Cancro al seno a esordio precoce: il ruolo dellâ€™inquinamento in gravidanza

Prof.ssa Alessandra Graziottin
Direttore del Centro di Ginecologia e Sessuologia Medica
H. San Raffaele Resnati, Milano

Commento a:
Edlund J, Wu WY, Gustafsson M, Lindén J, Oudin A, Harlid S.
Exposure to ambient air pollution during pregnancy and risk of early-onset breast cancer
Breast Cancer Res. 2025 Nov 13;27(1):203. doi: 10.1186/s13058-025-02165-9. PMID: 41233900; PMCID: PMC12616941

L’inquinamento atmosferico è stato collegato al rischio di cancro al seno, ma raramente si sono prese in considerazione le **«finestre di suscettibilità biologica»**, ossia i periodi di esposizione durante i quali il tessuto mammario è particolarmente vulnerabile agli stimoli esterni. Durante la gravidanza, per esempio, il seno subisce cambiamenti sostanziali e l’esposizione agli inquinanti può avere un impatto maggiore rispetto ad altre fasi della vita. Lo studio di Jessica Edlund e collaboratrici, dell’Università svedese di Umeå, si propone quindi di indagare l’associazione fra l’esposizione al biossido di azoto (NO2) e al particolato (PM 10, PM 2.5, PM Coarse) durante la gravidanza e il rischio di sviluppare un tumore al seno a esordio precoce, ossia diagnosticato prima dei 50 anni.
La ricerca si basa su uno studio di coorte nazionale svedese che ha coinvolto tutte le donne senza precedenti diagnosi oncologiche che avevano partorito il loro primo figlio tra il 1° gennaio 1991 e il 31 dicembre 2015. La popolazione finale analizzata comprendeva **1.019.076 donne**. I ricercatori hanno collegato diversi registri nazionali per ottenere dati dettagliati su diagnosi di cancro, variabili socio-economiche, storia familiare di neoplasie, comorbilità (tramite l’indice di Charlson) e abitudini di fumo. L’esposizione all’inquinamento è stata modellata sulla base della situazione residenziale al 2019, assumendo che i contrasti spaziali siano rimasti relativamente stabili nel tempo.
Sono state valutate **quattro fasce temporali di esposizione**:
la prima gravidanza;
l’ultima gravidanza prima del termine del follow-up;
il compimento dei 35 anni;
i due anni successivi all’ultimo parto.
Questi, in sintesi, i risultati principali:
durante il periodo di follow-up (mediana: 14,9 anni), sono stati diagnosticati **12.085 casi di tumore al seno** (1,2% della coorte), di cui 10.497 di tipo invasivo;
l’analisi ha evidenziato **una correlazione positiva e costante** fra l’esposizione a tutti i tipi di inquinanti considerati e il rischio di tumore invasivo al seno (mentre per il carcinoma duttale in situ l’associazione è prossima allo zero);
per quanto riguarda il **particolato**, gli hazard ratio (HR) più elevati sono stati riscontrati in relazione all’esposizione durante l’ultima gravidanza: l’HR per il PM Coarse è stato di 1,12 per ogni incremento di 5 microgrammi per metro cubo, mentre per il PM 10 è stato di 1,11 per ogni aumento di 10 microgrammi per metro cubo;
per il **biossido di azoto**, l’associazione più significativa è emersa considerando

l'esposizione a due anni dall'ultimo parto (HR di 1,06 per ogni incremento di 10 microgrammi per metro cubo);
le analisi di sottogruppo hanno inoltre mostrato che il rischio era presente **indipendentemente dal sottotipo recettoriale** del tumore (ER/PR positivo o negativo, HER2 positivo), sebbene le associazioni per NO2 e PM 2.5 abbiano raggiunto la significatività statistica principalmente nei tumori ER/PR positivi.
I risultati dello studio confermano l'ipotesi che la gravidanza rappresenti **un periodo di vulnerabilità oncologica cruciale**. Contrariamente alle aspettative iniziali dei ricercatori, che ipotizzavano un impatto maggiore alla prima gravidanza (corrispondente alla fase di differenziazione completa della ghiandola mammaria), i dati hanno mostrato associazioni leggermente più forti per l'ultima gravidanza e per il periodo immediatamente successivo al parto. Questo suggerisce che **la finestra di suscettibilità potrebbe estendersi oltre la gestazione**, includendo l'allattamento e la successiva fase di de-differenziazione del tessuto mammario.
Inoltre, lo studio evidenzia come il particolato possa avere un impatto maggiore rispetto al biossido di azoto a causa delle sue proprietà di **interferente endocrino**. Nonostante alcune limitazioni, come l'uso di modelli di inquinamento basati su un singolo anno e la mancanza di dati su consumo di alcol e attività fisica, la **robustezza dello studio** è garantita dall'ampiezza del campione e dalla precisione dei registri svedesi nel tracciare gli spostamenti residenziali delle partecipanti.

Conclusioni
L'esposizione all'inquinamento atmosferico residenziale (NO2 e particolato) si associa in modo coerente a un aumento del rischio di tumore invasivo del seno a esordio precoce. Questi risultati hanno importanti implicazioni per la salute pubblica e la prevenzione oncologica, suggerendo che la riduzione dell'inquinamento ambientale potrebbe rappresentare una strategia chiave per contrastare l'aumento dei tumori mammari in età fertile.

Approfondimento: I diversi tipi di particolato e il loro impatto sulla mammella
Per comprendere l'impatto dell'inquinamento sulla salute, è fondamentale distinguere le diverse frazioni del particolato atmosferico. Le definizioni si basano sul **diametro aerodinamico** delle particelle, un parametro fisico che ne determina il comportamento nell'aria e la capacità di penetrazione nel corpo umano.

PM 10 (particolato inalabile)
Include le particelle con un diametro aerodinamico inferiore o uguale a 10 micrometri (1 micrometro = 1 millesimo di millimetro). E' un insieme eterogeneo che comprende polveri stradali, polline, frammenti di muffe e prodotti di abrasione (per esempio, da freni e pneumatici). Queste particelle sono definite inalabili perché riescono a superare la laringe e a depositarsi nelle prime vie aeree (naso e gola) e nei bronchi.

PM 2.5 (particolato fine)
Include le particelle con un diametro inferiore o uguale a 2.5 micrometri. Deriva principalmente dai processi di combustione (motori, riscaldamento a legna o carbone, processi industriali) e da reazioni chimiche secondarie in atmosfera. Essendo molto piccole, queste particelle appartengono

alla frazione di polveri respirabile (diametro aerodinamico inferiore a 4 micrometri) e arrivano quindi agli alveoli polmonari. Da qui, possono attraversare la barriera emato-alveolare ed entrare nel flusso sanguigno, provocando effetti sistemici.

PM Coarse (frazione grossolana)

Rappresenta la differenza matematica fra le concentrazioni di PM 10 e PM 2.5. La composizione (polvere stradale o da cantiere, erosione del suolo, sale marino) e il sito di deposito nei polmoni differiscono da quelli del particolato fine.

Vediamo ora i quattro principali meccanismi attraverso i quali le diverse frazioni di particolato interagiscono con il tessuto mammario durante la gravidanza.

1. La "tempesta perfetta": il seno come cantiere aperto

Durante la gravidanza, il tessuto mammario subisce una proliferazione cellulare massiccia per prepararsi alla lattazione, e le cellule staminali mammarie si dividono rapidamente per formare nuove strutture alveolari. In questa fase di "cantiere aperto", il DNA delle cellule è più esposto: se un inquinante lo danneggia mentre la cellula si sta dividendo, l'errore può essere fissato permanentemente, aumentando il rischio di mutazioni oncogeniche. Lo studio di Edlund suggerisce però come anche la fase post-parto possa essere critica: in quel periodo, il seno subisce un rimodellamento infiammatorio naturale per tornare allo stato basale, e l'esposizione a inquinanti può esasperare questo stato infiammatorio.

2. Interferenza endocrina: i "falsi messaggeri"

Il particolato, e in particolare il PM 2.5, agisce spesso come un "cavallo di Troia". Sulla sua superficie viaggiano infatti sostanze come gli idrocarburi policiclici aromatici (IPA) e metalli pesanti (cadmio, nichel). Molti di questi composti mimano l'azione degli estrogeni legandosi ai recettori ER-alpha ed ER-beta, e operano quindi come interferenti endocrini. Durante la gravidanza, i livelli ormonali sono già altissimi: l'aggiunta di falsi segnali provenienti dalle sostanze inquinanti può alterare il delicato equilibrio tra proliferazione e morte cellulare programmata (apoptosi), favorendo la sopravvivenza di cellule pre-cancerose.

3. Stress ossidativo e infiammazione sistemica

Mentre il PM Coarse tende a fermarsi più in alto nelle vie respiratorie, il PM 2.5 entra nel circolo sanguigno, innescando una risposta infiammatoria sistemica e inducendo la produzione di radicali liberi. Questi possono causare perossidazione lipidica e danni diretti alle proteine del micro-ambiente mammario. L'infiammazione cronica, in particolare, altera la rigidità della matrice extracellulare del seno: e un tessuto più rigido e infiammato è un terreno fertile per l'invasività delle cellule tumorali, il che spiega perché lo studio abbia trovato un'associazione forte proprio con i tumori invasivi e non con quelli in situ.

4. Epigenetica: programmare il rischio

L'esposizione al particolato durante la gravidanza può causare alterazioni nella metilazione del DNA. In altre parole, l'inquinamento non cambia necessariamente le "lettere" del codice genetico, ma decide quali capitoli del libro (i geni soppressori dei tumori) devono rimanere chiusi e quali (gli oncogeni) devono essere letti più spesso.