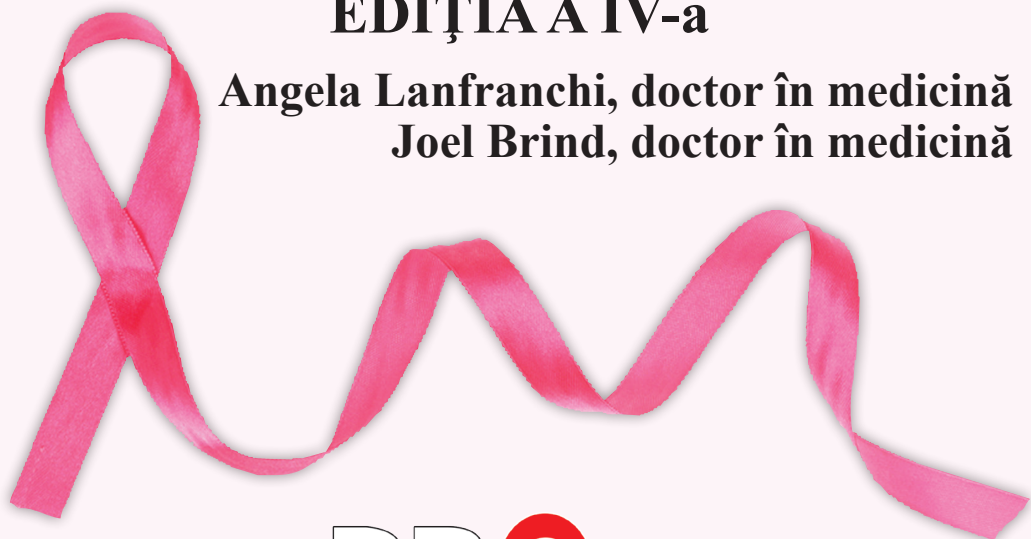




RISCU CANCERULUI MAMAR ȘI PREVENIREA LUI

EDIȚIA A IV-a

Angela Lanfranchi, doctor în medicină
Joel Brind, doctor în medicină



PR  **VITA MEDIA**

***Această broșură este scrisă cu
scopul de a ajuta femeile să
înțeleagă care sunt riscurile lor
de a face cancer mamar și cum își
pot reduce acest risc.***

Autori:

Angela Lanfranchi, doctor în medicină, membru al Colegiului American al Chirurgilor,

Doctor docent în chirurgie, Școala de Medicină „Robert Wood Johnson”, Picataway, NJ

Joel Brind, doctor în medicină

Profesor de biologie umană și endocrinologie
Colegiul Baruch, Universitatea City New York
New York, NY

Institutul de Prevenire a Cancerului Mamar, www.bcpinstitute.org

**Brosura se găsește în original pe site-ul
Institutului american de Prevenire a Cancerului
Mamar (Breast Cancer Prevention Institute):
<http://www.bcpinstitute.org>**

**Traducere realizată de Asociația Provita Media,
www.provita.ro**

ISBN: 973-86620-8-7

Cuprins:

Despre autori	4
Prefață la ediția a 3-a	5
Prefață la ediția a 4-a	6
1 Introducere	8
2 Înțelegerea riscului	8
3 Înțelegerea cancerului mamar: carcinogenii și factorii care îl promovează	10
4 Expunerea la estrogen și riscul cancerului mamar	12
5 Maturizarea sânului și cancerul mamar	17
6 Vârsta și durata expunerii la carcinogeni și riscul cancerului mamar	20
7 Istoricul reproductiv și riscul cancerului mamar	21
8 Riscul cancerului mamar și sarcina	23
9 Radiația și riscul cancerului mamar	24
10 Genetica și riscul cancerului mamar	24
11 Contraceptivele hormonale, terapia de substituție hormonală și riscul cancerului mamar	25
12 Alăptarea și riscul cancerului mamar	27
13 Metabolismul și riscul cancerului mamar	27
14 Dieta, stilul de viață și riscul cancerului mamar	28
15 Factorii care cresc și descresc riscul cancerului mamar	31
16 Strategii de scădere a riscului cancerului mamar	34
Rezumat	37
Glosar	38
Bibliografie	40

Despre autori

Dr Angela Lanfranchi este specialist în chirurgie mamară și lucrează în medicina privată, în orașul Bound Brook, New Jersey (SUA). A absolvit, în 1975, Școala de Medicină din Georgetown, este doctor docent în chirurgie la Școala de Medicină „Robert Wood Johnson”, membru al Colegiului American al Chirurgilor și autorizată de Consiliul American de Chirurgie. Este membru al Comisiei Consultative Profesionale pentru „Wellness Community” din Central New Jersey, membru al Coaliției privind Cancerul din Comitatul Somerset și membru al Biroului Consultativ de Experți pentru Comisia de Examinatori Medicali din New Jersey. Este co-director în chirurgie al Programul

de Îngrijire a Pacienților cu Cancer Mamar al Sanofi-Aventis, la Centrul privind Cancerul din Steeplechase, Somerville, New Jersey (SUA).

Joel Brind este profesor de biologie umană și endocrinologie la Colegiul Baruch al Universității City din New York. Absolvent al Universității Yale, și-a susținut doctoratul la Universitatea New York, în 1981. Este biochimist, specializat în hormonii steroizi de reproducere, cum ar fi estrogen, și legătura lor cu bolile umane, din 1972. A fost membru al Comisiei Consultative de Control și Depistare Precoce a Cancerului Cervical și Mamar de la Centrele de Control și Prevenție a Bolilor (CDC), în perioada 2003-2006.

Prefață la a 3-a ediție

În ultimii 30 de ani, în timp ce marea majoritate a tipurilor importante de cancer au început să scadă, incidența cancerului mamar în SUA a crescut îngrijorător, cu 40%. Mare parte din această creștere a apărut în generația autorilor acestei lucrări, generația „libertății femeilor”.

Această generație a trăit experiența unor modificări însemnate în stilul de viață, comparativ cu mamele lor. De exemplu, ele și-au urmat cariera și au întârziat nașterea de copii cu ajutorul pilulelor contraceptive sau au decis să renunțe la nașterea de copii în general. Asemenea schimbări în modelele reproductive, precum și alte schimbări ale stilului de viață pot fi responsabile de marea parte, dacă nu de întreaga creștere a cancerului mamar. „Ai avut de străbătut o cale lungă până aici, draga mea”, se spunea într-o reclamă ce încuraja femeile să fumeze, fapt care provoacă nu numai creșterea cancerului pulmonar, ci și alte cancere, de asemenea.

Publicarea primei ediții a prezentei broșuri a fost motivată de faptul că autorii aveau cunoștință de faptul că o mare parte din recenta creștere bruscă a cancerului de sân e

atribuită riscurilor ce pot fi evitate, precum și de faptul că alte surse de informații privind riscul cancerului mamar aveau tendința de nu a oferi informații complete cu privire la riscurile ce pot fi evitate. Autorii speră că, înarmate cu informații complete și corecte, femeile pot face alegeri mai sănătoase, care le vor reduce riscul cancerului mamar.

Având în vedere acest efort, a treia ediție a fost extinsă foarte mult, un accent special fiind pus pe factorii privind alimentația și stilul de viață, precum și pe alternativele la folosirea hormonilor din medicamentele contraceptive și din medicamentele administrate după menopauză. Referințele bibliografice au fost, de asemenea, actualizate și extinse. Autorii mulțumesc dnei Helen Mayernik pentru pregătirea și tehnoredactarea acestui manuscris.

Angela Lanfranchi,
doctor în medicină,
membru al Colegiului
American al Chirurșilor
Joel Brind,
doctor în biochimie

18 iulie 2005

Prefață la a 4-a ediție

Deși a 3-a ediție a broșurii „Prevenția și Riscurile Cancerului Mamar” a fost publicată în urmă cu aproape 2 ani, evenimentele tragice recente au necesitat aducerea la zi și extinderea informațiilor și referințelor, ceea ce a rezultat în a 4-a ediție. În 2002, a fost stopat un studiu clinic major al terapiei de substituție hormonală din cauza rezultatelor negative neașteptate. În timp ce terapia de substituție hormonală trebuia să reducă riscul atacului de cord, în momentul în care studiul se afla la jumătate, era clar că riscul atacului de cord crescuse. Această surpriză negativă a dus la încheierea mai devreme a studiului, fapt mediatizat pe larg. Cu toate acestea, rezultatul cel mai semnificativ al acestui eveniment a avut de a face nu cu boli cardiovasculare, ci cu cancerul mamar. Deși cercetătorii știau de ani de zile faptul că utilizarea pe termen lung a terapiei de substituție hormonală creștea riscul de cancer de sân, aceste vești erau noi pentru publicul general – pentru femeile americane și chiar pentru mulți dintre medicii lor. Rezultatul a fost o uluitoare scădere în utilizarea terapiei de substitu-

ție hormonală. În perioada 2002 și 2005, numărul anual de rețete pentru terapia de substituție hormonală pentru femeile americane a scăzut de la 61 de milioane la 18 milioane.

În anul trecut (în 2006, n.tr.), au fost date rezultatele incidenței cancerului pentru anul 2003. O descrescere a numărului diagnosticelor noi de cancer mamar era evidentă, aproape imediat după terminarea studiului WHI din 2002. Declinul rapid a continuat până când s-a stabilizat, în 2004, când numărul redus de prescripții al medicamentelor pentru terapia de substituție hormonală s-a stabilizat și el. Mai mult decât atât, declinul incidenței de cancer mamar se limita la femeile de peste 50 de ani (singura grupă de vârstă cu utilizare largă a terapiei de substituție hormonală), în grupa cărora incidența cancerului mamar s-a redus cu 11,5%! În plus, preponderența scăderii se referea la tumorile receptorilor pozitivi de estrogen, tipul de tumoare cel mai probabil stimulată să progreseze de la cancerul ascuns, preclinic, la un cancer clinic aparent, prin terapia de substituție hormonală.

Deși terapia de substituție hormonală a cauzat o schimbare majoră în domeniul cancerului mamar, modificările ce apar în Ediția a 4-a sunt relativ minore, deoarece Ediția a 3-a i-a ținut pe cititori înformați la zi. De exemplu, au fost încurajate acțiuni necauzatoare de cancer, alternative la steroizii contraceptivi și terapia de substituție hormonală. Ediția a 4-a are, de asemenea, noi referințe, ce dovedesc o recunoaștere publică crescută a temei de către reviste medicale și agenții de sănătate publică, inclusiv Institutul Național pentru Studiarea Cancerului și Organizația Mondială a Sănătății, în legătură cu efectele carcinogene ale „piluiei”. Organizațiile care promovează informarea cu privire la cancerul mamar adesea par a fi interesate doar de cercetarea tratamentelor, pretinzând eronat că „majoritatea” pacienților cu cancer mamar „nu

au factori de risc cunoscuți în afara genului lor”. Cu toate acestea, noi am încercat întotdeauna să oferim recomandări practice pentru **prevenirea** cancerului mamar.

Prevenirea este crucială deoarece diagnosticarea precoce și o rată mare de vindecare nu ferește o femeie de experiența operației, a chimioterapiei, a chinurilor emoționale ale ei și ale celor dragi ei. Prin urmare, repetăm angajamentul nostru față de prevenirea cancerului mamar și în această a 4-a ediție a Riscurilor și Prevenției Cancerului Mamar.

Angela Lanfranchi,
doctor în medicină,
membru al Colegiului
American al Chirurgilor
Joel Brind,
doctor în biochimie
6 iulie 2007

1

Introducere

Această broșură este scrisă cu scopul de a ajuta femeile să înțeleagă care sunt factorii lor de risc în dezvoltarea cancerului mamar și cum își pot reduce acest risc.

Uneori, femeile se află în situația de a se simți neajutorate și fără speranță, atunci când este vorba despre riscul dezvoltării cancerului mamar. La urma urmei, ele nu pot schimba faptul că sunt femei, îmbătrânesc și deja au moștenit un set de gene de la părinții lor. Acestea sunt riscuri bine definite ale cancerului mamar. Totuși, există factori pe care-i **puteți** controla pentru a vă reduce riscul, inclusiv cantitatea de **estrogen** la care sunteți expusă

și istoricul dvs. reproductiv. Chiar dacă ați moștenit oricare din **genele BRCA**, bine-cunoscute că ar crește riscul de cancer mamar, puteți controla alte aspecte ale vieții dvs. pentru a vă diminua riscul.

Pentru a înțelege și a vă controla factorii dvs de risc, trebuie să înțelegeți, în primul rând, modul în care este exprimat **riscul** în cifre, modul în care expunerea la **estrogen** este legată de cei mai cunoscuți factori de risc și modul în care **maturizarea lobulilor mamari** de la lobuli de tip 1 și 2 la lobuli de tip 3 și 4 reduce riscul cancerului mamar. Această broșură vă va informa, de asemenea, despre strategiile de reducere a riscului.

2

Înțelegerea riscului

- ◆ **Riscul cumulat pe tot parcursul vieții**
- ◆ **Incidența**
- ◆ **Riscul relativ**

1. Riscul cancerului mamar cumulat pe tot parcursul vieții reprezintă o cifră stabilită statistic, ce presupune că toate femeile trăiesc până la o anumită vârstă. Dacă toate femeile în via-

ță, în anul 2007, ar fi atins vârsta de 85 de ani, atunci una din șapte (14%) ar fi făcut cancer mamar.

2. Incidența

Este numărul femeilor care fac cancer mamar dintr-un număr

definit de femei din populație într-o perioadă dată de timp. De exemplu, în perioada 1991-1995, incidența cancerului mamar la femeile de 30 până la 34 de ani era de 25 la 100 000 de femei.

3. Riscul relativ

Este o cifră folosită pentru a compara impactul factorilor de risc asociați cu probabilitatea

dezvoltării cancerului mamar. Este o cifră utilizată de obicei pentru a spune femeilor care este riscul lor, în comparație cu alte femei, fără un anumit factor particular.

Riscul relativ (RR) reprezintă o cifră în studiile epidemiologice și este folosită cel mai adesea în tabelele de risc.

Exemple:

(Riscul relativ este redat prescurtat (RR))

RR de 1,0 înseamnă că nu există creștere sau descreștere a riscului.

RR de 1,5 înseamnă că există o creștere cu 50% a riscului.

RR de 2,0 înseamnă că există o creștere cu 100% a riscului.

RR de 0,5 înseamnă că există o descreștere cu 50% a riscului.

Dacă riscul relativ este mai mare decât 1, factorul poate fi numit factor de risc. Dacă riscul relativ este mai mic decât 1, acesta poate fi numit factor protector.

În general, majoritatea factorilor de risc, alții decât genele moștenite, leziunile chimice sau de radiație a celulelor, este legată de cantitatea de **estrogen** la care o femeie este expusă în timpul vieții și de precocitatea maturizării **lobulilor** sânilor în lobuli de tip 3.

De exemplu, femeile sunt expuse la creșteri ale nivelelor de estrogen cu fiecare ciclu menstrual, astfel, cu cât o femeie are mai mult

cicluri menstruale, cu atât este mai mare riscul. Iată de ce apariția **menarhei** (primei menstrue) la o vârstă foarte tânără și a **menopauzei** la o vârstă foarte înaintată va crește riscul cancerului mamar la o femeie. Femeile sunt, de asemenea, expuse la nivele mari de estrogen prin terapia de substituție hormonală și pilulele de control al nașterii, injecții și pilule contraceptive. Multe noi medicamente concepute pentru a preveni sau trata cancerul mamar acționează prin blocarea locurilor **receptorului de estrogen** în celulele mamare (de ex. **Tamoxifen**) sau fac ca organismul să producă mai puțin estrogen (de ex. **Arimidex**).

Ducerea la capăt a unei sarcini maturizează lobulii sânilor unei femei, făcând ca aceștia să devină din lobuli de Tip 1 (unde încep cancerarele mamare ductale) și Tip 2 (unde încep cancerarele mamare lobulare) în lobuli de Tip 4, care rezistă la carcinogeni. Lobulii de Tip 4 sunt cei care conțin colostru sau lapte. Lobulii de tip 4 regresează apoi în lobuli de Tip 3, după înțărcat, dar rămân rezistenți la cancer. Femeile care nu au fost însărcinate niciodată au aproximativ 75% din lobulii sânilor de Tip 1, iar femeile care au dus o sarcină la capăt au 85% lobuli de Tip 3. Iată de ce femeile care au copii au un risc mai mic de

a face cancer mamar decât femeile care nu au dus niciodată o sarcină la capăt. Ele au mai puține locuri vulnerabile unde s-ar putea dezvolta cancerul.

Țineți minte, un „risc” este doar o posibilitate, nu este o certitudine. Veți întâlni mulți factori de risc menționați în această broșură, însă puteți să nu faceți niciodată cancer mamar, în special, dacă aplicați strategiile de reducere a riscului.

3

Înțelegerea cancerului mamar: carcinogenii și factorii care îl promovează

Cancerul mamar se caracterizează prin existența unor celule anormale ale sânului, a căror creștere (**proliferare** sau multiplicare) nu reacționează la mecanismele normale de control ale celulelor. Genele unei celule sunt compuse din ADN, iar informația este stocată în nucleul celulei. O celulă normală este controlată de către genele sale ca să aibă o **proliferare** sau o

creștere limitată și să aibă o **diferențiere** regulată de la celule imature la celule mature ce pot produce lapte. Celulele normale au de asemenea „o durată de viață”, ce nu le permite să se multiplice fără limită. Celulele normale sunt „programate” să moară după un număr finit de multiplicări. Genele anormale, ce cauzează formarea cancerului pot fi moștenite de la părinți sau

pot să se formeze după naștere. De exemplu, femeile pot moșteni **gene** anormale, precum BRCA, care fac mai probabilă apariția cancerului mamar. Un alt mod prin care o femeie poate dobândi gene anormale este să se expună carcinogenilor.

Aproximativ 85% din toate cancerele mamare încep în canalele lactifere. Cancerele mamare în care celulele canceroase rămân în canalele lactifere se numesc carcinoame ductale *in situ*. Aceste cancere sunt practic toate tratabile, deoarece ele nu invadează peretele ductal. Când aceste celule canceroase penetrează peretele canalului lactifer, ele se numesc cancere invazive sau cancere ductale de infiltrare. Aceste tipuri de cancer pot duce la metastază sau se pot răspândi în alte părți ale organismului. Ele sunt adesea tratabile, dacă sunt descoperite într-o fază incipientă.

Carcinogenii:

Ca celulele anormale sau celulele canceroase să se formeze după naștere, celulele din care apar ar fi trebuit să aibă ADN-ul atins de un carcinogen, adică un **inițiator de cancer**. Acești inițiatori determină modificări genetice (**mutații**), ce cauzează formarea și creșterea celulelor canceroase. Un inițiator poate

fi un virus, cum este cazul virusului papilloma uman, care cauzează cancerul de col uterin. Sau poate fi un produs chimic, cum ar fi benzopirenul din fumul de țigară, care cauzează cancerul de sân, pulmonar și alte tipuri de cancer. Acesta poate fi un produs de dezintegrare sau un **metabolit** de estrogen, cum ar fi estrogen 4-hidroxi-catecol chinonă, ce poate deteriora ADN-ul și cauza cancer de sân. Radioterapia este un alt inițiator de cancer care poate deteriora ADN-ul, dacă numărul expunerilor este suficient de mare sau pe o perioadă extinsă de timp.

Adesea e nevoie de mai multe expuneri repetate la agenți cancerigeni înainte ca ADN-ul să sufere deteriorări suficiente ca să se formeze o celulă canceroasă. Trebuie să fumezi multe țigări, de-a lungul multor ani, înainte de benzopirenul din fumul de țigară să provoace un cancer care să se dezvolte.

Organismele noastre au mecanisme de reparare a ADN-ului anormal, ce se formează atunci când suntem expuși inițiatorilor. Uneori, oamenii care sunt mai predispuși la cancer au moștenit gene defectuoase ce controlează aceste mecanisme de reparație. Deși organismul nostru poate dezvolta celule canceroase de multe ori în timpul vieții, sistemul

imunitar al organismului nostru poate împiedica reproducerea acestor celule, distrugându-le fără ca noi să fim vreodată conștienți. Doar atunci când s-au reprodus un mare număr de celule devenim conștienți de ele. În medie, este nevoie de 8-10 ani înainte ca o celulă a cancerului mamar să se multiplice de suficiente ori pentru a provoca crearea unei tumori canceroase cu un diametru de 1/2 inch ($\approx 1,27$ cm).

Promotorii (factorii mitogeni):

Celulele canceroase sunt influențate, de asemenea, de **promotorii ai cancerului**. Promotorii sau **factorii mitogeni** sunt substanțe ce nu pun în pericol ADN-ul, dar care stimulează celulele să se multiplice. De

exemplu, cancerule care au **receptori ai estrogenului** pot fi stimulate să crească mai repede când sunt prezente nivele crescute de **estrogen**. Femeile, care utilizează terapia de substituție hormonală, ce conține estrogen, pot dezvolta cancer mamar cauzat de acești hormoni. Sau terapia de substituție hormonală poate pur și simplu cauza celulele cancerului mamar ce au receptori de estrogen în ele să crească mai repede.

Celulele canceroase ce se formează în organismele noastre pot, de asemenea, să rămână în stare latentă sau inactivă. Acesta este unul din motivele pentru care boala nu apare timp de mai mulți ani, după ce organismul a fost expus unui carcinogen. De exemplu, muncitorii expuși la azbest nu fac cancer, în mod normal, decât peste 20 de ani.

4

Expunerea la estrogen și riscul cancerului mamar

Estrogenul este un hormon normal feminin eliminat în ovare și, într-o măsură mai mică, în grăsime (țesutul adipos). Este hormonul care o face pe o femeie să se comporte „ca o femeie”. De exemplu, estrogenul cauzează dezvoltarea sânilor. Estrogenul acționează împreună cu progesteronul, un alt hormon sexual

feminin, eliberat în mod principal în ovare. **Progesteronul și estrogenul** vă dă voie să deveniți însărcinate și să mențineți sarcina.

Estrogenul poate provoca cancer în două moduri. În primul rând, **estrogenul** acționează ca un „factor mitogen”. Estrogenul stimulează țesutul sânilor la femeie,

facând să crească diviziunea celulară (mitoza). Acest lucru, uneori, duce la cancer din cauza erorilor din diviziunea celulară (mutații). În al doilea rând, unii metaboliți ai **estrogenului** acționează, de asemenea, ca **agenți cancerigeni** sau genotoxine, prin deteriorarea directă a ADN-ului, cauzând astfel formarea celulelor canceroase.

Estrogenul este, de asemenea, recunoscut ca agent cancerigen al anumitor tipuri de cancer, în organismul dvs. inclusiv al cancerului mamar. Alte substanțe (cancerigene) sau expunerile (de exemplu, la radiații în doze mari) pot duce, de asemenea, la cancer.

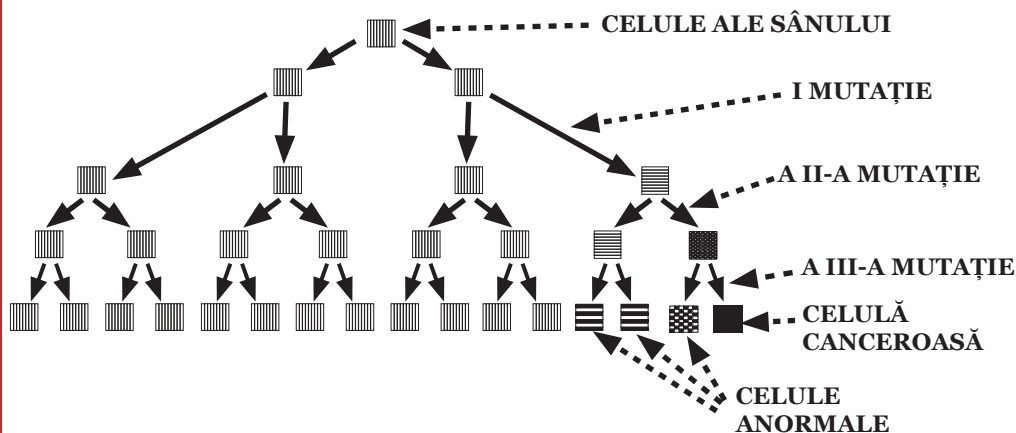
Medicamentele ce împiedică estrogenul să se atașeze de receptorii celulelor mamare, cum ar fi Tamoxifen, sau care previn formarea estrogenului în celulele noastre grase, cum ar fi Arimidex, sunt utilizate pe scară largă pentru a trata cancerul de sân.

Estrogenul ca factor mitogen (promotor)

Estrogenul este un „factor mitogen”, ce cauzează multiplicarea celulelor sânului prin diviziune (o celulă se divide pentru a forma două celule). (Acest efect depinde de o anumită prezență a progesteronului, fiind cunoscut ca având un rol permisiv.)

Diagrama de mai jos ilustrează efectul estrogenului ca agent mitogen:

Stimularea creșterii celulelor mamare cu ajutorul estrogenului



Fiecare pătrat reprezintă o celulă mamară ce capteuște canalul lactifer. Deoarece fiecare celulă se divide în două celule, poate apărea o eroare (mutație), rezultând într-o celulă defectă. Mutățiile ulterioare pot, în consecință, rezulta într-o celulă canceroasă. Estrogenul stimulează diviziunea atât a celulelor normale, cât și a celor anormale.

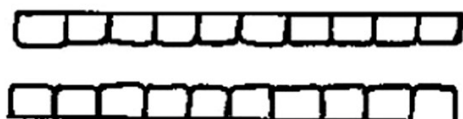
Timpul necesar pentru trecerea de la o celulă canceroasă la două, de la două, la patru, de la patru la opt etc., este menționat ca **timp de dublare**. Trecerea de la o celulă canceroasă la un grup de celule de aproximativ o jumătate de inch (1,27 cm) în diametru durează cam 8-10 ani, dacă boala de cancer are un timp de dublare mediu. La o mărime de jumătate de inch (1,27 cm), tumoarea canceroasă poate fi descoperită prin examinare fizică. Mamogramele pot descoperi tumori cu un diametru de $\frac{1}{4}$ de inch. (O tumoare cu diametrul de jumătate de inch (1,27 cm) este de 8 ori mai mare decât una cu diametrul de $\frac{1}{4}$ de inch, ca volum sau ca număr de celule). Tumorile mai mici sunt în general mai diferențiate și mai puțin probabil a se dezvolta în metastază și noduli limfatici și, deci, sunt mai vindecabile decât tumorile mari. Iată de ce, detectarea lor la timp, prin mamografie, duce la o supraviețuire crescută.

Timpul de dublare este motivul pentru care, după ce ești expus la un factor de risc, poate dura 8-10 ani, înainte ca boala să fie detectată, chiar dacă expunerea a cauzat dezvoltarea ei. Uneori, expunerea prelungită la **estrogen**, cum ar fi expunerea la terapia cu estrogen la femeile aflate în perioada post-menopauză, poate

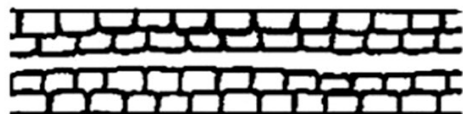
cauza o creștere foarte rapidă a celulelor canceroase, ce pot fi deja prezente în stare latentă. În unele cazuri, cancerul poate deveni clinic detectabil în câteva luni (vezi Capitolul 11).

Schimbări în canalul lactifer, stimulate de estrogen (Schimbări proliferative ale sânului)

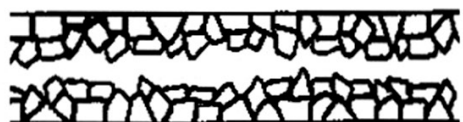
Canal lactifer normal
 (un strat de celule)



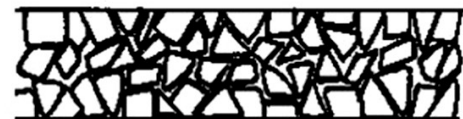
Proliferarea celulelor canalului
 lactifer (hiperplazie)



Canal lactifer cu celule anormale
 (hiperplazie atipică)



Canal lactifer cu celule canceroase
 (Carcinoma in situ)



O expunere prelungită și crescută la estrogen, de asemenea, poate cauza celulele sânului tău să progreseze de la **hiperplazie**, la **hiperplazie atipică**, apoi la cancer.

Hiperplazia înseamnă creșterea exagerată a celulelor într-un canal lactifer. De exemplu, în straturi multiple, în loc de un singur strat. (Vezi diagrama)

Boala celulelor proliferative descoperită prin biopsie arată o expunere la nivele crescute de estrogen. Un risc crescut de cancer mamar este descoperit la femeile cu această boală.

Estrogenul acționând ca un carcinogen

Anumiți metaboliți (sau produse derivate) ai estrogenului pot periclita în mod direct ADN-ul. De exemplu, un metabolit, 4-hidroxi-catecol estrogen chinon, periclitează direct ADN-ul. Femeile cu cancer mamar au nivele mai înalte ale acestui metabolit față de femeile fără cancer mamar.

Factori care afectează expunerea la estrogen

În timpul fiecărui ciclu menstrual lunar, o femeie este expusă la o creștere a nivelelor de estrogen,

în special chiar înainte ca un ovul să fie produs de ovare (ovulație). În timpul sarcinii, femeile au o expunere prelungită la nivele crescute de estrogen. Dacă o femeie naște înainte de 32 de săptămâni de gestație sau are un avort provocat, ea va avea un risc crescut de a face cancer mamar din cauza expunerii crescute la estrogen, fără efectul protector al **diferențierii** lobulilor mamari. Sâni săi sunt lăsați cu mai multe locuri vulnerabile, unde poate începe boala (vezi ilustrația din capitolul 5).

Atât instalarea devreme a ciclului menstrual (menarha), cât și o menopauză târzie **cresc** riscul cancerului mamar, prin expunerea crescută la estrogen, în timpul ciclurilor menstruale. În mod similar, o vârstă mai târzie a menarhei și o vârstă mai devreme a menopauzei **descresc** riscul cancerului mamar. Pilulele de control al nașterii, contraceptivele injectabile, inelele vaginale și plasturiile contraceptive, precum și terapia de substituție hormonală **cresc** riscul de cancer mamar prin expunerea crescută la estrogen. Cu cât consumi mai multe băuturi alcoolice, cu atât ficatul devine mai incapabil de a elimina (metaboliza) estrogenul din organismul tău. De aceea, și consumul

constant de alcool **crește** riscul cancerului mamar, acesta fiind direct proporțional cu cantitatea de alcool consumată. DES, un estrogen sintetic puternic, administrat mamelor pentru a preveni pierderile de sarcină, a crescut riscul cancerului mamar la mame și la fiicele lor. Clomid, un medicament asociat chimic cu DES, este utilizat în mod obișnuit ca medicament de fertilitate.

După menopauză, obezitatea **crește** riscul cancerului mamar, prin creșterea nivelului de estrogen. Aceasta deoarece țesutul gras produce și el o cantitate mică de estrogen. Cu cât mai multă grăsime ai, cu atât mai mare este nivelul de estrogen.

Înainte de menopauză, totuși, obezitatea cauzează schimbări hormonale, ceea ce **descresțe** producția de estrogen în ovare și chiar poate duce la infertilitate. Prin urmare, obezitatea înainte de menopauză nu crește riscul cancerului mamar.

Femeile, uneori, se supun îndepărtării chirurgicale a ovarelor înainte de menopauză, din cau-

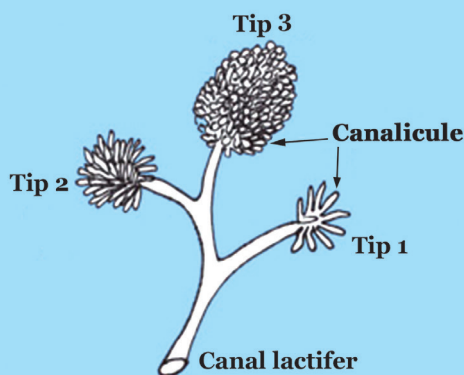
za diferitor boli. Această operație poate conduce la un risc scăzut de cancer mamar, dacă femeii nu i se administrează terapia cu substituție hormonală, deoarece se va expune mai puțin estrogenului în timpul vieții.

Rezumat

Pe scurt, femeile pot avea un risc crescut de cancer mamar, când sunt expuse unor nivele mai mari de estrogen. Acest lucru se poate produce printr-un număr crescut de cicluri menstruale sau prin modele specifice de metabolism al estrogenului, ce permit formarea unor nivele crescute de estrogen sau a mai multor estrogeni puternici. Expunerea mai mare la estrogen poate fi indusă, de asemenea, artificial, cu medicamente hormonale sub formă de pilule contraceptive hormonale, contraceptive hormonale injectabile, inele vaginale, sterilet (DIU) și plasturi contraceptivi și terapia de substituție hormonală. Îndepărtarea chirurgicală a ovarelor la femei înainte de menopauză scade expunerea la estrogen, scăzându-i și riscurile.

Un alt aspect al dezvoltării sânelui, care afectează riscul cancerului mamar este maturizarea lobulilor mamarului din lobuli de Tip 1 în lobuli de Tip 4. Sâniile sunt formați din unități de țesut mamar numite lobuli. Aceștia ce sunt înconjurați de țesut de susținere, format din grăsime și stromă (țesut conjunctiv). Un lobul este compus dintr-un canal lactifer, cu canalicule înconjurătoare, care sunt glandele ce produc lapte. Lobulii, la rândul lor, sunt compuși din celule individuale mamare.

Schema lobulilor mamari



Când ne naștem, avem o cantitate mică de țesut mamar – lobulii de Tip 1, care sunt foarte puțin dez-

voltați și sunt cunoscuți ca Unități lobulare ductale terminale (ULDT). Cancerele ductale, care reprezintă 85% din toate cazurile de cancer mamar, se știe că apar în lobulii de Tip 1. Țesutul mamar al unui bebeluș poate fi stimulat de hormonii mamei, prezenți la copil la naștere. Acest lucru poate cauza o secreție de lapte, la nivelul sânelui bebelușului, cunoscut sub denumirea de „laptele vrăjitoarei”, aproape imediat după naștere. La pubertate, ca reacție la creșterile ciclice de estrogen și progesteron, sâniile încep să se dezvolte mai mult și unii lobuli de Tip 1 devin lobuli de Tip 2, care au mai multe canalicule pe unitate lobulară. Lobulii de Tip 2 reprezintă locul unde se formează cam 15% din toate tipurile de cancer mamar. La sfârșitul pubertății, cam 75% din țesutul mamar îl formează lobulii de Tip 1 și 25% îl reprezintă lobulii de Tip 2.

Lobulii de Tip 4, maturați complet și rezistenți la cancer nu se formează decât la sfârșitul sarcinii, când sâniile se află sub influența feromonilor de tip hCG și hPL, eliminați de făt și de placentă în uter.

Lobulii de Tip 4 conțin colostru, primul lapte. Pe la mijlocul celui de-al doilea trimestru de sarcină, cam 70% din țesutul mamar îl reprezintă lobulii de Tip 4, iar la 40 de săptămâni (sarcina la termen), 85% sunt lobuli de Tip 4 și rezistenți la cancer. După înțărcat, lobulii de Tip 4 regresează în lobuli de Tip 3, însă rămân rezistenți la cancer, datorită schimbărilor genetice permanente, care i-a făcut rezistenți la cancer. Fiecare sarcină ulterioară,

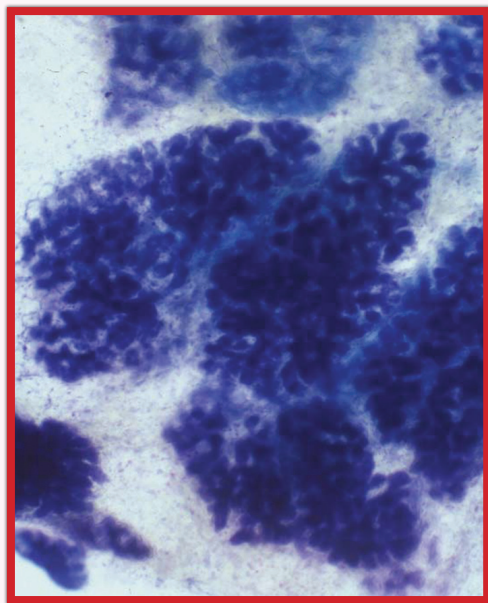
după prima sarcină, maturizează și mai mult țesutul mamar, rezultând în descreșterea ulterioară a riscului de cancer mamar cu 10%.

Nu numai că acești lobuli arată diferit din punct de vedere anatomic, dar ei cresc diferit. De exemplu, lobulii de Tip 1 și de Tip 2, își copiază ADN-ul mai repede decât lobulii de Tip 3. Cu cât ADN-ul este copiat mai rapid, cu atât este mai mare riscul mutațiilor sau al formării celulelor canceroase.

Fotomicrograme reale ale lobulilor mamari umani



Lobuli de Tip 1



Lobuli de Tip 3

Principiul riscului cancerului mamar legat de maturitatea lobulilor poate explica alte riscuri bine documentate ale cancerului mamar.

Dacă o femeie nu duce sarcina la termen (adică este fără copii sau **nulipară**), ea are un risc **crescut** de a dezvolta cancer mamar, deoarece n-a avut niciodată lobuli de Tip 4. Dacă are copii mai târziu în viață (după vârsta de 30 de ani), de asemenea, are un risc crescut, deoarece majoritatea perioadei ei menstruale, **estrogenul** a stimulat dezvoltarea lobulilor mamari de Tip 1 și de Tip 2. Dacă femeia are copii în perioada adolescenței, ea are un risc **scăzut** de a dezvolta cancer mamar, deoarece țesutul sânului ei se maturizează foarte devreme în viața sa reproductivă, devenind lobuli de Tip 4.

Dacă o femeie alăptează, ea are adesea **cicluri anovulatorii** (când eliminarea de estrogen este foarte scăzută) sau nu are cicluri deloc. Ea are un risc **scăzut** grație a doi factori: o expunere mai mică la estrogen și maturarea țesutului în lobuli mamari de Tip 4. Riscul descrește proporțional cu durata alăptării.

Factorii de risc ai expunerii la estrogen și imaturitatea sânului

pot acționa, de asemenea, în mod concertat, unul cu celălalt. Dacă o adolescentă nu a avut o sarcină la termen (este **nulipară**) și ia pilule contraceptive, riscul ei de cancer mamar este mult mai mare decât al unei femei care a născut câțiva copii și care ia apoi pilule contraceptive. Unei femei, care rămâne însărcinată, îi crește nivelul de estrogen cu 2 000 %, până la sfârșitul primului trimestru. Dacă sarcina este dusă la termen, ea va avea un risc scăzut al cancerului mamar, prin faptul că sânii săi ating maturitatea deplină. Dacă sarcina se sfârșește înainte de 32 de săptămâni, prin naștere foarte prematură sau **avort indus/provocat**, ea va avea un risc crescut, deoarece nu va beneficia de maturarea completă a sânului, ci în loc de asta, va rămâne cu mai multe locuri vulnerabile la cancer. **Avorturile spontane (pierderile de sarcină)** din primul trimestru nu cresc riscul cancerului mamar, deoarece ele sunt asociate cu nivele scăzute de estrogen.

Fumatul înaintea unei sarcini la termen poate **crește** substanțial riscul unei adolescente de a face cancer mamar, deoarece lobulii sânului sunt imaturi și se dezvoltă rapid.

6

Vârsta și perioada expunerii la carcinogeni și riscul de cancer mamar

Vârsta la care o femeie este expusă la **carcinogeni** sau la **agenți promotori de cancer**, de asemenea, afectează în mare măsură riscul formării de celule canceroase. Când celulele cresc rapid și copiază rapid ADN-ul, așa cum se comportă celulele mamare în timpul pubertății, cu atât mai probabilă este formarea cancerelor. De exemplu, când adolescentele iau pilule înainte unei sarcini duse la termen, riscul lor este substanțial crescut, comparativ cu riscul femeilor de 20 de ani, sânul cărora nu mai crește.

Perioada de expunere face ca riscul formării cancerului să varieze. Studii arată că risul cancerului mamar la o femeie este mai mare cu cât este mai lungă perioada în care o femeie ia pilule contraceptive. De exemplu, femeile, care iau pilule timp de doi ani, ar putea avea o creștere mică a riscului de cancer mamar. Dar dacă iau pilule timp de peste 4 ani, riscul este semnificativ mai mare.

Cu cât mai îndelungată este expunerea dvs. la nivele crescute de estrogen, cu atât mai crescut va

fi riscul. Dacă vi se administrează terapia de substituție hormonală timp de 1-2 ani ar putea să nu crească riscul cancerului mamar semnificativ. Dar dacă această terapie este administrată timp de mai mulți ani, în special dacă femeia nu a avut o sarcină dusă la termen și a luat pilule contraceptive mare parte din viața ei, ea va avea un risc semnificativ **crescut** de cancer mamar.

Femeile care sunt expuse carcinogenilor cunoscuți, precum benzopirenei din fumul de țigară sau **estrogenii** din pilulele de control al nașterii (contraceptive), au o probabilitate mai mare de a dezvolta cancer, dacă țesutul sânilor lor nu s-a maturat, n-a trecut de la **lobuli** de Tip 1 și 2, la lobuli maturi de Tip 4. Când lobulii de Tip 4 regresează, după înțărcat, ei devin lobuli de Tip 3, rezistenți la cancer, **maturizare** ce apare în mod substanțial după 32 de săptămâni, în timpul sarcinii la termen. Lobulii de Tip 1 și 2 își reproduc ADN-ul mai rapid și se multiplică prin diviziunea celulelor lor, față de lobulii de Tip 3 maturizați. Cu cât mai

rapid se divid celulele și cu cât mai repede își reproduc ADN-ul, cu atât mai mare este riscul formării unei mutații sau a celulelor canceroase.

Există un timp critic în viața femeilor între **menarhă** (prima menstră) și prima sarcină dusă la termen, când sunt cel mai vulne-

rabile la carcinogeni. Perioada se numește **fereastră vulnerabilă**. Aceasta deoarece femeia are un procentaj mai mare de lobuli mamar nematurați. Cu cât e mai scurtă această perioadă, cu atât e mai mic riscul; cu cât e mai lungă această perioadă, cu atât e mai mare riscul.



Istoricul reproductiv și riscul cancerului mamar

În timpul unei sarcini normale, nivelul de **estrogen** crește cu 2 000 %, până la sfârșitul trimestrului 1. În prima jumătate a sarcinii, sânii se dublează în volum, prin producerea mai multor lobuli de Tip 1 și 2, locuri cunoscute, unde apar cancerule ductale și lobulare. În timpul celeilalte jumătăți de sarcină, sânii sunt pe deplin maturați în lobuli de Tip 4, astfel încât, până la 32 săptămâni, o cantitate suficientă de țesut mamar este maturat, deci, riscul mamei de a face cancer mamar va continua să scadă până la 40 săptămâni, sarcina dusă la termen. Dacă o sarcină se termină mai devreme, între 32 și 37 de săptămâni, ea realizează aproximativ 90% din reducerea riscului, asigurat printr-o sarcină de 40 săptămâni. În timpul fazei de creștere a sarcinii, sânul devine dureros și gingaș.

Uneori, o femeie pierde copilul în timpul primului trimestru. Aceste pierderi de sarcină (avorturi spontane) **nu cresc riscul de cancer mamar**, deoarece ele sunt asociate cu un nivel scăzut de estrogen, ce nu produce creșterea sânelui. Aproximativ 23% din toate concepțiile se sfârșesc prin avorturi spontane și aproximativ 90% din avorturile spontane apar în primul trimestru de sarcină. De multe ori, femeile care au avut un avort spontan, vor spune că nu s-au simțit deloc gravide, deoarece sânii lor nu s-au schimbat și nu au avut greață din cauza nivelului crescut de estrogen. Cu toate acestea, avorturile spontane din trimestrul al doilea de sarcină pot crește riscul.

Un avort spontan în primul trimestru reprezintă o situație diferită

de avortul provocat al unei sarcini normale, ca efect asupra sânilor femeii. Cu cât mai mult timp o femeie este însărcinată înainte de **un avort provocat**, cu atât mai mare este riscul cancerului mamar. Aceasta din cauză că nivelele crescute de estrogen din trimestrele 2 și 3 generează creșterea lobulilor sânilor de Tip 1 și Tip 2. Când sarcina este avortată **înainte ca majoritatea** lobulilor mamari să atingă o maturitate deplină în jurul a 32 de săptămâni, femeia rămâne cu mai multe locuri vulnerabile, unde se poate dezvolta cancerul, decât atunci când nu era însărcinată. Prin urmare, are un risc crescut. Sânul ei nu se maturizează în lobuli de Tip 4, care s-ar fi dezvoltat în al treilea trimestru de sarcină și i-ar fi scăzut riscul. Acest risc este în special crescut la adolescentele care au făcut un avort la sfârșitul primului sau la sfârșitul celui de-al doilea trimestru de sarcină, și la femeile care nu au născut niciodată, deoarece sânul lor nu se maturizează niciodată. Femeile, care au avut un **avort provocat** sau o naștere prematură, pot, deci, să-și reducă riscul substanțial, prin ducerea unei următoare sarcini până la cel puțin 32 de săptămâni, în special când sunt tinere. Nașterile premature înainte de 32 de săptămâni se știe că dublează riscul de cancer ma-

mar, din nou, deoarece, în urma lor, femeia rămâne cu mai multe locuri vulnerabile la dezvoltarea cancerului.

Avortul provocat – în special la adolescente – de asemenea crește riscul nașterilor foarte premature în sarcinile ulterioare. Acesta **crește** în continuare riscul cancerului mamar, precum și riscul paraliziei cerebrale la copilul născut prematur. Un studiu major arăta că o adolescentă cu un istoric familial de cancer mamar avea un risc relativ infinit, deoarece toate cele 12 femei din cadrul studiului au dezvoltat cancer mamar până la vârsta de 45 de ani. Acest lucru, totuși, **nu** înseamnă că fiecare adolescentă, care a făcut un avort și are un istoric familial de cancer mamar va face cancer mamar până la vârsta de 45 de ani. Totuși, studiul arată un risc crescut.



O femeie poate deveni gravidă, după ce s-a format o celulă canceroasă în țesutul ei mamar, o celulă ce se poate afla în stare latentă timp de mai mulți ani. La începutul sarcinii, chiar înainte ca embrionul să se fi implantat în uter, nivelul de estrogen crește și acest lucru poate stimula dezvoltarea celulei canceroase din stare latentă într-un cancer detectabil. Acest lucru este responsabil de o creștere ușoară, **temporară**, a riscului de cancer mamar la femeile de peste 25 de ani, în perioada de lăuzie.

Însă, uneori, cancerul latent poate deveni un cancer detectabil în timp ce femeia mai este încă însărcinată, stare cunoscută sub denumirea de cancer mamar gestațional. Adesea medicii recomandă „avortul terapeutic”, așa încât, prin terminarea sarcinii cât mai repede posibil, să i se poată administra cea mai agresivă terapie împotriva cancerului, pentru a maximiza femeii șansele de supraviețuire. Totuși, date clinice strânse pe parcursul a zeci de ani au demonstrat că este

adevărată situația inversă. Adică, șansele de supraviețuire ale unei femei sunt optimizate dacă duce sarcina la termen. Doze puternice de chemoterapie pot fi administrate, fără a pune în pericol copilul, după primul trimestru de sarcină. Chiar în cazul în care o femeie aflată în perioada de pre-menopauză a fost tratată anterior de cancer mamar, o sarcină dusă la termen îi scade riscul de recurență a cancerului.

Uneori, o femeie însărcinată află că bebelușul pe care îl poartă are probleme de dezvoltare care nu-i vor permite să supraviețuiască mult după naștere și atunci îi este recomandat avortul sau provocarea prematură a travaliului. Cu toate acestea, ducerea acelei sarcini la termen va descrește riscul viitor al mamei pentru cancer mamar, iar avortul îl va crește. Există programe de hospice perinatal, organizații specializate în servicii de adopție a copiilor cu asemenea dizabilități ca Sindromul Down și organizații care sprijină familii cu asemenea copii.

9

Radiația și riscul cancerului mamar

Se cunoaște că dozele mari de radiații **cresc** riscul cancerului mamar. Expunerea la radiație de la bomba atomică din Hiroshima a provocat o incidență **crescută** a cancerului mamar, în special la femeile adolescente expuse la radiații, când celulele mamare erau imature. Expunerea repetată la razele X pentru tratamentul tuberculozei, mastite post-partum, acnee pectorală monitorizarea tratamentului pentru scolioză **cresc** riscul cancerului mamar. Tratamentul pieptului cu ra-

diație, tratament de salvare a vieții, la o femeie tânără cu boala Hodkin, **crește** riscul cancerului mamar.

Cantitatea de radiație necesară provocării cancerului mamar este de 100 până la 450 rad (un rad este unitatea de măsură a dozajului de radiație). Din fericire, cu mamografia de astăzi, sânii sunt expuși la o radiație de doar 0,25 rad. Prin urmare, se estimează că o femeie ar avea nevoie de 400 de mamograme ca să-și **crească** riscul de cancer mamar, în general.

10

Genetica și riscul cancerului mamar

Doar 5-10% din toate cazurile de cancer mamar se pare că apar cu adevărat pe fond genetic și sunt provocate de o genă a cancerului mamar. De exemplu, genele **BRCA 1** sau **2** trec de la părinte la copil. De obicei, aceste gene cauzează cancer de sân, înainte de **menopauză**, la mame și fiice, dar și la bărbați. În SUA există aproape 1.200 de cazuri de cancer mamar la bărbați anual.

Este, de asemenea, posibil să ai un istoric familial de cancer mamar, fără să moștenești aceste

gene defecte. Oricum, alte caracteristici moștenite, cum ar fi cât de devreme se instalează **menarha** sau modul cum procesează ficatul **estrogenul**, vă pot expune mai mult riscului.

Existența oricărui tip de istoric familial poate crește efectul altor factori de risc cunoscuți. De exemplu, dacă ai o **boală mamară proliferativă** benignă, ai un risc crescut. Dacă ai, de asemenea, un istoric familial de cancer mamar, riscul este chiar mai mare

Pilulele contraceptive hormonale, terapia de substituție hormonală și riscul cancerului mamar

Două moduri foarte frecvente la care femeile sunt expuse la terapia hormonală le reprezintă medicamentele hormonale și terapia de substituție hormonală de după **menopauză**.

În prezent, este bine știut faptul că medicamentele pentru controlul nașterii (contraceptivele steroide) cresc riscul cancerului mamar, în special, dacă sunt luate înainte de prima sarcină dusă la termen, când celulele mamare încă nu sunt mature. Pilulele de control al nașterii sunt folosite în mod obișnuit de către tinere. Într-un studiu, femeile care au luat pilula, înainte de a împlini 20 de ani, aveau un risc crescut de 10 ori mai mare de a face cancer mamar. Cu cât mai mult timp este folosită pilula, cu atât mai mare este riscul. Contraceptivele hormonale cresc riscul fie că sunt orale (pilula), injectabile (Depo-Provera), implanturi, plasturi aplicați la nivelul pielii, intravaginale, cu ajutorul unui inel (Nuva Ring) sau printr-un dispozitiv intrauterin

(DIU). Chiar și „dozele scăzute” de estrogen din pilule sau „pilula de-a doua zi” (numită „Plan B”, în SUA) conțin o doză foarte mare a aceluiaș steroid progestativ sintetic, ca și în contraceptivele orale obișnuite. Deși contraceptivele „doar cu progestin” (de exemplu, Depo-Provera) sunt asociate cu un risc mare de cancer mamar, „contraceptivele de urgență” sunt destinate doar cazurilor de urgență. Nu pare probabil că o utilizare ocazională să rezulte în vreo creștere semnificativă a riscului cancerului mamar. Chiar dacă aceste pilule pot acționa prin inducerea avorturilor foarte devreme, estrogenul nu ajunge la nivele foarte mari, decât după a doua săptămână de sarcină. Prin urmare, avorturile provocate de „contraceptivele de urgență” s-ar putea să nu crească semnificativ riscul cancerului mamar.

Efectul terapiei de substituție hormonală asupra riscului cancerului mamar depinde de tipul de formulare. Vă amintiți (Capitolul 4) că efectul estrogenului ca

mitogen depinde de prezența **progesteronului**. După menopauză, când ovarele încetează să mai elimine estrogen și progesteron, dacă o femeie ia medicamente „doar cu estrogen” (de obicei un amestec de estrogeni derivați natural), absența progesteronului din ovarele sale înseamnă că ea are șanse puține sau deloc de creștere a riscului de cancer mamar. Totuși, doar estrogenul acționează ca un factor mitogen în uter și crește riscul cancerului uterin, de aceea această terapie este prescrisă doar femeilor care au avut histerectomie. Când uterul mai este prezent, majoritatea medicilor prescriu combinații de medicamente de substituție hormonală (de exemplu, Prem-pro), care conține, de asemenea, progestin sintetic. Terapia de substituție hormonală în combinație scade riscul cancerului uterin, însă crește riscul cancerului mamar, precum contraceptivele hormonale. Este important de știut faptul că efectele estrogenului ce acționează ca un factor mitogen își fac apariția mult mai devreme în rândul femeilor în vârstă, care pot avea anomalii nedetectabile precanceroase la sâni. Utilizarea medicamentelor de substituție hormonală poate stimula aseme-

nea celule anormale să se dezvolte într-un cancer aparent clinic în doar câteva luni. Acest lucru a fost demonstrat recent la scară mare, după scăderea substanțială, în 2003-2004, a incidenței cancerului mamar în rândul femeilor americane, aflate în perioada de premenopauză, urmare a unui declin abrupt, în 2002-2003, în utilizarea medicamentelor de substituție hormonală combinate. Astfel de efecte dramatice chiar și ale estrogenilor naturali din terapia de substituție hormonală amintesc de constatările anterioare ale efectului de creștere a riscului din estrogenul sintetic puternic DES. S-a constatat că DES crește riscul cancerului de sân la femeile ale caror mame au luat medicamente în timpul sarcinii, la fel și pe cel al mamelor înseși.

Ca și alte medicații pentru pacienți, hormonii și medicamentele cu estrogen, utilizate în mod judicios și pe perioade scurte, pot fi benefice. Odată cu utilizarea pe termen lung, ele pot crește în mod semnificativ riscul de cancer mamar. Există alternative eficiente la utilizarea acestor medicamente, medicamente care nu cresc riscul cancerului mamar. Ele sunt prezentate în Capitolul 14.

12

Alăptatul și riscul cancerului mamar

Alăptatul **descrește** riscul cancerului mamar, deoarece duce la cicluri menstruale, fără o creștere a estrogenului, înainte de ovulație și chiar la lipsa ciclurilor menstruale. Prin urmare, o femeie este expusă la mai puțin estrogen și astfel riscul ei de a face cancer

mamar **descrește**. Alăptatul păstrează țesutul mamar maturat în **lobuli** de Tip 4, care **descresc** riscul cancerului. Alimentarea la sân este cunoscută că ar descrește riscul cancerului mamar proporțional cu durata totală a alăptării tuturor sugarilor.

13

Metabolismul și riscul cancerului mamar

Metabolismul se referă la modul în care organismul modifică și procesează hormonii și alte substanțe chimice. Acest proces implică, de asemenea, eliminarea acestor substanțe chimice din organism. Mare parte din estrogenul activ eliminat de ovare este transformat de ficat în formă inactivă, ceea ce nu face ca celulele sânului să se dividă (**mitoză**). Dar un anumit estrogen este transformat într-un estrogen cu acțiune de lungă durată, care continuă să stimuleze celulele mamare să se divizeze. Organismul anumitor femei produce nivele mai ridicate de estrogen cu această acțiune de lungă durată, și au, prin urmare, un risc mai mare de cancer mamar.

Cu toate acestea, unele alimente pe care le mâncăm pot afecta metabolismul estrogenului. De exemplu, indol-3-carbinol, o substanță care se găsește în legumele crucifere, este transformată, în stomac, în **DIM (diindolilmetan)**. Acest lucru determină o mai mare producție a metabolitului inactiv de estrogen, reducând riscul cancerului de sân.

Prin inhibarea funcției hepatice, alcoolul scade capacitatea organismului de a schimba estrogenul în formă inactivă și, prin urmare, crește riscul.

Femeile au un risc crescut de cancer mamar atunci când organismul lor creează mai mult metabolit activ de estrogen.

Modul în care trăim și alegerile pe care le facem în ceea ce privește ceea ce consumăm, obiceiurile noastre, modul cum ne controlăm fertilitatea și decidem dacă și când să avem copii, cât timp facem mișcare fizică și chiar cât timp petrecem prin școli și universități și alegerea noastră în ceea ce privește cariera, toate acestea influențează riscul cancerului mamar.

Alimentația

Regimurile de alimentație bogate în fitoestrogeni, dacă sunt adoptate în timpul adolescenței, pot scădea riscul cancerului mamar. Fitoestrogenii sunt estrogenii din plante, care pot bloca **receptorii de estrogen**. Acești fitoestrogeni nu stimulează celulele mamare să prolifereze atât de mult cum o fac **estrogenii** organismului nostru. Adolescenții care consumă produse din soia au rate mai mici ale cancerului mamar. Fitoestrogenii, însă, se găsesc în multe legume.

Indol-3-carbinol se găsește în legumele crucifere, cum ar fi conopida și brocoli. Această substanță chi-

mică este transformată de stomac în **DIM**, ceea ce face ca estrogenul să fie metabolizat într-un estrogen inactiv, ce nu stimulează țesutul mamar să prolifereze și, prin urmare, reduce riscul de cancer mamar. DIM este, de asemenea, disponibil pe larg sub formă de pilule, ca supliment nutritiv.

Țările care au diete bogate în acizi grași omega-3, cum ar fi acizi ce se găsesc în peștele de mare adâncime, au populații care dezvoltă cancer mamar la vârste mai înaintate, față de țările cu regimuri de alimentație cu conținut scăzut în aceste grăsimi. S-a descoperit că uleiul de măsline scade riscul cancerului mamar la femeile în perioada de post-menopauză. Uleiul de rapiță, de semințe de in și de nucă sunt de asemenea bogate în acizi grași omega-3.

O dietă prea bogată în calorii, ce duce la obezitate, crește riscul cancerului mamar. Obezitatea după perioada de menopauză crește riscul cancerului mamar deoarece sistemul enzimatic, numit aromatază, din celulele grase, provoacă producerea unei cantități crescute de estrogen. Copiii obezi au ciclurile menstruale la

o vârstă fragedă, fapt ce le crește, de asemenea, riscul cancerului mamar.

Consumul de alcool, sub orice formă, bere, vin sau spirtoase, cresc riscul cancerului mamar prin efectul alcoolului asupra ficatului. Ficatul metabolizează estrogenul și îl poate schimba într-o formă inactivă. Un ficat afectat de consumul de alcool permite acumularea de nivele mai mari de estrogen, stimulând astfel sânul. De exemplu, bărbații alcoolici dezvoltă creșterea intensă a țesutului mamar, care se numește ginecomastie, din cauza nivelelor crescute de estrogen.

Stilul de viață

Studii recente sugerează că fumatul înainte de a avea copii – în special în rândul adolescentelor – **crește** de asemenea substanțial riscul cancerului mamar premenopauzal. Benzopirenei din fumul de țigară acționează ca niște **carcinogeni** direcți asupra celulelor care formează învelișul canaliculelor lactifere.

Mișcarea și exercițiul fizic sunt de asemenea importante în **reducerea** riscului cancerului mamar. În general, mișcarea moderată poate **reduce** riscul cancerului mamar cu 30%. Exercițiile poate preveni, de asemenea, obezitatea, care **crește** riscul cancerului mamar. Exercițiile

și mișcarea pot duce la cicluri menstruale **anovulatorii**, și, deci, la cicluri menstruale cu nivele scăzute de estrogen, astfel **scăzând** riscul acestei boli.

Metoda prin care o femeie alege să-și controleze fertilitatea, de asemenea, afectează foarte mult riscul ei de cancer mamar. În timp ce medicamentele steroide (hormonale) sintetice sub formă de pilule de control al nașterii, plasturi, inele vaginale, sterilete (DIU) sau progestin injectabil pot crește riscul cancerului mamar până la 1 000%, potrivit unui studiu, **planificarea familială naturală** nu va cauza nici o creștere a riscului cancerului mamar. Prin planificarea familială naturală, femeile învață să-și determine cu o mare probabilitate zilele lor fertile, prin recunoașterea schimbărilor propriului organism din timpul zilelor fertile și infertile ale ciclului lor menstrual. Studiile au arătat rate eficiente ale acestei metode, similare celor ale „pilulei”, fără costuri și efecte colaterale. Planificarea Familială Naturală nu este „metoda ritmului” și poate fi utilizată eficient de către femei, în ciclurile regulate și neregulate. Există câteva metode de planificare familială naturală folosite pe larg, inclusiv Metoda Ovulatorie Billings și NaProTechnology, bazată pe modelul Creigh-

ton. Aceste metode sunt folosite de femei pentru a depăși infertilitatea, evitând, astfel, utilizarea unor medicamente sintetice de fertilitate, cum ar fi Clomidul.

Vârsta la care femeia alege să aibă copii determină de asemenea riscul cancerului mamar. Comparativ cu femeile care nasc la vârsta de 30 de ani, o femeie care naște la termen, la 20 de ani, are doar o treime din riscul cancerului mamar. Născând copii la o vârstă reproductivă mică, femeile își pot reduce substanțial riscul cancerului mamar. Femeile, de asemenea, pot evita riscul infertilității, instalate din cauza vârstei avansate, făcând copii când sunt tinere. Evitând infertilitatea, femeile evită expunerea la medicamentele hormonale de fertilitate. Alegând terminarea unei sarcini, printr-un **avort provocat**, în special a primei sarcini, ca adolescente, femeile își cresc semnificativ riscul cancerului mamar.

Alimentarea la sân a copiilor va scădea, de asemenea, riscul cancerului mamar. Alăptarea maturează pe deplin sânul femeii și adesea duce la cicluri menstruale **anovulatorii** sau la lipsa acestora.

Statutul socio-economic înalt și nivelul ridicat de educație sunt de asemenea asociate, în prezent, cu ris-

curi mai mari de cancer mamar. Femeile care au un standard înalt economic, de obicei, au copii mai târziu în viața lor reproductivă sau rămân fără copii, care sunt riscuri bine stabilite ale cancerului mamar. Femeile care ating nivele înalte de educație, prin studii universitare, postuniversitare, de asemenea, tind să întârzie nașterea de copii sau rămân fără copii. Ele reușesc acest lucru, de obicei, prin medicamente hormonale de control al nașterii (steroizii contraceptivi din pilule, plasturi sau contraceptive injectabile). În 1975, doar 10% din femeile americane cu vârste cuprinse între 40 și 45 de ani nu aveau copii, în prezent, procentajul este de 18%, potrivit recensământului din 2000 din SUA.

Alegeri informate de îngrijire a sănătății

Nu se iau hormoni pentru stări care nu sunt neapărat anormale, cum ar fi ciclurile menstruale neregulate la adolescente. De fapt, adolescentele care au cicluri menstruale neregulate timp de cinci ani de la **menarhă**, au un risc **scăzut** de cancer mamar, comparativ cu cele care au cicluri menstruale regulate, după menarhă.

Nu luați hormoni pentru tratamentul bolilor pentru care alte trata-

mente nehormonale sunt la fel de eficiente. Actonel, Fosamax, suplimentele de calciu, exercițiile și mișcarea pot reduce osteoporoza, fără să fie nevoie de estrogen. **DHEA (dehidroepiandrosteron)**, o substanță intermediară metabolică normală, produsă de glanda suprarenală, dar care se degradează cu vârsta, este pe larg disponibilă ca supliment nutritiv. DHEA nu este un hormon în sine, dar poate fi transformat în hormoni activi de anumite țesuturi. De exemplu, aceasta poate fi transformată în estrogen de către oase și învelișul va-

ginal, însă nu și de învelișul uterin. Astfel, ea nu crește riscul cancerului uterin, dar poate preveni sau inversa pierderile osoase și alte simptome de menopauză. (DHEA nu poate fi transformat în testosteron de țesutul muscular și nu provoacă creșterea masei musculare). Acneea poate fi tratată cu antibiotice. Există metode eficiente de control al nașterii (ca planificarea familială naturală), care nu se bazează pe hormoni. Crampele menstruale pot fi tratate cu medicamente antiinflamatorii non-steroidale, cum ar fi ibuprofenul.

15

Factorii care cresc și descresc riscul cancerului mamar

Factorii care **CRESC** riscul cancerului mamar

Factor	Mecanism
Alcoolul	Crește expunerea la estrogen prin deteriorarea funcției ficatului
Boala benignă proliferativă a sânelui	Rezultă din expunerea crescută la estrogen
Genele BRCA	Defecte moștenite ale genelor care apără de cancer
Fumatul	Deteriorarea ADN prin benzopiren
Steroizii contraceptivi (din pilule, plasturi, inele vaginale, sterilete sau sub forme injectabile)	Expunere crescută la estrogen
Menarha devreme	Expunere crescută la estrogen
Sexul feminin	Expus la nivele crescute de estrogen

Factorii care **CRESC** riscul cancerului mamar

Factor	Mecanism
Femeile cu standarde socio-economice crescute	Amânarea nașterii de copii
Educația superioară	Amânarea nașterii de copii
Terapia de substituție hormonală	Expunere crescută la estrogen
Creșterea vârstei	Premenopauză: crește expunerea la estrogen Postmenopauză: deteriorarea funcției imune
Avortul provocat	Lasă un număr crescut de lobuli mamari nematurați și crește riscul sarcinilor premature, Crește expunerea la estrogen
Nașterea de copii la vârste avansate (peste 30 de ani)	Crește expunerea la estrogen de Tip 1 și 2, înainte de prima naștere; o fereastră susceptibilă pe o durată mai mare.
Menopauza târzie	Crește expunerea la estrogen
Nuliparitatea (lipsa completă a copiilor)	Nu se produce maturizarea lobulilor mamari
Nașterea prematură, înainte de 32 de săptămâni	Femeia rămâne cu un număr crescut de lobuli mamari nematurați; Crește expunerea la estrogen
Obezitatea postmenopauză	Crește expunerea pe estrogen
Radiația	Distruge ADN-ul
Pierderea de sarcină în al doilea trimestru	Femeia rămâne cu un număr crescut de lobuli mamari imaturi

Factorii care **DESCRESC** riscul cancerului mamar

Factor	Mecanism
Alăptarea	Scade estrogenul prin scăderea numărului de cicluri menstruale și / sau a ovulației
Legume crucifere (de exemplu, broccoli, varza de Bruxelles sau suplimentele DIM)	Indol-3-carbinolul scade expunerea la estrogeni, cauzând transformarea estrogenului într-un metabolit de estrogen inactiv
Menopauza precoce	Reduce expunerea la estrogeni
Exercițiul și mișcarea	Reduce expunerea la estrogeni
Nașterea de copii (în special pornind de la o vârstă tânără)	Scade numărul de lobuli mamari imaturi
Menarha târzie	Reduce expunerea la estrogeni
Acizii grași omega-3 (de exemplu, uleiul de măsline, de semințe de in, de nucă)	Nu se cunoaște
Ovarectomia (îndepărtarea ovarelor) înainte de menopauză	Descrește producerea de estrogen
Izoflavonoizii din soia (fitoestrogenii)	Ar putea bloca receptorii de estrogen

Factori care **NU AU NICI UN EFECT** asupra riscului cancerului mamar

Factor	Mecanism
Grăsimile saturate	Consumul de grăsimi saturate nu este legat de obezitate
Avorturile spontane (pierderile de sarcină) din primul trimestru	Nu există nivele crescute de estrogen ca în sarcinile sănătoase

STRATEGII CE ȚIN DE DIETĂ

Mâncați legume din familia cruciferelor

Legumele crucifere (de exemplu, broccoli, varza de Bruxelles, conopida, măcrișul, gulia, varza) conțin un nivel ridicat de indol-3-carbinol. Acest produs chimic, care este preschimbat în **DIM** în stomac, face ca ficatul să formeze mai mult metabolit inactiv de estrogen, reducând astfel expunerea la estrogeni. DIM poate fi, de asemenea, luat ca supliment nutritiv.

Consumați acizi grași omega-3

Acești acizi grași esențiali se găsesc în uleiul de pește și în multe uleiuri vegetale. Femeile, aflate la menopauză, care mănâncă ulei de măsline zilnic își reduc riscul cancerului mamar cu 25%. Uleiurile vegetale bogate în acizi grași ome-

ga-3 se conțin în plante precum: rapița, semințele de in, nucile și măslinele.

Consumați produse din soia și produse ce conțin fitoestrogeni

Un studiu sugerează că adolescențele care mănâncă produse din soia își pot scădea riscul cancerului mamar mai târziu în viață. Boabele de soia conțin „fitoestrogeni” care descresc activitatea **estrogenului** produs de ovare. Alte vegetale conțin, de asemenea, fitoestrogeni.

Limitați băuturile alcoolice

Cu cât mai mult alcool beți, cu atât mai mare este riscul cancerului mamar. Băuturile alcoolice ocazionale nu cresc riscul; totuși, consumul regulat de alcool îl crește.

STRATEGII ALE STILULUI DE VIAȚĂ

Reduceți-vă expunerea la estrogen

Evitați terapiile cu hormoni steroizi în scop contraceptiv pentru a vă reduce la minimum riscul de cancer mamar. Acestea includ pilulele de control al nașterii, plasturii contraceptivi, hormonii injectabili sau implantabili. Pot fi utilizate metode de control al fertilității care nu cresc riscurile de cancer mamar, de exemplu, **planificarea familială naturală** (PFN).

Evitați terapia de substituție hormonală (TSH) prelungită pentru simptomele de **perimenopauză** (în jurul vârstei de **menopauză**) și simptomele din perioada de post-menopauză, pentru a reduce riscul de cancer mamar. Nu există nici un beneficiu **dovedit** pentru inimă de pe urma terapiei de substituție hormonală. De fapt, există dovezi foarte clare, de dată recentă, că terapia de substituție hormonală crește riscul bolii de inimă, al accidentului vascular cerebral și al demenței. Există disponibile alte medicamente, cum ar fi Fosomax și Actonel, care

pot crește densitatea oaselor în tratament și pot preveni apariția osteoporozei. Suplimentul nutritiv **DHEA** poate crește, de asemenea, densitatea osoasă și poate ameliora alte simptome ale menopauzei.

Nu fumați!

Benzopirenii – cancerigenii cunoscuți din fumul de tutun – deteriorează ADN-ul și **crește** riscul cancerului mamar, al vezicii urinare, de col uterin și al cancerului pulmonar.

Faceți mișcare

Exercițiile fizice făcute 1-3 ore pe săptămână pot reduce riscul de cancer mamar cu 30%. Femeile care se antrenează energic pot pierde ciclul menstrual sau au un ciclu anovulatoriu, și, prin urmare, sunt expuse la estrogen mult mai puțin. Exercițiul fizic poate întârzia, de asemenea, debutul menarhei.

Mențineți-vă o greutate corporală normală

Obezitatea după menopauză crește riscul cancerului mamar, deoarece celulele grase (adipoase) fabrică estrogen. Obezitatea poate cauza instalarea menarhei devreme.

Faceți copii devreme

Nașterea de copii la vârsta de 20 de ani sau ca adolescentă descrește riscul cancerului mamar. Întârzierea nașterii de copii, până după 30 de ani, crește substanțial riscul cancerului mamar.

Alăptați-vă copiii

Se cunoaște că alăptarea descrește riscul cancerului mamar proporțional cu durata totală a alăptării tuturor copiilor.

Nu faceți avorturi provocate

Dacă faceți un **avort indus/provocat**, în special ca adolescentă sau înainte de a avea o sarcină la termen, vă crește riscul. Dacă faceți un avort și luați contraceptive steroide (de exemplu, „pilula”), după aceea, riscul crește și mai mult. Cu toate acestea, nașterile ulterioare și alăptarea reduc riscul. Avorturile provocate, de asemenea, cresc riscul nașterilor premature și foarte premature (înainte de 32 săptămâni) în sarcinile ulterioare. Deoarece majoritatea lobulilor mamari nu sunt maturați până la 32 de săptămâni de gestație, nașterile foarte premature, de asemenea, cresc riscul cancerului mamar, precum cresc și riscul de

paralizie cerebrală la nou-născuți. Există organizații specializate în plasarea copiilor cu Sindrom Down în familii în care acești copii sunt bineveniți, în cazul în care mama nu este capabilă să aibă grijă de un copil cu nevoi speciale.

Evitați nașterile provocate prematur

Uneori, femeile sunt sfătuite să pună capăt sarcinii devreme, atunci când există o anomalie fetală, care nu este compatibilă cu viața copilului, după naștere, prin forțarea prematură a travaliului. Cu toate acestea, prin nașterea la termen a acelui copil, cum ar fi a unui copil anencephalic, mama va câștiga protecție împotriva cancerului mamar. [În SUA] există aziluri perinatale pentru asemenea copii, după naștere.

Faceți alegeri informate de îngrijire a sănătății

Utilizați terapii non-hormonale disponibile pentru tratamentul osteoporozei, acneei sau al ciclurilor dureroase. Utilizați planificarea familială naturală (PFN) pentru controlul nașterilor în loc de pilule, plasturi sau injecții pentru controlul nașterilor.

În concluzie,

Există multe modalități prin care femeile își pot reduce riscul de cancer mamar prin evitarea medicamentelor hormonale inutile și prin schimbarea regimului alimentar și a stilului de viață.

Detectarea cancerului mamar prin mamografie, atunci când este în stadiu incipient, crește supraviețuirea la boală. Tumorile mai mici sunt de obicei mai diferențiate și e mai puțin probabil să se extindă la ganglionii limfatici.

Ciclu menstrual anovulatoriu	Ciclu menstrual care nu produce un ovul, producând astfel nivele mai mici de estrogen în organismul unei femei
Arimidex	Exemplu de medicament care blochează enzima aromataza
Aromataza	Enzimă responsabilă de producerea estrogenului prezent în ovare și, de asemenea, în țesutul gras
Hiperplazia ductală atipică	Creșterea excesivă anormală a celulelor într-un canal lactifer (vezi diagrama de la pagina 7)
Gena BRCA	Genă defectă, moștenită de la un părinte, care crește riscul cancerului mamar
Promotor al cancerului	Factor mitogen, care stimulează celulele canceroase să crească mai repede
Cancerigen sau agent inițiator cancer	Agent care provoacă o celulă normală să se transforme într-o celulă canceroasă
DHEA	Dehidroepiandrosteron, un produs suprarenal inactiv, care scade odată cu vârsta. Acesta poate fi convertit în estrogen, în oase și în învelișul vaginal, și poate fi folosit pentru a trata simptomele menopauzei
Diferențiere	Maturizarea celulelor din celule imature vulnerabile la cancer în celule rezistente la cancer
DIM	Diindolilmetan, un metabolit din indol-3-carbinol (găsit în legumele crucifere), care ajută la inactivarea estrogenului
Estrogen	Principalul tip de hormon sexual feminin steroid responsabil în primul rând de creșterea sânilor
Receptor de estrogen	Un loc din celulă, unde se poate atașa estrogenul, stimulând astfel celula să crească sau să se schimbe
Genă	O porțiune din ADN în nucleul unei celule, care controlează o trăsătură transmisibilă
Hiperplazie	Creștere excesivă a celulelor normale (vezi diagrama de la pagina 7)
Avort provocat/indus	Înteruperea sarcinii chirurgical sau cu medicamente

Lobul	Grup de celule ale țesutului mamar, compus dintr-un canal lactifer și glande care produc lapte
Mamografie	Examen cu raze X al țesuturilor moi ale sânului, utilizat în detectarea cancerului mamar
Maturizarea lobulilor mamari	Transformarea lobulilor de la structuri de celule primitive, imature, prezente la naștere, incapabile de a produce lapte, care sunt cele mai vulnerabile la agenți cancerigeni, în celule avansate, mature, care sunt capabile să producă lapte și sunt cele mai rezistente la agenții cancerigeni
Menarhă	Vârsta la care încep ciclurile menstruale
Menopauză	Vârsta la care ciclurile menstruale s-au oprit pentru 12 luni consecutive, ca urmare a încetării activității ovariene
Metabolism	Mecanism prin care organismul modifică, procesează și elimină hormoni și alte substanțe chimice; de exemplu, le transformă în metaboliți
Pierdere de sarcină	Pierdere spontană, naturală a sarcinii. Factor mitogen
Mitoză	Procesul de diviziune celulară, prin care o celulă se divide în două celule
Planificare Naturală Familială	Oricare dintre mai multe metode prin care o femeie învață să-și recunoască propriile modificări ale organismului, astfel încât recunoaște puținele zile fertile din cadrul ciclului său menstrual (de exemplu, tipul de mucus cervical și al temperaturii bazale). Planificarea familială naturală nu este „metoda calendarului”
Nulipară	Femeie care nu a avut copii niciodată
Perimenopauză	Anii imediat precedenți menopauzei, atunci când ciclurile menstruale pot fi neregulate
Progesteron	Hormon steroid, care permite și susține sarcina și permite efectul mitogen al estrogenului
Progestin	Orice substanță care acționează ca progesteronul
Proliferare	Multiplicarea celulelor prin mitoză
Boală proliferativă a sânului	Țesutul mamar care a crescut „excesiv”; de exemplu, hiperplazia ductală care are mai multe straturi de celule în loc de unul singur
Avort spontan	Pierdere de sarcină
Tamoxifen	Exemplu de medicament care blochează receptorii de estrogen

Bibliografie selectivă

Capitolul 2

– Înțelegerea riscului

1. Feuer EJ, et al. The lifetime risk of developing breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85:892-897.
2. Howe HL, Wingo PA, Thun MJ, et al. Annual report to the nation on the status of cancer (1973-1998), featuring cancers with recent increasing trends. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93:824-42.

Capitolul 3

– Înțelegerea cancerului mamar: carcinogenii și factorii care îl promovează

1. Bland KI, Copeland EM. *The Breast: Comprehensive management of benign and malignant diseases*, 3rd ed. Saunders 2004; v1:499-535.

Capitolul 4

– Expunerea la estrogen și riscul cancerului mamar

1. Bernstein L, Ross R. Endogenous hormones and breast cancer risk. *Epidemiol Rev* 1993; 15:48-62.
2. Liehr JG. Is estradiol a genotoxic mutagenic carcinogen? *Endocrine Rev* 2000; 21(1):40-54.
3. Potten CS, Watson RJ, Williams CT, et al. The effect of age and menstrual cycle upon proliferative activity of the

normal human breast. *Br J Cancer* 1988; 58:163-168.

4. Russo IH, Calaf G, Russo J. Hormones and proliferative activity in breast tissue. In Stoll BA (ed). *Approaches to Breast Cancer Prevention*. Dordrecht, Kluwer Academic Publishers 1990; 35-57.
5. Writing group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. *JAMA* 2002; 288:321-33.
6. Yager JD, Davidson NE. Estrogen carcinogenesis in breast cancer (Review) *N Engl J Med* 2006; 354:270-82.

Capitolul 5

- Maturitatea sânelui și cancerul mamar

1. Russo J, Reina D, Frederick J, et al. Expression of phenotypical changes by human breast epithelial cells treated with carcinogens in vitro. *Cancer Res* 1988; 48:2837-2857.
2. Russo J, Russo IH. Development of the human mammary gland. In Neville MD, Daniel C (ed). *The Mammary Gland*, Plenum, NY 1987:67-93.

Capitolul 6

– Vârsta și durata expunerii la carcinogeni și riscul cancerului mamar

1. Band PR, et al. Carcinogenic and endocrine disrupting effects of cigarette smoke and risk of breast cancer. *Lancet* 2002; 360:1044-1049.
2. MacMahon B, et al. Age at first birth and breast cancer risk. *Bull Wld Health Org* 1970; 43:209-221.

Capitolul 7

– Istoricul reproductiv și riscul cancerului mamar

1. Behrman RE, et al. *Preterm birth: Causes, consequences and prevention*. Washington, DC: National Academies Press, 2006.
2. Brind J, Chinchilli VM, Severs WB, Summy-Long J. Induced abortion as an independent risk factor for breast cancer: a comprehensive review and meta-analysis. *J Epidemiol Community Health* 1996; 50:481-496.
3. Daling JR, Malone DE, Voigt LF, White E, Weiss NS. Risk of breast cancer among young women: relationship to induced abortion. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86:1584-1592.
4. Kelsey JL, Gammon MD, John EM. Reproductive factors and breast cancer. *Epidemiol Rev* 1993; 15:233-243.
5. Henderson BE, Ross R, Bernstein L. Estrogen is a cause of human cancer: The Richard and Hilda Rosenthal Foundation Award Lecture. *Cancer Res* 1988; 48:246-53.
6. MacMahon B, Trichopoulos D, Brown J. Age at menarche, urine estrogens and breast cancer risk. *Int J Cancer* 1982;

30:427-431.

7. Melbye M, et al. Preterm delivery and risk of breast cancer. *Bri J Cancer* 1999; 80:609-13.
8. Potten CS, Watson RJ, Williams CT, et al. The effect of age and menstrual cycle upon proliferative activity of the normal human breast. *Br J Cancer* 1988; 58:163-168.

Capitolul 8

– Sarcina și riscul cancerului mamar

1. Clark RM, Chua T. Breast cancer and pregnancy: the ultimate challenge. *Clin Oncol* 1989;1:11-18.
2. Hoeldke N, Calhoun BC. Perinatal hospice. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185:525-9. Also see websites: www.aaplog.org/perinatalhospice.htm, www.prenatalpartnersforlife.org
3. Lambe M, Hsieh C-c, Trichopoulos D, et al. Transient increase in the risk of breast cancer after giving birth. *N Engl J Med* 1994; 331:5-9.

Capitolul 9

– Radiația și riscul cancerului mamar

1. Hancock S, et al. Breast cancer after treatment of Hodgkin's disease. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85:25-31.
2. Miller AB, Howe GR, Sherman GJ, et al. Mortality from breast cancer after irradiation during fluoroscopic

examination in patients treated for tuberculosis. *N Eng J Med* 1989; 321:1285-1289.

3. Tokunaga M, Land C, Tokuoka S, Nishimori I, Sodes, M, Akiba S. Incidence of female breast cancer among atomic bomb survivors 1950-1985. *Radiat Res* 1994; 138:207-223.

Capitolul 10

– Genetica și riscul cancerului mamar

1. Newman B, Mu H, Batler LM, Millikan RC, Moorman PG, King MC. Frequency of breast cancer attributable to BRCA1 in a population-based series of American women. *JAMA* 1998;279:915.

2. Shubert ER, et al. BRCA2 in American families with four or more cases of breast or ovarian cancer: recurrent and novel mutations, variable expression, penetrance, and the possibility of families whose cancer is not attributable to BRCA1 or BRCA2. *Am J Hum Genet* 1997; 60:1031.

Capitolul 11

– Controlul hormonal al nașterilor și terapia de substituție hormonală și riscul cancerului mamar

1. Cogliano V, Grosse Y, Baan R., et al. Carcinogenicity of combined oestrogen-progestagen contraceptives and

menopausal treatment. *Lancet Oncol* 2005; 6:552-2.

2. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. 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 epidemiologic studies. *Lancet* 1996; 47:1713-1727.

3. Kahlenborn C, Modugno F, Potter DM, Severs WB. Oral contraceptive use as a risk factor for premenopausal breast cancer: A metaanalysis. *Mayo Clin Proc* 2006; 81:1290-1302.

4. Ravdin PM, Cronin KA, Howlader N, et al. The decrease in breast-cancer incidence in 2003 in the United States. *N Engl J Med* 2007; 356:1670-74.

5. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal +results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002; 288:321-33.

Capitolul 12

– Alăptarea și riscul cancerului mamar

1. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50,302 women with breast cancer and 96,973 women without the

disease. *Lancet* 2002; 360:187-95.

2. Newcomb PA, Storer BE, Longnecker MP, et al. Lactation and a reduced risk of premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 1994; 330:81-87.

3. Romieu I, Hernandez-Avila M, Lozano E, et al. Breast cancer and lactation history in Mexican women. *Am J Epidemiol* 1996; 143:543-552.

Capitolul 13

– Metabolismul și riscul cancerului mamar

1. Cavaliere EL, et al. Molecular origin of cancer: catechol estrogen-3-4 quinones as endogenous tumor initiators. *Proc Natl Acad Sci USA* September 1997; 94:10937-10942.

2. Yager JD, Lieker JG. Molecular mechanism of estrogen carcinogenesis. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 1996; 136:203-232.

Capitolul 14

– Stilul de viață și riscul cancerului mamar

1. Hilgers TW, et al. Creighton Model NaProEducation Technology for avoiding pregnancy. Use effectiveness *J Reprod Med* 1998; 43:495-502.

Also see the following websites: www.NaProTechnology.com and www.woomb.org

2. Khuder SA, Mutgi AB, Nugent S. Smoking and breast cancer: a meta-analysis. *Rev Environ Health*. 2001; 16:253-61.

3. Labrie F, et al. Effect of 12-month dehydroepiandrosterone replacement therapy on bone, vagina, and endometrium in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:3498-3505.

4. Orentreich N, Brind JL, Rizer RL and Vogelmann JH. Age changes and sex differences in serum dehydroepiandrosterone sulfate concentrations throughout adulthood. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 59:551-55).

5. Schmidt PJ, et al. Dehydroepiandrosterone monotherapy in midlife-onset major and minor depression. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62:154-62.

Capitolul 16

– Strategii pentru scăderea riscului cancerului mamar

1. Auborn KJ, Fan S, Rosen EM, et al. Indole-3-carbinol is a negative regulator of estrogen. *J Nutr* 2003; 133:2470S-2475S.

2. Fowke JH, et al. Brassica vegetable consumption shifts estrogen metabolism in healthy postmenopausal women. *Cancer Epidemiol, Biomarkers Prev* August 2000; 9:773-779.

3. Lee HP, Jourley L, Duffey SW, et al. Dietary effects on breast cancer risk in Singapore. *Lancet* 1991; 337:1197-1200.

4. Yager JD, Lieker JG. Molecular mechanisms of estrogen carcinogenesis. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 1996; 136:203-232.



PRO  VITA MEDIA