduzione molto significativa del rischio di cancro al seno. Il trend dell'aumento di incidenza di cancro al seno associata ad un elevato peso alla nascita, lunghezza e al peso della placenta non era statisticamente significativo.

Più di recente lo stesso team svedese ha condotto due studi per far luce sul rischio di cancro al seno nelle donne nate prematuramente.

Come il primo studio, anche in questo caso risultava che era significativamente più alto il rischio nelle donne nate prima della 31ma settimana di gestazione (4) ma uno studio successivo, ampliato, non ha potuto confermare i risultati del primo studio (5).

Il team di epidemiologi di Uppsala non si è occupato solo dei fattori di rischio pre e perinatali ma ha condotto studi e fatto interpretazioni che possono confermare la plausibilità delle correlazioni che hanno portato alla luce. I dati riguardanti tutte le 115.670 donne nate tra il 1858 ed il 1958 che sono stati riportati al Registro Svedese del Cancro negli stessi anni e che hanno sviluppato cancro al seno, hanno evidenziato una significativa caratteristica di stagionalità per le donne nate tra il 1880 ed il 1920: le donne nate in giugno avevano un 5% in più di rischio di cancro al seno rispetto alle donne nate in dicembre (6). Di contro, non c'era evidenza di dipendenza dalla stagione di nascita tra 440.948 donne con cancro in altre parti del corpo. Si può concludere che sono i fattori pre e perinatali ad influenzare la carcinogenesi del seno, perché è improbabile che le esposizioni rilevanti a rischio di cancro al seno siano correlate al mese di nascita. Nei paesi scandinavi partorire in inverno è un fattore di rischio di pre-eclampsia.

Ci si può anche chiedere se l'esposizione alla pre-eclampsia possa essere una causa indiretta che influenza, per esempio, lo sviluppo puberale e la morfologia della fase adulta.

I ricercatori di Uppsala hanno risposto a queste domande intervistando 230 donne esposte a pre eclampsia accertata durante la vita fetale e 359 donne non esposte (7).

Mentre i bambini di donne che non avevano avuto pre-eclampsia erano più magri e più corti rispetto all'età gestazionale, in gioventù non si rilevavano differenze in altezza, in indice di massa corporea, nel rapporto vita-anca, e nell'età del menarca.

La variabile dell'altezza finale poteva essere spiegata tenendo in considerazione l'altezza dei genitori. Questi dati indicano che né l'antropometria adulta né l'età del menarca hanno un ruolo significativo nella causalità tra esposizione a pre eclampsia nella vita intrauterina e riduzione del rischio di cancro al seno.

Queste conclusioni sono rinforzate dai risultati di un altro studio svolto dallo stesso team di ricercatori. Sono state recuperate le mammografie di 370 donne di età compresa tra i 40 ed i 74 anni, senza una storia di cancro al seno, per le quali erano indicati nel registro nascite dell'ospedale universitario di Uppsala il peso alla nascita, la lunghezza, il peso della placenta ed altre caratteristiche di nascita (8).

Una valutazione a cieco dei modelli parenchimali mammografici ha permesso di classificare i soggetti come ad alto rischio e a basso rischio. Il modello ad alto rischio era significativamente associato ad un peso elevato della placenta, l'organo maggior produttore di estrogeno in gravidanza. Questi risultati sono compatibili con l'ipotesi che suggerisce che gli estrogeni gravidici influenzino i rischi di cancro al seno per la prole.

Uno studio americano più recente ha evidenziato che il peso alla nascita era positivamente associato a densità mammaria in donne in post menopausa e molto meno significativamente in donne in premenopausa(9).

In questo studio i dati del fattore di rischio pre e perinatale sono stati raccolti solo attraverso l'invio di un questionario.

Anche gli epidemiologi britannici hanno poi esaminato gli impareggiabili dati dell'ospedale di Uppsala (10). Come prima cosa hanno cercato di capire se la taglia alla nascita ed il grado di sviluppo fetale influenzano il rischio di cancro al seno in età adulta in 5358 donne nate durante il periodo 1915-1929 e viventi al 1960. Hanno concluso che la taglia di nascita, in modo particolare la lunghezza e la circonferenza cranica, sono associate a rischio di cancro al seno in donne in premenopausa. Il grado di accrescimento fetale in rapporto alla nascita rispetto all'età gestazionale, piuttosto che la taglia alla nascita, può essere il fattore eziologico rilevante nel cancro al seno in pre-menopausa. Poi hanno ampliato gli studi analizzando 11.166 donne nate tra il 1915 ed il 1929 e cercando l'incidenza di qualsiasi tipo di cancro in relazione alle caratteristiche di nascita (11).

Hanno scoperto che le donne che avevano un peso di nascita elevato erano a maggiore rischio di cancro al seno sotto ai 50 anni ma presentavano un rischio ridotto di cancro all'endometrio a tutte le età. Non si sono evidenziate associazioni con cancro in altre parti del corpo.

Fuori dalla Svezia

Gli stessi ricercatori hanno completato le loro ricerche nella popolazione britannica per interpretare la correlazione tra peso alla nascita e cancro al seno in pre-menopausa(12). Hanno esaminato i dati di 2176 donne nate nel 1946 delle quali erano disponibili misurazioni in prospettiva di peso alla nascita e taglia corporea negli anni. Durante il follow-up si verificarono 59 casi di cancro al seno, di cui 21 in fase di pre-menopausa. Gli autori hanno concluso che l'associazione tra peso alla nascita e rischio di cancro al seno in pre-menopausa non era mediata durante la crescita in giovinezza.

Si deve notare che, al di fuori della Svezia, il peso alla nascita è stato, di solito, l'unico parametro di misura per valutare gli effetti dei fattori ambientali prenatali. E' il caso di un grosso studio danese che ha svolto una ricerca presso una coorte di 106.504 donne (13).

Furono diagnosticati in totale di 2.334 casi di cancro al seno primario su donne con un peso alla nascita compreso tra i 500 gr. ed i 6000gr. Tra questi, il 40% di cancri al seno primario furono diagnosticati all'età di 50 anni ed oltre. Fu trovata un'associazione significativa tra peso alla nascita e cancro, equivalente al 9% di aumento di rischio ogni 1000 gr. di peso in più alla nascita.. Questo dato statistico fu riscontrato per ogni gruppo di età rappresentativo di donne in pre e post menopausa, indipendentemente dalle caratteristiche del tumore. L'età del primo parto e la parità non hanno influito sui risultati.

Quando l'unico criterio per valutare i fattori di rischio precoci è il peso alla nascita, i risultati prodotti da diversi team epidemiologici possono essere ambigui. La storia degli studi che si occupano delle correlazioni tra peso alla nascita e rischio di cancro al seno è iniziata ad Honolulu, grazie ad uno studio pubblicato prima del 1988 (14). Questo studio comparava 153 casi e 461 di controllo, gli autori hanno trovato una significanza più piccola tra peso alla nascita (3120gr.) rispetto al gruppo di controllo (3162 gr.).

Un altro studio condotto negli Stati Uniti ha trovato che l'associazione tra il peso alla nascita ed il cancro al seno in donne di età compresa tra 21 e 45 anni seguiva una "curva a J" con un odds ratio di 1,3 per le donne che avevano un peso di nascita inferiore a 2500 gr. ed un odds ratio di 1,7 per donne il cui peso di nascita era 4000 gr. o più(15). Gli autori di studi simili, che hanno fatto

ricerche su donne di età compresa tra i 14 ed i 37 anni, hanno anche loro trovato un'associazione a "curva a J" tra peso di nascita e rischio di cancro al seno(16).,un peso alla nascita molto alto (oltre i 4500 gr.) era associato al più alto rischio.

Un altro studio americano non ha evidenziato significanze statistiche riguardo la correlazione tra peso di nascita e rischio di cancro al seno (17). Bisogna menzionare anche lo studio del Centro Cancro di Shangai che, nel 1996-98 ha coinvolto 288 casi e 350 di controllo: tenendo in considerazione i fattori confondenti, le donne che avevano avuto un peso di nascita di 4000gr o oltre non presentavano rischi più elevati di sviluppare cancro al seno in pre-menopausa rispetto a donne il cui peso di nascita era compreso tra i 2500 gr. ed i 2999gr.(18).

Dati complementari

Sottolineiamo l'importanza dei dati che identificano indirettamente nel periodo prenatale un momento critico per l'interazione geni/ambiente, in cui è coinvolto il rischio di cancro al seno. Vale la pena interpretare una ricerca sull'asimmetria cerebrale su 79 donne con cancro al seno e 97 casi di controllo (19). Le donne con il cancro al seno mostravano un parametro inverso di asimmetria cerebrale significativamente più spesso rispetto ai casi di controllo sia riguardo le misure frontali che occipitali. Prima abbiamo accumulato una vasta quantità di dati differenti che suggeriscono come la manualità, e quindi l'asimmetria cerebrale, si determina in gran parte durante la vita fetale (20).

Tra questi studi abbiamo menzionato studi sulla manualità in relazione agli stati emozionali delle madri in gravidanza, studi sulla lateralità su donne esposte al Diethylstilbestrol (DES) durante la vita prenatale (21) e agli ultrasuoni, e studi che mettono in relazione la lateralità e le complicazioni del parto.

E' interessante notare che l'esposizione prenatale al DES è un fattore che influenza sia il processo di lateralità che il rischio di cancro al seno. Uno studio preliminare americano su una coorte di 4821 donne esposte e 2095 donne non esposte, seguite per circa 19 anni, ha trovato un aumento di rischio del 40%, in ogni caso le differenze non erano statisticamente significative(22).

Dopo un lungo follow-up è emerso che l'aumento del rischio era statisticamente significativo dopo i 40 anni. Recentemente sono stati studiati i possibili effetti genetici del DES nel tessuto del seno umano. L'esposizione prenatale al DES non aumenta in modo significativo l'instabilità dei geni nel tessuto epiteliale del seno(24). Ciò ci fa giungere alla conclusione che le conseguenze dell'esposizione **prenatale** al DES sono probabilmente mediate dagli effetti proliferativi degli estrogeni piuttosto che da "mutazioni somatiche". Le "mutazioni somatiche" si verificano durante la vita e avvengono solo in determinate cellule: non sono ereditarie.

Imparare dalle scoperte negative

A questa quantità di dati che si accumula e che ci porta ad includere la genesi la genesi dell'allattamento al seno nella cornice dell'"ecologia dell'utero" dobbiamo aggiungere le scoperte negative di due grossi studi che si sono occupati dell'esposizione al latte materno durante l'infanzia. Gli autori dei due "studi di salute sulla nutrizione"(Harvard Medical School)non hanno trovato alcuna associazione tra il fatto di essere stati allattati e lo sviluppo di cancro al seno durante la vita nelle donne in pre-menopausa e postmenopausa(25).Non è stato osservato un trend significativo in base alla durata dell'allattamento.

Le conclusioni di un altro grosso studio americano erano molto simili(26). E sembrato interessante il fatto che il rischio di cancro al seno non aumentava se si era stato allattato da una madre che più tardi aveva sviluppato un cancro al seno rispetto a soggetti che sono stati allattati da madri che non avevano mai sviluppato questo tipo di cancro.

Due bambini studi precedenti avevano suggerito che l'esposizione al latte materno potrebbe ridurre il rischio di cancro al seno ma i risultati erano al limite della significanza statistica(27)(28).

Queste scoperte negative che riguardano la crescita post natale sono importanti per confermare i limiti del periodo critico nella patogenesi del cancro al seno.

Ci sono due motivi per cui focalizziamo la nostra attenzione sul cancro al seno femminile. Primo perchè l'incidenza di cancro al seno maschile rappresenta meno dell'1% dei casi totali. Possiamo trovare un solo studio sul cancro al seno maschile dal punto di vista della PHR.

La ricerca sulla salute primale è ancora una branca nuova dell'epidemiologia.

Il futuro

Siamo in una fase storica in cui la patogenesi del cancro al seno è diventata un capitolo dell'"ecologia dell'utero". Si è aperta la strada ad un nuovo capitolo di studi.

Oggi nel nostro tessuto adiposo abbiamo centinaia di sostanze chimiche liposolubili che non esistevano qualche decennio fa.

Sappiamo che molte di loro agiscono come distruttori endocrini e, più precisamente, come mimatori degli estrogeni.

Abbiamo bisogno di studi che si occupino delle conseguenze a lungo termine dell'inquinamento prenatale. E' sempre più ovvio che le cause dei cancro legati al sistema endocrino o suscettibili di cancro è molto più probabile che siano il risultato di esposizioni ambientali piuttosto che alle esposizioni avute al momento della scoperta del tumore o poco prima.

Michel Odent

(tradotto e pubblicato con il permesso dell'Autore)

* L'**odds ratio** di un trattamento è il rapporto tra la frequenza con la quale un evento si verifica in un gruppo di pazienti e la frequenza con la quale lo stesso evento si verifica in un gruppo di pazienti *di controllo*.(tratto da saperidoc, ndt)

Bibliografia:

- 1 – Odent M. Primal Health. Century Hutchinson. London 1986
- 2 - Ekbom A, Hsieh CC, Lipworth L, et al. Intrauterine environment and breast cancer risk in women: a population-based study. J Natl Cancer Inst 1997 Jan 1;89(1):71-6
- 3 - Ekbom A, Trichopoulos D, Adami HO, et al. Evidence of prenatal influences on breast cancer risk. Lancet 1992 Oct 24;340(8826):1015-8
- 4 - Ekbom A, Erlandsson G, Hsieh C, et al. Risk of breast cancer in prematurely born women. J Natl Cancer Inst 2000 May 17;92(10):840-1
- 5 - Kaijser M, Akre O, Cnattingius S, Ekbom A Preterm birth, birth weight, and subsequent risk of female breast cancer. Br J Cancer 2003 Nov 3;89(9):1664-6
- 6 - Yuen J, Ekbom A, Trichopoulos D, et al. Season of birth and breast cancer risk in Sweden. Br J Cancer 1994 Sep;70(3):564-8
- 7 - Ros HS, Lichtenstein P, Ekbom A, Cnattingius S. Tall or short? Twenty years after preeclampsia exposure in utero: comparisons of final height, body mass index, waist-to-hip ratio, and age at menarche among women, exposed and unexposed to preeclampsia during fetal life. Pediatr Res 2001 Jun;49(6):763-9
- 8 - Ekbom A, Thurfjell E, Hsieh CC, et al. Perinatal characteristics and adult mammographic patterns. Int J Cancer 1995 Apr 10;61(2):177-80
- 9 - Cerhan JR, Sellers TA, Janney CA, et al. Prenatal and perinatal correlates of adult mammographic breast density. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2005 Jun;14(6):1502-8
- 10 - McCormack VA, dos Santos Silva I, De Stavola BL, et al. Fetal growth and subsequent risk of breast cancer: results from long term follow up of Swedish cohort. BMJ 2003 Feb 1;326(7383):248

- 11 - McCormack VA, dos Santos Silva I, Koupil I, et al. Birth characteristics and adult cancer incidence: Swedish cohort of over 11,000 men and women. *Int J Cancer* 2005 Jul 1;115(4):611-7
- 12 - dos Santos Silva I, De Stavola BL, Hardy RJ, et al. Is the association of birth weight with premenopausal breast cancer risk mediated through childhood growth? *Br J Cancer* 2004 Aug 2;91(3):519-24
- 13 - Ahlgren M, Sorensen T, Wohlfahrt J, et al. Birth weight and risk of breast cancer in a cohort of 106,504 women. *Int J Cancer* 2003 Dec 20;107(6):997-1000
- 14 - Le Marchand L, Kolonel LN, Myers BC, Mi MP. Birth characteristics of premenopausal women with breast cancer. *Br J Cancer* 1988 Apr;57(4):437-9
- 15 - Sanderson M, Williams MA, Malone KE, et al. Perinatal factors and risk of breast cancer. *Epidemiology* 1996 Jan;7(1):34-7
- 16 - Innes K, Byers T, Schymura M Birth characteristics and subsequent risk for breast cancer in very young women. *Am J Epidemiol* 2000 Dec 15;152(12):1121-8
- 17 - Hodgson ME, Newman B, Millikan RC Birthweight, parental age, birth order and breast cancer risk in African-American and white women: a population-based case-control study. *Breast Cancer Res* 2004;6(6):R656-67. Epub 2004 Sep
- 18 - Sanderson M, Shu XO, Jin F, et al. Weight at birth and adolescence and premenopausal breast cancer risk in a low-risk population. *Br J Cancer* 2002 Jan 7;86(1):84-8
- 19 - Sandson TA, Wen PY, Lemay M. Reversed cerebral asymmetry in women with breast cancer. *Lancet* 1992; 239:523-24
- 20 - Odent M. Where does handedness come from? *Primal Health Research Newsletter*. Summer 1998. Vol6 no1
- 21 - Scheirs JG, Vingerhoets AJ. Handedness and other laterality indices in women prenatally exposed to DES. *Journal of clinical and experimental neuropsychology* 1995;17(5):725-30
- 22 - Palmer JR, Hatch EE, Rosenberg CL, et al. Risk of breast cancer in women exposed to diethylstilbestrol in utero: preliminary results (United States). *Cancer Causes Control* 2002 Oct;13(8):753-8
- 23 - Palmer JR, Wise LA, Hatch EE, et al. Prenatal diethylstilbestrol exposure and risk of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006 Aug;15(8):1509-14
- 24 - Larson PS, Ungarelli RA, de Las Morenas A, et al. In utero exposure to diethylstilbestrol (DES) does not increase genomic instability in normal or neoplastic breast epithelium. *Cancer* 2006 Nov 1;107(9):2122-6
- 25 - Michels KB, Trichopoulos D, Rosner BA, et al. Being breastfed in infancy and breast cancer incidence in adult life: results from the two nurses' health studies. *Am J Epidemiol* 2001 Feb 1;153(3):275-83
- 26 - Titus-Ernstoff L, Egan KM, Newcomb PA, et al. Exposure to breast milk in infancy and adult breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 1998 Jun 17;90(12):921-4
- 27 - Freudenheim JL, Marshall JR, Graham S, et al. Exposure to breastmilk in infancy and the risk of breast cancer. *Epidemiology* 1994;5(3):324-31
- 28 - Weiss HA, Potischman NA, Brinton LA, et al. Prenatal and perinatal risk factors for breast cancer in young women. *Epidemiology* 1997;8(2):181-7**

Abbonamento alla Newsletter di Michel Odent (in inglese)

Quota annuale: £15 Sterling or 22 Euros,
Da pagare al 'Primal Health Research Association'
(Paypal a Modent@aol.com)

Nome.....Data.....

Indirizzo.....

.....

.....CAP.....

E-mail:

:
Oppure mandare direttamente i soldi al
Primal Health Research Centre
72, Savernake Road, London NW3 2JR, UK

SONO BENVENUTE LE DONAZIONI