



**ΣΧΟΛΗ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗΣ**

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

«Καρκίνος του μαστού και μητρικός θηλασμός»

Φοιτήτρια: Κωστή Θεοχαρίστη

Επιβλέπουσα:

Dr. ΜΑΡΙΑ Κ. ΤΖΗΤΗΡΙΔΟΥ-ΧΑΤΖΟΠΟΥΛΟΥ MD,PhD,DGKN

ΕΠΙΚ. ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗΣ-ΝΕΟΓΝΟΛΟΓΙΑΣ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΜΑΚΕΔΟΝΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗΣ

Πτολεμαΐδα, 2022

Ευχαριστίες

Η παρούσα διπλωματική εργασία με τίτλο «ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ ΚΑΙ ΜΗΤΡΙΚΟΣ ΘΗΛΑΣΜΟΣ» πραγματοποιήθηκε κατά το ακαδημαϊκό έτος 2021-2022 στο πλαίσιο των προπτυχιακών μου σπουδών, στο Τμήμα Μαιευτικής, στο Πανεπιστήμιο Δυτικής Μακεδονίας στη Πτολεμαΐδα.

Θα ήθελα να εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου στην επιβλέπουσα καθηγήτρια μου, κ. Τζητηρίδου-Χατζοπούλου Μαρία για την εξαιρετική συμβολή της, το χρόνο και την αφοσίωση που επέδειξε στην ολοκλήρωση της πτυχιακής μου εργασίας, όπως επίσης, για την εξαιρετική συνεργασία μας.

Ολοκληρώνοντας, θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένεια μου και κυρίως την μητέρα μου, γιατί χωρίς αυτήν δε θα είχα διαλέξει την Μαιευτική και δε θα είχα γνωρίσει την σπουδαιότητα του Μητρικού Θηλασμού.

Περίληψη

Ο καρκίνος του μαστού είναι ο πιο συνηθισμένος καρκίνος που διαγιγνώσκεται στις γυναίκες, με περισσότερες από 1 στις 10 νέες διαγνώσεις καρκίνου κάθε χρόνο. Σκοπός της έρευνας αυτής ήταν να μελετήσει τη συσχέτιση μεταξύ θηλασμού και καρκίνου του μαστού. Πραγματοποιήθηκε συστηματική ανασκόπηση μελετώντας άρθρα από τρεις βάσεις δεδομένων (PubMed, Medline, Science Direct) τα οποία έχουν δημοσιευτεί κατά την περίοδο 2000-2022. Μετά τον έλεγχο των κριτηρίων επιλογής και αποκλεισμού, συμπεριλήφθηκαν στην παρούσα μελέτη 18 άρθρα. Διαπιστώθηκε πως από τις 18 έρευνες, οι 14 διαπίστωσαν πως ο θηλασμός μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού. Επίσης, διαπιστώθηκε πως η τεκνοποίηση μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού. Επιπρόσθετα, βρέθηκε ότι τις λιγότερες πιθανότητες εμφάνισης καρκίνου του μαστού έχουν οι γυναίκες με 1-3 παιδιά, που έχουν θηλάσει για παραπάνω από 24 μήνες. Ως εκ τούτου, είναι σημαντικό οι μαίες να αυξήσουν την ευαισθητοποίηση των γυναικών σχετικά με τα πλεονεκτήματα του θηλασμού.

Λέξεις κλειδιά: καρκίνος μαστού, θηλασμός, μητρικό γάλα, τεκνοποίηση

Abstract

Breast cancer is the most common cancer diagnosed in women, with more than 1 in 10 new cancer diagnoses each year. The aim of this research was to study the association between breastfeeding and breast cancer. A systematic review was performed studying articles from three databases (PubMed, Medline, Science Direct) that have been published during the period 2000-2022. After checking the selection and exclusion criteria, 18 articles were included in the present study. It was found that of the 18 studies, 14 found that breastfeeding reduces the risk of breast cancer. It was also found that having children reduces the risk of breast cancer. Additionally, it was found that women with 1-3 children, who have breastfed for more than 24 months, have the least chance of developing breast cancer. Therefore, it is important for midwives to raise women's awareness of the benefits of breastfeeding.

Key words: breast cancer, breastfeeding, breast milk, parity

Περιεχόμενα

Ευχαριστίες	2
Περίληψη	3
Abstract	4
Περιεχόμενα.....	5
Κατάλογος Εικόνων	7
Κατάλογος Πινάκων	8
Κατάλογος Διαγραμμάτων.....	9
Εισαγωγή.....	10
Κεφάλαιο 1 – Βιβλιογραφική Ανασκόπηση	12
1.1 Ο καρκίνος του μαστού.....	12
1.1.1 Ορισμός και επιδημιολογία	12
1.1.2 Συμπτώματα.....	15
1.1.3 Παράγοντες κινδύνου	16
1.1.4 Παθοφυσιολογία	26
1.1.5 Διάγνωση και σταδιοποίηση.....	28
1.1.6 Θεραπεία.....	37
1.1.7 Πρόληψη.....	39
1.2 Ο μητρικός θηλασμός.....	41
1.2.1 Το μητρικό γάλα	41
1.2.2 Οφέλη μητρικού θηλασμού	43
1.2.3 Προβλήματα σχετικά με τον μητρικό θηλασμό.....	46

1.2.4 Μητρικός θηλασμός μετά από καρκίνο του μαστού	49
Κεφάλαιο 2 – Μεθοδολογία.....	51
2.1 Σκοπός και ερευνητικά ερωτήματα.....	51
2.2 Μέθοδος/Υλικό	51
Κεφάλαιο 3 – Αποτελέσματα.....	54
3.1 Περιγραφή μελετών	54
3.2 Ανάλυση μελετών	54
Κεφάλαιο 4 – Συζήτηση.....	81
Επίλογος.....	84
Βιβλιογραφία	85

Κατάλογος Εικόνων

Εικόνα 1. Επιπολασμός καρκίνου του μαστού σε γυναίκες ηλικίας 50-69 ετών το 2017 σε Ευρωπαϊκές χώρες.....	15
Εικόνα 2. Συμπτώματα καρκίνου του μαστού	16
Εικόνα 3. Οι δύο υποθετικές θεωρίες έναρξης και εξέλιξης του καρκίνου του μαστού (Α-Θεωρία καρκινικών βλαστοκυττάρων, Β-Στοχαστική θεωρία)	27
Εικόνα 4. Τυπική δομή που σχετίζεται με καρκίνωμα του πόρου	29
Εικόνα 5. Διάφορες προσεγγίσεις για τη διάγνωση του καρκίνου του μαστού	31
Εικόνα 6. Στάδια καρκίνου του μαστού.....	37
Εικόνα 7. Σχηματικό διάγραμμα παραγόντων κινδύνου και πρόληψης του καρκίνου του μαστού	41
Εικόνα 8. Σύσταση μητρικού γάλακτος	43
Εικόνα 9. Διατροφή με ανθρώπινο γάλα και πρόωρη ανάπτυξη και νευροανάπτυξη βρεφών	46

Κατάλογος Πινάκων

Πίνακας 1. Παγκόσμια συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του μαστού στις γυναίκες το 2020.....	13
Πίνακας 2. Παγκόσμια θνησιμότητα από καρκίνο του μαστού στις γυναίκες το 2020	14
Πίνακας 3. Ανάλυση μελετών.....	63
Πίνακας 4. Σύνοψη μελετών που διαπίστωσαν ότι ο θηλασμός μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού	79

Κατάλογος Διαγραμμάτων

Διάγραμμα 1. Διάγραμμα ροής PRISMA	53
--	----

Εισαγωγή

Ο καρκίνος του μαστού είναι ο πιο συνηθισμένος καρκίνος που διαγιγνώσκεται στις γυναίκες, με περισσότερες από 1 στις 10 νέες διαγνώσεις καρκίνου κάθε χρόνο. Είναι η δεύτερη πιο κοινή αιτία θανάτου από καρκίνο μεταξύ των γυναικών στον κόσμο. Ανατομικά, το στήθος έχει αδένες που παράγουν γάλα μπροστά από το θωρακικό τοίχωμα. Βρίσκονται στον μείζονα θωρακικό μυ και υπάρχουν σύνδεσμοι που υποστηρίζουν το στήθος και τον προσκολλούν στο τοίχωμα του θώρακα. Δεκαπέντε έως 20 λοβοί διατεταγμένοι κυκλικά σχηματίζουν το στήθος. Το λίπος που καλύπτει τους λοβούς καθορίζει το μέγεθος και το σχήμα του μαστού. Κάθε λοβός περιέχει τους αδένες που είναι υπεύθυνοι για την παραγωγή γάλακτος ως απόκριση στην ορμονική διέγερση. Ο καρκίνος του μαστού εξελίσσεται πάντα σιωπηλά. Οι περισσότεροι από τους ασθενείς ανακαλύπτουν την ασθένειά τους κατά τη διάρκεια του συνήθους ελέγχου τους. Άλλοι μπορεί να εμφανίσουν ένα τυχαία ανακαλυφθέν εξόγκωμα στο στήθος, αλλαγή σχήματος ή μεγέθους στήθους ή εκκρίσεις από τη θηλή. Για τη διάγνωση του καρκίνου του μαστού πρέπει να γίνεται φυσική εξέταση, απεικόνιση, ιδιαίτερα μαστογραφία και βιοψία ιστού. Το ποσοστό επιβίωσης βελτιώνεται με την έγκαιρη διάγνωση. Ο όγκος τείνει να εξαπλωθεί λεμφικά και αιματολογικά, οδηγώντας σε απομακρυσμένη μετάσταση και κακή πρόγνωση. Αυτό εξηγεί και υπογραμμίζει τη σημασία των προγραμματιών προσυμπτωματικού ελέγχου για τον καρκίνο του μαστού (Mahvi et al., 2018; Narod, 2018).

Το μητρικό γάλα θεωρείται η καλύτερη πηγή διατροφής για βρέφη. Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας συνιστά τα βρέφη να θηλάζουν για τους πρώτους έξι μήνες της ζωής τους (Martin, Ling & Blackburn, 2016). Ο θηλασμός προσφέρει οφέλη για την υγεία στη μητέρα και το παιδί ακόμη και μετά τη βρεφική ηλικία. Μάλιστα, ο μητρικός θηλασμός έχει διαπιστωθεί ότι μειώνει τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του μαστού. Μάλιστα, οι γυναίκες που δεν θηλάζουν έχουν 2,18 φορές περισσότερο κίνδυνο για καρκίνο του μαστού (Anstey et al., 2017).

Η εργασία αυτή μελετάει τον μητρικό θηλασμό και τον καρκίνο του μαστού και τη συσχέτιση μεταξύ αυτών των δυο. Στο πρώτο κεφάλαιο της εργασίας βρίσκεται η βιβλιογραφική ανασκόπηση, όπου αναλύεται ο μητρικός θηλασμός και ο καρκίνος του μαστού. Στο δεύτερο κεφάλαιο γίνεται αναφορά στην μεθοδολογία που ακολουθήθηκε.

Στο τρίτο κεφάλαιο αναλύονται τα αποτελέσματα της συστηματικής ανασκόπησης, και στο τελευταίο κεφάλαιο γίνεται συζήτηση των ευρημάτων.

Κεφάλαιο 1 – Βιβλιογραφική Ανασκόπηση

1.1 Ο καρκίνος του μαστού

1.1.1 Ορισμός και επιδημιολογία

Ο καρκίνος του μαστού συμβαίνει όταν τα κύτταρα στο στήθος μεγαλώνουν και διαιρούνται με ανεξέλεγκτο τρόπο, δημιουργώντας μια μάζα ιστού που ονομάζεται όγκος (Narod, 2018).

Ο επιθετικός καρκίνος του μαστού επηρεάζει 1 στις 8 γυναίκες στις Ηνωμένες Πολιτείες (12,4%) κατά τη διάρκεια της ζωής τους. Στις Ηνωμένες Πολιτείες, 266.120 γυναίκες είχαν επιθετικό καρκίνωμα μαστού το 2018 και 63.960 είχαν *in situ* καρκίνο του μαστού. Το 2018, περίπου 2550 άνδρες είχαν καρκίνο του μαστού. Περίπου 1 στους 1000 άνδρες θα έχουν καρκίνο του μαστού κατά τη διάρκεια της ζωής τους. Το 2000, η συχνότητα του καρκίνου του μαστού στις Ηνωμένες Πολιτείες άρχισε να μειώνεται. Αυτή η μείωση μπορεί να οφείλεται στη μειωμένη χρήση της θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης (HRT) από τις γυναίκες. Το 2008, υπολογίζεται ότι υπήρχαν 1,38 εκατομμύρια νέες περιπτώσεις καρκίνου του μαστού παγκοσμίως. Η επίπτωση του γυναικείου καρκίνου του μαστού το 2008 κυμαινόταν από 19,3 περιπτώσεις ανά 100.000 στην Ανατολική Αφρική έως 89,9 περιπτώσεις ανά 100.000 στη Δυτική Ευρώπη (Alkabban & Ferguson, 2022). Με την έγκαιρη ανίχνευση και τη σημαντική πρόοδο στη θεραπεία, τα ποσοστά θνησιμότητας από καρκίνο του μαστού έχουν μειωθεί τα τελευταία 25 χρόνια στη Βόρεια Αμερική και σε μέρη της Ευρώπης. Σε πολλές αφρικανικές και ασιατικές χώρες (π.χ. Ουγκάντα, Νότια Κορέα και Ινδία), ωστόσο, τα ποσοστά θνησιμότητας από καρκίνο του μαστού αυξάνονται. Το ποσοστό επίπτωσης του καρκίνου του μαστού αυξάνεται με την ηλικία, από 1,5 περιπτώσεις ανά 100.000 σε γυναίκες ηλικίας 20 έως 24 ετών σε ένα ανώτατο όριο 421,3 περιπτώσεων ανά 100.000 σε γυναίκες 75 έως 79 ετών. Το 95% των νέων περιπτώσεων εμφανίζονται σε γυναίκες ηλικίας 40 ετών και άνω. Η διάμεση ηλικία των γυναικών τη στιγμή της διάγνωσης του καρκίνου του μαστού είναι τα 61 έτη. Σύμφωνα με την Αμερικανική Αντικαρκινική Εταιρεία (ACS), τα ποσοστά καρκίνου του μαστού μεταξύ των

γυναικών από διάφορες φυλετικές και εθνοτικές ομάδες είναι τα εξής (Alkabban & Ferguson, 2022):

- Μη Ισπανόφωνοι λευκοί: 128,1 στις 100.000 περιπτώσεις
- Αφροαμερικανοί: 124,3 στις 100.000 περιπτώσεις
- Ισπανόφωνοι/Λατίνοι: 91,0 στις 100.000 περιπτώσεις
- Αμερικανοί Ινδιάνοι: 91,9 στις 100.000 περιπτώσεις
- Ασιάτες Αμερικανοί/Νησιώτες του Ειρηνικού: 88,3 στις 100.000 περιπτώσεις

Υπήρξαν περισσότερες από 2,26 εκατομμύρια νέες περιπτώσεις καρκίνου του μαστού σε γυναίκες το 2020. Οι 10 χώρες με τα υψηλότερα ποσοστά καρκίνου του μαστού στις γυναίκες και τον υψηλότερο αριθμό θανάτων από καρκίνο του μαστού στις γυναίκες το 2020 φαίνονται στους παρακάτω πίνακες. Το Βέλγιο είχε το υψηλότερο ποσοστό καρκίνου του μαστού στις γυναίκες το 2020, ακολουθούμενο από την Ολλανδία. Τα Μπαρμπάντος είχαν το υψηλότερο ποσοστό θνησιμότητας από καρκίνο του μαστού στις γυναίκες το 2020, ακολουθούμενα από τα Φίτζι (WCRF, 2022).

Πίνακας 1. Παγκόσμια συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του μαστού στις γυναίκες το 2020

Κατάταξη	Χώρα	Αριθμός περιπτώσεων	Τυποποιημένο ποσοστό ηλικίας/100.000
	Παγκοσμίως	2.261.419	47.8
1	Βέλγιο	11.734	113.2
2	Ολλανδία	15.725	100.9
3	Λουξεμβούργο	497	99.8
4	Γαλλία	58.083	99.1
5	Νέα Καληδονία	185	99.0
6	Δανία	5.083	98.4
7	Αυστραλία	19.617	96.0
8	Νέα Ζηλανδία	3.660	93.0
9	Φιλανδία	5.228	92.4

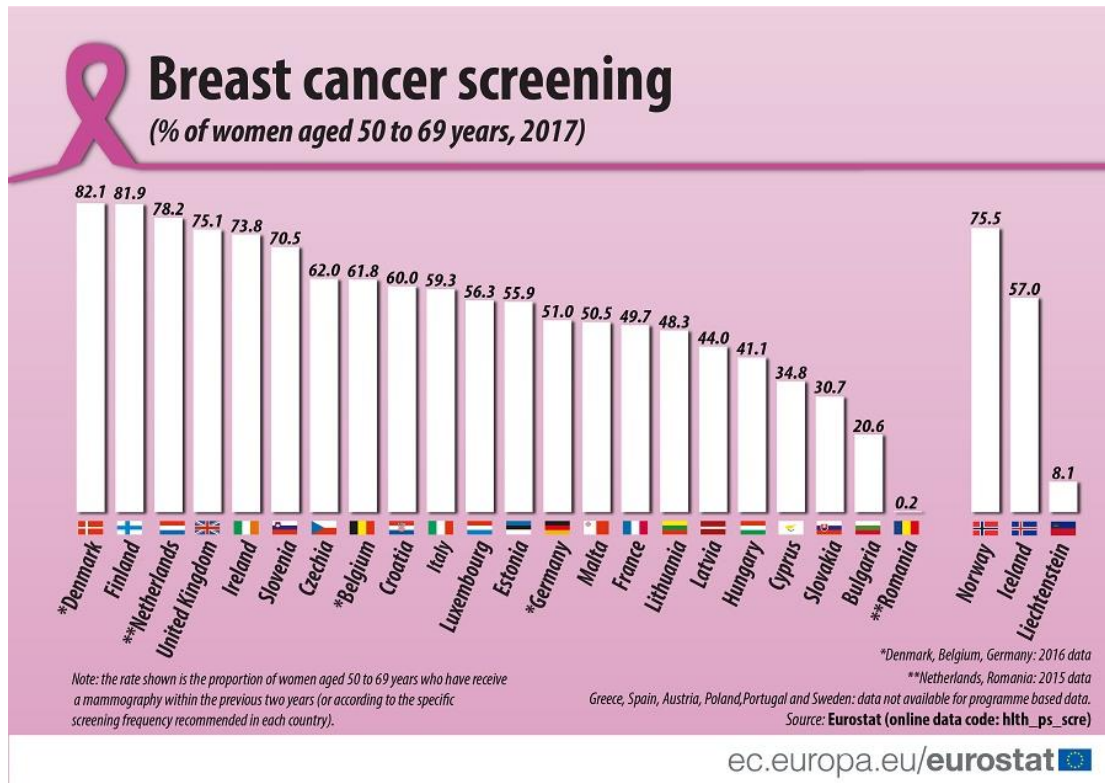
10	ΗΠΑ	253.465	90.3
----	-----	---------	------

(Πηγή: WCRF, 2022)

Πίνακας 2. Παγκόσμια θνησιμότητα από καρκίνο του μαστού στις γυναίκες το 2020

Κατάταξη	Χώρα	Αριθμός περιπτώσεων	Τυποποιημένο ποσοστό ηλικίας/100.000
	Παγκοσμίως	684.996	13.6
1	Μπαρμπάντος	111	42.2
2	Φίτζι	184	41.0
3	Τζαμάικα	637	34.1
4	Μπαχάμες	80	31.0
5	Παπούα-Νέα Γουινέα	847	27.7
6	Σομαλία	1.189	27.2
7	Μάλι	1.425	26.6
8	Δομινικανή Δημοκρατία	1.577	26.4
9	Συρία	1.946	26.2
10	Σαμόα	21	25.6

(Πηγή: WCRF, 2022)



Εικόνα 1. Επιπολασμός καρκίνου του μαστού σε γυναίκες ηλικίας 50-69 ετών το 2017 σε Ευρωπαϊκές χώρες

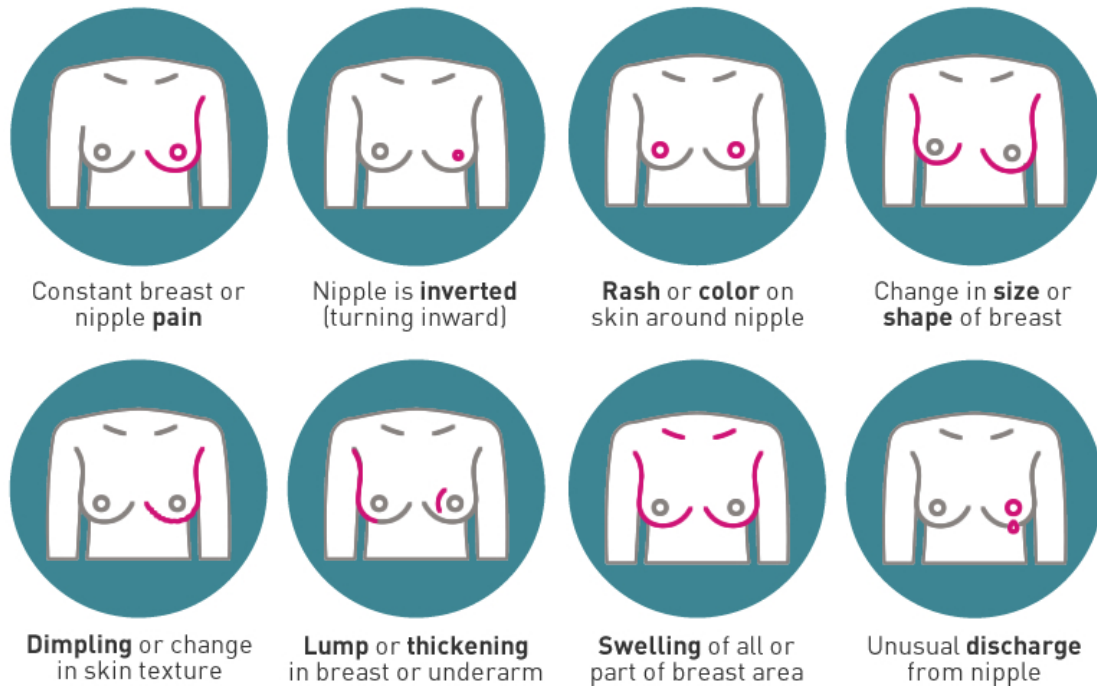
(Πηγή: Eurostat, 2020)

1.1.2 Συμπτώματα

Διαφορετικοί άνθρωποι έχουν διαφορετικά συμπτώματα καρκίνου του μαστού. Μερικοί άνθρωποι δεν έχουν καθόλου σημεία ή συμπτώματα. Μερικά προειδοποιητικά σημάδια καρκίνου του μαστού είναι (CDC, 2021):

- Νέο εξόγκωμα στο στήθος ή στη μασχάλη.
- Πάχυνση ή πρήξιμο μέρους του μαστού.
- Ερεθισμός ή λακκάκια στο δέρμα του μαστού.
- Ερυθρότητα ή ξεφλούδισμα του δέρματος στην περιοχή της θηλής ή στο στήθος.
- Τράβηγμα της θηλής ή πόνος στην περιοχή της θηλής.

- Εκκρίσεις από τη θηλή εκτός από το μητρικό γάλα, συμπεριλαμβανομένου του αίματος.
- Οποιαδήποτε αλλαγή στο μέγεθος ή στο σχήμα του μαστού.
- Πόνος σε οποιαδήποτε περιοχή του μαστού.



Εικόνα 2. Συμπτώματα καρκίνου του μαστού

(Πηγή: Young Survival Coalition, 2021)

1.1.3 Παράγοντες κινδύνου

Οι παράγοντες κινδύνου για τον καρκίνο του μαστού μπορούν να χωριστούν σε αυτούς που μπορούν να προληφθούν και αυτούς που δεν μπορούν να προληφθούν (Margolese et al., 2000). Η μελέτη τους ανήκει στον τομέα της επιδημιολογίας. Ο καρκίνος του μαστού, όπως και άλλες μορφές καρκίνου, μπορεί να οφείλεται σε πολλούς περιβαλλοντικούς και κληρονομικούς παράγοντες κινδύνου. Ο όρος «περιβαλλοντικό», όπως χρησιμοποιείται από τους ερευνητές του καρκίνου, σημαίνει κάθε παράγοντα κινδύνου που δεν κληρονομείται γενετικά. Παρακάτω αναλύεται συνοπτικά κάθε ένας παράγοντας:

- **Ηλικία:** Ο κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου του μαστού αυξάνεται με την ηλικία. Μια γυναίκα έχει περισσότερες από 100 φορές περισσότερες πιθανότητες να αναπτύξει καρκίνο του μαστού στα 60 της χρόνια παρά στα 20 της. Εάν όλες οι γυναίκες ζούσαν μέχρι την ηλικία των 95 ετών, περίπου μία στις οκτώ θα διαγνωστεί με καρκίνο του μαστού κάποια στιγμή κατά τη διάρκεια της ζωής τους. Ωστόσο, ο πραγματικός κίνδυνος για τη ζωή είναι χαμηλότερος από αυτό, επειδή το 90% των γυναικών πεθαίνουν πριν από την ηλικία των 95 ετών, πιο συχνά από καρδιακή προσβολή, εγκεφαλικό επεισόδιο ή άλλες μορφές καρκίνου. Η πιθανότητα καρκίνου του μαστού αυξάνεται με την ηλικία, αλλά ο καρκίνος του μαστού τείνει να είναι πιο επιθετικός σε νεότερους ανθρώπους (Margolese et al., 2000).
- **Φύλο:** Οι άνδρες έχουν πολύ μικρότερο κίνδυνο να αναπτύξουν καρκίνο του μαστού από τις γυναίκες. Στις ανεπτυγμένες χώρες, περίπου το 99% των περιπτώσεων καρκίνου του μαστού διαγιγνώσκονται σε γυναίκες ασθενείς. Σε μερικές αφρικανικές χώρες, που αντιπροσωπεύουν την υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του μαστού στους άνδρες, οι άνδρες αντιπροσωπεύουν το 5–15% των περιπτώσεων. Οι άνδρες ασθενείς με καρκίνο του μαστού τείνουν να είναι μεγαλύτεροι από τις γυναίκες. Είναι πιο πιθανό να διαγνωστούν με όγκους θετικούς σε ορμονικούς υποδοχείς, με περίπου έξι στις επτά περιπτώσεις να είναι θετικοί σε υποδοχείς οιστρογόνων. Η συνολική πρόγνωση είναι χειρότερη για τους άνδρες παρά για τις γυναίκες ασθενείς (Margolese et al., 2000; Giordano et al., 2004).
- **Κληρονομικότητα και γονίδια:** Στο 5% των περιπτώσεων καρκίνου του μαστού, υπάρχει ισχυρός κληρονομικός οικογενειακός κίνδυνος. Δύο αυτοσωματικά επικρατή γονίδια, τα BRCA1 και BRCA2, ευθύνονται για τις περισσότερες περιπτώσεις οικογενούς καρκίνου του μαστού. Οι γυναίκες που φέρουν μια επιβλαβή μετάλλαξη BRCA έχουν 60% έως 80% κίνδυνο να αναπτύξουν καρκίνο του μαστού στη διάρκεια της ζωής τους. Άλλες σχετικές κακοήθειες περιλαμβάνουν τον καρκίνο των ωοθηκών και τον καρκίνο του παγκρέατος. Εάν μια μητέρα ή μια αδερφή διαγνώστηκε με καρκίνο του μαστού, ο κίνδυνος κληρονομικής μετάλλαξης γονιδίου BRCA1 ή BRCA2 είναι περίπου 2 φορές υψηλότερος από τις γυναίκες χωρίς οικογενειακό ιστορικό. Εκτός από τα

γονίδια BRCA που σχετίζονται με τον καρκίνο του μαστού, έχει ανακαλυφθεί η παρουσία του NBR2, κοντά στο γονίδιο 1 του καρκίνου του μαστού, και η έρευνα για τη συμβολή του στην παθογένεση του καρκίνου του μαστού βρίσκεται σε εξέλιξη. Οι κληρονομικοί όγκοι μαστού μη BRCA1 και μη BRCA2 (ακόμα και ορισμένα σποραδικά καρκινώματα) πιστεύεται ότι προκύπτουν από την έκφραση ασθενώς διεισδυτικών αλλά εξαιρετικά διαδεδομένων μεταλλάξεων σε διάφορα γονίδια. Για παράδειγμα, έχει εντοπιστεί πολυμορφισμός σε γονίδια που σχετίζονται με το μεταβολισμό των οιστρογόνων ή/και καρκινογόνων (π.χ. κυτόχρωμα P450, CYP1B1, CYP17A1, CYP19, GSTP1), σε δράση οιστρογόνων, ανδρογόνων και βιταμίνης D (ESR1, AR, VDR), στη συν-ενεργοποίηση της μεταγραφής γονιδίων (AIB1), και σε μονοπάτια απόκρισης βλάβης DNA (CHEK2, HRAS1, XRCC1, XRCC3, XRCC5). Παραλλαγές αλληλουχίας αυτών των γονιδίων που είναι σχετικά κοινές στον πληθυσμό μπορεί να σχετίζονται με μικρό έως μέτριο αυξημένο σχετικό κίνδυνο για καρκίνο του μαστού. Οι συνδυασμοί τέτοιων παραλλαγών θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε πολλαπλασιαστικά αποτελέσματα. Οι σποραδικοί καρκίνοι πιθανότατα προκύπτουν από τη σύνθετη αλληλεπίδραση μεταξύ της έκφρασης γονιδίων χαμηλής διείσδυσης (παραλλαγές κινδύνου) και περιβαλλοντικών παραγόντων. Ωστόσο, η ύποπτη επίδραση των περισσότερων από αυτές τις παραλλαγές στον κίνδυνο καρκίνου του μαστού θα πρέπει, στις περισσότερες περιπτώσεις, να επιβεβαιωθεί σε μελέτες μεγάλων πληθυσμών. Πράγματι, τα γονίδια χαμηλής διείσδυσης δεν μπορούν να εντοπιστούν εύκολα μέσω των οικογενειών, όπως ισχύει για τα κυρίαρχα γονίδια υψηλού κινδύνου. Μέρος των κληρονομικών μη BRCA1 και μη BRCA2 όγκων του μαστού μπορεί να σχετίζεται με σπάνια σύνδρομα, ένα μόνο συστατικό των οποίων είναι ο καρκίνος του μαστού. Τέτοια σύνδρομα προκύπτουν κυρίως από μεταλλάξεις στο TP53 (σύνδρομο Li-Fraumeni), ATM (αταξία-τελαγγειεκτασία), STK11/LKB1 (σύνδρομο Peutz-Jeghers), PTEN (σύνδρομο Cowden). Τα RAB11FIP1, TP53, PTEN και rs4973768 σχετίζονται επίσης με αυξημένο κίνδυνο καρκίνου του μαστού. Το rs6504950 σχετίζεται με χαμηλότερο κίνδυνο καρκίνου του μαστού (De Silva, Tennekoon & Karunanayake, 2019; Zhang et al., 2009).

- Προηγούμενοι καρκίνοι: Τα άτομα που έχουν προηγουμένως διαγνωστεί με καρκίνο του μαστού, των ωοθηκών, της μήτρας ή του εντέρου έχουν υψηλότερο κίνδυνο να αναπτύξουν καρκίνο του μαστού στο μέλλον. Οι μητέρες παιδιών με σάρκωμα μαλακών μορίων μπορεί να έχουν αυξημένο κίνδυνο καρκίνου του μαστού. Οι άνδρες με καρκίνο του προστάτη μπορεί να έχουν αυξημένο κίνδυνο καρκίνου του μαστού, αν και ο απόλυτος κίνδυνος παραμένει χαμηλός (Margoless et al., 2000).
- Αλκοόλ: Σε πληθυσμιακές μελέτες που δεν ελέγχουν τη συχνότητα προσυμπτωματικού ελέγχου του καρκίνου του μαστού, όσοι πίνουν αλκοόλ έχουν μεγαλύτερη τάση να διαγιγνώσκονται με καρκίνο του μαστού. Για παράδειγμα, μια μελέτη σε περισσότερες από ένα εκατομμύριο μεσήλικες Βρετανίδες υποστήριξε ότι κάθε ημερήσιο αλκοολούχο ποτό συσχετίστηκε με αυξημένη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του μαστού κατά 11 περιπτώσεις ανά 1000 γυναίκες. Αυτό σημαίνει ότι σε μια ομάδα 1000 γυναικών που πίνουν ένα αλκοολούχο ποτό την ημέρα, θα έχουν 11 επιπλέον περιπτώσεις καρκίνου του μαστού σε σύγκριση με μια ομάδα γυναικών που πίνουν λιγότερο από ένα αλκοολούχο ποτό την εβδομάδα. Μια ομάδα 1000 γυναικών που πίνουν τέσσερα ποτά την ημέρα θα έχουν επιπλέον 44 περιπτώσεις καρκίνου του μαστού σε σύγκριση με τις μη πότες. Ένα ή δύο ποτά την ημέρα αυξάνουν τον σχετικό κίνδυνο στο 150% του φυσιολογικού και έξι ποτά την ημέρα αυξάνουν τον κίνδυνο στο 330% του φυσιολογικού. Ωστόσο, μελέτες θνησιμότητας δείχνουν ότι οι πότες δεν έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο να πεθάνουν από καρκίνο του μαστού. Μια ανάλυση διαφόρων αιτιών θανάτου μεσήλικων και ηλικιωμένων Αμερικανών διαπίστωσε ότι, από τις 251.420 γυναίκες στη μελέτη, το 0,3% των μηδενικών και πολύ ελαφρών πότων πέθαναν από καρκίνο του μαστού, κατά τη διάρκεια των 10 ετών παρατήρησης της μελέτης. Αυτή η αναλογία 0,3% ήταν ακριβώς η ίδια για μέτρια έως μεγάλη αλκοόλ (1 έως 4+ ποτά την ημέρα) (Allen et al., 2009; Land et al., 2014; Gou et al., 2013; Din et al., 2016).
- Πρόσληψη λίπους: Οι διατροφικές επιρροές έχουν εξεταστεί για δεκαετίες με αντικρουόμενα αποτελέσματα και μέχρι στιγμής δεν έχουν επιβεβαιώσει κάποια σημαντική σχέση. Μια πρόσφατη μελέτη προτείνει ότι οι δίαιτες

χαμηλών λιπαρών μπορεί να μειώσουν σημαντικά τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού καθώς και την επανεμφάνιση του καρκίνου του μαστού. Μια άλλη μελέτη δεν έδειξε καμία συμβολή της πρόσληψης λίπους από τη διατροφή στη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του μαστού σε περισσότερες από 300.000 γυναίκες. Μια τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη μελέτη των συνεπειών μιας δίαιτας χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά, που διεξήχθη στο πλαίσιο της Πρωτοβουλίας για την Υγεία των Γυναικών, απέτυχε να δείξει στατιστικά σημαντική μείωση της συχνότητας εμφάνισης καρκίνου του μαστού στην ομάδα που έλαβε δίαιτα χαμηλών λιπαρών, αν και οι συγγραφείς έκαναν βρείτε στοιχεία οφέλους στην υποομάδα των γυναικών που ακολούθησαν τη δίαιτα χαμηλών λιπαρών με αυστηρό τρόπο. Μια προοπτική μελέτη κοόρτης, βρήκε αυξημένη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του μαστού μόνο σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, με υψηλότερη πρόσληψη ζωικού λίπους, αλλά όχι φυτικού λίπους. Συνολικά, αυτά τα αποτελέσματα υποδεικνύουν μια πιθανή συσχέτιση μεταξύ της πρόσληψης λίπους από τη διατροφή και της συχνότητας εμφάνισης καρκίνου του μαστού, αν και αυτές οι αλληλεπιδράσεις είναι δύσκολο να μετρηθούν σε μεγάλες ομάδες γυναικών (Chlebowski et al., 2006; Prentice et al., 2006).

- Ειδικά διαιτητικά λιπαρά οξέα: Αν και πολλοί ισχυρισμοί έχουν γίνει στη βιβλιογραφία, δεν υπάρχουν στέρεες αποδείξεις που να συνδέουν συγκεκριμένα λίπη με τον καρκίνο του μαστού. Μια μελέτη που δημοσιεύθηκε το 2001 βρήκε υψηλότερα επίπεδα μονοακόρεστων λιπαρών οξέων MUFAs στις μεμβράνες των ερυθροκυττάρων μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών που ανέπτυξαν καρκίνο του μαστού. Η ίδια μελέτη συζήτησε ότι μια δίαιτα υψηλή σε MUFA δεν είναι ο κύριος καθοριστικός παράγοντας των MUFA της μεμβράνης των ερυθροκυττάρων (Pala et al., 2001).
- Έλλειψη βιταμίνης D: Έχει διαπιστωθεί ότι υπάρχει συσχέτιση της έλλειψης βιταμίνης D με την ανάπτυξη καρκίνου του μαστού (Hatse et al., 2012).
- Πολυκυκλικοί αρωματικοί υδρογονάνθρακες: Οι πολυκυκλικοί αρωματικοί υδρογονάνθρακες (PAH) είναι γνωστοί καρκινογόνοι παράγοντες για τον άνθρωπο λόγω της μεταλλαξιογόνου ικανότητάς τους να βλάπτουν το DNA που προκαλεί καρκίνο. Μια μελέτη του 2016 διαπίστωσε ότι πηγές PAH, όπως ψητά

και καπνιστά κρέατα (μαζί με άλλες πηγές όπως το κάπνισμα και η ατμοσφαιρική ρύπανση σε εσωτερικούς χώρους) συσχετίστηκαν με 30-50% αύξηση στη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του μαστού. Τα άτομα υψηλού κινδύνου ήταν εκείνοι που ήταν ενεργοί καπνιστές, καταλάωναν περισσότερες από 55 μερίδες ψητού/καπνιστού κρέατος το χρόνο, χρησιμοποιούσαν συχνά τζάκια σε εσωτερικούς χώρους και εκτέθηκαν σε μεγάλες ποσότητες οδικής ρύπανσης (White et al., 2016).

- Παχυσαρκία και Έλλειψη Άσκησης: Η αύξηση βάρους μετά την εμμηνόπαυση μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού. Μια μελέτη του 2006 διαπίστωσε ότι η λήψη 9,9 κιλών μετά την εμμηνόπαυση αύξησε τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού κατά 18%. Η έλλειψη άσκησης έχει συνδεθεί με τον καρκίνο του μαστού από το Αμερικανικό Ινστιτούτο Έρευνας για τον Καρκίνο. Η παχυσαρκία έχει συνδεθεί με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του μαστού από πολλές επιστημονικές μελέτες. Υπάρχουν στοιχεία που υποδηλώνουν ότι το υπερβολικό σωματικό λίπος τη στιγμή της διάγνωσης του καρκίνου του μαστού σχετίζεται με υψηλότερα ποσοστά υποτροπής και θανάτου του καρκίνου. Επιπλέον, μελέτες έχουν δείξει ότι οι παχύσαρκες γυναίκες είναι πιο πιθανό να έχουν μεγάλους όγκους, μεγαλύτερη συμμετοχή των λεμφαδένων και χειρότερη πρόγνωση για καρκίνο του μαστού με 30% υψηλότερο κίνδυνο θνησιμότητας. Η αύξηση βάρους μετά τη διάγνωση έχει επίσης συνδεθεί με υψηλότερα ποσοστά υποτροπής ή θνησιμότητας από καρκίνο του μαστού, αν και αυτό το εύρημα δεν είναι συνεπές. Η απώλεια βάρους μετά τη διάγνωση δεν έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τον κίνδυνο υποτροπής ή θνησιμότητας από καρκίνο του μαστού. Ωστόσο, η σωματική δραστηριότητα μετά τη διάγνωση του καρκίνου του μαστού έχει δείξει κάποιες συσχετίσεις με τη μείωση της υποτροπής του καρκίνου του μαστού και της θνησιμότητας ανεξάρτητα από την απώλεια βάρους (Ligibel, 2011; Protani, Coory & Martin, 2010; Holmes et al., 2005).
- Άμβλωση: Αρκετές πρόσφατες επιδημιολογικές μελέτες υποδεικνύουν ότι το ιστορικό αμβλώσεων συσχετίζεται με υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του μαστού. Ωστόσο, πρόσθετες μελέτες δεν έχουν επιβεβαιώσει αυτά τα ευρήματα και προς το παρόν δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία που να

υποστηρίζουν τη συσχέτιση της άμβλωσης με κίνδυνο καρκίνου του μαστού (Sun et al., 2017).

- **Ορμόνες:** Τα επίμονα αυξημένα επίπεδα οιστρογόνων στο αίμα σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο καρκίνου του μαστού, όπως και τα αυξημένα επίπεδα των ανδρογόνων ανδροστενεδιόνη και τεστοστερόνη (τα οποία μπορούν να μετατραπούν απευθείας από την αρωματάση στα οιστρογόνα οιστρόνη και οιστραδιόλη, αντίστοιχα). Τα αυξημένα επίπεδα προγεστερόνης στο αίμα σχετίζονται με μειωμένο κίνδυνο καρκίνου του μαστού σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Ορισμένες περιστάσεις που αυξάνουν την έκθεση σε ενδογενή οιστρογόνα, συμπεριλαμβανομένης της μη τεκνοποίησης, της καθυστέρησης του πρώτου τοκετού, του μη θηλασμού, της πρόωρης εμμηνόρροιας (η πρώτη έμμηνος ρύση) και της καθυστερημένης εμμηνόπαυσης, είναι ύποπτες για αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού στη διάρκεια της ζωής. Ωστόσο, όχι μόνο οι ορμόνες του φύλου, αλλά και τα επίπεδα ινσουλίνης συνδέονται θετικά με τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού (Yager & Davidson, 2006).
- **Εγκυμοσύνη, τεκνοποίηση και θηλασμός:** Χαμηλότερη ηλικία πρώτου τοκετού, σε σύγκριση με τη μέση ηλικία των 24 ετών, η απόκτηση περισσότερων παιδιών (περίπου 7% χαμηλότερος κίνδυνος ανά παιδί) και ο θηλασμός (4,3% ανά έτος θηλασμού, με μέσο σχετικό κίνδυνο περίπου 0,7) όλα έχουν συσχετιστεί με μειωμένο κίνδυνο καρκίνου του μαστού σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, αλλά όχι σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Οι γυναίκες που γεννούν μέχρι την ηλικία των 20 ετών και θηλάζουν μπορεί να έχουν ακόμη μεγαλύτερη προστασία. Η μη τεκνοποίηση τριπλασιάζει τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού (Sun et al., 2017).
- **Δισφαινόλη Α:** Είναι μια χημική ένωση που χρησιμοποιείται στην παραγωγή πλαστικών που βρίσκεται σε πολλά εμπορικά προϊόντα, όπως φορητούς υπολογιστές, μπιμπερό, δοχεία τροφίμων, αγωγούς νερού και εργαστηριακό και νοσοκομειακό εξοπλισμό. Παρόλα αυτά, έχει συσχετιστεί με την εμφάνιση καρκίνου του μαστού (Fernandez & Russo, 2010; Soto & Sonnenschein, 2010).

- **Αρωματικές Αμίνες:** Οι αρωματικές αμίνες είναι χημικές ουσίες που παράγονται όταν παράγονται προϊόντα όπως βαφές, προϊόντα πολυουρεθάνης και ορισμένα φυτοφάρμακα. Βρίσκονται επίσης στον καπνό του τσιγάρου, στα καυσαέρια και στο υπερβολικά μαγειρεμένο, καμένο κρέας. Οι τρεις τύποι αρωματικών αμινών μονοκυκλικές, πολυκυκλικές και ετεροκυκλικές έχουν βρεθεί όλοι σε πρόσφατες μελέτες για την υγεία του μαστού. Οι μονοκυκλικές αμίνες έχουν βρεθεί ότι προκαλούν καρκίνο του μαστού σε αρουραίους. Μελέτες έχουν δείξει ότι οι γυναίκες που τρώνε μεγαλύτερες ποσότητες υπερβολικά μαγειρεμένου κρέατος, που σημαίνει μεγαλύτερη έκθεση σε ετεροκυκλικές αμίνες, έχουν επίσης διαγνωστεί με περισσότερο μετεμμηνοπαυσιακό καρκίνο του μαστού. Οι ετεροκυκλικές αμίνες έχουν επίσης την ικανότητα να αντιγράφουν οιστρογόνα και σε εργαστηριακές μελέτες έχει βρεθεί ότι ενθαρρύνουν την ανάπτυξη καρκινικών όγκων στον ανθρώπινο ιστό (Powell & Ghotbaddini, 2014).
- **Βενζόλιο:** Πολλαπλές μελέτες δείχνουν μια συσχέτιση μεταξύ της έκθεσης στο βενζόλιο και του κινδύνου καρκίνου του μαστού. Το βενζόλιο είναι ένας πετροχημικός διαλύτης. Η έκθεση στο βενζόλιο προέρχεται ως επί το πλείστον από την ατμοσφαιρική ρύπανση που προκύπτει από τις βιομηχανικές καύσεις, τις αναθυμιάσεις καυσαερίων και αερίων, καθώς και από τον καπνό του τσιγάρου (Fenga, 2016).
- **DDT:** Αν και το φυτοφάρμακο DDT απαγορεύτηκε πριν από περισσότερα από 20 χρόνια, μελέτες έχουν δείξει ότι εξακολουθούν να υπάρχουν ίχνη σε ορισμένα γεωργικά προϊόντα, καθώς και στο ανθρώπινο και ζωικό γάλα. Ενώ μεμονωμένες μελέτες έχουν καταλήξει σε αντικρουόμενα συμπεράσματα, οι πιο πρόσφατες ανασκοπήσεις όλων των στοιχείων καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι η έκθεση σε DDT πριν από την εφηβεία αυξάνει τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού αργότερα στη ζωή (Tarrone, 2008).
- **Οξειδίο του αιθυλενίου:** Το οξειδίο του αιθυλενίου είναι μια χημική ουσία που μπορεί να βρεθεί σε ορισμένα προϊόντα προσωπικής φροντίδας, κυρίως με τη μορφή αρώματος. Χρησιμοποιείται επίσης για την αποστείρωση διαφόρων ιατρικών αντικειμένων. Το Εθνικό Πρόγραμμα Τοξικολογίας έχει χαρακτηρίσει το οξειδίο του αιθυλενίου ως καθορισμένο καρκινογόνο για τον

άνθρωπο και τα ζώα. Μια μελέτη που έγινε από το Εθνικό Ινστιτούτο για την Ασφάλεια και την Υγεία στην Εργασία, συμπεριλαμβανομένων 7.576 γυναικών, βρήκε μια άμεση συσχέτιση μεταξύ των ποσοστών καρκίνου του μαστού και της έκθεσης σε οξείδιο του αιθυλενίου κατά τη διάρκεια των διαδικασιών ιατρικής αποστείρωσης. Επίσης, τα ανθρώπινα κύτταρα του μαστού που έρχονται σε επαφή με μικρές ποσότητες οξειδίου του αιθυλενίου σε εργαστήριο μπορεί να οδηγήσουν σε βλάβη του DNA του ιστού του μαστού (Vincent et al., 2019).

- Πολυκυκλικοί αρωματικοί υδρογονάνθρακες: Οι πολυκυκλικοί αρωματικοί υδρογονάνθρακες είναι χημικά προϊόντα καύσης από καυστήρες άνθρακα, καύσιμα, καπνό τσιγάρου και διάφορες άλλες πηγές. Μπορεί επίσης να είναι γονιδιατοξικοί, που σημαίνει ότι έχουν την ικανότητα να βλάψουν το DNA (Fenga, 2016).
- Βινυλοχλωρίδιο: Το χλωριούχο βινύλιο παράγεται όταν παρασκευάζεται PVC ή χλωριούχο πολυβινύλιο. Το PVC βρίσκεται σε πλαστικές συσκευασίες, εξωτερικά ενδύματα, πλαστικά παιχνίδια και άλλα πλαστικά προϊόντα. Το χλωριούχο βινύλιο μπορεί να βρεθεί στον καπνό του τσιγάρου και στον αέρα γύρω από τα σκουπίδια και τις χωματερές. Μπορεί επίσης να βρεθεί στα λύματα όταν κατασκευάζεται PVC. Το Εθνικό Πρόγραμμα Τοξικολογίας και ο Διεθνής Οργανισμός Έρευνας για τον Καρκίνο έχουν χαρακτηρίσει το χλωριούχο βινύλιο ως καθορισμένο καρκινογόνο για τον άνθρωπο (Fenga, 2016).
- Καπνός: Μέχρι πρόσφατα, οι περισσότερες μελέτες δεν είχαν βρει αυξημένο κίνδυνο καρκίνου του μαστού από το ενεργό κάπνισμα. Ξεκινώντας από τα μέσα της δεκαετίας του 1990, ένας αριθμός μελετών πρότεινε αυξημένο κίνδυνο καρκίνου του μαστού τόσο σε ενεργούς καπνιστές όσο και σε εκείνους που εκτέθηκαν στο παθητικό κάπνισμα σε σύγκριση με τις γυναίκες που ανέφεραν ότι δεν είχαν έκθεση στο παθητικό κάπνισμα. Μέχρι το 2005 είχαν συγκεντρωθεί αρκετά στοιχεία ώστε η Υπηρεσία Προστασίας του Περιβάλλοντος της Καλιφόρνια να συμπεράνει ότι το παθητικό κάπνισμα προκαλεί καρκίνο του μαστού σε νεότερες, κυρίως προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Ο Οργανισμός κατέληξε στο συμπέρασμα ότι ο κίνδυνος ήταν αυξημένος κατά 70%, με βάση επιδημιολογικές μελέτες και το γεγονός ότι

υπάρχουν πολλές καρκινογόνες ουσίες των μαστών στο παθητικό κάπνισμα (Jones et al., 2017).

- **Ακτινοβολία:** Οι γυναίκες που έχουν λάβει υψηλή δόση ιονίζουσας ακτινοβολίας στο στήθος (για παράδειγμα, ως θεραπείες για άλλους καρκίνους) έχουν σχετικό κίνδυνο καρκίνου του μαστού μεταξύ 2,1 και 4,0. Ο κίνδυνος αυξάνεται με αυξημένη δόση. Επιπλέον, ο κίνδυνος είναι υψηλότερος σε γυναίκες που ακτινοβολήθηκαν πριν από την ηλικία των 30 ετών, όταν υπάρχει ακόμη ανάπτυξη του μαστού (Inskip et al., 2009).
- **Διοξίνες:** Οι διοξίνες (κυρίως οι πολυχλωριωμένες διβενζοδιοξίνες) είναι χημικές ουσίες που παράγονται όταν καίγονται χλωριωμένα προϊόντα, όπως το χλωριούχο πολυβινύλιο (PVC). Αυτό συμβαίνει όταν χρησιμοποιούνται χλωριωμένα προϊόντα σε ορισμένες μεταποιητικές βιομηχανίες. Διοξίνες προστίθενται επίσης στον αέρα όταν διασπώνται η βενζίνη και το ντίζελ. Υπάρχουν πολλοί διαφορετικοί τύποι διοξινών και μόνο λίγοι από αυτούς έχουν χαρακτηριστεί ως σαφείς ανθρώπινες καρκινογόνες ουσίες και διαταράκτες των ενδοκρινικών ορμονών. Πολλαπλές μελέτες έχουν οδηγήσει στην ιδέα ότι τα αυξημένα επίπεδα διοξίνης μπορούν να αυξήσουν τον κίνδυνο για καρκίνο του μαστού (Danjou et al., 2015).
- **Παράγοντες που σχετίζονται με την εθνικότητα και κοινωνικοοικονομικοί παράγοντες:** Η συχνότητα εμφάνισης και η θνησιμότητα ποικίλλουν ανάλογα με το εθνικό υπόβαθρο και την κοινωνική θέση. Η συχνότητα εμφάνισης αυξάνεται με τη βελτίωση της οικονομικής κατάστασης, ενώ η θνησιμότητα συνδέεται με τη χαμηλή οικονομική κατάσταση. Στις ΗΠΑ η επίπτωση είναι σημαντικά χαμηλότερη και η θνησιμότητα υψηλότερη μεταξύ των μαύρων γυναικών και αυτή η διαφορά φαίνεται να παραμένει ακόμη και μετά την προσαρμογή για την οικονομική κατάσταση. Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι οι μαύρες γυναίκες στις ΗΠΑ είναι πιο πιθανό να πεθάνουν από καρκίνο του μαστού, παρόλο που οι λευκές γυναίκες είναι πιο πιθανό να διαγνωστούν με τη νόσο. Ακόμη και μετά τη διάγνωση, οι μαύρες γυναίκες είναι λιγότερο πιθανό να λάβουν θεραπεία σε σύγκριση με τις λευκές γυναίκες. Οι μελετητές έχουν προωθήσει διάφορες θεωρίες για τις ανισότητες, συμπεριλαμβανομένης της ανεπαρκούς πρόσβασης στον προσυμπτωματικό έλεγχο, της μειωμένης

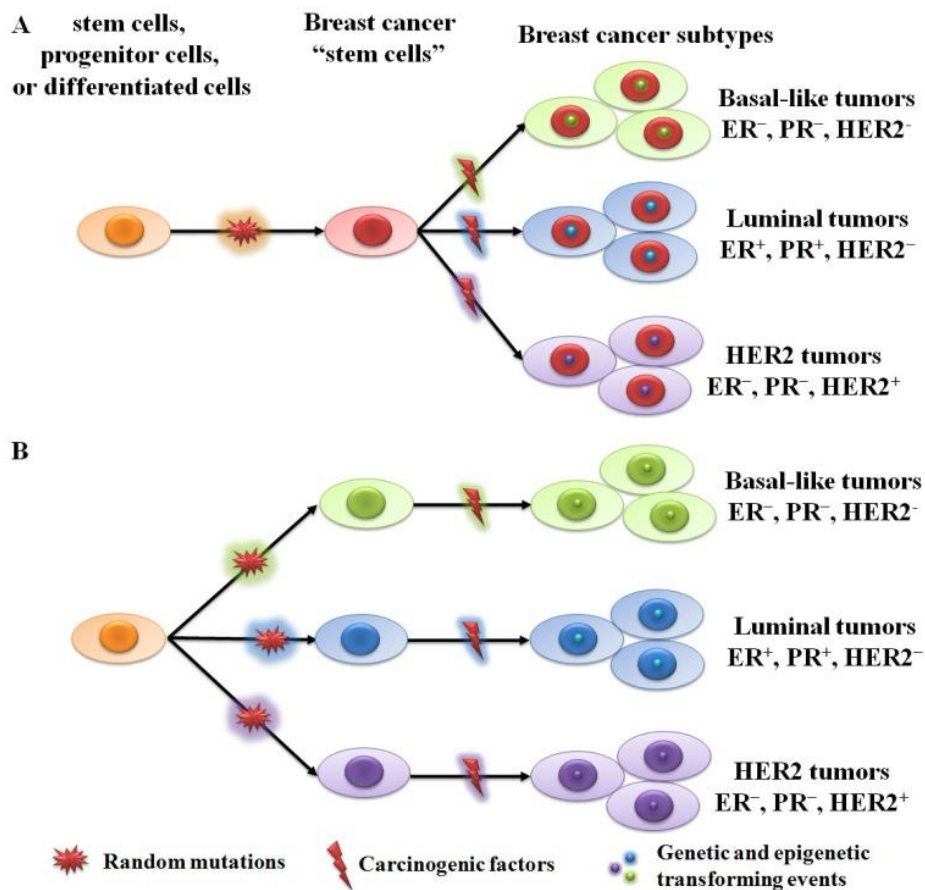
διαθεσιμότητας των πιο προηγμένων χειρουργικών και ιατρικών τεχνικών ή κάποιου βιολογικού χαρακτηριστικού της νόσου στον αφροαμερικανικό πληθυσμό (Vainshtein, 2008; Tammemagi, 2007; Demicheli et al., 2007).

1.1.4 Παθοφυσιολογία

Οι όγκοι του μαστού συνήθως ξεκινούν από τον υπερπολλαπλασιασμό του πόρου και στη συνέχεια εξελίσσονται σε καλοήθεις όγκους ή και μεταστατικά καρκινώματα μετά από συνεχή διέγερση από διάφορους καρκινογόνους παράγοντες. Μικροπεριβάλλοντα όγκου όπως οι στρωματικές επιδράσεις ή τα μακροφάγα παίζουν ζωτικό ρόλο στην έναρξη και την εξέλιξη του καρκίνου του μαστού. Τα μακροφάγα μπορούν να δημιουργήσουν ένα μεταλλαξιογόνο φλεγμονώδες μικροπεριβάλλον, το οποίο μπορεί να προάγει την αγγειογένεση και να επιτρέψει στα καρκινικά κύτταρα να ξεφύγουν από την ανοσολογική απόρριψη. Διαφορετικά πρότυπα μεθυλίωσης DNA έχουν παρατηρηθεί μεταξύ του φυσιολογικού και του σχετιζόμενου με τον όγκο μικροπεριβάλλοντος, υποδεικνύοντας ότι οι επιγενετικές τροποποιήσεις στο μικροπεριβάλλον του όγκου μπορούν να προάγουν την καρκινογένεση. Πρόσφατα, μια νέα υποκατηγορία κακοήθων κυττάρων εντός όγκων που ονομάζονται καρκινικά βλαστοκύτταρα (CSCs) παρατηρείται και σχετίζεται με την έναρξη, τη διαφυγή και την υποτροπή του όγκου. Αυτός ο μικρός πληθυσμός κυττάρων, που μπορεί να αναπτυχθεί από βλαστοκύτταρα ή προγονικά κύτταρα σε φυσιολογικούς ιστούς, έχει ικανότητες αυτοανανέωσης και είναι ανθεκτικό σε συμβατικές θεραπείες όπως η χημειοθεραπεία και η ακτινοθεραπεία. Βλαστοκύτταρα καρκίνου του μαστού (bCSCs) αναγνωρίστηκαν για πρώτη φορά από τον Aí Hajj. Τα bCSCs είναι πιο πιθανό να προέρχονται από προγονικά επιθηλιακά κύτταρα του αυλού παρά από βασικά βλαστοκύτταρα. Οδοί σηματοδότησης συμπεριλαμβανομένων των Wnt, Notch, Hedgehog, p53, PI3K και HIF εμπλέκονται στην αυτοανανέωση, τον πολλαπλασιασμό και την εισβολή των bCSC. Ωστόσο, απαιτούνται περισσότερες μελέτες για την κατανόηση των bCSC και για την ανάπτυξη νέων στρατηγικών για την άμεση εξάλειψη των bCSC (Polyak, 2007; Basse & Arock, 2015).

Υπάρχουν δύο υποθετικές θεωρίες για την έναρξη και την εξέλιξη του καρκίνου του μαστού: η θεωρία των καρκινικών βλαστοκυττάρων και η στοχαστική θεωρία. Η

θεωρία των καρκινικών βλαστοκυττάρων προτείνει ότι όλοι οι υποτύποι όγκου προέρχονται από τα ίδια βλαστοκύτταρα ή κύτταρα που ενισχύουν τη μετάβαση (προγονικά κύτταρα). Επίκτητες γενετικές και επιγενετικές μεταλλάξεις σε βλαστοκύτταρα ή προγονικά κύτταρα θα οδηγήσουν σε διαφορετικούς φαινοτύπους όγκου. Η στοχαστική θεωρία είναι ότι κάθε υποτύπος όγκου ξεκινά από έναν μεμονωμένο τύπο κυττάρου (βλαστικό κύτταρο, προγονικό κύτταρο ή διαφοροποιημένο κύτταρο). Τυχαίες μεταλλάξεις μπορούν σταδιακά να συσσωρευτούν σε οποιαδήποτε κύτταρα του μαστού, οδηγώντας στη μετατροπή τους σε κύτταρα όγκου όταν συσσωρευτούν επαρκείς μεταλλάξεις. Αν και οι δύο θεωρίες υποστηρίζονται από πολλά δεδομένα, καμία δεν μπορεί να εξηγήσει πλήρως την προέλευση του ανθρώπινου καρκίνου του μαστού (Sun et al., 2017).



Εικόνα 3. Οι δύο υποθετικές θεωρίες έναρξης και εξέλιξης του καρκίνου του μαστού (A-Θεωρία καρκινικών βλαστοκυττάρων, B-Στοχαστική θεωρία)

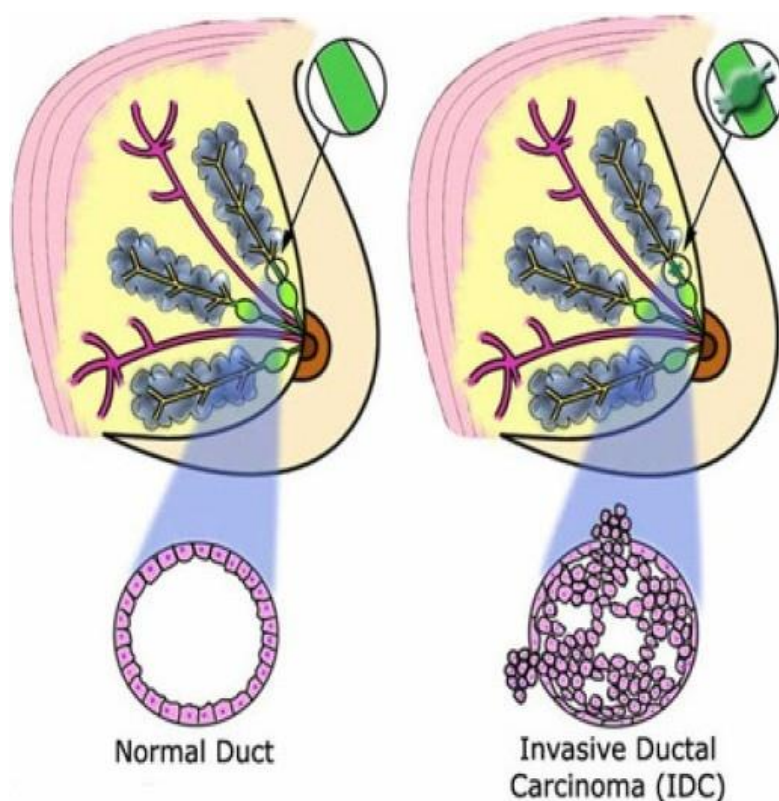
(Πηγή: Sun et al., 2017)

1.1.5 Διάγνωση και σταδιοποίηση

Ο καρκίνος του μαστού μπορεί να είναι διηθητικός ή μη διηθητικός ανάλογα με τη σχέση του με τη βασική μεμβράνη. Τα μη διηθητικά νεοπλάσματα του μαστού χωρίζονται ευρέως σε δύο κύριους τύπους, το λοβιακό καρκίνωμα *in situ* (LCIS) και το καρκίνωμα του πόρου *in situ* (DCIS). Το LCIS θεωρείται παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη καρκίνου του μαστού. Το LCIS αναγνωρίζεται από τη συμμόρφωσή του με το περίγραμμα του φυσιολογικού λοβού, με διογκωμένες και γεμάτες κυψελίδες. Το DCIS είναι πιο ετερογενές μορφολογικά από το LCIS και οι παθολόγοι αναγνωρίζουν τέσσερις γενικούς τύπους DCIS: θηλώδες, διάτρητο, συμπαγές και comedo. Το DCIS αναγνωρίζεται ως διακριτοί χώροι γεμάτοι με κακοήθη κύτταρα, συνήθως με ένα αναγνωρίσιμο στρώμα βασικών κυττάρων που αποτελείται από πιθανώς φυσιολογικά μυοεπιθηλιακά κύτταρα. Οι θηλώδεις και διάτρητοι τύποι του DCIS είναι γενικά βλάβες χαμηλότερου βαθμού και μπορεί να χρειαστεί περισσότερος χρόνος για να μετατραπούν σε διηθητικό καρκίνο. Οι συμπαγείς και οι comedo τύποι του DCIS είναι γενικά βλάβες υψηλότερου βαθμού. Το DCIS, εάν δεν αντιμετωπιστεί, συνήθως μετατρέπεται σε διηθητικό καρκίνο (Sharma et al., 2010).

Ο διηθητικός καρκίνος του πόρου τείνει να αναπτύσσεται ως συνεκτική μάζα. Εμφανίζεται ως διακριτές ανωμαλίες στις μαστογραφίες και είναι συχνά ψηλαφητό ως διακριτό εξόγκωμα στο στήθος μικρότερο από τους λοβιακούς καρκίνους. Ο διηθητικός καρκίνος του πόρου, γνωστός και ως διηθητικό καρκίνωμα του πόρου, είναι η πιο κοινή μορφή καρκίνου του μαστού, και αντιπροσωπεύει το 50% έως 70% των διηθητικών καρκίνων του μαστού. Το διηθητικό λοβιακό καρκίνωμα ευθύνεται για το 10% των καρκίνων του μαστού και οι μικτοί καρκίνοι του πόρου και των λοβίων αναγνωρίζονται και περιγράφονται όλο και περισσότερο σε αναφορές παθολογίας. Όταν τα διηθητικά καρκινώματα του πόρου αποκτούν διαφοροποιημένα χαρακτηριστικά, ονομάζονται σύμφωνα με τα χαρακτηριστικά που εμφανίζουν. Εάν τα διεισδυτικά κύτταρα σχηματίζουν μικρούς αδένες που είναι επενδεδυμένοι από μία μόνο σειρά του ήπιου επιθηλίου, ονομάζονται διηθητικό σωληναριακό καρκίνωμα. Τα κύτταρα που διεισδύουν μπορεί να εκκρίνουν άφθονες ποσότητες βλεννίνης και να φαίνεται να επιπλέουν σε αυτό το υλικό. Αυτές οι βλάβες ονομάζονται βλενώδεις ή κολλοειδείς όγκοι. Οι σωληνοειδείς και βλενώδεις όγκοι είναι συνήθως βλάβες χαμηλού βαθμού (βαθμού I). Αυτοί οι όγκοι αντιπροσωπεύουν περίπου το 2% έως 3%

των διηθητικών καρκινωμάτων του μαστού. Ο μυελικός καρκίνος χαρακτηρίζεται από παράξενα διεισδυτικά κύτταρα με πυρηνικά χαρακτηριστικά υψηλής ποιότητας, πολλές μιτώσεις και έλλειψη ενός *in situ* συστατικού. Η κακοήθεια σχηματίζει φύλλα κυττάρων με σχεδόν συγκυτιακό τρόπο, που περιβάλλονται από ένα διήθημα μικρών μονοπύρηνων λεμφοκυττάρων. Τα όρια του όγκου πιέζουν προς τον περιβάλλοντα μαστό αντί να διεισδύουν ή να διαπερνούν το στρώμα. Στην καθαρή του μορφή, ο μυελικός καρκίνος αντιπροσωπεύει μόνο περίπου το 5% των καρκίνων του μαστού (Alkabban & Ferguson, 2022).



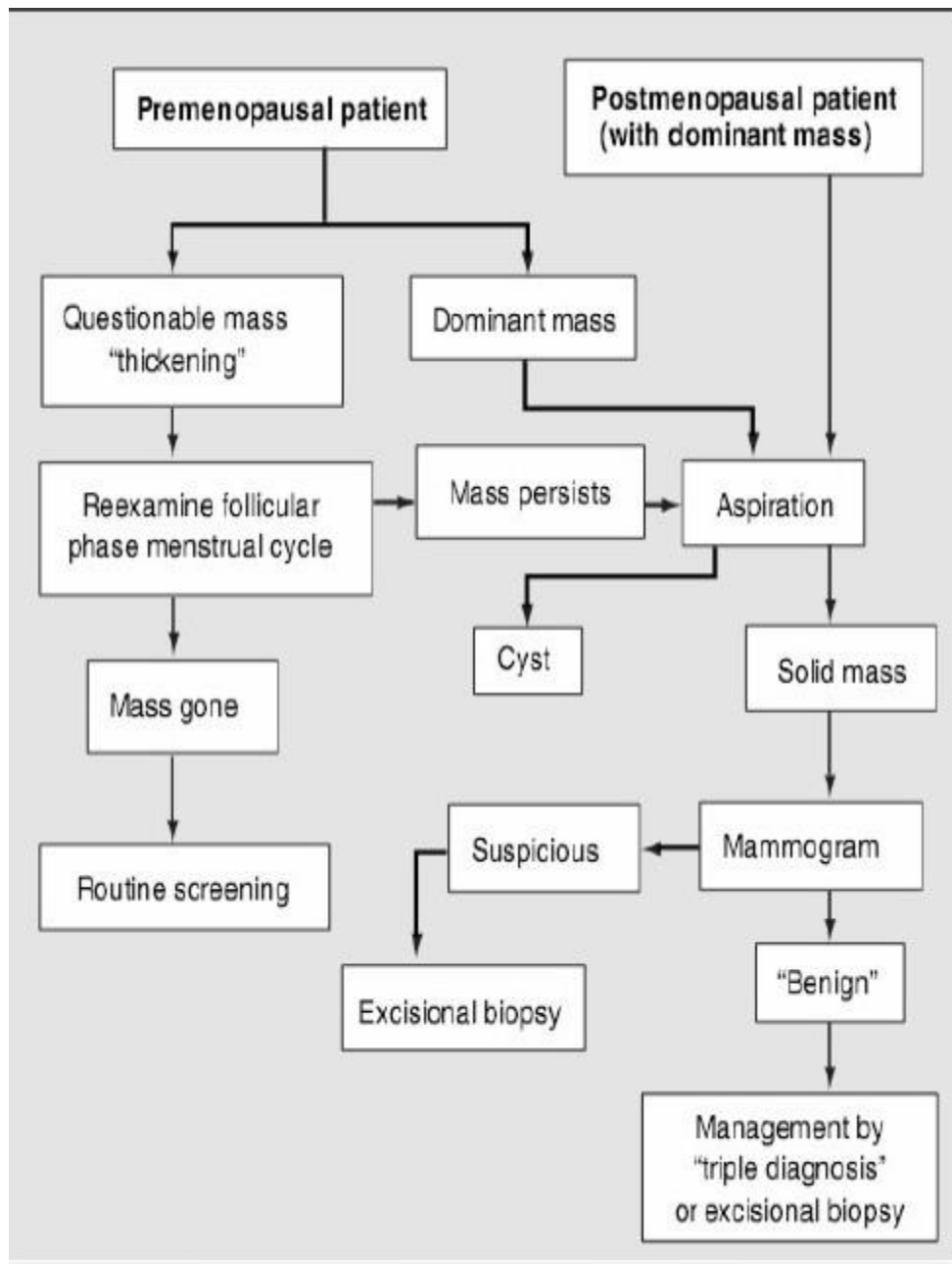
Εικόνα 4. Τυπική δομή που σχετίζεται με καρκίνωμα του πόρου

(Πηγή: Sharma et al., 2010)

Οι περισσότεροι τύποι καρκίνου του μαστού είναι εύκολο να διαγνωστούν με μικροσκοπική ανάλυση ενός δείγματος - ή βιοψίας - της πληγείσας περιοχής του μαστού. Επίσης, υπάρχουν τύποι καρκίνου του μαστού που απαιτούν εξειδικευμένες εργαστηριακές εξετάσεις. Οι δύο πιο συχνά χρησιμοποιούμενες μέθοδοι προσυμπτωματικού ελέγχου, η φυσική εξέταση των μαστών από έναν πάροχο υγειονομικής περίθαλψης και η μαστογραφία, μπορούν να προσφέρουν μια κατά

προσέγγιση πιθανότητα ότι ένα ογκίδιο είναι καρκίνος και μπορεί επίσης να ανιχνεύσει κάποιες άλλες βλάβες, όπως μια απλή κύστη. Όταν αυτές οι εξετάσεις είναι ασαφείς, ένας πάροχος υγειονομικής περίθαλψης μπορεί να αφαιρέσει ένα δείγμα του υγρού στο εξόγκωμα για μικροσκοπική ανάλυση (μια διαδικασία γνωστή ως αναρρόφηση με λεπτή βελόνα) για να βοηθήσει στην διάγνωση (Saslow et al., 2004).

Άλλες επιλογές για βιοψία περιλαμβάνουν βιοψία πυρήνα ή βιοψία μαστού υποβοηθούμενη με κενό αέρος, που είναι διαδικασίες κατά τις οποίες αφαιρείται ένα τμήμα του όγκου του μαστού, ή μια βιοψία εκτομής, κατά την οποία αφαιρείται ολόκληρο το εξόγκωμα. Πολύ συχνά τα αποτελέσματα της φυσικής εξέτασης από έναν πάροχο υγειονομικής περίθαλψης, η μαστογραφία και οι πρόσθετες εξετάσεις που μπορεί να πραγματοποιηθούν σε ειδικές περιπτώσεις (όπως η απεικόνιση με υπερηχογράφημα ή μαγνητική τομογραφία) είναι επαρκή για να δικαιολογήσουν την εκτομή βιοψίας ως την οριστική διαγνωστική και κύρια μέθοδο θεραπείας (Yu, Liang & Yuan, 2010).



Εικόνα 5. Διάφορες προσεγγίσεις για τη διάγνωση του καρκίνου του μαστού

(Πηγή: Sharma et al., 2010)

Οι καρκίνοι του μαστού ταξινομούνται από διάφορα συστήματα βαθμολόγησης. Καθένα από αυτά επηρεάζει την πρόγνωση και μπορεί να επηρεάσει την ανταπόκριση στη θεραπεία. Η περιγραφή ενός καρκίνου του μαστού περιλαμβάνει βέλτιστα όλους αυτούς τους παράγοντες (Alkabban & Ferguson, 2022):

- Ιστοπαθολογία. Ο καρκίνος του μαστού συνήθως ταξινομείται κυρίως από την ιστολογική του εμφάνιση. Οι περισσότεροι καρκίνοι του μαστού προέρχονται

από το επιθήλιο που καλύπτει τους πόρους ή τους λοβούς και αυτοί οι καρκίνοι ταξινομούνται ως καρκίνωμα του πόρου ή του λοβίου. Το καρκίνωμα *in situ* είναι η ανάπτυξη χαμηλού βαθμού καρκινικών ή προκαρκινικών κυττάρων μέσα σε ένα συγκεκριμένο διαμέρισμα ιστού όπως ο μαστικός πόρος χωρίς εισβολή στον περιβάλλοντα ιστό. Αντίθετα, το διηθητικό καρκίνωμα δεν περιορίζεται στο αρχικό μέρος ιστού.

- **Βαθμός.** Η βαθμολόγηση συγκρίνει την εμφάνιση των καρκινικών κυττάρων του μαστού με την εμφάνιση φυσιολογικού ιστού του μαστού. Τα φυσιολογικά κύτταρα σε ένα όργανο όπως ο μαστός διαφοροποιούνται, που σημαίνει ότι παίρνουν συγκεκριμένα σχήματα και μορφές που αντικατοπτρίζουν τη λειτουργία τους ως μέρος αυτού του οργάνου. Τα καρκινικά κύτταρα χάνουν αυτή τη διαφοροποίηση. Στον καρκίνο, τα κύτταρα που κανονικά θα παρατάσσονταν με τακτοποιημένο τρόπο για να σχηματίσουν τους γαλακτοφόρους πόρους αποδιοργανώνονται. Η κυτταρική διαίρεση γίνεται ανεξέλεγκτη. Οι κυτταρικοί πυρήνες γίνονται λιγότερο ομοιόμορφοι. Οι παθολόγοι περιγράφουν κύτταρα τόσο καλά διαφοροποιημένα (χαμηλού βαθμού), μέτριας διαφοροποίησης (μέσου βαθμού) και κακώς διαφοροποιημένα (υψηλού βαθμού), καθώς τα κύτταρα χάνουν σταδιακά τα χαρακτηριστικά που εμφανίζονται στα φυσιολογικά κύτταρα του μαστού. Οι κακώς διαφοροποιημένοι καρκίνοι (αυτοί των οποίων ο ιστός μοιάζει λιγότερο με τον φυσιολογικό ιστό του μαστού) έχουν χειρότερη πρόγνωση.
- **Στάδιο.** Η σταδιοποίηση του καρκίνου του μαστού με τη χρήση του συστήματος TNM βασίζεται στο μέγεθος του όγκου (T), αν ο όγκος έχει εξαπλωθεί στους λεμφαδένες (N) και αν ο όγκος έχει κάνει μετάσταση (M). Το μεγαλύτερο μέγεθος, η λεμφαδενική εξάπλωση και η μετάσταση έχουν μεγαλύτερο αριθμό σταδίου και χειρότερη πρόγνωση. Τα κύρια στάδια είναι:
 - Το Στάδιο 0 είναι μια προκαρκινική κατάσταση, είτε καρκίνωμα του πόρου *in situ* (DCIS) είτε λοβιακό καρκίνωμα *in situ* (LCIS).
 - Τα στάδια 1-3 είναι εντός του μαστού ή των περιφερειακών λεμφαδένων.

- Το στάδιο 4 είναι «μεταστατικός» καρκίνος που έχει λιγότερο ευνοϊκή πρόγνωση καθώς έχει εξαπλωθεί πέρα από το μαστό και τους περιφερειακούς λεμφαδένες.

Αναλυτικά, τα στάδια του καρκίνου του μαστού είναι τα εξής (Cancer Research UK, 2020):

- Αναφορικά με το μέγεθος του όγκου (T)
 - TX: το μέγεθος του όγκου δεν μπορεί να εκτιμηθεί.
 - Tis (DCIS): DCIS σημαίνει καρκίνωμα του πόρου in situ. Είναι ένας προδιηθητικός καρκίνος του μαστού. Τα καρκινικά κύτταρα βρίσκονται στους αγωγούς του μαστού και δεν έχουν αρχίσει να εξαπλώνονται στον περιβάλλοντα ιστό του μαστού.
 - Tis (Νόσος Paget): Η νόσος Paget είναι μια σπάνια δερματική πάθηση της θηλής που σχετίζεται με ορισμένους καρκίνους του μαστού. Ένα πρώιμο σύμπτωμα αυτού μπορεί να είναι ένα εξάνθημα στη θηλή. Μερικές φορές μπορεί να υπάρχει διηθητικός καρκίνος του μαστού με σύνδρομο Paget. Σε αυτή την κατάσταση σταδιοποιείται ανάλογα με το μέγεθος του καρκίνου.
 - T1: ο όγκος είναι 2 εκατοστά (cm) ή λιγότερο.
 - T1mi: ο όγκος έχει διάμετρο 0,1 cm ή λιγότερο
 - T1a: ο όγκος είναι μεγαλύτερος από 0,1 cm αλλά όχι περισσότερο από 0,5 cm
 - T1b: ο όγκος είναι μεγαλύτερος από 0,5 cm αλλά όχι περισσότερο από 1 cm
 - T1c: ο όγκος είναι μεγαλύτερος από 1 cm αλλά όχι περισσότερο από 2 cm
 - T2: ο όγκος είναι περισσότερο από 2 εκατοστά αλλά όχι περισσότερο από 5 εκατοστά σε διάμετρο.
 - T3: ο όγκος είναι μεγαλύτερος από 5 εκατοστά.

- T4:
 - T4a: ο όγκος έχει εξαπλωθεί στο θωρακικό τοίχωμα (τις δομές που περιβάλλουν και προστατεύουν τους πνεύμονες)
 - T4b: ο όγκος έχει εξαπλωθεί στο δέρμα και το στήθος μπορεί να είναι πρησμένο
 - T4c: ο όγκος έχει εξαπλωθεί τόσο στο δέρμα όσο και στο θωρακικό τοίχωμα
 - T4d: σημαίνει φλεγμονώδες καρκίνωμα - αυτός είναι ένας καρκίνος στον οποίο το υπερκείμενο δέρμα είναι κόκκινο, πρησμένο και επώδυνο
- Αναφορικά με την εξάπλωση στους λεμφαδένες (N)
 - NX: οι λεμφαδένες δεν μπορούν να αξιολογηθούν (για παράδειγμα, εάν είχαν αφαιρεθεί προηγουμένως).
 - N0: δεν υπάρχουν καρκινικά κύτταρα σε κοντινούς κόμβους ή απομονωμένα καρκινικά κύτταρα (ITCs). Τα απομονωμένα καρκινικά κύτταρα (ITC) είναι μικρές ομάδες καρκινικών κυττάρων με πλάτος μικρότερο από 0,2 mm, ή ένα μεμονωμένο καρκινικό κύτταρο ή ένα σύμπλεγμα λιγότερων από 200 κυττάρων σε μια περιοχή ενός λεμφαδένα.
 - N1:
 - N1mi: ένας ή περισσότεροι λεμφαδένες περιέχουν περιοχές καρκινικών κυττάρων που ονομάζονται μικρομεταστάσεις και είναι μεγαλύτερες από 0,2 mm. Ή οι κόμβοι περιέχουν περισσότερα από 200 καρκινικά κύτταρα αλλά είναι λιγότερο από 2 mm.
 - N1a: τα καρκινικά κύτταρα έχουν εξαπλωθεί (μετάσταση) σε 1 έως 3 λεμφαδένες και τουλάχιστον ένας είναι μεγαλύτερος από 2 mm.

- N1b: υπάρχουν καρκινικά κύτταρα στους λεμφαδένες πίσω από το στήρνο (οι εσωτερικοί μαστικοί κόμβοι) που βρέθηκαν με βιοψία φρουρού.
- N1c: υπάρχουν καρκινικά κύτταρα σε 1 έως 3 λεμφαδένες στη μασχάλη και στους λεμφαδένες πίσω από το στήρνο.
- N2:
 - N2a: υπάρχουν καρκινικά κύτταρα σε 4 έως 9 λεμφαδένες στη μασχάλη και τουλάχιστον ένας είναι μεγαλύτερος από 2 mm.
 - N2b: υπάρχουν καρκινικά κύτταρα στους λεμφαδένες πίσω από το οστό του μαστού (οι εσωτερικοί μαστικοί κόμβοι). Δεν υπάρχουν ενδείξεις καρκίνου σε λεμφαδένες στη μασχάλη.
- N3:
 - N3a: υπάρχουν καρκινικά κύτταρα σε 10 ή περισσότερους λεμφαδένες στη μασχάλη και τουλάχιστον ένας είναι μεγαλύτερος από 2 mm ή υπάρχουν καρκινικά κύτταρα στους κόμβους κάτω από την κλείδα.
 - N3b: υπάρχουν καρκινικά κύτταρα στους λεμφαδένες στη μασχάλη και λεμφαδένες πίσω από το στήρνο.
 - N3c: υπάρχουν καρκινικά κύτταρα στους λεμφαδένες πάνω από την κλείδα.
- Αναφορικά με τη μετάσταση (M)
 - M0: δεν υπάρχει σημάδι ότι ο καρκίνος έχει εξαπλωθεί.
 - M1: ο καρκίνος έχει εξαπλωθεί σε άλλο μέρος του σώματος.

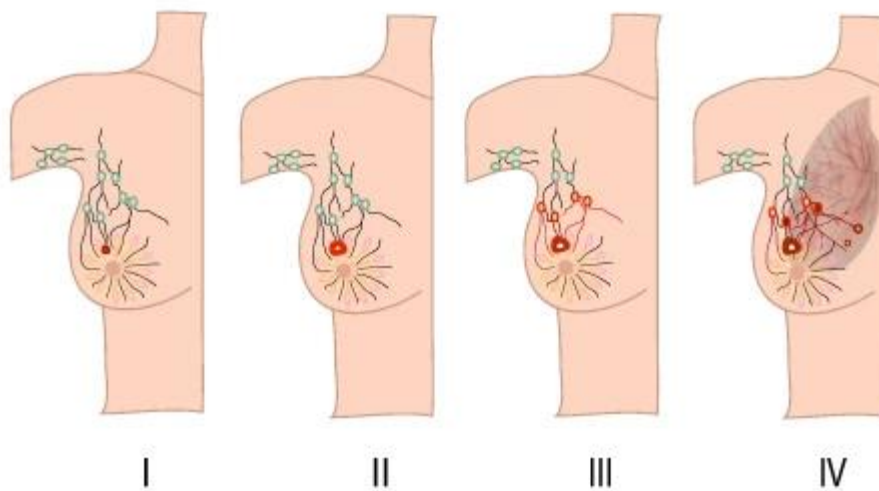
Με βάση λοιπόν τα παραπάνω, προκύπτει η εξής σταδιοποίηση (American College of Surgeons, 2022):

- Στάδιο 0: Η νόσος είναι μόνο στους πόρους και τους λοβούς του μαστού. Δεν έχει εξαπλωθεί στον περιβάλλοντα ιστό. Ονομάζεται επίσης μη διηθητικός καρκίνος (Tis, N0, M0).

- Στάδιο I: Η νόσος είναι επεμβατική. Τα καρκινικά κύτταρα βρίσκονται πλέον στον φυσιολογικό ιστό του μαστού. Υπάρχουν 2 τύποι:
 - Στάδιο IA: Ο όγκος είναι έως 2 εκατοστά (cm). Δεν έχει εξαπλωθεί στους λεμφαδένες (T1, N0, M0).
 - Στάδιο IB: Ο όγκος βρίσκεται στο μαστό και είναι μικρότερος από 2 cm. Ή ο όγκος βρίσκεται στους λεμφαδένες του μαστού και δεν υπάρχει όγκος στον ιστό του μαστού.
- Στάδιο II: Το στάδιο αυτό περιγράφει τον διηθητικό καρκίνο του μαστού. Υπάρχουν 2 τύποι:
 - Στάδιο IIA: Ένας όγκος μπορεί να μην βρεθεί στο μαστό, αλλά τα καρκινικά κύτταρα έχουν εξαπλωθεί σε τουλάχιστον 1 έως 3 λεμφαδένες. Ή το Στάδιο IIA μπορεί να δείξει όγκο 2 έως 5 cm στο μαστό με ή χωρίς εξάπλωση στους μασχαλιαίους λεμφαδένες.
 - Στάδιο IIB: Ο όγκος είναι 2 έως 5 cm και η νόσος έχει εξαπλωθεί σε 1 έως 3 μασχαλιαίους λεμφαδένες. Ή ο όγκος είναι μεγαλύτερος από 5 cm αλλά δεν έχει εξαπλωθεί στους μασχαλιαίους λεμφαδένες.
- Στάδιο III: Το στάδιο III περιγράφει τον διηθητικό καρκίνο του μαστού. Υπάρχουν 3 τύποι:
 - Στάδιο IIIA: Ο όγκος βρίσκεται στο μαστό και οποιοδήποτε μέγεθος ή καθόλου όγκος βρίσκεται στο μαστό αλλά βρίσκεται στους λεμφαδένες. Η ασθένεια έχει εξαπλωθεί σε περισσότερους από 4 λεμφαδένες στο μαστό ή στη μασχάλη. Δεν έχει εξαπλωθεί σε άλλα μέρη του σώματος.
 - Στάδιο IIIB: Ο όγκος μπορεί να έχει οποιοδήποτε μέγεθος και η ασθένεια έχει εξαπλωθεί στο θωρακικό τοίχωμα. Μπορεί να προκαλέσει πρήξιμο του μαστού και μπορεί να είναι σε έως και 9 λεμφαδένες. Ο φλεγμονώδης καρκίνος του μαστού θεωρείται Στάδιο IIIB.
 - Στάδιο IIIC: Μπορεί να μην υπάρχει σημάδι καρκίνου στο στήθος ή ένας όγκος μπορεί να έχει οποιοδήποτε μέγεθος και μπορεί να έχει

εξαπλωθεί στο θωρακικό τοίχωμα ή στο δέρμα του μαστού. Η ασθένεια έχει εξαπλωθεί σε 10 ή περισσότερους μασχάλιατους λεμφαδένες, ή κόμβους πάνω ή κάτω από την κλείδα ή το στήρνο.

- Στάδιο IV (μεταστατικό): Ο όγκος μπορεί να έχει οποιοδήποτε μέγεθος και η ασθένεια έχει εξαπλωθεί σε άλλα όργανα και ιστούς, όπως τα οστά, οι πνεύμονες, ο εγκέφαλος, το ήπαρ, οι απομακρυσμένοι λεμφαδένες ή το θωρακικό τοίχωμα (οποιοδήποτε T, οποιοδήποτε N, M1).



Εικόνα 6. Στάδια καρκίνου του μαστού

(Πηγή: American College of Surgeons, 2022)

1.1.6 Θεραπεία

Η θεραπεία του καρκίνου του μαστού, συμπεριλαμβανομένης της χειρουργικής, εξαρτάται από το μέγεθος της βλάβης, την ορμονική δεκτικότητα και τους ιστολογικούς δείκτες, την παρουσία ή απουσία μεταστατικής ή ετερόπλευρης νόσου, την ηλικία του ασθενούς και την προτίμηση του ασθενούς (Watkins, 2019).

Οι χειρουργικές επιλογές περιλαμβάνουν ογκεκτομή, μαστεκτομή και αμφοτερόπλευρη μαστεκτομή. Η χειρουργική επέμβαση διατήρησης του μαστού (ογκεκτομή) είναι η προτιμώμενη παρέμβαση για τους περισσότερους ασθενείς με

μονόπλευρη νόσο, αλλά πολλοί ασθενείς εξακολουθούν να επιλέγουν τη μαστεκτομή (Sharma et al., 2010).

Οι χημειοθεραπευτικές επιλογές εξαρτώνται από πολλαπλές μεταβλητές, συμπεριλαμβανομένης της κατάστασης λήψης ορμονών, της κατάστασης HER-2, της παρουσίας ή απουσίας μεταστατικής νόσου και της βαθμολογίας υποτροπής Oncotype DX. Η τοπικά προχωρημένη νόσος και ο τριπλά αρνητικός καρκίνος του μαστού αντιμετωπίζονται συνήθως με προεγχειρητική νεοεπικουρική χημειοθεραπεία. Οι χημειοθεραπευτικοί παράγοντες περιλαμβάνουν δοξορουβικίνη, κυκλοφωσφαμίδη και πακλιταξέλη. Η δοξορουβικίνη μπορεί να προκαλέσει σημαντική ναυτία, έμετο, διάρροια και κόπωση. Μερικές γυναίκες θα εμφανίσουν αποχρωματισμό των νυχιών τους. Μπορεί επίσης να εμφανιστεί κοκκινωπός αποχρωματισμός των ούρων, των δακρύων και του ιδρώτα. Η καρδιακή ανεπάρκεια έχει τεκμηριωθεί σε γυναίκες που λαμβάνουν δοξορουβικίνη. Η κυκλοφωσφαμίδη μπορεί να προκαλέσει ουδετεροπενία, αλωπεκία και σημαντική ναυτία και έμετο. Η πακλιταξέλη μπορεί να προκαλέσει ουδετεροπενία, αλωπεκία, αρθραλγίες, μυαλγίες, περιφερική νευροπάθεια και βλεννογονίτιδα (Watkins, 2019).

Η επικουρική χημειοθεραπεία χορηγείται μετά την επέμβαση. Οι μέθοδοι περιλαμβάνουν ενδοκρινικούς αποκλειστές, χημειοθεραπεία με βάση ανθρακυκλίνη και ταξάνη και μονοκλωνικά αντισώματα, ανάλογα με την ιστολογία, την κατάσταση HER-2 και την κατάσταση του ορμονικού υποδοχέα της κακοήθειας (Mutebi et al., 2020).

Οι αναστολείς της αρωματάσης και οι εκλεκτικοί ρυθμιστές υποδοχέων οιστρογόνου (SERMs) μπορούν να χρησιμοποιηθούν για μη μεταστατικό καρκίνο του μαστού θετικό σε υποδοχείς οιστρογόνων και προγεστερόνης. Η νεοεπικουρική και η επικουρική χημειοθεραπεία με βάση την ανθρακυκλίνη, εκτός από τα μονοκλωνικά αντισώματα αποκλεισμού HER-2, έχουν δείξει κλινική υπεροχή. Η πρωτογενής αντίσταση στην τραστουζουμάμπη είναι παρούσα σε περισσότερο από το 30% των ασθενών και η δευτερογενής αντίσταση εμφανίζεται σε περισσότερο από το 70% των ασθενών. Οι SERMs χρησιμοποιούνται σε προεμμηνοπαυσιακούς ασθενείς. Οι τρέχουσες συστάσεις για ορμονοθετικό καρκίνο του μαστού είναι η χρήση ενός SERM για 5 χρόνια ακολουθούμενο από έναν αναστολέα αρωματάσης για 5 χρόνια. Ασθενείς υψηλού κινδύνου (οι κάτω των 35 ετών με θετικούς κόμβους, υψηλού βαθμού ή

μεγάλους όγκους) που είναι θετικοί στον ορμονικό υποδοχέα και αρνητικοί στο HER-2 μπορεί να ωφεληθούν από τη χρήση του αναστολέα αρωματάσης exemestane συν χημική καταστολή των ωοθηκών με ορμόνη απελευθέρωσης γοναδοτροπών αγωνιστή, ωοθηκεκτομή ή ακτινοβολία ωοθηκών. Η ταμοξιφαίνη είναι ο πιο συχνά χρησιμοποιούμενος SERM. Η χρήση ταμοξιφαίνης σχετίζεται με την υπερπλασία του ενδομητρίου και το καρκίνωμα, επομένως οι ασθενείς συνιστάται να αναφέρουν οποιαδήποτε νέα μη φυσιολογική αιμορραγία της μήτρας στον γυναικολόγο τους. Η εσιταλοπράμη, η σιταλοπράμη, η σερατραλίνη και η δεσβενλαφαζίνη είναι μέτριοι αναστολείς του CYP2D6. Η βενλαφαζίνη φαίνεται να έχει αμελητέα επίδραση στο CYP2D6 (Watkins, 2019).

Η ακτινοθεραπεία χρησιμοποιείται σχεδόν πάντα, είτε πριν από την επέμβαση είτε πιο συχνά μετά από αυτήν. Η ακτινοβολία ολόκληρου του μαστού και η στοχευμένη κομβική ακτινοβολία έχουν θεωρηθεί η χρυσή τυπική θεραπεία. Οι γυναίκες συνήθως λαμβάνουν ακτινοθεραπεία πέντε φορές την εβδομάδα για 4 έως 7 εβδομάδες. Μια «ώθηση» χαμηλότερης ακτινοβολίας μπορεί να εξεταστεί σε γυναίκες με υψηλό κίνδυνο υποτροπής. Επιταχυνόμενη μερική ακτινοβολία μαστού μπορεί να ληφθεί υπόψη σε γυναίκες άνω των 50 ετών που είναι αρνητικές σε κόμβους, θετικές σε ορμονικούς υποδοχείς και αρνητικές σε BRCA. Οι γυναίκες που υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση διατήρησης του μαστού λαμβάνουν μετεγχειρητική ακτινοβολία του μαστού και της μασχάλης. Σε γυναίκες με θετικούς λεμφαδένες και όγκους μεγαλύτερους από 5 cm, μπορεί να χρησιμοποιηθεί ακτινοβολία στη μασχάλη, στις υπερκλειδίες περιοχές και στο στήρνο (Mutebi et al., 2020).

Η προεγχειρητική ακτινοθεραπεία χρησιμοποιείται συχνά για όγκους που έχουν σταδιοποιηθεί σε T2 ή υψηλότερο, χρησιμοποιώντας συγκεκριμένα κριτήρια για την καθοδήγηση των αποφάσεων ακτινοβολίας. Πρόσφατα δεδομένα υποδεικνύουν ότι γυναίκες ηλικίας 65 ετών και άνω με θετική στους ορμονικούς υποδοχείς, αρνητική σε λεμφαδένες νόσο με πρωτοπαθή όγκο μικρότερο από 3 cm μπορεί να έχουν την επιλογή της προηγούμενης ακτινοβολίας (Watkins, 2019).

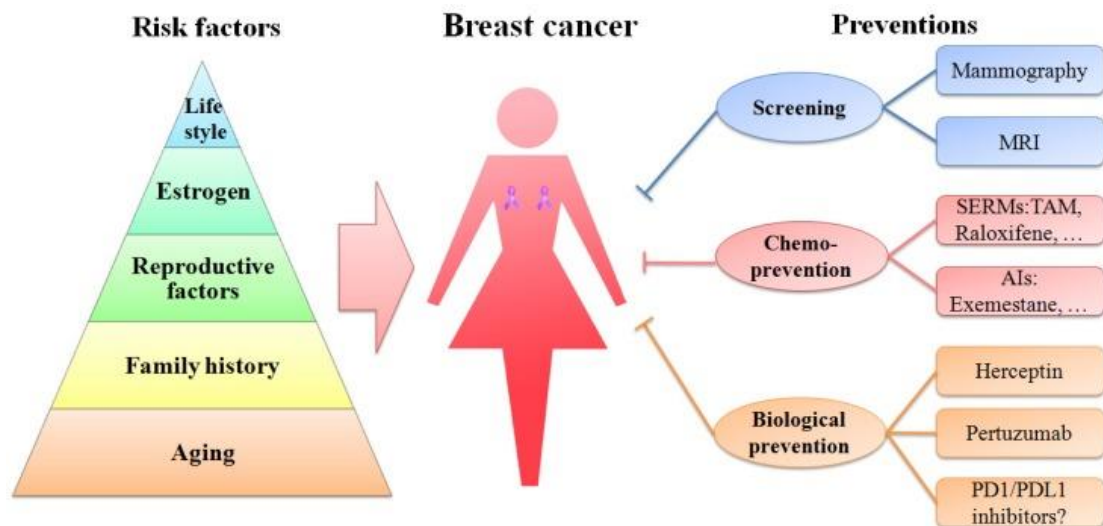
1.1.7 Πρόληψη

Έρευνες δείχνουν ότι οι αλλαγές στον τρόπο ζωής μπορούν να μειώσουν τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού, ακόμη και σε γυναίκες υψηλού κινδύνου. Παρακάτω αναφέρονται συνοπτικά οι τρόποι πρόληψης του καρκίνου του μαστού:

- Διατροφικοί παράγοντες: διατήρηση υγιούς σωματικού βάρους και ακολούθηση μιας ισορροπημένης διατροφής με έμφαση στην επαρκή κατανάλωση ασβεστίου, βιταμίνης D και ιωδίου, όπως επίσης και στην άσκηση και στη μειωμένη κατανάλωση αλκοόλ. Επίσης, έχει διαπιστωθεί ότι η κατανάλωση πράσινου και μαύρου τσαγιού μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού. Έχει επίσης βρεθεί ότι η πρόσληψη λαχανικών Brassicas (μπρόκολο, κουνουπίδι, λάχανο, λάχανο και λαχανάκια Βρυξελλών) σχετίζεται αντιστρόφως με την ανάπτυξη καρκίνου του μαστού. Οι γυναίκες που καταναλώνουν περίπου 1,5 μερίδες λαχανικών Brassica την ημέρα έχουν 42% λιγότερο κίνδυνο να αναπτύξουν καρκίνο του μαστού. Επίσης, το 2009, μια μελέτη περιπτώσεων ελέγχου των διατροφικών συνηθειών 2.018 γυναικών έδειξε ότι οι γυναίκες που καταναλώναν μανιτάρια είχαν περίπου 50% χαμηλότερη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του μαστού. Οι γυναίκες που καταναλώναν μανιτάρια και πράσινο τσάι είχαν 90% χαμηλότερη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του μαστού (Terry et al., 2001; Zhang et al., 2009).
- Θηλασμός: Ο μητρικός θηλασμός έχει διαπιστωθεί ότι μειώνει τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του μαστού. Μάλιστα, οι γυναίκες που δεν θηλάζουν έχουν 2,18 φορές περισσότερο κίνδυνο για καρκίνο του μαστού (Anstey et al., 2017).
- Χημειοπρόληψη: Δύο φάρμακα με υποδοχείς οιστρογόνου (SERM), η ταμοξιφαίνη και η ραλοξιφαίνη, έχουν εγκριθεί από τον FDA για την πρόληψη του καρκίνου του μαστού σε γυναίκες υψηλού κινδύνου. Τα SERM δρουν ως αντι-οιστρογόνο σε ορισμένα συστήματα οργάνων και με προ-οιστρογόνο τρόπο σε άλλα. Η ταμοξιφαίνη ήταν ο πρώτος παράγοντας που εγκρίθηκε και ο μόνος που εγκρίθηκε για χρήση τόσο σε γυναίκες πριν όσο και μετά την εμμηνόπαυση. Η ταμοξιφαίνη μείωσε τον κίνδυνο διηθητικού καρκίνου του μαστού κατά 49% συνολικά και σε όλες τις ηλικιακές υποομάδες πάνω από 40%. Επίσης, μείωσε τη συχνότητα του καρκινώματος του πόρου *in situ* (DCIS) κατά 50%, του λοβιακού καρκινώματος *in situ* (LCIS) κατά 56% και της άτυπης

υπερπλασίας κατά 86%. Από την άλλη πλευρά, υπήρχε αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου του ενδομητρίου, εγκεφαλικού επεισοδίου, πνευμονικής εμβολής και εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης. Ο κίνδυνος εμφάνισης μιας ή περισσότερων από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν υψηλότερος σε γυναίκες άνω των 50 ετών (Sauter, 2018).

- Προληπτική μαστεκτομή: Συνίσταται σε ασθενείς με παραλλαγές στο γονίδιο BRCA1 ή BRCA2, με ισχυρό οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του μαστού, καθώς και σε ασθενείς που έχουν κάνει ακτινοθεραπεία πριν τα 30 και σε ασθενείς που είχαν στο παρελθόν καρκίνο (Sauter, 2018).



Εικόνα 7. Σχηματικό διάγραμμα παραγόντων κινδύνου και πρόληψης του καρκίνου του μαστού
(Πηγή: Sun et al., 2017)

1.2 Ο μητρικός θηλασμός

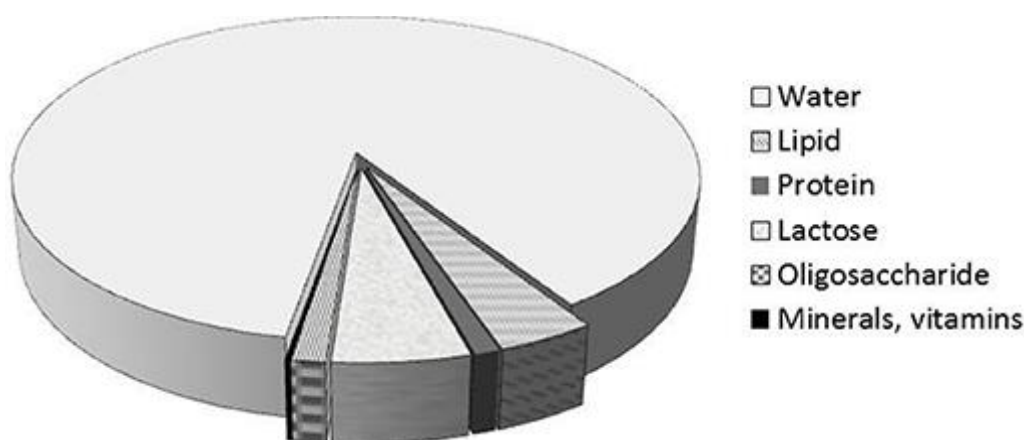
1.2.1 Το μητρικό γάλα

Το μητρικό γάλα είναι το γάλα το οποίο παράγεται από τους γαλακτοφόρους αδένες της μητέρας. Το μητρικό γάλα θεωρείται η καλύτερη πηγή διατροφής για βρέφη. Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας συνιστά τα βρέφη να θηλάζουν αποκλειστικά για τους πρώτους έξι μήνες της ζωής τους. Η Αμερικανική Ακαδημία Παιδιατρικής συνιστά επίσης τον θηλασμό για τουλάχιστον 12 μήνες. Η απόφαση για θηλασμό είναι εξαιρετικά προσωπική και συχνά επηρεάζεται από πολλούς παράγοντες. Κάτω από ορισμένες περιπτώσεις, ο θηλασμός μπορεί να μην είναι δυνατός, ακατάλληλος ή ανεπαρκής, γεγονός που δικαιολογεί μείωση ή διακοπή του θηλασμού. Σε παγκόσμιο επίπεδο, μόνο το 38% των βρεφών θηλάζει αποκλειστικά. Στις Ηνωμένες Πολιτείες, μόνο το 75% των βρεφών ξεκινά το θηλασμό από τη γέννηση. Ωστόσο, μέχρι την ηλικία των τριών μηνών, το 67% βασίζονται στη βρεφική τροφή για ένα μέρος της διατροφής τους (Martin, Ling & Blackburn, 2016).

Το ανθρώπινο γάλα αποτελείται από 87% νερό, 1% πρωτεΐνη, 4% λιπίδια και 7% υδατάνθρακες (συμπεριλαμβανομένων 1 έως 2,4% ολιγοσακχαριτών). Περιέχει επίσης πολλά μέταλλα (Ασβέστιο, Φώσφορο, Μαγνήσιο, Κάλιο, Νάτριο κ.λπ.) και πολλές βιταμίνες. Σε σύγκριση με το αγελαδινό γάλα, το μητρικό γάλα περιέχει λιγότερες πρωτεΐνες (3,5% στο αγελαδινό γάλα) και ιδιαίτερα ένα ποσοστό καζεΐνης (σε συνολική πρωτεΐνη) χαμηλότερο, μέγιστο 50% (80% στο αγελαδινό γάλα). Δεν υπάρχει β-λακτοσφαιρίνη. Μερικές δευτερεύουσες πρωτεΐνες είναι πιο άφθονες στο ανθρώπινο γάλα (λυσοζύμη, λακτοφερρίνη κλπ) και το ίδιο ισχύει για το μη πρωτεϊνικό κλάσμα αζώτου (ουρία, ελεύθερα αμινοξέα, συμπεριλαμβανομένης της ταυρίνης). Η περιεκτικότητα σε πρωτεΐνες του ανθρώπινου γάλακτος είναι επομένως χαμηλή (10 g/L), πιθανώς η χαμηλότερη από όλα τα γάλατα θηλαστικών, και μπορεί να συσχετιστεί αυτή την παρατήρηση με τον πολύ χαμηλό ρυθμό ανάπτυξης του νεογέννητου (για σύγκριση, το γάλα αρουραίων έχει περιεκτικότητα σε πρωτεΐνη 10 φορές υψηλότερο για ρυθμό ανάπτυξης των νεογνών επίσης υψηλότερο). Είναι γνωστή κάποια έλλειψη βιταμινών (συγκεκριμένα D και K), οι συνέπειες της οποίας μπορούν να αποφευχθούν με τη λήψη συμπληρωμάτων στα παιδιά, ακόμη και στις μητέρες κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (π.χ. βιταμίνη D) (Boquien, 2018).

Μια άλλη ιδιαιτερότητα του μητρικού γάλακτος είναι η υψηλότερη αναλογία πολυακόρεστων λιπαρών οξέων μακράς αλυσίδας (APGI-LC), ω6 (όπως το αραχιδονικό οξύ) και ω3 (όπως εικοσαπεντανοϊκό και εικοσιδυοεξανοϊκό οξύ [DHA]),

τα οποία προέρχονται από απαραίτητα λιπαρά οξέα. : λινολεϊκό και α-λινολενικό οξύ. Αυτά τα λιπαρά οξέα είναι σημαντικά για την ανάπτυξη του εγκεφάλου του βρέφους. Σε σύγκριση με το αγελαδινό γάλα, το μητρικό γάλα περιέχει επίσης περισσότερη χοληστερόλη, η οποία είναι πρόδρομος των ορμονών και εμπλέκεται επίσης στην ανάπτυξη του εγκεφάλου. Τέλος, οι ολιγοσακχαρίτες υπάρχουν σε μεγάλες ποσότητες, από 10 έως 20 g/L (μόνο 1 g/L στο αγελαδινό γάλα) και με πολύ ποικίλες βιοχημικές συνθέσεις (πάνω από 100 διαφορετικές ενώσεις) (Martin, Ling & Blackburn, 2016).



Εικόνα 8. Σύσταση μητρικού γάλακτος

(Πηγή: Boquien, 2018)

1.2.2 Οφέλη μητρικού θηλασμού

Εκτεταμένα στοιχεία έχουν δείξει ότι το μητρικό γάλα περιέχει μια ποικιλία βιοδραστικών παραγόντων που τροποποιούν τη λειτουργία του γαστρεντερικού σωλήνα και του ανοσοποιητικού συστήματος, καθώς και στην ανάπτυξη του εγκεφάλου. Έτσι, το μητρικό γάλα αναγνωρίζεται ευρέως ως βιολογικό υγρό που απαιτείται για τη βέλτιστη ανάπτυξη και ανάπτυξη του βρέφους. Πρόσφατα, μελέτες έχουν προτείνει περαιτέρω ότι το μητρικό γάλα μετριάξει τον προγραμματισμό όψιμων μεταβολικών ασθενειών στα βρέφη, προστατεύοντας ιδιαίτερα από την παχυσαρκία και τον διαβήτη τύπου 2 (Yi & Kim, 2021).

Το γάλα περιέχει ενώσεις που βοηθούν στην προστασία των παιδιών από μολυσματικές ασθένειες (Boquien, 2018):

- Είτε με άμεση ανοσοπροστασία, με τις πολλές ανοσοσφαιρίνες (συμπεριλαμβανομένης της εκκριτικής IgA,...).
- Είτε ρυθμίζοντας αυτή την ανοσολογική προστασία (με λακτοφερρίνη, προ ή αντιφλεγμονώδεις κυτοκίνες ή ολιγοσακχαρίτες).
- Είτε με μη ανοσολογική δράση, από πρωτεΐνες: κ-καζεΐνη, α-λακταλβουμίνη, λακτοφερρίνη, αποκορρίνη, λυσοζύμη και ολιγοσακχαρίτες.

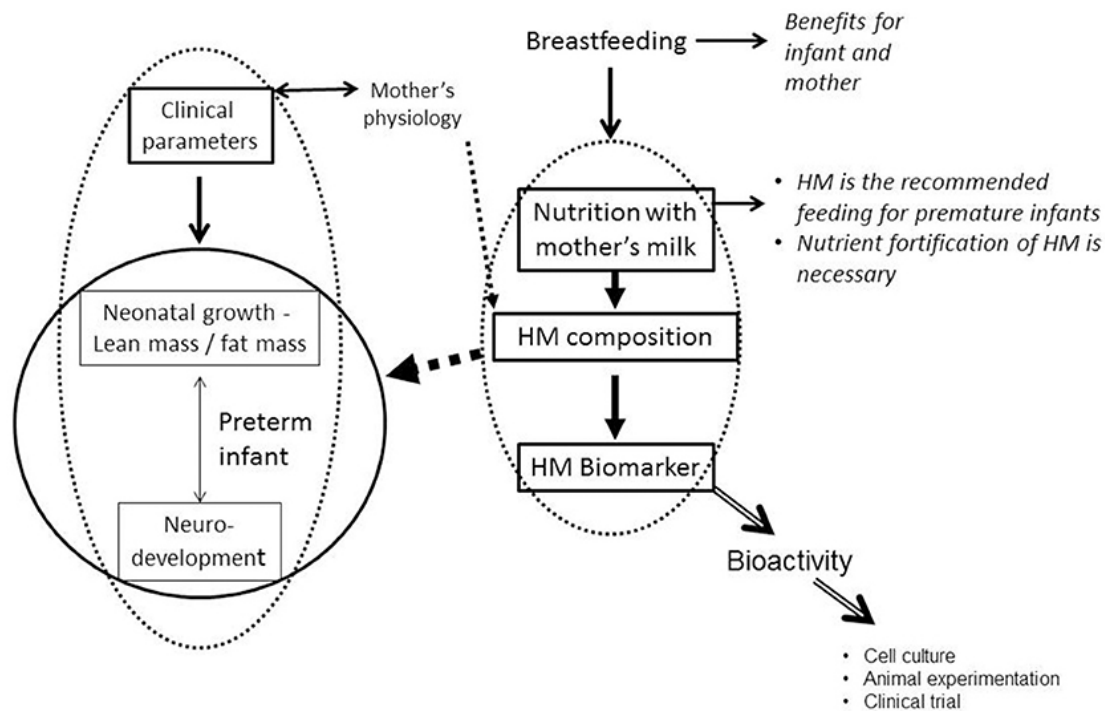
Το πρωτόγαλα, το οποίο παράγεται έως και 5 ημέρες μετά τη γέννηση, περιέχει επίσης πολλά κύτταρα ανοσίας (μακροφάγα και λεμφοκύτταρα) (Boquien, 2018).

Το γάλα περιέχει επίσης ένζυμα όπως η διεγερμένη λιπάση από χολικό άλας (BSSL), η οποία επιτρέπει την καλύτερη πεπτικότητα των λιπιδίων και την καλύτερη χρήση των τριγλυκεριδίων (95% των συνολικών λιπιδίων) και πιθανώς LC-PUFA, χοληστερόλη και λιποδιαλυτές βιταμίνες (Yi & Kim, 2021).

Ο πλούτος του μητρικού γάλακτος σε miRNA είναι επίσης ένα από τα χαρακτηριστικά του. Τα MiRNA είναι μη κωδικοποιητικά RNA που ρυθμίζουν την έκφραση γονιδίων και ελέγχουν την πρωτεϊνοσύνθεση στο μετα-μεταγραφικό επίπεδο. Παίζουν ρόλο στη ρύθμιση πολλών βιολογικών και αναπτυξιακών διεργασιών και θα ήταν σημαντικά στην ανάπτυξη του ανοσοποιητικού συστήματος του παιδιού. Μόλις το παιδί καταπιεί το γάλα, αυτά τα μητρικά miRNA αντιστέκονται στην πέψη, όταν προστατεύονται από κυτταρικές δομές (εξωσώματα). Το ερώτημα εάν στη συνέχεια απορροφώνται και εάν ρυθμίζουν τα γονίδια στα παιδιά είναι ένα επιστημονικό ζήτημα που εξακολουθεί να είναι πολύ αμφιλεγόμενο (Alsaweed et al., 2015).

Ο θηλασμός προσφέρει οφέλη για την υγεία στη μητέρα και το παιδί ακόμη και μετά τη βρεφική ηλικία. Αυτά τα οφέλη περιλαμβάνουν τη σωστή παραγωγή θερμότητας και την ανάπτυξη του λιπώδους ιστού, 73% μειωμένο κίνδυνο συνδρόμου αφνίδιου βρεφικού θανάτου, αυξημένη νοημοσύνη, μειωμένη πιθανότητα προσβολής από λοιμώξεις του μέσου ωτός, αντοχή στο κρυολόγημα και τη γρίπη, μια μικρή μείωση του κινδύνου παιδικής λευχαιμίας, χαμηλότερο κίνδυνο εμφάνισης διαβήτη στην παιδική ηλικία, μειωμένο κίνδυνο άσθματος και εκζέματος, μειωμένα οδοντικά προβλήματα, μειωμένος κίνδυνος παχυσαρκίας στη μετέπειτα ζωή, και μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης ψυχολογικών διαταραχών (Young, 2017).

Ο θηλασμός προσφέρει επίσης οφέλη για την υγεία της μητέρας. Βοηθά τη μήτρα να επανέλθει στο μέγεθος της πριν από την εγκυμοσύνη και μειώνει την αιμορραγία μετά τον τοκετό, μέσω της παραγωγής ωκυτοκίνης. Ο θηλασμός μπορεί επίσης να μειώσει τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού αργότερα στη ζωή. Ο θηλασμός μπορεί επίσης να μειώσει τον κίνδυνο και από τους δύο τύπους διαβήτη. Η τεκνοποίηση σχετίζεται με μακροχρόνια αύξηση βάρους και η διατήρηση βάρους μετά τον τοκετό έχει συσχετιστεί με δυσμενή έκβαση σε μεταγενέστερες εγκυμοσύνες. Ο θηλασμός, αντίθετα, σχετίζεται με την απώλεια βάρους μετά τον τοκετό. Παράλληλα, ο θηλασμός αναφέρεται συχνά ως διευκολυντής του δεσμού μητέρας-βρέφους, και ο δεσμός αναφέρεται από τις γυναίκες ως λόγος για τον θηλασμό. Επιπρόσθετα, η εγκυμοσύνη είναι επίσης μια υπερλιπιδαιμική κατάσταση, με αυξημένες συγκεντρώσεις χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων στο αίμα. Αντίθετα, η γαλουχία προάγει ευνοϊκές επιδράσεις στα λιπίδια του μητρικού αίματος. Η έρευνα έχει βρει ότι η γαλουχία σχετίζεται με χαμηλότερο κίνδυνο μακροπρόθεσμων μεταβολικών παραγόντων κινδύνου και καρδιαγγειακών παθήσεων (Dieterich et al., 2013).



Εικόνα 9. Διατροφή με ανθρώπινο γάλα και πρόωρη ανάπτυξη και νευροανάπτυξη βρεφών

(Πηγή: Boquien, 2018)

1.2.3 Προβλήματα σχετικά με τον μητρικό θηλασμό

Παρόλο που ο θηλασμός έχει πολλά οφέλη, μπορεί να προκύψουν και ορισμένα προβλήματα, τα οποία είναι τα εξής (Spencer, 2021):

- **Ανεπαρκής πρόσληψη γάλακτος:** Εάν το μωρό δεν παίρνει καλά βάρος ή έχει σημάδια αφυδάτωσης, μπορεί να μην καταναλώνει αρκετό γάλα. Οι πάροχοι υγειονομικής περίθαλψης καθορίζουν εάν ένα μωρό παίρνει αρκετό γάλα με βάση τα ακόλουθα: αριθμός σίτισης ανά μέρα, ποσότητα ούρων και κοπράνων του μωρού, βάρος μωρού. Η ανεπαρκής πρόσληψη γάλακτος μπορεί να σχετίζεται με ανεπαρκή παραγωγή γάλακτος, κακή εξαγωγή γάλακτος από το μωρό ή συνδυασμό αυτών των παραγόντων.
- **Πόνος θηλών και στήθους:** Πολλά πράγματα μπορεί να προκαλέσουν πόνο κατά τη διάρκεια του θηλασμού. Τα περισσότερα από αυτά τα προβλήματα μπορούν να διορθωθούν. Θα πρέπει να γίνει εξέταση τυχόν δερματικών παθήσεων, σημαδιών τραυματισμού ή μόλυνσης, καθώς και έλεγχος εάν το μωρό έχει αγκυλογλωσσία και άλλες στοματικές ανωμαλίες.

- Έκζεμα θηλής: Μερικοί άνθρωποι μπορεί να εμφανίσουν έκζεμα (ονομάζεται επίσης δερματίτιδα) στην περιοχή της θηλής. Αυτό συνήθως προκαλεί φαγούρα ή κάψιμο και ένα κόκκινο, φολιδωτό εξάνθημα. Αυτό είναι πιο συχνό σε άτομα που είχαν έκζεμα σε άλλα σημεία στο σώμα τους. Άλλα πράγματα που μπορεί να προκαλέσουν έκζεμα της θηλής ή να το επιδεινώσουν είναι η χρήση ερεθιστικών σαπουνιών ή αρωμάτων και η υπερβολική χρήση επιθεμάτων στήθους. Περιστασιακά, μπορεί να προκληθεί από αλλεργική αντίδραση σε κρέμες όπως η λανολίνη ή τροφές που έχει φάει το μωρό πριν από το θηλασμό.
- Αγγειοσυστολή της θηλής: Αγγειοσυστολή της θηλής είναι όταν τα αιμοφόρα αγγεία στη θηλή σφίγγουν και δεν αφήνουν αρκετό αίμα να περάσει. Τα άτομα με αυτό το πρόβλημα μπορεί να έχουν πόνο, κάψιμο ή μούδιασμα στις θηλές τους ως απόκριση σε κρύο, θηλασμό ή τραυματισμό. Οι θηλές μπορούν επίσης να γίνουν λευκές ή μπλε και στη συνέχεια ροζ όταν επιστρέψει το αίμα.
- Ερυθρότητα: Η διόγκωση είναι ο ιατρικός όρος για όταν τα στήθη γεμίζουν πολύ γάλα. Μπορεί να κάνει το στήθος γεμάτο και σφριγηλό και μπορεί να προκαλέσει πόνο και ευαισθησία.
- Βουλωμένοι αγωγοί: Ένας βουλωμένος αγωγός γάλακτος μπορεί να προκαλέσει το σχηματισμό ενός ευαίσθητου ή επώδυνου όγκου στο στήθος. Εάν η ίδια η θηλή είναι βουλωμένη, μπορεί να σχηματιστεί μια λευκή κουκκίδα ή "φούσκα" στο τέλος της θηλής. Πράγματα που μπορεί να οδηγήσουν σε βουλωμένο αγωγό γάλακτος περιλαμβάνουν την κακή τεχνική σίτισης (ιδιαίτερα, τη μη μεταβολή της θέσης θηλασμού), τα στενά ρούχα ή ένα ακατάλληλο σουτιέν, απότομη μείωση της σίτισης, διόγκωση και λοιμώξεις.
- Γαλακτοκήλες: Μερικές φορές ένας φραγμένος αγωγός γάλακτος μπορεί να προκαλέσει σχηματισμό μιας κύστης γεμάτη με γάλα που ονομάζεται γαλακτοκήλη. Αν δεν έχουν μολυνθεί, οι γαλακτοκήλες είναι συνήθως ανώδυνες, αλλά μπορεί να γίνουν αρκετά μεγάλες. Εάν είναι απαραίτητο, ένας πάροχος υγειονομικής περίθαλψης μπορεί να αποστραγγίσει μια γαλακτοκήλη χρησιμοποιώντας μια βελόνα ή να προτείνει χειρουργική επέμβαση εάν το πρόβλημα είναι σοβαρό.

- **Υπερπαραγωγή γάλακτος:** Μερικές γυναίκες παράγουν πάρα πολύ γάλα, κάτι που παραδόξως μπορεί να δυσκολέψει τον θηλασμό. Γενικά, η παραγωγή γάλακτος καθορίζεται από τη ζήτηση του μωρού, αλλά, σε αυτή την περίπτωση, η προσφορά υπερβαίνει τη ζήτηση. Το πρόβλημα ξεκινά νωρίς στη γαλουχία και είναι πιο συχνό σε άτομα που θηλάζουν το πρώτο τους παιδί. Για τα άτομα με υπερπροσφορά γάλακτος, η παραγωγή του γάλακτος μπορεί να είναι τόσο έντονη που προκαλεί το μωρό να πνιγεί και να βήχει και να δυσκολεύεται να ταϊστεί ή ακόμα και να δαγκώνει για να σφίξει τη θηλή. Τα μωρά των οποίων οι μητέρες παράγουν πολύ γάλα μπορούν είτε να πάρουν βάρος γρήγορα είτε να πάρουν πολύ λίγο βάρος επειδή δεν μπορούν να διαχειριστούν τη ροή του γάλακτος.
- **Μαστίτιδα:** Η μαστίτιδα είναι μια φλεγμονή του μαστού που συχνά σχετίζεται με πυρετό, πόνο στους μύες και στο στήθος και ερυθρότητα. Δεν προκαλείται πάντα από μόλυνση, αλλά οι περισσότεροι άνθρωποι τη συσχετίζουν με μόλυνση. Η μαστίτιδα μπορεί να συμβεί οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της γαλουχίας, αλλά είναι πιο συχνή κατά τις πρώτες έξι εβδομάδες μετά τον τοκετό. Η μαστίτιδα τείνει να εμφανίζεται εάν οι θηλές είναι κατεστραμμένες ή οι μαστοί παραμένουν εμποτισμένοι για πολύ καιρό ή δεν στραγγίζουν σωστά.
- **Λοίμωξη από ζυμομύκητες:** Πολλοί άνθρωποι που θηλάζουν διαγιγνώσκονται με μόλυνση με ζύμες της θηλής ή του μαστού με βάση τα συμπτώματά τους (κυρίως πόνος στη θηλή). Ακόμα κι έτσι, οι μολύνσεις ζύμης της θηλής ή του μαστού είναι ελάχιστα κατανοητές και οι ερευνητές δεν είναι σίγουροι τι ρόλο παίζουν στον πόνο της θηλής.
- **Αιματηρή έκκριση από τις θηλές:** Μερικοί άνθρωποι έχουν αιματηρές εκκρίσεις από τη θηλή κατά τις πρώτες ημέρες έως τις εβδομάδες του θηλασμού. Αυτό είναι πιο συχνό με την πρώτη εγκυμοσύνη. Πιστεύεται ότι προκαλείται από την αυξημένη ροή αίματος στους μαστούς και τους πόρους που συμβαίνει όταν το σώμα αρχίζει να παράγει γάλα. Το χρώμα του γάλακτος ποικίλλει από ροζ έως κόκκινο ή καφέ και γενικά φεύγει μέσα σε λίγες μέρες.

1.2.4 Μητρικός θηλασμός μετά από καρκίνο του μαστού

Ο θηλασμός είναι γνωστό ότι έχει άμεσα και μακροχρόνια πλεονεκτήματα τόσο για το βρέφος όσο και για τη μητέρα. Στο γενικό πληθυσμό, ο θηλασμός μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού κατά 4-5% ανά έτος γαλουχίας, ο οποίος αυξάνεται έως και 45% στους φορείς BRCA-1. Ωστόσο, δεν υπάρχουν επιδημιολογικά δεδομένα σχετικά με το θηλασμό μετά από καρκίνο του μαστού. Τα περιορισμένα διαθέσιμα στοιχεία υποδηλώνουν ότι ο θηλασμός είναι εφικτός. Ωστόσο, αντιμετωπίζει σημαντικές προκλήσεις. Αρκετές μικρές μελέτες έχουν δείξει ότι περίπου το 80% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με χειρουργική επέμβαση διατήρησης μαστού (BCS) και ακτινοθεραπεία εμφανίζουν μειωμένη διόγκωση και διόγκωση του μαστού κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης με περιορισμένη μεταγεννητική παραγωγή γάλακτος από τον ομόπλευρο μαστό σε περίπου 50% (Moran et al., 2015; Tralins, 1995).

Ο Azim και οι συνεργάτες του (2010) διεξήγαγαν μια έρευνα μεταξύ ασθενών με καρκίνο του μαστού στην Ιταλία που ολοκλήρωσαν την εγκυμοσύνη τους μετά τη διαχείριση του καρκίνου, για να εξετάσουν τη συμπεριφορά τους κατά τη γαλουχία και την επιρροή της στην έκβαση του καρκίνου του μαστού. Από τις 32 γυναίκες, οι 20 συμπλήρωσαν το ερωτηματολόγιο. Σε μια διάμεση παρακολούθηση 48 μηνών μετά τον τοκετό, και οι 20 συμμετέχουσες ήταν ζωντανές με δύο υποτροπές όγκου, μία στην ομάδα των 10 συμμετεχόντων που θηλάζουν και μία στην ομάδα των 10 μη θηλαζόντων συμμετεχόντων. Έτσι, σε αυτή τη μελέτη, ο θηλασμός δεν φάνηκε να έχει καμία επίσημη επίδραση στην έκβαση του καρκίνου του μαστού.

Ο Gorman και οι συνεργάτες του (2009), διαπίστωσαν ότι οι επιζώντες του καρκίνου του μαστού που επιχείρησαν να θηλάσουν είχαν κίνητρα παρά τις προκλήσεις, αλλά ήταν αρκετά εξαντλημένοι να βασίζονται μόνο σε έναν μαστό και χρειάζονταν υποστήριξη. Μόνο μια μειοψηφία ήταν σε θέση να θηλάσουν αποτελεσματικά τα βρέφη τους λόγω πολλαπλών εμποδίων. Μερικές από αυτές τις προκλήσεις ήταν σωματικές, άλλες ψυχολογικές (φόβος αποτυχίας παροχής της καλύτερης φροντίδας στο παιδί τους, φόβος υποτροπής, μειωμένη εμπιστοσύνη στις σωματικές λειτουργίες) ή κοινωνικές (προκατάληψη από συγγενείς, φίλους και επαγγελματίες υγείας), αλλά μερικές ήταν κοινές προκλήσεις για όλες τις μητέρες που θηλάζουν.

Η Εταιρεία Μαιευτήρων και Γυναικολόγων του Καναδά στις κατευθυντήριες οδηγίες της κλινικής πρακτικής για τους επιζώντες του καρκίνου του μαστού αναφέρει ότι δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι ο θηλασμός αυξάνει τον κίνδυνο επανεμφάνισης του καρκίνου του μαστού ή εμφάνισης δεύτερου καρκίνου του μαστού, ούτε ότι εγκυμονεί κινδύνους για την υγεία του παιδιού. Γυναίκες που είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία για καρκίνο του μαστού και δεν παρουσιάζουν καμία ένδειξη υπολειπόμενου όγκου θα πρέπει να ενθαρρύνονται να θηλάζουν τα παιδιά τους. Ο μονόπλευρος θηλασμός θα πρέπει να ενθαρρύνεται και να υποστηρίζεται σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού, επειδή συχνά είναι αρκετός για την ανάπτυξη του μωρού (Helewa et al., 2002)

Μετά από χειρουργική επέμβαση διατήρησης του μαστού και ακτινοθεραπεία ή μετά από μαστεκτομή, στον πάσχοντα μαστό, η γαλακτογένεση δεν εμφανίζεται στις περισσότερες περιπτώσεις (Azim et al., 2010). Ωστόσο, οι γυναίκες θα πρέπει να ενημερώνονται ότι το ετερόπλευρο στήθος μπορεί να παράγει γάλα επαρκές για ένα ή περισσότερα βρέφη (Johnson & Mitchell, 2019). Οι γυναίκες μπορεί να ωφεληθούν από την προγεννητική έκφραση των χεριών καθώς και από την έκφραση του γάλακτος μετά το θηλασμό (έκφραση χεριών και/ή άντληση) για να ρυθμίσουν προς τα πάνω την παραγωγή γάλακτος στην πρώιμη περίοδο μετά τον τοκετό. Για να αποφευχθεί το τραύμα της θηλής που θα μπορούσε να είναι επιβλαβές για τον αποτελεσματικό θηλασμό από ένα μόνο στήθος, θα πρέπει τα προβλήματα που σχετίζονται με το πιπίλισμα από την πλευρά του βρέφους να αντιμετωπίζονται άμεσα. Για να ελαχιστοποιηθούν οι κίνδυνοι από βουλωμένους πόρους και μαστίτιδα, θα πρέπει να βελτιστοποιηθεί η συχνότητα του θηλασμού ή/και η παραγωγή του γάλακτος (Chapman et al., 2013).

Κεφάλαιο 2 – Μεθοδολογία

2.1 Σκοπός και ερευνητικά ερωτήματα

Σκοπός της έρευνας αυτής είναι να μελετήσει τη συσχέτιση μεταξύ θηλασμού και καρκίνου του μαστού.

Τα ερευνητικά ερωτήματα είναι τα κάτωθι:

- Μειώνει ο θηλασμός τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού;
- Σχετίζεται η τεκνοποίηση με μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού;

2.2 Μέθοδος/Υλικό

Η μέθοδος που ακολουθήθηκε είναι η συστηματική ανασκόπηση. Μια συστηματική ανασκόπηση επιχειρεί να συγκεντρώσει όλα τα εμπειρικά στοιχεία που ταιριάζουν στα προκαθορισμένα κριτήρια επιλεξιμότητας προκειμένου να απαντηθεί ένα συγκεκριμένο ερευνητικό ερώτημα. Χρησιμοποιεί σαφείς, συστηματικές μεθόδους που επιλέγονται με σκοπό την ελαχιστοποίηση της προκατάληψης, παρέχοντας έτσι πιο αξιόπιστα ευρήματα από τα οποία μπορούν να εξαχθούν συμπεράσματα και να ληφθούν αποφάσεις. Τα βασικά χαρακτηριστικά μιας συστηματικής ανασκόπησης είναι: ένα σαφώς καθορισμένο σύνολο στόχων με προκαθορισμένα κριτήρια επιλεξιμότητας για τις μελέτες, μια ρητή, αναπαραγώγιμη μεθοδολογία, μια συστηματική αναζήτηση που προσπαθεί να εντοπίσει όλες τις μελέτες που θα πληρούσαν τα κριτήρια επιλεξιμότητας, αξιολόγηση της εγκυρότητας των ευρημάτων των μελετών που περιλαμβάνονται, για παράδειγμα μέσω της αξιολόγησης του κινδύνου μεροληψίας και μια συστηματική παρουσίαση και σύνθεση των χαρακτηριστικών και των ευρημάτων των μελετών που περιλαμβάνονται (Krnac Martinic et al., 2019).

Συγκεκριμένα, αναζητήθηκαν ξενόγλωσσα άρθρα από τρεις βάσεις δεδομένων: PubMed, Medline, Science Direct. Χρησιμοποιήθηκαν οι εξής λέξεις κλειδιά: breast

milk OR breastfeeding OR lactation OR parity AND breast cancer OR breast cancer risk.

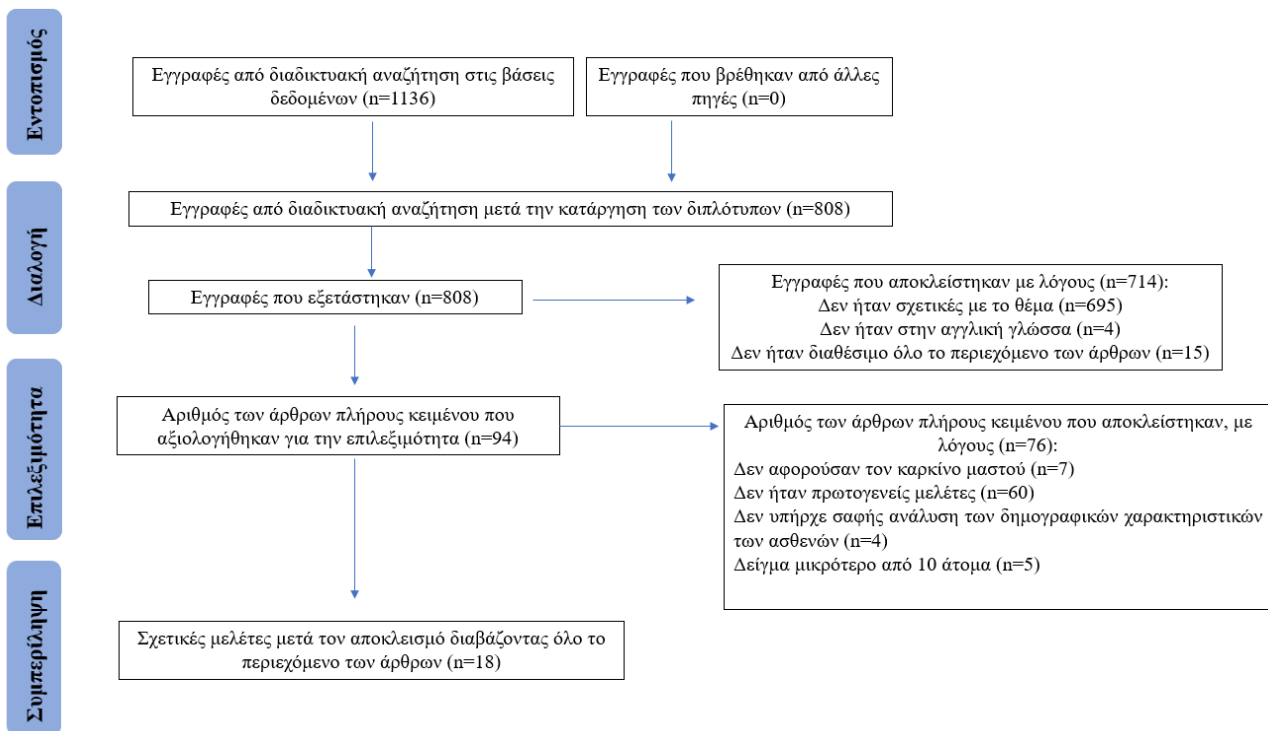
Τα κριτήρια επιλογής ήταν τα εξής:

- Άρθρα γραμμένα στην αγγλική γλώσσα.
- Το περιεχόμενο των άρθρων είναι ολόκληρο διαθέσιμο και ελεύθερα προσβάσιμο.
- Οι έρευνες είναι πρωτογενείς.
- Οι έρευνες έχουν δημοσιευθεί κατά τα έτη 2000-2022.
- Το δείγμα των μελετών είναι μεγαλύτερο από 10 άτομα.
- Υπάρχει σαφής περιγραφή των δημογραφικών χαρακτηριστικών των συμμετεχόντων.

Τα κριτήρια αποκλεισμού ήταν τα εξής:

- Άρθρα γραμμένα σε οποιαδήποτε άλλη γλώσσα πέραν της αγγλικής.
- Άρθρα στα οποία ήταν ελεύθερα προσβάσιμη μόνο η περίληψή τους.
- Οι μελέτες δεν ήταν πρωτογενείς.
- Έρευνες που έχουν δημοσιευθεί πριν το 2000.
- Το δείγμα των μελετών είναι μικρότερο από 10 άτομα.
- Δεν υπάρχει σαφής περιγραφή των δημογραφικών χαρακτηριστικών των συμμετεχόντων.

Από την αναζήτηση που πραγματοποιήθηκε βρέθηκαν συνολικά 1136 άρθρα. Μετά τον έλεγχο των κριτηρίων επιλογής και αποκλεισμού, συμπεριλήφθηκαν στην παρούσα μελέτη 18 άρθρα (Διάγραμμα 1).



Διάγραμμα 1. Διάγραμμα ροής PRISMA

Κεφάλαιο 3 – Αποτελέσματα

3.1 Περιγραφή μελετών

Όπως προαναφέρθηκε στη συστηματική αυτή ανασκόπηση συμπεριλήφθηκαν 18 μελέτες, αντιπροσωπεύοντας συνολικά ένα δείγμα 244697 γυναικών, εκ των οποίων οι 224300 είχαν καρκίνο του μαστού. Αναφορικά με το είδος των μελετών, οι 12 ήταν μελέτες ασθενών-μαρτύρων, οι 3 ήταν συγχρονικές, η 1 ήταν αναδρομική, η 1 ήταν προοπτική και η 1 ήταν προοπτική κοόρτης. Οι 4 μελέτες είχαν γίνει στις ΗΠΑ, οι 2 στην Ισπανία, οι 2 στο Ιράν, η 1 στη Σουηδία, η 1 στη Βραζιλία, η 1 στην Τυνησία, η 1 στη Σρι Λάνκα, η 1 στην Ινδία, η 1 στην Ιταλία, η 1 στη Σερβία, η 1 στην Κορέα, ενώ 2 μελέτες είχαν συμπεριλάβει δείγμα ατόμων από διάφορες χώρες του κόσμου.

3.2 Ανάλυση μελετών

Στο υποκεφάλαιο αυτό βρίσκεται η αναλυτική παρουσίαση των μελετών των συμπεριλήφθηκαν στη συστηματική ανασκόπηση. Παρακάτω αναλύονται οι μελέτες με χρονολογική σειρά.

Ο Tessaro και οι συνεργάτες του (2003) διερεύνησαν τη σχέση μεταξύ του θηλασμού και του καρκίνου του μαστού στη Νότια Βραζιλία. Το δείγμα τους ήταν 1020 γυναίκες (250 με καρκίνο μαστού, ηλικίες 20-60 ετών, 78% είχαν θηλάσει). Βρήκαν ότι ο θηλασμός δεν είχε προστατευτική δράση έναντι του καρκίνου του μαστού. Η αναλογία πιθανοτήτων (OR) για τις γυναίκες που θήλασαν ήταν 0,9 σε σύγκριση με τις γυναίκες που δεν θήλασαν. Για τις γυναίκες που θήλασαν για έξι μήνες ή λιγότερο, η OR ήταν 1,0. Σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που θήλασαν για περισσότερους από 25 μήνες, η OR ήταν 0,95 και στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες ήταν 1,27 σε σύγκριση με γυναίκες που δεν είχε θηλάσει. Οι ερευνητές κατέληξαν ότι ο θηλασμός δεν μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού.

Αντίθετα, ο Jernström και οι συνεργάτες του (2004) μελέτησαν τη συσχέτιση του θηλασμού με τον μειωμένο κίνδυνο κληρονομικού καρκίνου του μαστού σε γυναίκες που φέρουν επιβλαβείς μεταλλάξεις BRCA1 και BRCA2. Το δείγμα της έρευνας ήταν

965 γυναίκες με επιβλαβή μετάλλαξη (καρκίνο μαστού) είτε στο BRCA1 (n = 685) είτε στο BRCA2 (n = 280) και 965 γυναίκες χωρίς επιβλαβή μετάλλαξη (χωρίς καρκίνο μαστού) είτε στο BRCA1 (n = 685) είτε στο BRCA2 (n = 280). Μεταξύ των γυναικών με μεταλλάξεις BRCA1, η μέση συνολική διάρκεια του θηλασμού ήταν στατιστικά σημαντικά μικρότερη για τα άτομα με περιστατικά από ό,τι για τα άτομα ελέγχου (6,0 έναντι 8,7 μήνες, αντίστοιχα, μέση διαφορά = 2,7 μήνες). Η συνολική διάρκεια του θηλασμού συσχετίστηκε με μειωμένο κίνδυνο καρκίνου του μαστού (για κάθε μήνα θηλασμού OR = 0,98). Γυναίκες με μεταλλάξεις BRCA1 που θήλασαν για περισσότερο από 1 χρόνο είχαν λιγότερες πιθανότητες να εμφανίσουν καρκίνο του μαστού από εκείνες που δεν θήλασαν ποτέ (OR = 0,55), αλλά δεν βρέθηκε τέτοια συσχέτιση για BRCA2. Οι ερευνητές κατέληξαν ότι γυναίκες με επιβλαβείς μεταλλάξεις BRCA1 που θήλασαν για αθροιστικό σύνολο άνω του 1 έτους είχαν στατιστικά σημαντικά μειωμένο κίνδυνο καρκίνου του μαστού.

Ο Stuede και οι συνεργάτες του (2009) διερεύνησαν τη συσχέτιση μεταξύ θηλασμού και προεμμηνοπαυσιακού καρκίνου του μαστού. Το δείγμα τους αποτελούνταν από 608 γυναίκες (87% είχαν θηλάσει, μέση ηλικία διάγνωσης: 46.2). Οι γυναίκες που είχαν θηλάσει είχαν αναλογία κινδύνου 0,75 για προεμμηνοπαυσιακό καρκίνο του μαστού. Δεν βρέθηκε γραμμική τάση με διάρκεια ολικής γαλουχίας, αποκλειστικής γαλουχίας ή γαλουχίας αμηνόρροιας. Η συσχέτιση μεταξύ της γαλουχίας και του προεμμηνοπαυσιακού καρκίνου του μαστού τροποποιήθηκε από το οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του μαστού. Μεταξύ των γυναικών με συγγενή πρώτου βαθμού με καρκίνο του μαστού, όσες είχαν θηλάσει είχαν αναλογία κινδύνου 0,41 για προεμμηνοπαυσιακό καρκίνο του μαστού σε σύγκριση με γυναίκες που δεν είχαν θηλάσει ποτέ, ενώ δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση μεταξύ γυναικών χωρίς οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του μαστού. Στη μελέτη αυτή διαπιστώθηκε ότι ο θηλασμός σχετίζεται αντιστρόφως με τη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του μαστού σε γυναίκες με οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του μαστού.

Παρόμοια, ο Gajalakshmi και οι συνεργάτες του (2009) διερεύνησαν τη συσχέτιση μεταξύ θηλασμού και καρκίνου του μαστού με δείγμα 1866 γυναίκες με καρκίνο μαστού και 1873 γυναίκες χωρίς καρκίνο μαστού (μέση ηλικία: 45, 39 δεν είχαν θηλάσει ποτέ, μέση διάρκεια θηλασμού: 4.78 έτη). Η διάρκεια του θηλασμού συσχετίστηκε αντιστρόφως με τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού στις

προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Δεν παρατηρήθηκε τέτοιο προστατευτικό αποτέλεσμα σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, μεταξύ των οποίων προτάθηκε προστατευτική δράση της τεκνοποίησης. Μειώθηκε ο κίνδυνος καρκίνου του μαστού με παρατεταμένο θηλασμό στις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Η εκστρατεία για την υγεία που επικεντρώνεται στη συμπεριφορά του θηλασμού με την κατάλληλη εκπαίδευση των γυναικών θα συμβάλει στη μείωση της επιβάρυνσης του καρκίνου του μαστού. Συνολικά, διαπιστώθηκε ένας έντονα μειωμένος κίνδυνος για καρκίνο του μαστού σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με μεγάλη διάρκεια θηλασμού.

Παράλληλα, ο De Silva και οι συνεργάτες του (2010) αξιολόγησαν τη συσχέτιση μεταξύ της διάρκειας του θηλασμού και του κινδύνου καρκίνου του μαστού. Το δείγμα τους ήταν 303 γυναίκες από τη Σρι Λάνκα (100 με καρκίνο μαστού, ηλικίες: 30-64, 92.9% είχαν θηλάσει, 65% είχαν θηλάσει για ≥ 24 μήνες). Η πολυπαραγοντική ανάλυση βρήκε ότι όσες γυναίκες θηλάσαν για ≥ 24 μήνες κατά τη διάρκεια της ζωής τους είχαν σημαντικά χαμηλότερο κίνδυνο καρκίνου του μαστού από εκείνες που θηλάσαν για λιγότερο από 24 μήνες (OR=0,40). Σε σύγκριση με 0-11 μήνες θηλασμού στη διάρκεια της ζωής, σημειώθηκε μείωση 66,3% στον κίνδυνο καρκίνου του μαστού σε γυναίκες που θηλάσαν για 12-23 μήνες, 87,4% μείωση στους 24-35 μήνες και 94% μείωση στις στους 36-47 μήνες. Η μέση διάρκεια θηλασμού ανά παιδί για ≥ 12 μήνες συσχετίστηκε επίσης με μειωμένο κίνδυνο καρκίνου του μαστού (OR=0,52). Οι σημαντικοί παράγοντες που σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο καρκίνου του μαστού ήταν: μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (OR=1,74), έκτρωση στο παρελθόν (OR=3,42) και έκθεση σε παθητικό κάπνισμα (OR=2,96). Οι ερευνητές συμπέραναν ότι ο παρατεταμένος θηλασμός μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού.

Παρόμοια είναι και η έρευνα του Awatef και των συνεργατών του (2010) οι οποίοι διερεύνησαν τη σχέση μεταξύ θηλασμού και καρκίνου του μαστού. Το δείγμα τους ήταν 800 γυναίκες από την Τυνησία (400 με καρκίνο μαστού, ηλικίες: 25-75, 195 γυναίκες είχαν θηλάσει > 24 μήνες). Βρέθηκε ότι η μέση διάρκεια θηλασμού ανά παιδί συσχετίστηκε σημαντικά με μειωμένο κίνδυνο καρκίνου του μαστού για γυναίκες που θηλάσαν για > 24 μήνες ανά παιδί. Η αναλογία πιθανοτήτων ήταν 0,46 σε σύγκριση με εκείνες που θηλάσαν για < 6 μήνες. Διαπιστώθηκε σημαντικά μειωμένος κίνδυνος καρκίνου του μαστού για εκείνες των οποίων η διάρκεια ζωής του θηλασμού ήταν 73-108 μήνες (OR = 0,65) και για εκείνες που θηλάσαν για ≥ 109 μήνες (OR = 0,42).

Βρέθηκε μειωμένος κίνδυνος καρκίνου του μαστού που σχετίζεται με μεγαλύτερη διάρκεια θηλασμού τόσο για τις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες όσο και για τις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Οι ερευνητές κατέληξαν ότι υπάρχει μια αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ του θηλασμού και του κινδύνου καρκίνου του μαστού.

Στο ίδιο μήκος κύματος ήταν και η έρευνα του Shinde και των συνεργατών του (2010), οι οποίοι διερεύνησαν τη συσχέτιση της τεκνοποίησης και του θηλασμού με τον τριπλά αρνητικό καρκίνο του μαστού. Το δείγμα τους ήταν 2473 γυναίκες με καρκίνο του μαστού (468 είχαν τριπλά αρνητικό καρκίνο μαστού, 1974 δεν είχαν θηλάσει ποτέ, μέση ηλικία διάγνωσης: 53). Σε σύγκριση με τον μη τριπλά αρνητικό καρκίνο μαστού, ο τριπλά αρνητικός καρκίνος μαστού συσχετίστηκε με μικρότερη διάρκεια θηλασμού ανά παιδί (OR=0,93) και με υψηλότερη τεκνοποίηση (OR= 1,12). Με τη χρήση πολυμεταβλητής λογιστικής παλινδρόμησης, ο τριπλά αρνητικός καρκίνος μαστού συσχετίστηκε ανεξάρτητα με υψηλότερη τεκνοποίηση (OR= 2,76), ύπαρξη ≥ 3 παιδιών (OR=1,89), διάρκεια θηλασμού (OR= 0,55), αφροαμερικανική εθνικότητα (OR= 2,10), και μικρότερη ηλικία κατά τη διάγνωση (OR=3,02). Οι ερευνητές συμπέραναν ότι μεταξύ των γυναικών με διηθητικό καρκίνο του μαστού, η υψηλότερη τεκνοποίηση και η απουσία ή η σύντομη διάρκεια θηλασμού συσχετίστηκαν ανεξάρτητα με τριπλά αρνητικό καρκίνο του μαστού. Οποιαδήποτε διάρκεια θηλασμού βρέθηκε να συσχετίζεται με μικρότερη πιθανότητα τριπλά αρνητικού καρκίνου του μαστού και οι πιθανότητες αυτού του φαινοτύπου μειώθηκαν με την αύξηση της διάρκειας του θηλασμού.

Παρόμοια, ο Akbari και οι συνεργάτες του (2011) διερεύνησαν τη σχέση της τεκνοποίησης και του θηλασμού με τη συχνότητα εμφάνισης και τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού. Το δείγμα τους ήταν 801 γυναίκες (376 με καρκίνο μαστού, μέση ηλικία: 46, 75.4% είχαν θηλάσει). Οι ερευνητές διαπίστωσαν ότι η τεκνοποίηση μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού (OR= 2,05) και όπως επίσης και ο θηλασμός (OR= 0,39). Ο κίνδυνος μειώθηκε περισσότερο με την ύπαρξη 1-3 παιδιών, 24 μηνών θηλασμού και μέσης διάρκειας 18-24 μηνών ανά παιδί (OR= 0,7). Οι ερευνητές κατέληξαν ότι η τεκνοποίηση και ο θηλασμός μειώνουν τη συχνότητα εμφάνισης και τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού περισσότερο συγκριτικά με τις γυναίκες που δεν έχουν παιδιά ή δεν θηλάσαν ποτέ.

Ο Lööf-Johanson και οι συνεργάτες του (2011) διερεύνησαν τη συσχέτιση του καρκίνου του μαστού με τα χαρακτηριστικά του όγκου, την λεμφαγγειακή εισβολή, την πλοειδικότητα DNA, το χρόνο θηλασμού, την ηλικία απόκτησης πρώτου παιδιού και τον αριθμό παιδιών. Το δείγμα τους ήταν 250 γυναίκες από τη Σουηδία (22 χωρίς παιδιά, 18 με παιδί/ά που δεν θήλασαν, 118 είχαν παιδί/ά και θήλασαν για λιγότερο από 10 μήνες, 92 είχαν παιδί/ά και θήλασαν για παραπάνω από 10 μήνες). Βρέθηκαν σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ του λοβιακού καρκίνου, και συνεπώς της πλοειδικότητας του DNA, και της ηλικίας κατά τον πρώτο τοκετό. Ωστόσο, δεν βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ του καρκίνου του μαστού και του χρόνου θηλασμού.

Επίσης, ο Redondo και οι συνεργάτες του (2012) μελέτησαν τη συσχέτιση μεταξύ τεκνοποίησης, θηλασμού και καρκίνου του μαστού σε 501 Ισπανές γυναίκες με διηθητικό καρκίνο μαστού (το 85% είχαν ER+/PR+ και το 15% είχαν ER-/PR-, το 71% είχαν HER2-, το 14% είχαν HER2+ και το 10% είχαν τριπλά αρνητικό καρκίνο του μαστού, 82.9% είχαν παιδιά, 65.8% είχαν θηλάσει). Μια περίοδος θηλασμού ίση ή μεγαλύτερη από 7 μήνες ήταν λιγότερο συχνή σε ασθενείς με τριπλά αρνητικό καρκίνο μαστού (OR = 0,25) σε σύγκριση με τους καρκίνους του μαστού luminal A. Τόσο ένας χαμηλός (2 ή λιγότερες εγκυμοσύνες) όσο και ένας υψηλός (3-4 εγκυμοσύνες) αριθμός κυήσεων σε συνδυασμό με μακρά περίοδο θηλασμού συσχετίστηκαν με μειωμένες πιθανότητες τριπλά αρνητικού καρκίνου του μαστού σε σύγκριση με τον καρκίνο του μαστού luminal A, αν και η συσχέτιση φαινόταν να είναι ελαφρώς πιο έντονη μεταξύ των γυναικών με χαμηλό αριθμό κυήσεων (OR = 0,09). Οι ερευνητές κατέληξαν ότι οι συσχετίσεις μεταξύ του καρκίνου του μαστού και των αναπαραγωγικών παραγόντων ή του θηλασμού ποικίλλουν ανάλογα με τους υποτύπους όγκων καρκίνου του μαστού που ορίζονται από την κατάσταση ER, PR και HER2, ιδιαίτερα του luminal A και του τριπλά αρνητικού καρκίνου του μαστού.

Επιπλέον, ο Kotsopoulos και οι συνεργάτες του (2012) μελέτησαν τη σχέση μεταξύ θηλασμού και καρκίνου του μαστού σε γυναίκες που είναι φορείς μετάλλαξης BRCA. Το δείγμα τους ήταν 1665 γυναίκες με επιβλαβή μετάλλαξη (καρκίνο μαστού) είτε στο BRCA1 (n = 1.243) είτε στο BRCA2 (n = 422) και 1665 γυναίκες χωρίς επιβλαβή μετάλλαξη (χωρίς καρκίνο μαστού) είτε στο BRCA1 (n = 1.243) είτε στο BRCA2 (n = 422). Βρέθηκε ότι μεταξύ των φορέων μετάλλαξης BRCA1, ο θηλασμός για τουλάχιστον ένα έτος συσχετίστηκε με 32% μείωση του κινδύνου καρκίνου του μαστού

(OR = 0,68). Ο θηλασμός για δύο ή περισσότερα χρόνια προσέφερε μεγαλύτερη μείωση του κινδύνου (OR = 0,51). Μεταξύ των φορέων μετάλλαξης BRCA2, δεν υπήρχε σημαντική συσχέτιση μεταξύ του θηλασμού για τουλάχιστον ένα έτος και του κινδύνου καρκίνου του μαστού. Οι ερευνητές συμπέραναν ότι ο θηλασμός προστατεύει από τον καρκίνο του μαστού που σχετίζεται με BRCA1, αλλά όχι από BRCA2.

Από την άλλη, ο González-Jiménez και οι συνεργάτες του (2014) αξιολόγησαν σε ποια ηλικία οι άτεκνες και μη άτεκνες γυναίκες διαγνώστηκαν με καρκίνο του μαστού και μελέτησαν παράγοντες που πιθανώς σχετίζονται με τον καρκίνο του μαστού (θηλασμός, παχυσαρκία, οικογενειακό ιστορικό καρκίνου, κάπνισμα και κατανάλωση αλκοόλ). Το δείγμα τους ήταν 504 Ισπανές γυναίκες (ηλικίας 19-91 ετών, 370 παχύσαρκες, 364 δεν θήλασαν ή θήλασαν για λιγότερο από 3 μήνες, 109 θήλασαν για 3-6 μήνες, 31 θήλασαν για πάνω από 6 μήνες). Εντοπίστηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ της ηλικίας των ασθενών κατά τη διάγνωση του καρκίνου του μαστού, των συνηθειών καπνίσματος και της περιόδου γαλουχίας εάν τα άτομα είχαν θηλάσει τα παιδιά τους για περισσότερο από έξι μήνες, ανεξάρτητα από το αν είχαν οικογενειακό ιστορικό καρκίνου. Η μελέτη κατέληξε στο συμπέρασμα ότι ο θηλασμός για πάνω από έξι μήνες όχι μόνο παρέχει στα παιδιά πολλά οφέλη για την υγεία, αλλά προστατεύει επίσης τις μητέρες από τον καρκίνο του μαστού όταν οι μητέρες είναι μη καπνίστριες.

Στο ίδιο μήκος κύματος βρίσκεται και η έρευνα του Ambrosone και των συνεργατών του (2014). Οι ερευνητές μελέτησαν τη σχέση του καρκίνου του μαστού με την τεκνοποίηση, το θηλασμό και την κατάσταση του υποδοχέα οιστρογόνου (ER). Το δείγμα τους ήταν 1801 γυναίκες Αφροαμερικανές (786 με καρκίνο μαστού, 90.4% είχαν διηθητικό καρκίνο και 9.6% είχαν *in situ*, 71% θήλασαν για πάνω από 6 μήνες). Αν και οι συσχετίσεις δεν ήταν στατιστικά σημαντικές, η απόκτηση παιδιών συσχετίστηκε με μειωμένο κίνδυνο καρκίνου του μαστού ER+ (OR=0,82) αλλά και με αυξημένο κίνδυνο ER - όγκων, με τις περισσότερες συσχετίσεις για καρκίνο του μαστού τριπλά αρνητικό (OR=1,81). Ο θηλασμός δεν μείωσε την εμφάνιση καρκίνου ER+, αλλά μείωσε τον κίνδυνο ER- νόσου που σχετίζεται με την τεκνοποίηση. Οι ερευνητές συμπέραναν ότι οι επιπτώσεις της τεκνοποίησης και του θηλασμού διαφέρουν ανάλογα με την κατάσταση του ER. Οι αφροαμερικανές γυναίκες είναι πιο πιθανό να κάνουν παιδιά και να μην θηλάζουν, και να έχουν καρκίνο του μαστού ER -

και τριπλό αρνητικό καρκίνο του μαστού. Είναι πιθανό ότι ο θηλασμός σε αυτόν τον πληθυσμό θα μπορούσε να μειώσει τον κίνδυνο πιο επιθετικών καρκίνων του μαστού.

Σημαντικά ευρήματα προέκυψαν από την έρευνα των Ilic, Vlajinac και Marinkovic (2015). Οι ερευνητές διερεύνησαν τη συσχέτιση μεταξύ θηλασμού και καρκίνου του μαστού, με δείγμα 383 γυναίκες από τη Σερβία (191 είχαν καρκίνο μαστού, 16% ήταν κάτω των 50 ετών, 91.7% είχαν παιδί/ά). Σε σύγκριση με τις γυναίκες χωρίς καρκίνο μαστού, σημαντικά περισσότερες γυναίκες με καρκίνο μαστού είχαν θήλασαν (OR= 2,90), είχαν θήλασαν όλα τα παιδιά τους (OR =2,93), και είχαν μεγαλύτερη διάρκεια θηλασμού (OR = 3,44). Ο κίνδυνος καρκίνου του μαστού αυξήθηκε εάν ο πρώτος θηλασμός εμφανιζόταν σε μεγαλύτερη ηλικία και με μεγαλύτερη διάρκεια θηλασμού. Η μελέτη αυτή είναι μία από τις λίγες στις οποίες ο θηλασμός βρέθηκε να αποτελεί παράγοντα κινδύνου για καρκίνο του μαστού.

Ο Jafari-Mehdiabad και οι συνεργάτες του (2016) αξιολόγησαν παράγοντες που σχετίζονται με το θηλασμό και τον καρκίνο του μαστού. Στο δείγμα τους συμμετείχαν 98 Ιρανές γυναίκες με καρκίνο του μαστού (συχνότητα μη θηλασμού: 1.3) και 198 Ιρανές υγιείς γυναίκες (συχνότητα μη θηλασμού: 0.4). Παρατηρήθηκε σχέση μεταξύ του καρκίνου του μαστού και της οικογενειακής κατάστασης, του επιπέδου εκπαίδευσης, των προοπτικών των ατόμων για την οικονομική τους κατάσταση και της έλλειψης θηλασμού. Ωστόσο, δεν βρέθηκε σχέση μεταξύ του καρκίνου του μαστού και των αναπαραγωγικών παραγόντων. Επιπλέον, τα αποτελέσματα της ανάλυσης πολλαπλής λογιστικής παλινδρόμησης έδειξαν ότι ο καρκίνος του μαστού προβλεπόταν μόνο από τις προοπτικές των ατόμων για την οικονομική τους κατάσταση. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι δεν υπήρχε σχέση μεταξύ του καρκίνου του μαστού και των αναπαραγωγικών παραγόντων και του προτύπου θηλασμού (διάρκεια, αριθμός παιδιών). Όμως, βρέθηκε συσχέτιση του καρκίνου του μαστού με το πρότυπο μη θηλασμού.

Ταυτόχρονα, ο Jeong και οι συνεργάτες του (2017) εξέτασαν τις συσχετίσεις του τοκετού, του θηλασμού και της αλληλεπίδρασής τους με τη μείωση του κινδύνου καρκίνου του μαστού και αξιολόγησαν την ετερογένεια στις επιδράσεις μείωσης του κινδύνου από την εμμηνόπαυση, την κατάσταση του ορμονικού υποδοχέα (HR) και τον παθολογικό υποτύπο. Το δείγμα τους ήταν 25778 γυναίκες 40+ ετών από την Κορέα (12889 με καρκίνο μαστού, 98% είχαν παιδιά, 72.1% είχαν θηλάσει, μέση ηλικία: 51.5,

13134 μετεμμηνοπαυσιακές). Ο κίνδυνος καρκίνου του μαστού μειώθηκε με τον τοκετό (3+ τοκετοί σε σχέση με 1 τοκετό: OR= 0,66, και OR= 0,80 σε μετεμμηνοπαυσιακές και προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες αντίστοιχα). Ο βαθμός μείωσης του κινδύνου από τον αριθμό των παιδιών ήταν ετερογενής σύμφωνα με την εμμηνοπαυσιακή κατάσταση, την κατάσταση HR και τον παθολογικό υποτύπο, ενώ ο θηλασμός για 1-12 μήνες έδειξε ετερογενή συσχέτιση με τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού ανάλογα με την κατάσταση της εμμηνόπαυσης, με μείωση του κινδύνου μόνο σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Ο συνδυασμός 2 ακόμη τοκετών και θηλασμού για ≥ 13 μήνες είχε πολύ ισχυρότερη μείωση του κινδύνου καρκίνου του μαστού κατά 49% (OR=0,51). Αυτή η μελέτη προτείνει ότι ο συνδυασμός μεγαλύτερου θηλασμού και περισσότερων τοκετών μειώνει τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού πιο πολύ, και ότι οι γυναίκες που κάνουν 2 ή περισσότερους τοκετούς και θηλάζουν για ≥ 13 μήνες μπορούν να μειώσουν τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού κατά περίπου 50%.

Επιπρόσθετα, ο Giudici και οι συνεργάτες του (2017) μελέτησαν τον ρόλο του θηλασμού και των αναπαραγωγικών παραγόντων στον καρκίνο μαστού luminal A και στον luminal B. Το δείγμα τους ήταν 864 Λευκές γυναίκες στην προεμμηνόπαυση (286 με καρκίνο μαστού, μέση ηλικία: 44.2, 83% των γυναικών με παιδιά είχαν θηλάσει). Μεταξύ των μεταβλητών που εξετάστηκαν, οι αναπαραγωγικοί παράγοντες (ηλικία κατά την αρχή έμμηνου ρύσης, τεκνοποίηση, ηλικία πρώτης εγκυμοσύνης, αριθμός παιδιών) δεν άλλαξαν τον κίνδυνο καρκίνου, ενώ ο θηλασμός έως και 12 μήνες ήταν ένας σημαντικός προστατευτικός παράγοντας έναντι του καρκίνου luminal B (OR= 0,22). Αντίθετα, οι περιπτώσεις luminal A δεν συσχετίστηκαν σημαντικά με το θηλασμό ή άλλους αναπαραγωγικούς παράγοντες. Οι ερευνητές κατέληξαν ότι ο θηλασμός έως και 12 μηνών είναι ισχυρά προστατευτικός έναντι του πιο επιθετικού luminal B, αλλά όχι του λιγότερο επιθετικού καρκίνου του μαστού luminal A σε προεμμηνοπαυσιακές λευκές γυναίκες.

Σε παρόμοια αποτελέσματα κατέληξε και ο Fortner και οι συνεργάτες του (2019) οι οποίοι διερεύνησαν τη σχέση της τεκνοποίησης και του θηλασμού με την εμφάνιση καρκίνου του μαστού. Το δείγμα τους ήταν 199514 γυναίκες (μέση ηλικία: 41 ετών, 53977 είχαν 2 και παραπάνω παιδιά που είχαν θηλάσει, 7346 άτεκνες). Οι γυναίκες με παιδιά είχαν χαμηλότερο κίνδυνο ER+ καρκίνου του μαστού (HR=0,82). Δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση για καρκίνο του μαστού ER-. Ο θηλασμός συσχετίστηκε με

χαμηλότερο κίνδυνο ER- (HR= 0,82) αλλά όχι με χαμηλότερο κίνδυνο ER+. Η πολλαπλή τεκνοποίηση συσχετίστηκε αντιστρόφως με τον καρκίνο του μαστού lumina I B ανεξάρτητα από το θηλασμό. Ο κίνδυνος καρκίνου του μαστού ήταν υψηλότερος μεταξύ των γυναικών με μεγαλύτερη τεκνοποίηση, και των γυναικών που δεν θήλασαν ποτέ. Αυτή η μελέτη παρέχει στοιχεία ότι ο θηλασμός σχετίζεται αντιστρόφως με τους αρνητικούς σε ορμονικούς υποδοχείς καρκίνους του μαστού, αντιπροσωπεύοντας μια προσιτή και οικονομικά αποδοτική στρατηγική μείωσης του κινδύνου για επιθετικούς υποτύπους ασθενειών.

Στον παρακάτω πίνακα (Πίνακας 3) παρουσιάζονται αναλυτικά οι μελέτες που συμπεριλήφθηκαν στη συστηματική ανασκόπηση.

Πίνακας 3. Ανάλυση μελετών

Συγγραφείς και έτος	Χώρα	Είδος μελέτης	Σκοπός	Δείγμα	Αποτελέσματα	Συμπεράσματα
Akbari et al. (2011)	Ιράν	Μελέτη ασθενών-μαρτύρων	Η διερεύνηση της σχέσης της τεκνοποίησης και του θηλασμού με τη συχνότητα εμφάνισης και τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού	801 γυναίκες (376 με καρκίνο μαστού, μέση ηλικία: 46, 75.4% είχαν θηλάσει)	Η τεκνοποίηση μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού (OR= 2,05) και όπως επίσης και ο θηλασμός (OR= 0,39). Ο κίνδυνος μειώθηκε περισσότερο με την ύπαρξη 1-3 παιδιών, 24 μηνών θηλασμού και μέσης διάρκειας 18-24 μηνών ανά παιδί (OR= 0,7).	Η τεκνοποίηση και ο θηλασμός μειώνουν τη συχνότητα εμφάνισης και τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού περισσότερο συγκριτικά με τις γυναίκες που δεν έχουν παιδιά ή δεν θηλάσαν ποτέ.
Ambrosone et al. (2014)	ΗΠΑ	Μελέτη ασθενών-μαρτύρων	Να μελετηθεί η σχέση του καρκίνου του μαστού με την τεκνοποίηση, το θηλασμό και την κατάσταση του υποδοχέα οιστρογόνου (ER)	1801 γυναίκες Αφροαμερικανές (786 με καρκίνο μαστού, 90.4% είχαν διηθητικό καρκίνο και 9.6% είχαν in situ, 71% θηλάσαν για πάνω από 6 μήνες)	Αν και οι συσχετίσεις δεν ήταν στατιστικά σημαντικές, η απόκτηση παιδιών συσχετίστηκε με μειωμένο κίνδυνο καρκίνου του μαστού ER+ (OR=0,82) αλλά και με αυξημένο κίνδυνο ER - όγκων, με τις περισσότερες συσχετίσεις για καρκίνο του μαστού	Οι επιπτώσεις της τεκνοποίησης και του θηλασμού διαφέρουν ανάλογα με την κατάσταση του ER. Οι αφροαμερικανές γυναίκες είναι πιο πιθανό να κάνουν παιδιά και να μην θηλάζουν, και να έχουν καρκίνο του μαστού ER - και

					τριπλά αρνητικό (OR=1,81). Ο θηλασμός δεν μείωσε την εμφάνιση καρκίνου ER+, αλλά μείωσε τον κίνδυνο ER-νόσου που σχετίζεται με την τεκνοποίηση.	τριπλό αρνητικό καρκίνο του μαστού. Είναι πιθανό ότι ο θηλασμός σε αυτόν τον πληθυσμό θα μπορούσε να μειώσει τον κίνδυνο πιο επιθετικών καρκίνων του μαστού.
Awatef et al. (2010)	Τυνησία	Μελέτη ασθενών-μαρτύρων	Η διερεύνηση της σχέσης μεταξύ θηλασμού και καρκίνου του μαστού	800 γυναίκες (400 με καρκίνο μαστού, ηλικίες: 25-75, 195 γυναίκες είχαν θηλάσει > 24 μήνες)	Η μέση διάρκεια θηλασμού ανά παιδί συσχετίστηκε σημαντικά με μειωμένο κίνδυνο καρκίνου του μαστού για γυναίκες που θηλάσαν για > 24 μήνες ανά παιδί. Η αναλογία πιθανοτήτων ήταν 0,46 σε σύγκριση με εκείνες που θηλάσαν για < 6 μήνες. Διαπιστώθηκε σημαντικά μειωμένος κίνδυνος καρκίνου του μαστού για εκείνες των οποίων η διάρκεια ζωής του θηλασμού ήταν 73-108 μήνες (OR = 0,65) και για εκείνες που θηλάσαν για ≥ 109 μήνες (OR =	Διαπιστώθηκε μια αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ του θηλασμού και του κινδύνου καρκίνου του μαστού.

					0,42). Βρέθηκε μειωμένος κίνδυνος καρκίνου του μαστού που σχετίζεται με μεγαλύτερη διάρκεια θηλασμού τόσο για τις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες όσο και για τις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες.	
De Silva et al. (2010)	Σρι Λάνκα	Μελέτη ασθενών-μαρτύρων	Η αξιολόγηση της συσχέτισης μεταξύ της διάρκειας του θηλασμού και του κινδύνου καρκίνου του μαστού	303 γυναίκες (100 με καρκίνο μαστού, ηλικίες: 30-64, 92.9% είχαν θηλάσει, 65% είχαν θηλάσει για ≥ 24 μήνες)	Η πολυπαραγοντική ανάλυση βρήκε ότι όσες γυναίκες θήλασαν για ≥ 24 μήνες κατά τη διάρκεια της ζωής τους είχαν σημαντικά χαμηλότερο κίνδυνο καρκίνου του μαστού από εκείνες που θήλασαν για λιγότερο από 24 μήνες (OR=0,40). Σε σύγκριση με 0-11 μήνες θηλασμού στη διάρκεια της ζωής, σημειώθηκε μείωση 66,3% στον κίνδυνο καρκίνου του μαστού σε γυναίκες που θήλασαν για 12-23 μήνες, 87,4% μείωση στους 24-	Ο παρατεταμένος θηλασμός μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού.

					35 μήνες και 94% μείωση στις στους 36-47 μήνες. Η μέση διάρκεια θηλασμού ανά παιδί για ≥ 12 μήνες συσχετίστηκε επίσης με μειωμένο κίνδυνο καρκίνου του μαστού (OR=0,52). Οι σημαντικοί παράγοντες που σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο καρκίνου του μαστού ήταν: μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (OR=1,74), έκτρωση στο παρελθόν (OR=3,42) και έκθεση σε παθητικό κάπνισμα (OR=2,96).	
Fortner et al. (2019)	ΗΠΑ	Προοπτική	Η διερεύνηση της σχέσης της τεκνοποίησης και του θηλασμού με την εμφάνιση καρκίνου του μαστού	199514 γυναίκες (μέση ηλικία: 41, 53977 είχαν 2 και παραπάνω παιδιά που είχαν θηλάσει, 7346 άτεκνες)	Οι γυναίκες με παιδιά είχαν χαμηλότερο κίνδυνο ER+ καρκίνου του μαστού (HR = 0,82). Δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση για καρκίνο του μαστού ER-. Ο θηλασμός συσχετίστηκε με χαμηλότερο κίνδυνο ER-	Αυτή η μελέτη παρέχει στοιχεία ότι ο θηλασμός σχετίζεται αντιστρόφως με τους αρνητικούς σε ορμονικούς υποδοχείς καρκίνους του μαστού, αντιπροσωπεύοντας μια προσιτή και οικονομικά αποδοτική στρατηγική

					(HR= 0,82) αλλά όχι με χαμηλότερο κίνδυνο ER+. Η πολλαπλή τεκνοποίηση συσχετίστηκε αντιστρόφως με τον καρκίνο του μαστού luminal B ανεξάρτητα από το θηλασμό. Ο κίνδυνος καρκίνου του μαστού ήταν υψηλότερος μεταξύ των γυναικών με μεγαλύτερη τεκνοποίηση, και των γυναικών που δεν θήλασαν ποτέ.	μείωσης του κινδύνου για επιθετικούς υποτύπους ασθενειών.
Gajalakshmi et al. (2009)	Ινδία	Μελέτη ασθενών-μαρτύρων	Να διερευνηθεί η συσχέτιση μεταξύ θηλασμού και καρκίνου του μαστού	1866 γυναίκες με καρκίνο μαστού και 1873 γυναίκες χωρίς καρκίνο μαστού (μέση ηλικία: 45, 39 δεν είχαν θηλάσει ποτέ, μέση διάρκεια θηλασμού: 4.78 έτη)	Η διάρκεια του θηλασμού συσχετίστηκε αντιστρόφως με τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού στις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Δεν παρατηρήθηκε τέτοιο προστατευτικό αποτέλεσμα σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, μεταξύ των οποίων προτάθηκε	Διαπιστώθηκε ένας έντονα μειωμένος κίνδυνος για καρκίνο του μαστού σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με μεγάλη διάρκεια θηλασμού.

					προστατευτική δράση της τεκνοποίησης. Μειώθηκε ο κίνδυνος καρκίνου του μαστού με παρατεταμένο θηλασμό στις προεμμηνόπαιστικές γυναίκες. Η εκστρατεία για την υγεία που επικεντρώνεται στη συμπεριφορά του θηλασμού με την κατάλληλη εκπαίδευση των γυναικών θα συμβάλει στη μείωση της επιβάρυνσης του καρκίνου του μαστού.	
Giudici et al. (2017)	Ιταλία	Μελέτη ασθενών-μαρτύρων	Να βρεθεί ο ρόλος του θηλασμού και των αναπαραγωγικών παραγόντων στον καρκίνο μαστού luminal A και στον luminal B.	864 Λευκές γυναίκες στην προεμμηνόπαιση (286 με καρκίνο μαστού, μέση ηλικία: 44.2, 83% των γυναικών με παιδιά είχαν θηλάσει)	Μεταξύ των μεταβλητών που εξετάστηκαν, οι αναπαραγωγικοί παράγοντες (ηλικία κατά την αρχή έμμηνου ρύσης, τεκνοποίηση, ηλικία πρώτης εγκυμοσύνης, αριθμός παιδιών) δεν άλλαξαν τον κίνδυνο καρκίνου, ενώ ο θηλασμός έως και 12 μήνες ήταν	Ο θηλασμός έως και 12 μηνών είναι ισχυρά προστατευτικός έναντι του πιο επιθετικού luminal B, αλλά όχι του λιγότερο επιθετικού καρκίνου του μαστού luminal A σε προεμμηνόπαιστικές λευκές γυναίκες.

					ένας σημαντικός προστατευτικός παράγοντας έναντι του καρκίνου luminal B (OR= 0,22). Αντίθετα, οι περιπτώσεις luminal A δεν συσχετίστηκαν σημαντικά με το θηλασμό ή άλλους αναπαραγωγικούς παράγοντες.	
González-Jiménez et al. (2014)	Ισπανία	Αναδρομική	Να αξιολογηθεί σε ποια ηλικία οι άτεκνες και μη άτεκνες γυναίκες διαγνώστηκαν με καρκίνο του μαστού και να μελετηθούν παράγοντες που πιθανώς σχετίζονται με τον καρκίνο του μαστού (θηλασμός, παχυσαρκία, οικογενειακό ιστορικό καρκίνου, κάπνισμα και κατανάλωση αλκοόλ)	504 γυναίκες (ηλικίας 19-91 ετών, 370 παχύσαρκες, 364 δεν θήλασαν ή θήλασαν για λιγότερο από 3 μήνες, 109 θήλασαν για 3-6 μήνες, 31 θήλασαν για πάνω από 6 μήνες, 14 κατανάλωναν αλκοόλ, 203 είχαν οικογενειακό ιστορικό καρκίνου, 419 κάπνιζαν)	Εντοπίστηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ της ηλικίας των ασθενών κατά τη διάγνωση του καρκίνου του μαστού, των συνηθειών καπνίσματος και της περιόδου γαλουχίας εάν τα άτομα είχαν θηλάσει τα παιδιά τους για περισσότερο από έξι μήνες, ανεξάρτητα από το αν είχαν οικογενειακό ιστορικό καρκίνου.	Η μελέτη κατέληξε στο συμπέρασμα ότι ο θηλασμός για πάνω από έξι μήνες όχι μόνο παρέχει στα παιδιά πολλά οφέλη για την υγεία, αλλά προστατεύει επίσης τις μητέρες από τον καρκίνο του μαστού όταν οι μητέρες είναι μη καπνίστριες.

Ilic, Vlajinac & Marinkovic (2015)	Σερβία	Μελέτη ασθενών-μαρτύρων	Η διερεύνηση της συσχέτισης μεταξύ θηλασμού και καρκίνου του μαστού	383 γυναίκες (191 είχαν καρκίνο μαστού, 16% ήταν κάτω των 50 ετών, 91.7% είχαν παιδί/ά)	Σε σύγκριση με τις γυναίκες χωρίς καρκίνο μαστού, σημαντικά περισσότερες γυναίκες με καρκίνο μαστού είχαν θήλασαν (OR= 2,90), είχαν θήλασαν όλα τα παιδιά τους (OR =2,93), και είχαν μεγαλύτερη διάρκεια θηλασμού (OR = 3,44). Ο κίνδυνος καρκίνου του μαστού αυξήθηκε εάν ο πρώτος θηλασμός εμφανιζόταν σε μεγαλύτερη ηλικία και με μεγαλύτερη διάρκεια θηλασμού.	Η μελέτη αυτή είναι μία από τις λίγες στις οποίες ο θηλασμός βρέθηκε να αποτελεί παράγοντα κινδύνου για καρκίνο του μαστού.
Jafari-Mehdiabad et al. (2016)	Ιράν	Μελέτη ασθενών-μαρτύρων	Η αξιολόγηση παραγόντων που σχετίζονται με το θηλασμό και τον καρκίνο του μαστού	98 γυναίκες με καρκίνο του μαστού (77.6% παντρεμένες, 46.4% μέτρια οικονομική κατάσταση, μέση τιμή μηνών θηλασμού: 58.1, συχνότητα μη θηλασμού: 1.3) και	Παρατηρήθηκε σχέση μεταξύ του καρκίνου του μαστού και της οικογενειακής κατάστασης, του επιπέδου εκπαίδευσης, των προοπτικών των ατόμων για την οικονομική τους κατάσταση και της έλλειψης θηλασμού.	Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι δεν υπήρχε σχέση μεταξύ του καρκίνου του μαστού και των αναπαραγωγικών παραγόντων και του προτύπου θηλασμού (διάρκεια, αριθμός παιδιών). Όμως,

				198 υγιείς γυναίκες (80.7% παντρεμένες, 73.5% μέτρια οικονομική κατάσταση, μέση τιμή μηνών θηλασμού: 57.6, συχνότητα μη θηλασμού: 0.4)	Ωστόσο, δεν βρέθηκε σχέση μεταξύ του καρκίνου του μαστού και των αναπαραγωγικών παραγόντων. Επιπλέον, τα αποτελέσματα της ανάλυσης πολλαπλής λογιστικής παλινδρόμησης έδειξαν ότι ο καρκίνος του μαστού προβλεπόταν μόνο από τις προοπτικές των ατόμων για την οικονομική τους κατάσταση.	βρέθηκε συσχέτιση του καρκίνου του μαστού με το πρότυπο μη θηλασμού.
Jeong et al. (2017)	Κορέα	Μελέτη ασθενών-μαρτύρων	Η εξέταση των συσχετίσεων του τοκετού, του θηλασμού και της αλληλεπίδρασής τους με τη μείωση του κινδύνου καρκίνου του μαστού και η αξιολόγηση της ετερογένειας στις επιδράσεις μείωσης του κινδύνου από την εμμηνόπαυση, την	25778 γυναίκες 40+ ετών (12889 με καρκίνο μαστού, 98% είχαν παιδιά, 72.1% είχαν θηλάσει, μέση ηλικία: 51.5, 13134 μετεμμηνοπαυσιακές)	Ο κίνδυνος καρκίνου του μαστού μειώθηκε με τον τοκετό (3+ τοκετοί σε σχέση με 1 τοκετό: OR= 0,66, και OR= 0,80 σε μετεμμηνοπαυσιακές και προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες αντίστοιχα). Ο βαθμός μείωσης του κινδύνου από τον αριθμό των παιδιών ήταν ετερογενής σύμφωνα με την εμμηνόπαυσιακή	Αυτή η μελέτη προτείνει ότι ο συνδυασμός μεγαλύτερου θηλασμού και περισσότερων τοκετών μειώνει τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού πιο πολύ, και ότι οι γυναίκες που κάνουν 2 ή περισσότερους τοκετούς και θηλάζουν για ≥ 13 μήνες μπορούν να μειώσουν τον κίνδυνο

			κατάσταση του ορμονικού υποδοχέα (HR) και τον παθολογικό υποτύπο		κατάσταση, την κατάσταση HR και τον παθολογικό υποτύπο, ενώ ο θηλασμός για 1-12 μήνες έδειξε ετερογενή συσχέτιση με τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού ανάλογα με την κατάσταση της εμμηνόπαυσης, με μείωση του κινδύνου μόνο σε προεμμηνόπαυσιακές γυναίκες. Ο συνδυασμός 2 ακόμη τοκετών και θηλασμού για ≥ 13 μήνες είχε πολύ ισχυρότερη μείωση του κινδύνου καρκίνου του μαστού κατά 49% (OR=0,51).	καρκίνου του μαστού κατά περίπου 50%.
Jernström et al. (2004)	Καναδάς, Ισραήλ, Πολωνία, Ηνωμένο Βασίλειο, Σουηδία, ΗΠΑ	Μελέτη ασθενών-μαρτύρων	Η συσχέτιση του θηλασμού με τον μειωμένο κίνδυνο κληρονομικού καρκίνου του μαστού σε γυναίκες που φέρουν επιβλαβείς	965 γυναίκες με επιβλαβή μετάλλαξη (καρκίνο μαστού) είτε στο BRCA1 (n = 685) είτε στο BRCA2 (n = 280) και 965 γυναίκες χωρίς επιβλαβή μετάλλαξη	Μεταξύ των γυναικών με μεταλλάξεις BRCA1, η μέση συνολική διάρκεια του θηλασμού ήταν στατιστικά σημαντικά μικρότερη για τα άτομα με περιστατικά από ό,τι για τα άτομα ελέγχου (6,0	Γυναίκες με επιβλαβείς μεταλλάξεις BRCA1 που θήλασαν για αθροιστικό σύνολο άνω του 1 έτους είχαν στατιστικά σημαντικά

			μεταλλάξεις BRCA1 και BRCA2	<p>(χωρίς καρκίνο μαστού) είτε στο BRCA1 (n = 685) είτε στο BRCA2 (n = 280)</p> <p>Ομάδα με καρκίνο μαστού: 337 από Καναδά και 418 από ΗΠΑ, 21.6% άτεκνες</p> <p>Ομάδα χωρίς καρκίνο μαστού: 337 από Καναδά και 418 από ΗΠΑ, 21.2% άτεκνες</p>	<p>έναντι 8,7 μήνες, αντίστοιχα, μέση διαφορά = 2,7 μήνες). Η συνολική διάρκεια του θηλασμού συσχετίστηκε με μειωμένο κίνδυνο καρκίνου του μαστού (για κάθε μήνα θηλασμού OR = 0,98). Γυναίκες με μεταλλάξεις BRCA1 που θήλασαν για περισσότερο από 1 χρόνο είχαν λιγότερες πιθανότητες να εμφανίσουν καρκίνο του μαστού από εκείνες που δεν θήλασαν ποτέ (OR = 0,55), αλλά δεν βρέθηκε τέτοια συσχέτιση για BRCA2.</p>	<p>μειωμένο κίνδυνο καρκίνου του μαστού.</p>
Kotsopoulos et al. (2012)	Πολωνία, ΗΠΑ, Καναδάς, Ισραήλ, Αυστρία, Ιταλία,	Μελέτη ασθενών-μαρτύρων	Η μελέτη της σχέσης μεταξύ θηλασμού και καρκίνου του μαστού σε γυναίκες που είναι φορείς μετάλλαξης BRCA	1665 γυναίκες με επιβλαβή μετάλλαξη (καρκίνο μαστού) είτε στο BRCA1 (n = 1.243) είτε στο BRCA2 (n = 422) και 1665 γυναίκες χωρίς επιβλαβή μετάλλαξη	Μεταξύ των φορέων μετάλλαξης BRCA1, ο θηλασμός για τουλάχιστον ένα έτος συσχετίστηκε με 32% μείωση του κινδύνου καρκίνου του μαστού (OR = 0,68). Ο θηλασμός για δύο ή περισσότερα χρόνια	Ο θηλασμός προστατεύει από τον καρκίνο του μαστού που σχετίζεται με BRCA1, αλλά όχι από BRCA2.

	Ηνωμένο Βασίλειο			<p>(χωρίς καρκίνο μαστού) είτε στο BRCA1 (n = 1.243) είτε στο BRCA2 (n = 422)</p> <p>Ομάδα BRCA1: 48% από Πολωνία, 53% είχαν 2 παιδιά, μέση τιμή μηνών θηλασμού=9.7, 1276 έχουν θηλάσει)</p> <p>Ομάδα BRCA2: 52% από Καναδά, 55% είχαν 2 παιδιά, μέση τιμή μηνών θηλασμού=10, 1338 έχουν θηλάσει)</p>	<p>προσέφερε μεγαλύτερη μείωση του κινδύνου (OR = 0,51). Μεταξύ των φορέων μετάλλαξης BRCA2, δεν υπήρχε σημαντική συσχέτιση μεταξύ του θηλασμού για τουλάχιστον ένα έτος και του κινδύνου καρκίνου του μαστού.</p>	
Löf-Johanson et al. (2011)	Σουηδία	Συγχρονική	<p>Η διερεύνηση της συσχέτισης του καρκίνου του μαστού με τα χαρακτηριστικά του όγκου, την λεμφαγγειακή εισβολή, την πλοειδικότητα DNA, το χρόνο θηλασμού,</p>	<p>250 γυναίκες (ηλικίες: 25-74 ετών, 73.8% μετα-εμμηνόπαυση, 22 γυναίκες χωρίς παιδιά, 18 γυναίκες με παιδί/ά που δεν θήλασαν, 118 γυναίκες είχαν</p>	<p>Βρέθηκαν σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ του λοβιακού καρκίνου, και συνεπώς της πλοειδικότητας του DNA, και της ηλικίας κατά τον πρώτο τοκετό.</p>	<p>Δεν βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ του καρκίνου του μαστού και του χρόνου θηλασμού.</p>

			την ηλικία απόκτησης πρώτου παιδιού και τον αριθμό παιδιών	παιδί/ά και θήλασαν για λιγότερο από 10 μήνες, 92 γυναίκες είχαν παιδί/ά και θήλασαν για παραπάνω από 10 μήνες, 80% είχαν αδenoκαρκίνωμα)		
Redondo et al. (2012)	Ισπανία	Συγχρονική	Η μελέτη της συσχέτισης μεταξύ τεκνοποίησης, θηλασμού και καρκίνου του μαστού	501 γυναίκες με διηθητικό καρκίνο μαστού (το 85% είχαν ER+/PR+ και το 15% είχαν ER-/PR-, το 71% είχαν HER2-, το 14% είχαν HER2+ και το 10% είχαν τριπλά αρνητικό καρκίνο του μαστού, 82.9% είχαν παιδιά, 65.8% είχαν θηλάσει)	Μια περίοδος θηλασμού ίση ή μεγαλύτερη από 7 μήνες ήταν λιγότερο συχνή σε ασθενείς με τριπλά αρνητικό καρκίνο μαστού (OR = 0,25) σε σύγκριση με τους καρκίνους του μαστού luminal A. Τόσο ένας χαμηλός (2 ή λιγότερες εγκυμοσύνες) όσο και ένας υψηλός (3-4 εγκυμοσύνες) αριθμός κυήσεων σε συνδυασμό με μακρά περίοδο θηλασμού συσχετίστηκαν με μειωμένες πιθανότητες τριπλά αρνητικού καρκίνου του μαστού σε	Οι συσχετίσεις μεταξύ του καρκίνου του μαστού και των αναπαραγωγικών παραγόντων ή του θηλασμού ποικίλλουν ανάλογα με τους υποτύπους όγκων καρκίνου του μαστού που ορίζονται από την κατάσταση ER, PR και HER2, ιδιαίτερα του luminal A και του τριπλά αρνητικού καρκίνου του μαστού.

					σύγκριση με τον καρκίνο του μαστού luminal A, αν και η συσχέτιση φαινόταν να είναι ελαφρώς πιο έντονη μεταξύ των γυναικών με χαμηλό αριθμό κυήσεων (OR = 0,09).	
Shinde et al. (2010)	ΗΠΑ	Συγχρονική	Η συσχέτιση της τεκνοποίησης και του θηλασμού με τον τριπλά αρνητικό καρκίνο του μαστού	2473 γυναίκες με καρκίνο του μαστού (468 είχαν τριπλά αρνητικό καρκίνο μαστού, 1974 δεν είχαν θηλάσει ποτέ, μέση ηλικία διάγνωσης: 53)	Σε σύγκριση με τον μη τριπλά αρνητικό καρκίνο μαστού, ο τριπλά αρνητικός καρκίνος μαστού συσχετίστηκε με μικρότερη διάρκεια θηλασμού ανά παιδί (OR=0,93) και με υψηλότερη τεκνοποίηση (OR= 1,12). Με τη χρήση πολυμεταβλητής λογιστικής παλινδρόμησης, ο τριπλά αρνητικός καρκίνος μαστού συσχετίστηκε ανεξάρτητα με υψηλότερη τεκνοποίηση (OR= 2,76), ύπαρξη ≥ 3 παιδιών (OR=1,89), διάρκεια	Μεταξύ των γυναικών με διηθητικό καρκίνο του μαστού, η υψηλότερη τεκνοποίηση και η απουσία ή η σύντομη διάρκεια θηλασμού συσχετίστηκαν ανεξάρτητα με τριπλά αρνητικό καρκίνο του μαστού. Οποιαδήποτε διάρκεια θηλασμού βρέθηκε να συσχετίζεται με μικρότερη πιθανότητα τριπλά αρνητικού καρκίνου του μαστού και οι πιθανότητες αυτού του φαινοτύπου μειώθηκαν

					θηλασμού (OR= 0,55), αφροαμερικανική εθνικότητα (OR= 2,10), και μικρότερη ηλικία κατά τη διάγνωση (OR=3,02).	με την αύξηση της διάρκειας του θηλασμού.
Stuede et al. (2009)	ΗΠΑ	Προοπτική κούρτης	Η διερεύνησης της συσχέτισης μεταξύ θηλασμού και προεμμηνοπαυσιακού καρκίνου του μαστού	608 γυναίκες με καρκίνο μαστού (87% είχαν θηλάσει, μέση ηλικία διάγνωσης: 46.2)	Οι γυναίκες που είχαν θηλάσει είχαν αναλογία κινδύνου 0,75 για προεμμηνοπαυσιακό καρκίνο του μαστού. Δεν βρέθηκε γραμμική τάση με διάρκεια ολικής γαλουχίας, αποκλειστικής γαλουχίας ή γαλουχίας αμηνόρροιας. Η συσχέτιση μεταξύ της γαλουχίας και του προεμμηνοπαυσιακού καρκίνου του μαστού τροποποιήθηκε από το οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του μαστού. Μεταξύ των γυναικών με συγγενή πρώτου βαθμού με καρκίνο του μαστού, όσες είχαν θηλάσει είχαν αναλογία κινδύνου 0,41 για προεμμηνοπαυσιακό	Ο θηλασμός συσχετίστηκε αντιστρόφως με τη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του μαστού σε γυναίκες με οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του μαστού.

					καρκίνο του μαστού σε σύγκριση με γυναίκες που δεν είχαν θηλάσει ποτέ, ενώ δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση μεταξύ γυναικών χωρίς οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του μαστού.	
Tessaro et al. (2003)	Βραζιλία	Μελέτη ασθενών-μαρτύρων	Η διερεύνηση της σχέσης μεταξύ του θηλασμού και του καρκίνου του μαστού στη Νότια Βραζιλία	1020 γυναίκες (250 με καρκίνο μαστού, ηλικίες 20-60 ετών, 78% είχαν θηλάσει)	Ο θηλασμός δεν είχε προστατευτική δράση έναντι του καρκίνου του μαστού. Η αναλογία πιθανοτήτων (OR) για τις γυναίκες που θήλασαν ήταν 0,9 σε σύγκριση με τις γυναίκες που δεν θήλασαν. Για τις γυναίκες που θήλασαν για έξι μήνες ή λιγότερο, η OR ήταν 1,0. Σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που θήλασαν για περισσότερους από 25 μήνες, η OR ήταν 0,95 και στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες ήταν 1,27 σε	Ο θηλασμός δεν μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού.

					σύγκριση με γυναίκες που δεν είχε θηλάσει.	
--	--	--	--	--	--	--

Πίνακας 4. Σύνοψη μελετών που διαπίστωσαν ότι ο θηλασμός μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού

Μελέτη (συγγραφείς και έτος)	Μείωση κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του μαστού λόγω του θηλασμού
Akbari et al. (2011)	√
Ambrosone et al. (2014)	
Awatef et al. (2010)	√
De Silva et al. (2010)	√
Fortner et al. (2019)	√
Gajalakshmi et al. (2009)	√
Giudici et al. (2017)	√
González-Jiménez et al. (2014)	√
Ilic, Vlajinac & Marinkovic (2015)	
Jafari-Mehdiabad et al. (2016)	√
Jeong et al. (2017)	√

Jernström et al. (2004)	√
Kotsopoulos et al. (2012)	√
Löf-Johanson et al. (2011)	
Redondo et al. (2012)	√
Shinde et al. (2010)	√
Stuede et al. (2009)	√
Tessaro et al. (2003)	

Κεφάλαιο 4 – Συζήτηση

Η συστηματική αυτή ανασκόπηση διερεύνησε τη σχέση μεταξύ θηλασμού και καρκίνου του μαστού μελετώντας 18 έρευνες.

Διαπιστώθηκε πως από τις 18 έρευνες, οι 14 διαπίστωσαν πως ο θηλασμός μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού (βλ. Πίνακα 4 παραπάνω). Μάλιστα, βρέθηκε ότι οι αναλογίες πιθανοτήτων κυμαίνονταν μεταξύ 0.25 και 0.98 τόσο για προεμμηνοπαυσιακές όσο και για μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Μόνο 4 μελέτες διαπίστωσαν ότι δεν υπάρχει συσχέτιση μεταξύ θηλασμού και μείωσης κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του μαστού (Ambrose et al., 2014; Ilic, Vlajinac & Marinkovic, 2015; Löff-Johanson et al., 2011; Tessaro et al., 2003).

Επίσης, ορισμένες μελέτες διαπίστωσαν πως η τεκνοποίηση μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού (Akbari et al., 2011; Fortner et al., 2019; Jeong et al., 2017; Redondo et al., 2012) με τις αναλογίες πιθανοτήτων να κυμαίνονται μεταξύ 0.09 και 2.05. Επίσης 3 μελέτες διαπίστωσαν ότι δεν υπάρχει συσχέτιση μεταξύ τεκνοποίησης και μείωσης κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του μαστού (Ambrose et al., 2014; Giudici et al., 2017; Jafari-Mehdiabad et al., 2016)

Επιπρόσθετα, βρέθηκε ότι τις λιγότερες πιθανότητες εμφάνισης καρκίνου του μαστού έχουν οι γυναίκες με 1-3 παιδιά, που έχουν θηλάσει για παραπάνω από 24 μήνες (Akbari et al., 2011; Awatef et al., 2010; De Silva et al., 2010; Giudici et al., 2017; González-Jiménez et al., 2014; Jeong et al., 2017; Jernström et al., 2004; Kotsopoulos et al., 2012; Redondo et al., 2012; Shinde et al., 2010). Μάλιστα, ο De Silva και οι συνεργάτες του (2010) βρήκαν ότι οι γυναίκες που έχουν θηλάσει 36-47 μήνες συνολικά, έχουν 94% μειωμένο κίνδυνο για εμφάνιση καρκίνου του μαστού.

Από την άλλη, διαπιστώθηκε ότι η υψηλή τεκνοποίηση (2+ παιδιά) σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για καρκίνο του μαστού (Fortner et al., 2019; Redondo et al., 2012; Shinde et al., 2010), ενώ ο Jeong και οι συνεργάτες του (2017) βρήκαν ότι οι γυναίκες με 2 ή παραπάνω παιδιά έχουν 50% μειωμένο κίνδυνο για καρκίνο του μαστού.

Ακόμη, βρέθηκε ότι ο θηλασμός σχετίζεται με χαμηλότερο κίνδυνο ER- και luminal A καρκίνου αλλά όχι ER+ και luminal B καρκίνου (Fortner et al., 2019; Redondo et al., 2012). Ωστόσο, ο Giudici και οι συνεργάτες του (2017) βρήκαν ότι ο θηλασμός ήταν

έναντι του καρκίνου luminal B αλλά όχι έναντι του καρκίνου luminal A. Επίσης, διαπιστώθηκε ότι ο θηλασμός μειώνει τον κίνδυνο για τριπλά αρνητικό καρκίνο του μαστού (Redondo et al., 2012; Shinde et al., 2010). Σημαντικό εύρημα είναι επίσης ότι διαπιστώθηκε πως οι γυναίκες με μεταλλάξεις στο BRCA1, αλλά όχι στο BRCA2, εάν θηλάσουν έχουν μειωμένες πιθανότητες για καρκίνο του μαστού (Jernström et al., 2004; Kotsopoulos et al., 2012).

Ενδιαφέροντα και αντικρουόμενα ευρήματα προέκυψαν από την έρευνα των Ilic, Vlajinac και Marinkovic (2015), οι οποίοι βρήκαν ότι ο θηλασμός όχι μόνο δεν μειώνει τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού αλλά αντ' αυτού τον αυξάνει. Οι ερευνητές διαπίστωσαν ότι σε σύγκριση με τις γυναίκες χωρίς καρκίνο μαστού, σημαντικά περισσότερες γυναίκες με καρκίνο μαστού είχαν θηλάσει, είχαν θηλάσει όλα τα παιδιά τους και είχαν μεγαλύτερη διάρκεια θηλασμού. Ο κίνδυνος καρκίνου του μαστού αυξήθηκε εάν ο πρώτος θηλασμός εμφανιζόταν σε μεγαλύτερη ηλικία και με μεγαλύτερη διάρκεια θηλασμού.

Τα ευρήματα που προέκυψαν από τη συστηματική αυτή ανασκόπηση, επιβεβαιώνονται από τις λίγες παρόμοιες συστηματικές ανασκοπήσεις που έχουν πραγματοποιηθεί.

Στην μελέτη του Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer (2002) όπου αναλύθηκαν 47 επιδημιολογικές μελέτες από 30 χώρες, βρέθηκε ότι οι γυναίκες με καρκίνο του μαστού είχαν, κατά μέσο όρο, λιγότερες γεννήσεις από τις γυναίκες χωρίς καρκίνο μαστού. Επιπλέον, λιγότερες γυναίκες με καρκίνο είχαν θηλάσει και η μέση διάρκεια του θηλασμού ήταν μικρότερη από τις γυναίκες χωρίς καρκίνο μαστού (9,8 έναντι 15,6 μήνες). Ο σχετικός κίνδυνος καρκίνου του μαστού μειώθηκε κατά 4,3% για κάθε 12 μήνες θηλασμού. Η μελέτη αυτή κατέληξε στο συμπέρασμα ότι όσο περισσότερο θηλάζουν οι γυναίκες τόσο περισσότερο προστατεύονται από τον καρκίνο του μαστού.

Επίσης, στη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυσή τους, ο Unar-Munguía και οι συνεργάτες του (2017) μελέτησαν 65 έρευνες και βρήκαν ότι ο θηλασμός μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού τόσο σε προεμμηνοπαυσιακές όσο και σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες.

Παρόμοια ευρήματα διεξήχθησαν και από τον Babalou (2017). Στη συστηματική του ανασκόπηση με 28 μελέτες, βρήκε ότι ο θηλασμός συσχετίστηκε αντιστρόφως με τον

κίνδυνο καρκίνου του μαστού. Βρέθηκε επίσης όσο μεγαλύτερη είναι η διάρκεια του θηλασμού τόσο μειώνεται ο κίνδυνος. Από την άλλη, δεν βρήκε στοιχεία για τη συσχέτιση της τεκνοποίησης και του καρκίνου του μαστού.

Τέλος, η παρούσα συστηματική ανασκόπηση έχει και κάποιους περιορισμούς που πρέπει να ληφθούν υπόψιν. Δεν χρησιμοποιήθηκε κάποιο εργαλείο ελέγχου αξιοπιστίας των μελετών (π.χ. Newcastle-Ottawa Scale). Επίσης, ως συστηματική ανασκόπηση, ορισμένες μελέτες ήταν επιρρεπείς σε μεροληψίες όπως η μεροληψία επιλογής.

Επίλογος

Με την παρούσα συστηματική ανασκόπηση διαπιστώθηκε ότι ο θηλασμός για πάνω από 24 μήνες βελτιώνει σημαντικά τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού. Παρόλα αυτά, απαιτούνται έρευνες για την καλύτερη εξήγηση του πως ο θηλασμός μειώνει τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού. Είναι επίσης σημαντική η περαιτέρω διερεύνηση μέσα από μελέτες προοπτικές και κοόρτης του εάν η υψηλή τεκνοποίηση αυξάνει τον κίνδυνο για καρκίνο του μαστού.

Ο μητρικός θηλασμός ως τροποποιήσιμος παράγοντας φαίνεται να έχει μοναδικό ενδιαφέρον στον τομέα της πρόληψης του καρκίνου του μαστού. Στοιχεία από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας προειδοποιούν ότι μόνο το 40% των μητέρων θηλάζουν τα βρέφη τους τους πρώτους έξι μήνες της ζωής τους. Ανάμεσα στα οφέλη που θα μπορούσε να προσφέρει ο θηλασμός στη δημόσια υγεία θα μπορούσε να είναι η μείωση της συχνότητας εμφάνισης καρκίνου του μαστού σε ορισμένους υποπληθυσμούς, όπως οι μαύρες γυναίκες. Σε αυτόν τον πληθυσμό, ο κίνδυνος καρκίνου του μαστού είναι υψηλότερος σε σύγκριση με τις λευκές γυναίκες όσον αφορά τον καρκίνο του μαστού με τριπλά αρνητικούς ορμονικούς υποδοχείς. Αν και ο θηλασμός συσχετίζεται με πολλαπλά οφέλη τόσο για τη μητέρα όσο και για το βρέφος, ο στόχος για παρατεταμένη περίοδο θηλασμού δεν έχει ακόμη επιτευχθεί καλά από τις μητέρες.

Συμπερασματικά, τα οφέλη του θηλασμού για τις μητέρες, τα βρέφη, την οικονομία και το περιβάλλον είναι απaráμιλλης αξίας. Ως εκ τούτου, είναι σημαντικό οι μαίες να αυξήσουν περαιτέρω την ευαισθητοποίηση των γυναικών σχετικά με τα πλεονεκτήματα του θηλασμού, έτσι ώστε περισσότερες μητέρες και βρέφη να απολαμβάνουν τα οφέλη του θηλασμού, γεγονός που μπορεί επίσης να παρέχει μακροπρόθεσμη προστασία από τον καρκίνο του μαστού.

Βιβλιογραφία

- Akbari, A., Razzaghi, Z., Homaei, F., Khayamzadeh, M., Movahedi, M., & Akbari, M. E. (2011). Parity and breastfeeding are preventive measures against breast cancer in Iranian women. *Breast Cancer*, 18(1), 51–55.
- Alkabban, F.M., & Ferguson, T. (2022). *Breast Cancer*. Treasure Island: StatPearls.
- Allen, N.E., Beral, V., Casabonne, D., Kan, S.W., Reeves, G.K., Brown, A., & Green, J. (2009). Moderate alcohol intake and cancer incidence in women. *Journal of the National Cancer Institute*, 101 (5), 296–305.
- Alsaweed, M., Hartmann, P. E., Geddes, D. T., & Kakulas, F. (2015). MicroRNAs in Breastmilk and the Lactating Breast: Potential Immunoprotectors and Developmental Regulators for the Infant and the Mother. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 12(11), 13981–14020.
- Ambrosone, C. B., Zirpoli, G., Rusczyk, M., Shankar, J., Hong, C. C., McIlwain, D., Roberts, M., Yao, S., McCann, S. E., Ciupak, G., Hwang, H., Khoury, T., Jandorf, L., Bovbjerg, D. H., Pawlish, K., & Bandera, E. V. (2014). Parity and breastfeeding among African-American women: differential effects on breast cancer risk by estrogen receptor status in the Women's Circle of Health Study. *Cancer Causes & Control*, 25(2), 259–265.
- American College of Surgeons (2022). *Breast Cancer Staging* [online]. Retrieved from <https://www.facs.org/for-patients/home-skills-for-patients/breast-cancer-surgery/breast-cancer-types/breast-cancer-staging/> [accessed 1/9/2022].
- Anstey, E. H., Shoemaker, M. L., Barrera, C. M., O'Neil, M. E., Verma, A. B., & Holman, D. M. (2017). Breastfeeding and Breast Cancer Risk Reduction: Implications for Black Mothers. *American Journal of Preventive Medicine*, 53(3), 40–46.
- Awatef, M., Olf, G., Imed, H., Kacem, M., Imen, C., Rim, C., Mohamed, B., & Slim, B. A. (2010). Breastfeeding reduces breast cancer risk: a case-control study in Tunisia. *Cancer Causes & Control*, 21(3), 393–397.

- Azim H. A., Bellettini G., Liptrott S. J., Armeni M. E., Dell'Acqua V., et al. (2010). Breastfeeding in breast cancer survivors: Pattern, behaviour and effect on breast cancer outcome. *Breast*, 19(6), 527–531.
- Babalou, A. (2017). The Association of Parity and Breastfeeding with Breast Cancer: A Review. *Health Science Journal*, 11 (1), 1-10.
- Basse, C., & Arock, M. (2015). The increasing roles of epigenetics in breast cancer: Implications for pathogenicity, biomarkers, prevention and treatment. *International Journal of Cancer*, 137(12), 2785–2794.
- Boquien, C. Y. (2018). Human Milk: An Ideal Food for Nutrition of Preterm Newborn. *Frontiers in Pediatrics*, 6, 295.
- Cancer Research UK (2020). *TNM Staging* [online]. Retrieved from <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/breast-cancer/stages-types-grades/tnm-staging> [accessed 1/9/2022].
- CDC (2021). *What Are the Symptoms of Breast Cancer?* [online]. Retrieved from https://www.cdc.gov/cancer/breast/basic_info/symptoms.htm [accessed 21/8/2022].
- Chapman T., Pincombe J., Harris M. (2013). Antenatal breast expression: A critical review of the literature. *Midwifery*, 29(3), 203–210.
- Chlebowski, R.T., Blackburn, G.L., Thomson, C.A., Nixon, D.W., et al. (2006). Dietary fat reduction and breast cancer outcome: interim efficacy results from the Women's Intervention Nutrition Study. *Journal of the National Cancer Institute*, 98 (24), 1767–1776.
- Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer (2002). Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50302 women with breast cancer and 96973 women without the disease. *Lancet*, 360(9328), 187–195.
- Danjou, A. M., Fervers, B., Boutron-Ruault, M. C., Philip, T., Clavel-Chapelon, F., & Dossus, L. (2015). Estimated dietary dioxin exposure and breast cancer risk among women from the French E3N prospective cohort. *Breast Cancer Research*, 17, 39.

- De Silva, M., Senarath, U., Gunatilake, M., & Lokuhetty, D. (2010). Prolonged breastfeeding reduces risk of breast cancer in Sri Lankan women: a case-control study. *Cancer Epidemiology*, 34(3), 267–273.
- De Silva, S., Tennekoon, K. H., & Karunanayake, E. H. (2019). Overview of the genetic basis toward early detection of breast cancer. *Breast Cancer (Dove Medical Press)*, 11, 71–80.
- Demicheli, R., Retsky, M.W., Hrushesky, W.J., Baum, M., Gukas, I.D., & Jatoi, I. (2007). Racial disparities in breast cancer outcome: insights into host-tumor interactions. *Cancer*, 110 (9), 1880–1888.
- Dieterich, C. M., Felice, J. P., O'Sullivan, E., & Rasmussen, K. M. (2013). Breastfeeding and health outcomes for the mother-infant dyad. *Pediatric Clinics of North America*, 60(1), 31–48.
- Din, N., Allen, I.E., Satariano, W.A., Demb, J., & Braithwaite, D. (2016). Alcohol consumption and mortality after breast cancer diagnosis: The health and functioning in women study. *Breast Disease*, 36 (2–3), 77–89.
- Eurostat (2020). *Breast cancer screening differs among Member States* [online]. Retrieved from <https://ec.europa.eu/eurostat/web/products-eurostat-news/-/ddn-20200109-1> [accessed 4/9/2022].
- Fenga, C. (2016). Occupational exposure and risk of breast cancer. *Biomedical Reports*, 4(3), 282–292.
- Fernandez, S.V., & Russo, J. (2010). Estrogen and xenoestrogens in breast cancer. *Toxicologic Pathology*, 38 (1), 110–122.
- Fortner, R. T., Sisti, J., Chai, B., Collins, L. C., Rosner, B., Hankinson, S. E., Tamimi, R. M., & Eliassen, A. H. (2019). Parity, breastfeeding, and breast cancer risk by hormone receptor status and molecular phenotype: results from the Nurses' Health Studies. *Breast Cancer Research*, 21(1), 40.
- Gajalakshmi, V., Mathew, A., Brennan, P., Rajan, B., Kanimozhi, V. C., Mathews, A., Mathew, B. S., & Boffetta, P. (2009). Breastfeeding and breast cancer risk in India: a multicenter case-control study. *International Journal of Cancer*, 125(3), 662–665.

- Giordano, S.H., Cohen, D.S., Buzdar, A.U., Perkins, G., & Hortobagyi, G.N. (2004). Breast carcinoma in men: a population-based study. *Cancer*, 101 (1), 51–57.
- Giudici, F., Scaggianti, B., Scomersi, S., Bortul, M., Tonutti, M., & Zanconati, F. (2017). Breastfeeding: a reproductive factor able to reduce the risk of luminal B breast cancer in premenopausal White women. *European Journal of Cancer Prevention*, 26(3), 217–224.
- González-Jiménez, E., García, P. A., Aguilar, M. J., Padilla, C. A., & Álvarez, J. (2014). Breastfeeding and the prevention of breast cancer: a retrospective review of clinical histories. *Journal of Clinical Nursing*, 23(17-18), 2397–2403.
- Gorman J. R., Usita P. M., Madlensky L., Pierce J. P. (2009). A qualitative investigation of breast cancer survivors' experiences with breastfeeding. *Journal of Cancer Survivorship*, 3(3), 181–191.
- Gou, Y.J., Xie, D.X., Yang, K.H., Liu, Y.L., Zhang, J.H., Li, B., & He, X.D. (2013). Alcohol Consumption and Breast Cancer Survival: A Meta-analysis of Cohort Studies. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 14 (8), 4785–4790.
- Hatse, S., Lambrechts, D., Verstuyf, A., et al. (2012). Vitamin D status at breast cancer diagnosis: correlation with tumor characteristics, disease outcome, and genetic determinants of vitamin D insufficiency. *Carcinogenesis*, 33(7), 1319–1326.
- Helewa M., Lévesque P., Provencher D., Lea R., Rosolowich V., Shapiro H. (2002). Breast cancer, pregnancy, and breastfeeding. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*, 24(2), 164–180.
- Holmes, M.D., Chen, W.Y., Feskanich, D., Kroenke, C.H., & Colditz, G.A. (2005). Physical activity and survival after breast cancer diagnosis. *JAMA*, 293 (20), 2479–2486.
- Ilic, M., Vlajinac, H., & Marinkovic, J. (2015). Breastfeeding and Risk of Breast Cancer: Case-Control Study. *Women & Health*, 55(7), 778–794.
- Inskip, P. D., Robison, L. L., Stovall, M., Smith, S. A., Hammond, S., Mertens, A. C., Whitton, J. A., Diller, L., Kenney, L., Donaldson, S. S., Meadows, A. T., & Neglia, J. P. (2009). Radiation dose and breast cancer risk in the childhood cancer survivor study. *Journal of Clinical Oncology*, 27(24), 3901–3907.

- Jafari-Mehdiabad, F., Savabi-Esfahani, M., Mokaryan, F., & Kazemi, A. (2016). Relationship between breastfeeding factors and breast cancer in women referred to Seyed Al-Shohada Hospital in Isfahan, Iran. *Iranian Journal of Nursing Midwifery Research*, 21, 622-627.
- Jeong, S. H., An, Y. S., Choi, J. Y., Park, B., Kang, D., Lee, M. H., Han, W., Noh, D. Y., Yoo, K. Y., & Park, S. K. (2017). Risk Reduction of Breast Cancer by Childbirth, Breastfeeding, and Their Interaction in Korean Women: Heterogeneous Effects Across Menopausal Status, Hormone Receptor Status, and Pathological Subtypes. *Journal of Preventive Medicine and Public Health*, 50(6), 401–410.
- Jernström, H., Lubinski, J., Lynch, H. T., Ghadirian, P., Neuhausen, S., Isaacs, C., Weber, B. L., Horsman, D., Rosen, B., Foulkes, W. D., Friedman, E., Gershoni-Baruch, R., Ainsworth, P., Daly, M., Garber, J., Olsson, H., Sun, P., & Narod, S. A. (2004). Breast-feeding and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Journal of the National Cancer Institute*, 96(14), 1094–1098.
- Johnson H. M., Mitchell K. B. (2019). Breastfeeding and breast cancer: Managing lactation in survivors and women with a new diagnosis. *Annals of Surgical Oncology*, 26(10), 3032–3039.
- Jones, M. E., Schoemaker, M. J., Wright, L. B., Ashworth, A., & Swerdlow, A. J. (2017). Smoking and risk of breast cancer in the Generations Study cohort. *Breast Cancer Research*, 19(1), 118.
- Kotsopoulos, J., Lubinski, J., Salmena, L., Lynch, H. T., Kim-Sing, C., et al. (2012). Breastfeeding and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Breast Cancer Research*, 14(2), 42.
- Krnic Martinic, M., Pieper, D., Glatt, A., & Puljak, L. (2019). Definition of a systematic review used in overviews of systematic reviews, meta-epidemiological studies and textbooks. *BMC Medical Research Methodology*, 19(1), 203.
- Land, S.R., Liu, Q., Wickerham, D.L., Costantino, J.P., & Ganz, P.A. (2014). Cigarette smoking, physical activity, and alcohol consumption as predictors of cancer incidence among women at high risk of breast cancer in the NSABP P-1 trial. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 23 (5), 823–832.

- Ligibel, J. (2011). Obesity and breast cancer. *Oncology*, 25 (11), 994–1000.
- Löf-Johanson, M., Brudin, L., Sundquist, M., Thorstenson, S., & Rudebeck, C. E. (2011). Breastfeeding and prognostic markers in breast cancer. *Breast*, 20(2), 170–175.
- Mahvi, D. A., Liu, R., Grinstaff, M. W., Colson, Y. L., & Raut, C. P. (2018). Local Cancer Recurrence: The Realities, Challenges, and Opportunities for New Therapies. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 68(6), 488–505.
- Margolese, R.G., Fisher, B., Hortobagyi, G.N., & Bloomer, W.D. (2000). Neoplasms of the Breast. In R.C. Bast et al. (eds), *Cancer Medicine* (5th ed.). Hamilton, Ontario: B.C. Decker.
- Martin, C. R., Ling, P. R., & Blackburn, G. L. (2016). Review of Infant Feeding: Key Features of Breast Milk and Infant Formula. *Nutrients*, 8(5), 279.
- Moran, M. S., Colasanto, J. M., Haffty, B. G., Wilson, L. D., Lund, M. W., & Higgins, S. A. (2005). Effects of breast-conserving therapy on lactation after pregnancy. *Cancer Journal*, 11(5), 399–403.
- Mutebi, M., Anderson, B. O., Duggan, C., et al. (2020). Breast cancer treatment: A phased approach to implementation. *Cancer*, 126(10), 2365–2378.
- Narod, S. A. (2018). Personalised medicine and population health: breast and ovarian cancer. *Human Genetics*, 137(10), 769–778.
- Pala, V., Krogh, V., Muti, P., Chajès, V., et al. (2001). Erythrocyte membrane fatty acids and subsequent breast cancer: a prospective Italian study. *Journal of the National Cancer Institute*, 93 (14), 1088–1095.
- Polyak, K. (2007). Breast cancer: origins and evolution. *The Journal of Clinical Investigation*, 117(11), 3155–3163.
- Powell, J. B., & Ghotbaddini, M. (2014). Cancer-promoting and Inhibiting Effects of Dietary Compounds: Role of the Aryl Hydrocarbon Receptor (AhR). *Biochemistry & Pharmacology*, 3(1), 1-10.
- Prentice, R.L., Caan, B., Chlebowski, R.T., Patterson, R., et al. (2006). Low-fat dietary pattern and risk of invasive breast cancer: the Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial. *JAMA*, 295 (6), 629–642.

- Protani, M., Coory, M., & Martin, J.H. (2010). Effect of obesity on survival of women with breast cancer: systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Research and Treatment*, 123 (3), 627–635.
- Redondo, C. M., Gago-Domínguez, M., Ponte, S. M., Castelo, M. E., Jiang, X., García, A. A., Fernández, M. P., Tomé, M. A., Fraga, M., Gude, F., Martínez, M. E., Garzón, V. M., Carracedo, Á., & Castela, J. E. (2012). Breast feeding, parity and breast cancer subtypes in a Spanish cohort. *PloS one*, 7(7), e40543.
- Saslow, D., Hannan, J., Osuch, J., et al. (2004). Clinical breast examination: practical recommendations for optimizing performance and reporting. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 54 (6), 327–344.
- Sauter, E. R. (2018). Breast Cancer Prevention: Current Approaches and Future Directions. *European Journal of Breast Health*, 14(2), 64–71.
- Sharma, G. N., Dave, R., Sanadya, J., Sharma, P., & Sharma, K. K. (2010). Various types and management of breast cancer: an overview. *Journal of Advanced Pharmaceutical Technology & Research*, 1(2), 109–126.
- Shinde, S. S., Forman, M. R., Kuerer, H. M., Yan, K., Peintinger, F., Hunt, K. K., Hortobagyi, G. N., Pusztai, L., & Symmans, W. F. (2010). Higher parity and shorter breastfeeding duration: association with triple-negative phenotype of breast cancer. *Cancer*, 116(21), 4933–4943.
- Soto, A.M., & Sonnenschein, C. (2010). Environmental causes of cancer: endocrine disruptors as carcinogens. *Nature Reviews-Endocrinology*, 6 (7), 363–370.
- Spencer, J. (2021). *Patient education: Common breastfeeding problems (Beyond the Basics)* [online]. Retrieved from <https://www.uptodate.com/contents/common-breastfeeding-problems-beyond-the-basics> [accessed 4/9/2022].
- Stuebe, A. M., Willett, W. C., Xue, F., & Michels, K. B. (2009). Lactation and incidence of premenopausal breast cancer: a longitudinal study. *Archives of Internal Medicine*, 169(15), 1364–1371.
- Sun, Y. S., Zhao, Z., Yang, Z. N., Xu, F., Lu, H. J., Zhu, Z. Y., Shi, W., Jiang, J., Yao, P. P., & Zhu, H. P. (2017). Risk Factors and Preventions of Breast Cancer. *International Journal of Biological Sciences*, 13(11), 1387–1397.

- Tammemagi, C.M. (2007). Racial/ethnic disparities in breast and gynecologic cancer treatment and outcomes. *Current Opinion in Obstetrics & Gynecology*, 19 (1), 31–36.
- Tarone, R. E. (2008). DDT and breast cancer. *Environmental Health Perspectives*, 116(4), 153–154.
- Terry, P., Wolk, A., Persson, I., & Magnusson, C. (2001). Brassica vegetables and breast cancer risk. *JAMA*, 285 (23), 2975–2977.
- Tessaro, S., Béria, J. U., Tomasi, E., & Victora, C. G. (2003). Breastfeeding and breast cancer: a case-control study in Southern Brazil. *Cadernos de Saúde Pública*, 19(6), 1593–1601.
- Tralins, A. H. (1995). Lactation after conservative breast surgery combined with radiation therapy. *American Journal of Clinical Oncology*, 18(1), 40–43.
- Unar-Munguía, M., Torres-Mejía, G., Colchero, M. A., & González de Cosío, T. (2017). Breastfeeding Mode and Risk of Breast Cancer: A Dose-Response Meta-Analysis. *Journal of Human Lactation*, 33(2), 422–434.
- Vainshtein, J. (2008). Disparities in breast cancer incidence across racial/ethnic strata and socioeconomic status: a systematic review. *Journal of the National Medical Association*, 100 (7), 833–839.
- Vincent, M. J., Kozal, J. S., Thompson, W. J., Maier, A., Dotson, G. S., Best, E. A., & Mundt, K. A. (2019). Ethylene Oxide: Cancer Evidence Integration and Dose-Response Implications. *Dose-Response*, 17(4), 1559325819888317.
- Watkins, E.J. (2019). Overview of breast cancer. *Journal of the American Academy of Physician Assistants*, 32(10), 13-17.
- WCRF (2022). *Breast cancer statistics* [online]. Retrieved from <https://www.wcrf.org/cancer-trends/breast-cancer-statistics/> [accessed 23/8/2022].
- White, A.J., Bradshaw, P.T., Herring, A.H., Teitelbaum, S.L., et al. (2016). Exposure to multiple sources of polycyclic aromatic hydrocarbons and breast cancer incidence. *Environment International*, 89–90, 185–192.
- Yager, J.D., & Davidson, N.E. (2006). Estrogen carcinogenesis in breast cancer. *The New England Journal of Medicine*, 354 (3), 270–282.

Yi, D. Y., & Kim, S. Y. (2021). Human Breast Milk Composition and Function in Human Health: From Nutritional Components to Microbiome and MicroRNAs. *Nutrients*, 13(9), 3094.

Young Survival Coalition (2021). *Signs & Symptoms of Breast Cancer* [online]. Retrieved from <https://www.youngsurvival.org/learn/about-breast-cancer/breast-cancer-101/breast-cancer-symptoms> [accessed 23/9/2022].

Young, B. E. (2017). Breastfeeding and Human Milk: Short and Long-Term Health Benefits to the Recipient Infant. *Early Nutrition and Long-Term Health*, 1, 25–53.

Yu, Y.H., Liang, C., & Yuan, X.Z. (2010). Diagnostic value of vacuum-assisted breast biopsy for breast carcinoma: a meta-analysis and systematic review. *Breast Cancer Research and Treatment*, 120 (2), 469–479.

Zhang, J., Liu, X., Datta, A., Govindarajan, K., Tam, W.L., Han, J., et al. (2009). RCP is a human breast cancer-promoting gene with Ras-activating function. *The Journal of Clinical Investigation*, 119 (8), 2171–2183.

Zhang, M., Huang, J., Xie, X., & Holman, C.D. (2009). Dietary intakes of mushrooms and green tea combine to reduce the risk of breast cancer in Chinese women. *International Journal of Cancer*, 124 (6), 1404–1408.