

Pillole di buona pratica clinica

Quesito Oltre alla diagnosi precoce con lo screening, c'è molto altro che le donne possono fare per ridurre il rischio di ammalarsi e morire di cancro mammario? E per ridurre anche la mortalità totale?

n.150-151/2018

Premessa. Oggi in Italia il cancro mammario (per brevità: ca. al seno) è diagnosticato in 1 donna su 8 nell'arco della vita, dunque circa nel 12,5% delle donne. Quasi 600.000 donne vivono dopo un ca. al seno, e ~12.000 all'anno ne muoiono.

In tema di prevenzione si parla quasi solo di *diagnosi precoce/prevenzione secondaria*, che **riduce le conseguenze** del ca. al seno. Lo **screening mammografico** (nei LEA oggi annuale per le donne di età 45-49, poi biennale fino ai 74 anni) **riduce del 20%~ la mortalità**

da ca. al seno¹. Le analisi combinate delle ricerche più valide mostrano una lieve riduzione non significativa della mortalità totale: **-1%~²**. Questa scheda parlerà soprattutto di **prevenzione primaria**, che agisce su fattori modificabili (e **terziaria**, per evitare recidive dopo i trattamenti).

Parliamo anche di prevenzione **primaria** e **terziaria**!



Dott. Ernesto Mola
Direttivo Wonca Italia
Coordinamento Società Scientifiche affiliate al World Organization of Family Medicine/General Practice

Tab. 1 – Fattori associati a maggior rischio di cancro mammario

Fattore di rischio	Aumento di rischio (in %)	Note (per alcuni fattori si riporta anche la cosiddetta frazione attribuibile a livello di popolazione o FAp , cioè la frazione di casi di malattia in una popolazione che non si sarebbero verificati se il fattore di rischio in esame fosse stato assente)
Sovrappeso marcato e obesità dopo la menopausa ³⁻⁵	+10% / +30%	L'aumento di rischio non si riscontra per IMC* fino a ~28. FAp = ~10% ⁵ (N.B. invece, prima della menopausa, sono più a rischio di diagnosi di ca. al seno le donne magre, benché poi non sembra che muoiano di più). L'obesità peggiora la prognosi di chi si ammala di ca. al seno ^{5'}
Sindrome metabolica e grasso addominale dopo la menopausa ^{6,7}	+56%	FAp = ~13-20% L'aumento di rischio è solo dopo la menopausa. Le malate di ca. al seno con sindrome metabolica hanno comunque prognosi peggiore
Alcol ^{8,9} ... ma in adolescenza... ¹⁰	~ +5% / +15% ~ +13%	C'è aumento del 5-15% per ogni 12 g d'alcol al dì (= ~1 bicchiere di vino), ma l'aumento per le stesse quantità sembra maggiore prima della 1 ^a gravidanza
Alto consumo di carne rossa ¹¹	da +7 a +39%	Revisioni di analisi combinate di ricerche: due hanno trovato aumenti di rischio per carne rossa totale (+24% ¹² , +39% ¹³), la terza ¹⁴ solo una tendenza (+7%) per carne rossa e aumento significativo (+8%) per la lavorata. Altre hanno confermato rischi per ogni porzione in più di carne rossa (+11%) o lavorata (+9%) ¹⁵ , o per lavorata dopo menopausa ¹⁶
Alto consumo di carne rossa in età giovane-adulta ¹⁷	+22%	+22% di ca. al seno nel terzo di infermiere USA con maggior consumo di carne rispetto al terzo di infermiere con minor consumo, seguite per 20 anni
Alto consumo di grassi saturi ¹⁸	+28-30%	L'associazione sfavorevole è con tumori con recettori ormonali positivi (HER2-); invece non c'è associazione se sono con recettori negativi. In Giappone anche un eccesso di polinsaturi n-6 si è associato a maggior rischio ^{18'} . Una riduzione di grassi alimentari è associata con minor mortalità a lungo termine nelle donne con ca. al seno ¹⁹
Fumo ²⁰	+12% , ma +21% se prima di 1 ^a gravidanza	Per chi inizia nell'adolescenza il rischio pare molto maggiore. In chi ha diagnosi di ca. e non smette il fumo aumenta anche le morti da ca. al seno ^{20'}
Terapia ormonale sostitutiva (TOS) con estrogeni+progestinici ²¹	+28%	La durata di TOS è stata di 5 anni, e il rischio persisteva dopo 13 anni ²¹ . Ricerche osservative riportano rischi ben maggiori (+100%) ²² . Calcoli più accurati mostrerebbero rischi maggiori: +150% a 5 anni, +227% a 15 anni o più ²³
Diabete		Tra le terapie, l'insulina può aumentare il rischio, invece la metformina sembra protettiva. Liraglutide è stato associato con aumento di rischio nei primi anni (+166%, ma dopo i 3-4 anni l'eccesso non persiste) ²⁴
Radiazioni ionizzanti ²⁵	Aumento di rischio, in genere modesto	Aumentano il rischio le indagini radiologiche che coinvolgono le mammelle nell'infanzia e in giovane età. Le dosi da TAC e medicina nucleare sono molto maggiori rispetto alla radiologia tradizionale, quelle da radioterapie ancor di più
Lavoro notturno ^{25'}	+3,3% ogni 5 anni	Con rischi maggiori tra le infermiere

* L'indice di massa corporea o IMC normale è tra 18,5 (o meglio 20) e 24,9; da 25 inizia il sovrappeso, **da 30 in su l'obesità**.

Risposta Sì. Ricerche affidabili mostrano che molti interventi (allattamento prolungato, migliori modelli alimentari, maggior attività fisica, rinuncia al fumo, attenzione a radiazioni ionizzanti, a certi farmaci...) **riducono molto il rischio di sviluppare tumori al seno** e di morire, oltre a ridurre in modo sostanziale la **mortalità complessiva**.

Si ringrazia



Regione Lombardia

Tab. 2 – Fattori associati a protezione dal cancro mammario

Fattore di protezione	Riduzione di rischio (in %)	Note (per alcuni fattori si riporta anche la cosiddetta frazione attribuibile a livello di popolazione o FAp*)
Dieta Mediterranea ²⁶ con: – supplemento olio e.v. d’oliva	-68%	Il risultato è ottenuto in una ricerca di alta validità, ma su un numero di casi non elevato Nel gruppo con noci però la protezione non è stata significativa
– supplemento di noci	-41%	
Dieta Mediterranea: aderenza ²⁷	-27% in tumori ER- (ma protezione debole in ER+)	Analisi combinata di ricerche prospettiche
Dieta DIANA	con cibi che alzano lentamente la glicemia, grassi insaturi, pochi grassi saturi, e poche proteine animali	
Frutta e verdura in adolescenti e giovani-adulte ²⁸	-25%	Il consumo in adolescenza è importante e protegge dal ca. al seno anche dopo la menopausa (~ -10% per porzione). La protezione da verdura pare un po’ minore
Fibra alimentare ²⁹	-5%	
... ma fibra nell’adolescenza e in età giovane adulta... ³⁰	-25%	...se adolescenti e giovani-adulte consumassero tutte fibre come il 20% di quelle che ne consumano di più. Una protezione significativa si riscontra per ca. diagnosticati prima della menopausa, e in tendenza anche dopo.
Yogurt ³¹	-10%	In analisi combinata di 7 ricerche c’è protezione crescente aumentando la dose
Soia (cibi, non supplementi) ³¹	-8%	Un’analisi combinata di 10 ricerche mostra protezione crescente con la dose. Un’altra ³² ha mostrato minor mortalità dopo la diagnosi di ca. al seno e minori ricorrenze con consumo di cibi a base di soia, prima e dopo la menopausa. I vantaggi sono significativi con tumori negativi ai recettori per gli estrogeni e in chi non assume terapie ormonali ³³ .
Caffè ³⁴ (in Europa, ma caffè italiano è diverso)	(tendenza protettiva, che non raggiunge la significatività statistica)	In parte si potrebbe spiegare con protezione dalla sindrome metabolica ³⁵
Attività fisica ^{36,37}	-20% o più	N.B. confrontando le donne fisicamente più attive con le sedentarie. FAp = ~10% ³⁷
Allattamento al seno ³⁸ ... e per chi comunque si è ammalata... ³⁹	-4,3% cancri al seno per ogni anno d’allattamento -37% recidive e -39% mortalità →	Ad es. una donna che ha due figli e li allatta per 2 anni ciascuno riduce il rischio del 17%~ per donne con ≥6 mesi di allattamento rispetto a chi non ha mai allattato
Tempo ≥ 2 h tra cena e andare a dormire ^{39’}	-16%	rispetto a chi va subito a letto. Anche -26% per ca. prostatico ^{39’} .
Adesione combinata a tre raccomandazioni WCRF/AICR ⁴⁰ : • mantenersi snelli (IMC da ~20 a 24,9) • alimentazione prevalente cibi vegetali (cereali non raffinati, legumi, verdure non amidacee, frutta) • ≤1 unità alcolica/die	- 62% (rispetto a chi non aderisce a nessuna)	FAp = 23%. Sono i ca. prevenibili se anche le donne che oggi non lo fanno aderissero alle tre raccomandazioni

Ridurre incidenza (e recidive) di cancro al seno

La somma delle percentuali nelle tabelle è molto maggiore di 100, ma adottare i comportamenti protettivi ed evitare quelli a rischio descritti non potrebbe azzerare i ca. mammari, perché molti interventi agiscono con meccanismi sovrapponibili, e ci sono rischi non eliminabili (es. genetici). Tuttavia la **riduzione di rischio sarebbe sostanziale**. Inoltre quanto indicato darebbe benefici generali per la salute che vanno ben oltre quelli per i ca. al seno, incluse spesso **importanti riduzioni della mortalità totale**.

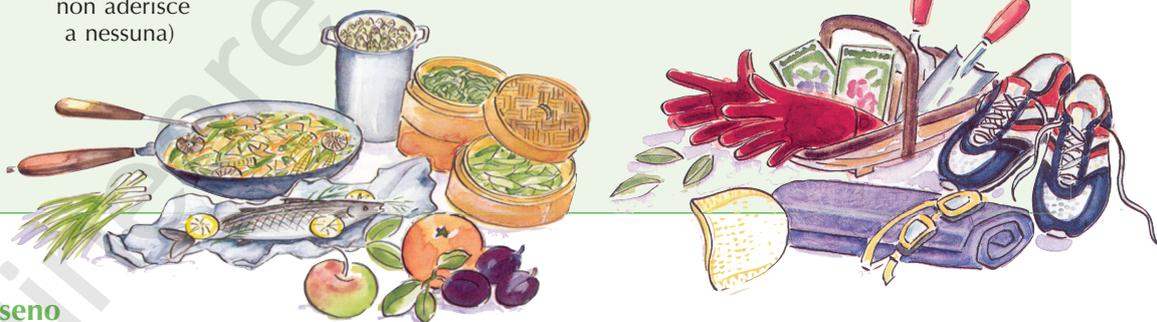
Farmaci usati in prevenzione (primaria e terziaria) fanno effetti avversi, e non sembrano offrire benefici pari a quelli descritti. Ad es. donne ad alto rischio trattate con **tamoxifene**⁴¹ dopo 16 anni hanno ridotto l’incidenza di cancro al seno (**-29%**), ma soprattutto

per tumori positivi agli estrogeni o cancri duttali in situ (DCIS), a prognosi più favorevole. I tumori negativi agli estrogeni sono aumentati, benché in misura non significativa (+5%), come pure la **mortalità da cancro al seno (+19%)** e quella **totale (+10%)**. Questa sembra un po’ minore con **raloxifene**.

Promettenti novità

Benefici di un parziale digiuno

Uno studio su un campione rappresentativo di donne USA con ca. seno in stadio precoce senza diabete^{42, 43} ha mostrato che una **minor durata dell’astensione dal cibo notturna** si associava a peggior regolazione glicemica, **maggior rischio di ricorrenze di ca. al seno** e in tendenza maggior mortalità totale. Ciò sembra



coerente con il maggior rischio rilevato in chi lavora in **turni notturni** e nelle ricerche sui benefici per chi aumenta le ore quotidiane di astensione dal cibo. La raccomandazione può essere di **consumare cene leggere e non tardi**.

Interventi chirurgici promuovono tumori dormienti?

Il sospetto che stress chirurgici di vario tipo promuovano la crescita tumorale è stato avvalorato da un interessante esperimento⁴⁴, impiantando in un gran numero di topi cellule di ca. mammario aggressivo. Dopo una crescita iniziale, queste sono rimaste *dormienti*, controllate dal sistema immunitario. Successivi interventi chirurgici hanno scatenato nel 60% dei topi la crescita di queste pseudometastasi, per l'infiammazione sistemica attivata nel processo di guarigione della ferita; invece lo sviluppo metastatico si è avuto solo nel 10% dei topi non sottoposti a chirurgia. Le implicazioni, oltre a quella di evitare interventi chirurgici per motivi banali, sono di **ridurre l'infiammazione sistemica**, affidandosi anzitutto a modelli alimentari e stili di vita salutari.



...ma sono notizie meravigliose!

Conclusione

Oggi la popolazione è convinta che le possibilità di protezione dal ca. al seno consistano solo nello screening. Invece il **potenziale preventivo aggiuntivo** dello stile di vita e degli interventi non farmacologici descritti è **davvero grande**, ed è importante che la Sanità dia informazioni complete ed efficaci, e il supporto necessario per applicare in modo concreto le misure indicate.

Appendice – Perché la sopravvivenza a seguito degli screening è una misura fuorviante

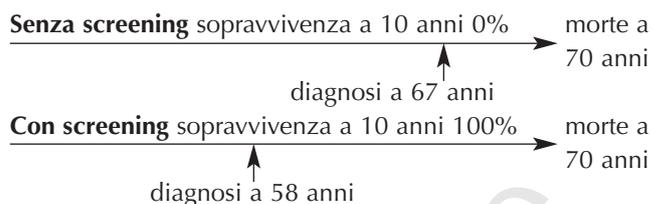
In Premessa abbiamo quantificato i benefici reali dello screening del ca. al seno, ricavati da ricerche di disegno valido (RCT). Spesso però i media rappresentano i benefici degli screening in modo eccessivo e distorto, e vi è chi li propone precocissimi (non raccomandati dalle linee guida) con ecografie e visite senologiche annuali, seguite da mammografia "almeno dai 40 anni", che garantirebbero oltre il 90% di guarigioni. Questa discordanza dai dati veri si deve al fatto che tali "guarigioni" si riferiscono alla **sopravvivenza**, cioè al *tempo intercorso tra la diagnosi e la morte*. **Sopravvivenza** però è una **misura fuorviante**, che non coincide con *prolungamento della vita*, come già spiegato in una precedente Scheda sul ca. polmonare (*Pillola BPC 51/2008*).

Il paradosso è dovuto ad almeno due distorsioni⁴⁵:

1) il **lead-time bias** (Figura 1). L'anticipazione della diagnosi aumenta la *sopravvivenza*, anche quando la morte non è posticipata. Tale fenomeno è in aumento con l'uso di strumenti di screening sempre più sensi-

bili, in grado di anticipare la diagnosi di anni o lustri rispetto alla manifestazione clinica di un tumore.

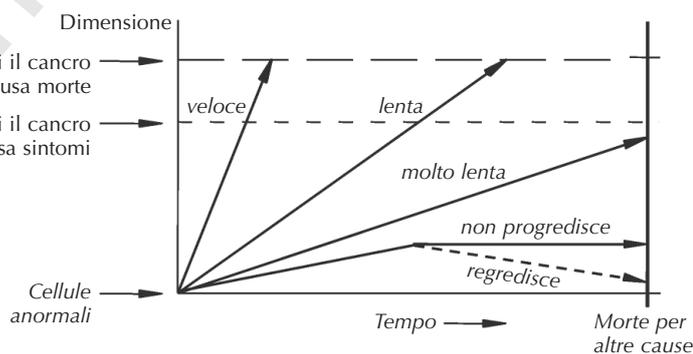
Fig. 1 – Esempio di *lead-time bias*



Nell'esempio (stressato per uso didattico), chi non ha effettuato screening è sopravvissuta 3 anni dopo la diagnosi, chi ha fatto screening 12 anni: si potrebbe dire che la sopravvivenza è aumentata di quattro volte, ma ciò non ha comportato alcun vantaggio, perché la morte è comunque avvenuta a 70 anni in entrambi i casi.

2) la **sovradignosi**, cioè la scoperta di una pseudocancro, di un'anormalità che risponde alla definizione patologica di cancro, ma *quiescente* o a crescita così lenta che non sarebbe mai arrivata a dare sintomi nel corso della vita. La Fig. 2 (adattata da⁵²) illustra quattro diverse possibilità di progressione dei tumori.

Fig. 2 – Progressione molto variabile dei tumori



Per capire il concetto, facciamo un esempio basato sull'opinione corrente, che la diagnosi clinica scopra ad es. 100 tumori senza alcuno *pseudocancro*, e che su 100 pazienti diagnosticate e curate 40 muoiano entro 10 anni (sopravvivenza del 60%).

Supponiamo invece che, oltre a identificare questi 100 cancri, uno screening periodico ne identifichi altri 40 che non avrebbero dato segni di sé nel corso della vita (cioè che siano sovradignosi^a): la sopravvivenza a 10 anni includerà anche le relative pazienti sia al numeratore che al denominatore, portando a un tasso di *sopravvivenza* di $[(100/140) \times 100 =] 71\%$, ma le morti resteranno sempre 40.

Si indicano alcuni tumori in cui la diagnosi precoce è risultata associata con la proporzione di casi di **sovradignosi** indicata tra parentesi per ciascuno: **neuroblastoma (66%)**⁴⁶, **melanoma (~60%)**⁴⁷, ca di: **tiroide (~70%)**⁴⁸, **seno (4,6-30%)**^{49,50}, **prostata (40%)**⁵¹, **polmone (51%)**⁵² **rene**⁵².

Con gli screening le distorsioni descritte si combinano per gonfiare le statistiche di sopravvivenza, anche quando la mortalità non cambia.

Dunque, presentando dati osservazionali, non si dovrebbe far riferimento a **tassi di sopravvivenza**, ma solo ai tassi standardizzati di mortalità.

A. Donzelli – *Appropriatezza CP – ATS Milano*

F. Berrino – *già Direttore Dipart. Med. Prev. preditt. - IN Tumori, Mi*

NB: i numeri dei riferimenti bibliografici corrispondono a quelli anticipati nella *Pillola di educazione sanitaria* 132/2017. Nuovi riferimenti via via inseriti in questo testo per medici mantengono il n. precedente aggiungendo un apostrofo distintivo.

1. Independent UK Panel on Breast Cancer Screening. The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. *Lancet* 2012; 380:1778.
2. Gotzsche PC, Jorgensen KJ. Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Reviews* 2013;6:CD001877.

21. Manson JE et al. Menopausal hormone therapy and health outcomes intervention and extended poststopping phases WHI RTs. *JAMA* 2013;310:1353.
22. Reeves GK et al. HT for menopause and breast-cancer risk by histological type: a cohort study and meta-analysis. *Lancet Oncology* 2006; 7:910-918.
23. Jones ME et al. Menopausal hormone therapy and breast cancer: what is the true size of the increased risk? *Br J Cancer* 2016;115:607.
24. Hicks BM. GLP-1 analogues breast cancer in t-2 diabetes: population based cohort study UK Clinical Practice Research Datalink. *BMJ* 2016;355:i5340.
25. IARC Monographs. Radiation. Lyon, France - 2012.
- 25'. Yuan X et al. Night shift work increases... cancers in women. *Sist Rev... Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2018; 27: 25-40.
26. Toledo E et al. Mediterranean diet and invasive breast cancer women at high CV risk in the PREDIMED RCT. *JAMA Intern Med* 2015;175:1752.
27. van den Brandt PA et al. Mediterranean diet adherence and postmenopausal breast cancer: cohort study and meta-analysis. *IJC* 2017;140:2220.
28. Farvid MS et al. Fruit and vegetable consumption in adolescence and early adulthood and breast cancer: population based cohort. *BMJ* 2016;353:i2343.
29. Bradbury KE et al. Fruit, vegetable, and fiber intake in relation to cancer risk: findings from the EPIC. *Am J Clin Nutr* 2014;100(suppl):394S.
30. Farvid MS et al. Dietary fiber intake in young adults and breast cancer risk. *Pediatrics* 2016; 137: e2 0151226.
31. Wu J. Dietary protein and incidence breast cancer: dose-response meta-analysis prospective studies. *Nutrients* 2016; 8,730,doi:10.3390/nu8110730.



Tratto dal Codice di deontologia medica
Art. 33 – **Informazione e comunicazione
con la persona assistita** (FNOMCeO 2014)

Il medico garantisce alla persona assistita...
un'informazione comprensibile ed esaustiva su
prevenzione... diagnosi, prognosi, terapia, eventuali
alternative..., prevedibili rischi e complicanze

Il Codice di Deontologia
ricorda in modo autorevole
anche questi importanti
doveri del Medico



Dott. Massimo Tombesi,
MMG Macerata e Direttivo Centro Studi
e Ricerche in Medicina Generale (CSeRMEG)

3. Lauby-Secretan B et al. Body Fatness and Cancer — Viewpoint of the IARC Working Group. *NEJM* 2016; 375:794.
4. Bhaskaran K et al. Body-mass index and risk of 22 specific cancers: a population-based cohort study of 5.24 million UK adults. *Lancet* 2014;384:755.
5. IARC Handbooks Cancer Prevent. Weight control, physical activity. Lyon, 2002.
- 5'. Protani M et al. Effect of obesity on survival of women with breast cancer: systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2010;123:627.
6. Esposito K et al. Metabolic syndrome and risk of cancer: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 2012;35:2402.
7. Berrino F et al. Metabolic syndrome and breast cancer prognosis. *Breast Cancer Res Treat* 2014. 147:159.
8. Schutze M et al. Alcohol attributable burden of incidence of cancer in eight European countries prospective cohort study. *BMJ* 2011;342:d1584.
9. Cao Y et al. Light to moderate intake of alcohol, drinking patterns, and risk of cancer: prospective US cohort studies. *BMJ* 2015;351:h4238.
10. Liu Y et al. Alcohol intake between menarche and first pregnancy: a prospective study of breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 2013;105:1571.
11. Lippi et al. Meat consumption and cancer risk: a critical review of published meta-analyses. *Crit Rev Oncol Hematol* 2016;97:1.
12. Taylor VH et al. Is red meat intake a risk factor for breast cancer among premenopausal women? *Breast Cancer Res Treat* 2009;117:1.
13. Namiranian N. Risk factors of breast cancer Eastern Mediterranean Region: a systematic review and meta-analysis. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014;15:9535.
14. Alexander DD et al. A review and meta-analysis of red and processed meat consumption and breast cancer. *Nutr Res Rev* 2010b; 23:349.
15. Guo J et al. Red and processed meat intake and risk of breast cancer: a meta-analysis of prospective studies. *Breast Cancer Res Treat* 2015;151:191.
16. Anderson JJ et al. Red and processed meat consumption and breast cancer: meta-analysis. *Eur J Cancer* 2018;90:73.
17. Farvid MS et al. Dietary protein sources in early adulthood and breast cancer incidence: prospective cohort study. *BMJ* 2014;348:g3437.
18. Sieri S et al. Dietary Fat intake and development of specific breast cancer subtypes. *JNCI* 2014;106:068.
- 18'. Kiyabu GY. n-3... and n-6 ... breast cancer ... *Int J Cancer* 2015;137:2915.
19. Chlebowski RT et al. Low-fat dietary pattern and breast cancer mortality WHI RCT. *J Clin Oncol* 2017;35:2919.
20. Gaudet M et al. Active smoking and breast cancer risk: original cohort data and meta-analysis. *JNCI* 2013;105:515.
- 20'. Passarelli MN et al. Cigarette Smoking Before and After Breast Cancer Diagnosis: Mortality... *J Clin Oncol* 2016;34:1315.
32. Chi F et al. Post-diagnosis soy food intake and breast cancer survival: a meta-analysis of cohort studies. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013;14:2407.
33. Zhang FF et al. Dietary isoflavone intake and all-cause mortality in breast cancer survivors: The Breast Cancer Family Registry. *Cancer* 2017;123:2070.
34. Ding M et al. Association of coffee consumption with total and cause-specific mortality in 3 large prospective cohorts. *Circulation* 2015;132:2305.
35. Sarria B et al. Regularly consuming a green/roasted coffee blend reduces the risk of metabolic syndrome. *Eur J Nutr* 2016.
36. Moore SC et al. Association of leisure-time physical activity with risk of 26 types of cancer in 1.44 million adults. *JAMA Intern Med* 2016;176:816.
37. IARC Handbook Cancer Prevention. Weight Control, Physical Activity. 6,2002.
38. Agency for Healthcare Research and Quality US. Breastfeeding and maternal and infant health in developed countries. Evidence Report/TA 153, 2007.
39. Kwan ML et al. Breastfeeding, PAM50 tumor subtype, and breast cancer prognosis and survival. *JNCI* 2015;107:djv087.
- 39'. Kogevinas M et al. Effect of mistimed eating patterns on breast and prostate cancer risk (MCC-Spain Study). *Int J Cancer* 2018.
40. Haster TA et al. Adherence WCRF/AICR recommendations and risk postmenopausal breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013; 22:1498.
41. Cuzick J et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: extended longterm follow-up IBIS-I breast cancer prevention trial. *Lancet Oncol* 2015;16:67.
42. Marinac CR et al. Prolonged nightly fasting and breast cancer risk: ... NHA-NES (2009-2010). *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2015;24:783.
43. Marinac CR et al. Prolonged nightly fasting and breast cancer prognosis. *JAMA Oncol* 2016; 2:1049.
44. Krall JA et al. Systemic response to surgery triggers outgrowth of distant immune controlled tumors... dormancy. *Sci Transl Med* 2018;10:3464.
45. Una terza distorsione, meno intuitiva, è spiegata da Berrino F. TOS: si apre il dibattito. *E&P* 2002;26:269.
46. Schilling F. Neuroblastoma screening at one year. *NEJM* 2002; 346:1047.
47. Welch HG et al. Skin biopsy rates and incidence of melanoma: population based ecological study. *BMJ* 2005; 331:481.
48. Vaccarella S et al. Worldwide Thyroid-Cancer Epidemic? The Increasing Impact of Overdiagnosis. *N Engl J Med* 2016;375:614.
49. Paci E et al. *Breast Cancer Res* 2006;8:R68.
50. Gotzsche PC et al. Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; (6):CD001877.
51. Schroder FH et al. Screening and prostate cancer mortality: results of the European ... (ERSPC) at 13 years of follow-up. *Lancet* 2014;384:2027.
52. Welch HG et al. Overdiagnosis in cancer. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:605.

Questa tiratura è stata concordata con le Regioni Abruzzo e Marche.

Si ringrazia

© 2018 **Fondazione Centro Studi Allineare Sanità e Salute** (Riconoscimento nazionale n. 1357, 06/12/2013) – CF 97663990154 – Sede Legale c/o Studio Tracanella, Via C.G. Merlo, 3 - 20122 Milano MI – Phone +39.02.7600.4119 – fondazioneallinearesanitaesalute.org – E-mail: info@fondazioneallinearesanitaesalute.org – Direttore Responsabile: dott. Franco Berrino – Prima uscita: settembre 2018. Abbonamento annuo digitale € 10,00 (10 numeri) – Un numero € 1,50



Regione Lombardia