

## ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ REVIEW

# Επιδημιολογία και πρόληψη του καρκίνου του μαστού

Ο καρκίνος του μαστού προσβάλλει περίπου μία στις 10 γυναίκες στις υγειονομικά αναπτυγμένες χώρες και έχει τεκμαρτή πενταετή επιβίωση που πλησιάζει το 70%. Υπάρχουν αρκετές πληροφορίες σχετικά με τους παράγοντες που αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού. Μεταξύ αυτών περιλαμβάνονται το γυναικείο φύλο, η καυκάσια εθνικότητα, η μεγαλύτερη ηλικία, το μεγαλύτερο ύψος, η μετεμμηνοπαυσιακή παχυσαρκία, η υψηλής πυκνότητας μαστογραφία, η πρώιμη ηλικία εμμηναρχής, η καθυστερημένη ηλικία εμμηνόπαυσης, η ατεκνία, η μεγάλη ηλικία πρώτης τελειόμηνης κύησης, ο μικρός αριθμός παιδιών, το οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του μαστού σε συγγενείς πρώτου βαθμού και, τέλος, η ύπαρξη ορισμένων γονιδίων. Ένα προτεινόμενο αιτιολογικό πρότυπο που βασίζεται σε τρεις βασικές αρχές έχει συνοψίσει και είναι συμβατό με το σύνολο σχεδόν των επιδημιολογικών δεδομένων της νόσου. Σύμφωνα με αυτό, τα αυξημένα επίπεδα οιστρογόνων και ορμονών του συστήματος IGF κατά την περιγεννητική περίοδο προάγουν τον πολλαπλασιασμό των ειδικών του μαζικού αδένου βλαστοκυττάρων και ο αριθμός των κυττάρων αυτών, που σχετίζεται με τη μάζα του μαζικού αδένου, αποτελεί σημαντικό προσδιοριστικό παράγοντα του κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου του μαστού στην ενήλικη ζωή. Από πλευράς πρόληψης και δημόσιας υγείας, παρόλο που ο ρόλος ενός μεγάλου αριθμού παραγόντων θεωρείται τεκμηριωμένος στην αιτιολογία του καρκίνου του μαστού, αυτή η γνώση, δυστυχώς, δεν μεταφράζεται άμεσα στη δυνατότητα λήψης αποτελεσματικών μέτρων για την πρόληψη του καρκίνου του μαστού. Ο προληπτικός μαστογραφικός έλεγχος, η αποφυγή παχυσαρκίας μετά από την εμμηνόπαυση, η φυσική άσκηση και ο περιορισμός κατανάλωσης αλκοολούχων ποτών είναι ενδεικνυόμενα μέτρα.

### 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο καρκίνος του μαστού έχει μελετηθεί περισσότερο από οποιαδήποτε άλλη κακοήθεια. Το κείμενο που ακολουθεί αποτελεί βραχεία ανασκόπηση των σύγχρονων δεδομένων σχετικά με την επιδημιολογία, την αιτιολογία και τη δυνατότητα πρόληψης της νόσου.

Η σημασία των παραγόντων της αναπαραγωγής στην αιτιολογία του καρκίνου του μαστού άρχισε να διαφαίνεται ήδη από το 18ο αιώνα, όταν παρατηρήθηκε για πρώτη φορά ότι ο καρκίνος του μαστού ήταν περισσότερο συχνός στις μοναχές σε σχέση με τις άλλες γυναίκες. Τον 20ό αιώνα, η εκτεταμένη χρήση των αντισυλληπτικών δισκίων, που άρχισε τη δεκαετία του 1960, σε συνδυασμό με τη μετέπειτα αυξανόμενη χρήση της μετεμμηνοπαυσιακής ορμονικής θεραπείας υποκατάστασης, διαμόρφωσαν καταστάσεις, που ως ένα βαθμό διατηρούν τα χαρακτηρι-

στικά «επιδημιολογικού πειράματος», και αξιοποιήθηκαν κατάλληλα στην αξιολόγηση της αιτιολογικής συσχέτισης μεταξύ αναπαραγωγικών και ορμονικών παραγόντων και κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του μαστού. Κατά τη διάρκεια των τελευταίων δεκαετιών του 20ού αιώνα η σχέση μεταξύ των αναπαραγωγικών παραγόντων και του κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου του μαστού έχει μελετηθεί ευρύτατα και μεγάλος αριθμός ερευνητικών άρθρων έχει δημοσιευτεί στη διεθνή βιβλιογραφία.

Κατά τη διάρκεια της δεκαετίας του 1990, η παρουσίαση αιτιολογικού προτύπου του καρκίνου του μαστού από ερευνητική ομάδα των Πανεπιστημίων Harvard και Karolinska έδωσε μια νέα διάσταση και προοπτική στην αιτιολογική έρευνα της νόσου. Το αιτιολογικό αυτό πρότυπο στηρίζεται σε τρεις βασικές αρχές, οι οποίες αποτελούν στάδια μιας ενιαίας βιολογικής διαδικασίας που αναδεικνύει τον αριθμό των ειδικών του μαζικού αδένου βλαστοκυττά-

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2008, 25(6):742-748  
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2008, 25(6):742-748

**Α. Λάγιου<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup>Τμήμα Επισκεπτών/τριών Υγείας, Σχολή  
Επαγγελματιών Υγείας και Πρόνοιας, ΤΕΙ  
Αθήνας, Αθήνα  
<sup>2</sup>Εργαστήριο Υγιεινής και  
Επιδημιολογίας, Ιατρική Σχολή,  
Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα

Epidemiology and prevention  
of breast cancer

Abstract at the end of the article

### Λέξεις ευρετηρίου

Επιδημιολογία  
Καρκίνος μαστού  
Παράγοντες κινδύνου  
Πρόληψη

Υποβλήθηκε 17.10.2007  
Εγκρίθηκε 5.12.2007

ρων ως βασικό προσδιοριστικό παράγοντα του κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου του μαστού. Η πρώτη αρχή εστιάζει στην περιγεννητική περίοδο, όταν δημιουργούνται τα βλαστοκύτταρα γενικότερα και τα βλαστοκύτταρα του μαζικού αδένου, ειδικότερα. Η δεύτερη αρχή επικεντρώνεται στους αυξητικούς παράγοντες που ρυθμίζουν τον αριθμό των αναπαραγόμενων βλαστοκυττάρων του μαζικού αδένου και τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων των εξαλλαγέντων κλώνων. Η τρίτη αρχή ερμηνεύει πώς τα επιδεδεικτικά εξαλλαγής κύτταρα αδρανοποιούνται μέσω «τελικής ιστολογικής διαφοροποίησης» (terminal differentiation). Σύμφωνα με το αιτιολογικό αυτό πρότυπο, τα αυξημένα επίπεδα οιστρογόνων και ορμονών του συστήματος IGF κατά την περιγεννητική περίοδο και τη μετέπειτα ζωή προάγουν τον πολλαπλασιασμό των ειδικών του μαζικού αδένου βλαστοκυττάρων και ο αριθμός των κυττάρων αυτών, που σχετίζεται με τη μάζα του μαζικού αδένου, αποτελεί σημαντικό προσδιοριστικό παράγοντα του κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου του μαστού στην ενήλικη ζωή.<sup>1-3</sup>

## 2. Η ΝΟΣΟΣ ΚΑΙ Η ΠΡΟΓΝΩΣΗ ΤΗΣ

Ουσιαστικά, όλοι οι καρκίνοι του μαστού είναι αδενοκαρκινώματα. Στις ημέρες μας, ο καρκίνος *in situ* του μαστού, κυρίως ο πορογενής, διαγιγνώσκεται συχνότερα εξαιτίας της διαδεδομένης χρήσης της μαστογραφίας. Η φυσική ιστορία των *in situ* μορφωμάτων και η σχέση τους με το διηθητικό καρκίνο του μαστού δεν είναι απολύτως διευκρινισμένες.<sup>4,5</sup> Η ανασκόπηση αυτή επικεντρώνεται στο διηθητικό καρκίνο του μαστού.

Όσον αφορά στη συμπτωματολογία της νόσου, η εμφάνιση ενός απτού –συνήθως μη επώδυνου– ογκιδίου αποτελεί το πλέον συχνό πρώιμο σύμπτωμα της νόσου. Σε κάθε περίπτωση, όμως, κάθε αλλαγή στο σχήμα, το χρώμα και την υφή του μαστού ή της θηλής πρέπει να αποτελεί αντικείμενο περαιτέρω διερεύνησης. Στις ημέρες μας, πολλοί καρκίνοι μαστού διαγιγνώσκονται πριν από την εμφάνιση των συμπτωμάτων μέσω της μαστογραφίας, περιορίζοντας έτσι το ποσοστό των περιπτώσεων όπου η εξάπλωση του καρκίνου σε επιχώριους λεμφαδένες ή η παρουσία απομακρυσμένων μεταστάσεων, συχνά στον πνεύμονα ή στα οστά, ήταν ο λόγος που προκάλεσε την επίσκεψη στο γιατρό και τη διάγνωση της νόσου.<sup>4,5</sup>

Θα πρέπει να σημειωθεί ότι η πρώιμη ανίχνευση, σε αρκετές περιπτώσεις, έχει βελτιωθεί εξαιτίας της πρακτικής αυτοελέγχου του μαστού από τις ίδιες τις γυναίκες. Οι ειδικοί συνιστούν ετήσια μαστογραφία και κλινικούς ελέγχους του μαστού σε όλες τις γυναίκες ηλικίας >50

ετών, αλλά επίσης και σε ειδικές περιπτώσεις γυναικών σε νεαρότερη ηλικία. Σε κάθε περίπτωση, όταν υπάρχει υποψία για την ύπαρξη καρκίνου του μαστού στη βάση κλινικής εξέτασης ή μαστογραφίας, η παθολογοανατομική επιβεβαίωση είναι απαραίτητη πριν από την έναρξη οποιασδήποτε θεραπείας.<sup>4,5</sup>

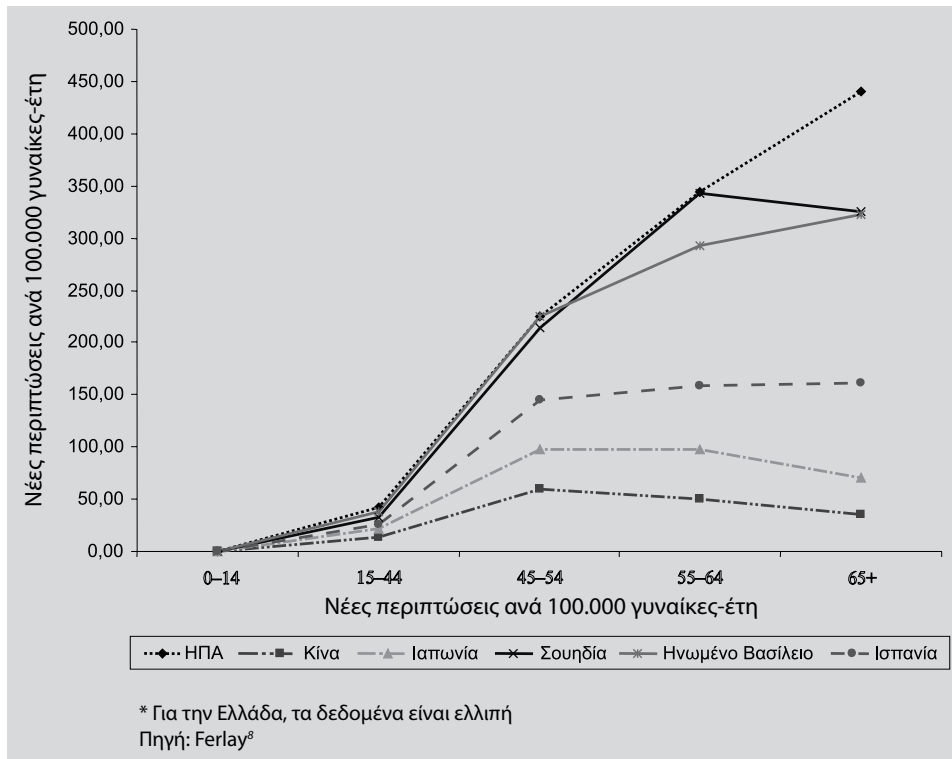
Η πρόγνωση της νόσου, που προσβάλλει περίπου μία στις 10 γυναίκες στις υγειονομικά αναπτυσσόμενες χώρες, έχει πενταετή τεκμαρτή επιβίωση που πλησιάζει το 70%. Τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες παρέμβασης έχουν τεκμηριώσει ότι η θνησιμότητα από καρκίνο του μαστού μπορεί να μειωθεί κατά 25% με πρώιμη μαστογραφική διάγνωση και κατάλληλη θεραπεία. Χάρη στη βελτιούμενη πρόγνωση, η θνησιμότητα από καρκίνο του μαστού έχει παραμείνει περίπου σταθερή σε πολλούς πληθυσμούς παρά την αυξανόμενη επίπτωση της νόσου. Εδώ και μια δεκαετία, η θνησιμότητα από καρκίνο του μαστού άρχισε να δείχνει ελαφρά πτωτική τάση τόσο στις ΗΠΑ όσο και σε ορισμένες ευρωπαϊκές χώρες.<sup>5-7</sup>

## 3. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ

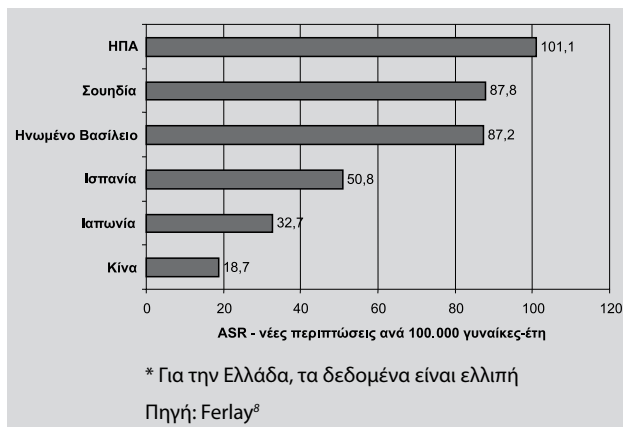
Ο καρκίνος του μαστού είναι περίπου 100 φορές συχνότερος στις γυναίκες σε σχέση με τους άνδρες και προσβάλλει περισσότερο γυναίκες ανώτερων οικονομικών τάξεων. Το 2000, εμφανίστηκαν περίπου 1.500.000 νεοδιαγνωσθείσες περιπτώσεις παγκοσμίως. Γενικά, ο καρκίνος του μαστού ευθύνεται για το ένα πέμπτο των περιπτώσεων καρκίνου στις γυναίκες.<sup>5-7</sup>

Το σχήμα της καμπύλης της κατά ηλικία επίπτωσης είναι γενικά παρόμοιο μεταξύ των χωρών, αλλά με μεγάλες διαφοροποιήσεις ως προς το επίπεδο επίπτωσης (εικ. 1). Η επίπτωση της νόσου αυξάνει με την ηλικία (σπάνια εμφανίζεται σε γυναίκες ηλικίας <40 ετών), αλλά ο ρυθμός αύξησης μειώνεται μετά από την εμμηνόπαυση, γεγονός που ενισχύει το ρόλο των αναπαραγωγικών ορμονών στην αιτιολογία της νόσου.<sup>5-8</sup>

Η νόσος είναι πολύ συχνότερη στο δυτικό κόσμο σε σχέση με την Κίνα ή την Ιαπωνία (εικ. 2).<sup>8</sup> Έρευνες μεταναστών, στις οποίες οι μεταβολές στην επίπτωση του καρκίνου του μαστού εκτιμώνται σε γυναίκες που μετακινήθηκαν από χώρες χαμηλού σε χώρες υψηλού κινδύνου, καταδεικνύουν ότι η επίπτωση εξομοιώνεται με την αντίστοιχη της χώρας υποδοχής, συνήθως δύο γενιές αργότερα.<sup>9,10</sup> Αυτά τα δεδομένα υποδεικνύουν ότι οι διεθνείς διαφοροποιήσεις στους δείκτες του καρκίνου του μαστού οφείλονται, σε μεγάλο μέρος, σε διαφοροποιήσεις του μακρο- και μικροπεριβάλλοντος και όχι σε γενετικούς παράγοντες.



**Εικόνα 1.** Κατά ηλικία δείκτες επίπτωσης καρκίνου μαστού.



**Εικόνα 2.** Προτυπωμένοι κατά ηλικία (ASR-στον παγκόσμιο πληθυσμό) δείκτες επίπτωσης καρκίνου του μαστού.

#### 4. ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Υπάρχουν αρκετές πληροφορίες σχετικά με τους γενετικούς παράγοντες και τους παράγοντες που αφορούν στον τρόπο ζωής και επηρεάζουν τον κίνδυνο για καρκίνο του μαστού. Στον πίνακα 1<sup>2,4</sup> εμφανίζονται 25 παράγοντες κινδύνου, η εμπλοκή των οποίων στην αιτιολογία του καρκίνου του μαστού θεωρείται τεκμηριωμένη. Μελετώντας τον πίνακα, διαπιστώνεται ότι πολλοί από τους παράγοντες αποτελούν συνεχείς μεταβλητές. Έτσι, ο βαθμός της

συσχέτισης εξαρτάται κατά πολύ από το ποιες υπήρξαν οι συγκρινόμενες ομάδες. Για παράδειγμα, ο σχετικός κίνδυνος που σχετίζεται με μια πρώτη εγκυμοσύνη σε ηλικία 35 ετών, παρά σε ηλικία <20 ετών, είναι κατά πολύ υψηλότερος από εκείνον που συνδέεται με μια πρώτη εγκυμοσύνη σε ηλικία 25 ετών, παρά σε ηλικία 20 ετών.

Οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του μαστού σε συγγενή πρώτου βαθμού αποτελεί έναν τεκμηριωμένο παράγοντα κινδύνου. Ένας σχετικός κίνδυνος της τάξης του 2,0–3,0 έχει βρεθεί όταν γυναίκες των οποίων η μητέρα ή η αδελφή είχε καρκίνο του μαστού συγκρίνονται με εκείνες των οποίων οι συγγενείς πρώτου βαθμού δεν έπασχαν από την ίδια νόσο. Μεταξύ γυναικών των οποίων η μητέρα ή η αδελφή είχε καρκίνο του μαστού, ο οποίος εμφανίστηκε σε νεαρή σχετικά ηλικία, ο σχετικός κίνδυνος είναι σημαντικά υψηλότερος.<sup>11</sup>

Υπολογίζεται ότι 5–10% όλων των καρκίνων μαστού μπορεί να αποδοθεί σε μεταλλάξεις υψηλής διαπεραστικότητας.<sup>12</sup> Αυτό το ποσοστό μεταβάλλεται με την ηλικία, με περίπου 1/3 των περιπτώσεων καρκίνου του μαστού σε γυναίκες ηλικίας <30 ετών να αποδίδονται σε κληρονομικούς παράγοντες.<sup>13</sup> Τα γονίδια *BRCA1* και *BRCA2* και μεταλλαγές υψηλής διαπεραστικότητας, όπως αυτές των *p53*, *CHEK2* και *PTEN/MMAC1*, ευθύνονται για σημαντικό ποσοστό του οικογενούς καρκίνου του μαστού, αλλά για μικρό ποσοστό του συνόλου των περιπτώσεων της νόσου.<sup>14–16</sup>

**Πίνακας 1.** Επιδημιολογία του καρκίνου του μαστού: Περίληψη παραγόντων κινδύνου.

Παράγοντας κινδύνου (μειζων προς ελάσσονα κίνδυνο)	Κατηγορία/αλλαγή	Ισχύς σχέσης
Φύλο	Γυναίκες προς άνδρες	++++
Ηλικία	Μεγαλύτερη	++++
Ύψος	Μεγαλύτερο	++
Μετεμμηνοπαυσιακή παχυσαρκία	Μεγαλύτερη	++
Βάρος γέννησης	Μεγαλύτερο	+
Άτυπη υπερπλασία μαζικού αδένα	Ναι προς όχι	+++
Μαστογραφία υψηλού κινδύνου (μεγάλη μάζα μαζικού αδένα)	Υψηλής προς χαμηλής πυκνότητας κ.λπ.	+++
Ηλικία εμμηναρχής	Μικρότερη	++
Ηλικία εμμηνόπαυσης	Μεγαλύτερη	++
Είδος εμμηνόπαυσης	Φυσιολογική προς προκλητή	++
Ηλικία 1ης εγκυμοσύνης	Μεγαλύτερη	+++
Ηλικία άλλων κυήσεων	Μεγαλύτερη	+
Αριθμός παιδιών	Μικρότερος	++
Εγκυμοσύνη	Πολύ πρόσφατη προς παλαιότερη	+
Θηλασμός	Όχι προς ναι	+
Εθνικότητα	Καυκάσιες προς Ασιάτισες	+++
Χρήση αντισυλληπτικών δισκίων	Μεγαλύτερη	+
Θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης	Μεγαλύτερη	++
Κατανάλωση οιοπνεύματος	Μεγαλύτερη	+
Φυτικά τρόφιμα και ελαιόλαδο	Μειωμένη πρόσληψη	+
Ιονίζουσα ακτινοβολία	Μεγαλύτερη έκθεση	+
Φυσική δραστηριότητα	Μικρότερη	+
Οικογενειακό ιστορικό	Ναι προς όχι	+++
Γονίδια	Ναι προς όχι	++++
Νεόπλασμα στον άλλο μαστό	Ναι προς όχι	+++

++++: Σχετικός κίνδυνος περί το 10 (και άνω)

+++ : Σχετικός κίνδυνος περί το 3

++ : Σχετικός κίνδυνος περί το 1,5

+ : Μικρή αύξηση του σχετικού κινδύνου

Πηγή: Με βάση στοιχεία που δίνονται σε δημοσιεύσεις<sup>2,4</sup>

Η πρώιμη εμμηναρχή και η καθυστερημένη εμμηνόπαυση αποτελούν παράγοντες αυξημένου κινδύνου.<sup>17-20</sup> Μια κύηση αυξάνει βραχυπρόθεσμα τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού, αλλά τον μειώνει σημαντικά μακροχρόνια, πιθανόν εξαιτίας του γεγονότος ότι τα κύτταρα του μαστού γίνονται λιγότερο ευάλωτα στη διαδικασία καρκινογένεσης μετά από την «τελική ιστολογική διαφοροποίηση» που προκαλείται μετά από μία ή περισσότερες τελειόμηνες κυήσεις. Όσο

μικρότερη είναι η ηλικία πρώτης τελειόμηνης κύησης, τόσο πιο παρατεταμένη και έντονη είναι η παρεχόμενη μακροχρόνια προστασία. Μετά από την ηλικία των 35 ετών περίπου μια πρώτη εγκυμοσύνη αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του μαστού, επειδή η βραχυπρόθεσμη αύξηση του κινδύνου στις ηλικίες αυτές υπερκαλύπτει τη μετέπειτα μείωσή του.<sup>2,18,21-26</sup> Οι τυχόν επόμενες τελειόμηνες κυήσεις έχουν ανάλογες, αλλά ποσοτικά μικρότερες συνέπειες, ενώ οι αποβολές ή οι εκτρώσεις δεν φαίνεται να έχουν οποιαδήποτε επίδραση.<sup>18,27,28</sup> Ο θηλασμός παρέχει κάποιο περιορισμένο βαθμό προστασίας, κυρίως πριν από την εμμηνόπαυση.<sup>18,29,30</sup>

Όσον αφορά στις ενδογενείς ορμόνες, όλες όσες έχουν μελετηθεί σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες –με εξαίρεση την αντιπυονεκτίνη<sup>31,32</sup> έχουν συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του μαστού.<sup>4,33,34</sup> Στις ορμόνες αυτές περιλαμβάνονται η ολική και η ελεύθερη οιστραδιόλη, η οιστρονίνη, η ανδροστενεδιόνη, η δεϋδροεπιανδροστερόνη, η τεστοστερόνη και η προλακτίνη. Στις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, τα σχετικά περιορισμένα δεδομένα –λόγω της δυσκολίας εναρμονισμού των δειγματοληψιών με τον καταμήνιο κύκλο– υποδεικνύουν αύξηση του κινδύνου με αυξημένες τιμές οιστρογόνων<sup>4,25,35</sup> και ινσουλινοειδούς αυξητικού παράγοντα 1 (IGF-1).<sup>36</sup>

Το μεγαλύτερο ανάστημα έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο της νόσου,<sup>37,38</sup> ενώ η παχυσαρκία μειώνει τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού στις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες<sup>39</sup> αλλά τον αυξάνει σημαντικά στις μετεμμηνοπαυσιακές.<sup>40</sup> Γυναίκες με μαστογραφία στην οποία τουλάχιστον 75% της επιφάνειας του μαστού έχει πυκνή απεικόνιση εμφανίζουν τετραπλάσιο κίνδυνο καρκίνου του μαστού, συγκρινόμενες με γυναίκες στις οποίες <25% της επιφάνειας του μαστού έχει πυκνή απεικόνιση.<sup>41,42</sup>

Η ιονίζουσα ακτινοβολία αυξάνει τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού, αλλά η αύξηση είναι μικρή. Η καρκινογενετική δράση της ιονίζουσας ακτινοβολίας φαίνεται να είναι ισχυρότερη κατά τη διάρκεια της εφηβείας, παρατήρηση που είναι συμβατή με τη θεωρία μιας περιόδου μεγαλύτερης ευπάθειας στις νεαρές ηλικίες.<sup>4</sup> Η κατανάλωση οιοπνεύματος αυξάνει επίσης τον κίνδυνο της νόσου, ενώ η κατανάλωση φρούτων, λαχανικών και ελαιόλαδου, καθώς και η σωματική άσκηση, θεωρείται ότι τον μειώνουν, σε μικρό όμως βαθμό.<sup>4,5</sup> Δεν έχει διαπιστωθεί σχέση του καρκίνου του μαστού με την έκθεση σε ηλεκτρομαγνητικά πεδία ή σε οργανοχλωριούχες ουσίες.<sup>4,5</sup> Η πρόσφατη χρήση αντισυλληπτικών δισκίων συνεπάγεται οριακή αύξηση του καρκίνου του μαστού,<sup>43</sup> ενώ, αντίθετα, η μακροχρόνια χρήση μετεμμηνοπαυσιακών οιστρογόνων, κυρίως σε συνδυασμό με προγεσταγόνα, συνεπάγεται σημαντική αύξηση του κινδύνου.<sup>44-46</sup>

## 5. ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ

Παρόλο που ο ρόλος ενός μεγάλου αριθμού παραγόντων θεωρείται τεκμηριωμένος, αυτή η γνώση, δυστυχώς, δεν μεταφράζεται άμεσα στη δυνατότητα λήψης αποτελεσματικών μέτρων για την πρόληψη του καρκίνου του μαστού.

Ορισμένοι από τους τεκμηριωμένους αναπαραγωγικούς παράγοντες κινδύνου, όπως η ηλικία εμμηναρχής ή η ηλικία εμμηνόπαυσης, δεν είναι τροποποιήσιμα και δεν προσφέρονται για παρεμβάσεις σε επίπεδο δημόσιας υγείας. Ορισμένοι άλλοι που αφορούν στην αναπαραγωγική συμπεριφορά, όπως η ηλικία πρώτης τελειόμηνης κύησης ή ο αριθμός παιδιών που θα αποκτήσει η γυναίκα, προσδιορίζονται κυρίως από κοινωνικούς και οικονομικούς παράγοντες. Έτσι, στις αναπτυσσόμενες χώρες, για λόγους που έχουν να κάνουν με την παρατεταμένη διάρκεια της εκπαίδευσης και την αναζήτηση της επαγγελματικής καταξίωσης, εκατομμύρια γυναικών αναβάλλουν την τεκνοποίηση και εξαιτίας αυτού του γεγονότος –σε συνδυασμό με επιλογές τους– καταλήγουν στην απόκτηση μικρότερου αριθμού παιδιών. Αυτές οι επιλογές εκτιμάται ότι θα οδηγήσουν σε κάποια αύξηση των δεικτών επίπτωσης του καρκίνου του μαστού.

Οι τεκμηριωμένοι, με δυνατότητα τροποποίησης, παράγοντες κινδύνου περιλαμβάνουν τον περιορισμό χρήσης μετεμμηνοπαυσιακών οιστρογόνων, την ελεγχόμενη κατανόηση οιοπνεύματος και την αποφυγή αύξησης βάρους κατά την ενήλικη ζωή. Ωστόσο, η διαδικασία λήψης αποφάσεων για την τροποποίηση της σχετικής συμπεριφοράς σε

ατομικό επίπεδο είναι σύνθετη, καθώς κάποιοι από αυτούς τους παράγοντες, όπως η χρήση ορμονών, εμφανίζουν ορισμένα πλεονεκτήματα στη μείωση του κινδύνου άλλων χρόνιων νοσημάτων, όπως η οστεοπόρωση. Η αποφυγή αύξησης βάρους, παρόλα αυτά, κατά τη διάρκεια της ενήλικης ζωής θα μπορούσε να αποτελέσει μια πολύτιμη προληπτική στρατηγική για τον καρκίνο του μαστού καθώς και για άλλες νοσολογικές καταστάσεις.

Άλλοι παράγοντες που είναι πιθανόν να μειώνουν τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού είναι ο θηλασμός, η φυσική δραστηριότητα και η μεγαλύτερη πρόσληψη ελαιόλαδου, φρούτων και λαχανικών, παρόλο που τα συγκεκριμένα ευρήματα δεν είναι τόσο ισχυρά, όπως συμβαίνει με άλλους παράγοντες κινδύνου.

Συνοψίζοντας, είναι γεγονός ότι ο σύγχρονος «δυτικός» τρόπος ζωής ευνοεί τη μεγαλύτερη έκθεση των γυναικών σε τεκμηριωμένους παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση καρκίνου του μαστού. Η χημειοπροφύλαξη μπορεί ίσως να αποτελέσει τη μόνη προοπτική για το μερικό έλεγχο του προβλήματος. Όσο αυξάνεται η γνώση που αφορά στη σχέση μεταξύ ενδογενών ορμονών και καρκίνου του μαστού και στην ανάπτυξη εκλεκτικών τροποποιητών των οιστρογονικών υποδοχέων (SERMs, selective estrogen receptor modulators), όπως η ταμοξιφένη και η ραλοξιφένη, καθώς και των αναστολέων της αρωματάσης, διαμορφώνονται συνθήκες για τη χρήση χημειοθεραπευτικών για προληπτικούς λόγους, κυρίως σε γυναίκες με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του μαστού.

## ABSTRACT

### Epidemiology and prevention of breast cancer

A. LAGIOU<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Faculty of Health Professions, Technological Educational Institute (TEI) of Athens, Athens, <sup>2</sup>Department of Hygiene and Epidemiology, School of Medicine, University of Athens, Athens, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2008, 25(6):742–748

Cancer of the breast affects about one in ten women in developed countries, and has an average 5-year survival rate approaching 70%. There is a great deal of scientific evidence for a number of factors that influence breast cancer risk, including female gender, Caucasian ethnic group, increased age, tallness, post-menopausal obesity, high mammography density, earlier age at menarche, later age at menopause, nulliparity, increased age at first pregnancy, lower parity overall, family history of breast cancer in first degree relatives and, finally, the presence of specific genes. A proposed etiologic model, consisting of three basic principles, is compatible with the patterns of the occurrence of the disease and with the adverse effects of most established breast cancer risk factors. According to this etiologic model, increased levels of circulating estrogens and IGF system hormones (mammotropic hormones) during the perinatal period promote the multiplication of the mammary gland specific stem cells, and the number of these cells, which is related to mammary gland mass, represents a definitive factor for breast cancer risk. As far as preventive measures and public health strategies are concerned, although a number of factors are now well established as risk determi-



nants, this knowledge does not readily translate into effective prevention. Mammographic examination, avoidance of excess weight after menopause, physical activity and avoidance of excess consumption of alcoholic beverages constitute appropriate preventive measures.

**Key words:** Breast cancer, Epidemiology, Prevention, Risk factors

## Βιβλιογραφία

- TRICHOPOULOS D. Hypothesis. Does breast cancer originate in utero? *Lancet* 1990, 335:939–940
- ADAMI HO, SIGNORELLO L, TRICHOPOULOS D. Towards an understanding of breast cancer etiology. *Semin Cancer Biol* 1998, 8:255–262
- TRICHOPOULOS D, LAGIOU P, ADAMI HO. Towards an integrated model for breast cancer etiology: The crucial role of the number of mammary tissue-specific stem cells. *Breast Cancer Res* 2005, 7:13–17
- HANKINSON S, HUNTER D. Breast cancer. In: Adami HO, Hunter D, Trichopoulos D (eds) *Textbook of cancer epidemiology*. Oxford University Press, New York, 2002:301–339
- RICHIE RC, SWANSON JO. Breast cancer: A review of the literature. *J Insur Med* 2003, 35:85–101
- KEY TJ, VERKASALO PK, BANKS E. Epidemiology of breast cancer. *Lancet Oncol* 2001, 2:133–140
- PARKIN DM, BRAY F, FERLAY J, PISANI P. Estimating the world cancer burden: Globocan 2000. *Int J Cancer* 2001, 94:153–156
- FERLAY J, BRAY F, PISANI P, PARKIN DM. Globocan 2002. Cancer incidence, mortality and prevalence. Worldwide IARC cancer base no 5, version 2.0, IARC Press, Lyon, 2004
- TOMINAGA S. Cancer incidence in Japanese in Japan, Hawaii, and western United States. *Natl Cancer Inst Monogr* 1985, 69:83–92
- ZIEGLER RG, HOOVER RN, PIKE MC, HILDESHEIM A, NOMURA AM, WEST DW ET AL. Migration patterns and breast cancer risk in Asian-American women. *J Natl Cancer Inst* 1993, 85:1819–1827
- GREENE MH. Genetics of breast cancer. *Mayo Clin Proc* 1997, 72:54–65
- BENNETT I, GATTAS M, TEH B. The genetic basis of breast cancer and its clinical implications. *Aust N Z J Surg* 1999, 69:95–105
- ELLISEN LW, HABER DA. Hereditary breast cancer. *Annu Rev Med* 1998, 49:425–436
- FORD D, EASTON DF, PETO J. Estimates of the gene frequency of *BRCA1* and its contribution to breast and ovarian cancer incidence. *Am J Hum Genet* 1995, 57:1457–1462
- ADAMI HO, ADAMS G, BOYLE P, EWERTZ M, LEE N, LUND E ET AL. Breast cancer etiology. *Int J Cancer* 1990, 5(Suppl):22–39
- WEBER BL, NATHANSON KL. Low penetrance genes associated with increased risk for breast cancer. *Eur J Cancer* 2000, 36:1193–1199
- HSIEH CC, TRICHOPOULOS D, KATSOUYANNI K, YUASA S. Age at menarche, age at menopause, height and obesity as risk factors for breast cancer: Associations and interactions in an international case-control study. *Int J Cancer* 1990, 46:796–800
- KELSEY JL, GAMMON MD, JOHN EM. Reproductive factors and breast cancer. *Epidemiol Rev* 1993, 15:36–47
- McMAHON B, TRICHOPOULOS D, BROWN J, ANDERSEN AP, COLE P, De WAARD F ET AL. Age at menarche, urine estrogens and breast cancer risk. *Int J Cancer* 1982, 30:427–431
- HENDERSON B, PIKE M, BERNSTEIN L, ROSS R. Breast cancer. In: Schottenfeld D, Fraumeni J Jr (eds) *Cancer epidemiology and prevention*. Oxford University Press, New York, 1996:1022–1039
- LAMBE M, HSIEH C, TRICHOPOULOS D, EKBOM A, PAVIA M, ADAMI HO. Transient increase in the risk of breast cancer after giving birth. *N Engl J Med* 1994, 331:5–9
- TRICHOPOULOS D, HSIEH CC, McMAHON B, LINTM, LOWE CR, MIRRA AP ET AL. Age at any birth and breast cancer risk. *Int J Cancer* 1983, 31:701–704
- ROSNER B, COLDITZ GA, WILLETT WC. Reproductive risk factors in a prospective study of breast cancer: The nurses' health study. *Am J Epidemiol* 1994, 139:819–835
- RUSSO J, GUSTERSON BA, ROGERS AE, RUSSO IH, WELLINGS SR, VAN ZWIETEN MJ. Comparative study of human and rat mammary tumorigenesis. *Lab Invest* 1990, 62:244–278
- BERNSTEIN L, ROSS RK. Endogenous hormones and breast cancer risk. *Epidemiol Rev* 1993, 15:48–65
- McMAHON B, COLE P, LINTM, LOWE CR, MIRRA AP, RAVNIHAR B ET AL. Age at first birth and breast cancer risk. *Bull World Health Organ* 1970, 43:209–221
- 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
- MELBYE M, WOHLFAHRT J, OLSEN JH, FRISCH M, WESTERGAARD T, HELWEG-LARSEN K ET AL. Induced abortion and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 1997, 336:81–85
- LIPWORTH L, BAILEY LR, TRICHOPOULOS D. History of breast-feeding in relation to breast cancer risk: a review of the epidemiologic literature. *J Natl Cancer Inst* 2000, 92:302–312
- NEWCOMB PA, STORER BE, LONGNECKER MP, MITTENDORF R, GREENBERG ER, CLAPP RW ET AL. Lactation and a reduced risk of premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 1994, 330:81–87
- MIYOSHI Y, FUNAHASHI T, KIHARA S, TAGUCHI T, TAMAKI Y, MATSUZAWA Y ET AL. Association of serum adiponectin levels with breast cancer risk. *Clin Cancer Res* 2003, 9:5699–5704
- MANTZOROS C, PETRIDOU E, DESSYPRIS N, CHAVELAS C, DALAMAGA M, ALEXE DM ET AL. Adiponectin and breast cancer risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2004, 89:1102–1107
- ENDOGENOUS HORMONES AND BREAST CANCER COLLABORATIVE GROUP. Endogenous sex hormones and breast cancer

- in postmenopausal women: Reanalysis of nine prospective studies. *J Natl Cancer Inst* 2002, 94:606–616
34. ONLAND-MORET NC, KAAKS R, VAN NOORD PA, RINALDI S, KEY T, GROBBEE DE ET AL. Urinary endogenous sex hormone levels and the risk of postmenopausal breast cancer. *Br J Cancer* 2003, 88:1394–1399
  35. McMAHON B, COLE P, BROWN J, PAFFENBARGER R, TRICHOPOULOS D, YEN S. Urine estrogens, frequency of ovulation and breast cancer risk: Case-control study in premenopausal women. *J Natl Cancer Inst* 1982, 70:247–250
  36. RENEHAN AG, ZWAHLEN M, MINDER C, O'DWYER ST, SHALET SM, EGGER M. Insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF binding protein-3, and cancer risk: Systematic review and meta-regression analysis. *Lancet* 2004, 363:1346–1353
  37. VALAORAS V, McMAHON B, TRICHOPOULOS D, POLYCHRONOPOULOU A. Lactation and reproductive histories of breast cancer patients in Greater Athens, 1965–1967. *Int J Cancer* 1969, 4:350–363
  38. TRETLI S. Height and weight in relation to breast cancer morbidity and mortality. A prospective study of 570,000 women in Norway. *Int J Cancer* 1989, 44:23–30
  39. URSIN G, LONGNECKER MP, HAILE RW, GREENLAND S. A meta-analysis of body mass index and risk of premenopausal breast cancer. *Epidemiology* 1995, 6:137–141
  40. HUNTER DJ, WILLETT WC. Diet, body size, and breast cancer. *Epidemiol Rev* 1993, 15:110–132
  41. BYRNE C, SCHAIRER C, WOLFE J, PAREKH N, SALANE M, BRINTON LA ET AL. Mammographic features and breast cancer risk: Effects with time, age, and menopause status. *J Natl Cancer Inst* 1995, 87:1622–1629
  42. BOYD NF, LOCKWOOD GA, BYNG JW, TRITCHLER DL, YAFFE MJ. Mammographic densities and breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998, 7:1133–1144
  43. 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 epidemiological studies. *Lancet* 1996, 347:1713–1727
  44. MAGNUSSON C, BARON JA, CORREIA N, BERGSTROM R, ADAMI HO, PERSSON I. Breast-cancer risk following long-term oestrogen- and oestrogen-progestin-replacement therapy. *Int J Cancer* 1999, 81:339–344
  45. BERAL V AND MILLION WOMEN STUDY COLLABORATORS. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003, 362:419–427
  46. CHLEBOWSKI RT, HENDRIX SL, LANGER RD, STEFANICK ML, GASS M, LANE D ET AL. WHI investigators. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: The women's health initiative randomized trial. *JAMA* 2003, 289:3243–3253

*Corresponding author:*

A. Lagiou, Faculty of Health Professions, Technological Educational Institute of Athens, 274 Thivon Ave., GR-122 41 Egaleo, Greece  
 e-mail: arlagiou@med.uoa.gr