

CONSUMO DI LATTE E TUMORE DELLA MAMMELLA: META-ANALISI

Corso di Epidemiologia



INTRODUZIONE

- Ci sono informazioni contrastanti e non conclusive riguardo all'associazione tra consumo di latte e tumore della mammella.

P I C O

- **Population:** donne adulte
- **Intervention:** medio e alto consumo di latte
- **Comparison:** nullo/basso consumo di latte
- **Outcome:** tumore della mammella

diet, and alcohol. The association between dairy intake and breast risk has been analyzed in many epidemiological studies. A previous meta-analysis of 10 studies published from 1981 to 1990 reported a modest increase in breast cancer risk with higher milk consumption.^[4] However, inverse results were found in some recent studies.^[5-7] In addition, another review including 36



1980 to 23.5 gallon per year in 2009.² One reason for this decrease in milk and dairy product consumption could be related to the possible link between these products and increased risk of some types of cancer. Furthermore, it has been demonstrated that dairy products sometimes contain hormones such as insulin-like growth factor 1 (IGF-1), which is recognized to have negative effects on health.³ The aim of the present study is to present the

RICERCA BIBLIOGRAFICA

- ❑ **Motore di ricerca:** PubMed



- ❑ **Parole chiave:** “dairy consumption AND breast cancer”
- ❑ **Periodo temporale:** 2000-2021
- ❑ **Studi considerati:** caso-controllo e coorte (aggiornati)

- ❑ **Criteri di esclusione:**

- ❑ Articoli pubblicati prima dell'anno 2000
- ❑ Articoli riferiti a “meta-analysis”, “review” o “systematic review”
- ❑ Articoli senza riferimenti specifici al consumo di latte o senza suddivisioni per classi di esposizione
- ❑ Articoli riguardanti il consumo di latte durante l'infanzia o legati all'allattamento materno

STUDI SELEZIONATI

ASSUNZIONE DI LATTE



TUMORE DELLA MAMMELLA

ID	Autori	Anno pubblicazione	Aampiezza campionaria	Disegno	Confondenti
4	Shin M.H. et al.	2002	88691	Coorte	Età, periodo di tempo, attività fisica, storia clinica patologie al seno benigne, storia familiare cancro al seno, altezza, differenza di peso dai 18 anni, BMI a 18 anni, età al menarca, numero gravidanze, età al primo parto, consumo alcol, calorie assunte, grassi assunti, indice glicemico, assunzione di beta carotene e vitamina E.
2	Kesse-Guyot E. et. al.	2007	3627	Coorte	Livello educazione, numero gravidanze, gruppo trattamento, fumo, attività fisica, stato civile, assunzione grassi, altre fonti di energia, assunzione alcol, BMI, storia familiare di primo grado per cancro al seno, stato di menopausa e assunzione di HRT per tutta la popolazione e per le donne in menopausa.
6	Pala V. et. al.	2009	319826	Coorte	Calorie assunte, altezza, peso, anni d'istruzione, fumo, menopausa, età.
5	Hjartåker A. et. al.	2010	64904	Coorte	Età, calorie assunte, consumo di alcol, altezza, aumento di peso dai 18 anni, livello di attività fisica, anni d'istruzione, storia familiare cancro al seno, controlli mammografici, età al menarca, numero di figli ed età al primo parto, uso di contraccettivi orali
7	Genkinger M. J et al.	2013	59027	Coorte	Calorie, età al menarca, BMI, familiarità tumore al seno, educazione, numero di gravidanze ed età al primo parto, uso di contraccettivi orali, stato di menopausa, età alla menopausa, uso di ormoni per menopausa, attività fisica, fumo e consumo di alcol.
8	Shin W.K et al.	2019	93306	Coorte	BMI, calorie assunte, livello di istruzione, numero di gravidanze, età al primo parto, età al menarca, uso di contraccettivi orali, attività fisica, consumo di alcol e familiarità per cancro al seno.
3	Gallus S. et al.	2006	5157	Caso - controllo	Età, sesso, studio di coorte, educazione, fumo, alcol, BMI, attività fisica, calorie assunte.
1	McCann S.E. et al.	2017	3178	Caso - controllo	Età, etnia, BMI, stato menopausa, calorie assunte, tipo latte consumato abitualmente, fumo, familiarità tumore al seno

UNIFORMITÀ DEGLI STUDI: STESSE UNITÀ DI MISURA E STESSE MISURE DI ASSOCIAZIONE

Servings/mo	Cases, n	Controls, n	OR (95% CI)
Total dairy			
0-14	424	245	1.00
>14 to 28	457	250	1.10 (0.88, 1.38)
>28 to 42	360	241	0.93 (0.73, 1.18)
>42	616	466	0.85 (0.68, 1.06)
Milk			
0	495	322	1.00
>0 to 14	852	535	0.94 (0.78, 1.14)
>14 to 28	250	172	0.88 (0.69, 1.13)
>28	260	173	0.96 (0.75, 1.24)

Approssimazione
misura di
associazione.
Malattia rara

$$\text{OR}=\text{RR}=\text{HR}$$

- ☒ Porzioni alla settimana/al mese
(1 porzione=circa 225 gr)
- ☒ Grammi alla settimana/al mese
- ☒ Tazze alla settimana/al mese
(1 tazza=225 gr)



Grammi al giorno

All women				
	cases	multivariate RR ¹ (95% CI)	multivariate R ² (95% CI)	
Dairy products, g				
<165	29	1 (-)	1 (-)	
165-269	21	0.68 (0.38-1.20)	0.75 (0.42-1.37)	
270-400	13	0.73 (0.41-1.29)	0.89 (0.47-1.71)	
>400	19	0.55 (0.29-1.03)	0.80 (0.34-1.86)	
p		0.03	0.34	
Milk, g				
<25	24	1 (-)	1 (-)	
25-110	24	1.04 (0.59-1.85)	1.07 (0.61-1.90)	
111-248	20	0.84 (0.46-1.53)	0.96 (0.52-1.78)	
>248	24	0.95 (0.52-1.73)	1.34 (0.68-2.64)	
p		0.09	0.44	

CLASSI DI ESPOSIZIONE COMPARABILI

Latte (grammi/giorno)	Casi	HRR	IC (inf)	IC (sup)
<49,1 (basso)	244	1		
49,1-123,9 (basso)	221	0,92	0,72	1,2
124-269,7 (medio)	235	0,97	0,75	1,27
>=269,8 (alto)	247	1,06	0,84	1,35

- ☒ Bassa (0-150 gr al giorno)
- ☒ Media (150-250 gr al giorno)
- ☒ Alta (>250 gr al giorno)

Tutti i tipi di latte	numerosità	casi	controlli	HR	IC (inf)	IC (sup)
1 (basso) 0-35,6 (g/day)	63967	1601	62366	1		
2 (basso) 35,6-146,5	63964	1409	62555	1,04	0,97	1,12
3 (medio) 146,5-273,4	63965	1328	62637	1,05	0,97	1,14
4 (alto) 273,4-439	63965	1355	62610	0,98	0,91	1,06
5 (alto) >439	63965	1426	62539	1,05	0,97	1,04

CLASSI DI ESPOSIZIONE COMPARABILI: RICALCOLO DELLE MISURE DI ASSOCIAZIONE

Servings/mo	Cases, n	Controls, n	OR (95% CI)
Total dairy			
0-14	424	245	1.00
>14 to 28	457	250	1.10 (0.88, 1.38)
>28 to 42	360	241	0.93 (0.73, 1.18)
>42	616	466	0.85 (0.68, 1.06)
Milk			
0	495	322	1.00
>0 to 14	852	535	0.94 (0.78, 1.14)
>14 to 28	250	172	0.88 (0.69, 1.13)
>28	260	173	0.96 (0.75, 1.24)

Latte	Nessuno/Basso	Medio	Alto
Numerosità	2204	422	433
Casi	1347	250	260
Controlli	857	172	173
OR	1	0,92	0,96
IC (inf)	-	0,75	0,77
IC (sup)	-	1,14	1,18
Ln(OR)		-0,08	-0,04
Ln(inf)		-0,29	-0,26
Ln(sup)		0,13	0,17
SE (lnOR)		0,11	0,11



- ☒ Nuova classe di riferimento → 0-14 porzioni/mese
- ☒ Studio caso-controllo → ricalcolo OR

CLASSI DI ESPOSIZIONE COMPARABILI: MEDIA PESATA DELLE MISURE DI ASSOCIAZIONE

Dairy foods (g/week) ^a	Type of breast cancer		
	Total		
	n _{cases}	Person-years	MVRR (95 % CI)
Total milk			
0	293	152,373	1.00 (REF)
1-69.9	159	70,027	1.18 (0.83-1.68)
70-124.9	77	34,711	1.06 (0.70-1.61)
125-249.9	129	65,353	1.05 (0.73-1.52)
250-499.9	142	78,194	0.89 (0.62-1.28)
500-749.9	70	34,776	0.88 (0.57-1.35)
750-999.9	119	55,421	1.02 (0.69-1.50)
≥1,000	279	126,373	1.05 (0.74-1.46)
P _{trend}			0.54

Latte	Nessuno/Basso	Medio
Casi	870	398
RR	1	1,04
IC (inf)	-	0,73
IC (sup)	-	1,47
Ln(RR)	-	0,04
Ln(inf)	-	-0,32
Ln(sup)	-	0,39
SE (lnRR)	-	0,18



- ?
- Nuova classe di riferimento → 0-750 gr/settimana
- ?
- Studio di coorte → media pesata RR

ANALISI DEI DATI

ID	CAT_ESP	LN(OR)	LN(IC_INF)	LN(IC_SUP)	SE(LN(OR))
1	medio	-0,08	-0,29	0,13	0,11
1	alto	-0,04	-0,26	0,17	0,11
2	medio	-0,04	-0,65	0,58	0,31
2	alto	0,29	-0,39	0,97	0,35
3	medio	-0,12	-0,24	0,01	0,08
3	alto	-0,04	-0,2	0,11	0,08
4	medio	-0,17	-0,39	0,03	0,11
4	alto	-0,37	-0,62	-0,14	0,12
5	medio	-0,03	-0,29	0,24	0,13
5	alto	0,06	-0,17	0,3	0,12
6	medio	-0,13	-0,19	-0,06	0,03
6	alto	-0,08	-0,18	-0,08	0,03
7	medio	0,04	-0,32	0,39	0,18
8	medio	-0,02	-0,3	0,26	0,14
8	alto	-0,16	-0,43	0,1	0,13

$$\frac{\ln(IC_{sup}) - \ln(IC_{inf})}{2 \cdot 1,96}$$

$$\ln(OR) \pm 1,96 \cdot \sqrt{VAR(\ln(OR))}$$

Selezione dati d'interesse rispetto allo studio e alla categoria di esposizione → analisi su R

STATISTICA Q

¶ Classe di esposizione **media**

Test for Heterogeneity: $Q(df = 7) = 2.2855, p-val = 0.9424$

¶ Classe di esposizione **alta**

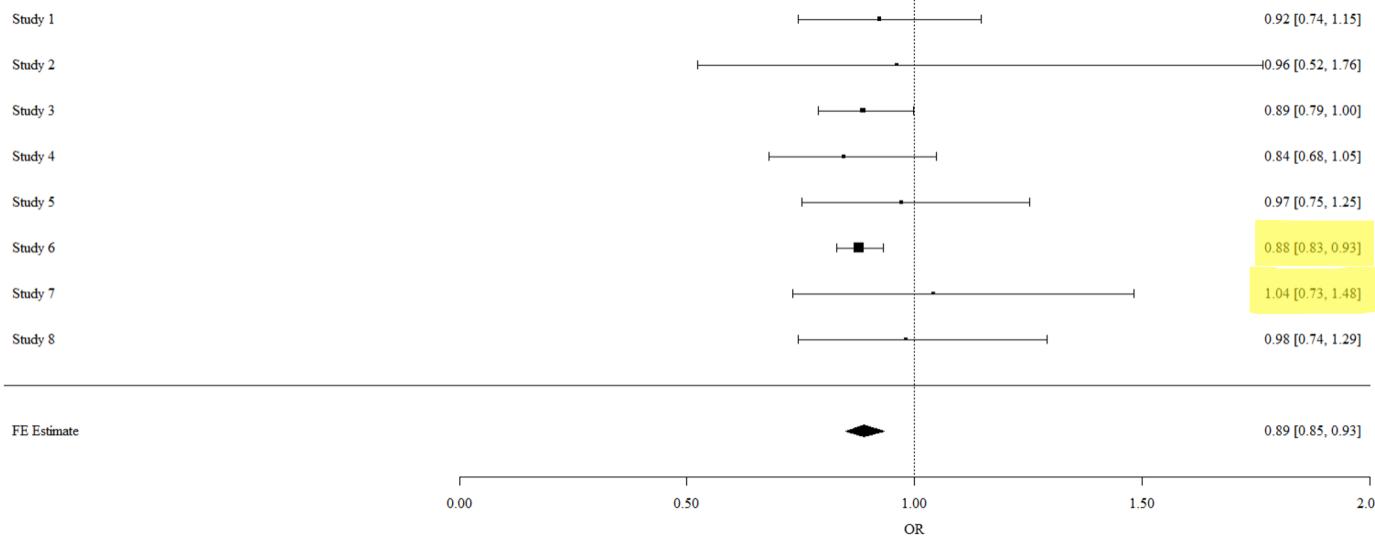
Test for Heterogeneity: $Q(df = 6) = 9.0756, p-val = 0.1694$

H0: assenza di eterogeneità tra studi.

In entrambi i gruppi si ha un p-value elevato. Il test non risulta significativo, quindi non rifiutiamo H0. Consideriamo dunque un **modello a effetti fissi**, dove l'unica fonte di eterogeneità presente è dovuta al campionamento.

FOREST PLOT

Classe di esposizione **media**

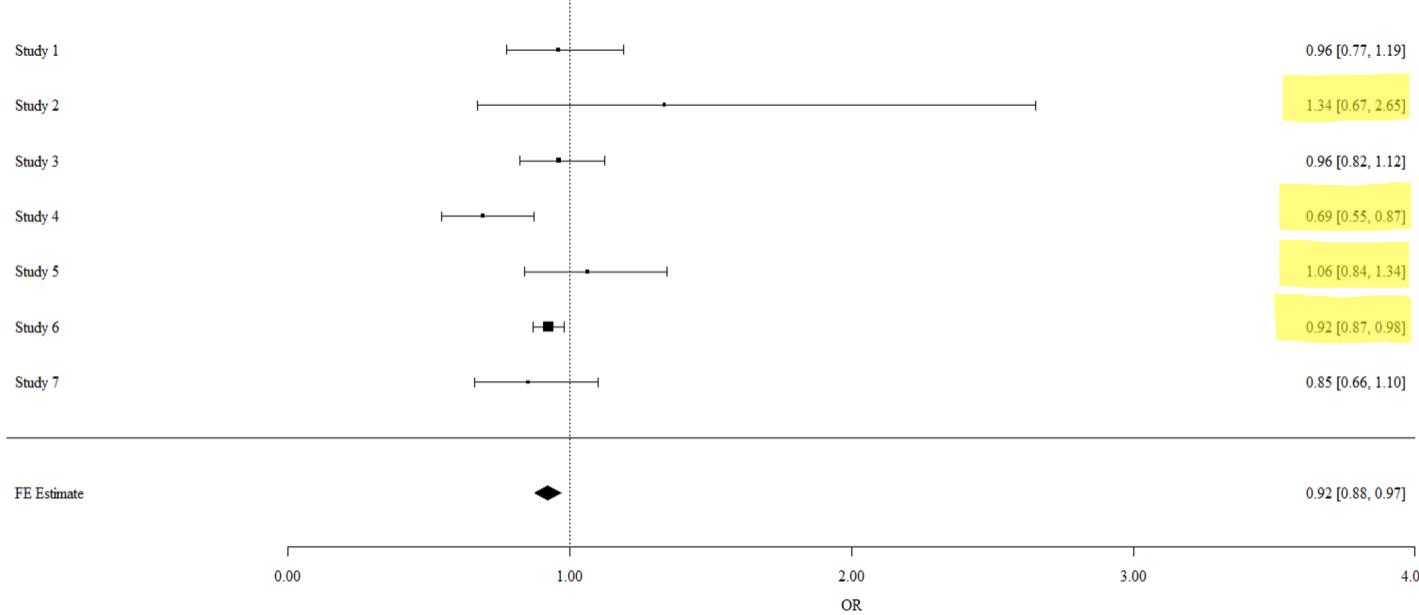


- ② **Studio 6:** IC non contiene 1 → il latte è un fattore protettivo
- ② **Studio 7:** IC contiene 1 → il latte è un fattore di rischio
- ② Nessuno studio, eccetto il 6, è conclusivo

FOREST PLOT

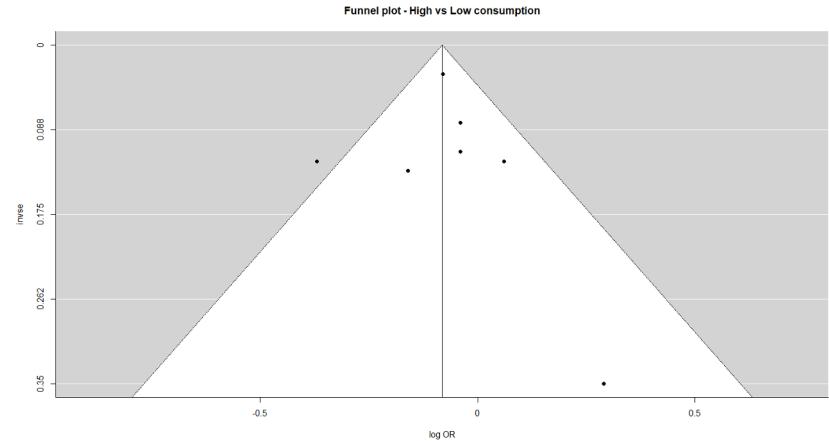
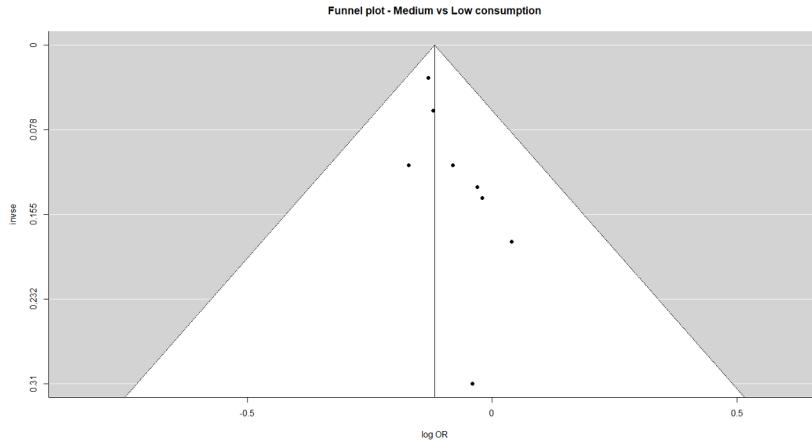
Per entrambe le classi di esposizione, la meta-analisi non fornisce evidenze contro il consumo di latte come fattore di rischio per il tumore della mammella.

Classe di esposizione **alta**



- **Studi 4 e 6:** IC non contiene 1 → il latte è un fattore protettivo
- **Studi 2 e 5:** IC contiene 1 → il latte è un fattore di rischio
- Anche in questo caso, per la maggior parte, gli studi non sono conclusivi

FUNNEL PLOT



Graficamente, per entrambi i livelli di esposizione, sembra esserci una certa asimmetria → presenza publication bias?

La presenza di publication bias viene smentita dai seguenti test statistici:

- Livello **medio**: test for funnel plot asymmetry: $z = 1.0863$, $p = 0.2774$
- Livello **alto**: test for funnel plot asymmetry: $z = 0.1172$, $p = 0.9067$

Potrebbero però essere influenzati dal basso numero di studi considerati.

CONFRONTO CON META-ANALISI

Table 1

The distribution and ORs (95% CI) for studies on 3 milk models and breast cancer.

Milk model	Author	Publication year (years of data collection)	Country	Measure of exposure and range of exposure	OR (95% CI)	References
Low-fat/skim milk	Pala	2009 (1992–2003)	European	> 210 g/d vs never/seldom	0.93 (0.87–1.01)	[11]
	Shin	2002 (1980–1996)	United States	> 1 glasses/d vs < never/seldom	0.72 (0.56–0.91)	[6]
Whole milk	Männistö	1999 (1990–1995)	Finland	High vs low	0.90 (0.40–2.00)	[12]
	Pala	2009 (1992–2003)	European	>150 g/d vs never/seldom	1.06 (0.97–1.15)	[11]
Yogurt	Kesse-Guyot	2007 (1995–2003)	French	> 248 g/d vs < 25 g/d	0.95 (0.52–1.73)	[13]
	Shin	2002 (1980–1996)	United States	> 1 glasses/d vs never/seldom	0.80 (0.54–1016)	[6]
HJARTÄKER	HJARTÄKER	2001 (1991–1992)	Norwegian	High vs low	0.51 (0.27–0.96)	[14]
	Männistö	1999 (1990–1995)	Finland	High vs low	2.20 (1.00–4.90)	[12]
Byrne	1996 (1982–1984)	United States	> 7 glasses/wk vs < 7 glasses/wk	0.50 (0.10–2.10)	[15]	
	Hirose	1995 (1988–1992)	Japan	Daily vs lowest	0.97 (0.79–1.20)	[16]
van't Veer	van't Veer	1989 (1985–1987)	The Netherlands	> 225 g/d vs never/seldom	0.82 (0.43–1.57)	[17]
	Kesse-Guyot	2007 (1995–2003)	French	> 125 g/d vs < 25 g/d	0.79 (0.41–1.53)	[13]
Shin	2002 (1980–1996)	United States	> 4 servings/wk vs < never/seldom	0.95 (0.66–1.37)	[6]	
	Männistö	1999 (1990–1995)	Finland	High vs low	1.20 (0.60–2.40)	[12]
van't Veer	1989 (1985–1987)	The Netherlands	> 225 g/d vs < never/seldom	0.55 (0.24–1.27)	[17]	

Lu Chen et al. Milk and Yogurt Intake and Breast Cancer Risk.

Le nostre conclusioni sono analoghe



4. Discussion

The published epidemiologic data do not provide consistent evidence for an association between the consumption of milk or milk products and breast cancer risk. However, among these data many factors must be considered. Moreover, assessment of dietary factor in relation to cancer risk is very difficult and affected by many potential biases. Several methods used in

BIBLIOGRAFIA

- Anette Hjartaker, Magne Thoresen, Dagrun Engeset e Eiliv Lund. Dairy Consumption and Calcium Intake and Risk of Breast Cancer in a Prospective Cohort: the Norwegian Women and Cancer Study. *Cancer Causes & Control* 2010;1875:1885-21.
- Emmanuelle Kesse-Guyot, Sandrine Bertrais, Bernard Duperray, Nathalie Arnault, Avner Bar-Hen, Pilar Galan e Serge Hercberg. Dairy Products, Calcium and the Risk of Breast Cancer: Results of the French SU.VI.MAX Prospective Study. *Ann Nutr Metab* 2007; 51:139–145.
- Jeanine M. Genkinger, Kepher H. Makambi, Julie R. Palmer, Lynn Rosenberg e Lucile L. Adams-Campbell. Consumption of Dairy and Meat in Relation to Breast Cancer Risk in the Black Women's Health Study. *Cancer Causes & Control* 2013; 675:684-24.
- Lu Chen, Min Li e Hao Li. Milk and Yogurt Intake and Breast Cancer Risk. *Medicine (Baltimore)* 2019; -12.
- Myung-Hee Shin, Michelle D. Holmes, Susan E. Hankinson, Kana Wu, Graham A. Colditz e Walter C. Willett. Intake of Dairy Products, Calcium, and Vitamin D and Risk of Breast Cancer. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* 2002; 1301-1310-94.
- Silvano Gallus, Francesca Bravi, Renato Talamini, Eva Negri, Maurizio Montella, Valerio Ramazzotti, Silvia Franceschi, Attilio Giacosa e Carlo La Vecchia. Milk, Dairy Products and Cancer Risk (Italy). *Cancer Causes & Control* 2006; -37.

BIBLIOGRAFIA

- Susan E. McCann, Justine Hays, Charlotte W. Baumgart, Edward H. Weiss, Song Yao e Christine B. Ambrosone. Usual Consumption of Specific Dairy Foods is Associated with Breast Cancer in the Roswell Park Cancer Institute Data Bankand BioRepository. Current Developments in Nutrition 2017; -1.
- Valeria Pala, Vittorio Krogh, Franco Berrino, Sabina Sieri, Sara Grioni, Anne Tjønneland, Anja Olsen, Marianne Uhre Jakobsen, Kim Overvad, Franc oise Clavel-Chapelon, Marie-Christine Boutron-Ruault, Isabelle Romieu, Jakob Linseisen, Sabine Rohrmann, Heiner Boeing, Annika Steffen, Antonia Trichopoulou, Vassiliki Benetou, Androniki Naska, Paolo Vineis, Rosario Tumino, Salvatore Panico, Giovanna Masala, Claudia Agnoli, Dagrun Engeset, Guri Skeie, Eiliv Lund, Eva Ardanaz, Carmen Navarro, Maria-José Sánchez, Pilar Amiano, Carlos Alberto Gonzalez Svatetz, Laudina Rodriguez, Elisabet Wirfält, Jonas Manjer, Per Lenner, Go ūan Hallmans, Petra HM Peeters, Carla H van Gils, H Bas Bueno-de-Mesquita, Fra ñzel JB van Duijnhoven, Timothy J Key, Elizabeth Spencer, Sheila Bingham, Kay-Tee Khaw, Pietro Ferrari, Graham Byrnes, Sabina Rinaldi, Teresa Norat, Dominique S Michaud e Elio Riboli. Meat, Eggs, Dairy Products, and Risk of Breast Cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) Cohort1–3. The American Journal of Clinical Nutrition 2009; 602:612-90.
- Woo-Kyoung Shin 1, Hwi-Won Lee, Aesun Shin, Jong-koo Lee e Daehee Kang. Milk Consumption Decreases Risk for Breast Cancer in Korean Women under 50 Years of Age: Results from the Health Examinees Study. Nutrients 2020; 12:32-1.