

***Fattori di rischio  
per il cancro al seno –  
Accertati ed emergenti***

La **Health and Environment Alliance (HEAL)** è un'organizzazione non-governativa internazionale che si propone di migliorare la salute attraverso politiche che promuovano un ambiente più pulito e più sicuro. Il nostro lavoro si basa sui risultati della rivoluzione scientifica in materia di salute ambientale, che rivelano l'impatto del degrado ambientale sulla salute in una serie sempre più vasta di malattie e condizioni. Rappresentiamo una rete di oltre 50 organizzazioni di cittadini, pazienti, donne, professionisti della sanità e organizzazioni ambientali di tutta Europa e abbiamo acquisito una grande esperienza nel sottolineare l'importanza della scienza e delle politiche in materia di salute ambientale ad un numero sempre maggiore di forum. La nostra visione per il futuro è quella di un pianeta sano per persone sane.

<http://www.env-health.org/>



**CHEM Trust** è un'organizzazione no-profit inglese con lo scopo di proteggere l'uomo e la natura da sostanze chimiche dannose. CHEM Trust si preoccupa in particolare degli interferenti endocrini, dell'"effetto cocktail" delle sostanze chimiche e del ruolo dell'esposizione alle sostanze chimiche sull'embrione. L'esposizione a sostanze chimiche indesiderate può essere causata dalla contaminazione della catena alimentare e dall'uso e smaltimento di molti prodotti quotidiani come TV, computer, automobili, materiali da costruzione, giocattoli, prodotti da toeletta e cosmetici. L'obiettivo di CHEM Trust è fare in modo che il ruolo delle sostanze chimiche non possa in alcun modo compromettere la riproduzione o causare deformità, malattie o carenze nella funzione fisiologica. CHEM Trust si impegna con le comunità mediche, scientifiche e di pazienti a sottolineare il ruolo delle sostanze chimiche nelle malattie croniche e le relative implicazioni nelle strategie di prevenzione.

<http://www.chemtrust.org.uk/>



*Il progetto **Chemicals Health Monitor** si propone di migliorare la salute pubblica assicurando che le prove scientifiche sui legami tra sostanze chimiche e malattie vengano tradotte al più presto in una politica adeguata. La strategia prevede promozione del dialogo, condivisione di prospettive e miglioramento della collaborazione tra responsabili delle politiche e governi da una parte e ricercatori scientifici, professionisti medici e della sanità, gruppi di pazienti, organizzazioni ambientali e pubblico dall'altra. Lavoriamo per dare massimo risalto a basi scientifiche convincenti, affinché vengano aumentati i controlli su alcune sostanze chimiche; inoltre incoraggiamo politiche dell'UE che rispettino i principi di partecipazione e precauzione, in particolare per quanto riguarda l'attuazione della legislazione sulle sostanze chimiche REACH e la sostituzione di sostanze chimiche dannose.*



*Il progetto è stato lanciato nel marzo 2007 dalla Health and Environment Alliance (<http://www.env-health.org/>) in collaborazione con altre organizzazioni partner di tutta Europa.*

<http://www.chemicalshealthmonitor.org/>

---

Scritto da CHEM Trust per HEAL nell'ambito del progetto Chemicals Health Monitor.  
Stampato (su carta riciclata con inchiostro vegetale) e distribuito nell'UE da HEAL.  
Design: beelzePub, [www.beelzepub.com](http://www.beelzepub.com)  
Aprile 2008

La Health & Environment Alliance ringrazia Sigrid Rausing Trust, Marisla Foundation e la Commissione Europea, DG Ambiente per il supporto finanziario. Le opinioni espresse in questa pubblicazione non riflettono necessariamente le posizioni dei finanziatori e delle istituzioni europee.

***Fattori di rischio  
per il cancro al seno –  
Accertati ed emergenti***

Aprile 2008





## Introduzione

La maggior parte di noi conosce almeno una persona affetta da cancro al seno, sia essa una persona di famiglia, un'amica o una conoscente. Di fronte a una diagnosi di cancro al seno molte donne si chiedono, "perché proprio a me"? Purtroppo non ci sono risposte semplici a una simile domanda. Sono ancora molte le cose che non sappiamo sul cancro al seno. La buona notizia è che le nostre conoscenze aumentano in continuazione, aprendo nuove vie alla prevenzione, che rappresenta evidentemente il modo migliore di affrontare tale patologia. Inoltre, grazie a migliori strategie terapeutiche e alla precocità della diagnosi, sono sempre di più le donne che sopravvivono alla malattia.

Motivo di preoccupazione è l'elevata incidenza del cancro al seno nei paesi europei più sviluppati e il brusco aumento di nuovi casi nei paesi dell'Europa dell'Est, in via di rapido sviluppo<sup>1</sup>. Il tasso di incremento è tale che non lo si può attribuire meramente a fattori ereditari. Sia l'ambiente in cui viviamo sia i nostri stili di vita devono pertanto essere chiamati in causa.

Questo briefing intende definire:

1. I fattori di rischio accertati per il cancro al seno,
2. Gli attuali orientamenti circa il ruolo svolto dall'esposizione ad alcune sostanze chimiche nella genesi del cancro al seno, con particolare riferimento alle molecole di sintesi dotate di attività estrogeno-mimetica.

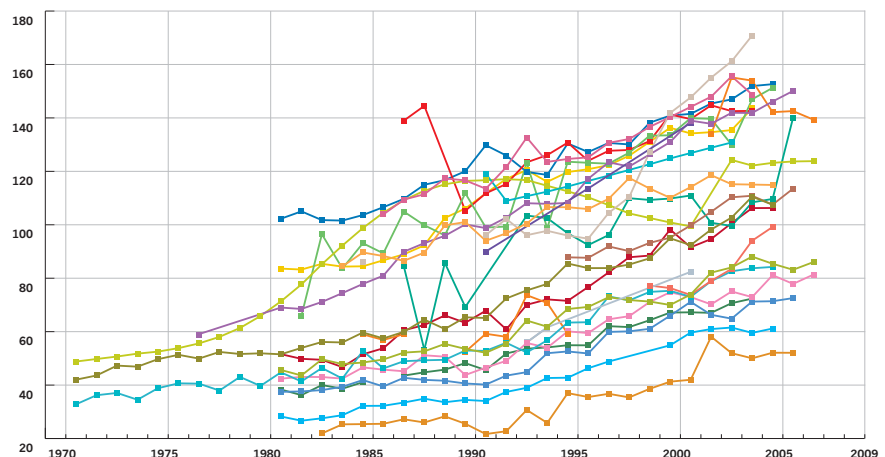
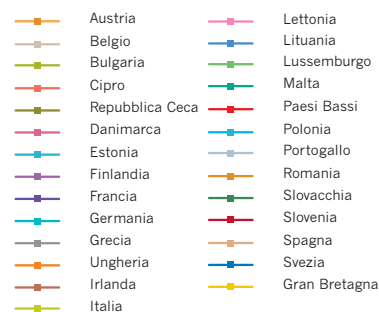
Medici e scienziati sono ormai concordi sui fattori che possono influire sulle probabilità, per una donna, di ammalarsi di cancro al seno, come età, peso, numero

di gravidanze e presenza di geni predisponenti<sup>2</sup>. Questi rappresentano dunque i 'fattori di rischio accertati'.

Questi ed altri fattori di rischio accertati possono spiegare però circa la metà dei casi di cancro al seno; per l'altra metà medici e scienziati si interrogano ancora sulle cause<sup>2,3</sup>. Un ulteriore fattore di rischio per il cancro al seno sembra essere l'ambiente, inteso genericamente come "mondo esterno". La cosa può sorprendere, in quanto spesso si pensa che il cancro al seno sia una patologia essenzialmente ereditaria. Ma le cose non stanno in questi termini: la percentuale dei casi di cancro attribuibili ad uno specifico gene ereditario è di fatto molto bassa, visto che soltanto 1 caso su 10-20 è dovuto ai "geni predisponenti specifici per il cancro mammario"<sup>2,4</sup>. In effetti studi effettuati su coppie di gemelli indicano che l'ambiente influisce più del fattore genetico sulle probabilità per una donna di ammalarsi di cancro al seno (vedi di seguito: "Fattori Ambientali"). Per tale ragione, per ottimizzare le strategie di prevenzione, sarebbe necessario identificare i possibili fattori ambientali di rischio e cercare di ridurre l'esposizione.

Tra i fattori ambientali che potrebbero svolgere un ruolo nella genesi del cancro al seno vi è l'esposizione ad alcune sostanze chimiche di sintesi. Emergono sempre nuove evidenze a supporto della teoria secondo cui l'esposizione agli inquinanti diffusi in ambiente, falde idriche e catena alimentare e alle sostanze chimiche contenute nei prodotti di consumo diffusi nelle case, negli uffici e nelle scuole, potrebbe rappresentare un fattore di rischio per il cancro al seno<sup>5,6,7,8</sup>.

**Figura: Incidenza del cancro al seno femminile per 100.000 (Unione Europea – UE 27)**



Fonte: WHO/Europe; European HFA Database, giugno 2007

## 1. Fattori di rischio accertati

4

I fattori di rischio accertati per il cancro al seno possono aumentare le probabilità, per una donna, di sviluppare la malattia. Tuttavia la presenza di uno o più fattori di rischio non significa che una donna si debba necessariamente ammalare di cancro, e nessun fattore di per sé può spiegare un singolo caso di cancro al seno, trattandosi di una patologia complessa, riconducibile a diverse cause concomitanti. Ci sono inoltre fattori di rischio che una donna può controllare, come il consumo di alcoolici, l'aumento di peso dopo la menopausa e l'esercizio fisico, mentre altri - come l'età, l'età di comparsa della prima mestruazione o l'età della menopausa - sfuggono al suo controllo.

I fattori di rischio accertati, definiti nel presente *briefing*, sono i seguenti:

- predisposizione genetica ed anamnesi familiare positiva;
- estrogeni naturali;
- estrogeni contenuti in prodotti farmaceutici – “Pillola” contraccettiva orale e HRT (terapia ormonale sostitutiva);
- incremento ponderale e attività fisica carente;
- consumo di alcool;
- altri fattori di rischio.

### Predisposizione genetica e anamnesi familiare

Il convincimento largamente diffuso che il cancro al seno sia una malattia essenzialmente genetica, è infondato. Infatti in 9 su 10 donne affette da cancro al seno, i geni predisponenti specifici, trasmessi per via ereditaria, non sembrano svolgere alcun ruolo nello sviluppo della malattia<sup>9</sup>, e 8 su 9 donne affette non hanno madri, sorelle o figlie affette dalla stessa patologia<sup>10</sup>.

Una ridotta percentuale di donne presenta varianti dei geni BRCA1 e BRCA2 che le rendono particolarmente predisposte a sviluppare il cancro al seno<sup>11,12</sup>. Ma si tratta di varianti geniche molto rare. Alcune rare varianti in altri geni possono aumentare nella donna il rischio di sviluppare un cancro al seno<sup>13</sup>. Ma il semplice fatto che una donna sia portatrice di tali varianti genetiche non implica che essa svilupperà la malattia, in quanto,

come avviene per molti altri geni, stile di vita e fattori ambientali influiscono sul fatto che tali geni siano o meno espressi (vedi di seguito: “Fattori Ambientali”).

### Estrogeni naturali

Uno dei fattori di rischio più documentati per il cancro al seno è l'esposizione complessiva a estrogeni nel corso della vita<sup>14</sup>. Gli estrogeni, pur essendo fisiologicamente prodotti dalla donna (nelle ovaie) ed essenziali per lo sviluppo del seno, svolgono, paradossalmente, un ruolo anche nello sviluppo del cancro al seno, in quanto stimolano e favoriscono la proliferazione delle cellule neoplastiche<sup>15,16</sup>. In pratica il rischio di sviluppare un cancro al seno è direttamente proporzionale alla durata dell'esposizione del tessuto mammario a estrogeni circolanti. Si sa, ad esempio, che il rischio di cancro al seno è, per una donna, proporzionale al numero di cicli mestruali nel corso della sua vita. In altre parole, se in una donna il ciclo mestruale compare precocemente e la menopausa ritarda oltre la media, il suo corpo rimane più a lungo esposto agli estrogeni fisiologicamente prodotti dalle ovaie durante il ciclo mestruale, e questo accresce il rischio di cancro al seno. Per le donne con menarca precoce, il rischio aumenta di un 5% per ogni anno di anticipo<sup>17</sup>, mentre in caso di menopausa ritardata, il rischio aumenta di un 3% all'anno<sup>18</sup>.

Analogamente, anche il numero di gravidanze diminuisce l'esposizione complessiva della donna agli estrogeni endogeni e riduce di conseguenza il rischio di sviluppare un cancro al seno<sup>9</sup>. Si ritiene che ogni gravidanza riduca di un 7% il rischio di cancro al seno<sup>20</sup> in quanto nel corso della gravidanza le ovaie non producono estrogeni. Questa potrebbe essere una delle cause dell'incremento di incidenza del cancro al seno nelle società occidentali, nelle quali le donne hanno meno figli (e in più tarda età), o non ne hanno affatto.

Le ricerche indicano che anche l'allattamento al seno riduce i rischi di cancro al seno e che ad un prolungamento del periodo di allattamento, corrisponde una riduzione proporzionale del rischio, con un 4.3% di diminuzione ogni 12 mesi di allattamento<sup>20,21</sup>. Le ragioni non sono ancora del tutto note, ma gli scienziati

pensano che l'allattamento al seno possa modificare le cellule mammarie, riducendo la loro tendenza alla trasformazione in senso neoplastico.

### Estrogeni contenuti in prodotti farmaceutici – Pillola e HRT

E' stato dimostrato che la pillola anticoncezionale (che contiene ormoni femminili) accresce leggermente i rischi di cancro al seno. Il rischio diminuisce lentamente dopo l'interruzione dell'assunzione, per cessare del tutto nel giro di 10 anni<sup>22</sup>.

L'utilizzo dopo la menopausa di farmaci per la Terapia Ormonale Sostitutiva (HRT) può aumentare nella donna i rischi di cancro al seno<sup>18,23,24,25</sup>. E' quindi molto importante che la donna possa prendere in esame, con il proprio medico, tutte le opzioni prima di iniziare una HRT, valutando la gravità dei sintomi a fronte dei possibili effetti collaterali. Negli Stati Uniti, in Germania e in Francia le cifre indicano che l'incidenza del cancro al seno è leggermente diminuita negli ultimi anni, e questo dato è stato messo in correlazione con la drastica riduzione del numero di donne a cui viene prescritta la HRT<sup>26,27,28</sup>.

L'ormai ben documentata correlazione tra esposizione totale della donna ai propri stessi estrogeni e agli estrogeni contenuti nei prodotti farmaceutici (Pillola e HRT) e rischio di cancro al seno, induce fortemente a sospettare che anche l'esposizione costante a sostanze chimiche di sintesi, dotate di attività estrogeno-mimetica, possa esercitare un ruolo analogo (vedi "Fattori ambientali" a pagina 7).

### Aumento ponderale e mancanza di esercizio fisico

Aumento ponderale e sovrappeso costituiscono fattori di rischio di cancro al seno per le donne in menopausa<sup>29,30</sup>. Si raccomanda quindi di adottare una dieta che eviti l'incremento ponderale.

Anche l'attività fisica riduce i rischi di cancro al seno<sup>29,31</sup>



per cui si raccomanda alle donne un regolare esercizio fisico. Il Governo inglese attualmente raccomanda 30 minuti di attività fisica moderata per 5 giorni alla settimana<sup>32</sup>.

### Consumo di alcool e fumo

E' dimostrato che il consumo di alcool aumenta considerevolmente il rischio di cancro al seno, sia prima che dopo la menopausa<sup>33,34</sup>. Si raccomanda alle donne di limitare il consumo di alcool a 14 unità per settimana (una unità essendo pari a un bicchiere di vino, a mezza pinta di birra o a un bicchierino di superalcolico)<sup>35</sup>. Una recente indagine collettiva, condotta esaminando oltre 50 studi diversi, indica che il consumo di alcool, anche a piccole dosi, può aumentare il rischio di cancro. E' dimostrato che l'8.8% delle donne astemie sviluppa il cancro al seno entro gli 80 anni di età, mentre per le donne che assumono 2 unità e 4 unità/giorno la percentuale sale al 10.1% e 11.6% rispettivamente<sup>36</sup>.

Si è pensato a lungo che il fumo non incidesse in modo significativo sul rischio di cancro al seno<sup>2,35</sup>. Recenti ricerche tuttavia indicano che l'esposizione al fumo di tabacco può aumentare il rischio. E' stato dimostrato che anche l'esposizione al fumo passivo aumenta leggermente il rischio di cancro al seno<sup>36</sup> e alcune ricerche provano che il fumo in età giovanile può aumentare il rischio per la donna in post-menopausa<sup>38,39</sup>. Sono tuttavia necessarie ulteriori ricerche per meglio chiarire il rapporto tra fumo di sigaretta e cancro al seno. Comunque sia, l'astensione dal fumo produce altri chiari effetti benefici sulla salute.

## Altri fattori di rischio

Altri fattori di rischio, oltre a quelli succitati, sono i seguenti: radioterapia per il trattamento del linfoma di Hodgkin<sup>40,41</sup>, tessuto mammario iper-denso all'analisi mammografica<sup>42</sup>, statura superiore alla media<sup>43</sup> e alcune patologie non neoplastiche al seno<sup>44</sup>.

E' dimostrato che l'esposizione a radiazioni ionizzanti, come i raggi X, aumenta il rischio di cancro, ma questo non dovrebbe scoraggiare le donne a sottoporsi a mammografia, in quanto si pensa che i potenziali benefici di una diagnosi precoce di tumore al seno superino di molto i rischi legati all'esposizione ad una limitata quantità di raggi x durante la mammografia<sup>35</sup>. In futuro, tuttavia, potrebbero essere disponibili metodi alternativi migliori per una diagnosi precoce. Le ricerche dimostrano che il rischio di sviluppare il cancro al seno è superiore per le donne che lavorano prevalentemente di notte<sup>45,46,47,48</sup>. La causa potrebbe essere nell'esposizione alle luci notturne, che sopprime la produzione di un ormone, la melatonina, che sembra poter prevenire la crescita di cellule cancerose e che incrementa il rilascio di estrogeni dalle ovaie<sup>45</sup>. Comunque per confermare il collegamento tra luci notturne e cancro al seno sono necessari ulteriori studi.

## Fitoestrogeni (estrogeni vegetali) – un ruolo poco chiaro nel cancro al seno

I fitoestrogeni si trovano nei vegetali e nei cibi di origine vegetale come la soia o i semi di lino, e nell'organismo possono agire come estrogeni, ma le ricerche sul loro potenziale coinvolgimento nel cancro al seno hanno fornito risultati contrastanti<sup>50</sup>. Alcuni studi non hanno riscontrato alcun legame tra fitoestrogeni e cancro al seno, mentre altri indicherebbero un possibile effetto protettivo dei fitoestrogeni contro questa neoplasia. Sono evidentemente necessarie ricerche più approfondite, per chiarire un eventuale ruolo dei fitoestrogeni nel cancro al seno.

Con l'eccezione, forse, del lavoro notturno, per il quale occorrono ulteriori ricerche che ne confermino la pericolosità, i sopra descritti 'fattori di rischio noti o accertati', sono quelli che, secondo scienziati e medici, possono fare la differenza per quanto concerne il rischio per una donna di sviluppare il cancro al seno. Tali fattori spiegherebbero tuttavia solo la metà circa dei casi di cancro al seno oggi diagnosticati. Ma quali sono allora le cause dell'altro 50%? E perché aumenta il numero dei casi e si abbassa l'età media delle donne<sup>51</sup> che sviluppano la malattia?

### Fattori di rischio accertati di cancro al seno (tutti incrementano il livello di estrogeni nella donna)

- Inizio precoce del ciclo mestruale
- Ritardo nella menopausa
- Assenza di gravidanze, o gravidanze in età avanzata
- Nessun allattamento al seno, o allattamento per un breve periodo
- Uso di contraccettivi orali
- Terapia ormonale sostitutiva (HRT)
- Obesità
- Consumo regolare di alcool<sup>49</sup>





## 2. Fattori ambientali

Il cancro al seno è causato da una *combinazione* di fattori ormonali, genetici, “ambientali” e connessi agli stili di vita. E proprio i fattori ambientali, cioè il mondo che ci circonda, sono considerati responsabili di quella frazione di casi (50%), in costante aumento, che non trova ancora una spiegazione.

Studi effettuati su gemelli e su donne emigrate hanno dimostrato quale ruolo importante possa svolgere l'ambiente. Una ricerca effettuata in Scandinavia ha dimostrato come soltanto il 27% dei casi censiti di cancro al seno siano imputabili a fattori genetici, mentre nel restante 73% sarebbero in causa fattori ambientali.<sup>52</sup> Gli autori dello studio affermarono che i loro dati “dimostravano il ruolo preponderante dell'ambiente...”. Un'ulteriore prova dell'influenza dell'ambiente sulla probabilità di sviluppare la patologia è venuta da una ricerca condotta su donne giapponesi (che tradizionalmente hanno un'incidenza di cancro al seno molto più bassa rispetto alle donne occidentali) emigrate negli Stati Uniti. Nel giro di una o due generazioni, l'incidenza di cancro al seno nelle discendenti delle emigrate giapponesi è infatti aumentata, raggiungendo livelli di incidenza analoghi a quelli delle donne statunitensi.<sup>53</sup>

L'ambiente può anche influire sullo sviluppo del cancro al seno nelle donne che hanno un'alta probabilità di sviluppare la patologia, in quanto portatrici di geni predisponenti. Le donne con una o più mutazioni dei geni BRCA nate prima del 1940 hanno infatti una probabilità del 24% di sviluppare un cancro al seno entro i 50 anni, mentre le donne con le stesse mutazioni nate dopo il 1940 hanno il 67% di probabilità di vedersi diagnosticare la patologia entro i 50 anni<sup>12</sup>. Questo indica che i geni mutati non sono di per sé sufficienti a determinare la trasformazione neoplastica e che altri fattori ambientali, sempre più diffusi, svolgono un ruolo significativo in tal senso.

### Esposizione a sostanze chimiche di sintesi

Ma quali sono i fattori ambientali in grado di causare simili cambiamenti? Gli scienziati non conoscono ancora perfettamente i fattori ambientali coinvolti nella genesi

del cancro al seno, ma una teoria convincente, che trova sempre maggiori conferme, concerne l'esposizione a sostanze chimiche dotate di azione endocrino-mimetica. La nostra dipendenza dalle molecole chimiche di sintesi è aumentata in modo drammatico negli ultimi 50 anni: esse sono infatti presenti in molti materiali di grande utilità pratica, che sono ormai parte integrante della vita quotidiana dell'uomo del 21° secolo. Purtroppo però sono assai poche le sostanze chimiche di sintesi di uso comune adeguatamente testate sotto il profilo della sicurezza e tossicità<sup>54</sup>, ed è sempre più evidente che alcune di queste sostanze hanno proprietà indesiderate. Particolare preoccupazione destano le molecole chimiche in grado di indurre, nei test di laboratorio, una trasformazione neoplastica del tessuto mammario (“carcinogeni”)<sup>8</sup> e le sostanze chimiche dotate di attività estrogeno-mimetica. Queste ultime appartengono a un gruppo di sostanze chiamate interferenti ormonali o “distruttori endocrini” (le ghiandole endocrine secernono gli ormoni). Le preoccupazioni degli scienziati di tutto il mondo, riguardo tali sostanze, sono andate aumentando negli ultimi anni.

La parte restante di questo *briefing* si concentrerà appunto sulle sostanze chimiche che agiscono da distruttori endocrini e ne esplorerà il potenziale coinvolgimento nel cancro al seno.

Non tutte le sostanze chimiche sono dannose per la nostra salute. Tutti noi siamo infatti esposti a sostanze chimiche naturali o di sintesi, presenti nell'aria che respiriamo, negli alimenti che assumiamo, nell'acqua che beviamo e nei prodotti di consumo che usiamo nella vita di tutti i giorni. Ma si avverte sempre più l'esigenza di identificare le sostanze chimiche potenzialmente nocive, in modo da evitare una possibile esposizione. Test di laboratorio consentono agli scienziati di identificare le molecole chimiche in grado di mimare l'azione degli estrogeni o di provocare il cancro.

### Estrogeni sintetici – Pillola e HRT

E' dimostrato che gli ormoni di sintesi, come la pillola contraccettiva e i farmaci utilizzati per la Terapia Ormonale Sostitutiva (HRT), aumentano nella donna il rischio di cancro al seno (vedi sopra).



### Alcune sostanze chimiche, presenti nell'ambiente, in grado di agire da interferenti endocrini:

- DDT – benché bandito da decenni in Europa, i metaboliti di questo pesticida si trovano ancora in catena alimentare: il cibo rappresenta quindi la principale via di esposizione<sup>59</sup>.
- Diversi altri pesticidi, come ad esempio alcuni insetticidi piretroidi<sup>57,58</sup> e il metossicloro, oggi bandito, agiscono sul recettore degli estrogeni<sup>59</sup>.
- Policlorobifenili (PCB) – usati nei condensatori e nei trasformatori, e in taluni materiali per l'edilizia. La produzione è da tempo cessata in Europa, ma dato che i PCB sono altamente persistenti, l'esposizione continua tuttora, generalmente attraverso il cibo.<sup>60,61,54</sup>
- Diossine – molecole chimiche di scarto, non intenzionalmente prodotte, ma rilasciate nella combustione di carbone, olio o materiali clorurati. Vengono prodotte da inceneritori, cartiere e altre fabbriche, come le industrie metallurgiche. Sono altamente tossiche e si ritrovano in catena alimentare<sup>8,62</sup>.
- Bisfenolo A (BPA) – usato nella plastica e nelle resine per la produzione di contenitori per acqua e generi alimentari, rivestimenti di lattine in alluminio per cibi e bevande, stoviglie e posate, sigillanti dentali e biberons. L'esposizione avviene per il diretto passaggio del BPA dal contenitore nel cibo o nelle bevande<sup>63</sup>.
- Parabeni – conservanti e antiossidanti usati negli articoli da toilette e nei cosmetici, per esempio nei deodoranti per le ascelle. Esperimenti in vitro dimostrano che diversi parabeni agiscono da distruttori endocrini, mentre il butil-parabene ha azione estrogeno-mimetica, dopo assorbimento cutaneo<sup>64,65</sup>.
- Filtri anti-UV – es. Benzofenone e 4-MBC. Diverse sostanze chimiche contenute nelle creme solari agiscono da distruttori endocrini, come anti-estrogeni, e hanno effetti sugli animali. Alcuni filtri anti-UV possono essere assorbiti per via transcutanea<sup>66,67,68,69</sup>.
- Alchil-fenoli - tra cui nonil-fenolo (NP) e octil-fenolo (OP) – si trovano in sostanze plastiche, vernici per pareti, inchiostri e detersivi e sono impiegati nell'industria tessile. L'uso del nonil-fenolo è oggi rigidamente regolamentato; sia l'NP che l'OP hanno azione estrogeno-mimetica in alcuni organismi. Si possono trovare come contaminanti nel cibo. L'esposizione può avvenire tramite assorbimento transcutaneo, per inalazione o attraverso i cibi<sup>70,71</sup>.

Un'altro estrogeno di sintesi, il dietilstilbestrolo (DES), veniva somministrato alle donne negli anni Cinquanta e Sessanta, come farmaco per prevenire l'aborto. Il farmaco non solo non si dimostrò efficace, ma ebbe l'effetto di raddoppiare il rischio di cancro al seno nelle figlie delle donne a cui era stato somministrato, come dimostrano talune ricerche.<sup>58</sup> Questo dimostra come un ormone, se presente nel momento sbagliato (in questo caso durante lo sviluppo di un feto femmina) possa causare problemi in età adulta. Che cosa può allora succedere se le molecole endocrino-mimetiche, a cui sono oggi esposte le donne durante la gravidanza, esercitano effetti consimili sul feto?

Purtroppo i primi studi sul nesso tra molecole chimiche di sintesi e cancro al seno non prendevano in considerazione le esposizioni multiple in periodi critici. Forse è questo il vero motivo per cui tali studi non sono pervenuti a risultati conclusivi.

Man mano che aumentano le conoscenze scientifiche circa le modalità con cui le molecole chimiche di sintesi interferiscono con la salute umana, si rende sempre più necessario un approccio differente, che studi l'esposizione alle sostanze chimiche in modo più specifico.

La ricerca più recente ha messo in rilievo due fattori critici;

- i. i) Il cocktail di sostanze chimiche dotate di azione estrogeno-mimetica a cui siamo tutti esposti ("effetto cocktail") e
- i. ii) Le fasi critiche dello sviluppo, in cui avviene l'esposizione ("timing").

Tali conoscenze hanno reso sempre più plausibili le teorie concernenti le molecole chimiche dotate di attività estrogeno-mimetica e più verosimile un loro coinvolgimento nella genesi del cancro al seno. Sono stati pubblicati vari studi concernenti tempi e modalità di esposizione a tali sostanze, che hanno prodotto informazioni preziose per la comprensione della complessa genesi del cancro al seno.

## A) L'EFFETTO COCKTAIL

Nonostante la teorizzazione del ruolo svolto da sostanze dotate di attività estrogeno-mimetica nella genesi del cancro al seno, è quasi impossibile dimostrare il ruolo di specifiche molecole chimiche, soprattutto perché l'esposizione non concerne mai una singola sostanza. Lo stile di vita moderno ci espone a un *cocktail* di sostanze chimiche diverse, molte delle quali esercitano attività endocrino-mimetica. Recenti studi dimostrano che svariate sostanze chimiche, dotate di azione endocrino-mimetica, possono rafforzare l'azione degli estrogeni naturali, anche se presenti a livelli bassissimi, di per sé insufficienti a determinare alcun effetto<sup>5,72</sup>. Recentemente si è scoperto che in alcune donne l'esposizione protratta ad un *cocktail* di sostanze dotate di attività estrogeno-mimetica, può accrescere il rischio di cancro al seno. Uno studio effettuato su donne spagnole ha dimostrato, per la prima volta, come il rischio di cancro al seno sia associato alla quantità totale di sostanze estrogeno-mimetiche (esclusi gli ormoni naturali) presenti nel corpo di una donna<sup>73</sup>. Si tratta della prima prova in favore della tesi secondo cui sostanze dotate di attività estrogeno-mimetica, presenti nell'ambiente, possono avere un ruolo nello sviluppo del cancro al seno.

## B) MOMENTO DELL'ESPOSIZIONE

Oltre a considerare il *cocktail* di sostanze chimiche a cui siamo esposti, è importantissimo prendere anche in considerazione l'entità dell'esposizione nei periodi cruciali dello sviluppo: il periodo embrio-fetale e la pubertà.

Un recente studio condotto negli Stati Uniti ha sottolineato il profondo impatto dell'esposizione a sostanze chimiche di sintesi nel corso della pubertà. Lo studio ha dimostrato che le donne esposte durante la pubertà a livelli relativamente alti di DDT avevano probabilità cinque volte maggiori di sviluppare in età adulta il cancro al seno, rispetto a donne meno esposte<sup>77</sup>. Lo stesso studio ha dimostrato che l'esposizione dopo la pubertà non aumenta il rischio.

La tragica storia del dietilstilbestrolo (DES) dimostra che l'esposizione a sostanze chimiche estrogeno-mimetiche durante la vita intrauterina, può avere effetti devastanti

sullo sviluppo del seno nella donna adulta. Anche gli studi effettuati su femmine gravide di roditori, esposte ad una sostanza estrogeno-mimetica, il bisfenolo A (BPA), diffusamente presente in prodotti di consumo, hanno dimostrato che l'esposizione *in utero* può alterare lo sviluppo del tessuto mammario nel feto, aprendo la strada al cancro al seno nell'animale adulto<sup>75,76</sup>. L'esposizione a tale molecola estrogeno-mimetica rende più soggetti al cancro al seno, in età adulta, gli animali successivamente esposti ad un agente cancerogeno<sup>77</sup>. Non ci sono ancora prove sufficienti di un simile meccanismo anche nell'uomo, ma una tale preoccupazione si propaga sempre di più tra gli scienziati, a causa della diffusione ubiquitaria del BPA.

Questi studi mostrano quanto sia importante studiare l'esposizione a sostanze chimiche, potenzialmente in grado di provocare il cancro al seno, durante i periodi critici, anche diversi decenni prima dell'insorgere della neoplasia. Solo in questo modo gli scienziati saranno in grado di individuare le specifiche sostanze chimiche implicate nella genesi del cancro al seno.

## Prevenzione del cancro al seno: le strategie future

Le donne, per ridurre le probabilità di sviluppare un cancro al seno, possono fare alcune scelte, concernenti il loro stile di vita, riducendo ad esempio il consumo di alcool; ma non possono esercitare alcun controllo su molti fattori di rischio accertati, come, ad esempio, il ritardo della menopausa. Per questo motivo esistono poche strategie validate per la riduzione del cancro al seno. Tuttavia, tenendo in considerazione le prove che si stanno accumulando sul loro conto, sarebbe saggio cercare di ridurre l'esposizione alle sostanze chimiche dotate di azione endocrino-mimetica.

In relazione agli interferenti endocrini (EDC), in Gran Bretagna, la *Royal Society*<sup>78</sup> afferma:

*“Nonostante la mancanza di prove certe, è prudente ridurre l'esposizione umana, in particolare delle donne gravide, agli interferenti endocrini.”*

Analogamente, la *Dichiarazione di Praga sugli Interferenti Endocrini* (2005)<sup>79</sup>, firmata da oltre 200 scienziati europei e americani, raccomanda l'adozione di misure precauzionali:

*“Nel prossimo futuro, la regolamentazione degli interferenti endocrini dovrà affrontare la contraddizione esistente tra plausibilità biologica di danni gravi, forse irreversibili, e i tempi necessari all'acquisizione di dati sufficienti per una valutazione del rischio globale. Considerata l'entità dei rischi potenziali, riteniamo che l'incertezza scientifica non debba ritardare l'adozione di misure precauzionali in grado di limitare i rischi.”*

Le donne possono scegliere di limitare l'uso di prodotti chimici per la casa, pellicole di plastica per avvolgere gli alimenti, prodotti per il *bricolage* e cosmetici. Inoltre possono tentare di ridurre l'assunzione di pesticidi, consumando frutta e verdura biologiche. Ma sarebbe forse pratico, per le donne, avere una lista di tutte le sostanze dotate di azione estrogeno-mimetica e leggere attentamente tutte le etichette sui prodotti di consumo: prodotti da toilette, frutta e verdura, prodotti casalinghi, etc.? Potrebbero le donne controllare il contenuto dell'odore emanato dalla tendina della doccia appena cambiata o dal pavimento della cucina?

La risposta è che sarebbe piuttosto necessario un intervento di regolamentazione di queste sostanze. *CHEM Trust* e la *Health and Environment Alliance (HEAL)* sostengono che spetterebbe alle autorità competenti assicurare l'identificazione delle sostanze chimiche pericolose, in particolare gli interferenti endocrini, vietandone l'uso a favore di sostanze alternative più sicure.

Nel breve periodo, dato il gran numero di sostanze chimiche potenzialmente coinvolte e l'esistenza di numerosi fattori di confondimento, sarà impossibile chiarire del tutto il ruolo che l'esposizione a specifiche

sostanze chimiche svolge nello sviluppo del cancro al seno. Tuttavia, dinanzi a una tragedia umana di tali proporzioni, insigni scienziati internazionali stanno iniziando a chiedersi quando le prove disponibili saranno ritenute sufficienti. E alcuni ritengono che tale livello di certezza sia già stato raggiunto.

E' relativamente facile per i governi spostare la questione sul piano degli stili di vita individuali e consigliare esercizio fisico e controllo del peso. Ma l'incremento continuo delle prove scientifiche richiede ormai che i governi facciano la loro parte, assicurando un migliore controllo delle esposizioni chimiche.

## Ulteriori informazioni

**Sito web di CHEM Trust – Sezione: “Diseases: Breast cancer”**

<http://www.chemtrust.org.uk/>

**Sito web del progetto Chemicals Health Monitor della Health and Environment Alliance (HEAL) - Sezione “Chemicals and Diseases: Breast cancer”**

<http://www.chemicalshealthmonitor.org/>



12

## Bibliografia

- <sup>1</sup> World Health Organisation (WHO) (2007). WHO/Europe, European HFA database, June 2007 (<http://www.euro.who.int/hfad>) <http://www.euro.who.int/hfad>
- <sup>2</sup> Sasco AJ, Kaaks R, Little RE. (2003). Breast cancer: occurrence, risk factors and hormone metabolism. *Expert Rev Anticancer Ther.*, 3(4), pp546-62.
- <sup>3</sup> Madigan, MP, Ziegler, RG, Benichou, J, Byrne, C, Hoover RN (1995). Proportion of breast cancer cases in the United States explained by well-established risk factors. *J Natl Cancer Inst*, 87, pp1681-1685.
- <sup>4</sup> Ford D, Easton DF, Peto J (1995). Estimates of the gene frequency of BRCA1 and its contribution to breast and ovarian cancer incidence. *Am J Hum Genet.*, 57(6), pp1457-1462.
- <sup>5</sup> Kortenkamp, A (2006). Breast cancer, oestrogens and environmental pollutants: a re-evaluation from a mixture perspective. *Int J Androl*, 29, pp193-198.
- <sup>6</sup> Donovan M, Tiwary CM, Axelrod D, Sasco AJ, Jones L, Hajek R, Sauber E, Kuo J, Davis DL. (2007). Personal care products that contain estrogens or xenoestrogens may increase breast cancer risk. *Med Hypotheses*, 68(4), pp756-66.
- <sup>7</sup> Safe, S and Papineni, S (2006). The role of xenoestrogenic compounds in the development of breast cancer. *Trends in Pharmacological Sciences*, 27(8), pp447-454.
- <sup>8</sup> Brody JG, Rudel RA. (2003). Environmental pollutants and breast cancer. *Environ Health Perspect.*, 111(8), pp1007-1019.
- <sup>9</sup> Edlich RF, Winters KL, Lin KY. (2005). Breast cancer and ovarian cancer genetics. *J Long Term Eff Med Implants.*, 15(5), pp533-545.
- <sup>10</sup> Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer (2001). Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58,209 women with breast cancer and 101,986 women without the disease. *Lancet*, 358(9291), pp1389-1399.
- <sup>11</sup> Antoniou A, Pharoah PD, Narod S, Risch HA, Eyfjord JE, Hopper JL, Loman N, Olsson H, Johannsson O, Borg A, Pasini B, Radice P, Manoukian S, Eccles DM, Tang N, Olah E, Anton-Culver H, Warner E, Lubinski J, Gronwald J, Gorski B, Tulinius H, Thorlacius S, Eerola H, Nevanlinna H, Syrjälä K, Kallioniemi OP, Thompson D, Evans C, Peto J, Lalloo F, Evans DG, Easton DF (2003). Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet.*, 72(5), pp1117-1130.

- <sup>12</sup> King MC, Marks JH and Mandell JB (2003). Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in BRCA1 and BRCA2. *Science*, 302, pp643-646.
- <sup>13</sup> Bradbury AR, Olopade OI (2007). Genetic susceptibility to breast cancer. *Rev Endocr Metab Disord.*, 8(3), pp255-67.
- <sup>14</sup> Travis, RC, and Key, TJ (2003). Oestrogen exposure and breast cancer risk. *Breast Cancer Res.*, 5, pp239-247.
- <sup>15</sup> Russo, IH and Russo, J (1998). Role of hormones in mammary cancer initiation and progression. *J Mamm Gland Biol Neoplasia*, 3, pp49-61.
- <sup>16</sup> Snedeker SM, Diaugustine RP (1996). Hormonal and environmental factors affecting cell proliferation and neoplasia in the mammary gland. *Prog Clin Biol Res.*, 394, pp211-53.
- <sup>17</sup> Hunter DJ, Spiegelman D, Adami HO, van den Brandt PA, Folsom AR, Goldbohm RA, Graham S, Howe GR, Kushi LH, Marshall JR, Miller AB, Speizer FE, Willett W, Wolk A, Yaun SS (1997). Non-dietary factors as risk factors for breast cancer, and as effect modifiers of the association of fat intake and risk of breast cancer. *Cancer Causes Control*, 8, pp49-56.
- <sup>18</sup> Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer (1997). Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. *Lancet*, 350(9084), pp1047-1059.
- <sup>19</sup> Russo J, Moral R, Balogh GA, Mailo D, Russo IH. (2005). The protective role of pregnancy in breast cancer. *Breast Cancer Res.*, 7(3), pp131-42.
- <sup>20</sup> Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer (2002b). Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50302 women with breast cancer and 96973 women without the disease. *Lancet*, 360(9328), pp187-195.
- <sup>21</sup> Schack-Nielsen L, Larnkjaer A, Michaelsen KF (2005). Long term effects of breastfeeding on the infant and mother. *Adv Exp Med Biol.*, 569, pp16-23.
- <sup>22</sup> Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer (1996). Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet*, 347(9017), pp1713-1727.
- <sup>23</sup> Greiser CM, Greiser EM and Doeren M (2005) Menopausal hormone therapy and risk of breast cancer: a meta-analysis of epidemiological studies and randomised controlled trials. *Hum Reprod Update* 11, 561-573.
- <sup>24</sup> Million Women Study Collaborators (2003). Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *The Lancet*, 362, 419-427.
- <sup>25</sup> Women's Health Initiative (2002) Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. *JAMA*, 288, pp321-332.
- <sup>26</sup> Glass AG, Lacey JV Jr, Carreon D and Hoover RN (2007). Breast cancer incidence, 1980-2006: Combined roles of menopausal hormone therapy, screening mammography, and estrogen receptor status. *J Natl Cancer Inst* 99, pp1152-1161.
- <sup>27</sup> Katalinic A and Rajal R (2007). Decline in breast cancer incidence after decrease in utilisation of hormone replacement therapy. *Breast Cancer Prev Treat* (In press).
- <sup>28</sup> Allemand H, Seradour B, Weill A, Ricordeau P. (2008) Decline in breast cancer incidence in 2005 and 2006 in France: a paradoxical trend. *Bull Cancer*, 95(1), pp11-15.
- <sup>29</sup> Reeves GK, Pirie K, Beral V, Green J, Spencer E, Bull D; Million Women Study Collaboration (2007). Cancer incidence and mortality in relation to body mass index in the Million Women Study: cohort study. *BMJ*, 335(7630), p1134.

- <sup>30</sup> IARC - International Agency for Research on Cancer (2002) IARC handbooks of cancer prevention, Handbook 6 - Weight Control and Physical Activity. IARC Press, Lyon, France.
- <sup>31</sup> Monninkhof EM, Elias SG, Vlems FA, van der Tweel I, Schuit AJ, Voskuil DW, van Leeuwen FE; TFPAC.(2007). Physical activity and breast cancer: a systematic review. *Epidemiology*, 18(1), pp137-57.
- <sup>32</sup> Department of Health, UK (2004). "At least five a week: Evidence on the impact of physical activity and its relationship to health". A report from the Chief Medical Officer. Published 29 April 2004. "[http://www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Publications/PublicationsPolicyAndGuidance/DH\\_4080994](http://www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Publications/PublicationsPolicyAndGuidance/DH_4080994)"
- <sup>33</sup> Singletary KW, Gapstur SM. (2001). Alcohol and breast cancer: review of epidemiologic and experimental evidence and potential mechanisms. *JAMA*, 286(17), pp2143-2151.
- <sup>34</sup> Longnecker MP, Newcomb PA, Mittendorf R, Greenberg ER, Clapp RW, Bogdan GF, Baron J, MacMahon B, Willett WC (1995). Risk of breast cancer in relation to lifetime alcohol consumption. *J Natl Cancer Inst.*, 87, pp923-929.
- <sup>35</sup> Cancer Research UK (2007). About breast cancer: Breast cancer risks and causes. <http://www.cancerhelp.org.uk/help/default.asp?page=3285>
- <sup>36</sup> Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer (2002a). Alcohol, tobacco and breast cancer - collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58,515 women with breast cancer and 95,067 women without the disease. *Br J Cancer*, 87(11), pp1234-1245.
- <sup>37</sup> Johnson KC. (2005). Accumulating evidence on passive and active smoking and breast cancer risk. *Int J Cancer.*, 117(4), pp619-628.
- <sup>38</sup> Ha M, Mabuchi K, Sigurdson AJ, Freedman DM, Linet MS, Doody MM, Hauptmann M. (2007). Smoking cigarettes before first childbirth and risk of breast cancer. *Am J Epidemiol.*, 166(1), pp55-61.
- <sup>39</sup> Marcus PM, Newman B, Millikan RC, Moorman PG, Baird DD, Qaqish B. (2000). The associations of adolescent cigarette smoking, alcoholic beverage consumption, environmental tobacco smoke, and ionizing radiation with subsequent breast cancer risk (United States). *Cancer Causes Control*, 11(3), pp271-278.
- <sup>40</sup> Sanna G, Lorizzo K, Rotmensz N, Bagnardi V, Cinieri S, Colleoni M, Nolè F, Goldhirsch A. (2007). Breast cancer in Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma survivors. *Ann Oncol.*,18(2), pp288-92.
- <sup>41</sup> Hancock SL, Tucker MA, Hoppe RT. (1993). Breast cancer after treatment of Hodgkin's disease. *J Natl Cancer Inst.*, 85(1), pp25-31.
- <sup>42</sup> Tamimi RM, Byrne C, Colditz GA, Hankinson SE. (2007). Endogenous hormone levels, mammographic density, and subsequent risk of breast cancer in postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst.*, 99(15), pp1178-1187.
- <sup>43</sup> Berkey CS, Frazier AL, Gardner JD, Colditz GA. (1999). Adolescence and breast carcinoma risk. *Cancer*, 85(11), pp2400-2409.
- <sup>44</sup> Webb PM, Byrne C, Schnitt SJ, Connolly JL, Jacobs T, Peiro G, Willett W, Colditz GA. (2002). Family history of breast cancer, age and benign breast disease. *Int J Cancer*, 100(3), pp375-378.
- <sup>45</sup> Davis S, Mirick DK, Stevens RG. (2001). Night shift work, light at night, and risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst.*, 93(20), pp1557-1562.
- <sup>46</sup> Hansen J. (2001). Increased breast cancer risk among women who work predominantly at night. *Epidemiology*, 12(1), pp74-77.
- <sup>47</sup> Hansen J. (2006). Risk of breast cancer after night- and shift work: current evidence and ongoing studies in Denmark. *Cancer Causes Control*, 17(4), pp531-537.
- <sup>48</sup> Stevens RG. (2006). Artificial lighting in the industrialized world: circadian disruption and breast cancer. *Cancer Causes Control*, 17(4), pp501-507.



- <sup>49</sup> Reichman ME, Judd JT, Longcope C, Schatzkin A, Clevidence BA, Nair PP, Campbell WS, Taylor PR. (1993). Effects of alcohol consumption on plasma and urinary hormone concentrations in premenopausal women. *J Natl Cancer Inst.* 5;85(9), pp722-7.
- <sup>50</sup> Rice S and Whitehead SA (2006). Phytoestrogens and breast cancer – promoters or protectors? *Endocrine-Related Cancer*, 13, pp995–1015
- <sup>51</sup> Newby JA, Busby CC, Howard CV, Platt MJ. (2007). The cancer incidence temporality index: An index to show temporal changes in the age of onset of overall and specific cancer (England and Wales, 1971-1999). *Biomed Pharmacother.*, 61(10), pp623-30.
- <sup>52</sup> Lichtenstein P, Holm NV, Verkasalo PK, Iliadou A, Kaprio J, Koskenvuo M, Pukkala E, Skytthe A, Hemminki K. (2000) Environmental and heritable factors in the causation of cancer - Analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland. *N Engl J Med.*, 343, pp78-85.  
<http://apps.isiknowledge.com/WoS/CIW.cgi?SID=W202dCJ2GLijHPkBN3@&Func=Abstract&doc=1/8>
- <sup>53</sup> Shimizu H, Ross RK, Bernstein L, Yatani R, Henderson BE, Mack TM. (1991). Cancers of the prostate and breast among Japanese and white immigrants in Los Angeles County. *Br J Cancer.*, 63(6), pp963-6.
- <sup>54</sup> European Commission, Environment Directorate General (2007). REACH in brief. Oct 2007.  
[http://ec.europa.eu/environment/chemicals/reach/pdf/2007\\_02\\_reach\\_in\\_brief.pdf](http://ec.europa.eu/environment/chemicals/reach/pdf/2007_02_reach_in_brief.pdf)
- <sup>55</sup> Palmer, JR, Wise, LA, Hatch, EE, Troisi, R, Titus-Ernstoff, L, Strohsnitter, W, Kaufman, R, Herbst, AL, Noller, KL, Hyer, M and Hoover, RN (2006). Prenatal diethylstilbestrol exposure and risk of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.*, 15(8), pp1509-1514.
- <sup>56</sup> Soto, AM, Sonnenschein, C, Chung, KL, Fernandez, MF, Olea, N, Serrano, FO (1995). The E-SCREEN assay as a tool to identify oestrogens: an update on oestrogenic environmental pollutants. *Environ Health Perspect.*, 103 (7), pp113-122.
- <sup>57</sup> McCarthy AR, Thomson BM, Shaw IC, Abell AD. (2006). Estrogenicity of pyrethroid insecticide metabolites. *J Environ Monit.*, 8(1), pp197-202.
- <sup>58</sup> Kim SS, Lee RD, Lim KJ, Kwack SJ, Rhee GS, Seok JH, Lee GS, An BS, Jeung EB, Park KL. (2005). Potential estrogenic and antiandrogenic effects of permethrin in rats. *J Reprod Dev.*, 51(2), pp201-210.
- <sup>59</sup> Kojima H, Katsura E, Takeuchi S, Niiyama K, Kobayashi K. (2004). Screening for estrogen and androgen receptor activities in 200 pesticides by in vitro reporter gene assays using Chinese hamster ovary cells. *Environ Health Perspect.*, 112(5), pp524-531.
- <sup>60</sup> DeCastro BR, Korrick SA, Spengler JD, Soto AM. (2006). Estrogenic activity of polychlorinated biphenyls present in human tissue and the environment. *Environ Sci Technol.*, 40(8), pp2819-2825.
- <sup>61</sup> Arcaro KF, Yi L, Seegal RF, Vakharia DD, Yang Y, Spink DC, Brosch K, Gierthy JF. (1999). 2,2',6,6'-Tetrachlorobiphenyl is estrogenic in vitro and in vivo. *J Cell Biochem.*, 72(1), pp94-102.
- <sup>62</sup> Wang SL, Chang YC, Chao HR, Li CM, Li LA, Lin LY, Pöpke O. (2006). Body burdens of polychlorinated dibenzo-p-dioxins, dibenzofurans, and biphenyls and their relations to estrogen metabolism in pregnant women. *Environ Health Perspect.*, 114(5), pp740-745.
- <sup>63</sup> Maffini MV, Rubin BS, Sonnenschein C, Soto AM. (2006). Endocrine disruptors and reproductive health: the case of bisphenol-A. *Mol Cell Endocrinol.* 254-255, pp179-186.
- <sup>64</sup> Darbre PD. (2006). Environmental oestrogens, cosmetics and breast cancer. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.*, 20(1), pp121-143.
- <sup>65</sup> Harvey PW, Darbre P. (2004). Endocrine disrupters and human health: could oestrogenic chemicals in body care cosmetics adversely affect breast cancer incidence in women? *J Appl Toxicol.*, 24(3), pp167-176.
- <sup>66</sup> Kunz PY, Fent K. (2006). Estrogenic activity of UV filter mixtures. *Toxicol Appl Pharmacol.*, 217(1), pp86-99.

- <sup>67</sup> Schlecht C, Klammer H, Wuttke W, Jarry H. (2006). A dose-response study on the estrogenic activity of benzophenone-2 on various endpoints in the serum, pituitary and uterus of female rats. *Arch Toxicol.*, 80(10), pp656-61.
- <sup>68</sup> Schlumpf M, Cotton B, Conscience M, Haller V, Steinmann B, Lichtensteiger W. (2001). In vitro and in vivo estrogenicity of UV screens. *Environ Health Perspect.*, 109(3), pp239-44.
- <sup>69</sup> Schlumpf M, Schmid P, Durrer S, Conscience M, Maerkel K, Henseler M, Gruetter M, Herzog I, Reolon S, Ceccatelli R, Faass O, Stutz E, Jarry H, Wuttke W, Lichtensteiger W.(2004). Endocrine activity and developmental toxicity of cosmetic UV filters--an update. *Toxicology*, 205(1-2), pp113-122.
- <sup>70</sup> Blom A, Ekman E, Johannisson A, Norrgren L, Pesonen M. (1998). Effects of xenoestrogenic environmental pollutants on the proliferation of a human breast cancer cell line (MCF-7). *Arch Environ Contam Toxicol.*, 34(3), pp306-10.
- <sup>71</sup> Soto, A. M., Justicia, H., Wray, J. W. and Sonnenschein, C. (1991). p-Nonylphenol, an estrogenic xenobiotic released from 'modified' polystyrene. *Environ Health Perspect.*, 92, pp167-173.
- <sup>72</sup> Silva E, Rajapakse N, Kortenkamp A. (2002). Something from "nothing"--eight weak estrogenic chemicals combined at concentrations below NOECs produce significant mixture effects. *Environ Sci Technol.*, 36(8), pp1751-1756.
- <sup>73</sup> Ibarluzea, JJ, Fernandez, MF, Santa-Marina, L, Olea-Serrano, MF, Rivas, AM, Aurrekoetxea, JJ, Exposito, J, Lorenzo, M, Torne, P, Villalobos, M, Pedraza, V, Sasco, AJ and Olea, N (2004). Breast cancer risk and the combined effect of environmental oestrogens. *Cancer Causes Control*, 15, pp591-600.
- <sup>74</sup> Cohn BA, Wolff MS, Cirillo PM and Sholtz RI (2007). DDT and breast cancer in young women: new data on the significance of age at exposure. *Environ Health Perspect.*, 115(10), pp1406-1414.
- <sup>75</sup> Murray TJ, Maffini MV, Ucci AA, Sonnenschein C, Soto AM. (2007). Induction of mammary gland ductal hyperplasias and carcinoma in situ following fetal bisphenol A exposure. *Reprod Toxicol.*, 23(3), pp383-90.
- <sup>76</sup> Muñoz-de-Toro M, Markey CM, Wadia PR, Luque EH, Rubin BS, Sonnenschein C, Soto AM. (2005). Perinatal exposure to bisphenol-A alters peripubertal mammary gland development in mice. *Endocrinology*, 146(9), pp4138-47.
- <sup>77</sup> Durando M, Kass L, Piva J, Sonnenschein C, Soto AM, Luque EH, Muñoz-de-Toro M. (2007). Prenatal bisphenol A exposure induces preneoplastic lesions in the mammary gland in Wistar rats. *Environ Health Perspect.*, 115(1), pp80-86.
- <sup>78</sup> Royal Society, The (2000). Endocrine disrupting Chemicals (EDCs). Document 06/00, June 2000, [www.royalsoc.ac.uk](http://www.royalsoc.ac.uk)
- <sup>79</sup> Prague Declaration on Endocrine Disruption (2005). <http://www.ehponline.org/docs/2007/10517/suppl.pdf> (Part of the Mini-Monograph: Introduction: Endocrine Disruptors—Exposure Assessment, Novel End Points, and Low-Dose and Mixture Effects, *Environmental Health Perspectives* Volume 115, Number S-1, December 2007, <http://www.ehponline.org/members/2007/10517/10517.html>)



## ***I fattori di rischio per il cancro al seno***

### *L'enigma delle cause sconosciute*

Solo il 50% dei casi di cancro al seno possono essere collegati a cause note o accertate. Tra queste cause troviamo la predisposizione genetica; l'esposizione totale di una donna agli estrogeni nel corso della vita; pillola e terapia ormonale sostitutiva (HRT); aumento di peso e mancanza di esercizio fisico; e infine consumo di alcool.

Quali altri fattori potrebbero avere un ruolo? Essendo dimostrato che l'esposizione agli estrogeni, naturali o di sintesi (contenuti nella pillola e nella HRT) contribuisce al rischio, la presente pubblicazione sostiene che anche altre sostanze chimiche che mimano l'azione ormonale o interferenti endocrini chimici possono avere un ruolo. La vita moderna ci espone tutti ad un cocktail di sostanze chimiche, alcune delle quali interferiscono con gli ormoni presenti nel corpo, compresi gli estrogeni. Tra gli interferenti endocrini di origine chimica troviamo alcuni pesticidi, diossine che contaminano gli alimenti, Bisfenolo A che può essere rilasciato dalle lattine e dai contenitori di plastica e alcuni filtri UV usati come schermo solare.

La ricerca dimostra che un miglior controllo di queste sostanze chimiche potrebbe fare una grande differenza.

Ci auguriamo che la lettura di questo rapporto vi permetta di farvi un'opinione su come il cancro al seno sia potenzialmente più prevenibile di quanto comunemente pensato.



### **Health and Environment Alliance (HEAL)**

28 Bld Charlemagne, B-1000 Bruxelles, Belgio

E-mail: [info@env-health.org](mailto:info@env-health.org)

[www.env-health.org](http://www.env-health.org)



### **CHEM Trust**

PO Box 56842, London N21 1YH, Gran Bretagna

E-mail: [gwynne.lyons@chemtrust.org.uk](mailto:gwynne.lyons@chemtrust.org.uk)

[www.chemtrust.org.uk](http://www.chemtrust.org.uk)