

## **Oncologia in età climaterica e “oltre”**

*A. Gompel\**, *R. J. Baber<sup>†</sup>*, *T. J. de Villiers<sup>‡</sup>*, *K-E. Huang\*\**, *R. J. Santen<sup>††</sup>*, *D. Shah<sup>‡‡</sup>*,  
*P. Villaseca\*\*\** and *S. Shapiro<sup>†††</sup>*

\*Unité de Gynécologie Endocrinienne, Université Paris Descartes, Port-Royal/Cochin (APHP), Paris, France; <sup>†</sup>Sydney Medical School, The University of Sydney, NSW, Australia; <sup>‡</sup>MediClinic Panorama and Department of Gynecology, Faculty of Health Sciences, University of Stellenbosch, Cape Town, South Africa; \*\*Department of Obstetrics and Gynecology, Kaohsiung Chang Gung Memorial Hospital, Chang Gung University School of Medicine, Kaohsiung, Taiwan; <sup>††</sup>Division of Endocrinology and Metabolism, University of Virginia Health Sciences System, Charlottesville, Virginia, USA; <sup>‡‡</sup>Gynaecworld, The Center for Women's Health and Fertility, Mumbai, India; \*\*\*Departamento de Endocrinología, Faculty of Medicine, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile; <sup>†††</sup>Department of Family Medicine and Public Health, University of Cape Town Medical School, Cape Town, South Africa

Parole-chiave: CARCINOMA DELLA MAMMELLA, CARCINOMA DEL POLMONE, CARCINOMA DEL COLON-RETTO, CARCINOMA DELLA CERVICE UTERINA, CARCINOMA DELL'ENDOMETRIO, CARCINOMA DELL'OVAIO, INCIDENZA, MORTALITA', MENOPAUSA

Corrispondenza: Professor A. Gompel, Unité de Gynécologie Endocrinienne, Hôpitaux Universitaires Cochin-Hôtel-Dieu-Broca, Université Paris Descartes, 53 Avenue de l'Observatoire, Paris 14, France

(c) 2013 International Menopause Society

*Versione italiana tradotta da:* Marco Gambacciani<sup>1</sup> e Rossella E. Nappi<sup>2</sup>

<sup>1</sup>*Clinica Ostetrica e Ginecologica P. Fioretti, Ospedale S. Chiara, Pisa;* <sup>2</sup>*Endocrinologia Ginecologica e della Menopausa, IRCCS Fondazione S. Matteo, Università degli Studi di Pavia, Italy*

## **ABSTRACT**

L'epoca della menopausa è spesso un momento in cui le donne avvertono prepotentemente la necessità di mettere in atto dei cambiamenti nello stile di vita in senso preventivo per mantenere o promuovere la salute in generale. Questo documento ha lo scopo di aiutarle a comprendere i potenziali rischi legati all'età e di incoraggiarle a mettere in atto strategie di prevenzione, modificando alcune abitudini ed, ove possibile, sottoponendosi a programmi di screening. I tumori sono una causa importante di morte, ma non sono la causa principale di mortalità. Le malattie cardio-circolatorie rappresentano circa il 35–40% di tutte le cause di morte nei Paesi ad elevato sviluppo, mentre il 20–25% delle donne ha il rischio di morire di cancro nell'Europa Occidentale, nell'Australasia, in Nord America nelle fasce ad alto reddito, così come in quelle maggiormente ricche dell'Asia Pacifica, dell'Est Asia e del Sud America. Il carcinoma della mammella, il carcinoma del polmone e il carcinoma del colon-retto sono ad alta prevalenza nella maggior parte delle aree del mondo, mentre il carcinoma della cervice uterina resta il segnale di uno scarso accesso ai programmi di screening sanitari. Le strategie di prevenzione (ridurre il fumo e il consumo di alcool, perder peso, seguire una dieta sana e svolgere regolarmente attività fisica), oltre che l'implementazione dei programmi potrebbero diminuire significativamente l'incidenza e la mortalità per cancro. Il rapporto mortalità/incidenza è più alto nei Paesi in via di sviluppo o in sottogruppi di popolazione con basso reddito in aree sviluppate rispetto a coloro che vivono in regioni sviluppate e dimostrano un alto reddito. Il miglioramento delle procedure diagnostiche e la gestione della patologia oncologica in rapporto alle risorse locali saranno di grande aiuto nel ridurre il tasso di mortalità nei Paesi in via di sviluppo e notevoli sforzi sono necessari per ridurre le disuguaglianze sociali e favorire l'accesso ai programmi di prevenzioni nelle fasce di reddito più deboli. In conclusione, l'incidenza dei tumori è in aumento come conseguenza dell'aumentata aspettanza di vita in tutto il mondo. Programmi di salute pubblica a livello nazionale sono fondamentali per implementare lo screening e per migliorare la gestione individuale delle eventuali patologie tumorali. Infine, una campagna educativa rivolta alle donne in modo da renderle consapevoli delle strategie per migliorare la salute generale, per minimizzare i propri fattori di rischio e per identificare tempestivamente i segnali nel proprio stato di salute che possono orientare per una diagnosi precoce del cancro, è di fondamentale importanza per ridurre il peso esistenziale e sociale della malattia e per migliorare la prognosi di quei tumori identificabili ad uno stadio più precoce possibile.

---

## INTRODUZIONE

L'epoca della menopausa, e gli eventuali cambiamenti ad essa associati, è un momento in cui spesso le donne “prendono in mano” il loro stato di salute e si preoccupano della possibilità di sviluppare qualche malattia. Queste preoccupazioni costituiscono un potente stimolo in senso preventivo e incoraggiano modificazioni dello stile di vita per mantenere o migliorare lo stato di salute generale.

Questo documento ha lo scopo di aiutare le donne a comprendere i potenziali rischi legati all'età e di incoraggiarle a mettere in atto strategie di prevenzione, modificando alcune abitudini ed, ove possibile, sottoponendosi a programmi di screening. E', inoltre, estremamente importante consultare il proprio medico ogni qualvolta si presentino sintomi anomali, nella speranza di effettuare una diagnosi precoce e dunque di migliorare la prognosi, nel caso si tratti di una patologia tumorale. Ci sono molti “falsi miti” relativi al cancro ed una accurata informazione sui fattori di rischio, sull'incidenza e sulla mortalità è fondamentale per migliorare il grado di conoscenza delle donne ed aiutarle per un invecchiamento di successo. Il nostro scopo è di descrivere l'epidemiologia dei principali carcinomi femminili nelle varie aree del mondo e di descrivere i principali fattori di rischio e sintomi clinici alle varie latitudini nell'ottica di aiutare le donne a ridurre i propri fattori di rischio e a migliorare la prevenzione.

I progressi nella gestione di molte patologie, incluso, il cancro, in regioni del mondo in cui l'accesso alle risorse sanitarie è ottimale ha migliorato l'aspettativa di vita. La speranza media di vita femminile alla nascita è di 57.8 anni nei Paesi a basso reddito, di 69.3 anni in quelli a basso-medio reddito, di 74.4 anni in quelli a medio-alto reddito e di 82.4 anni in quelli ad alto reddito<sup>1</sup>.

*I tumori sono una causa importante di morte, ma non sono la causa principale di mortalità.* Le malattie cardio-circolatorie rappresentano circa il 35–40% di tutte le cause di morte nella maggior parte dei Paesi ad elevato sviluppo, il 32–48% in America Latina e nei Caraibi<sup>2</sup>, con un picco del 70% nell'Europa dell'Est, del 60% in Europa ed Asia Centrali, nel 45% in Nord Africa e nel Medio Oriente<sup>3</sup>. Nell'Africa Sub-Sahariana e in Oceania, meno del 20% delle donne ha un destino di morte correlate alle patologie cardio-circolatorie<sup>3</sup>. La causa principale di morte nell'Africa Sub-Sahariana del Sud è rappresentata dall'HIV<sup>3</sup>. I tumori sono stati responsabili di 8 milioni di morti in tutto il mondo nel 2010 e costituiscono il 15.1% di tutti i decessi in tutto il mondo nei due sessi<sup>4</sup>. Tra le donne, il 20–25% ha il rischio di morire di cancro nell'Europa Occidentale, nell'Australiasia, in Nord America nelle fasce ad alto

reddito, così come in quelle maggiormente ricche dell'Asia Pacifica, dell'Est Asia e del Sud America.

E' importante comprendere che l'aumento dell'incidenza del cancro è almeno parzialmente correlato all'aumentata aspettanza di vita. Valutando i tassi di mortalità e di incidenza standardizzati per età (Figure 1–6), è chiaro che l'incidenza è più elevata nei Paesi a maggior sviluppo, soprattutto per la disponibilità di programmi di screening e di procedure diagnostiche, con poche variazioni nei tassi di mortalità tra una regione ed un'altra. In ogni caso, sono evidenti alcune differenze nel rapporto tra incidenza e mortalità in differenti Paesi (Figure 1–6). Le politiche socio-sanitarie di screening e la gestione delle patologie oncologiche varia da Paese a Paese e dipende dalle risorse disponibili e dai livelli minimi di assistenza medica. Una aumentata mortalità è generalmente associata con un basso tasso di accesso al sistema sanitario e ad un basso sviluppo socio-economico. Inoltre, la disponibilità di registri nazionali di patologia varia fortemente ed in genere è scarsa o addirittura assente. Una epidemiologia accurata si basa sulla raccolta corretta di informazioni relative alla diagnosi e alla mortalità. Recentemente, si stanno compiendo notevoli sforzi per aumentare la disponibilità di informazioni sulla frequenza reale delle malattie<sup>3</sup>. I numeri e le incidenze riportati in questo documento si basano su pubblicazioni in riviste indicizzate con impact factor e soprattutto su dati del sito web IARC website che combina le informazioni di Globocan<sup>5</sup> e dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO)<sup>6</sup>, oltre che i dati disponibili recentemente dell'Istituto per le Misurazioni e la Valutazione della Salute (IHME)<sup>3</sup>.

I tumori della mammella, del polmone e della cervice uterina sono i più frequenti nelle donne, seguiti dal tumore del colon-retto. La mortalità per carcinoma della mammella rappresenta il 13.7% della mortalità per tumore nelle donne, seguita dal carcinoma del polmone (12.8%), del colon-retto (8.6%) e della cervice uterina (8.2%)<sup>5</sup>. La mortalità per carcinoma dell'ovaio (4.2%) e del corpo uterino (endometrio) (2.2%) è di molto inferiore<sup>5</sup>.

Il carcinoma della mammella è il più comune sia nei Paesi ad elevato sviluppo (49%), sia nei Paesi in via di sviluppo (51%), e si verifica prevalentemente nelle donne in postmenopausa nei Paesi ad elevato sviluppo (67%); è comunque più frequente nelle donne in postmenopausa nei Paesi a più elevato sviluppo (39%) rispetto ai Paesi in via di sviluppo (28%). Nel 2010, più di 1.5 milioni di nuovi casi di carcinoma della mammella sono stati riportati e si sono verificate più di 400.000 morti<sup>7</sup>.

Il carcinoma della cervice uterina è più frequente nei Paesi in via di sviluppo, dove si verificano il 76% dei casi di carcinoma della cervice. Questo è da considerarsi un indice di povertà e di scarso accesso ai programmi di salute pubblica. Nel 2010, più di mezzo milione

di nuovi casi di carcinoma della cervice sono stati riportati, con 200.000 morti conseguenti ad esso. Nel loro insieme il carcinoma della mammella e il carcinoma della cervice uterina rappresentano circa il 4.2% delle cause di mortalità in tutto il mondo.

L'incidenza del carcinoma del polmone è di 515.999 nuovi casi/anno nelle donne e il tasso di mortalità è ancora molto elevato, con 427.586 morti<sup>5</sup>. In tutto il mondo l'incidenza di carcinoma del polmone si sta stabilizzando ed è destinata a decrescere nei Paesi occidentali, a seguito della diminuzione dell'abitudine al fumo di sigaretta, ma continua ad aumentare in Asia e soprattutto in Cina, dove l'abitudine al fumo è fortemente prevalente<sup>8</sup>.

### **INCIDENZE REGIONALI**

L'Europa del Nord, del Sud e dell'Ovest, il Nord America e l'Australia mostrano incidenze e tassi di mortalità simili per tumori. I più prevalenti sono il carcinoma della mammella, il carcinoma del colon-retto e il carcinoma del polmone (Figure 1–3)<sup>3-6</sup>. Nell'America Latina e nei Caraibi l'incidenza e i tassi di mortalità più elevate per patologie tumorali maligne riguardano di gran lunga il carcinoma della mammella e il carcinoma della cervice uterina<sup>5</sup>.

In queste regioni si riscontra una incidenza molto più elevate di carcinoma della mammella rispetto a Paesi a basso e a medio reddito con tassi standardizzati per età che variano da 100/100.000 donne/anno (il tasso più alto è in Belgio con 109/100.000) nei Paesi ad alto reddito a circa il 60/100.000 nei Paesi a medio reddito fino a 20/100.000 nell'Africa Centrale e dell'Est (Figura 1)<sup>5</sup>. Nonostante la così elevata incidenza di carcinoma della mammella, esso non costituisce sempre la causa principale di morte in alcuni Paesi ad elevato sviluppo in cui si riscontra una elevata differenza tra incidenza e mortalità<sup>5,6</sup>. In molti Paesi ad elevato sviluppo, il rapporto mortalità/incidenza è del 20–25% dei tumori della mammella diagnosticati (Figura 1), mentre è del 35% nei Paesi in via di sviluppo<sup>7</sup>. Un altro modo di esprimere il rischio è attraverso l'incidenza cumulativa nell'arco della vita di sviluppare un carcinoma della mammella che è molto elevata in Nord America, Australasia e Europa Occidentale e raggiunge più del 10% della probabilità totale (anche del 12% nelle donne Caucasiche negli USA). Al contrario, in alcuni Paesi dell'Africa Sub-Sahariana e dell'Asia del Sud il rischio cumulativo è minore del 3%.

### **MORTALITA' REGIONALE**

In alcuni Paesi, il carcinoma del polmone è la causa prevalente di mortalità per cancro, come in USA, Canada, Hong Kong, Cina, UK, Danimarca, Norvegia, Svezia e Corea (Figura 2 e Figura 2 supplementare)<sup>5,6</sup>. Mentre la mortalità per carcinoma della mammella rappresenta

circa il 15% della mortalità totale per cancro in questi Paesi, il carcinoma del polmone è responsabile del 24–25% della mortalità per cancro in Canada e negli USA, del 22% in Danimarca, Hong Kong e Cina, del 19% in Olanda e del 18% in Norvegia (Figura 2 supplementare). La mortalità per carcinoma del polmone è appena superiore a quella della mammella in Australia e in Svezia (16%)<sup>6</sup> (Figura 2 supplementare). In alcuni degli altri Paesi ad elevato sviluppo, il carcinoma della mammella è la prima causa di morte per cancro, come per esempio in Argentina (20.6%), in Belgio (20%), in Israele (19%), in Francia (18.6%), in Germania (17.3%), in Svizzera (17%), in Italia (16.8%), in Portogallo (16.5%), in Austria (16.2%), in Brasile (14%) e in Cile (12.3%)<sup>6</sup> (Figura 1 supplementare).

L'America Latina e i Caraibi si discostano perchè la mortalità per carcinoma della mammella e per carcinoma della cervice uterina è sovrapponibile nella maggior parte dei Paesi. Questo dato suggerisce che esistono enormi differenze sia a livello etnico che di livello socio-economico e di accesso ai servizi socio-sanitari. Anche in molti Paesi analizzati singolarmente, le differenze genetiche, di accesso al sistema sanitario e le disparità socio-economiche portano a differenze significative nel tasso di mortalità per un dato tipo di cancro. Negli USA, per esempio, le donne Afro-Americane hanno una più bassa incidenza di tumori (7%) rispetto alle donne Caucasiche che dimostrano un tasso di morte globale per cancro più elevata (17%)<sup>9</sup>, o in Sud Africa per quanto riguarda il carcinoma della cervice uterina (vedi di seguito).

## **SPECIFICITA' DI ALCUNI CARCINOMI**

### **Carcinoma della mammella**

L'incidenza del carcinoma della mammella sta cambiando in conseguenza dei programmi di screening e delle modificazioni dello stile di vita. L'incidenza di carcinoma della mammella è aumentata in tutti i Paesi del mondo. Soltanto il 5–10% dei casi è associato con una forte suscettibilità genetica. E' una malattia multifattoriale associata ad alta scolarità e ad un livello socio-culturale elevato. L'incidenza del carcinoma della mammella è aumentata del 3.1%/anno negli ultimi 30 anni<sup>7</sup>, soprattutto nei Paesi asiatici, l'India, il Giappone, Singapore e Taiwan, dove l'incidenza è sempre stata tradizionalmente bassa, un dato a supporto del fatto che l'aver adottato uno stile di vita più simile ai Paesi occidentali si associa ad un aumento dell'incidenza<sup>10</sup>. In modo del tutto simile, in America Latina e nei Caraibi, seppure ci siano molti dati mancanti in alcuni Paesi, si è assistito ad un aumento dei tassi di incidenza e di mortalità. La prevalenza del carcinoma della mammella mostra alcune differenze specifiche tra Paesi, regioni o gruppi etnici.

Mentre nel mondo occidentale il carcinoma della mammella è prevalentemente una patologia della postmenopausa, in Asia la sua incidenza sembra dimostrare una curva a campana con un picco di incidenza tra i 45–55 anni di età<sup>11,12</sup>. A Singapore, il carcinoma della mammella ha un picco intorno ai 50 anni e poi si stabilizza<sup>10,12</sup>. In India, Pakistan, Nord Africa e Africa Occidentale (Niger), il carcinoma della mammella si verifica prevalentemente in donne giovani ed è maggiormente aggressivo<sup>12,13</sup>.

Ci sono differenza tra i gruppi etnici sia per quanto riguarda le caratteristiche istologiche del carcinoma della mammella sia per quanto riguarda lo stato dei recettori ormonali. La prognosi è generalmente peggiore nei carcinomi della mammella con recettori per gli estrogeni (ER) negativi. In alcune pazienti asiatiche (Taiwanesi, Malesi, ecc), è presente una elevata prevalenza di cancri ER-positivi in donne di età inferiore ai 50 anni (68% vs. 58%,  $p < 0.001$ ) e di cancri positivi per il recettore del progesterone (PR) (63% vs. 50%,  $p < 0.001$ ) rispetto a donne di età superiore ai 50 anni<sup>11,14</sup>. Viceversa, in alter popolazioni asiatiche, è stata osservata una prevalenza più elevate dei cancri HER2<sup>15</sup>.

Donne indiane<sup>12</sup> e Afro-Americane negli USA, così come donne native Africane, dimostrano una più alta incidenza di carcinomi della mammella triplo-negativi (ER-negativi, PR-negativi, HER2-negativi) rispetto alle donne Caucasiche e meno frequentemente presentano carcinomi della mammella di tipo luminale A<sup>13</sup>. Tali forme di carcinoma della mammella sono invece predominanti in alcune donne asiatiche (incluso il Giappone), bianche, e nelle popolazioni Afro-Americane in postmenopausa, con un'incidenza che raggiunge più del 50% e decresce al 40% nelle donne Afro-Americane in premenopausa e soltanto al 27% nelle indigene Africane<sup>13,16</sup>.

### **Carcinoma della cervice uterina**

Il carcinoma della cervice uterine è la terza causa di cancro più frequente nella donna con più di mezzo milione di nuovi casi che si verificano ogni anno nel mondo. L'incidenza del carcinoma della cervice è aumentata dello 0.6%/anno negli ultimi 30 anni, ma più dell'85% del peso globale della malattia grava sui Paesi in via di sviluppo. La probabilità cumulativa di sviluppare un carcinoma della cervice uterine tra 1980 e il 2010 si è ridotta in tutte le regioni del mondo<sup>7</sup>; l'aumento di incidenza dello 0.6% per anno e di morti dello 0.46% per anno sono dovute ad un aumento del tasso di popolazione e al maggior invecchiamento<sup>7</sup>. La mortalità è diminuita nella maggior parte dei Paesi con l'eccezione di Zambia, Iraq, Sri Lanka e Thailandia<sup>7</sup>. La presenza di un efficace metodo di screening, soprattutto se incrementato in modo adeguato, può diminuire i tassi di malattia e di mortalità. Più recentemente, la

vaccinazione è stata diffusa in alcune regioni del mondo, ma, sfortunatamente, questo metodo preventivo rimane incredibilmente costoso e dunque non ha ancora raggiunto i continenti a più alto rischio e con la maggior necessità come India, Africa and la maggior parte dei Paesi dell'America e dei Caraibi. La vaccinazione universale avrebbe un valore inestimabile una volta che si saranno ridotti i costi in futuro.

#### *Asia: un esempio dell'efficacia dello screening*

L'incidenza del carcinoma della cervice è diminuita nell'arco degli ultimi 30 anni in Asia. Questo è largamente da attribuire allo screening su larga scala. Taiwan è stato il primo stato-isola a completare un programma di screening nazionale per il tumore della cervice nel 1995 seguita da Hong Kong nel 2002 e da Singapore nel 2004. Le donne in questi tre stati sono ben consapevoli dell'esistenza del tumore della cervice e del significato preventivo del Pap-test, sebbene la consapevolezza e comprensione del ruolo dell'HPV nella carcinogenesi cervicale sia ancora basso<sup>17</sup>. Nel Sud-Est asiatico, il tumore della cervice rimane una causa principale di morte, ma mai come nell'Africa Sub-Sahariana (Figura 4). Il Pap-test standard è stato disponibile per screening mirati nel Sud-Est asiatico, ma programmi organizzati su larga scala devono ancora essere implementati<sup>18</sup>. La vaccinazione profilattica per HPV è disponibile in molti Paesi asiatici, ma la diffusione è assai limitata dall'elevato costo.

#### *L'esempio del Sud Africa*

Non soltanto il carcinoma della cervice uterine è la più comune forma di cancro nelle donne di colore e la seconda più comune nelle donne aborigene, ma una larga parte dei cancri sono diagnosticati quando incurabili (stadio III o IV); nella maggior parte dei casi sono possibili solo terapie palliative e il peso di una sofferenza evitabile è davvero considerevole. Soprattutto nelle donne con stato socioeconomico basso, il carcinoma della cervice rimane il problema più importante, urgente e risolvibile di salute pubblica nel settore della prevenzione oncologica. In epoca di apartheid, lo screening con il Pap-test è stato portato avanti in modo incompleto e soltanto in alcuni gruppi di soggetti nelle cliniche di pianificazione familiare. Ciò ha portato a screenare per la più parte il gruppo sbagliato in senso preventivo, cioè le donne molto giovani<sup>19</sup>. Oggi, lo screening è raramente proposto in quelle fasce di età che si rivolgono ad una clinica di pianificazione familiare. I tassi di infezione da HIV sono monitorizzati routinariamente nei punti nascita<sup>20</sup> e tra le donne di colore, aborigene, bianche e indiane/asiatiche. Dal momento che l'HIV potenzia il rischio di carcinoma della cervice uterine, una adeguata strategia di prevenzione deve necessariamente includere degli strumenti

per arginare la sua diffusione. Allo stato attuale, la terapia antiretrovirale è disponibile in modo routinario e su larga scala e la copertura è diventata sempre più capillare. Inoltre, i programmi di salute pubblica raccomandano di eseguire regolarmente il Pap-test ogni qual volta sia documentata l'infezione da HIV.

La più bassa incidenza di carcinoma della cervice in Sud Africa nelle donne con elevato stato socioeconomico dimostra come la disponibilità di misure di prevenzione adeguata possano ridurre significativamente il peso di questa malattia nelle donne con stato socioeconomico basso. Le principali ragioni responsabili della bassa incidenza di carcinoma della cervice nelle donne ad alto reddito sono quelle che portano ad eseguire il Pap-test regolarmente, cioè la possibilità di pagarlo, la disponibilità di rimborsi assicurativi e l'adeguata scolarità, oltre che la conseguente diagnosi precoce e il basso tasso di infezione da HIV.

### **Carcinoma del polmone**

Negli ultimi 10 anni, l'adenocarcinoma è diventato l'istotipo più comune dei cancri non a piccole cellule del polmone (NSCLC) nella maggior parte dei Paesi occidentali e asiatici. La classificazione istologica è stata, però, recentemente messa in discussione e nuove definizioni sono state coniate che possono spiegare in parte alcune modificazioni nella frequenza delle differenti forme di tali tumori NSCLC<sup>21</sup>. Il fumo è il principale fattore di rischio. Comunque, è attualmente evidente anche il ruolo dell'inquinamento e delle polveri sottili nell'aumento dell'incidenza osservata in tutto il mondo. La proporzione dei carcinomi del polmone attribuibile all'inquinamento urbano in Europa è stimata dell'11%<sup>8</sup>. E' poi difficile escludere il ruolo del fumo passivo nell'aumento del carcinoma del polmone. L'aumentato rischio relativo riconducibile al fumo passivo è stato stimato tra l'1.14 e il 5.20<sup>8</sup>. L'epidemiologia recente è caratterizzata da un aumento dell'incidenza del tumore del polmone nelle donne e nei non fumatori. Questo dato è evidente in Asia, ma anche in alcuni Paesi europei. Gli adenocarcinomi sono più frequenti nei non fumatori rispetto all'adenoma squamoso e relativamente più frequenti nelle donne<sup>22</sup>.

Una tra le caratteristiche fondamentali del carcinoma del polmone in Asia sono le forme NSCLC nei non fumatori, che si verificano prevalentemente nelle donne asiatiche con una prevalenza dell'istotipo adenocarcinoma<sup>23</sup>. La proporzione dei non fumatori con forme NSCLC è aumentata stabilmente nel tempo, 15.9% negli anni '70 al 32.8% negli anni 2000<sup>22,23</sup>.

Il carcinoma del polmone in Sud Africa ha una incidenza molto bassa. Anche l'abitudine al fumo ha dei determinanti economici e culturali. Le sigarette in Sud Africa sono costose e

fumare è proibito negli spazi pubblici. Fumare è inusuale nelle donne di colore, mentre è molto più frequente nelle donne aborigene e bianche; le donne indiane/Asiatiche tendono a non fumare. La proporzione di fumatrici nelle donne di colore, aborigene, bianche e indiane/asiatiche in Sud Africa è del 4.1%, 39.0%, 26.7% e del 13.0%, rispettivamente<sup>20</sup>.

### **Carcinomi del colon-retto**

I carcinomi del colon-retto si osservano maggiormente nei Paesi occidentali a più elevato sviluppo (Figura 3) e rappresentano il 10.1% di tutti i cancro che si verificano nelle donne nel mondo<sup>24</sup>. Il carcinoma del colon nei Paesi a più elevato sviluppo costituisce il 63% di tutti i casi di tumore del colon-retto. Il rischio nell'arco della vita di sviluppare un carcinoma del colon-retto è di circa il 5% nei Paesi Occidentali<sup>25</sup>. I tassi di incidenza più elevati sono stati documentati in Australia, Nuova Zelanda, Canada, USA e alcune parti d'Europa<sup>24</sup>. I Paesi con il più basso rischio sono la Cina, l'India e alcune parti dell'Africa e del Sud America<sup>24</sup>. Le differenze di incidenza sembrano riconducibili a mancate diagnosi, classificazioni errate e dati non completi nei Paesi in via di sviluppo.

Il carcinoma del colon è fortemente dipendente da fattori correlati allo stile di vita, come dimostrato dagli studi condotti sulle popolazioni migrate dal Giappone agli USA o sulle popolazioni dal Sud dell'Europa all'Australia<sup>24</sup>.

Così come per i carcinomi della mammella, circa il 5–10% si verifica in famiglie con una predisposizione genetica.

I Paesi occidentali hanno sviluppato un accesso facile alla colonscopia e in alcuni Paesi sono operativi programmi di screening ripetuti del sangue occulto nelle feci sul territorio nazionale. Queste procedure possono aumentare il tasso di diagnosi e dunque di incidenza, ma la diagnosi precoce è fondamentale per ridurre la mortalità (vedi di seguito). La storia naturale del carcinoma del colon è progressiva, da adenoma benigno a tumore, e dunque lo screening può prevenire efficacemente la progressione verso lesioni più aggressive, almeno in alcuni casi. La mortalità è diminuita negli USA del 4.3% per anno dal 2002 al 2005<sup>24</sup>.

### **Carcinoma dell'endometrio**

Il carcinoma dell'endometrio è molto meno frequente di quello della mammella, del polmone del colon-retto, ma è il più diffuso cancro ginecologico nel mondo occidentale (Figure 1–6). Il suo tasso di mortalità è assai più basso rispetto a quello degli altri cancro (Figura 5) e dipende dai tipi istologici, tipo 1 e tipo 2. Il numero di morti attribuibili al carcinoma dell'endometrio nel mondo è stato di 58.600 nel 2010<sup>4</sup>. L'incidenza di carcinoma dell'utero, così come quella

del carcinoma della mammella, è aumentata rapidamente nel corso delle ultime due decadi nei Paesi asiatici. L'incidenza del tumore dell'utero nelle donne asiatiche, latino americane e africane è più bassa (8°–10° posto) rispetto alle popolazioni occidentali, soprattutto UK, Nord America ed Europa Centrale e dell'Est, dove tale tumore occupa la quarta posizione nella classifica dei tumori femminili (Figura 5). In Asia, l'incidenza è età-specifica con una curva a campana che dimostra un picco circa tra i 45–55 anni. Questo andamento è diverso rispetto alle donne occidentali che dimostrano un progressivo aumento con il passare dell'età e un picco intorno ai 70 anni. Questo dato suggerisce fattori di rischio differenti tra i diversi Paesi. La maggior parte dei carcinomi dell'endometrio sono ormono-dipendenti, sensibili all'azione proliferativa degli estrogeni che è prevenuta dalla somministrazione dei progestinici. I principali fattori di rischio sono l'obesità (per aromatizzazione in estrogeni degli androgeni del tessuto adiposo e a causa dell'insulino-resistenza), il diabete di tipo 1 e 2<sup>26,27</sup>, e la nulliparità. L'elevata parità e l'uso dei contraccettivi orali sono fattori di protezione. La presenza di uno o due o più fattori di rischio aumenta il rischio di carcinoma dell'endometrio da 8 a 18 volte, rispettivamente<sup>28</sup>. Assumendo un rischio nell'arco della vita del 2.6% di tumore dell'endometrio, i fattori di rischio elencati in precedenza aggiungono un rischio nell'arco della vita di circa il 18% e il 32%, rispettivamente<sup>28</sup>. Una piccola proporzione di casi sono forme poco differenziate e non ormono-dipendenti. Di solito la prognosi è eccellente, ma la diagnosi precoce è importante. E' stato riportato che negli USA le donne afro-americane rappresentano il 7% di nuovi casi di tumore dell'endometrio, ma il 14% delle morti per carcinoma dell'endometrio. I fattori che maggiormente contribuiscono a questa disparità nella mortalità sono l'istologia (più aggressiva) e lo stato socio-economico. Dal momento che il carcinoma dell'endometrio è in genere diagnosticabile a seguito di un sanguinamento uterino anomalo, tutte le donne devono consultare il proprio medico ogni qual volta che si verifica un sanguinamento uterino anomalo prima o dopo la menopausa.

### **Carcinoma dell'ovaio**

Il carcinoma dell'ovaio è una patologia severa, ma presenta una frequenza molto più bassa rispetto alle altre forme di cancro (Figura 6). E' una malattia della donna che aumenta col crescere dell'età e questo può spiegare la sua maggior incidenza in alcuni Paesi con più elevate aspettative di vita. Il numero delle morti nel 2010 è stato di 160.500 (115.900–200.600). Le incidenze più elevate sono riportate in Europa e in Nord America e le più basse in Cina e in Africa, probabilmente perchè la vita ha una durata più breve e/o si formulano meno diagnosi (Figura 6)<sup>5</sup>. L'incidenza del carcinoma dell'ovaio nel mondo non è

significativamente cambiata negli ultimi 30 anni. La più alta incidenza si registra nelle donne bianche non ispaniche, seguite dalle ispaniche, dalle africane e dalle donne asiatiche<sup>29</sup>. La mortalità assoluta per carcinoma dell'ovaio è altamente proporzionale alla sua incidenza; comunque, i paesi a più elevato sviluppo dimostrano un trend migliore nel rapporto mortalità/incidenza grazie alla diagnosi precoce e ai trattamenti (Figura 6). Ancora una volta sono le donne afro-americane ad avere il rapporto più elevato mortalità/incidenza (0.71), seguite dalle donne bianche non ispaniche (0.66), dalle ispaniche (0.55), e dalle donne asiatiche (0.5)<sup>29</sup>. Tali differenze sono spiegabili con differenti fattori di rischio e disparità sociali<sup>29</sup>.

Le caratteristiche genetiche sono responsabili di circa il 10% di tutti i carcinoma dell'ovaio; le portatrici di mutazioni BRCA1 and BRCA2 e le donne affette dalla Sindrome di Lynch hanno un rischio di sviluppare un carcinoma ovarico pari rispettivamente al 40% e al 12%, rispetto all' 1.4–2.5% delle donne senza storia familiare<sup>29</sup>.

## FATTORI DI RISCHIO MODIFICABILI

Nel 2012, la IHME ha condotto uno studio sul ruolo dei diversi fattori di rischio e delle loro associazioni in 21 aree del mondo<sup>30</sup> (Tabella 1).

**Tabella 1** Morti attribuibili ad alcuni fattori di rischio nel 2010 a livello mondiale<sup>30</sup>

<i>Fattore di rischio</i>	<i>n. delle morti</i>	<i>95% intervallo di confidenza</i>
Fumo	1.443.924	920.763–1.743.849
Fumo passivo	346.304	252.702–439.439
Alcool	1.720.059	1.541.469–1.886.125
Indice di Massa Corporea elevato	1.738.466	1.454.008–2.036.059
Fattori dietetici e sedentarietà	5.815.748	5.380.274–6.261.225

Molti dei fattori di rischio per malattie in generale (incluse le malattie cardiovascolari ed il diabete) sono risultati anche importanti fattori di rischio per i tumori. I tre fattori di rischio principali nel 2010 sono risultati l'ipertensione, il fumo (compreso il fumo passivo) e l'inquinamento atmosferico, responsabili rispettivamente del 7%, del 6.3% e del 4.3% degli anni complessivamente perduti per morte prematura e per disabilità (disability-adjusted life years , DALYs).

I fattori di rischio dovuti alla dieta ed alla sedentarietà globalmente sono responsabili del 10% dei DALYs, tra cui i più importanti sono una dieta povera di frutta e ricca di sodio. Il fattore

di rischio più importante in Europa dell'Est, nella regione Andina del Sud America e nell'Africa Sub-Sahariana è l'uso di alcool, mentre nelle altre parti dell'Asia, America Latina, Africa del Nord, Medio Oriente ed Europa Centrale è l'ipertensione. Il fumo di tabacco rimane il principale fattore di rischio nelle regioni più ricche, il Nord America e l'Europa Occidentale. Il fumo è naturalmente il principale fattore di rischio per i tumori del polmone, della testa e del collo, del colon, ed è anche coinvolto nel carcinoma della mammella<sup>24,31</sup>.

### **Ruolo dell'obesità**

L'obesità e l'Indice di Massa Corporea elevato sono aumentati globalmente e insieme rappresentano il fattore di rischio principale nell'Asia Australe, in Nord America, Europa Occidentale, Nord Africa, Medio Oriente, Sud America, America Centrale e nella Regione delle Ande, Caraibi e Oceania, e sono rilevanti comunque anche in altre regioni<sup>30</sup>. In alcuni Paesi in via di sviluppo in Asia, Medio Oriente e in parte in Nord Africa si è osservato un trend verso l'adozione di una dieta Occidentale<sup>32</sup>. L'obesità sembra colpire preferenzialmente alcuni gruppi più di altri. Negli USA, la popolazione nera presenta la maggiore prevalenza di obesità (49.5%) in confronto agli Americani di origine messicana (40.4%), Ispanica (39.1%), ai bianchi non ispanici (34.3%)<sup>33</sup> mentre, in India c'è una alta prevalenza di sindrome metabolica nella popolazione che vive nelle città (39.9%), associata ad obesità (12.6%)<sup>34</sup>, ipertensione (30.4%)<sup>35</sup>, sindrome dell'ovaio policistico (9.13%)<sup>36</sup>. La denutrizione, specialmente deficit di proteine/eccesso di carboidrati, causa obesità, un problema importante in Africa, che può anche spiegare in parte quanto evidenziato nei Messicani, Ispanici ed Indiani. L'obesità è un fattore di rischio per il carcinoma della mammella, del colon, dell'endometrio e dell'ovaio.

### *Carcinoma della mammella*

E' stato recentemente proposto che l'obesità sia responsabile rispettivamente del numero delle morti da carcinoma della mammella per il 4.4–9.2% nella popolazione bianca e per il 3.1–8.4% nella popolazione di colore negli USA<sup>37</sup>. Questo modello statistico considera una correlazione positiva nelle donne in postmenopausa ed una correlazione inversa nelle donne in premenopausa. Tuttavia, come riportato precedentemente<sup>38</sup>, il contributo della resistenza insulinica viene sottostimato. Studi più recenti suggeriscono che l'obesità e la resistenza insulinica siano associate ad un aumento del rischio anche prima della menopausa<sup>38</sup>. Un recente studio nelle donne Nigeriane con una bassa prevalenza del carcinoma della mammella ed una crescente incidenza di obesità ha mostrato una forte associazione tra l'obesità di tipo

centrale e il carcinoma della mammella sia in pre- che in postmenopausa<sup>39</sup>. L'obesità è anche fattore di rischio per le forme più aggressive e per una sopravvivenza peggiore<sup>40</sup>. Questo può spiegare almeno in parte il fenotipo del cancro della mammella nel Maghreb, Egitto, India e Pakistan. Non è stato ancora definitivamente chiarito se un livello socioeconomico basso possa interferire con una prognosi peggiore: l'obesità comunque è legata ad un reddito ed un grado di istruzione bassi.

#### *Carcinoma del colon*

Il sovrappeso e l'obesità<sup>41</sup>, la scarsa attività fisica e il diabete di tipo 2 sono legati ad un aumento della resistenza insulinica ed ad un aumentato rischio di carcinoma del colon in tutte le popolazioni<sup>42,43</sup>. L'associazione tra obesità e cancro del colon è maggiore nell'uomo che nella donna<sup>42</sup>.

#### *Carcinoma dell'endometrio*

L'incidenza del carcinoma dell'endometrio e dei sarcomi è maggiore nelle donne obese. L'obesità inoltre peggiora la mortalità, che al contrario viene ridotta dall'attività fisica<sup>44</sup>.

### **Il ruolo dell'alimentazione e dell'alcool**

#### *Carcinoma della mammella*

Un aumentato uso di alcool si associa ad un aumento del rischio di carcinoma mammario ormone-dipendente<sup>45</sup>. L'effetto diretto dell'assunzione di calorie, ed in particolare dei grassi saturi, non è stato dimostrato nel carcinoma della mammella, ma l'alimentazione può agire attraverso l'aumento di peso e l'induzione dell'insulino-resistenza e viene quindi considerata un fattore di rischio. In Giappone, l'aumento del carcinoma della mammella può essere associato con i cambiamenti dell'età al menarca, cambiamenti dei fattori riproduttivi, ma anche dell'alimentazione: un aumento dell'intake calorico e proteico può essere direttamente coinvolto nell'aumento della statura<sup>46</sup>. Per spiegare le differenze nell'incidenza dei carcinomi della mammella ER-positivi nelle donne in premenopausa nel Sudest Asiatico, è stato prospettato che le donne più giovani potrebbero consumare una dieta più ricca di grassi o più xenoestrogeni dalle confezioni di plastica e dalle lattine.

#### *Carcinomi del colon retto*

L'assunzione di alcool, di carne rossa e trattata è stata messa in correlazione con l'aumento del rischio negli USA, ma in Europa solo la carne trattata rimane quale fattore di rischio

significativamente associato. Il recente aumento in Giappone potrebbe essere legato a tali modificazioni<sup>47,48</sup>. La tipica dieta Occidentale potrebbe favorire lo sviluppo di una flora batterica capace di degradare i sali biliari in composti potenzialmente carcinogenetici<sup>24</sup>. L'associazione tra consumo di carne e cancro è maggiore per il colon rispetto al retto<sup>24</sup>. Una riduzione del carcinoma del colon, ma non di quello del retto, è stato riportato con il consumo di caffè<sup>49</sup>. Il caffè può ridurre la secrezione di colesterolo, acidi biliari e steroli nel colon e potrebbe avere proprietà antimutagene e aumentare la motilità colica<sup>50</sup>.

### *Carcinoma del polmone*

Carni elaborate, cibi fritti e piccanti sono stati associati ad un aumento del rischio<sup>8</sup>.

### **Inquinamento, carcinogeni ambientali e xenoestrogeni**

Il ruolo dei diversi «distruttori endocrini» e di altri potenziali cancerogeni è stato discusso, ma non dimostrato, in studi su diversi tumori, incluso il cancro della mammella<sup>51</sup>. Il ruolo potenziale di diversi cancerogeni nello sviluppo della mammella durante e dopo la pubertà è esemplificato dal fumo di sigaretta prima della prima gravidanza a termine<sup>52</sup>. A seconda delle usanze locali, vi sono cancerogeni specifici quali il betel in India<sup>53</sup> o l'uso di cibi caldi contenuti in contenitori di plastica, che sono ritenuti capaci di liberare xenoestrogeni.

L'etiologia del carcinoma del polmone nei non fumatori rimane da chiarire. Diversi fattori di rischio sono stati proposti, come il fumo passivo; esposizioni lavorative a coloranti e solventi, saldature, fumo, fuliggine; malattie polmonari preesistenti; abitudini alimentari come la carne alla brace, estrogeni, storia familiare.

### **Altri fattori di rischio modificabili**

#### *Carcinoma della cervice*

Fattori di rischio per il carcinoma della cervice sono stati ben identificati: l'agente causale è il papilloma virus. Fattori quali l'età giovanile al primo rapporto, alta parità, cattiva igiene sessuale, partners sessuali multipli, aumentano l'incidenza. Il fumo risulta essere un cofattore. La vita sessuale del partner come reservoir dell'HPV è probabilmente importante, ma questo non è stato pienamente valutato.

#### *Carcinoma endometriale ed ovarico*

I fattori di rischio per il carcinoma dell'endometrio includono l'obesità, la nulliparità, l'ipertensione, il diabete, la sindrome dell'ovaio policistico, l'iperplasia endometriale, il

menarca precoce, la menopausa tardiva, la terapia estrogenica non bilanciata dal progestinico, la storia familiare di cancro, la storia personale di carcinoma della mammella e la terapia con tamoxifene. Il rischio diminuisce significativamente con l'uso dei contraccettivi orali e dei progestinici<sup>54</sup>. Una recente pubblicazione suggerisce che la cessazione dell'uso della terapia ormonale sostitutiva (HRT) per i sintomi menopausali dopo la pubblicazione del Women's Health Initiative (WHI) sia associata ad un aumento dell'incidenza del carcinoma dell'endometrio, sia nelle donne bianche che afroamericane<sup>55</sup>. Tuttavia, il contemporaneo aumento dell'obesità non può essere escluso, soprattutto nelle Afroamericane, come maggior determinante di questo aumento<sup>55</sup>. E' stato, inoltre, riportato che la HRT combinata diminuisce l'incidenza del carcinoma dell'endometrio nelle donne obese per l'effetto benefico del progestinico sulla stimolazione dell'endometrio da parte degli estrogeni endogeni, derivanti dall'aromatizzazione dei precursori androgenici nel tessuto adiposo.

I fattori di rischio per il carcinoma dell'ovaio includono l'età, la nulliparità, uso di terapie per la sterilità come il clomifene per più di un anno, la storia familiare di tumori dell'ovaio, mammella o colon-retto, e la storia personale di carcinoma della mammella. L'uso dei contraccettivi orali è uno strumento molto potente per determinare una riduzione del rischio di carcinoma dell'ovaio. Alcune procedure chirurgiche quali la legatura tubarica, l'isterectomia e le cure per l'endometriosi sono protettive contro il carcinoma dell'ovaio<sup>56,57</sup>. L'obesità può aumentare l'incidenza di alcuni tipi, mentre l'esercizio fisico può aiutare a diminuirne il rischio (vedi sotto).

### **Terapia ormonale sostitutiva (HRT) quale fattore di rischio**

Nella pubblicazione IHME, che valuta i fattori di rischio e l'impatto di malattia, la HRT non viene menzionata tra i fattori di rischio<sup>30</sup>. Dopo la pubblicazione dello studio randomizzato WHI nel 2002<sup>58</sup>, l'uso della HRT è diminuito molto in tutto il mondo. Ciò è stato dovuto soprattutto alla paura del carcinoma della mammella e all'assenza di chiari dati di protezione contro le malattie cardiovascolari. Tuttavia, da allora revisioni del rischio cardiovascolare e altri rischi sono state condotte e ora appare chiaro che nelle donne giovani e sintomatiche in postmenopausa, in assenza di fattori di rischio specifici, i benefici della HRT sono maggiori dei possibili rischi<sup>59,60</sup>.

Un chiaro beneficio della HRT è il miglioramento della qualità di vita nelle donne in postmenopausa sintomatiche. La HRT, inoltre, diminuisce in maniera significativa il rischio di fratture da osteoporosi e il diabete di tipo 2, associato di per sé ad un aumento della mortalità. La frattura di femore è associata ad una alta incidenza di mortalità (20%) e

disabilità. L'incidenza del carcinoma del colon è risultata ridotta dalla HRT nel WHI<sup>58</sup>. Tuttavia, la HRT combinata aumenta il carcinoma della mammella dopo alcuni anni di uso (> 7 anni nel WHI). Questo effetto è dovuto allo stimolo di lesioni preesistenti. Il rischio probabilmente può essere ridotto valutando le donne a maggior rischio quali coloro con un aumento della densità mammaria alla mammografia, una forte storia familiare, la storia di radioterapia sul torace, o di biopsie per iperplasia atipica. L'esercizio fisico diminuisce il rischio di carcinoma della mammella anche nelle donne che usano HRT<sup>61</sup>. La HRT non aumenta il rischio nelle donne obese e può aiutare a ridurre l'incidenza del carcinoma endometriale in queste donne, come è stato recentemente dimostrato<sup>54</sup>. L'incidenza del carcinoma della mammella e dell'ovaio sono state riportate in diminuzione dopo la massiccia riduzione dell'uso della HRT<sup>55,62</sup>. Tuttavia, questo decremento è stato dovuto probabilmente a diversi fattori come una riduzione dei follow-up nelle donne che avevano interrotto la HRT<sup>63</sup>. Inoltre, diverse pubblicazioni hanno riportato un ulteriore incremento del carcinoma della mammella dopo il 2006 (nonostante il basso uso della HRT), suggerendo altre cause, come la minore partecipazione ai programmi di screening e forse una diminuzione della velocità di crescita dei tumori dopo la cessazione della HRT<sup>63</sup>. Gli Estrogeni Coniugati da soli si sono dimostrati capaci di diminuire il rischio di carcinoma della mammella almeno nei 5–6 anni di uso nella popolazione del WHI, dove l'obesità era altamente prevalente, in donne piuttosto lontane dalla menopausa<sup>64</sup>. Nella restante letteratura, tuttavia, gli estrogeni da soli aumentano il rischio di carcinoma della mammella in misura limitata e dopo un periodo di tempo molto più lungo (> 10–15 anni) rispetto alla HRT combinata (estro-progestinica)<sup>63</sup>.

Gli estrogeni da soli aumentano il rischio di carcinoma dell'endometrio e potrebbero essere più pericolosi per il carcinoma dell'ovaio rispetto alla HRT combinata. E' inoltre possibile che la composizione della HRT (progestinici sintetici versus progesterone) potrebbe essere associata a diversi livelli di rischio, essendo il progesterone naturale a minor rischio per il carcinoma della mammella<sup>65</sup>.

Nello studio WHI, è stato riportato che il carcinoma del polmone risulta più invasivo nelle donne che facevano HRT combinata, ma non nelle donne che ricevevano soltanto estrogeni coniugati<sup>66,67</sup>. Questo argomento è ancora altamente controverso, essendoci risultati opposti nei diversi studi. Alcuni studi hanno riportato una riduzione del rischio con un menarca precoce ed una menopausa tardiva, con effetti favorevoli o nulli della HRT<sup>68,69</sup>. E' possibile che il fumo, la differenziazione istologica, la presenza di recettori estrogenici nel tumore, ed altri fattori sconosciuti o fattori di confondimento degli studi possano spiegare questi risultati discordanti.

## **STRATEGIE DI SCREENING**

### **Carcinoma della mammella**

Lo screening del carcinoma della mammella è basato sull'esecuzione della mammografia. I programmi di screening sono presenti nella maggior parte dei Paesi Sviluppati, ma non in tutti, con differenze nei diversi Paesi. La raccomandazione più frequente è quella di eseguire una mammografia ogni 2 anni dai 50 ai 74 anni di età. In alcuni stati degli USA, lo screening parte dai 40 anni ed è raccomandata una mammografia ogni anno. Attualmente nei Paesi in cui lo screening è in atto da molti anni vi è una discussione aperta circa il rapporto tra costi e benefici per un possibile eccesso diagnostico ed un conseguente sovratrattamento. Tuttavia, in questi paesi, la mortalità in relazione all'incidenza è diminuita. Il rischio di un possibile eccesso di diagnosi è proprio delle nazioni più ricche in cui vi è ampia disponibilità di mammografie. Tuttavia, nella maggior parte delle nazioni le mammelle non vengono esaminate e la diffusione della visita senologica e delle mammografie probabilmente contribuirebbe a ridurre la mortalità nei Paesi in via di sviluppo. Viene stimato che nei Paesi a basso-medio reddito la visita senologica annuale eseguita dai 40 ai 60 anni potrebbe essere efficace quasi come una mammografia ogni 2 anni nel ridurre la mortalità da carcinoma della mammella, ma con un costo sostanzialmente minore<sup>1</sup>. Tuttavia, questo non è stato osservato in Cile dove il Programma Nazionale per lo Screening del Carcinoma della Mammella, partito nel 1998 e basato soltanto sulla visita senologica annuale, ha avuto un effetto veramente molto limitato nonostante l'alta partecipazione (65% di compliance annuale), poiché la sopravvivenza non è migliorata. Nuove linee guida dovrebbero essere proposte nei prossimi anni per stratificare lo screening nelle popolazioni ad alto rischio o per l'utilizzo di tecnologie alternative per la diagnosi, includendo l'ecografia nelle popolazioni Asiatiche per la loro maggiore densità mammaria. Al momento attuale, l'auto-palpazione, la visita senologica combinata con la mammografia rimangono il gold standard per lo screening del carcinoma della mammella.

### **Carcinoma della cervice**

Lo screening del carcinoma della cervice è stato attuato nella maggior parte delle nazioni sviluppate ed è stato associato ad una forte e significativa riduzione dell'incidenza e della mortalità.

Dopo l'introduzione dello screening in Australia, il numero di nuovi casi di tumore della cervice si è ridotto da 1092 nel 1991 a 778 in 2008 e la mortalità, corretta per l'età, nello

stesso periodo è passata dal 3.9 all'1.9 per 100.000 donne. In Nuova Zelanda dopo l'introduzione dello screening, l'incidenza del carcinoma della cervice è diminuito del 40% e la mortalità del 60%. Sia l'Australia che la Nuova Zelanda hanno un programma di vaccinazione contro l'HPV gratuito per le adolescenti e le giovani. L'Australia ha iniziato il programma di vaccinazione per i maschi giovani nel Febbraio 2013; nelle Isole del Pacifico sotto l'egida degli USA e della Francia il programma di vaccinazione è stato introdotto negli anni 2007–2010, mentre nelle Kiribati, e poi nelle Cook Islands e nelle Fiji nel 2011–12<sup>70-72</sup>.

Anche in Europa Occidentale l'incidenza del carcinoma della cervice è diminuita, ma in maniera diversa nelle diverse Nazioni. In Francia, per esempio, l'incidenza e la mortalità sono diminuite da 4 a 2 volte, tra il 1976 ed il 1996 grazie allo screening; il 70% dei cancri invasivi sono stati diagnosticati nelle donne non sottoposte a screening negli ultimi 4 anni. La vaccinazione contro l'HPV è stata introdotta in Francia per le adolescenti e le giovani donne, ma la compliance rimane bassa, sotto il 30%, ed il vaccino è piuttosto caro.

Negli USA, le linee guida per il Pap test negli ultimi anni sono cambiate e nelle donne tra i 30 ed i 65 anni è consigliato ogni 5 anni.

Nei paesi in via di sviluppo l'OMS raccomanda il Pap test dall'età di 30 anni, ogni 10 anni<sup>73</sup>. In Sud Africa viene stimato che la piena realizzazione di queste raccomandazioni potrebbe ridurre l'incidenza del cancro delle cervice di circa il 70%<sup>74</sup>, a costi contenuti (circa 60 R, pari a 7 dollari USA per esame). La politica è quella di seguire le raccomandazioni dell'OMS, ma ancora in Sud Africa non sono state realizzate pienamente e, senza una forte volontà politica di rafforzare e migliorare il sistema sanitario, è difficile che lo possano essere. A livello della popolazione è necessario uno sforzo educativo sulla necessità di partecipare allo screening con il Pap test e alternativamente sulla diagnosi precoce ai primi sintomi (come il sanguinamento postcoitale, perdite vaginali).

In futuro, probabilmente la vaccinazione contro l'HPV potrà diventare possibile, ma il costo attuale (270 Dollari per 3 dosi) rende irrealizzabile la vaccinazione di tutta la popolazione. Trattative per ridurre i costi sono attualmente in corso nell'intento di poter fornire una vaccinazione su tutta la popolazione femminile adolescente prima dell'inizio della attività sessuale.

### **Carcinoma del colon**

Il test del sangue occulto nelle feci (SOF) è il test di screening più ampiamente utilizzato ed è l'unico raccomandato dall'Unione Europea. Consiste nell'evidenziare il sangue nelle feci. Non è invasivo, è economico, facile, e può essere eseguito a casa. Poiché i carcinomi del

colon retto sanguinano in maniera intermittente, il SOF deve essere ripetuto ogni anno oppure ogni due anni. Ci sono due tests disponibili: il test basato sul guaiaco e i tests immunochimici. Una meta-analisi della Cochrane ha evidenziato una riduzione della mortalità del 16%<sup>75</sup>. Tuttavia, la sensibilità è bassa sia per i carcinomi del colon retto (25–38%) che per gli adenoma avanzati (16–31%), con una sensibilità del primo metodo (61–91%) possibilmente migliore del secondo (27–67%)<sup>25</sup>.

La sigmoidoscopia con strumenti flessibili permette la diagnosi delle lesioni del colon, le biopsie, la rimozione di polipi, nella parte distale del colon. Lo screening endoscopico ha ridotto la mortalità del 22–31% e l'incidenza del 18–23% in studi randomizzati caratterizzati da una compliance elevata<sup>25</sup>. La Colonoscopia è il migliore strumento diagnostico, ma non è mai stato valutato in trial randomizzati fino ad ora. Alcuni studi di coorte riportano una incidenza ridotta del 67–77% e della mortalità del 31–65%<sup>25</sup>. La Colonscopia Virtuale è una tecnica nuova che al momento non ha ancora trovato un suo spazio, ma sicuramente è promettente in quanto meno invasiva. Tuttavia, si associa all'uso di radiazioni (per il tipo associato alla TAC) e rimane costosa.

Ciascuna tecnica ha vantaggi e limiti, in funzione anche della disponibilità nelle diverse regioni e nazioni. Le politiche sanitarie devono adattarsi ai rischi assoluti e relativi e ai costi.

### **Carcinoma dell'endometrio e dell'ovaio**

Non esistono screening raccomandati per il carcinoma dell'endometrio e dell'ovaio. Recentemente, l'ovariectomia profilattica è stata proposta per le donne con una forte storia familiare e portatrici di mutazioni BRCA1/2. Le pazienti con una forte storia familiare di carcinomi dell'endometrio, dell'ovaio e del colon retto potrebbero avere la sindrome di Lynch (cancro colon rettale ereditario non poliposico) che aumenta il rischio di sviluppare carcinomi dell'endometrio e dell'ovaio. È quindi importante sviluppare metodi per la prevenzione e l'educazione sanitaria, per poter fare diagnosi più precoci.

I clinici devono considerare i fattori predisponenti per una iperstimolazione estrogenica dell'endometrio, quali la storia di anovulazione cronica, obesità/diabete, ipertensione, irregolarità mestruali, uso a lungo termine di estrogeni senza progestinici o di tamoxifene.

Il carcinoma dell'endometrio deve sempre essere sospettato in donne in peri e postmenopausa con sanguinamenti vaginali anomali. Una valutazione istologica dell'endometrio deve essere sempre effettuata quando c'è il sospetto di tumore. Recentemente sono stati proposti algoritmi che comprendono anche i sintomi clinici per migliorare la diagnosi<sup>76</sup>.

Cambiamenti nelle abitudini intestinali, comparsa di disturbi digestivi, dolore o distensione addominale, disturbi urinari, ematuria, sono tutti potenziali segni di carcinoma dell'ovaio ed in loro presenza devono essere eseguite opportune indagini, quali l'ecografia pelvica. Le donne dovrebbero essere informate che devono informare il loro medico curante qualora comparissero questi segni clinici.

## **STRATEGIE PREVENTIVE**

Il World Cancer Research Fund (WCRF) and l'American Institute of Cancer Research (AICR) hanno emesso delle raccomandazioni su dieta, attività fisica, e controllo del peso per la prevenzione dei tumori<sup>77</sup>. Queste raccomandazioni includono (Tabella 2):

**Tabella 2** Strategie di prevenzione

- 
- Cessazione del fumo
  - Controllo del peso
  - Esercizio fisico (esercizio vigoroso per almeno 2–3 ore/settimana)
  - Assunzione di alcool < 15 g/die
  - Dieta ricca di verdure, fibre, frutta, pochi grassi animali, e carboidrati
- 

(1) Smettere di fumare: porta ad una riduzione del rischio di morte per tumore di più del 20%.

(2) Ridurre il consumo di alcool. Le donne a basso rischio vengono consigliate di non eccedere i 15 g/al giorno, mentre le raccomandazioni sono ancor più restrittive per le donne a maggior rischio di tumori della mammella, colon ed endometrio<sup>78</sup>.

(3) Intenso esercizio fisico per almeno 2–3 ore alla settimana: riduce la maggior parte dei tumori e aiuta a controllare l'indice di massa corporea e la resistenza insulinica. I meccanismi responsabili degli effetti inibitori dell'attività fisica sulla carcinogenesi comprendono una riduzione degli effetti dell'insulina e dei fattori di crescita dell'insulina, una diminuzione della genesi di radicali liberi, la modulazione dei processi immunitari ed un possibile effetto diretto sul tumore<sup>79</sup>. Inoltre, l'attività fisica stimola la motilità intestinale<sup>24</sup> e può ridurre l'incidenza del tumore della mammella<sup>80</sup>.

(4) Una dieta sana, combinando frutta, fibre, e verdure, una bassa quota di grassi animali, di carboidrati ad alto indice glicemico possono ridurre il peso di molte malattie. La dieta condiziona pesantemente il rischio dei tumori del colon retto, della mammella e dell'endometrio; cambiamenti delle abitudini alimentari possono ridurre fino al 70% il carcinoma del colon<sup>24</sup>.

L'applicazione delle raccomandazioni del WCRF e dell'AICR sono state valutate nello studio EPIC<sup>81</sup>. Usando i limiti raccomandati per il consumo delle carni rosse e trattate (carne rossa  $\leq$  500 g/settimana e carne trattata  $\leq$  3 g/die), alcool ( $\leq$  10 g/die), frutta e verdura ( $\geq$  400 g/die) e fibre ( $\geq$  25 g/die), per l'attività fisica (2 ore/settimana di esercizio fisico vigoroso o 30 min/die di bicicletta/sports) ed un normale indice di massa corporea (BMI, 18.5–24.9 kg/m<sup>2</sup>), è stato stabilito un punteggio da 0–6 per gli uomini e di 0–7 per le donne, dove il punteggio maggiore indicava una migliore aderenza alle raccomandazioni. Globalmente, ad ogni punto del punteggio era associata una riduzione del 5% [95% confidence interval (CI) 3–7%] del rischio di sviluppare qualsiasi forma di tumore. La riduzione del rischio nel gruppo a punteggio maggiore rispetto a quelli a punteggio minore è stato del 16% per il carcinoma della mammella, del 27% per il tumore del colon retto, del 14% per il carcinoma del polmone e del 23% per il tumore dell'endometrio ( $p$ -trend = 0.05). I punteggi più elevati non erano invece associati ad una riduzione del carcinoma dell'ovaio. Globalmente, il 12.6% (95% CI 3.6–21.4%) di tutti i tumori potrebbero essere stati prevenuti nell'intera popolazione dello studio<sup>81</sup>. Deve essere sottolineata una associazione tra i punteggi maggiori e un alto livello culturale. L'associazione tra alti punteggi e riduzione della mortalità per tumori nelle donne è risultata significativa in UK, Italia e Danimarca. Deve essere però menzionato che i volontari dello studio EPIC erano più sani della popolazione generale e quindi i benefici dello stile di vita potrebbero essere stati sottostimati in questo studio Europeo<sup>81</sup>. Sia WCRF che AICR hanno stimato che una maggiore attenzione alla dieta, alla nutrizione, all'attività fisica e la normalizzazione del BMI possono portare ad una riduzione di tutti i tumori pari al 26% (6–42%) in UK, al 24% (7–40%) negli USA, al 19% (3–31%) in Brasile e al 20% (5–37%) in Cina<sup>77</sup>.

### **QUANDO LE DONNE DEVONO RIVOLGERSI AL MEDICO PER I SINTOMI ?**

Ogni donna dopo i 40-45 anni dovrebbe fare una visita completa almeno una volta all'anno dal proprio medico di fiducia. Questo può permettere la valutazione del rischio individuale delle malattie associate all'invecchiamento. Inoltre, è possibile dare informazioni sulle strategie preventive precedentemente descritte.

Comunque, qualsiasi sintomo anomalo necessita di una visita:

- Sanguinamento uterino anomalo, dolore addominale o pelvico, gonfiore addominale, perdite vaginali, ematuria, rettorragia, possono svelare un tumore dell'endometrio, dell'ovaio e del colon.

- Secrezioni dal capezzolo, o la palpazione di un nodulo, un indurimento mammario o una alterazione della cute delle mammelle (retrazioni cutanee, del capezzolo, pelle a buccia d'arancia) possono indicare un tumore della mammella.
- Una tosse insolita, dispnea, emottisi o un dolore toracico possono rivelare un cancro del polmone.
- Una trombosi venosa in una donna senza storia familiare può essere segno di un tumore e necessita approfondimenti diagnostici.

In conclusione, l'incidenza delle patologie oncologiche è in aumento come conseguenza dell'aumento della durata della vita nelle nazioni sviluppate, così come in quelle in via di sviluppo. Programmi nazionali di salute pubblica sono necessari per realizzare i programmi di screening e migliorare i comportamenti individuali. La correzione dei fattori di rischio modificabili motivando le donne può certamente ridurre la prevalenza e l'aggressività dei tumori. Infine, l'educazione delle donne per migliorare la loro salute in generale, minimizzando i fattori di rischio individuali, identificando precocemente i segni di cambiamento della loro salute, quali possibili markers di un tumore, potrà aiutare a ridurre il peso delle malattie oncologiche, riducendo i tempi per la diagnosi, migliorando la prognosi di tumori diagnosticati più precocemente, soprattutto nei Paesi meno sviluppati del mondo.

*Conflitti di interesse:* Onorari sono stati ricevuti da Professoressa Gompel per conferenze e consulenze per Bayer, Pfizer, Richter, Shire e Viropharma; dal Professor Baber per conferenze per Merck, Sharp e Dohme; dal Dr de Villiers conferenze per Bayer, Merck, e Pfizer e come membro di un Advisory Board per Amgen; dal Professor Santen come membro di un Advisory Board per Pfizer; dal Professor Shapiro come membro di un Advisory Board per Bayer Schering e Merck; dalla Professoressa Villaseca per conferenze e come membro di un Advisory Board per Glaxo Smith & Kline. Dr Shah and Professor Huang non dichiarano conflitti di interesse.

*Finanziamenti:* Nessuno.

---

## Referenze

1. Anderson BO, Cazap E, El Saghir NS, *et al.* Optimisation of breast cancer management in low-resource and middle-resource countries: executive summary of the Breast Health Global Initiative consensus, 2010. *Lancet Oncol* 2011;12:387–98
2. Regional mortality information system. Regional Health Observatory, Pan American Health Observatory (PAHO), 2011. [http://ais.paho.org/phis/viz/mort\\_chapters\\_en.asp](http://ais.paho.org/phis/viz/mort_chapters_en.asp)
3. <http://www.healthmetricsandevaluation.org/gbd/visualizations/gbd-2010-patterns-broad-cause-group>
4. Lozano R, Naghavi M, Forman K, *et al.* Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380:2095–128
5. <http://globocan.iarc.fr/> Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. GLOBOCAN 2008 v2.0, *Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10* [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010
6. World Health Organization, mortality database. [http://www.who.int/healthinfo/statistics/mortality\\_rawdata/en/index.html](http://www.who.int/healthinfo/statistics/mortality_rawdata/en/index.html)
7. Forouzanfar MH, Forman KJ, Delossantos AM, *et al.* Breast and cervical cancer in 187 countries between 1980 and 2010: a systematic analysis. *Lancet* 2011;378:1461–84
8. Molina JR, Yang P, Cassivi SD, Schild SE, Adjei AA. Non-small cell lung cancer: epidemiology, risk factors, treatment, and survivorship. *Mayo Clin Proc* 2008;83:584–94
9. Long B, Liu FW, Bristow RE. Disparities in uterine cancer epidemiology, treatment, and survival among African Americans in the United States. *Gynecol Oncol* 2013 May 23; Epub ahead of print
10. Chia KS, Reilly M, Tan CS, *et al.* Profound changes in breast cancer incidence may reflect changes into a Westernized lifestyle: a comparative population-based study in Singapore and Sweden. *Int J Cancer* 2005;113:302–6
11. Lin CH, Chen YC, Chiang CJ, *et al.* The emerging epidemic of estrogen-related cancers in young women in a developing Asian country. *Int J Cancer* 2012;130:2629–37
12. Khokhar A. Breast cancer in India: where do we stand and where do we go? *Asian Pac J Cancer Prev* 2012;13:4861–6
13. Huo D, Ikpat F, Khramtsov A, *et al.* Population differences in breast cancer: survey in indigenous African women reveals over-representation of triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:4515–21
14. Yip CH, Taib NA, Mohamed I. Epidemiology of breast cancer in Malaysia. *Asian Pac J Cancer Prev* 2006;7:369–4
15. Su Y, Zheng Y, Zheng W, *et al.* Distinct distribution and prognostic significance of molecular subtypes of breast cancer in Chinese women: a population-based cohort study. *BMC Cancer* 2011;11:292
16. Ly M, Antoine M, Andre F, *et al.* [Breast cancer in Sub-Saharan African women: review]. *Bull Cancer* 2011;98:797–806
17. Tay SK, Ngan HY, Chu TY, Cheung AN, Tay EH. Epidemiology of human papillomavirus infection and cervical cancer and future perspectives in Hong Kong, Singapore and Taiwan. *Vaccine* 2008;26(Suppl 12):M60–70

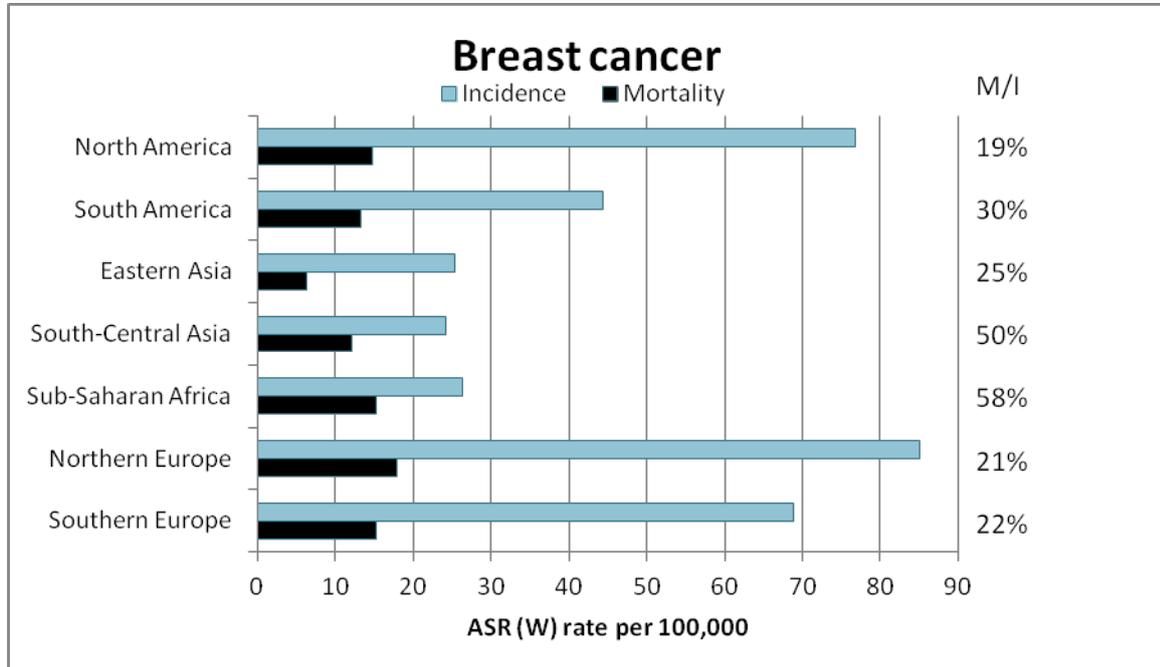
18. Domingo EJ, Noviani R, Noor MR, *et al.* Epidemiology and prevention of cervical cancer in Indonesia, Malaysia, the Philippines, Thailand and Vietnam. *Vaccine* 2008;265:M71–9
19. Bailie R. The epidemiological basis for cervical cancer screening. *S Afr Med J* 1995;85:8–10
20. Department of Health, Medical Research Council, OrcMacro. *South African Demographic and Health Survey 2003*. Pretoria: Department of Health, 2007
21. Travis WD, Brambilla E, Noquchi M, *et al.* International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Classification of lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol* 2011;6:244–85
22. Lee PN, Forey BA. Indirectly estimated absolute lung cancer mortality rates by smoking status and histological type based on a systematic review. *BMC Cancer* 2013;13:189
23. Yano T, HJaro A, Shikada Y, *et al.* Non-small cell lung cancer in never smokers as a representative 'non-smoking-associated lung cancer': epidemiology and clinical features. *Int J Clin Oncol* 2011;16:287–93
24. Hagggar FA, Boushey RP. Colorectal cancer epidemiology: incidence, mortality, survival, and risk factors. *Clin Colon Rectal Surg* 2009;22:191–7
25. Garborg K, Holme O, Loberg M, *et al.* Current status of screening for colorectal cancer. *Ann Oncol* 2013;24:1963–72
26. Geier AS, Wellmann J, Wellmann I, *et al.* Cancer detection rates following enrolment in a disease management programme for type 2 diabetes. *Diabetologia* 2013 May 31; Epub ahead of print
27. Zendejdel K, Nyran O, Ostenson CG, *et al.* Cancer incidence in patients with type 1 diabetes mellitus: a population-based cohort study in Sweden. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:1797–800
28. Torres ML, Weaver AL, Kumar S, *et al.* Risk factors for developing endometrial cancer after benign endometrial sampling. *Obstet Gynecol* 2012;120:998–1004
29. Chornokur G, Amankwah EK, Schildkraut JM, Phelan CM. Global ovarian cancer health disparities. *Gynecol Oncol* 2013;129:258–64
30. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, *et al.* A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380:2224–60
31. Gao CM, Ding JH, Li SP, *et al.* Active and passive smoking, and alcohol drinking and breast cancer risk in chinese women. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013;14:993–6
32. Golzarand M, Mirmiran P, Jessri M, *et al.* Dietary trends in the Middle East and North Africa: an ecological study (1961 to 2007). *Public Health Nutr* 2012;15:1835–44
33. Flegal KM, Carroll MD, Kit BK, Ogden CL. Prevalence of obesity and trends in the distribution of body mass index among US adults, 1999–2010. *JAMA* 2012;307:491–7
34. Garg C, Khan SA, Ansari SH, Garg M. Prevalence of obesity in Indian women. *Obes Rev* 2010;11:105–8
35. Gupta R, Deedwania PC, Achari V, *et al.* Normotension, prehypertension, and hypertension in urban middle-class subjects in India: prevalence, awareness, treatment, and control. *Am J Hypertens* 2013;26:83–94
36. Nidhi R, Padmalatha V, Nagarathna R, Amritanshu R. Prevalence of polycystic ovarian syndrome in Indian adolescents. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2011;24:223–7

37. Chang Y, Schechter CB, van Ravesteyn NT, *et al.* Collaborative modeling of the impact of obesity on race-specific breast cancer incidence and mortality. *Breast Cancer Res Treat* 2012;136:823–35
38. Pichard C, Plu-Bureau G, Neves-E-Castro M, Gompel A. Insulin resistance, obesity and breast cancer risk. *Maturitas* 2008;60:19–30
39. Ogundiran TO, Huo D, Adenipekun A, *et al.* Body fat distribution and breast cancer risk: findings from the Nigerian breast cancer study. *Cancer Causes Control* 2012;23:565–74
40. Protani M, Coory M, Martin JH. Effect of obesity on survival of women with breast cancer: systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2010;123:627–35
41. Larsson S, Wolk A. Obesity and colon and rectal cancer risk: a meta-analysis of prospective studies. *Am J Clin Nutr* 2007;86:556–65
42. Pischon T, Lahmann PH, Boeing H, *et al.* Body size and risk of colon and rectal cancer in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition (EPIC). *J Natl Cancer Inst* 2006;98:920–31
43. Morrison DS, Parr CL, Lam TH, *et al.* Behavioural and metabolic risk factors for mortality from colon and rectum cancer: analysis of data from the Asia-pacific cohort studies collaboration. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013;14:1083–7
44. Arem H, Park Y, Pelsler C, *et al.* Prediagnosis body mass index, physical activity, and mortality in endometrial cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 2013;105:342–9
45. Suzuki R, Ye W, Rylander-Rudqvist T, *et al.* Alcohol and postmenopausal breast cancer risk defined by estrogen and progesterone receptor status: a prospective cohort study. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1601–8
46. Minami Y, Tsubono Y, Nishino Y, *et al.* The increase of female breast cancer incidence in Japan: emergence of birth cohort effect. *Int J Cancer* 2004;108:901–6
47. Minami Y, Nishino Y, Tsubono Y, *et al.* Increase of colon and rectal cancer incidence rates in Japan: trends in incidence rates in Miyagi Prefecture, 1959-1997. *J Epidemiol* 2006;16:240–8
48. Mizoue T, Tanaka K, Tsuji I, *et al.* Alcohol drinking and colorectal cancer risk: an evaluation based on a systematic review of epidemiologic evidence among the Japanese population. *Jpn J Clin Oncol* 2006;36:582–97
49. Tavani A, La Vecchia C. Coffee, decaffeinated coffee, tea and cancer of the colon and rectum: a review of epidemiological studies, 1990-2003. *Cancer Causes Control* 2004;15:743–57
50. Li G, Ma D, Zhang Y, *et al.* Coffee consumption and risk of colorectal cancer: a meta-analysis of observational studies. *Public Health Nutr* 2013;16:346–57
51. Calle EE, Frumkin H, Henley SJ, *et al.* Organochlorines and breast cancer risk. *CA Cancer J Clin* 2002;52:301–9
52. Bjerkaas E, Parajuli R, Weiderpass E, *et al.* Smoking duration before first childbirth: An emerging risk factor for breast cancer? Results from 302,865 Norwegian women. *Cancer Causes Control* 2013;24:1347–56
53. Kaushal M, Mishra AK, Sharma J, *et al.* Genomic alterations in breast cancer patients in betel quid and non betel quid chewers. *PLoS One* 2012;7:e43789
54. Brinton LA, Felix AS. Menopausal hormone therapy and risk of endometrial cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2013 May 13; Epub ahead of print
55. Wartko P, Sherman ME, Yang HP, *et al.* Recent changes in endometrial cancer trends among menopausal-age US women. *Cancer Epidemiol* 2013;37:374–7

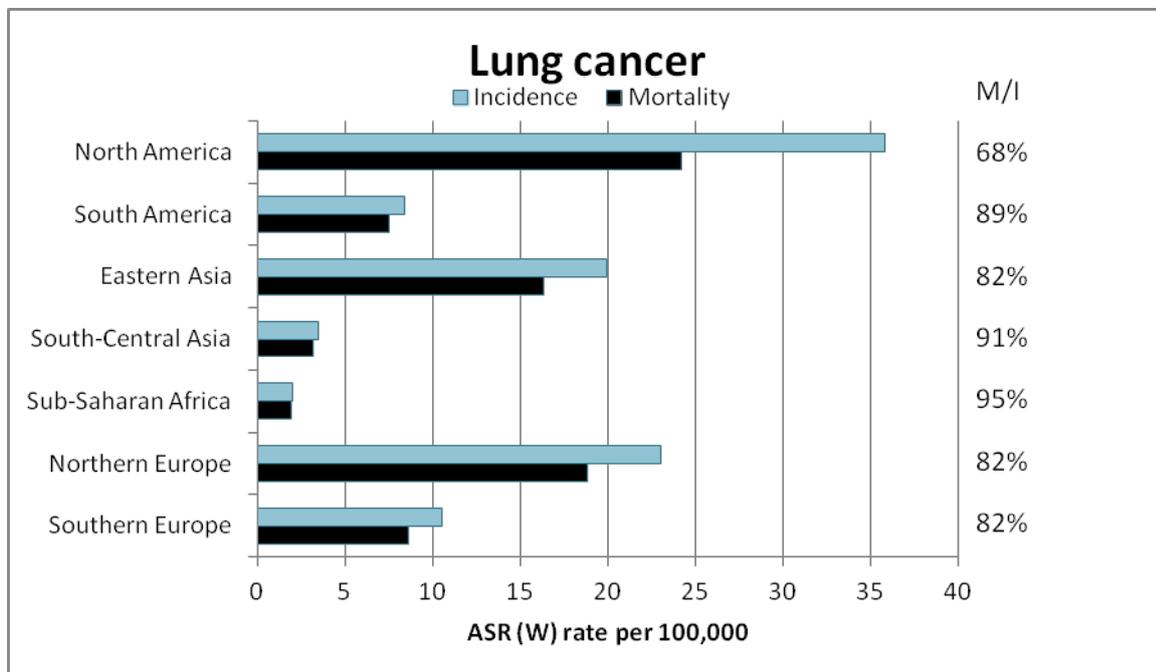
56. Rice MS, Murphy MA, Tworoger SS. Tubal ligation, hysterectomy and ovarian cancer: A meta-analysis. *J Ovarian Res* 2012;5:13
57. Melin AS, Lundholm C, Malki N, *et al.* Hormonal and surgical treatments for endometriosis and risk of epithelial ovarian cancer. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2013;92:546–54
58. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, *et al.* Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321–33
59. Lobo RA. Where are we 10 years after the Women's Health Initiative? *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:1771–80
60. Fenton A, Panay N. The Women's Health Initiative – a decade of progress. *Climacteric* 2012;15:205–94
61. Tehard B, Friedenreich CM, Oppert JM, Clavel-Chapelon F. Effect of physical activity on women at increased risk of breast cancer: results from the E3N cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15:57–64
62. Yang HP, Anderson WF, Rosenberg PS, *et al.* Ovarian cancer incidence trends in relation to changing patterns of menopausal hormone therapy use in the United States. *J Clin Oncol* 2013;31:2146–51
63. Gompel A, Santen RJ. Hormone therapy and breast cancer risk 10 years after the WHI. *Climacteric* 2012;15:241–9
64. Anderson GL, Chlebowski RT, Araqaki AK, *et al.* Conjugated equine oestrogen and breast cancer incidence and mortality in postmenopausal women with hysterectomy: extended follow-up of the Women's Health Initiative randomised placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2012;13:476–86
65. Fournier A, Berrino F, Clavel-Chapelon F. Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study. *Breast Cancer Res Treat* 2008;107:103–11
66. Chlebowski RT, Anderson GL, Manson JE, *et al.* Lung cancer among postmenopausal women treated with estrogen alone in the Women's Health Initiative randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:1413–21
67. Chlebowski RT, Schwartz AG, Wakelee H, *et al.* Oestrogen plus progestin and lung cancer in postmenopausal women (Women's Health Initiative trial): a post-hoc analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2009;374:1243–51
68. Brinton LA, Gierach GL, Andaya A, *et al.* Reproductive and hormonal factors and lung cancer risk in the NIH-AARP Diet and Health Study cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011;20:900–11
69. Gallagher LG, Rosenblatt KA, Ray RM, *et al.* Reproductive factors and risk of lung cancer in female textile workers in Shanghai, China. *Cancer Causes Control* 2013;24:1305–14
70. <http://www.cancerscreening.gov.au>
71. <http://www.nsu.govt.nz>
72. WHO 2008–2013 Action Plan for the Global Strategy for the Prevention and Control of Noncommunicable Diseases. Geneva: World Health Organization, 2008
73. World Health Organization. Cervical cancer screening in developing countries: report of a WHO consultation. Geneva: World Health Organization, 2002
74. Hoffman M, Cooper D, Carara H, *et al.* Limited Pap screening associated with reduced risk of cervical cancer in South Africa. *Int J Epidemiol* 2003;32:573–7

75. Hewitson P, Glasziou P, Irwig L, Towler B, Watson E. Screening for colorectal cancer using the faecal occult blood test, Hemoccult. *Cochrane Database Syst Rev* 2007(1):CD001216
76. Hippisley-Cox J, Coupland C. Symptoms and risk factors to identify women with suspected cancer in primary care: derivation and validation of an algorithm. *Br J Gen Pract* 2013;63:11–21
77. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Policy and action for cancer prevention. In *Food, Nutrition and Physical Activity: a Global Perspective*. Washington DC: AICR, 2009
78. Poli A, Marangoni F, Avogaro A, *et al*. Moderate alcohol use and health: A consensus document. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2013 ;23:487–504
79. Fair AM, Montgomery K. Energy balance, physical activity, and cancer risk. *Methods Mol Biol* 2009;472:57–88
80. Steindorf K, Ritte R, Eomois PP, *et al*. Physical activity and risk of breast cancer overall and by hormone receptor status: the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Int J Cancer* 2013;132:1667–78
81. Romaguera D, Vergnaud AC, Peeters PH, *et al*. Is concordance with World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research guidelines for cancer prevention related to subsequent risk of cancer? Results from the EPIC study. *Am J Clin Nutr* 2012;96:150–63

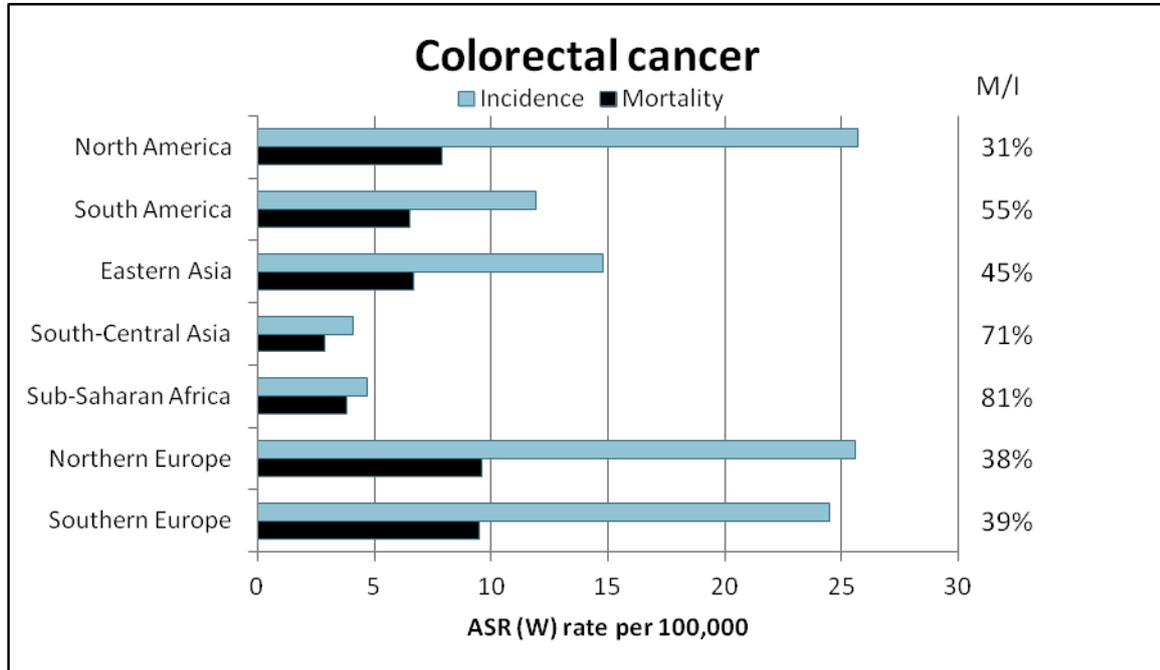
**Figura 1** Incidenza e mortalità del carcinoma della mammella aggiustate per età aggiustate nella popolazione mondiale (age standardized rate ASR (W)) per 100.000 donne in sette maggiori regioni del mondo (da Globocan 2008<sup>5</sup>). M/I, rapporto percentuale tra mortalità e incidenza



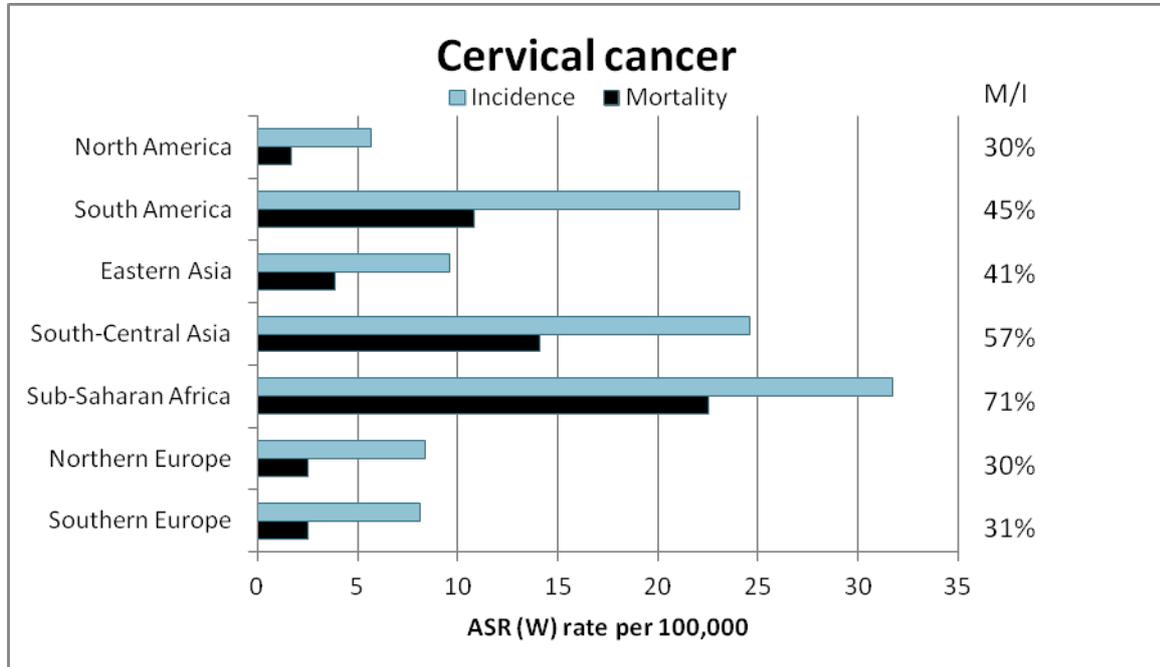
**Figura 2** Incidenza e mortalità del carcinoma del polmone aggiustate per età della popolazione mondiale (age standardized rate ASR (W)) per 100.000 donne in sette maggiori regioni del mondo (da Globocan 2008<sup>5</sup>). M/I, rapporto percentuale tra mortalità e incidenza



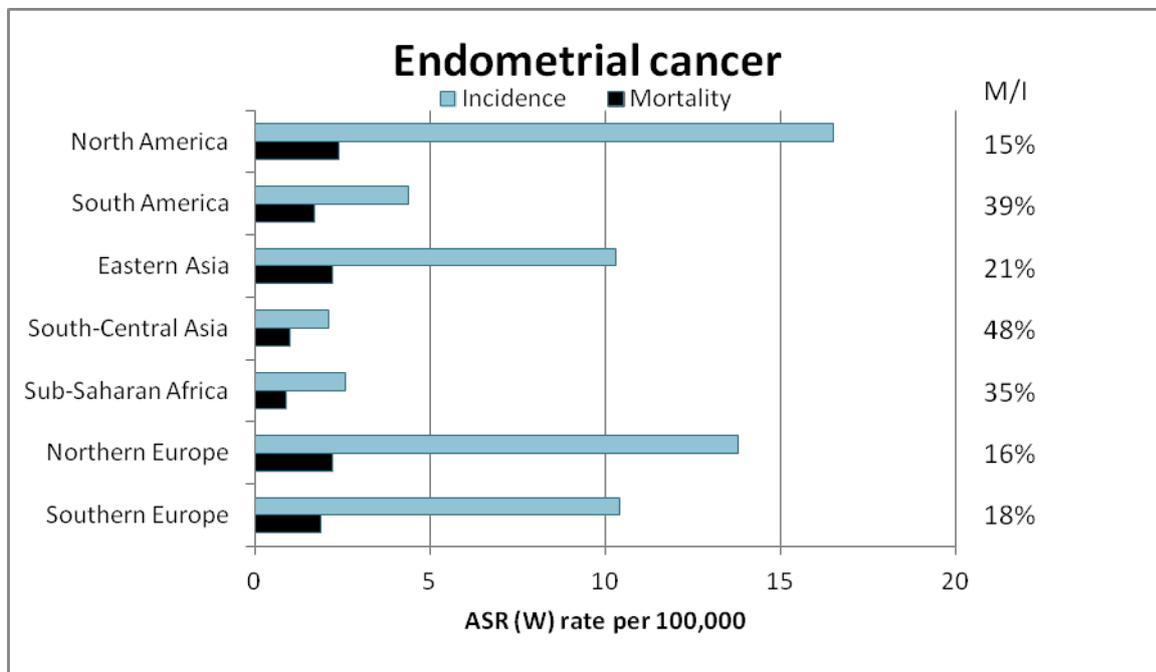
**Figura 3** Incidenza e mortalità del carcinoma del colon retto aggiustate per età della popolazione mondiale (age standardized rate ASR (W)) per 100.000 donne in sette maggiori regioni del mondo (da Globocan 2008<sup>5</sup>). M/I, rapporto percentuale tra mortalità e incidenza



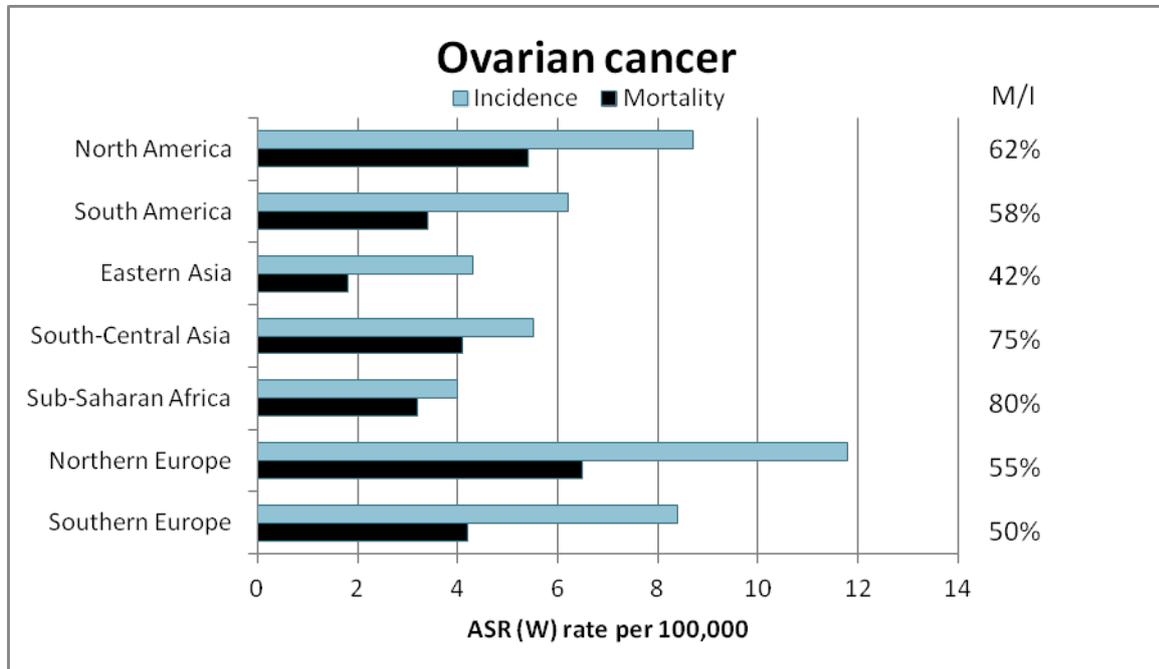
**Figura 4** Incidenza e mortalità del carcinoma cervicale aggiustate per età della popolazione mondiale (age standardized rate ASR (W)) per 100.000 donne in sette maggiori regioni del mondo (da Globocan 2008<sup>5</sup>). M/I, rapporto percentuale tra mortalità e incidenza



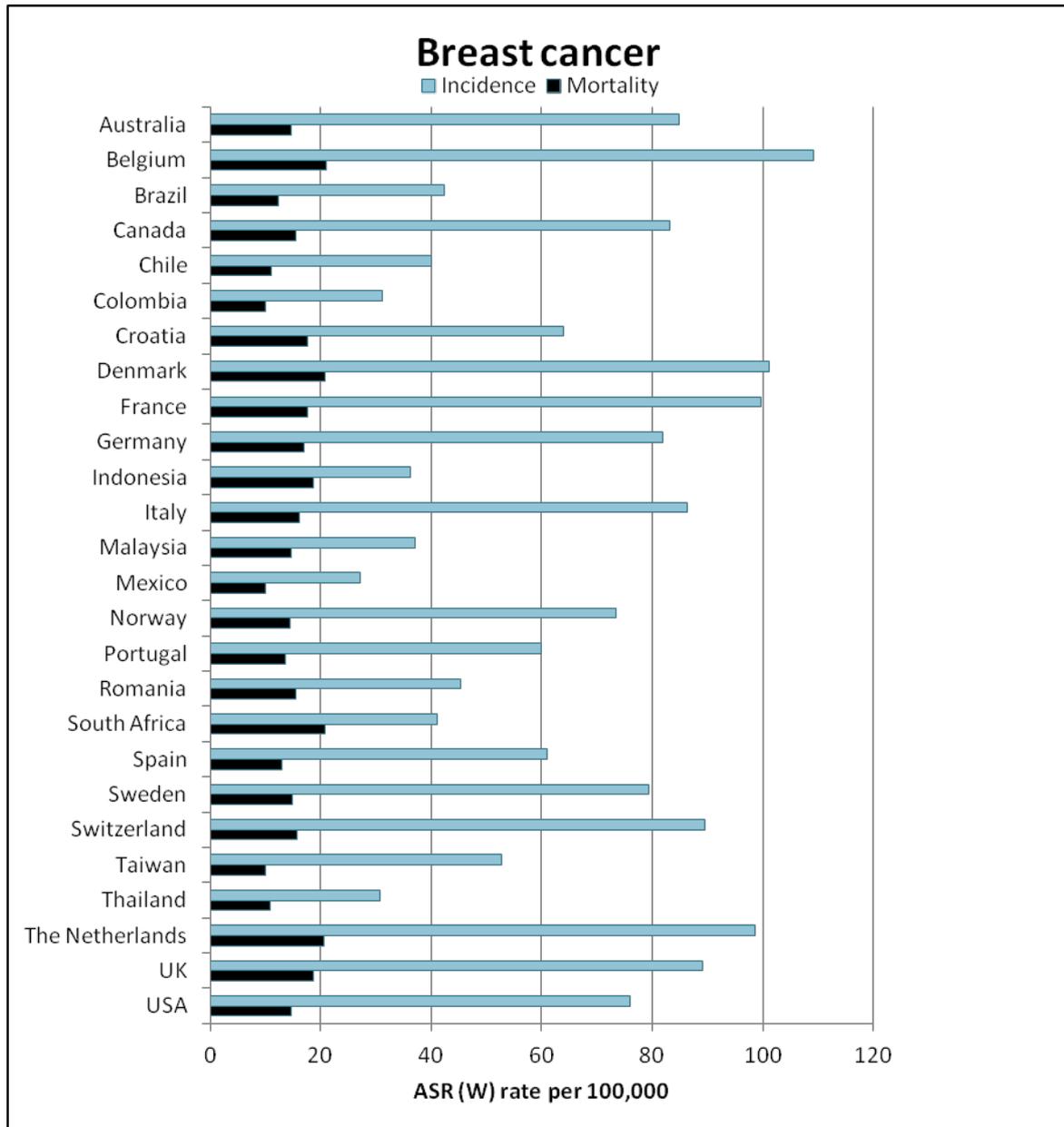
**Figura 5** Incidenza e mortalità del carcinoma endometriale aggiustate per età della popolazione mondiale (age standardized rate ASR (W)) per 100.000 donne in sette maggiori regioni del mondo (da Globocan 2008<sup>5</sup>). M/I, rapporto percentuale tra mortalità e incidenza



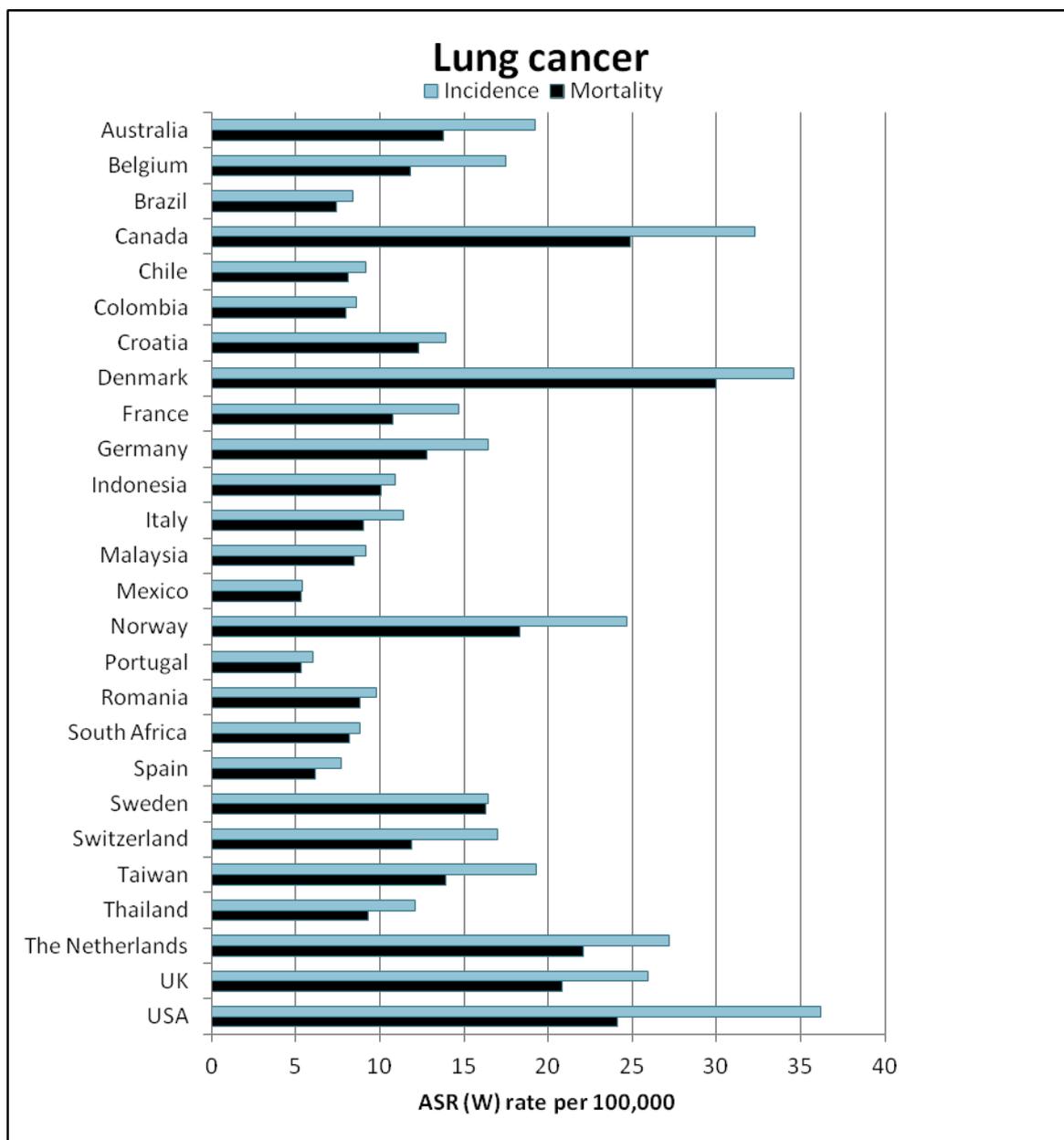
**Figura 6** Incidenza e mortalità del carcinoma dell'ovaio aggiustate per età della popolazione mondiale (age standardized rate ASR (W)) per 100.000 donne in sette maggiori regioni del mondo (da Globocan 2008<sup>5</sup>). M/I, rapporto percentuale tra mortalità e incidenza



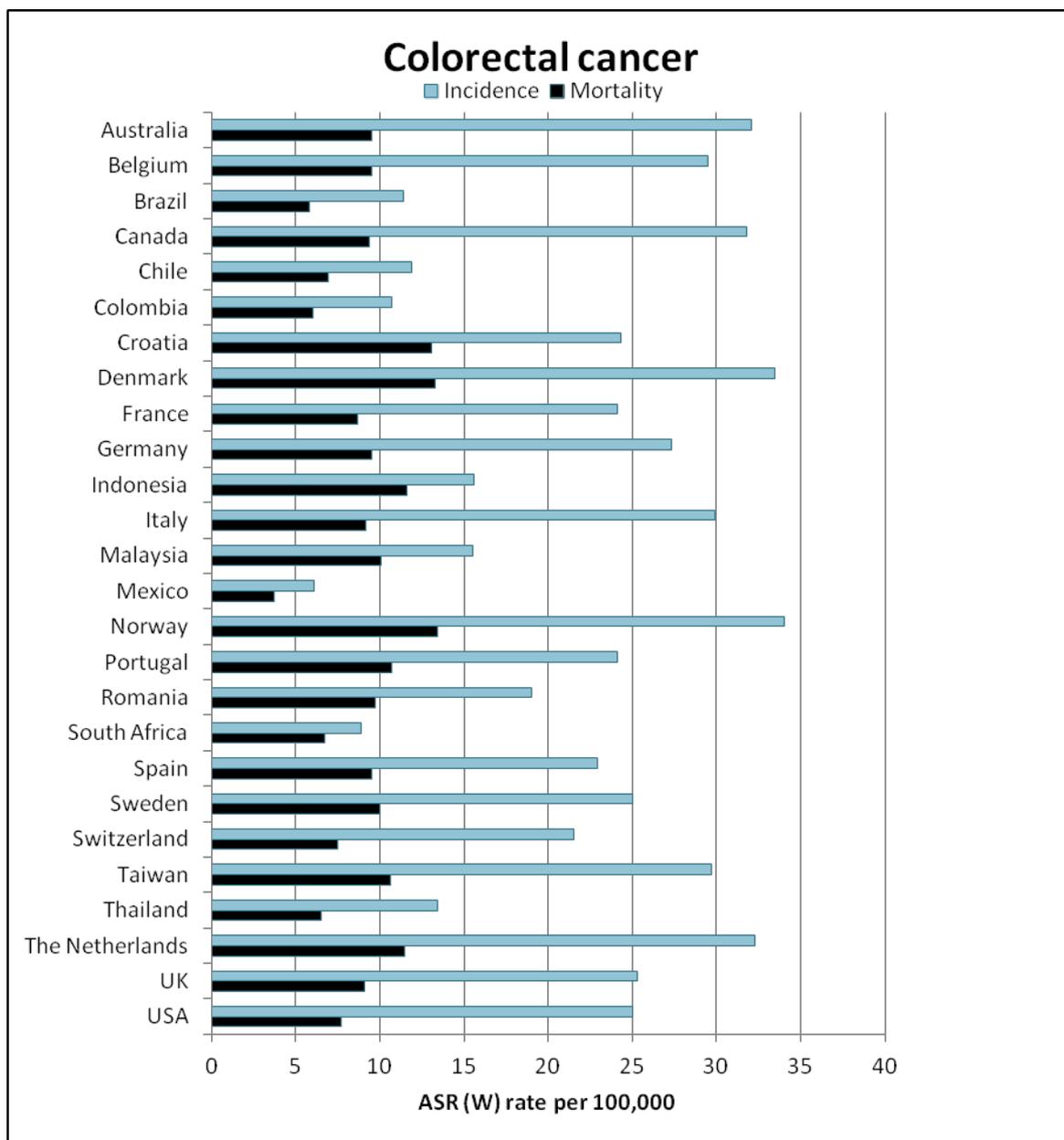
**Figure 1 Supplementare** Incidenza e mortalità per carcinoma della mammella per età aggiustate alla popolazione mondiale (age standardized rate ASR (W)) per 100.000 donne in diverse Nazioni (da Globocan 2008<sup>5</sup>)



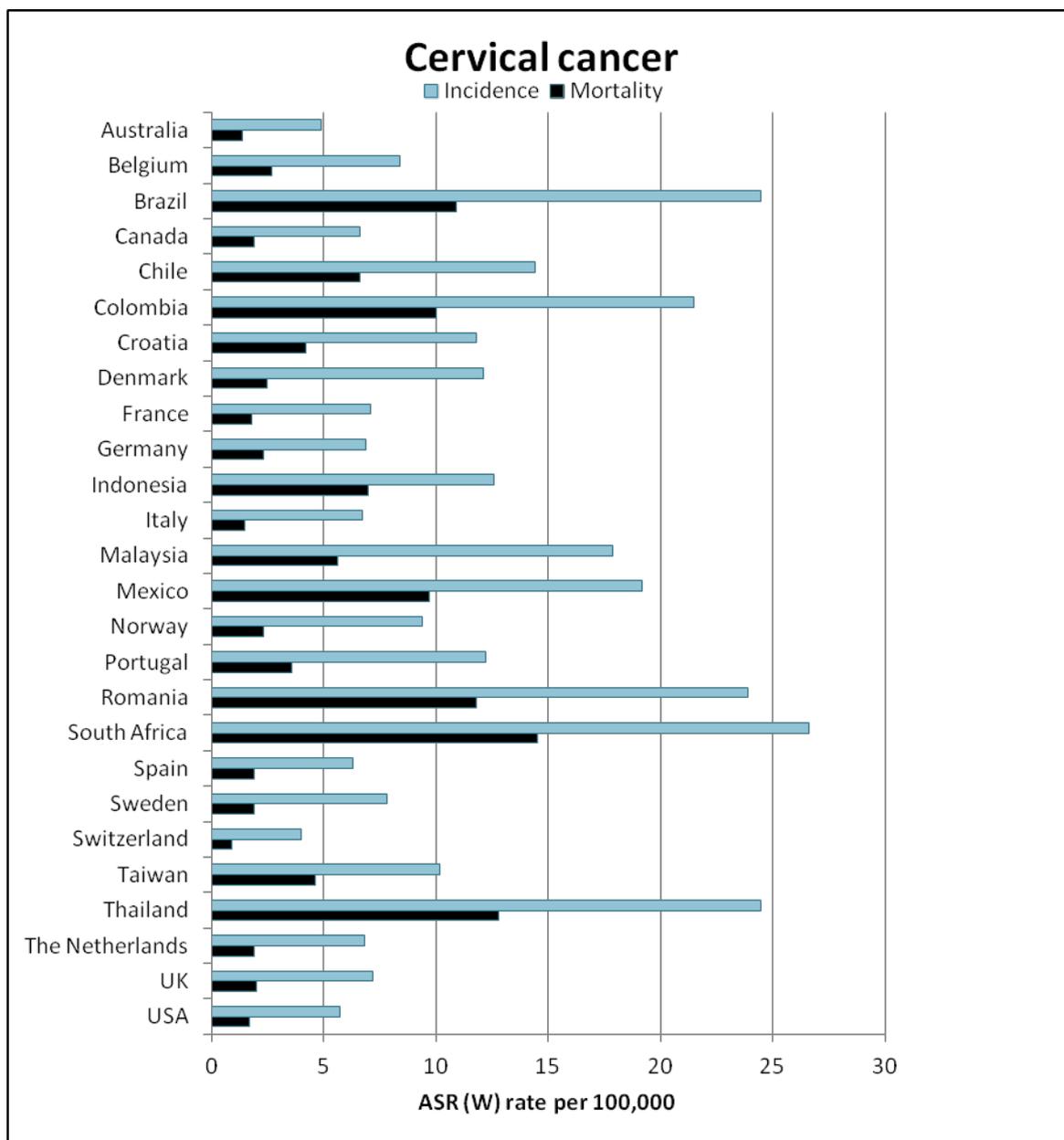
**Figura 2 Supplementare** Incidenza e mortalità per carcinoma del polmone per età aggiustate alla popolazione mondiale (age standardized rate ASR (W)) per 100.000 donne in diverse Nazioni (da Globocan 2008<sup>5</sup>)



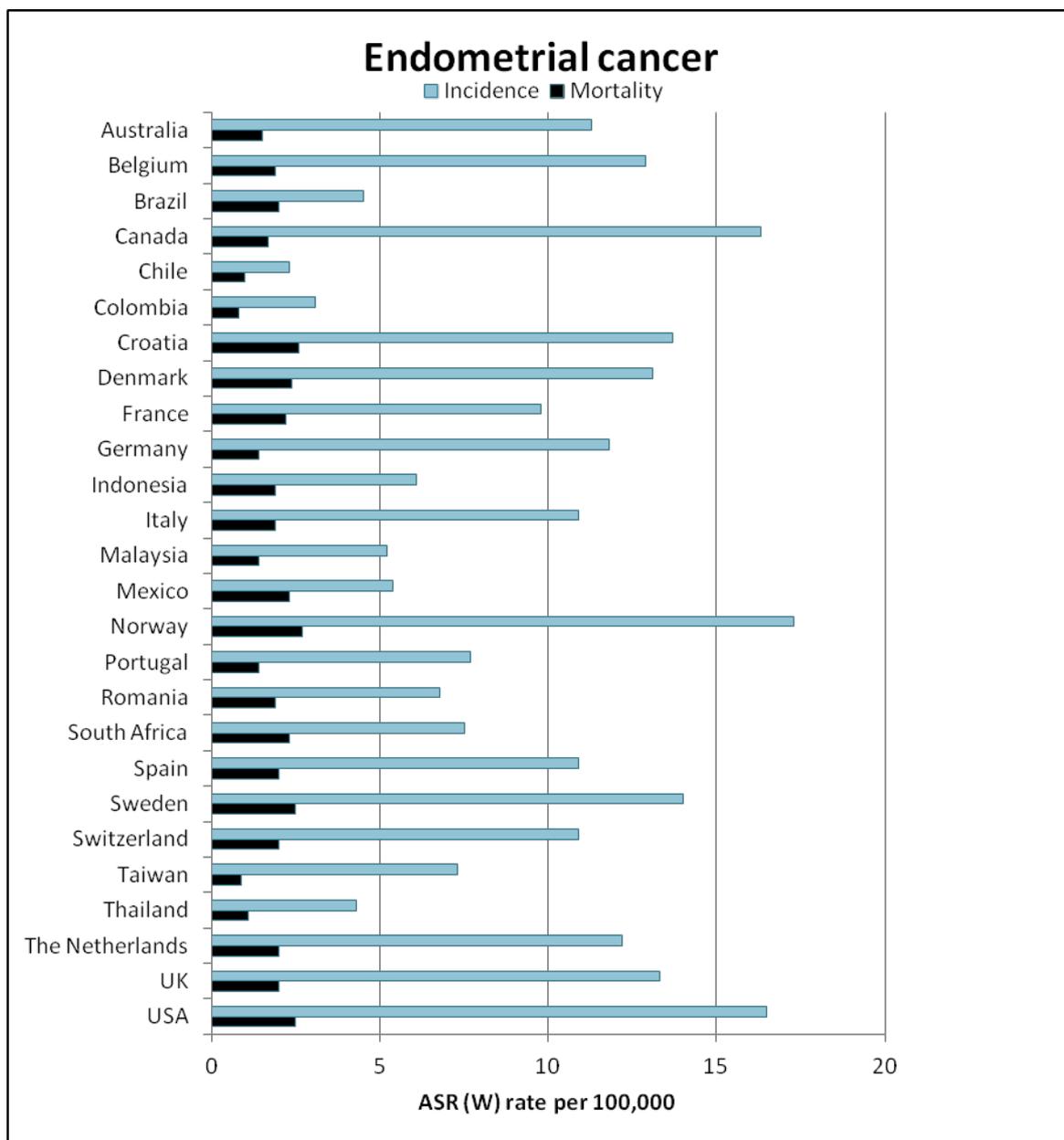
**Figura 3 Supplementare** Incidenza e mortalità per carcinoma del colon retto per età aggiustate alla popolazione mondiale (age standardized rate ASR (W)) per 100.000 donne in diverse Nazioni (da Globocan 2008<sup>5</sup>)



**Figura 4 Supplementare** Incidenza e mortalità per carcinoma cervicale per età aggiustate alla popolazione mondiale (age standardized rate ASR (W)) per 100.000 donne in diverse Nazioni (da Globocan 2008<sup>5</sup>)



**Figura 5 Supplementare** Incidenza e mortalità per carcinoma endometriale per età aggiustate alla popolazione mondiale (age standardized rate ASR (W)) per 100.000 donne in diverse Nazioni (da Globocan 2008<sup>5</sup>)



**Figura 6 Supplementare** Incidenza e mortalità per carcinoma dell'ovaio per età aggiustate alla popolazione mondiale (age standardized rate ASR (W)) per 100.000 donne in diverse Nazioni (da Globocan 2008<sup>5</sup>)

