



Riscurile cancerului mamar de origine reproductivă și maturarea lobulului mamar

**Singura și cea mai
importantă persoană
care poate proteja
o femeie de cancer
mamar este chiar
COPILUL SĂU!**

Cu mult timp înainte de naștere, semnalele chimice ale copilului declanșează procesul de creștere și de maturare a sânului mamei, care fac posibilă alăptarea. Doar prin ducerea sarcinii la termen și alăptare o femeie dobândește cea mai mare protecție împotriva cancerului mamar.

Riscurile cancerului mamar de origine reproductivă și maturarea lobulilor sânului

Maturarea sânului este strâns legată de factori de risc reproductivi cunoscuți ai cancerului mamar. Sâni nu sunt complet dezvoltați la naștere. La dezvoltarea lor completă, sânul este compus din 15-25 lobi sau segmente, care, la rândul lor sunt compuși din lobuli. Lobulii, la fel, conțin celule.

Există 4 tipuri de lobuli ale căror diferențe structurale se văd la microscop.

Acești lobuli reprezintă diferite stadii de dezvoltare și maturitate ale țesutului mamar.

Lobulii de Tip 1, 2 și 3 se diferențiază printr-un număr mediu de canalicule pe unitate lobulară.

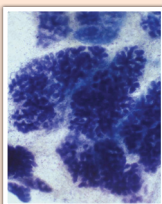
Cei de Tip 1 au 11 canalicule; cei de Tip 2 au 47, cei de Tip 3 au 80 de canalicule. Iar lobulii de Tip 4 sunt pe deplin maturați și conțin colostru sau lapte.

Lobulii de Tip 1 se maturizează și se transformă în lobuli de Tip 2 sub influența ciclică a hormonilor feminini, estrogen și progesteron, în timpul ciclului menstrual. Lobulii de Tip 2 se maturizează pe deplin în lobuli de Tip 3 apoi de Tip 4, sub influența schimbărilor hormonale ale sarcinii duse la termen. O influență majoră în acest stadiu final de maturizare în lobuli de Tip 4 o are lactogenul placentar uman (hPL), care crește brusc în timpul ultimelor luni de sarcină. Gonadotropina corială umană (hCG, ce stimulează ovarele să producă estrogen și progesteron, în câteva zile după concepție) și prolactina joacă, de asemenea, un rol major în maturizarea sânilor. HCG și hPL se produc în uterul matern, în timpul sarcinii. HCG stimulează, de asemenea, ovarele pentru a produce inhibina, un hormon supresor al cancerului, care crește protecția mamei și mai mult.

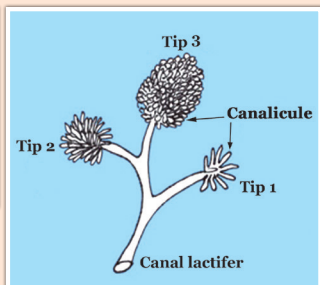
Microfotografii reale ale lobulilor mamari umani



Lobuli de
Tip 1

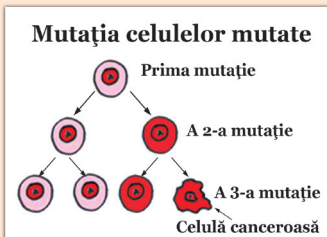
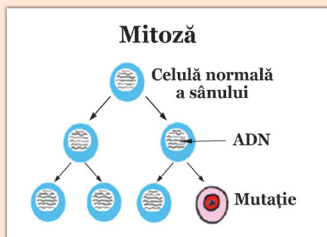


Lobuli de
Tip 3



Aceste 4 tipuri de lobuli sunt, de asemenea, diferiți din punct de vedere metabolic și au un potențial diferit în ceea ce privește cancerul mamar.

Lobulii de Tip 1 și 2 au mai mulți receptori de estrogen și progesteron decât cei de Tip 3, ceea ce-i face să crească prin mitoză (diviziunea celulelor), când nivelele de estrogen și progesteron sunt ridicate. Mitoza presupune replicarea ADN-ului (genelor) și, prin urmare, poate duce la mutații.



Celulele mutate trec și ele prin procesul de mitoză. Mutațiile multiple pot cauza formarea celulelor canceroase. Celulele lobulilor de Tip 1 și 2 se înmulțesc, de asemenea, mai rapid decât cele ale lobulilor de Tip 3, drept rezultat, existând mai multe șanse de apariție a mutațiilor. Această creștere (proliferație) stimulată de estrogen și progesteron explică și proprietățile cauzatoare de cancer ale medicamentelor combinate ce conțin estrogen și progesteron.

În Lobulii de Tip 1 se dezvoltă **cancerul ductal**. Acestea sunt responsabile de cel puțin 85% din toate cancerul mamar.

În Lobulii de Tip 2 apar **cancerul lobular**. Ele sunt responsabile de 12% din toate cancerul mamar.

Lobulii de Tip 3 sunt rezistenți la cancer, rezultând din regresia **lobulilor de Tip 4**, după naștere și înțărcare.

Lobulii de Tip 4 sunt rezistenți la cancer.

Procesul de maturizare a sânilor în timpul unei sarcini normale duse până la capăt

La naștere, după ce hormonii mamei se disipează, sub mamelonul și areola sugarilor există o cantitate mică de țesut mamar în stare latentă.

La pubertate, când ovarele produc creșteri ciclice de hormoni sexuali steroizi, estrogen și progesteron, sânul crește. Totuși, acum se formează doar lobuli de Tip 1 și 2, acolo unde apar cancerul ductal și, respectiv, lobular. Marea parte a țesutului lobular o reprezintă stroma (țesutul din jurul lobulilor). Lobulii constituie cam 10% din țesutul mamar.

După pubertate, există o reducere a stromei și lobulii constituie 30% din țesutul mamar: 75% din lobuli sunt de Tip 1, 25% din lobuli sunt de Tip 2 și foarte puțini lobuli sunt de Tip 3.

Perioada dintre pubertate și o sarcină dusă la termen constituie o „fereastră a vulnerabilității”. E o perioadă de timp când sânul este cel mai vulnerabil la formarea cancerului; adică, atunci sânul femeii conține în special lobuli de Tip 1 și Tip 2.

După concepție, bebelușul secretă hCG, stimulând ovarele mamei să producă hormonii de sarcină estrogen și progesteron, ceea ce face ca sânul să înceapă să crească, producând **un număr mai mare de lobuli**. Acest lucru face ca sânul mamei să fie dureros și gingaș.

La sfârșitul primului trimestru de sarcină, în timpul maturării lobulilor de Tip 1 în lobuli de Tip 2, **numărul real al acestor lobuli va crește**, în timp ce țesutul din jurul lor (stroma) descrește. Sânul are acum **mai multe locuri vulnerabile la cancer, unde acesta se poate dezvolta**.

La mijlocul trimestrului al 2-lea de sarcină, sânul **se dublează ca volum** și continuă să se maturizeze rapid sub influența lactogenului placentar. Sânul acum are 70% lobuli de Tip 4 rezistenți la cancer și 30% lobuli imaturi, vulnerabili la cancer.

La sfârșitul celui de-al 3-lea trimestru de sarcină, 85% din sân conține lobuli de Tip 4 maturați pe deplin și doar 15% rămân lobuli imaturi, vulnerabili la cancer, lăsând **mai puține locuri unde poate apărea cancerul**.

La naștere, sânii mamei sunt compuși în mod predominant din lobuli de Tip 4. Aceștia sunt pe deplin maturi și rezistenți la carcinogeni, având drept rezultat un risc scăzut pe termen lung al cancerului mamar pentru mamă.

În timpul alăptării, ciclurile menstruale ale mamei se pot opri sau pot deveni anovulatorii, reducând în continuare riscul mamei de a face cancer mamar.

După întărcat, lobulii de Tip 4 regresează în lobuli de Tip 3 și sânul devine din nou mai mic. Totuși, există dovezi ale **schimbărilor permanente în genele** acestor lobuli de Tip 3, ce conferă **rezistență la cancer pe toată durata vieții**, chiar și după menopauză, când lobulii regresează în continuare în lobuli de Tip 1.

Aceste informații despre procesul de maturare a sânului explică următoarele date cunoscute despre riscul cancerului mamar:

O femeie care și-a dus sarcina la termen contribuie la scăderea propriului risc al cancerului mamar. O femeie fără copii are un risc crescut de a dezvolta cancer mamar.

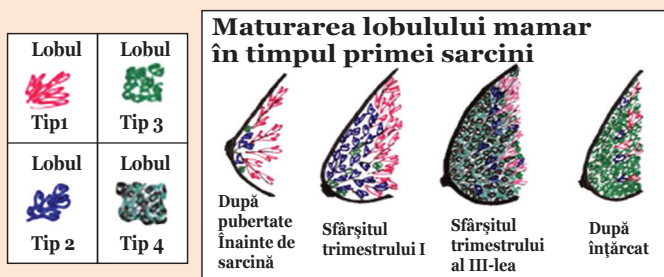
Momentul apariției sarcinii în cursul vieții reproductive a femeilor este crucial în ceea ce privește riscul cancerului mamar.

Cu cât mai mult timp așteaptă o femeie să aibă primul copil, cu atât mai mare este riscul ei de a face cancer mamar, căci are o „fereastră a vulnerabilității” mai mare.

De exemplu, o femeie care naște la vârsta de 18 ani are un risc mai scăzut cu 50-75% de a face cancer mamar, față de o femeie care așteaptă până la vârsta de 30 de ani.

Fiecare naștere în plus rezultă într-o reducere cu încă 10% a riscului de cancer mamar. Alăptarea reduce riscul proporțional cu durata cumulativă a lactației.

Femeile care fac cancer mamar, în ciuda ducerii la termen a unei sarcini anterioare, au un procentaj mai mare de lobuli de Tip 1, decât femeile care nasc și nu fac cancer. Acest lucru este posibil din cauza unei maturații defectuoase a sânului. Până în prezent, oamenii de știință n-au reușit să creeze „un cocktail hormonal”, care să le protejeze pe femeile fără copii de cancerul mamar.



IMAGINI ALE REZULTATELOR SARCINII ȘI EFECTUL ASUPRA CANCERULUI MAMAR



Înainte și după... prima sarcină dusă la termen

Sarcinile la termen produc o maturație aproape completă a sânului în lobuli de Tip 4, prin urmare, **scăzând riscul cancerului mamar**. O sarcină terminată între săptămânile a 32-a și a 36-a are aproximativ 90% din efectul protector al sarcinii de 40 de săptămâni duse la capăt. Dacă sarcina dusă la termen apare mai târziu în viața reproductivă a unei femei, riscul său este ridicat o perioadă scurtă în primii câțiva ani post partum.

Aceasta se întâmplă din cauza celulelor modificate care e posibil să se fi format în timpul „ferestrei de vulnerabilitate” prea mari, putând deveni atunci canceroase. Celulele canceroase deja prezente la concepție, pot crește mai repede, fiind stimulate de nivelele ridicate ale hormonilor de sarcină, estrogen și progesteron.



Înainte și după... avortul spontan (pierderea naturală de sarcină) din primul trimestru de sarcină:

Aproximativ 23% din toate concepțiile se sfârșesc prin avort spontan, până în 11 săptămâni, în primul trimestru de sarcină. Acest lucru se întâmplă în perioada în

care fătul și placenta trebuie să producă o cantitate suficientă de hormoni pentru a menține sarcina. **În majoritatea sarcinilor pierdute natural, în timpul primului trimestru de sarcină, hormonii de sarcină au un nivel mai scăzut decât într-o sarcină normală, din cauza fie a unei anomalii fetale, fie a unei anomalii ovariene.** Prin urmare, sânii ar putea să nu mai dezvolte lobuli de Tip 1 și 2, (locuri unde se dezvoltă cancerul), ca reacție la sarcină, sau cel puțin dezvoltă o cantitate nesemnificativă. Iată de ce femeile care au avut o pierdere naturală de sarcină vor observa adesea că nu „s-au simțit” niciodată însărcinate, înainte de pierderea propriu-zisă. Sânii lor nu au fost niciodată dureroși din cauză că n-au crescut sau femeile n-au avut niciodată grețuri, din cauză că nivelele hormonale n-au crescut. **Astfel, marea majoritate a avorturilor spontane (pierderilor de sarcină) din primul trimestru nu cresc riscul cancerului mamar.**



Înainte și după... avortul provocat în trimestrul I de sarcină:

Avortul provocat al unei **sarcini normale**, în timpul căreia a avut loc creșterea sânilor, duce la un risc crescut al cancerului mamar la femei. Cu cât mai târziu se face avortul unei sarcini,

cu atât mai mare este riscul cancerului mamar, căci cu atât se formează mai mulți lobuli de Tip 1 și 2. **Avortul provocat lasă o femeie cu mai multe locuri vulnerabile, unde se poate dezvolta cancerul mamar.** Dacă se avortează o sarcină care ar fi fost pierdută spontan, până în 11 săptămâni, riscul cancerului mamar **nu** crește. Există unele date care sugerează următoarele: cu cât mai devreme naște o femeie și alăptează, după un avort anterior provocat, cu atât își reduce creșterea riscului din cauza avortului.

ALTE PROBLEME DE SARCINĂ ȘI RISCUL CANCERULUI MAMAR

Nașterea prematură înainte de 32 de săptămâni:

Nașterea prematură, înainte de 32 de săptămâni, se cunoaște că ar mări de peste două ori riscul cancerului mamar deoarece lasă sânii cu **mai multe locuri vulnerabile unde se poate dezvolta cancerul**. Riscul este proporțional cu perioada gestațională. Nivelele de hormoni de sarcină sunt de obicei normale astfel că schimbările sânilor se produc la fel ca într-o sarcină normală. Efectul nașterii premature este ca cel al unui avort provocat și diferă doar prin faptul dacă fătul se naște viu sau mort. Nașterea prematură poate fi cauzată de gestații multiple (gemeni, tripleți sau mai mulți copii, ca în sarcinile rezultate din reproducerea asistată medical), de incompetența cervicală, de avortul provocat sau de travaliul provocat de medic, în anomaliile fetale, cum ar fi anencefalia.

Avortul spontan (pierderea naturală de sarcină) în al II-lea trimestru de sarcină:

Efectul va fi probabil același ca și în nașterea prematură din al doilea trimestru și crește riscul. Majoritatea avorturilor spontane din al doilea trimestru apar din cauza unei anomalii fizice, nu hormonale. De exemplu, din cauza decesului fătului sau dacă mama a suferit o leziune.

Avortul provocat în al II-lea trimestru de sarcină:

Efectul va fi același, ca și în cazul unei nașteri premature, înainte de 32 de săptămâni și al unui avort spontan în al II-lea trimestru. Va exista un risc crescut deoarece **există mai multe locuri vulnerabile unde se poate dezvolta cancerul**. Sunt date care arată că există o creștere cu 3% a riscului cancerului mamar pentru fiecare săptămână de gestație, înainte de avort.

Nașterea unui copil mort: Decesul copilului aproape de naștere sau la naștere nu schimbă acel efect protector al sarcinii duse la termen. În acest caz, se produce o maturare normală a sânilor în lobuli de Tip 4 rezistenți la cancer.

Sarcina ectopică: Sarcina ectopică înseamnă dezvoltarea unui embrion în afara uterului, adică în trompa falopiană a mamei. Efectul său asupra cancerului mamar va fi cel mai probabil mic sau minim, deoarece sarcina de obicei se rupe sau cauzează o urgență medicală foarte devreme după instalarea ei. Există prea puține date care să arate cu certitudine creșterea vreunui risc oricât de mic, cu referire la cancerul mamar.

Referințe:

1. Harris J.R., Diseases of the breast, a 2-a ed. Lippincott Williams/Wilkins 2000. (Cap. 1 Breast anatomy and development, Cap.2. Biochemical control of breast development).
2. Bland I.E., Copeland, E.M. The Breast: Comprehensive management of benign and malignant diseases, 3rd ed. Saunders 2004 (Cap.3, Breast physiology: normal and abnormal development and function).
3. Blackwell R.E., Grotting J.C. Diagnosis and management of breast disease. Blackwell Science 1996. (Cap.2, Breast dysfunction: galactorrhea and mastalgia).
4. Russo J. et al., Development of the Human Mammary Gland. În „The Mammary Gland”, ed. M Neville et al., Plenum Publishing Corp, 1987; 67-93.
5. Daling J.R. et al., Risk of breast cancer among young women: relationship to induced abortion. J Natl Cancer Institute 1994; 86:1584-1592.
6. Melbye M. et al., Preterm delivery and risk of breast cancer. Br J Cancer 1999;80:609-613.
7. Russo J. et al., Developmental, cellular, and molecular basis of human breast cancer. J Natl Cancer Institute Monographs No. 27, 2000; I 7-37.
8. Russo J. et al., Mammary gland architecture as a determining factor in the susceptibility of the human breast to cancer. The Breast J 2001; 7:278-291.
9. Russo J. et al., Cancer risk related to mammary gland structure and development. Microscopy Research and Technique 2001; 52:204-233.
10. Vatten L.J. et al., Pregnancy related protection against breast cancer depends on length of gestation. Br J Cancer 2002; 87:289-290.
11. Hsieh C. et al. Delivery of premature newborns and maternal breast cancer risk. Lancet 1999; 353: 1239.
12. Rooney B. et al., Induced abortion and risk of later premature births. J. Am Phys Surgs 2003;8:46-49.
13. Behrman E. et al., Preterm birth: Causes, consequences and prevention. Institute of Medicine 2006, p. 519, Apendice B Tabel 5.

© 2007 Breast Cancer Prevention Institute

www.bcpinstitute.org

Tradus și distribuit cu acordul Institutului pentru Prevenirea Cancerului Mamar (SUA)/Breast Cancer Prevention Institute, 30 Rehill Avenue, Suite 3400, Somerville, NJ 08876 USA E-mail: info@bcpinstitute.org

Traducere: Asociația Provita Media www.provita.ro

Consultanți științifici:

dr. Iulia Ghiță Vasilescu, medic de familie, București

dr. Elena Gabriela Florea, medic de familie, Călărași