

Progetto completo: Lifestyle and the penetrance of BRCA mutation

Background e Razionale

La carcinogenesi umana è un fenomeno complesso e non lineare che dipende da un vasto numero di meccanismi genetici e metabolici interconnessi e deve dunque essere affrontato con una strategia preventiva multi-disciplinare. Il cancro della mammella (CM) è il tumore maligno più frequente nelle donne e costituisce la loro principale causa di morte per cancro.

Gli studi osservazionali hanno mostrato che elevati livelli sierici di Fattore di crescita insulino-simile di tipo I (IGF-I) sono associati ad un aumentato rischio di CM sporadico^{1,2}. Inoltre, l'insulina ed i marcatori di insulino-resistenza come l'obesità, in particolare addominale, l'iperglicemia, elevati livelli sierici di testosterone e la sindrome metabolica possono influenzare sia l'incidenza che la prognosi del CM³. Noi ipotizziamo che il "pattern" di rischio ormonale e metabolico per il CM sporadico possa essere rilevante anche per il CM familiare, dovuto ad una mutazione deleteria dei geni *BRCA*. Le portatrici di mutazioni *BRCA* hanno un rischio aumentato di CM e di cancro ovarico, e spesso sviluppano un tumore in giovane età. Le stime sulla penetranza del CM associato a mutazioni dei geni *BRCA* variano da circa l'80% in studi su famiglie ad alto rischio⁴⁻⁶ a circa il 45% in studi di popolazione^{7,8}. Un numero considerevole di mutate, tuttavia, non sviluppano affatto un CM o si ammalano solo tardi nella vita. Pertanto, pensiamo che la penetranza del tratto genetico possa essere regolata da altri fattori genetici o ambientali come la dieta, fattori metabolici e fattori di crescita. L'ipotesi di un'interazione geni-ambiente è anche supportata dall'aumento della penetranza e dall'abbassamento dell'età di insorgenza della malattia che si è osservata nel corso delle generazioni e che diversi autori hanno descritto in famiglie *BRCA* positive⁹.

Uno studio osservazionale prospettico ha suggerito che marcatori di resistenza all'insulina, come l'obesità addominale ed il peso corporeo sono associati con un maggiore rischio di CM nelle donne con una storia familiare di tumore della mammella e dell'ovaio¹⁰.

Un studio caso-controllo innestato in una coorte di 80 famiglie franco-canadesi ha dimostrato che l'elevato introito calorico, di solito associato con una maggiore bio-disponibilità di fattori di crescita, è significativamente associato al rischio di CM nelle portatrici di mutazioni *BRCA*, mentre il controllo del peso corporeo in età adulta attraverso la restrizione calorica, è un importante fattore protettivo¹¹. Uno studio europeo solo-casi (COS)¹²⁻¹⁴ su 3000 donne con una diagnosi di CM entro i 40 anni di età ha suggerito

un'associazione positiva e significativa con l'elevato consumo di latte nelle donne con un'alta probabilità di mutazione *BRCA* sulla base della loro storia familiare¹⁴. Il latte stimola direttamente la produzione e il rilascio di insulina¹⁵ ed è associato a livelli plasmatici più elevati di IGF-I¹⁶. Coerentemente, studi meccanicistici hanno ipotizzato una interazione funzionale tra il gene *BRCA1* ed il sistema IGF-I ed hanno dimostrato che l'espressione del gene *BRCA1* è regolato da una cascata di segnali mediati dall' IGF-I¹⁷⁻¹⁹.

Recentemente, abbiamo mostrato che l'IGF-I può essere importante anche nel CM ereditario²⁰: in un'analisi casi-controlli su 308 donne ad alto rischio genetico, abbiamo evidenziato che elevati livelli sierici di IGF-I sono associati ad un significativo aumento della penetranza. Lo stesso studio ha suggerito, inoltre, che elevati livelli plasmatici di glucosio e trigliceridi possono influire la penetranza del CM genetico.

Per questo motivo, intendiamo ora proporre un trial randomizzato controllato per verificare se una restrizione calorica e proteica moderata, in associazione con l'attività fisica, è in grado di ridurre l'IGF-I e gli altri marcatori di resistenza all'insulina nelle donne con una predisposizione genetica al CM.

Negli animali, la restrizione calorica è l'intervento nutrizionale più efficace per la prevenzione del cancro²¹. Nell'uomo, lo stile di vita occidentale, caratterizzato da una dieta ad alta densità calorica e da bassi livelli di attività fisica, è responsabile della crescente prevalenza di obesità e sindrome metabolica, che, insieme con il tabacco, costituiscono la principale causa "potenzialmente prevenibile" di cancro, mediata dalla maggiore disponibilità di insulina, ormoni sessuali e fattori di crescita. Nei nostri trial randomizzati e controllati "DIANA" (Dieta e Androgeni) abbiamo dimostrato che una modifica complessiva della dieta, basata su ricette della tradizione mediterranea e macrobiotica, migliora drasticamente in pochi mesi il pattern ormonale e metabolico di rischio per il CM, riducendo in modo significativo peso corporeo, glicemia, ormoni sessuali e insulina, ed aumentando le proteine veicolanti l'IGF-I (IGFBPs) diminuendone così la bio-disponibilità²²⁻²⁴; i nostri dati suggeriscono anche che questa modifica della dieta possa ridurre le recidive di CM²⁵. Noi ipotizziamo che tali benefici siano in gran parte dovuti alla restrizione calorica moderata che abbiamo ottenuto riducendo i cibi ad alta densità calorica ed i carboidrati raffinati ed aumentando il consumo di cereali non raffinati, legumi e verdure. Aggiustando l'analisi per perdita di peso infatti, i risultati metabolici tendono a perdere di significatività statistica²³.

Il trial che proponiamo alle portatrici di mutazione *BRCA* richiede fondamentalmente una moderata restrizione calorica (RC). Negli animali, il meccanismo con cui la restrizione

calorica riduce l'incidenza del cancro è in gran parte dovuta al suo effetto inibitorio sulla sintesi di IGF-I²⁶. Nell'uomo la RC da sola non sembra in grado di ridurre in modo significativo la concentrazione di IGF-I ma è necessaria anche una restrizione proteica. Infatti, gli uomini e le donne appartenenti alla Società della Restrizione Calorica che consumano una quantità piuttosto elevata di proteine, mostrano livelli più bassi di alcuni biomarcatori di rischio cardiovascolare, ma non di IGF-I²⁷. L'IGF-I, al contrario, è significativamente ridotto nei vegetariani crudisti che hanno un consumo molto basso di proteine (0,9 g / kg di peso corporeo)²⁸. Fontana et al.²⁸ ha convinto sei membri della Società RC a ridurre il loro apporto proteico da una media di 1,76 grammi per chilogrammo di peso corporeo a 0,95 g / kg di peso corporeo per 3 settimane. Questa diminuzione dell'introito proteico ha comportato una riduzione dell' IGF-I da 194 ng / ml a 152 ng / ml. La nostra ipotesi è che la restrizione proteica, che è molto meno difficile da attuare rispetto ad una severa RC, possa essere efficace nel ridurre l'IGF-I e nel rallentare o inibire la crescita del tumore nelle portatrici di mutazioni *BRCA*.

Obiettivi e disegno sperimentale

Intendiamo reclutare una coorte di 600 portatrici di mutazione *BRCA* con lo scopo di verificare:

- 1) se una restrizione calorica e proteica moderata (che comprende anche l'eliminazione delle proteine del latte) insieme con l'attività fisica, è in grado di ridurre i marcatori di insulino resistenza (IRM) nelle donne con suscettibilità genetica al CM (Trial randomizzato).
- 2) eseguire al termine dei tre anni un'analisi casi-controlli per confrontare le portatrici di mutazione affette *versus* le non affette per i livelli sierici di IGF-I, insulina e altri marcatori di insulino-resistenza (Studio casi-controlli).
- 3) Se i marcatori di insulino-resistenza ed il loro cambiamento impatta su incidenza e prognosi del carcinoma della mammella ereditario (Follow-up della coorte).

Ci aspettiamo di ridurre in modo significativo l'IGF-I e gli altri indicatori di insulino resistenza (IRM) importanti per la penetranza del CM genetico nelle mutate. Pensiamo che un intervento globale sullo stile di vita sia necessario per modificare favorevolmente il complesso sistema biologico coinvolto nella promozione e nella progressione del cancro anche nelle famiglie ad alto rischio genetico.

Questo trial ed il successivo follow-up della coorte potranno aprire nuove opzioni di prevenzione primaria per il CM genetico.

Riterremo eleggibili allo studio le donne con o senza CM, di età compresa tra i 18 ed i 70 anni, con una mutazione provata dei geni BRCA, e senza metastasi. Le donne sottoposte ad una mastectomia bilaterale profilattica, non saranno incluse nella coorte o censurate al momento dell'intervento chirurgico.

Confidiamo di reclutare almeno 600 donne con mutazioni *BRCA* grazie alla collaborazione dei centri di counseling genetico, degli oncologi, e della pubblicità dai mass media.

Le partecipanti saranno pienamente informate del disegno e dell'obiettivo dello studio.

Verrà richiesto loro di:

- Firmare un consenso informato.
- Compilare un questionario sulla storia medica e sui principali fattori di rischio di CM (si utilizzerà il questionario EPIC-Italia).
- Sottoporsi ad una visita antropometrica (con misura di altezza, peso, circonferenza vita e fianchi, pressione arteriosa, massa grassa e magra ottenute con l'impedenziometro Tanita).
- Donare un campione di sangue (20 ml), da cui prepareremo 8 aliquote di siero (4), plasma (2), globuli rossi (1), buffy coat (1), da conservare a -80 °C.
- Fornire informazioni sul loro stato di salute e consentire ai ricercatori dello studio di contattare i medici curanti, di consultare le cartelle cliniche e di esaminare materiale biotico, se necessario.
- Accettare di essere contattate anche dopo il termine dei sei mesi di intervento nutrizionale per fornire notizie sul proprio stato di salute.
- Accettare di partecipare alla attività di modifica della dieta e dello stile di vita.

Fase 1: Trial randomizzato

Tutte le donne riceveranno le raccomandazioni generali per la prevenzione alimentare del cancro (Decalogo WCRF 2007). Le donne saranno poi randomizzate in un gruppo di intervento attivo e in un gruppo di controllo che rimarrà con le raccomandazioni di base. Le donne randomizzate nel gruppo di intervento saranno invitate a partecipare a 6 giorni di attività nel corso dei 6 mesi successivi. Queste attività includono 6 corsi di cucina con successivo pranzo, 6 sessioni di attività fisica e 6 conferenze. Sia le donne del gruppo di intervento che quelle del gruppo di controllo dovranno completare almeno tre diari (24 ore) sulla dieta e l'esercizio fisico relativi al giorno precedente nel corso dei 6 mesi di intervento. Questo permetterà di valutare la compliance. Al termine dei 6 mesi, anche le donne del gruppo di controllo saranno invitate a partecipare all'intervento nutrizionale attivo.

Le donne saranno informate di potersi ritirare dallo studio in qualsiasi momento, ma verrà loro raccomandato di non farlo, perché di danno all'interpretazione dei risultati.

In dettaglio intendiamo aumentare l'attività fisica, controllare il peso corporeo, e promuovere una dieta atta a tenere bassa l'insulina, l'insulino-resistenza e la bio-disponibilità di IGF-I.

a) **Attività fisica.** Gli obiettivi dell'intervento sull'attività fisica sono i seguenti:

- Raggiungere e mantenere la partecipazione regolare ad un programma di attività fisica di intensità moderata (circa 3-5 MET) di 210 minuti per almeno 3 giorni alla settimana (30 minuti in media al giorno).
- Diminuire i comportamenti sedentari di 30 minuti al giorno per almeno 5 giorni alla settimana.

Per monitorare la compliance delle partecipanti allo studio verrà consegnato un contapassi e verrà chiesto alle partecipanti di compilare dei diari di attività fisica delle 24 ore precedenti. Le donne che desiderano fare sport di intensità vigorosa saranno incoraggiate a farlo. Per coloro che non progrediscono verso una attività fisica più intensa, l'attenzione sarà concentrata sul mantenimento delle attività di moderata intensità, come camminare.

b) Controllo del peso. Ridurre l'introito energetico rispetto alla spesa è l'obiettivo primario della dieta proposta nelle donne sovrappeso in modo da favorire la perdita di peso, mentre il mantenimento di un sano equilibrio energetico è l'obiettivo primario per le partecipanti di peso normale. Per favorire il senso di sazietà nonostante la restrizione calorica le partecipanti saranno incoraggiate a includere nella loro dieta i cereali integrali ricchi di fibre e le verdure, a scegliere i cereali cotti piuttosto che pane bianco o cracker secchi, a mangiare un'insalata di verdure, verdure o una zuppa prima di mangiare cibi a maggiore contenuto calorico, a scegliere frutta fresca piuttosto che succhi di frutta, ad evitare le bevande zuccherate ed i cibi ad alta densità calorica, e a pianificare i pasti.

c) Dieta. Al fine di ridurre la risposta glicemica e insulinemica e le concentrazioni di IGF-I, le raccomandazioni includono:

- La riduzione dell'apporto calorico, attraverso il consumo di alimenti altamente sazianti, come i cereali non raffinati, legumi e verdure.
- La riduzione degli alimenti ad alto indice glicemico, come farine raffinate, patate, riso bianco, corn flakes, e dei cibi ad alto indice insulinemico, come lo zucchero e il latte, preferendo riso integrale, orzo, miglio, avena, farro, quinoa e grano saraceno, legumi (di qualsiasi tipo compresi i prodotti a base di soia), verdure (qualsiasi tipo, eccetto le patate).
- La riduzione dell'apporto di proteine, soprattutto del latte e delle proteine animali in

genere (con l'eccezione del pesce), fino al 9% dell'apporto calorico totale.

- La riduzione delle fonti di grassi saturi (carni rosse e conservate, latte e prodotti lattiero-caseari), preferendo i grassi vegetali non raffinati, invece, come l'olio d'oliva, noci e semi oleosi.

- Mangiare soprattutto alimenti di origine vegetale, con un'ampia varietà di prodotti stagionali.

Insegneremo come preparare i piatti della tradizione mediterranea e macrobiotica basati su cereali integrali (cereali e pasta) e legumi, conditi con sughi di verdure e pochi grassi; torte e biscotti senza zucchero, latte, burro, farine raffinate, usando invece frutta secca, come uva passa e albicocche, semi oleosi, latte di soia, fiocchi di cereali o farine non raffinate.

Spesso utilizzeremo alimenti anti-infiammatori, come il pesce azzurro di piccola dimensione, alghe, curcuma, tè verde, olio d'oliva, frutti di bosco e altri ortaggi ricchi di quercetina, come mele, capperi, cipolla, cipolla rossa, in particolare broccoli e altre verdure a foglia verde.

Confermando nelle donne incluse nel gruppo di intervento una significativa riduzione dell'IGF-I e di altri modulatori metabolici della penetranza del CM, contribuiremo a sviluppare raccomandazioni di prevenzione primaria per le famiglie ad alto rischio genetico.

Una certa contaminazione del gruppo di controllo è attesa da disegno in quanto per motivi etici diamo le raccomandazioni generali di prevenzione nutrizionale del cancro (Decalogo WCRF 2007) a tutte le partecipanti. Questo potrebbe diminuire le eventuali differenze tra gruppo di intervento e gruppo di controllo e ridurre la potenza del trial randomizzato.

Tuttavia il cambiamento radicale e complessivo della dieta necessario a ridurre i livelli sierici di IGF-I non è di facile attuazione senza il supporto di esperti e non ci aspettiamo un così grande cambiamento nel gruppo di controllo.

Fase 2: Studio casi-controlli

Nella fase 2 valuteremo se le donne con mutazione con una precedente diagnosi di carcinoma della mammella hanno livelli più elevati di IRM rispetto alle parenti non affette. Alla fine dei tre anni dello studio verrà eseguita una analisi casi-controlli per confrontare le portatrici di mutazione affette *versus* le non affette per i livelli sierici di IGF-I, insulina e altri marcatori di insulino-resistenza.

Fase 3: Follow-up della coorte

Il nostro trial intende valutare se un intervento complessivo sullo stile di vita è in grado di ridurre l'IGF-I e gli marcatori di resistenza all'insulina nelle portatrici di mutazioni *BRCA*. Ulteriore obiettivo è quello di reclutare una coorte di donne appartenenti a famiglie ad alto rischio genetico per verificare se i livelli sierici di IGF-I, e altri indicatori metabolici (insulina, marcatori di resistenza all'insulina ed indicatori di composizione corporea) possono influenzare il rischio di CM e delle sue recidive utilizzando un approccio prospettico. Pertanto, la coorte sarà seguita oltre i tre anni previsti di studio e registreremo il verificarsi di tutti gli eventi di malattia (incidenza di CM per le donne non affette e CM ipsilaterale o controlaterale e ricorrenze per le donne affette). Verrà anche registrata l'occorrenza del cancro dell'ovaio e di eventuali altri cancri.

Al momento non ci sono dati riguardo studi di intervento alimentare nelle portatrici di mutazioni *BRCA*, né dati prospettici circa eventuali modulatori di penetranza. Tuttavia, gli studi epidemiologici suggeriscono che diversi fattori legati alla dieta ed allo stile di vita come il peso corporeo, l'elevato introito calorico (di solito associato ad una maggiore biodisponibilità di fattori di crescita), l'attività fisica, l'uso di farmaci ormonali possano essere importanti sia nelle portatrici di mutazioni che nelle donne appartenenti a famiglie di alto rischio genetico.

Noi sappiamo che tutti questi fattori sono legati ad un pattern di rischio ormonale e metabolico importante per il CM sporadico che tuttavia può essere modificato. La novità di questo studio è quello di proporre a donne ad alto rischio genetico un intervento complessivo che comprenda la dieta e l'attività fisica.

Risultati preliminari

Abbiamo precedentemente dimostrato che un cambiamento complessivo della dieta può ridurre insulina, ormoni sessuali, e la biodisponibilità di IGF-I²²⁻²⁴. Pertanto, ci aspettiamo di ridurre in modo significativo IGF-I e gli altri fattori metabolici legati al rischio di CM nelle donne incluse nel gruppo di intervento.

Abbiamo inoltre recentemente dimostrato che elevati livelli sierici di IGF-I sono significativamente associati ad un aumento della penetranza di CM nelle donne con mutazione *BRCA*²⁰.

In una fase pilota abbiamo randomizzato 150 donne con mutazione con l'obiettivo di valutare se una dieta a basso contenuto calorico-proteico è in grado di ridurre gli IRM. I

risultati preliminari sulle prime 50 donne che hanno completato i 6 mesi di intervento nutrizionale suggeriscono che la dieta sia efficace.

Calcoli di potenza

Obiettivo dello studio è ridurre l'IGF-I e altri marcatori di insulino resistenza.

L'analisi finale sarà effettuata per "intention to treat". Il calcolo di potenza è basato a) sull'ipotesi che l'intervento sullo stile di vita previsto possa ridurre i livelli di IGF-I del 10% b) errore alfa = 0,05. Avremo una potenza statistica del 96% di confrontare 300 donne incluse nel gruppo di intervento rispetto a 300 donne che hanno ricevuto le sole raccomandazioni di prevenzione generali (controllo).

Abbiamo recentemente pubblicato i risultati di una analisi casi-controlli su 308 donne ad alto rischio genetico che ha dimostrato che elevati livelli sierici di IGF-I sono associati ad un significativo aumento della penetranza²⁰. Lo stesso studio ha suggerito anche che elevati livelli plasmatici di glucosio e trigliceridi possono influire il CM genetico. Tra queste 308 donne, 161 pazienti (97 casi e 64 controlli) avevano una provata mutazione *BRCA*.

Lo studio proposto intende reclutare una coorte di almeno 600 portatrici di mutazioni *BRCA*. Alla fine dei tre anni dello studio verrà eseguita una nuova analisi casi-controlli per confrontare le portatrici di mutazione affette *versus* le non affette per i livelli sierici di IGF-I, insulina e altri marcatori di insulino-resistenza.

Classificando lo stato di "esposto" sulla base della mediana dei livelli di IGF-I ed assumendo che:

- 1) la probabilità di esposizione tra i controlli sia il 50%
- 2) un rapporto tra casi e controlli di 2/1 (come nella fase pilota)
- 3) una OR per il carcinoma della mammella negli esposti rispetto ai non esposti compresa tra 1,5 e 2
- 4) errore alfa = 0,05

Avremo una potenza tra il 64% ed il 97% di rifiutare l'ipotesi nulla.

Per quanto riguarda il follow up della coorte, assumendo:

- 1) un ugual numero di esposti (IGF-I > mediana) e di non esposti (300)
- 2) 85% di probabilità di "event-free" dopo 48 mesi di follow up
- 3) un Hazard Ratio negli esposti rispetto ai non esposti compreso tra 1,5 e 2
- 4) errore alfa = 0,05

Avremo una potenza tra il 41% ed il 78% di rifiutare che le curve di sopravvivenza tra esposti e non esposti siano uguali.

Strumenti; attrezzature e collaborazioni

L'Unità di Epidemiologia, all'interno del Dipartimento di Medicina Preventiva e Predittiva è impegnata da oltre 20 anni in progetti che indagano l'associazione tra dieta, ormoni, fattori di rischio metabolici e di crescita ed il CM (studi prospettici, casi-controlli, trial randomizzati). L'Unità è stata diretta dal Dott. Berrino, attualmente in pensione ma che ancora attivamente collabora con il nostro Istituto proprio nell'ambito dei trial di intervento alimentare.

Il personale che ho invitato a lavorare in questo progetto ha l'esperienza e la competenza per gestire lo studio in tutte le sue fasi. Ho coinvolto un nutrizionista per le misurazioni antropometriche e l'intervento sullo stile di vita, un biologo per gli esami di laboratorio ed un cuoco, che ha già collaborato con noi per i precedenti studi *DIANA*, per la preparazione dei pasti e i corsi di cucina.

Disponiamo anche nel Dipartimento di:

Congelatori a -80°C per conservare campioni biologici durante il periodo di studio.

Un laboratorio di 200mq completamente attrezzato con strutture per gli esami radioimmunologici e il dosaggio immunoenzimatico.

Strutture informatiche per la gestione dei dati e analisi

Ambulatori per il prelievo ematico e la visita clinica.

Personale e spazi per il sostegno psicologico ed amministrativo.

Disponiamo inoltre di spazi per svolgere attività fisica, di una cucina e caffetteria con 60 posti per i corsi di cucina e pasti comuni.

Il Dipartimento di Medicina Preventiva e Predittiva comprende le attività di Consulenza genetica, utili nel reclutamento delle portatrici di mutazioni *BRCA*

Rilevanza ed Impatto per il Sistema Sanitario Nazionale (SSN)

Il CM ereditario rappresenta circa il 5% di tutti i CM, e circa la metà di questi è legata a mutazioni dei geni *BRCA*. Le portatrici di mutazione hanno un aumentato rischio di CM e di cancro ovarico, e spesso sviluppano un cancro in giovane età. Tuttavia, non tutte le portatrici di mutazione sviluppano la malattia nel corso della vita o si ammalano solo in tarda età e gli studi epidemiologici hanno suggerito che la penetranza del tratto genetico possa essere influenzata da fattori ambientali, come fattori metabolici o fattori di crescita, a loro volta regolati dalla dieta.

La conoscenza dei geni di suscettibilità al CM, insieme con l'introduzione di test genetici predittivi, ha permesso di identificare le donne ad alto rischio di CM e di cancro ovarico. Tuttavia, le opzioni preventive attualmente disponibili per queste donne comprendono programmi di sorveglianza volti a una diagnosi precoce, la mastectomia bilaterale e l'annessiectomia profilattica, mentre le opzioni non chirurgiche di prevenzione primaria (ad esempio la chemio prevenzione con farmaci che interrompono i segnali mediati dagli estrogeni) non sono ancora fermamente stabilite. Il trattamento adiuvante con Tamoxifene è associato ad una minore incidenza di CM controlaterale nei pazienti BRCA positivi²⁹. Tuttavia, il Tamoxifene sembra altrettanto efficace sia nelle pazienti BRCA2 positive (principalmente affette da tumori recettori estrogeni positivi) che in pazienti *BRCA1* positive (principalmente affette da tumori recettori estrogeni negativi), suggerendo che il meccanismo di prevenzione può essere in parte mediato da un abbassamento dei livelli di IGF-I. Come precedentemente descritto, molti dati epidemiologici hanno suggerito che i fattori che modulano la bio-disponibilità di fattori di crescita, come la dieta³⁰, il peso corporeo¹¹, l'assunzione calorica elevata¹¹, e l'attività fisica³¹ possono influire sulla penetranza del cancro genetico nelle portatrici di mutazione *BRCA*. Questi dati suggeriscono che uno dei meccanismi alla base di queste associazioni siano i livelli elevati di IGF-I e recentemente una nostra analisi casi-controlli ha evidenziato una associazione di rischio tra IGF-I e penetranza²⁰.

Inoltre, sappiamo che tutti questi fattori sono legati ad un modello di rischio ormonale e metabolico che è rilevante per l'eziologia e la prognosi del CM sporadico e che può essere modificato^{3,23}. Una dieta a basso contenuto proteico e calorico si associa a livelli sierici più bassi di insulina e di IGF-I^{27,28}. Recentemente, anche l'attività fisica è stata trovata associata a bassi livelli di IGF-I³². Abbiamo precedentemente dimostrato in donne in post-menopausa che un cambiamento globale nella dieta caratterizzato da un ridotto consumo di carboidrati raffinati e grassi saturi e da un consumo aumentato di cereali integrali, legumi e verdure è in grado di ridurre insulina, ormoni sessuali e la biodisponibilità di IGF-I²²⁻²⁴. Al momento, non ci sono dati su trial di modifica dello stile di vita nelle portatrici di mutazioni *BRCA*. Questo studio intende valutare se un intervento complessivo sullo stile di vita è in grado di ridurre IGF-I, insulina e altri indicatori di rischio metabolici di insulino-resistenza nelle portatrici di mutazioni dei geni *BRCA*. Inoltre, il successivo follow-up della coorte reclutata potrà aiutare a comprendere se i fattori ormonali, metabolici e di crescita che sono rilevanti nel CM sporadico (sia per l'incidenza che per e la prognosi) e che sono

potenzialmente modificabili, possono predire il rischio di CM e delle sue recidive anche in donne appartenenti a famiglie ad alto rischio genetico.

Questo studio intende elaborare raccomandazioni di prevenzione primaria per le famiglie ad alto rischio genetico per aiutare le donne suscettibili e dare loro ulteriori opzioni per ridurre il rischio di CM.

Bibliografia

1. Endogenous Hormones and Breast Cancer Collaborative Group (2010) Insulin-like growth factor 1 (IGF1), IGF binding protein 3 (IGFBP3), and breast cancer risk: pooled individual data analysis of 17 prospective studies. *Lancet oncol* 11:530-542.
2. Campagnoli C, Pasanisi P, Peris C, et al. (2008) Insulin-like Growth Factor-I and Breast Cancer: Epidemiological and Clinical Data. In: Pasqualini JR, editor. *Breast Cancer: Prognosis, Treatment and Prevention (2nd Edition)*. Paris: INFORMA-Healthcare, New York, London, Boca Raton, Singapore.
3. Pasanisi P, Villarini A, Raimondi M, et al. (2010) Nutritional advice to breast cancer survivors. *Supp care in cancer* 18 (2): 29-33.
4. The Breast Cancer Linkage Consortium (1999) Cancer risks in BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 91:1310-1316.
5. Brose MS, Rebbeck TR, Calzone KA et al. (2002) Cancer risk estimates for BRCA1 mutation carriers identified in a risk evaluation program. *J Natl Cancer Inst* 94:1365-1372.
6. Easton DF, Bishop DT, Ford D et al. (1993) Genetic linkage analysis in familial breast and ovarian cancer: results from 214 families. The Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet* 52:678-701.
7. Hopper JL, Southey MC, Dite GS et al. (1999) Population-based estimate of the average age-specific cumulative risk of breast cancer for a defined set of protein-truncating mutations in BRCA1 and BRCA2. Australian Breast Cancer Family Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 8:741-747.
8. Loman N, Bladstrom A, Johannsson O et al. (2003) Cancer incidence in relatives of a population-based set of cases of early-onset breast cancer with a known BRCA1 and BRCA2 mutation status. *Breast Cancer Res* 5:R175-186.
9. Narod SA (2006) Modifiers of risk of hereditary breast cancer. *Oncogene* 25:5832-5836.
10. Sellers TA, Davis J, Cerhan JR, Vierkant RA, Olson JE, Pankratz VS, Potter JD, Folsom AR. (2002) Interaction of waist/hip ratio and family history on the risk of hormone

receptor-defined breast cancer in a prospective study of postmenopausal women. *Am J Epidemiol* 155:225-233.

11. Nkondjock A, Robidoux A, Paredes Y, et al. (2006) Diet, lifestyle and BRCA-related breast cancer risk among French-Canadians. *Breast Cancer Res Treat.* 98:285-294.

12. Berrino F, Pasanisi P, Berrino J, Curtosi P, Bellati C. (2002) A European case-only study on familial breast cancer. *IARC Sci Publ* 156:63-5.

13. Pasanisi P, Hedelin G, Berrino J, et al. (2009) Oral contraceptive use and BRCA penetrance: a case-only study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 18:2107-13.

14. Pasanisi P, Berrino J, Fusconi E, et al. (2005) A European Case-Only Study (COS) on familial breast cancer. *J nutr* 135:3040S-3041S.

15. Hoppe C, Molgaard C, Vaag A, et al. (2005) High intakes of milk, but not meat, increase s-insulin and insulin resistance in 8-year-old boys. *Eur J Clin Nutr* 59:393-398.

16. Norat T, Dossus L, Rinaldi S, et al. (2007) Diet, serum insulin-like growth factor-I and IGF-binding protein-3 in European women. *Eur J Clin Nutr* 61:91-98

17. Maor S, Papa MZ, Yarden RI, et al. (2010) Insulin-like growth factor-I controls BRCA1 gene expression through activation of transcription factor Sp1. *Horm Metab Res.* 39:179-185

18. Maor S, Yosepovich A, Papa MZ, Y, et al. (2007) Elevated insulin-like growth factor-I receptor (IGF-IR) levels in primary breast tumors associated with BRCA1 mutation. *Cancer Lett* 257:236-243.

19. Hudelist G, Wagner T, Rosner M, et al. (2007) Intratumoral IGF-I protein expression is selectively upregulated in breast cancer patients with BRCA1/2 mutations. *Endocr Relat Cancer* 14:1053-1062.

20. Pasanisi P, Bruno E, Venturelli E, et al. (2011) Serum levels of IGF-I and BRCA penetrance: a case control study in breast cancer families. *Fam Cancer* 10:521-8.

21. Hursting SD, Smith SM, Lashinger LM, et al. (2010) Calories and carcinogenesis: lessons learned from 30 years of calorie restriction research. *Carcinogenesis* 31(1):83-9.

22. Berrino F, Bellati C, Secreto G, et al. (2001) Reducing bioavailable sex hormones through a comprehensive change in diet: the diet and androgens (DIANA) randomized trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 10(1):25-33.

23. Berrino F, Villarini A, De Petris M, Raimondi M, Pasanisi P. (2006) Adjuvant diet to improve hormonal and metabolic factors effecting breast cancer prognosis. *Ann N Y Acad Sci* 1089:110-8.

24. Kaaks R, Bellati C, Venturelli E, et al. (2003) Effects of dietary intervention on IGF-I and IGF-binding proteins, and related alterations in sex steroid metabolism: the Diet and Androgens (DIANA) Randomised Trial. *Eur J Clin Nutr* 57(9):1079-88.
25. Berrino F, Pasanisi P, Bellati C et al. (2005) Serum testosterone levels and breast cancer recurrence. *Int J Cancer* 113:499-502.
26. Berryman DE, Christiansen JS, Johannsson G, et al. (2008) Role of the GH/IGF-1 axis in lifespan and healthspan: lessons from animal models. *Growth Horm IGF Res* 18(6):455-71.
27. Fontana L, Klein S, Holloszy JO. (2006) Long-term low-protein, low-calorie diet and endurance exercise modulate metabolic factors associated with cancer risk. *Am J Clin Nutr* 84(6):1456-62.
28. Fontana L, Weiss EP, Villareal DT, et al. (2008) Long-term effects of calorie or protein restriction on serum IGF-1 and IGFBP-3 concentration in humans. *Aging Cell* 7(5):681-7.
29. Reding KW, Bernstein JL, Langholz BM et al. (2010) Adjuvant systemic therapy for breast cancer in BRCA1/BRCA2 mutation carriers in a population-based study of risk of contralateral breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 23:491-498.
30. Kotsopoulos J, Narod SA (2005) Towards a dietary prevention of hereditary breast cancer. *Cancer Causes Control* 16:125-138.
31. King MC, Marks JH, Mandell JB (2003) Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in BRCA1 and BRCA2. *Science* 302:643-646.
32. Irwin ML, Varma K, Alvarez-Reeves M, et al. (2009) Randomized controlled trial of aerobic exercise on insulin and insulin-like growth factors in breast cancer survivors: the Yale Exercise and Survivorship study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 18:306-313.