



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ
ΠΡΟΝΟΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ
Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΑΣΚΗΣΗΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ ΣΤΟΝ
ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ

ΑΝΔΡΙΑΝΗ Δ. ΒΟΥΞΙΝΟΥ

MSc

ΕΠΙΒΛΕΠΟΥΣΑ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ

Ε. ΑΝΤΩΝΙΟΥ: ΑΝ. ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΠΑΔΑ

ΑΘΗΝΑ, 2021

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Ε. ΑΝΤΩΝΙΟΥ: ΑΝ. ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΠΑΔΑ

Μ. ΔΑΓΛΑ: ΑΝ. ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΠΑΔΑ

Μ. ΗΛΙΑΔΟΥ: ΕΠ. ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΠΑΔΑ

(μετά από απόφαση της Γενικής Συνέλευσης για την αντικατάσταση της κ. Φ. Πεγλιβάνη)

ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Ε. ΑΝΤΩΝΙΟΥ: ΑΝ. ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΠΑΔΑ

Μ. ΔΑΓΛΑ: ΑΝ. ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΠΑΔΑ

Μ. ΗΛΙΑΔΟΥ: ΕΠ. ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΠΑΔΑ

Γ. ΚΥΡΚΟΥ: ΕΠ. ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΠΑΔΑ

Γ. ΜΑΣΤΟΡΑΚΟΣ: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΕΚΠΑ

Κ. ΔΗΜΗΤΡΑΚΑΚΗΣ: ΑΝ. ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΕΚΠΑ

Κ. ΜΑΝΤΗΣ: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΔΠΘ

Copyright © Ανδριανή Βούζινου – 2021

Τριμελής Επιτροπή

1. Αντωνίου Ευαγγελία

2. Δάγλα Μαρία

3. Ηλιάδου Μαρία

Περιεχόμενα

Πίνακας 2.1. Παράγοντες που επηρεάζουν τον κίνδυνο για ΚΜ.....	41
Πίνακας 2.2. Κλινικά σημεία εκτίμησης ευρήματος στην περιοχή του μαστού.	49
Πίνακας 2.3. Κλινική σταδιοποίηση του ΚΜ με το σύστημα TNM.....	86
Πίνακας 5.1. Λόγος πιθανοτήτων και CI για ΚΜ ανάλογα με την ώρα της άσκησης. ...	115
Πίνακας 5.2. Γυναίκες που έκαναν κάποιο είδος άσκησης (ημέρα ή νύχτα).	116
Πίνακας 5.3. Λόγος πιθανοτήτων και CI για ΚΜ ανάλογα με την ώρα της άσκησης. ...	116
Πίνακας 5.4. Χαρακτηριστικά των γυναικών που έλαβαν μέρος στη μελέτη.....	117
Πίνακας 5.5. Προ- ή Μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες της μελέτης με ή χωρίς ΚΜ.	122
Πίνακας 5.6. Προ- ή Μετεμμηνοπαυσιακές «υποθετικές» γυναίκες με ή χωρίς ΚΜ.	123
Πίνακας 5.7. Λόγος πιθανοτήτων ΚΜ με την επίδραση ώρας άσκησης & ηλικίας.	124
Πίνακας 5.8. Λόγος πιθανοτήτων ΚΜ με την επίδραση του βάρους.....	125
Πίνακας 5.9. Λόγος πιθανοτήτων ΚΜ με την επίδραση ΩΑ, ηλικίας και βάρους.	125
Πίνακας 5.10. Λόγος πιθανοτήτων ΚΜ με την επίδραση ΩΑ, ηλικίας, βάρους & ΕΑ. .	127
Πίνακας 5.11. Σύγκριση γυναικών με ΑΝ με εκείνες χωρίς ιστορικό άσκησης (ΜΑ)...	128
Πίνακας 5.12. Σύγκριση γυναικών με ΑΗ με εκείνες χωρίς ιστορικό άσκησης (ΜΑ)...	128

Σχήμα 5.1. Γυναίκες με ή χωρίς ΚΜ που έκαναν άσκηση την ημέρα.	119
Σχήμα 5.2. Γυναίκες με ή χωρίς ΚΜ που έκαναν άσκηση τη νύχτα.....	120

ΠΡΟΛΟΓΟΣ.....	9
ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	11
ABSTRACT	12
ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ.....	13
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1	14
1.1. ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ	14
1.2. ΟΡΜΟΝΕΣ ΠΟΥ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΗ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ	16
1.2.2. Άξονας υποθαλάμου-υπόφυσης-ωοθήκης.....	16
1.2.3. Ωοθηκικός κύκλος	21
1.2.3.1. Ωοθηκικός κύκλος και επηρεασμός του κινδύνου για ΚΜ.....	22
1.2.4. Βιοσύνθεση των στεροειδών ορμονών.....	24
1.2.5. Επίδραση των στεροειδών ορμονών (και φαρμάκων) στον μαστό	25
1.2.6. Λειτουργία του θυρεοειδούς αδένος (ΘΑ).....	26
1.2.7. Αυξητικοί παράγοντες	26
1.2.8. Επίδραση της λειτουργίας του άξονα υποθάλαμος-υπόφυση-ωοθήκη (ΥΥΩ) στις θεραπευτικές επιλογές για καρκίνο	27
1.2.9. Επίδραση χημειοθεραπείας στη φυσιολογία του αναπαραγωγικού συστήματος	27
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2	28
2.1. ΒΑΣΙΚΕΣ ΓΝΩΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ.....	28
2.2. ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ.....	29
2.3. ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ.....	41
2.3.1. Αυτοεξέταση.....	42
2.3.2. Εξέταση από τον γιατρό ή τη μαία (κλινική εξέταση)	46
2.3.2.1. Επισκόπηση	47
2.3.2.2. Ψηλάφηση	47
2.3.3. Έκκριση από τη θηλή	49
2.3.4. Ορμονικές διακυμάνσεις που επηρεάζουν τις διαγνωστικές εξετάσεις του μαστού	51

2.3.5. Μαστογραφία	53
2.3.6. Τομοσύνθεση.....	63
2.3.7. Ψηφιακή μαστογραφία με σκιαγραφικό υλικό (contrast-enhanced dual energy digital mammography)	65
2.3.8. Μαγνητική τομογραφία μαστών (Magnetic Resonance Imaging [MRI]).....	65
2.3.9. Ελαστογραφία.....	66
2.4.1. Αναρροφητική «βιοψία» με (λεπτή) βελόνα (και ανάλογες τεχνικές)	67
2.4.2. Βιοψία με κόπτουσα βελόνα.....	69
2.5. ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕΤΑ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ	72
2.6. ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ ΜΕ ΔΥΝΗΤΙΚΗ ΚΑΚΟΗΘΕΙΑ	74
2.6.1. Υπερπλασία και ατυπία	74
2.6.2. Ινοαδένωμα.....	74
2.6.3. Φυλλοειδείς όγκοι (ΦΟ)	76
2.7. ΠΟΡΟΓΕΝΕΣ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑ IN SITU	77
2.8. ΔΙΗΘΗΤΙΚΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΜΑΣΤΟΥ.....	82
2.8.1. Ιστολογική ταξινόμηση	82
2.8.2. Μοριακή ταξινόμηση.....	84
2.8.3. Σταδιοποίηση κατά TNM	84
2.8.4. Θεραπεία.....	86
2.8.4.1. Χειρουργική αντιμετώπιση.....	87
2.8.4.2. Ακτινοθεραπεία	88
2.8.4.3. Θεραπευτικές αποφάσεις ανάλογα (&) με τα ευρήματα των φρουρών λεμφαδένων (ΦΛ) σε ασθενείς με ΚΜ.....	92
2.8.4.4. Ορμονοθεραπεία.....	93
2.8.4.5. Χημειοθεραπεία.....	93
2.8.4.6. Στοχευμένη θεραπεία.....	94
2.8.4.7. Ανοσοθεραπεία.....	95

2.8.4.8. Η άσκηση ως μετεγχειρητική θεραπευτική αντιμετώπιση του μαστού	96
2.8.5. Πρόγνωση	96
2.8.6. Ανακεφαλαίωση της σχέσης παραμέτρων του καρκίνου του μαστού με την άσκηση.....	97
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3	100
3.1.1. Σκοπός της μελέτης-Υπό διερεύνηση στόχοι	101
3.1.2. Σχεδιασμός της μελέτης.....	101
3.1.3. Ερευνητικά ερωτήματα.....	101
3.1.4. Επεξηγήσεις σχετικά με το ερωτηματολόγιο	102
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4	110
4.1. Υλικό-Στατιστική μεθοδολογία	110
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5	115
5.1.1. Επίδραση της άσκησης στον κίνδυνο ΚΜ	116
5.1.2. Επίδραση της ώρας κατά την οποία γινόταν η άσκηση στον κίνδυνο ΚΜ.....	118
5.1.3. Επίδραση της ηλικίας στον κίνδυνο ΚΜ.....	120
5.1.4. Επίδραση του βάρους στον κίνδυνο ΚΜ.....	124
5.1.5. Επίδραση των υπόλοιπων παραγόντων στα αποτελέσματα της μελέτης	126
5.1.6. Σύγκριση της άσκησης κατά τη νύχτα και της άσκησης κατά την ημέρα με την έλλειψη άσκησης στον κίνδυνο καρκίνου του μαστού	127
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6	129
6.1. ΣΥΖΗΤΗΣΗ	129
6.2. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	131
6.3. ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ	136
Βιβλιογραφία	137
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7	162
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ	162

ΕΓΓΡΑΦΟ ΠΛΗΡΟΦΟΡΗΣΗΣ – ΣΥΓΚΑΤΑΘΕΣΗΣ ΣΥΜΜΕΤΟΧΗΣ ΣΤΗ	
ΜΕΛΕΤΗ.....	162
ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ	164
Έγκριση από τον Επιστημονικό Διευθυντή.....	168
Έγκριση από την Επιτροπή Έρευνας και Δεοντολογίας	169
Έγκριση από το Επιστημονικό Συμβούλιο.....	170
Oral presentation (Transferring data).....	174
Oral presentation (Zerlatic Breast Disease.....	176
Paper: “Harms” associated with breast cancer screening	179
Προφορική ανακοίνωση: Κίνδυνος καρκίνου του μαστού σε αθλούμενες προεμμηνοπαυσιακές και μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες	185
Oral presentation: Breast cancer risk in relation to daytime or nighttime hours of exercise	186
Paper: The Impact of the Characteristics of Exercise on the Risk of Breast Cancer...	187
Paper: Weight’s influence at the exercise’s impact on breast cancer risk.....	191
Paper: Breast Cancer in the Puerperium.....	195
UpToDate: Account of Andriani Vouxinou.....	197

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η παρούσα διατριβή εξετάζει κυρίως την ενδεχόμενη σχέση των χαρακτηριστικών της άσκησης με τον καρκίνο του μαστού (ΚΜ). Αν και η ευνοϊκή επίδραση της άσκησης στην ελάττωση του κινδύνου για ΚΜ είναι γνωστή, εκείνο που χρειάζεται μεγαλύτερη διερεύνηση είναι αν τα χαρακτηριστικά της άσκησης έχουν μεγαλύτερη ή μικρότερη επίδραση σε αυτόν τον κίνδυνο. Παράλληλα, είναι γνωστό ότι η μετεμμηνοπαυσιακή παχυσαρκία αποτελεί παράγοντα κινδύνου για τον ΚΜ. Θα ήταν, επομένως, ενδιαφέρον να εξεταστεί η ενδεχόμενη «ισορροπία» μεταξύ της ευνοϊκής επίδρασης της άσκησης και της δυσμενούς επίδρασης της παχυσαρκίας σε γυναίκες που αθλούνται σε συνάρτηση με το βάρος τους.

Στην υλοποίηση αυτής της διατριβής συμμετείχαν με διάφορους τρόπους επιστήμονες υψηλού κύρους χωρίς τη συμβολή των οποίων δεν θα ήταν δυνατόν αυτή να υλοποιηθεί. Τους επιστήμονες αυτούς θα ήθελα να ευχαριστήσω με τη χρονολογική κυρίως σειρά κατά την οποία επηρέασαν τη διεξαγωγή αυτής της διατριβής. Ευχαριστώ αρχικά την Καθηγήτρια κ. Α. Λυκερίδου, η οποία είχε την ιδέα της επικέντρωσης στον επηρεασμό του κινδύνου του ΚΜ ενώ η αρχική ιδέα ήταν να εξεταστεί ο κίνδυνος σε ένα ευρύτερο φάσμα γυναικολογικών καρκίνων. Από τη δυσκολία της αξιόπιστης συλλογής των στοιχείων διαπιστώθηκε ότι αυτό θα ήταν πολύ δυσκολότερο έως «ανεδαφικό». Ευχαριστώ τον Καθηγητή κ. Σ. Ζερβούδη που μου παρείχε μεγάλο μέρος του υλικού που αναλύθηκε σε αυτή τη διατριβή. Θα ήθελα να τον ευχαριστήσω επίσης για τον επιμελή και αποτελεσματικό τρόπο με τον οποίο με αντιμετώπισε όλα αυτά τα χρόνια αφού είχα την «τύχη» της διαπίστωσης της υπό εξέταση νόσου σε τελείως αρχικό στάδιο. Ευχαριστώ τον Καθηγητή κ. Γ. Κρεατσά, τον Καθηγητή κ. Σ. Ζερβούδη και τον Πρόεδρο της Κλινικής Ρέα κ. Κ. Μητσάκο. Οι παραπάνω αναφερόμενοι από τη θέση τους έδωσαν την έγκρισή τους για τη διεξαγωγή της μελέτης σε συνεργασία με τις αντίστοιχες επιτροπές, τις οποίες επίσης ευχαριστώ. Ευχαριστώ τη φοιτήτρια κ. Α. Μαρκία που συμμετείχε σε μέρος της ερευνητικής διαδικασίας. Ευχαριστώ τον εκλιπόντα πολυαγαπημένο συνάδελφο Ν. Τριπόδη, Πρόεδρο της Πανελληνίας Ένωσης Λειτουργών Φυσικής Αγωγής, χωρίς τη βοήθεια του οποίου δεν θα ήταν δυνατή η συλλογή πολύ σημαντικού μέρους του υλικού που αναλύθηκε στη μελέτη. Ευχαριστώ την Καθηγήτρια κ. Ε. Αντωνίου για πολύ σημαντικές κατευθύνσεις κατά την πορεία της συλλογής, της επεξεργασίας και της

δημοσίευσης στοιχείων της διατριβής. Η συμβολή της ήταν εξαιρετικά σημαντική τόσο σε ουσιαστικό όσο και σε διαδικαστικό επίπεδο κατά την παρουσίαση πρόδρομων στοιχείων και ολοκληρωμένων στοιχείων της διατριβής σε συνέδρια και διεθνή περιοδικά. Ευχαριστώ την Καθηγήτρια κ. Μ. Δάγλα που, επίσης, συνέβαλε σημαντικά σε διάφορα στάδια της δημοσίευσης του παρόντος υλικού τόσο σε επιμέρους παρουσιάσεις ασθενών όσο και στο αθροιστικό υλικό της μελέτης. Ευχαριστώ τον Καθηγητή κ. Κ. Τσίμπο για τις πολύτιμες συμβουλές του κατά τη στατιστική επεξεργασία στοιχείων του υλικού της μελέτης, που έκανε με τρόπο απλό και κατανοητό. Ευχαριστώ τον Καθηγητή κ. Γ. Ιατράκη για τη συμμετοχή του στον εκ των υστέρων έλεγχο της βιβλιογραφικής διερεύνησης, της σύγκρισης των αποτελεσμάτων της διατριβής μου με άλλες παρόμοιες μελέτες και γενικά στην εποικοδομητική κριτική της συγγραφής της μελέτης. Τον ευχαριστώ, επίσης, για την ευκαιρία που μου έδωσε στη δημιουργία συγγραφικού υλικού μέρος του οποίου απετέλεσε τον σκελετό της θεωρητικής προσέγγισης της μελέτης. Σημειώνεται ότι για να μπορέσω να ανταποκριθώ στις απαιτήσεις αυτού του εγχειρήματος έκανα διετή εγγραφή στο UpToDate για την καλύτερη τεκμηρίωση των αναγραφομένων αλλά και για την προσωπική μου «ωρίμανση» σε αυτή την ευρεία θεματολογία που σχετίζει τον ΚΜ με τα χαρακτηριστικά της άσκησης. Ευχαριστώ όλους τους ερευνητές, μέλη του Τμήματος Μαιευτικής του ΠΑΔΑ και άλλων επιστημονικών χώρων με τους οποίους ήταν απαραίτητη η συνεργασία για την αξιόπιστη δημοσίευση των στοιχείων της διατριβής. Ευχαριστώ όλες τις γυναίκες που έλαβαν μέρος ανώνυμα σε αυτή την προσπάθεια και βοήθησαν με τη συμμετοχή τους στην εξαγωγή χρήσιμων συμπερασμάτων. Τέλος, θα ήθελα να διευκρινίσω ότι στην έρευνα αυτή συμμετέχω και η ίδια ως ασθενής με ιστορικό άσκησης (με την ιδιότητα της γυμνάστριας).

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η άσκηση φαίνεται να προστατεύει από τον καρκίνο του μαστού και αυτή η προστασία είναι πιθανό να συμβαίνει μέσω του ελέγχου του βάρους κυρίως κατά τη διάρκεια της εμμηνόπαυσης. Κύριος στόχος της μελέτης αυτής ήταν να εξετάσει την πιθανή σχέση του κινδύνου καρκίνου του μαστού σε σχέση με διάφορα χαρακτηριστικά της άσκησης. Τα δεδομένα ελήφθησαν από ερωτηματολόγια που συμπληρώθηκαν σε μεγάλο ιδιωτικό νοσοκομείο, κατόπιν άδειας της επιστημονικής επιτροπής, και προσαρμόστηκαν σε Google Forms, διασφαλίζοντας την ανωνυμία. Τριακόσιες γυναίκες συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη και 92 από αυτές είχαν ιστορικό άσκησης. Σχεδόν τριπλάσιες γυναίκες χωρίς ιστορικό καρκίνου του μαστού έκαναν άσκηση αποκλειστικά κατά τη διάρκεια της ημέρας σε σύγκριση με εκείνες με ιστορικό καρκίνου του μαστού που έκαναν άσκηση αποκλειστικά κατά τη διάρκεια της ημέρας (40 έναντι 15). Αντίθετα, ένας μικρότερος αριθμός γυναικών χωρίς ιστορικό καρκίνου του μαστού ασκούσαν αποκλειστικά κατά τη διάρκεια της νύχτας σε σύγκριση με εκείνες με ιστορικό καρκίνου του μαστού που ασκούσαν αποκλειστικά κατά τη διάρκεια της νύχτας (17 έναντι 20) (λόγος πιθανοτήτων >3 με διάστημα εμπιστοσύνης >1 έως >7,5 και $p < 0,05$). Το κύριο συμπέρασμα της μελέτης ήταν ότι ο προστατευτικός ρόλος της άσκησης στον καρκίνο του μαστού μετριάζεται όταν η άσκηση πραγματοποιείται αποκλειστικά κατά τη διάρκεια της νύχτας. Επιπλέον, είναι γνωστό ότι η παχυσαρκία και η άσκηση επηρεάζουν τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού προς την αντίθετη κατεύθυνση. Έτσι, στην παρούσα μελέτη, εξετάστηκε επίσης η ταυτόχρονη επίδραση του βάρους της γυναίκας στον επηρεασμό που ασκεί η «ημερήσια» ή η «νυκτερινή» άσκηση στον κίνδυνο καρκίνου του μαστού και διαπιστώθηκε ότι η επίδραση της νυκτερινής άσκησης παρέμεινε στατιστικά ισχυρή, παρά την αύξηση του διαστήματος εμπιστοσύνης του σχετικού κινδύνου. Έτσι, βγήκε το συμπέρασμα ότι η επίδραση της νυκτερινής άσκησης στον κίνδυνο καρκίνου του μαστού επηρεάζεται μόνο οριακά από το βάρος της γυναίκας.

ABSTRACT

Exercise seems to protect from breast cancer and this protection is likely mediated through weight control, mostly during menopause. The main aim of this study was to examine the possible relation of breast cancer risk to several characteristics of the exercise. The data were obtained from questionnaires filled in at a big private hospital, following a permit of the scientific committee, and using adjusted Google Forms, ensuring anonymity. Three hundred women were included in the study and 92 of them had a history of exercising. Almost 3 times more women without a history of breast cancer were exclusively exercising during the daytime compared to the ones with a history of breast cancer who were exclusively exercising during the daytime (40 vs 15). On the contrary, a smaller number of women without a history of breast cancer were exclusively exercising during the nighttime compared to the ones with a history of breast cancer who were exclusively exercising during the nighttime (17 vs 20) (odds ratio >3 with a confidence interval >1 to >7.5 and $p<0.05$). It was mainly concluded that the protective impact of exercising on breast cancer is mitigated when the exercise is performed exclusively during night hours. Furthermore, it is known that obesity and exercising affect the risk of breast cancer in an opposite direction. Thus, in the present study, it was also examined the simultaneous effect of daytime or nighttime exercise and woman's weight on the risk of breast cancer and it was found that the effect of the nighttime exercise remained strong, despite an increase in the confidence interval of the associated risk. Therefore, it was concluded that the impact of nighttime exercise on breast cancer risk is only marginally affected from the woman's weight.

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

ΑΑ: Αναστολείς Αρωματάσης
ΑΕ: Ακτινολογική Εξέταση
ΑΕΜ: ΑυτοΕξέταση των Μαστών
ΑΕΝ: Αρχική Έκταση της Νόσου
ΑΘ: Ακτινοθεραπεία
ΑΘΚ: Αιτία Θανάτου από Καρκίνο
ΑΚ: Ανά Κύλινδρο
ΑΛΟ: Αποκλειστική Λήψη Οιστρογόνων
ΑΟΜ: Ακτινοβολία Ολόκληρου του Μαστού
ΑΩ: Αφαίρεση των Ωοθηκών
ΒΓ: Βάρος Γέννησης
β-hCG: β-chorionic gonadotropin
ΓΕ: γενετικός έλεγχος
ΔΑ: Δέσμη Ακτινοβολίας
ΔΜΣ: Δείκτης Μάζας Σώματος
ΔΦΛ: Διερεύνηση Φρουρούς Λεμφαδένα
Ε: Επιπολασμός
ΕΑΟ: Εύρος Αρτητικού Ορίου
ΕΔΜ: Επέμβαση Διατήρησης του Μαστού
ΕΘ: Ελάττωση της Θνησιμότητας
ΕΙ: ειδικότητα
ΕΣΥ: Έλλειψη Στρωματικής Υπερανάπτυξης
ΕΥ: ευαισθησία
θ: Θάνατος
ΘΑ: Θυροειδής αδένας
ΘΟ: Θυροειδικές Ορμόνες
ΘΤ: Θωρακικό Τσίχλωμα
ΙΑ: Ινοαδένωμα
Κ: Καρκίνος
ΚΕ: Καρκίνος του Ενδομητρίου
ΚΕΜ: Κλινική Εξέταση των Μαστών
ΚΜ: Καρκίνος του Μαστού
ΚΥΒΕ: Καλοήθεις Υπερπλαστικές Βλάβες του Επιθηλίου
Λ: Λόβια
ΛΚΜ: Λεμφαδενικός Καθαρισμός της Μασχάλης
Μ: Μαστός
ΜΑ: Μαζικός Αδένας
ΜΕ: ΜαστΕκτομή
ΜΒ: Μοριακό Βάρος
ΜΓ: ΜαστοΓραφία
ΜΓΜΕ: ΜαστοΓραφία Μετά από την Επέμβαση
ΜΔ: Μεγαλύτερη Διάμετρος
ΜΕ: ΜαστΕκτομή
ΜΑ: Μασχαλιαίοι Λεμφαδένες
ΜΜΔ: Μεταλλάξεις Μέτριας Διεοδικότητας
ΜΠ: Μαστογραφική Πυκνότητα
ΜΤ: Μελαιτονίνη
ΜΦ: Μάθη Φυλή
ΟΕ: ΟγκΕκτομή
ΟΘΥ: Ορμονική Θεραπεία «Υποκατάσταση»
ΟΥ: Οιστρογονικοί Υποδοχείς
ΟΠ: Οστική Πυκνότητα
ΠΓ: Προεμμηνοπαυσιακές Γυναίκες
ΠΕ: Προεμμηνοπαυσιακός
ΠΚ: Παράγοντες Κινδύνου
ΠΟΥ: Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας
ΠΤΚ: Πρώτη Τελειώμνη Κύηση
ΠΧΟ: Προσβολή Χειρουργικού Ορίου
ΣΕ: Συντηρητική Επέμβαση
ΣΚ: Σχετικός Κίνδυνος
ΣΚΕ: Συστηματική Κυτταρολογική Εξέταση
ΣΛΚΜ: Συμπλήρωση Λεμφαδενικού Καθαρισμού Μασχάλης
ΣΠΒ: Συγγενής Πρώτου Βαθμού
Τ: Ταμοξιφαίνη

ΥΔ: «Υπερδιάγνωση»
ΥΕ: Υπερπλασία του Ενδομητρίου
ΥΑΣ: Ύπαρξη Αποδεικτικών Στοιχείων
ΥΘΔ: Υποθηλαίο Δίκτυο
ΥΤ: Υποτύποι
ΥΥΩ: Υποθάλαμος-Υπόφυση-Ωοθήκη
ΦΛ: Φρουρός Λεμφαδένας
ΦΜ: Φορείς μιας Μετάλλαξης
ΦΟ: Φαρμακευτικά Οιστρογόνα
ΧΘ: Χημειοθεραπεία
ΧΟ: Χειρουργικό Όριο
ΨΘΑ: Ψευδώς Θετικά Αποτελέσματα
ΨΘΕ: Ψευδώς Θετικά Ευρήματα

3D-CRT: 3-Dimensional Conformal Radiation Therapy
APBI: Accelerated Partial Breast Irradiation
ACTH: Adrenal CorticoTropin Hormone
ACR: American College of Radiology
ACS: American Cancer Society
AI: Aromatase Inhibitors
ASCO: American Society of Clinical Oncology
ASTRO: American Society for Radiation Oncology
BI-RADS: Breast Imaging Reporting And Data Systems
CAD: Ccomputer-Assisted Detection
CB: Core Biopsy
CEA: CarcinoEmbryonic Antigen
CI: Confidense Interval
DBT: Digital Breast Tomosynthesis
DCIS: Ductal Carcinoma in Situ
EBCTCG: Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group
ER: Estrogen Receptors
FPD: Flat Panel Detector
FNA: Fine Needle Aspiration
FSH: Follecle Stimulating Hormone
GH: Growth Hormone
GHR: Growth Hormone Receptor
GnRH: Gonadotropin Releasing Hormose
hCG: human Chorionic Gonadotropin
IGF-1: insulin-like growth factor-1
IMRT: Intensity-Modulated Radiation Therapy
L: Luminal
LCIS: Lobular Carcinoma In Situ
LH: Luteinising Hormone
M: Metastasis
MRI: Magnetic Resonance Imaging
MRIB: Breast MRI
N: Node
NCCN: National Comprehensive Cancer Network
PS: PET scanning
PIF: Prolactin Inhibiting Factor
PR: Progesterone Receptors
PRL: Prolactin/Προλακτίνη
RTE: Real-Time Elastography
SE: Strain Elastography
SWE: Shear-Wave Elastography
T3: Τριωδοθυρονίνη
T4: Thyroxine/Θυροξίνη
TNM: TumorNodeMetastasis
TRH: Thyreotropin Releasing Hormone
TSH: Thyroid Stimulating Hormone
USPSTF: U.S. Preventive Services Task Force
Vacuum-Assisted directional Biopsy/VAB
VNPI: Van Nuys Prognostic Index
Vascular Endothelial Growth Factor: VEGF
WHI: Women's Health Initiative

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

Σε αυτό το κεφάλαιο εξετάζεται η ανατομία του μαστού και οι ορμόνες που επηρεάζουν τη φυσιολογία του μαστού. Ιδιαίτερα, οι ορμόνες που επιδρούν στον μαστό έχουν άμεση σχέση με την ανάπτυξη του καρκίνου του μαστού που μπορεί να θεωρηθεί ως «ορμονοεξαρτώμενη» πάθηση.

1.1. ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ

Ο μαστός αποτελείται από λιπώδη και αδενικό ιστό με τους συνοδούς πόρους, λόβια, αιμοφόρα αγγεία, νεύρα, λεμφαγγεία και συνδετικό ιστό. Από έξω προς τα μέσα, ο μαστός εμφανίζει τη θηλή, τη θηλέα άλω, το περιμαστικό λίπος, τον μαζικό αδένα και εφάπτεται πάνω στην (επιπολής) περιτονία του μείζονος θωρακικού μύος. Σε γυναίκες με ιστορικό καρκίνου του μαστού (ΚΜ) είναι πιθανόν, η συστηματική άσκηση να βοηθά στην ενδυνάμωση του μυϊκού ιστού (Soriano-Maldonado et al 2019). Η ανατομία του μαστού θα μπορούσε να σχετίζεται με δυσκολίες κατά τον θηλασμό, όπως και τη διάρκειά του (Mangel et al 2019) και είναι γνωστό ότι το ιστορικό θηλασμού έχει σχέση με τον κίνδυνο ΚΜ. Επίσης, είναι ευνόητο ότι η πλήρης κατανόηση της ανατομίας του μαστού είναι απαραίτητη κατά τη χειρουργική αντιμετώπιση και την ακτινοθεραπεία σε ΚΜ αλλά και κατά την εκτέλεση επεμβάσεων ογκοπλαστικής (Vidya et al 2019), που ενδεχομένως θα ακολουθήσουν τη χειρουργική αντιμετώπιση του ΚΜ. Η θηλαία άλως βρίσκεται γύρω από τη θηλή και έχει τους μικροσκοπικούς αδένες Montgomery. Η θηλή καλύπτεται από κερατινοποιημένο πολύστιβο πλακώδες επιθήλιο. Η θηλή έχει ιδιαίτερο ενδιαφέρον στον ΚΜ αφού αυτός, ενδεικτικά, μπορεί να εκδηλωθεί με αιματηρή έκκρισή της. Ο μαζικός αδένας διαιρείται σε λοβούς που βρίσκονται γύρω από τη θηλή και συνδέονται μεταξύ τους με συνδετικό ιστό ενώ αποτελούνται από λόβια που έχουν τις αδενοκυψέλες. Από τις τελευταίες ξεκινάνε μικροί γαλακτοφόροι πόροι που καταλήγουν σε μεγαλύτερους. Οι γαλακτοφόροι πόροι συρρέουν προς τη βάση της θηλής του μαστού σχηματίζοντας τον γαλακτοφόρο κόλπο. Από τον γαλακτοφόρο κόλπο, οι γαλακτοφόροι πόροι εκβάλλουν στην κορυφή της θηλής. Συχνότερος τύπος ΚΜ είναι εκείνος που προέρχεται από τους γαλακτοφόρους πόρους (πορογενής) ενώ σπανιότερος είναι εκείνος που προέρχεται από τα λόβια (λοβιακός).

Η πλήρης διαφοροποίηση του μαστικού (μαζικού) αδένα στον μέγιστο βαθμό διακλάδωσης (και εκκριτικής δραστηριότητας) είναι μια προοδευτική διαδικασία που χρειάζεται πολλά χρόνια και μπορεί ποτέ να μην επιτευχθεί αν δεν μεσολαβήσει (τελειόμηνη) κύηση και γαλουχία. Συγκεκριμένα, τα λόβια του μαστού με ολιγάριθμες διακλαδώσεις των πόρων προοδευτικά «ωριμάζουν» σε λόβια που χαρακτηρίζονται από περισσότερες και πιο πολύπλοκες διακλαδώσεις.

Έτσι, από τα λόβια τύπου 1 (Λ1) που χαρακτηρίζουν την εφηβεία, προοδευτικά με την αύξηση της ηλικίας φτάνουμε στα Λ2 και μετά την 32η εβδομάδα της κύησης στα Λ3 και με τον θηλασμό στα Λ4. Τα Λ4 είναι εκείνα που, λόγω της διαφοροποίησής τους, έχουν και τον μικρότερο κίνδυνο προσβολής από τον ΚΜ. Στη διάρκεια της κύησης, τα οιστρογόνα, η προγεστερόνη, η προλακτίνη, το πλακουντιακό γαλακτογόνο, η ινσουλίνη και η κορτιζόλη συμβάλλουν στην ανάπτυξη των πόρων και των αδενοκυψελών (Iatrakis 2011). Από το μέσο της κύησης και μετά, σε 1 στις 4 γυναίκες περίπου εμφανίζονται οι χαρακτηριστικές ερυθρώπες «ραβδώσεις της εγκυμοσύνης», αν η αύξηση του μεγέθους του μαστού είναι έντονη. Η πλήρης ωρίμανση του μαστού σε «παθολογοανατομικό» επίπεδο, που γίνεται με τον θηλασμό, είναι εκείνη που τον κάνει ανθεκτικότερο σε καρκινογόνους παράγοντες. Έτσι, εξηγείται η όποια προστατευτική επίδραση της τελειώμνης κύησης σε νεαρή ηλικία και του θηλασμού στον ΚΜ (Iatrakis 2011).

Στον ΚΜ, ιδιαίτερο ενδιαφέρον από ανατομικής-χειρουργικής πλευράς έχουν τα τρία επίπεδα των μασχάλιων λεμφαδένων (η προσβολή των οποίων από καρκινικά κύτταρα σχετίζεται με το στάδιο και την πρόγνωση του ΚΜ). Τα επίπεδα αυτά καθορίζονται από τη σχέση των λεμφαδένων προς τον ελάσσονα θωρακικό μυ.

Στο 1ο επίπεδο ανήκουν όσοι λεμφαδένες βρίσκονται έξω από το έξω χείλος του ελάσσονος θωρακικού μυός, στο 2ο επίπεδο ανήκουν όσοι λεμφαδένες βρίσκονται κάτω από τον ελάσσονα θωρακικό μυ και στο 3ο επίπεδο ανήκουν όσοι λεμφαδένες βρίσκονται πάνω από το έσω χείλος του ελάσσονος θωρακικού μυός.

Στο 3ο επίπεδο ανήκουν και οι λεμφαδένες του Rotter που βρίσκονται μεταξύ ελάσσονος και μείζονος θωρακικού μυός (Ιατράκης 2018). Στη σύγχρονη χειρουργική του καρκίνου του μαστού (ΚΜ), αν χρειάζεται, αφαιρούνται οι αδένες του 1ου και του 2ου επιπέδου.

Η λεμφική παροχέτευση του μαστού γίνεται από το υποθηλαίο δίκτυο (ΥΘΔ) του Sappey προς τους μασχάλιους λεμφαδένες και από εκεί μια μικρή ποσότητα λέμφου παροχετεύεται προς τους έσω μαστικούς λεμφαδένες και άλλες γειτονικές ομάδες λεμφαδένων. Μικρά λεμφικά δίκτυα πορεύονται κατά μήκος και περί των γαλακτοφόρων πόρων και συγκλίνουν στο ΥΘΔ του Sappey που είναι ένα μεγαλύτερο δίκτυο στο οποίο παροχετεύεται κυρίως η λέμφος από διάφορες περιοχές του μαστού. Η λέμφος από τη θηλή παροχετεύεται επίσης στο ΥΘΔ του Sappey. Βρέθηκε, επίσης, ότι λεμφαγγεία από το δέρμα του μαστού συγκεντρώνονται στην περιοχή της θηλής και της θηλαίας άλω. Η διερεύνηση του φρουρού λεμφαδένα (ΦΛ), δηλαδή εκείνου που θα προσβαλλόταν πρώτος σε ΚΜ μπορεί να προβλέψει με ακρίβεια την κατάσταση των περιοχικών λεμφαδένων. Με δεδομένη την ανατομική πορεία του λεμφαγγειακού δικτύου, σχεδόν όλα τα ανατομικά επιφανειακά στοιχεία έχουν χρησιμοποιηθεί ως θέσεις ένεσης της χρωστικής προσδιορισμού του ΦΛ (Ιατράκης 2018). Σε αυτά περιλαμβάνονται το δέρμα (χόριο) του μαστού, το όριο δέρματος και θηλαίας άλω και η θηλαία άλως. Με βάση τα παραπάνω ανατομικά στοιχεία, περιγράφηκε η επιτυχής αντίχνευση του ΦΛ με ένεση μπλε χρωστικής διαμέσου της θηλής (Zervoudis et al 2012).

1.2. ΟΡΜΟΝΕΣ ΠΟΥ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΗ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ

Ο μαστός δέχεται επιδράσεις τόσο κατά την οιστρογονική όσο και κατά την προγεστερονική φάση του εμμηνορρυσιακού κύκλου, που φαίνεται ότι είναι διαφορετικές από την εξωγενή επίδραση των αντίστοιχων ορμονικών σκευασμάτων. Ενδεικτικά, η εξωγενής χορήγηση μόνο οιστρογόνων δεν φάνηκε να προκαλεί αύξηση του κινδύνου για ΚΜ ενώ η συγχορήγηση οιστρογόνων και προγεσταγόνων φάνηκε να προκαλεί αυτή την αύξηση. Σε επίτευξη κύησης συνεχίζεται η επιβίωση του ωχρού σωματίου, καθώς δέχεται την επίδραση της β-χοριακής γοναδοτροπίνης (β-chorionic gonadotropin/β-hCG) από τον τροφοβλαστικό ιστό, ενώ σε έλλειψη κύησης ακολουθεί υποστροφή του (Ιατράκης 2009). Σε γενικές γραμμές, η κύηση είναι ένας προστατευτικός παράγοντας για τον ΚΜ. Η hCG ανήκει στις υποψήφιες ορμόνες μέσω των οποίων η κύηση θα μπορούσε να ασκεί αυτή την αντινεοπλασματική δράση της (Schüler-Toprak et al 2017).

1.2.2. Άξονας υποθαλάμου-υπόφυσης-ωοθήκης

Ορισμένες περιοχές του υποθαλάμου έχουν ιδιαίτερη λειτουργική σημασία. Σε αυτές υπάγεται το κωνάριο, που στερείται νευρικών συνδέσεων με τον υπόλοιπο εγκέφαλο. Η ρύθμιση της λειτουργίας του γίνεται με φωτεινά ερεθίσματα από τον αμφιβληστροειδή. Το κωνάριο παράγει μελατονίνη, η έκκριση της οποίας εμφανίζει ημερήσια διακύμανση (είναι μεγάλη στο σκοτάδι) και σε πειραματόζωα φάνηκε ότι παίζει ρόλο στη ρύθμιση της γοναδικής λειτουργίας (Μεσσήνης 1995). Είναι χαρακτηριστικό ότι το φως προκαλεί **οξεία** καταστολή της μελατονίνης σχεδόν σε όλα τα σπονδυλωτά ζώα (Moore & Menaker 2011). Σημειώνεται ότι η καταστολή της έκκρισης μελατονίνης φάνηκε να συντελεί στην αύξηση του κινδύνου για ΚΜ. Η αύξηση αυτή παρατηρήθηκε σε γυναίκες με αρκετές ώρες εβδομαδιαίας νυκτερινής εργασίας. Με το προηγούμενο δεδομένο, ένας από τους παράγοντες που θα ελεγχθεί στην παρούσα διατριβή είναι και η ενδεχόμενη επίδραση της νυκτερινής άσκησης στον επηρεασμό του κινδύνου για ΚΜ.

Σε φυσιολογικές συνθήκες, ο υποθάλαμος δέχεται επιδράσεις από τον φλοιό και άλλες περιοχές του εγκεφάλου (που επίσης δέχονται επιδράσεις από το εξωτερικό περιβάλλον). Τα κύτταρα του υποθαλάμου εκκρίνουν νευροορμόνες (με εκλυτική ή ανασταλτική δράση) μέσα στην κυκλοφορία του πυλαίου φλεβικού συστήματος, που μεταφέρονται στην αδενούποφυση και επηρεάζουν τη λειτουργία της. Οι ορμόνες αυτές είναι οι GnRH (Gonadotropin Releasing Hormone-η εκλυτική ορμόνη των γοναδοτροπινών [LHRH]), η TRH (Thyrotropin Releasing Hormone-η εκλυτική ορμόνη της έκκρισης της TSH), η

σωματοστατίνη, η GHRH (Growth Hormone Releasing Hormone-η εκλυτική ορμόνη της αυξητικής ορμόνης), η CRH (Corticotropin Releasing Hormone, η εκλυτική ορμόνη της ACTH) και η ντοπαμίνη. Η ντοπαμίνη είναι ο κύριος φυσικός, υποθαλαμικής προέλευσης, αναστολέας έκκρισης της προλακτίνης (Γρηγορίου & Ιατράκης 2011) και γι' αυτό και ταυτίστηκε με τον ανασταλτικό παράγοντα της προλακτίνης (Prolactin Inhibiting Factor [PIF]). Παρόμοια δράση φάνηκε να έχει και η σωματοστατίνη (που αναστέλλει και την έκκριση της GH). Σημειώνεται ότι ένας σημαντικός αριθμός τριπλά αρνητικών καρκίνων του μαστού (με αρνητικούς οιστρογονικούς υποδοχείς, με αρνητικούς προγεστερονικούς υποδοχείς και με απύσα την ογκοπρωτεΐνη HER2) είναι θετικοί στον υποδοχέα της GHRH-R (Khanlari et al 2018).

Από την αδενούποψη εκκρίνονται η ωοθυλακιοτρόπος ορμόνη (Follicle Stimulating Hormone-FSH), η ωχρινοποιητική ορμόνη (Luteinizing Hormone-LH), η αυξητική ή σωματοτρόπος ορμόνη (GH), η θυρεοειδοτρόπος ορμόνη (Thyroid Stimulating Hormone-TSH), η φλοιοεπινεφριδιοτρόπος ορμόνη (AdrenoCorticoTropic Hormone-ACTH) και η προλακτίνη (PRL). Ενώ ο ρόλος των φυλετικών στεροειδών είναι πολύ γνωστός στην ανάπτυξη του ΚΜ, κάποια ερευνητικά στοιχεία δείχνουν ότι τόσο η FSH όσο και η LH μπορεί, επίσης, να παίζουν ουσιαστικό ρόλο (Sanchez et al 2016) .

Η (“μικρή/little”) PRL με μοριακό βάρος (MB) 23-kD (198 αμινοξέα) είναι η συχνότερη μορφή της φυσικής PRL στον ορό (Snyder 2018) . Η “big PRL” (με MB 50 kD) και “big big PRL” (με MB >150 kD) είναι μορφές PRL με μικρή βιολογική δραστηριότητα (Richa et al 2010).

Η PRL ασκεί τη δράση της μετά από συνένωσή της με τους υποδοχείς της. Αυτοί βρίσκονται στην κυτταρική μεμβράνη πολλών κυττάρων, και ιδιαίτερα του μαστού και της υπόφυσης. Στην υπόφυση, η PRL αναστέλλει την έκκριση των γοναδοτροπινών (Chen & Burt 2017) και στον υποθάλαμο την έκκριση της GnRH. Από πρόσφατα στοιχεία φάνηκε ότι ο υποδοχέας της PRL θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ως προγνωστικός παράγοντας στον ΚΜ (Motamedi et al 2020).

Η GnRH είναι νευροπεπτίδιο (δεκαπεπτίδιο) που συντίθεται στους υποθαλαμικούς νευρώνες και εκκρίνεται κατά ώσεις στο υποθαλαμοϋποφυσιακό πυλαίο σύστημα όπου και δεσμεύεται από ειδικούς υποδοχείς του πρόσθιου λοβού της υπόφυσης (Casan et al 1999) ώστε να προκαλείται παραγωγή, έκκριση ή αποθήκευση των γοναδοτροπινών, δηλαδή της FSH και της LH μέσα στα γοναδοτρόπα κύτταρα της υπόφυσης (που βρίσκεται σε μια εσοχή της βάσης του κρανίου, το οστικό υπόβαθρο της οποίας είναι το τουρκικό εφίπιο). Αυτή η GnRH ονομάζεται και GnRH-I αφού στον εγκέφαλο σπονδυλωτών

θηλαστικών, περιλαμβάνοντας και τον άνθρωπο, βρέθηκε μια άλλη μορφή αυτού του δεκαπεπτιδίου, η GnRH-II (Morimoto et al 2005) που κωδικοποιείται από ένα διαφορετικό γονίδιο από εκείνο της GnRH-I (Urbanski et al 1999) . Πάνω από 30 μορφές της GnRH και τουλάχιστον πέντε υποδοχείς της έχουν προσδιοριστεί σε μια μεγάλη ποικιλία σπονδυλωτών και μερικών ασπόνδυλων ζώων (Schneider & Rissman 2008) .

Η κατά ώσεις έκκριση της GnRH φαίνεται ότι είναι ουσιαστική για τη φυσιολογική έκκριση των γοναδοτροπινών από τα γοναδοτρόπα κύτταρα του πρόσθιου λοβού της υπόφυσης. Αντίθετα, η συνεχής διέγερση της αδενούπόφυσης οδηγεί στην προοδευτική μείωση της παραγωγής και έκκρισης των γοναδοτροπινών, φαινόμενο που καλείται απευαισθητοποίηση (Ιατράκης 2001) και σχετίζεται με την ελάττωση του αριθμού των υποδοχέων της GnRH στην πρόσθια υπόφυση (down regulation). Τα προηγούμενα ισχύουν και σε χορήγηση της GnRH (βλέπε παρακάτω). Αυτή την καταστολή της γοναδοτροπικής έκκρισης με τη συνεχή δράσης της GnRH, εκμεταλλεγόμαστε σε νέες γυναίκες με ΚΜ ώστε να τις καταστήσουμε προσωρινά μετεμμηνοπαυσιακές ώστε να μπορεί να τους χορηγηθούν αναστολείς αρωματάσης. Μια μεγάλης διάρκειας επίδραση της μελατονίνης διεγείρει την απελευθέρωση και σύνθεση της GnRH in vitro (Messenger et al 1999) . Αυτή η «φωτοπεριοδική» δραστηριότητα έχει ανιχνευθεί τόσο στην έκκριση της GnRH όσο και στην έκκριση των γοναδοτροπινών και παίζει ρόλο στη φωτοπεριοδική ρύθμιση της αναπαραγωγής. Πράγματι, σε ορισμένα ζώα παρατηρείται γρήγορη ανταπόκριση του άξονα υποθάλαμος - υπόφυση - γονάδες στις φωτοπεριοδικές αλλαγές κατά τη διάρκεια της ημέρας (Bernard et al 1999) . Ωστόσο, στις γυναίκες, απουσιάζουν οι κερκάρδιοι ρυθμοί (με επανάληψη μια φορά ημερησίως) της γοναδοτροπικής έκκρισης (Klingman et al 2011) .

Ενδεχομένως, όλες οι προηγούμενες αλληλεπιδράσεις σχετίζονται με τον επηρεασμό του κινδύνου για ΚΜ, αφού είπαμε ήδη ότι, ενδεικτικά, η νυκτερινή εργασία με την καταστολή της μελατονίνης αυξάνει τον κίνδυνο για ΚΜ.

Η απάντηση των υποφυσιακών γοναδοτρόπων κυττάρων στην GnRH έχει άμεση σχέση με τη συγκέντρωση των υποδοχέων της GnRH (GnRH receptors-GnRHR) στην κυτταρική επιφάνεια (Norwitz et al 1999). Φαίνεται ότι αυτή καθαυτή η GnRH παίζει ρόλο στην τονική αναστολή ή κινητοποίηση της λειτουργίας της GnRH (Witkin 1999) . Υποστηρίχτηκε δηλαδή ότι υπάρχει ένας υπερβραχύς μηχανισμός παλίνδρομης ρύθμισης (feedback) που δρα παραπλεύρως του υποθαλαμο-υποφυσιακού άξονα προς τους νευρώνες της GnRH και βρέθηκαν GnRH συνάψεις στους νευρώνες της GnRH και στις απολήξεις τους. Επιπλέον, υπάρχουν μεταβολές στον αριθμό αυτών των συνάψεων με την

πάροδο της ηλικίας και την ορμονική κατάσταση σε ζωικά μοντέλα (Witkin 1999). Πέρα από τον προηγούμενο μηχανισμό feedback, η αύξηση της προγεστερόνης στην ωχρινική φάση αναστέλλει επίσης την GnRH (Caraty & Skinner 1999). Το μονοξείδιο του αζώτου (NO) φαίνεται ότι λειτουργεί επίσης ως διακυτταρικός διαβιβαστής μέσα στον υποθάλαμο και μπορεί να παίζει κάποιο ρόλο στον έλεγχο της έκκρισης της GnRH (Warembourg et al 1999).

Η GnRH απελευθερώνεται από τον υποθάλαμο κατά ώσεις για να διεγείρει τη σύνθεση και την απελευθέρωση των LH και FSH (από τον πρόσθιο λοβό της υπόφυσης).

Η GnRH διασπάται γρήγορα από πεπτιδάσες και έχει βραχύ χρόνο ημισείας ζωής (2 έως 5 λεπτά). Η γρήγορη αποδόμηση εξασφαλίζει την αναγνώριση από την υπόφυση της κατά ώσεις έκκρισης που είναι απαραίτητη για την ικανοποιητική ανταπόκριση (Ιατράκης 2001).

Μετά την έκκρισή τους, οι LH και FSH δρουν στους γοναδικούς υποδοχείς για να διεγείρουν και να διατηρήσουν την παραγωγή και απελευθέρωση των φυλετικών ορμονών. Η άσκηση προκαλεί μεταβολές στη λειτουργία του άξονα υπόφυσης-ωοθήκης (Ronkainen et al 1985).

Στα κοκκώδη κύτταρα της ωοθήκης, η FSH αρωματοποιεί τα ανδρογόνα (των οποίων η παραγωγή γίνεται στα κύτταρα της θήκης από την επίδραση της LH) προς οιστρογόνα. Αυτή την αρωματοποίηση των ανδρογόνων προς οιστρογόνα είναι που προσπαθούμε να καταστείλουμε με τη χορήγηση αναστολέων αρωματάσης σε γυναίκες με ιστορικό ΚΜ κατά τις μετεμμηνοπαυσιακές κυρίως ηλικίες.

Οι αυξημένες ποσότητες των οιστρογόνων δρουν απ' ευθείας στον υποθάλαμο και την υπόφυση προκαλώντας προωθυλακιορρηκτική αιχμή των γοναδοτροπινών (θετική παλίνδρομη αλληλορρύθμιση). Η ωοθυλακιορρηξία ακολουθεί 24-36 ώρες μετά τη μεγαλύτερη τιμή της LH. Τα ωοθυλάκια που δεν καταλήγουν σε ωοθυλακιορρηξία (περισσότερο από το 99,9% των ωοθυλακίων στη διάρκεια της ζωής της γυναίκας) υφίστανται ατρησία διαμέσου μιας διαδικασίας κυτταρικού θανάτου που ονομάζεται απόπτωση. Συγκεκριμένα, τα ωοθυλάκια καταστρέφονται με ένα ρυθμό περίπου 1000 ωοθυλακίων κάθε μήνα μέχρι την ηλικία των 35 ετών, οπότε ο ρυθμός επιταχύνεται (Cunningham et al 2010).

Από εργασίες σε πειραματόζωα φαίνεται ότι η FSH αναστέλλει την υποφυσιακή ανταπόκριση στην GnRH που ενισχύεται από την οιστραδιόλη. Πράγματι, τριήμερη θεραπεία με Metrodin (ενέσιμο 10 IU) σε γόνιμους θήλεις αρουραίους ελαττώνει την αυτόματη προωθυλακιορρηκτική αιχμή της LH και την ανταπόκριση της LH στην GnRH,

ενώ η οιστραδιόλη ενισχύει κατά πολύ την ανταπόκριση της LH στην ένεση GnRH (Schuiling et al 1999). Η κατά ώσεις έκκριση της GnRH φαίνεται ότι είναι ουσιαστική για τη φυσιολογική έκκριση των γοναδοτροπινών από τα γοναδοτρόπα κύτταρα του πρόσθιου λοβού της υπόφυσης (Stamatiades & Kaiser 2018). Αντίθετα, η συνεχής διέγερση της αδενούποφουσης οδηγεί στην προοδευτική μείωση της παραγωγής και της έκκρισης των γοναδοτροπινών, φαινόμενο που καλείται απευαισθητοποίηση και σχετίζεται με την ελάττωση του αριθμού των υποδοχέων της GnRH στην πρόσθια υπόφυση (down regulation). Με τον τρόπο αυτό, η έκκριση της LH πέφτει σε χαμηλά επίπεδα. Το ίδιο φαινόμενο παρατηρείται και σε υψηλής συχνότητας διέγερση με την GnRH, δηλαδή παράδοξη ελάττωση της γοναδοτροπικής (LH) απάντησης (Hayes et al 1999). Όπως σχολιάστηκε προηγουμένως, η (μηνιαία εξωγενής) χορήγηση GnRH αγωνιστή, καταστέλλει την υποφυσιακή έκκριση των γοναδοτροπινών και καθιστά τη θεραπευόμενη με αυτόν τον τρόπο νεαρή γυναίκα «μετεμνηνοπαυσιακή». Με δεδομένο ότι στις μετεμνηνοπαυσιακές γυναίκες με ΚΜ και θετικούς οιστρογονικούς υποδοχείς, ιδανική ορμονική αγωγή θεωρείται η χορήγηση αναστολέων αρωματάσης, η προηγούμενη γοναδοτροπική καταστολή είναι ένα απαραίτητο βήμα στον θεραπευτικό χειρισμό.

Η έκκριση της FSH και της LH είναι συνάρτηση της συχνότητας και της ποσότητας της χορηγούμενης GnRH (Vizcarra et al 1999). Αν η χορήγηση της GnRH γίνει κατά ώσεις σε συχνότητα μια ώση την ώρα, τότε διεγείρεται η έκκριση της LH. Αντίθετα, τα σταθερά υψηλά επίπεδα της GnRH προκαλούν ελάττωση των υποδοχέων του πρόσθιου λοβού της υπόφυσης με συνέπεια ελάττωση της έκκρισης της LH. Αυτό οδήγησε στην υπόθεση ότι η GnRH ή τα μακράς δράσης ανάλογά της θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν ως αποτελεσματικά αντισυλληπτικά. Ωστόσο, παρά το ότι τα πρόδρομα αποτελέσματα ήταν ενθαρρυντικά, τα GnRH ανάλογα δεν επικράτησαν ποτέ εμπορικά ως αντισυλληπτικά (Chryssikopoulos et al 1997). Η μηνιαία χορήγηση GnRH αγωνιστή συνεπάγεται την καταστολή του άξονα υποθάλαμος-υπόφυση-ωοθήκες και επομένως τη «μετεμνηνοπαυσιακή» κατάσταση της γυναίκας που θα μπορούσε να θεωρηθεί ως περίοδος με μη δυνατότητα σύλληψης. Ωστόσο, αυτή η «θεωρητική» προσέγγιση δεν φαίνεται ασφαλής αντισύλληψη στην πράξη και γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας που χρησιμοποιούν GnRH αγωνιστές, πρέπει παράλληλα να χρησιμοποιούν μια αποτελεσματική (μη ορμονική) μέθοδο αντισύλληψης. Στην κατηγορία αυτή υπάγονται και οι γυναίκες νεαρής ηλικίας με ιστορικό ΚΜ και θετικούς οιστρογονικούς υποδοχείς, στις οποίες ως ορμονική αντιμετώπιση της νόσου έχουν επιλεγεί οι αναστολείς αρωματάσης. Η ενδοφλέβια χορήγηση νικοτίνης σε πειραματόζωα ελαττώνει την κατά

ώσεις έκκριση της LH με την αναστολή της κατά ώσεις έκκρισης της GnRH ενώ φαίνεται ότι χοληνεργικοί νευρώνες εμπλέκονται άμεσα στην όλη διαδικασία (Sano et al 1999). Η γλυκόζη και λιγότερο η φρουκτόζη, φαίνεται να έχουν διεγερτικό ρόλο στην ηλεκτρική δραστηριότητα του υποθαλαμικού τονικού κέντρου έκκρισης της GnRH ενώ η ινσουλίνη έχει ανασταλτική δράση (He et al 1999). Το γονίδιο της GnRH μεταγράφεται τόσο στον εγκέφαλο όσο και στις γονάδες. Σε ορισμένα είδη ζώων, αποδείχθηκε εξωυποφυσιακή έκφραση και δράση της GnRH και η mRNA της GnRH βρέθηκε στην ωοθήκη και στον όρχι (Von Schalburg et al 1999, Von Schalburg & Sherwood 1999). Ειδικοί υποδοχείς της GnRH έχουν βρεθεί στα κοκκώδη κύτταρα της ωοθήκης του ανθρώπου και του αρουραίου και υπάρχει απευθείας δράση της GnRH στην ωοθήκη (Lin et al 1999). Υποδοχείς της GnRH έχουν διαπιστωθεί και στον άνθρωπο σε ιστικό παρασκεύασμα ΚΜ (Paradiso et al 2000).

1.2.3. Ωοθηκικός κύκλος

Σχέσεις με τον καρκίνο του μαστού και τη διάγνωσή του

Κάτω από την επίδραση των γοναδοτροπινών, παρατηρούνται κυκλικές μεταβολές στην έκκριση των ωοθηκικών ορμονών που με τη σειρά τους προκαλούν κυκλικές μεταβολές του ενδομητρίου με περιοδική εμφάνιση της εμμηνορρυσίας. Η μέση διάρκεια του κύκλου είναι περίπου 28 ημέρες, με διακυμάνσεις από 25 έως 35 ημέρες (συνήθως 25-32). Η εμφάνιση εμμηνορρυσίας σε κανονικά διαστήματα είναι ένας έμμεσος δείκτης της κανονικής λειτουργίας του άξονα υποθάλαμος-υπόφυση-ωοθήκες. Ενδεικτικά, φάνηκε ότι σε γυναίκες στις οποίες η εμμηναρχή εμφανίζεται σε μικρή ηλικία έχουν αυξημένο κίνδυνο για ΚΜ ενώ μεγαλύτερο κίνδυνο για ΚΜ έχουν εκείνες στις οποίες η εμμηνόπαυση ήλθε σε μεγάλη σχετικά ηλικία.

1.2.3.1. Ωοθηκικός κύκλος και επηρεασμός του κινδύνου για ΚΜ

Η πρώτη φάση του ωοθηκικού κύκλου κατά την οποία εξελίσσεται το ωοθυλάκιο ονομάζεται ωοθυλακική φάση και σε αυτή γίνεται προοδευτική αύξηση του μεγέθους και ωρίμανση ενός ωοθυλακίου (Ιατράκης 2008). Το τελευταίο προέρχεται από μία ευρύτερη δεξαμενή ωοθυλακίων, των οποίων τα αρχικά στάδια ανάπτυξης έχουν ξεκινήσει 3 μήνες πριν από τον κύκλο, στον οποίο έγινε η ωοθυλακιορρηξία. Αυτά τα στάδια της αρχικής ωρίμανσης είναι ανεξάρτητα από τη λειτουργία του άξονα υποθάλαμος-υπόφυση. Έχει πράγματι διαπιστωθεί ότι η αρχική ανάπτυξη του πρωτογενούς ωοθυλακίου και η έντονη μιτωτική δραστηριότητα και αύξηση των κοκκωδών κυττάρων δεν οφείλεται στις γοναδοτροπίνες αλλά σε αυξητικούς παράγοντες. Κάτω από την επίδραση αυτών των παραγόντων, ενεργοποιείται η επιλογή των πρωτογενών ωοθυλακίων προς ωοθυλακιορρηξία ή προς ατρησία. Σε αυτούς τους αυξητικούς παράγοντες περιλαμβάνεται ο ανάλογος προς την ινσουλίνη αυξητικός παράγοντας-1 (insulin-like growth factor-1 [IGF-1]) και τελευταία ερευνητικά στοιχεία έδειξαν πιθανή αιτιολογική σχέση μεταξύ του IGF-1 και του κινδύνου για ΚΜ (Murphy et al 2020). Η LH δρα στα κύτταρα της θήκης της ωοθήκης για την παραγωγή ανδρογόνων και η FSH είναι απαραίτητη για τη «στράτευση» των ωοθυλακίων, δηλαδή τη δημιουργία εκείνης της ομάδας των ωοθυλακίων από την οποία θα προέλθει το ωοθυλάκιο που θα φτάσει σε ωοθυλακιορρηξία. Τα κύτταρα της θήκης, κάτω από την επίδραση της LH, παράγουν ανδρογόνα. Κατά την αναπαραγωγική ηλικία, αυτή (μαζί με εκείνη των επινεφριδίων) είναι η κύρια πηγή παραγωγής ανδρογόνων. Ωστόσο, πηγές «παραγωγής» ανδρογόνων είναι και άλλοι ιστοί, όπως ο λιπώδης ιστός, το ήπαρ και ο εγκέφαλος. Αυτή η περιφερική «παραγωγή» ανδρογόνων μαζί με τα επινεφρίδια, με τη συμμετοχή της αρωματάσης είναι οι κύριες πηγές παραγωγής οιστρογόνων μετά την εμμηνόπαυση. Αυτές τις πηγές οιστρογόνων προσπαθούν να καταστείλουν οι αναστολείς αρωματάσης που χορηγούνται θεραπευτικά

σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με ΚΜ ενώ έγιναν ερευνητικές προσπάθειες και άλλες ουσίες με παρόμοια δράση (Yadav et al 2012).

Η βιολογική δράση της FSH περιλαμβάνει τη διακυτταρική επικοινωνία και τη διέγερση της στεροειδογένεσης και έχει καθοριστεί ένας αριθμός γονιδίων που ρυθμίζονται από την FSH (Sasson et al 2003). Κάτω από την επίδραση της FSH, τα κοκκώδη κύτταρα (που διαθέτουν υποδοχείς για την FSH) αναπτύσσουν αρωματοποιά συστήματα που σκοπό έχουν τη σύνθεση οιστρογόνων από τα ανδρογόνα. Συγκεκριμένα, κάτω από την επίδραση της FSH στα κοκκώδη κύτταρα, τα ανδρογόνα που παράγονται από τα κύτταρα της θήκης αρωματοποιούνται προς οιστρογόνα με τη βοήθεια της (P450) αρωματάσης. Σημειώνεται ότι οι **αναστολείς αρωματάσης (AA)** είναι απαραίτητη θεραπευτική αγωγή σε γυναίκες με ΚΜ και θετικούς ενδοκρινικούς υποδοχείς (οιστρογονικούς και/ή προγεστερονικούς) μετά την εμμηνόπαυση. Παρόμοια, κατά την αναπαραγωγική ηλικία, σε γυναίκες με ΚΜ υψηλού κινδύνου για υποτροπή, οι AA σε συνδυασμό με GnRH αγωνιστές θεωρούνται καλύτερη θεραπευτική επιλογή από εκείνη της ταμοξιφαίνης. Υπενθυμίζεται η «αιτιολογική» συσχέτιση του ΚΜ με τα οιστρογόνα και η ιδιαίτερη σημασία που δίνεται κατά τις θεραπευτικές επιλογές στην ύπαρξη οιστρογονικών υποδοχέων στον όγκο.

Η προοδευτική ανάπτυξη των ωοθυλακίων, όπως αυτή ελέγχεται υπερηχογραφικά, φαίνεται ότι παρουσιάζει περισσότερο «κυματοειδή» παρά συνεχή πορεία (Baerwald et al 2003). Όπως τονίστηκε ήδη, η μετατροπή του μικροπεριβάλλοντος του ωοθυλακίου από ανδρογονικό σε οιστρογονικό είναι απαραίτητη για την πλήρη ωρίμανση του ωοθυλακίου και τη ρήξη του. Από την ομάδα των ωοθυλακίων που ξεχώρισαν για ωρίμανση, ένα μόνο φτάνει σε ωοθυλακιορρηξία (κυρίαρχο ωοθυλάκιο). Αυτό το ωοθυλάκιο φαίνεται ότι, κάτω από την επίδραση της FSH, αναπτύσσει ταχύτερα αρωματοποιά ένζυμα στα κοκκώδη κύτταρα. Επομένως, αυτό το ωοθυλάκιο μετατρέπει ενωρίτερα τα ανδρογόνα (που παράγονται στη θήκη της ωοθήκης) σε οιστρογόνα. Από πειραματικές μελέτες, φάνηκε ότι, κατά την άσκηση, τα οιστρογόνα ρυθμίζουν και την έκκριση της αυξητικής ορμόνης (Leão Ignacio D et al 2015).

Η επιλογή του ωοθυλακίου που θα φτάσει σε ωοθυλακιορρηξία γίνεται την 5η-6η ημέρα του κύκλου. Η ανασταλίνη (inhibin) υποστηρίχτηκε ότι εκκρίνεται από το επικρατούν, ωοθυλάκιο και ο ρόλος της είναι να καταστέλλει τα επίπεδα της FSH, και με αυτό τον τρόπο προκαλεί την ατρησία άλλων ωοθυλακίων (σπάνια, γίνεται παράλληλη ωρίμανση και ωοθυλακιορρηξία δύο ωοθυλακίων). Από τελευταία στοιχεία, φάνηκε ότι η

ανασταλτίνη παίζει σημαντικό ρόλο τόσο στη μορφογένεση του μαζικού αδένου όσο και στον ΚΜ (Seachrist & Keri 2019).

Μια γυναίκα με κανονικές εμμηνορρυσίες έχει κατά κανόνα ωοθυλακιορρηκτικούς κύκλους (Malcolm & Cumming 2003). Μετά τη ρήξη του ωοθυλακίου ακολουθεί η δεύτερη φάση του ωοθηκικού κύκλου και σε αυτή το ραγέν ωοθυλάκιο μετατρέπεται σε ωχρό σωματίο (ωχρινική φάση). Αυτή η φάση του κύκλου ονομάζεται και (οιστρογονο)-προγεστερονική επειδή σε αυτή εκκρίνονται από το ωχρό σωματίο, οιστρογόνα και, κυρίως, προγεστερόνη. Η τελευταία αυξάνεται προοδευτικά στη διάρκεια της ωχρινικής φάσης και παίζει ουσιαστικό ρόλο στις δομικές και βιοχημικές μεταβολές του ενδομητρίου (Rosario et al 2003). Προς το τέλος του κύκλου σταματά προοδευτικά η λειτουργία του ωχρού σωματίου (η διάρκεια τη ζωής του είναι κατά μέσο όρο 14 ημέρες) και τα επίπεδα των οιστρογόνων και της προγεστερόνης ελαττώνονται. Αφού η διάρκεια της ζωής του ωχρού σωματίου είναι περίπου σταθερή, η δεύτερη φάση του κύκλου, μετά την ωοθυλακιορρηξία, είναι συνήθως σταθερής διάρκειας. Η πτώση της στάθμης των οιστρογόνων και της προγεστερόνης στο τέλος της δεύτερης φάσης του κύκλου, φαίνεται ότι ευθύνεται για την αύξηση της FSH (άρση αρνητικού feedback) και την έναρξη ενός νέου κύκλου. Οι ορμονικές διακυμάνσεις στη διάρκεια του κύκλου παίζουν σημαντικό ρόλο στα όργανα στόχους, που περιλαμβάνουν τον μαστό. Σημειώνεται ότι οι προηγούμενες επιδράσεις των φυσικών ορμονών στον μαστό μπορεί να διαφέρουν ριζικά από εκείνες των **φαρμακευτικών οιστρογόνων (ΦΟ)** και προγεσταγόνων. Ενδεικτικά, η μονομερής επίδραση των ΦΟ στον μαστό δεν φάνηκε να αυξάνει τον κίνδυνο για ΚΜ (ενώ φάνηκε να έχει μη στατιστικά σημαντική προστατευτική επίδραση). Αντίθετα, ο συνδυασμός ΦΟ και προγεσταγόνων φάνηκε να αυξάνει τον κίνδυνο ΚΜ, κυρίως μετά από μακροχρόνια χορήγηση (>5 έτη).

1.2.4. Βιοσύνθεση των στεροειδών ορμονών

Η ωοθήκη παράγει τα φυλετικά στεροειδή που χωρίζονται σε ομάδες ανάλογα με τον αριθμό των ατόμων άνθρακα που περιέχουν. Η κύρια πρόδρομη ουσία για τη στεροειδογένεση είναι η χοληστερόλη (www.eugonia.com.gr, <http://encyclopedia2.thefreedictionary.com/Cholesterol>). Μια σταθερή προμήθεια χοληστερόλης είναι απαραίτητη για την παραγωγή των στεροειδών ορμονών. Φάνηκε ότι διάφορα είδη άσκησης επηρεάζουν τα επίπεδα της χοληστερόλης (Mann et al 2014) και, ενδεχομένως, έμμεσα τη βιοσύνθεση των στεροειδών ορμονών. Τα ανδρογόνα αποτελούν προδρόμους των

οιστρογόνων και είναι απαραίτητα για τη φυσιολογική εμφάνιση του κύκλου και τη φυσιολογική γονιμότητα. Η ικανότητα της ωοθηκικής παραγωγής ανδρογόνων φαίνεται ότι αρχίζει να ελαττώνεται λίγο πριν τη συμπλήρωση του 30ου έτους της ηλικίας (Piltonen et al 2003). Φυσιολογικά, με μια διαδικασία που ονομάζεται αρωματοποίηση, η ανδροστενδιόνη μετατρέπεται σε οιστρόνη και η τεστοστερόνη σε οιστραδιόλη. **Υπενθυμίζεται** ότι οι **αναστολείς αρωματάσης (AA)** είναι απαραίτητη θεραπευτική αγωγή σε γυναίκες με ΚΜ και θετικούς ενδοκρινικούς υποδοχείς μετά την εμμηνόπαυση. Παρόμοια, κατά την αναπαραγωγική ηλικία, σε γυναίκες με ΚΜ υψηλού κινδύνου για υποτροπή, οι AA σε συνδυασμό με GnRH αγωνιστές θεωρούνται καλύτερη θεραπευτική επιλογή από εκείνη της ταμοξιφαίνης. Τέλος παρατηρείται αμφίδρομη μετατροπή της οιστρόνης σε οιστραδιόλη. Καθώς οι συγκεντρώσεις των οιστρογόνων από το κυρίαρχο ωοθυλάκιο αυξάνουν, η FSH αναστέλλεται κεντρικά με αρνητική παλίνδρομη αλληλορρυθμισμό (Bachus 2005). Τονίζεται ιδιαίτερα ότι οι επιδράσεις των γοναδοτροπινών στα καρκινικά κύτταρα του μαστού μπορεί να έχουν κλινικές συνέπειες κατά τη χρήση των φαρμάκων που διεγείρουν τη γοναδοτροπική έκκριση σε ασθενείς με ιστορικό ΚΜ (Sanchez et al 2016).

1.2.5. Επίδραση των στεροειδών ορμονών (και φαρμάκων) στον μαστό

Ο μαστός ανταποκρίνεται «κυκλικά» στις φυσιολογικές ορμονικές διακυμάνσεις. Στον μαστό, τα εξωκυττάρια επίπεδα του ελεύθερου IGF-1 (Insulin-like Growth Factor-1) διπλασιάζονται τοπικά στη διάρκεια της ωχρινικής φάσης (όταν τα επίπεδα των οιστρογόνων και της προγεστερόνης είναι αυξημένα), σε σύγκριση με την ωοθυλακική φάση (Dabrosin 2003). Σημειώνεται ότι κατά την άσκηση φάνηκε επηρεασμός των επιπέδων της IGF-1 (Lin et al 2020).

Οι αναστολείς αρωματάσης (**Aromatase inhibitors [AIs]**) είναι μια κατηγορία φαρμάκων που χρησιμοποιούνται στον καρκίνο του μαστού (ΚΜ) σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και, υπό προϋποθέσεις, σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας. Χρησιμοποιήθηκαν, επίσης, στους άνδρες για την αντιμετώπιση ή την πρόληψη της γυναικομαστίας. Οι AIs που έχουν εγκριθεί για την αντιμετώπιση του ΚΜ δύο ειδών: 1) Μη στεροειδικοί αναστολείς, όπως είναι η αναστροζόλη (Arimidex) και η λετροζόλη (Femara), που αναστέλλουν τη σύνθεση των οιστρογόνων διαμέσου αναστρέψιμου ανταγωνισμού για την αρωματάση (Geisler 2011) και 2) Στεροειδικοί αναστολείς, όπως είναι η εξεμεστάνη (Aromasin), που δημιουργούν ένα μόνιμο (μη αναστρέψιμο) «αδρανοποιητικό» δεσμό με την αρωματάση.

Επίσης, «λογικός» φαίνεται ο συνδυασμός ενός (μη αναστρέψιμου) στεροειδικού αναστολέα (εξεμεστάνη) με ένα “αμιγή” οιστρογονικό ανταγωνιστή, όπως είναι η φουλβεστράντη, σε προχωρημένο οιστρογονοεξαρτώμενο ΚΜ (Mrózek et al 2012).

1.2.6. Λειτουργία του θυρεοειδούς αδένος (ΘΑ)

Οι θυρεοειδικές ορμόνες (ΘΟ) είναι πολύ σημαντικές για την εμβρυϊκή και βρεφική ανάπτυξη του εγκεφάλου και του σώματος όπως και τη μεταβολική δραστηριότητα των ενηλίκων. Η θυρεοειδική ορμόνη, με τη μορφή της τριιωδοθυρονίνης (T3), ενεργεί σχεδόν σε όλους τους ιστούς για τη μετατροπή του ρυθμού της πρωτεϊνικής σύνθεσης. Πρόδρομος της T3 είναι η θυροξίνη (T4) (Ιατράκης 2017α). Η θυρεοειδική ορμόνη και τα οιστρογόνα ρυθμίζουν την απελευθέρωση της αυξητικής ορμόνης που προκαλείται κατά την άσκηση (Ignacio et al 2015). Επίσης, η άσκηση φάνηκε να επηρεάζει την έκκριση της TSH σε υποκλινικό υποθυρεοειδισμό (Masaki et al 2019). Ωστόσο, παραμένει αμφιλεγόμενη η σχέση μεταξύ ανωμαλιών του θυρεοειδούς και του ΚΜ αν και συγκριτικά με τις γυναίκες χωρίς ιστορικό θυρεοειδικής ανωμαλίας, ο υποθυρεοειδισμός σχετίστηκε με μικρότερο κίνδυνο ΚΜ (Weng et al 2020).

1.2.7. Αυξητικοί παράγοντες

Η καθημερινή (παλμική) έκκριση της αυξητικής ορμόνης (**Growth Hormone-GH**) παρουσιάζει προοδευτική πτώση από την εφηβεία μέχρι τη μετεμνηνοπαυσιακή ηλικία της γυναίκας (με ρυθμό πτώσης 50% περίπου κάθε 7 χρόνια). Η έκκριση είναι μικρότερη σε παχύσαρκες γυναίκες. Έτσι, στη διάρκεια της εφηβείας, η καθημερινή έκκριση της GH είναι περίπου 150 μg/kg ενώ στην ηλικία των 55 ετών είναι ≤ 25 μg/kg. Αυτή η πτώση «συγχρονίζεται» με την ηλικιακή πτώση της μυϊκής μάζας. Η κύρια δράση της GH είναι η διέγερση της ηπατικής σύνθεσης και έκκρισης του προσομοιάζοντα με την ινσουλίνη αυξητικού παράγοντα (insulin-like growth factor 1 [IGF-1]), ενός ισχυρού παράγοντα αύξησης και διαφοροποίησης. Αναφέρθηκε ήδη ότι, κατά την άσκηση, τα οιστρογόνα ρυθμίζουν και την έκκριση της αυξητικής ορμόνης (Leão Ignacio D et al 2015). Επίσης, είναι γνωστό ότι ο υποδοχέας της **GH (Growth hormone receptor-GHR)**, παίζει σημαντικό ρόλο στην πορεία του καρκίνου. Από πρόσφατη έρευνα φάνηκε ότι ο GHR σχετίζεται και με την ανάπτυξη του ΚΜ. Ειδικότερα, φάνηκε ότι η αναστολή του GHR σε καρκινικά κύτταρα του μαστού ελαττώνει τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και την ανάπτυξη του όγκου ενώ προκαλείται αναστολή της εξέλιξης του κυτταρικού κύκλου και απόπτωση (Zhu et al 2020).

1.2.8. Επίδραση της λειτουργίας του άξονα υποθάλαμος-υπόφυση-ωοθήκη (ΥΥΩ) στις θεραπευτικές επιλογές για καρκίνο

Σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με ΚΜ και θετικούς ορμονικούς υποδοχείς δεν επιλέγονται ως θεραπευτική επιλογή οι αναστολείς της αρωματάσης. Αυτό οφείλεται και στο γεγονός ότι η σχετική οιστρογονική καταστολή θα μπορούσε να ενεργοποιήσει τον άξονα ΥΥΩ με συνέπεια την επαναδραστηριοποίηση της ωοθήκης (Guerrero et al 2013) και τη δυσμενή ορμονική επίδραση σε ενδεχόμενες καρκινικές εστίες. Έτσι, στις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες χρησιμοποιείται η ταμοξιφαίνη (Rao & Cobleigh 2012) που έχει αντιοιστρογονική δράση στον μαστό στο επίπεδο των οιστρογονικών υποδοχέων. Είναι εντυπωσιακή η παράλληλη επίδραση της άσκησης μαζί με την ταμοξιφαίνη στην ελάττωση του «νεοπλασματικού φορτίου» σε πειραματικές μελέτες (Khorl et al 2015).

1.2.9. Επίδραση χημειοθεραπείας στη φυσιολογία του αναπαραγωγικού συστήματος

Είναι γνωστό ότι η χημειοθεραπεία (ΧΘ), στην αναπαραγωγική ηλικία, θα μπορούσε να επιδράσει δυσμενώς στην ωοθηκική λειτουργία με αποτέλεσμα πρόσκαιρη ή μόνιμη αμηνόρροια (Guerrero et al 2013). Αυτή η καταστολή της ωοθηκικής λειτουργίας φάνηκε να έχει προστατευτικό ρόλο στον ΚΜ. Επίσης, με δεδομένο ότι η αμηνόρροια λόγω ΧΘ μπορεί να είναι αναστρέψιμη, δεν επιλέγονται **αναστολείς της αρωματάσης (ΑΑ)** σε γυναίκες της αναπαραγωγικής ηλικίας με ΚΜ που έγιναν «εμμηνοπαυσιακές» μετά από ΧΘ. Αυτό ισχύει και για ασθενείς κάτω από 48 ετών, με κλινική και εργαστηριακή εικόνα εμμηνόπαυσης, στις οποίες θα πρέπει να αποφεύγεται η χορήγηση ΑΑ μετά από αρχική αγωγή με ταμοξιφαίνη (Guerrero et al 2013). Η άσκηση φάνηκε να έχει ευεργετικές επιδράσεις σε κάποιες παρενέργειες της ΧΘ πέραν εκείνων που αφορούν την αναπαραγωγή (Kleckner et al 2017).

Συμπερασματικά, από το κεφάλαιο αυτό προκύπτει ότι ο μαστός υφίσταται ποικιλία επιδράσεων από το ορμονικό περιβάλλον της γυναίκας που επιδρά στον κίνδυνο για καρκίνο του μαστού. Επίσης, η λειτουργία του άξονα υποθάλαμος-υπόφυση-ωοθήκη (στις προεμμηνοπαυσιακές κυρίως ηλικίες) έχει ιδιαίτερο ρόλο στις θεραπευτικές επιλογές για τον καρκίνο του μαστού.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

Σε αυτό το κεφάλαιο εξετάζονται βασικές γνώσεις και οι παράγοντες κινδύνου για τον καρκίνο του μαστού. Στη συνέχεια, γίνεται αναφορά σε μεθόδους διάγνωσης του καρκίνου του μαστού και οι θεραπευτικές επιλογές που υπάρχουν.

2.1. ΒΑΣΙΚΕΣ ΓΝΩΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ

Σε όλο τον κόσμο, ο **καρκίνος του μαστού (ΚΜ)** είναι η συχνότερη κακοήθεια στον γυναικείο πληθυσμό. Ο **επιπολασμός (E)** της νόσου ποικίλλει κατά ομάδα ηλικιών και κατά χώρα. Μέσα σε λιγότερο από 25 χρόνια, ο E του ΚΜ υπερδιπλασιάστηκε (αν και η θνησιμότητα παρουσίασε πτώση από το 1990). Αν και η πιθανότητα προσβολής από ΚΜ σε όλη τη διάρκεια της ζωής είναι 1 στις 6-7 γυναίκες στις ΗΠΑ (~~Calhoun & Giuliano 2007~~), περιλαμβάνοντας τα DCIS, αυτή η πιθανότητα για τους διηθητικούς ΚΜ είναι 1 στις 8 γυναίκες (Burnstein 2016) με κάποια πτωτική τάση τα τελευταία χρόνια. Πράγματι, παρατηρήθηκε μείωση των περιπτώσεων ΚΜ στις ΗΠΑ μετά τη δημοσίευση της μελέτης WHI και αυτή, ενδεχομένως, οφείλεται στον περιορισμό της χρήσης της ορμονικής θεραπείας (υποκατάστασης). Στις ΗΠΑ ο ΚΜ εμφανίζεται σε >120 γυναίκες (γ)/100.000 γ, ο **καρκίνος (Κ)** του πνεύμονα σε >50 γ/100.000 γ και ο Κ του παχέος εντέρου σε >30 γ/100.000 γ (<https://www.cdc.gov/cancer/dcpc/data/women.htm> [πρόσβαση 3/3/17]). Στην Αγγλία, η νόσος προσβάλλει μία γυναίκα στις 11, συνήθως μετά την ηλικία των 50 ετών (Oats & Abraham 2005). Ο ΚΜ αντιστοιχούσε στο 34% του συνόλου των καρκίνων στις γυναίκες της Βορείου Ευρώπης. Η Δανία και η Νότια Σουηδία είχαν τον μεγαλύτερο επιπολασμό της νόσου. Μικρότερος E παρατηρήθηκε στις γυναίκες από μεσογειακές χώρες (1:11 έως 1:12) όπως και στις γυναίκες Αφρικανικής ή Ασιατικής προέλευσης. Σε ολόκληρο τον κόσμο, ο ΚΜ υπήρξε η πρώτη **αιτία θανάτου από καρκίνο (ΑΘΚ)** στον γυναικείο πληθυσμό (Chen 2016). Για τον γυναικείο πληθυσμό των ΗΠΑ, ο ΚΜ είναι η δεύτερη ΑΘΚ μετά τον καρκίνο του πνεύμονα (Chen 2016). Από σχετικά στοιχεία, στις ΗΠΑ, ο ΚΜ ευθύνεται για τον θάνατο (θ) >20 γ/100.000 γ, ο Κ του πνεύμονα για τον θ >35 γ/100.000 γ και ο Κ του παχέος εντέρου για τον θ >12 γ/100.000 γ (<https://www.cdc.gov/cancer/dcpc/data/women.htm> [πρόσβαση 3/3/17]).

Γενικά, πιστεύουμε ότι η ανεύρεση και σωστή θεραπευτική αντιμετώπιση ενός υποκλινικού κακοήθους όγκου του μαστού με τη μαστογραφία, καταλήγει σε ίαση (αν και υπάρχει η άποψη ότι ο ΚΜ είναι και «συστηματική» νόσος). Έτσι, για παράδειγμα στις

ΗΠΑ (από τα παραπάνω στοιχεία) διαπιστώνεται ότι η αναλογία θανάτων προς διαγνώσεις Κ είναι πολύ πάνω από 1/2 για τον Κ του πνεύμονα, >1/3 για τον Κ του παχέος εντέρου και μόνο 1/6 για τον ΚΜ. Ωστόσο, στις ΗΠΑ, ο ΚΜ είναι η πρώτη αιτία θανάτου σε γυναίκες ηλικίας 40-49 ετών.

2.2. ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ

ΜΑΣΤΟΥ

Κάποιοι **παράγοντες κινδύνου (ΠΚ)** για διηθητικό ΚΜ θα μπορούσαν να μετατραπούν και κάποιοι όχι. Επίσης, κάποιοι παράγοντες, ενδεχομένως, ελαττώνουν τον κίνδυνο. Φυσικά, το θήλυ φύλο είναι ο ισχυρότερος παράγοντας κινδύνου (100 φορές συχνότερος στις γυναίκες συγκριτικά με τους άνδρες) και, στις ΗΠΑ, ο ΚΜ είναι ο συχνότερος καρκίνος σε όλες τις κύριες φυλετικές ομάδες των γυναικών. Περίπου, το 50% των νεοδιαγνωσμένων ΚΜ μπορούν να «εξηγηθούν» με γνωστούς ΠΚ που, περιγραφικά, αναφέρονται παρακάτω:

- 1) **Ηλικία:** Η αυξανόμενη ηλικία είναι από τους ισχυρότερους παράγοντες κινδύνου για ΚΜ (Siegel et al 2021). Έτσι, σε ηλικίες <50 έτη, ο κίνδυνος ΚΜ είναι λίγο πάνω από 2%, σε ηλικίες 50 έως 59 είναι λίγο κάτω από 2,5%, σε ηλικίες 60 έως 69 είναι 3,5% και σε ηλικίες ≥ 70 έτη είναι διπλάσιος από τον προηγούμενο (7%). Διευρύνοντας την απόσταση των ηλικιών, η σύγκριση μεταξύ των ηλικιακών ομάδων είναι ακόμα πιο εντυπωσιακή. Έτσι, στις ηλικίες 30-34, ο ΣΚ;;; είναι 18 φορές μικρότερος από εκείνον των γυναικών 70-74 ετών.
- 2) **Ενδογενείς ορμονικοί παράγοντες:** Τα ενδογενή οιστρογόνα προκαλούν ανάπτυξη των πόρων του μαστού και αύξηση του μεγέθους της μαστικής άλω, διεγείρουν τον λιπώδη ιστό (δίνοντας στον μαστό το χαρακτηριστικό θηλυκό σχήμα του) και τον πολλαπλασιασμό του επιθηλίου του μαστού. Ωστόσο, κατά την αναπαραγωγική ηλικία, μόνο τα αυξημένα επίπεδα οιστραδιόλης κατά την εκκριντική φάση βρέθηκαν να σχετίζονται θετικά με τους ΚΜ (που έχουν θετικούς οιστρογονικούς και

προγεστερονικούς υποδοχείς). Δύο πολύ γνωστοί ΠΚ που σχετίστηκαν με τον πολλαπλασιασμό του επιθηλίου του μαστού είναι η εμμηναρχή σε μικρή ηλικία (από παλαιότερα στοιχεία) και η μεγάλη ηλικία γέννησης του πρώτου παιδιού (όσο πιο μεγάλη η ηλικία της γυναίκας στην απόκτηση του πρώτου της παιδιού τόσο μεγαλύτερος ο κίνδυνος) (Rojas & Stuckey 2016). Οι γυναίκες με τα προηγούμενα χαρακτηριστικά έχουν περισσότερους συνεχόμενους εμμηνορρυσιακούς κύκλους με οιστρογονική δράση και υψηλή συχνότητα κυτταρικού πολλαπλασιασμού σε σχέση με εκείνες με μεταγενέστερη έναρξη της εμμηναρχής και απόκτηση του πρώτου παιδιού σε μικρή ηλικία. Έτσι, ο κίνδυνος ΚΜ είναι μεγαλύτερος όταν η εμμηνορρυσία άρχισε σε ηλικία <13 ετών συγκριτικά με εκείνες που είχαν εμμηναρχή σε ηλικία ≥ 15 ετών (Chen 2016). Ειδικότερα, **ο σχετικός κίνδυνος (ΣΚ)** είναι 1,5 αν η ηλικία εμμηναρχής ήταν <12 έτη συγκριτικά με την ηλικία εμμηναρχής >14 έτη. Ο κίνδυνος ΚΜ είναι αυξημένος σε γυναίκες που είχαν την **πρώτη τελειόμηνη κύηση (ΠΤΚ)** σε μεγάλη ηλικία (>30 ετών) και ελαττωμένος σε όσες γέννησαν σε ηλικία <20 (έως 25) ετών (OC 2000, Chen 2017). Ειδικότερα, και «μνημοτεχνικά», ο κίνδυνος ΚΜ σε γυναίκες που είχαν την ΠΤΚ σε ηλικία <20 ετών είναι περίπου 2-3 φορές μικρότερος από εκείνον των γυναικών που είχαν την ΠΤΚ σε ηλικία >30 ετών. Ο κίνδυνος ΚΜ σε μια άτοκη γυναίκα είναι παρόμοιος με τον κίνδυνο ΚΜ σε μια γυναίκα που είχε την ΠΤΚ σε ηλικία >35 ετών. Σε γενικές γραμμές, ο κίνδυνος ΚΜ αυξάνεται προσωρινά μετά από μια τελειόμηνη κύηση και ελαττώνεται στη συνέχεια, πιθανόν λόγω των αυξημένων επιπέδων των πλακουντιακών (και γοναδικών) ορμονών στη διάρκεια της κύησης (Krul et al 2015). Ωστόσο, αναφέρθηκαν αντιφατικά αποτελέσματα μετά από δίδυμες κυήσεις με υψηλότερα επίπεδα ορμονών. Γυναίκες με υψηλά επίπεδα ενδογενών οιστρογόνων και αυξημένη **οστική πυκνότητα (ΟΠ)** βρίσκονται επίσης σε αυξημένο κίνδυνο (OC 2000, Chen 2017). Ειδικότερα ο ΣΚ ΚΜ είναι <3 έως 3,5 στις γυναίκες με την ανώτερη ΟΠ (>75η θέση) σε σχέση με εκείνες με τη χαμηλότερη ΟΠ (<25η θέση). Ο κίνδυνος είναι μικρότερος σε γυναίκες που υποβλήθηκαν σε **αφαίρεση των ωοθηκών (ΑΩ)** στην αναπαραγωγική ηλικία. Ειδικότερα, οι γυναίκες που υποβλήθηκαν σε ΑΩ πριν από την ηλικία των 35 ετών έχουν ΣΚ ΚΜ μόνο 0,3! σε σχέση με εκείνες που δεν υποβλήθηκαν σε ΑΩ. Η οιστρογονική σχέση του ΚΜ προκύπτει και από το γεγονός ότι γυναίκες με ιστορικό ΚΜ έχουν διπλάσια πιθανότητα να αναπτύξουν και καρκίνο του ενδομητρίου (Symonds & Symonds 2004a) που επίσης είναι οιστρογονοεξαρτώμενος. Ωστόσο,

και τα αυξημένα επίπεδα ανδρογόνων σχετίζονται με αύξηση του κινδύνου για ΚΜ. Τέλος, ο κίνδυνος ΚΜ είναι μεγαλύτερος σε γυναίκες των οποίων η εμμηνόπαυση ήλθε σε μεγάλη ηλικία (OC 2000, Chen 2017). Ειδικότερα, ο ΣΚ είναι διπλάσιος για τις γυναίκες με εμμηνόπαυση σε ηλικία >55 ετών σε σχέση με εκείνες που είχαν εμμηνόπαυση σε ηλικία <45 ετών.

- 3) **Εξωγενείς ορμονικοί παράγοντες:** Α) Ο κίνδυνος ΚΜ είναι μεγαλύτερος σε γυναίκες που παίρνουν **ορμονική θεραπεία «υποκατάστασης»-ΟΘΥ** (οιστρογόνα και προγεσταγόνο) για >5 χρόνια και αύξηση του κινδύνου δεν φάνηκε σε μικρότερα χρονικά διαστήματα (<3 χρόνια). Η «Μελέτη του ενός Εκατομμυρίου Γυναικών» (Million Women Study), μια μελέτη που αφορούσε Βρετανίδες γυναίκες ηλικίας άνω των 50 ετών, έδειξε ότι η τρέχουσα χρήση ΟΘΥ σχετίζεται με αύξηση του κινδύνου για ΚΜ και αύξηση του κινδύνου για θανατηφόρο ΚΜ. Ο κίνδυνος αυτός ήταν μεγαλύτερος στις γυναίκες που έπαιρναν συνδυασμό οιστρογόνων και προγεσταγόνου (Beral 2003). Σύμφωνα με τη μελέτη **WHI (Women's Health Initiative)**, η χορήγηση ΟΘΥ με οιστρογόνα και προγεσταγόνο σε 10.000 γυναίκες συνεπάγεται 8 περισσότερες περιπτώσεις με ΚΜ ανά έτος χορήγησης (Chlebowski et al 2003). Το σκέλος αυτό της μελέτης WHI σταμάτησε πρόωρα μετά τη διαπίστωση της αύξησης του κινδύνου για ΚΜ (και άλλων καταστάσεων) από τη συγχορήγηση οιστρογόνων και προγεσταγόνου. Ωστόσο, ο κίνδυνος μειώθηκε προοδευτικά μετά τη διακοπή της θεραπείας. Σε γενικές γραμμές, ο ΣΚ ΚΜ σε γυναίκες με τρέχουσα λήψη ΟΘΥ (οιστρογόνα και προγεσταγόνο) είναι 1,2 συγκριτικά με τις μη χρήστες ΟΘΥ (οιστρογόνα και προγεσταγόνο). Αύξηση του κινδύνου για ΚΜ δεν φάνηκε σε **αποκλειστική λήψη οιστρογόνων (ΑΛΟ)**. Μάλιστα, σε ΑΛΟ, φάνηκε μικρή ελάττωση του κινδύνου για ΚΜ, που όμως δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Αύξηση του κινδύνου για ΚΜ φάνηκε και σε λήψη τιμπολόνης αλλά υπάρχουν μελέτες με αντιφατικά αποτελέσματα. Β) Στις γυναίκες που χρησιμοποιούν **αντισυλληπτικά δισκία (ΑΔ)**, το μέγεθος του μαστού αυξάνει στη διάρκεια των εβδομάδων που γίνεται η λήψη τους. Υπάρχουν μεγάλες μελέτες και μετα-αναλύσεις που δείχνουν μικρή αύξηση του κινδύνου σε γυναίκες που χρησιμοποιούν μακροχρόνια το αντισυλληπτικό δισκίο (αλλά υπάρχουν και άλλες που δεν δείχνουν διαφορά). Σε γενικές γραμμές, ο ΣΚ ΚΜ σε γυναίκες με τρέχουσα λήψη ΑΔ ή ιστορικό (σχετικά πρόσφατης) χρήσης ΑΔ μπορεί να φτάσει το 1,2 συγκριτικά με τις μη χρήστες ΑΔ. Ωστόσο, ο κίνδυνος μειώνεται προοδευτικά μετά τη διακοπή της χρήσης ΑΔ (μέσα στην επόμενη δεκαετία). Για περισσότερα, βλέπε

στο σχετικό κεφάλαιο «Επίδραση ορμονικών (και άλλων) σκευασμάτων στον μαστό».

- 4) **Μεταλλάξεις:** Το 5-6% των ΚΜ οφείλεται σε μεταλλάξεις κάποιων γονιδίων, όπως είναι τα BRCA1, BRCA2, p53, PTEN και ATM. Έτσι, ο κίνδυνος είναι μεγαλύτερος σε γυναίκες με μεταλλάξεις των γονιδίων BRCA1 (που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 17) και BRCA2 (που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 13). Γυναίκες με μεταλλάξεις του BRCA1, έχουν πιθανότητα >80% να εμφανίσουν κάποτε ΚΜ και 60% να εμφανίσουν καρκίνο των ωοθηκών. Ωστόσο, η φύση της βλάβης του γονιδίου διαφέρει μεταξύ οικογενειών (Symonds & Symonds 2004). Ανάλογος κίνδυνος αναφέρεται και για τις μεταλλάξεις του BRCA2. Οι μεταλλάξεις αυτών των γονιδίων έχουν συνδεθεί και με αύξηση του κινδύνου για καρκίνο του παχέος εντέρου, του προστάτη και του παγκρέατος (Gil 2005). Το ποσοστό του πληθυσμού που έχει BRCA1 ή 2 μετάλλαξη είναι $\geq 0,1\%$ και το 5-6% όλων των ΚΜ έχουν BRCA1 ή 2 μετάλλαξη (Isaacs et al 2012). Οι όγκοι του μαστού σε ασθενείς με μεταλλάξεις στο BRCA1 είναι πολύ συχνά πτωχά διαφοροποιημένοι και χωρίς ορμονικούς υποδοχείς. Οι όγκοι του μαστού σε ασθενείς με μεταλλάξεις στο BRCA2 παρουσιάζουν μεγαλύτερη ιστολογική ποικιλία με θετικούς και αρνητικούς υποδοχείς. Μεταλλάξεις αυτών των γονιδίων ευθύνονται για το 1/3 περίπου όλων των κληρονομούμενων καρκίνων με επικρατούντα χαρακτήρα σε νέες ηλικίες. Γενικά, αυτό σημαίνει ότι σε αρκετές περιπτώσεις με πιθανή κληρονομικότητα του ΚΜ, το υπεύθυνο γονίδιο στην οικογένεια δεν μπορεί να καθοριστεί. Φάνηκε να μην υπάρχουν μεγάλες διαφορές στην πρόγνωση στη σύγκριση των καρκίνων με BRCA1 και BRCA2 και των μη κληρονομικών. Μερικά άλλα πολύ σπάνια σύνδρομα που σχετίζονται με μεταλλάξεις γονιδίων σε ΚΜ αφορούν το γονίδιο TP53 (στο βραχύ σκέλος του χρωμοσώματος 17) για την ογκοκατασταλτική πρωτεΐνη p53 (Lacroix 2015), το PTEN (10q22-23) και το αντίστοιχο γονίδιο της p16 (OC 2000). Συγκεκριμένα, η μετάλλαξη του TP53 εμπλέκεται στο σύνδρομο (σ.) Li-Fraumeni (κληρονομική αυτοσωματική επικρατούσα διαταραχή) που περιλαμβάνει σαρκώματα των μαλακών ιστών και των οστών, λευχαιμία και κακοήθειες του εγκεφάλου και του φλοιού των επινεφριδίων. Το σύνδρομο SBLA (σάρκωμα [Sarcoma], καρκίνος του μαστού (Breast), καρκίνος του πνεύμονα (Lung), καρκίνος του φλοιού των επινεφριδίων (Adrenal) και άλλοι όγκοι), δεν εντοπίστηκε σε κανένα χρωμόσωμα (Lacroix 2015) αν και κάποιοι συγγραφείς το ταύτισαν με το σ. Li-Fraumeni (Evans 2015). Επίσης, η μετάλλαξη του PTEN

εμπλέκεται στο σ. Cowden που περιλαμβάνει αμαρτώματα (θηλώματα των χειλέων και των βλεννογόνων), καρκίνο της μήτρας κ.λπ. (Peshkin & Isaacs 2012). Ομόζυγη απώλεια της p53 βρίσκεται στο 70% των καρκίνων του κόλου και στο 30–50% των ΚΜ. Και άλλα γονίδια φάνηκε να σχετίζονται ισχυρά με τον κίνδυνο ΚΜ, τα NFκB1, NFκB1A, PTEN και STK11 (Slattery et al 2012) ενώ ο κίνδυνος μπορεί να είναι μικρότερος σε **μεταλλάξεις μέτριας διεισδρότητας (ΜΜΔ)** επιλεγμένων γονιδίων. Για παράδειγμα, η μετάλλαξη του γονιδίου CHEK2(I157T) συνεπάγεται σχετικό κίνδυνο ΚΜ <1,6. Ενδεικτικά, σε γυναίκα 55-59 ετών, η προηγούμενη ΜΜΔ συνεπάγεται κίνδυνο ΚΜ >2% μέσα στην επόμενη 5ετία (E5), συνολικό κίνδυνο μέχρι εκείνη την ηλικία <7% και συνολικό κίνδυνο >18% (Peshkin & Isaacs 2018). Γενικότερα, σε γυναίκες με τον προηγούμενο κίνδυνο ΚΜ μέσα στην E5 (σύμφωνα με το τροποποιημένο μοντέλο του Gail), θα μπορούσε να προταθεί προληπτική φαρμακευτική αγωγή. Πολλές γυναίκες υψηλού κινδύνου για ΚΜ επιλέγουν να μη μάθουν τη γενετική τους κατάσταση, ακόμα και μετά από τη σχετική συμβουλευτική. Μόνο το 60% περίπου των γυναικών που παρακολουθούνται σε ιατρεία υψηλού κινδύνου για καρκίνο του μαστού και της ωοθήκης επιλέγουν να ελεγχθούν. Ωστόσο, ενώ φάνηκε ότι >90% των γυναικών υψηλού κινδύνου θα επιθυμούσαν γενετικό έλεγχο πριν από τη συμβουλευτική, τελικά μόνο το 60% περίπου υποβάλλονται στον σχετικό έλεγχο. Οι αιτίες που συχνότερα επικαλούνται οι γυναίκες για την άρνηση υποβολής στον **γενετικό έλεγχο (ΓΕ)** είναι η έλλειψη ασφαλιστικής κάλυψης, ο φόβος πιθανών προβλημάτων με τις ασφαλιστικές εταιρείες, οι συναισθηματικές συνέπειες στις ίδιες και την οικογένειά τους και η ανησυχία σχετικά με την ακρίβεια του ΓΕ. Αντίθετα, η ανησυχία για πιθανή ύπαρξη γενετικού προβλήματος φαίνεται να παρακινεί στη χρήση του ΓΕ. Τα περισσότερα κέντρα απαιτούν την υπογραφή της σχετικής συγκατάθεσης από την ασθενή πριν από τον ΓΕ, που δείχνει ότι καταλαβαίνουν τους κινδύνους, τα οφέλη και τους περιορισμούς του ΓΕ. Αυτή η διαδικασία της γραπτής συγκατάθεσης γίνεται συνήθως μετά από τη γενετική συμβουλευτική που προηγείται του ΓΕ. Πρέπει, επίσης, να ξεκαθαριστεί η σημασία των θετικών και των αρνητικών αποτελεσμάτων. Σε θετικά αποτελέσματα, ενώ είναι φυσιολογικό για τους **φορείς μιας μετάλλαξης (ΦΜ)** να νιώσουν κάποια ανησυχία, άγχος και λύπη, οι περισσότερες μελέτες υποστηρίζουν ότι οι ΦΜ δεν έχουν απαραίτητα δυσμενείς ψυχολογικές συνέπειες μετά τα θετικά αποτελέσματα. Ωστόσο, πολλά άτομα αυτών των μελετών προέρχονταν από οικογένειες υψηλού

κινδύνου που, πριν από τον ΓΕ, ανέφεραν ότι ανέμεναν να είναι ΦΜ. Τα θετικά αποτελέσματα μπορεί να επιβεβαιώσαν αυτό που πίστευαν ότι ήταν αλήθεια εδώ και πολύ καιρό. Σε μερικές περιπτώσεις, η ανησυχία σχετικά με την πιθανότητα να είναι κάποιος ΦΜ μπορεί να μην είναι λιγότερο επιβαρυντική από την επιβεβαίωσή της. Ωστόσο, οι γυναίκες που έχουν λιγότερο σημαντικό οικογενειακό ιστορικό και δεν περιμένουν να πάρουν θετικά αποτελέσματα μπορεί να είναι πιο επιρρεπείς στις δυσμενείς ψυχολογικές συνέπειες του ΓΕ (Peshkin & Isaacs 2012). Σε αρνητικά αποτελέσματα, δεν είναι ασυνήθιστο το άτομο να αισθανθεί ένα αίσθημα “ενοχής” αφού άλλοι συγγενείς του είχαν δυσμενείς εκβάσεις. Ωστόσο, κάποιες μελέτες υποστηρίζουν την ύπαρξη ελαττωμένης ψυχολογικής καταπόνησης στα μέλη των υψηλού κινδύνου οικογενειών μετά από ένα αρνητικό αποτέλεσμα. Με δεδομένο ότι οι γνωστές μεταλλάξεις των BRCA ευθύνονται για λιγότερο από το 1/3 των κληρονομικών ΚΜ, οι γυναίκες που υποβάλλονται σε έλεγχο BRCA μπορεί να πάρουν μια απάντηση χωρίς συγκεκριμένη πληροφόρηση (π.χ. ένα αρνητικό αποτέλεσμα σε ένα προσβεβλημένο υψηλού κινδύνου άτομο που είναι το πρώτο που ελέγχεται από μια συγκεκριμένη οικογένεια). Φάνηκε ότι αν και οι γυναίκες που παίρνουν μη συμπερασματικά αποτελέσματα καθησυχάζονται κατά κάποιο τρόπο, εκείνες με προσωπικό ιστορικό καρκίνου και ένα σχετικά αυξημένο γενεαλογικό κίνδυνο μπορεί να βιώσουν αυξημένα επίπεδα άγχους και ανησυχίας. Τα άτομα που αρνούνται να υποβληθούν σε ΓΕ σε οικογένειες στις οποίες ανιχνεύτηκε μια μετάλλαξη πρέπει επίσης να παρακολουθούνται για δυσμενείς εκβάσεις, ιδιαίτερα αν παρουσιάζουν συμπτώματα ανησυχίας που σχετίζονται με τον καρκίνο. Η ανάπτυξη κατάθλιψης σε αυτές τις ασθενείς μπορεί να ελαχιστοποιηθεί με τη συμμετοχή τους σε γενετική εκπαίδευση και συμβουλευτική, ακόμα και αν τελικά αρνηθούν να υποβληθούν σε έλεγχο (Peshkin & Isaacs 2012).

- 5) **Συγγενείς με ΚΜ:** Ο κίνδυνος είναι 2-3 φορές μεγαλύτερος σε γυναίκες με συγγενείς πρώτου βαθμού που έχουν ΚΜ, σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό. Έτσι, αν η μητέρα ή η αδελφή της γυναίκας είχε ΚΜ, ο ΣΚ ΚΜ για την ίδια είναι 2,6. Αν η συγγενής ήταν νέα (<40 ετών) με αμφοτερόπλευρο ΚΜ ο κίνδυνος είναι πολύ μεγαλύτερος (40 φορές μεγαλύτερος κίνδυνος αν υπήρχε αμφοτερόπλευρος ΚΜ σε προεμμηνοπαυσιακή αδελφή). Υποστηρίχτηκε ότι αν η γυναίκα έχει μία **συγγενή πρώτου βαθμού (ΣΠΒ)** με ΚΜ, ο κίνδυνος ΚΜ είναι περίπου διπλάσιος (κατά μέσο όρο) και είναι τριπλάσιος αν έχει 2 συγγενείς με ΚΜ. Ο κίνδυνος ΚΜ επηρεάζεται και από την ηλικία κατά την οποία διαγνώστηκε με ΚΜ η ΣΠΒ. Έτσι, αν αυτή η

ηλικία ήταν <30 ετών, ο κίνδυνος ΚΜ τριπλασιάζεται ενώ είναι μόνο 1,5 αν η ΣΠΒ διαγνώστηκε μετά την ηλικία των 60 ετών. Ο «οικογενειακός» ΚΜ ευθύνεται για το 10% περίπου του συνόλου των ΚΜ (OC 2000, Chen 2016).

- 6) **Χώρα, φυλή:** Σημαντικός παράγοντας κινδύνου είναι το επίπεδο ανάπτυξης της υπό εξέταση χώρας, με το οποίο πορεύεται «παράλληλα». Έτσι, η συχνότητα του ΚΜ είναι μεγαλύτερη στις αναπτυγμένες χώρες της Βορείου Αμερικής και της Βορείου Ευρώπης, οι χώρες της Νοτίου Αμερικής και της Νοτίου Ευρώπης έχουν ενδιάμεση συχνότητα και τη μικρότερη συχνότητα έχουν οι υπό ανάπτυξη χώρες της Αφρικής και της Ασίας. Στις ΗΠΑ, ο ΚΜ εμφανίζεται συχνότερα στη λευκή φυλή. Ωστόσο, οι ΚΜ που εμφανίζονται στη **μαύρη φυλή (ΜΦ)** είναι πιο προχωρημένοι κατά τη διάγνωση και η θνησιμότητα του ΚΜ είναι μεγαλύτερη στη ΜΦ. Μεγάλο ποσοστό των προηγούμενων φυλετικών διαφορών αποδίδεται σε μη φυλετικούς παράγοντες, όπως είναι η ευκολία πρόσβασης στα συστήματα υγείας. Ωστόσο, μπορεί να συνεισφέρουν και γενετικοί και/ή βιολογικοί παράγοντες. Για παράδειγμα, οι ΚΜ που εμφανίζονται σε γυναίκες <40 ετών και είναι τριπλά αρνητικοί (triple-negative) παρουσιάζονται συχνότερα στις Αφρο-Αμερικανίδες συγκριτικά με τις λευκές.
- 7) **Ιστορικό ΚΜ:** Γυναίκες με ιστορικό καρκίνου στον ένα μαστό έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο να αναπτύξουν πρωτοπαθή καρκίνο και στον άλλο μαστό (10-20%). Επίσης, ο κίνδυνος (διηθητικού) ΚΜ είναι μεγαλύτερος σε γυναίκες με ιστορικό πορογενούς ή λοβιδιακού καρκίνωματος *in situ*.
- 8) **Ιστορικό υπερπλαστικών καταστάσεων του μαστού:** Οι υπερπλαστικές καταστάσεις του μαστού (proliferative breast disease), και κυρίως εκείνες με ατυπία των πόρων ή των λοβίων, αυξάνουν, την πιθανότητα για ΚΜ. Έτσι, γυναίκες με ιστορικό βιοψίας κατά την οποία ανιχνεύτηκε άτυπη υπερπλασία έχουν ΣΚ ΚΜ <4.
- 9) **Ιστορικό βιοψίας του μαστού:** Οι γυναίκες με ιστορικό βιοψίας καλοήθους ευρήματος έχουν ΣΚ ΚΜ 1,7.
- 10) **Μαστογραφική πυκνότητα:** Η αυξημένη **μαστογραφική πυκνότητα (ΜΠ)** είναι ένας κύριος ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για ΚΜ. Αυτό οφείλεται στο ότι η ΜΠ αντιστοιχεί στη σχετική ποσότητα αδενικού και συνδετικού ιστού (παρέγχυμα) σε σχέση με τον λιπώδη ιστό. Η ΜΠ που είναι $\geq 75\%$ (κατηγορία d) σχετίζεται με 4-5 φορές αύξηση του κινδύνου για ΚΜ συγκριτικά με γυναίκες παρόμοιας ηλικίας με μικρή αναλογία πυκνού ιστού (Wong et al 2011). Ο κίνδυνος αυτός ισοδυναμεί ουσιαστικά με τον κίνδυνο ΚΜ που συνεπάγεται η άτυπη υπερπλασία των πόρων του μαστού (βλέπε παρακάτω). Αναμενόμενο είναι ότι η προοδευτική ελάττωση ή

αύξηση της ΜΠ σχετίζεται με ελάττωση ή αύξηση του κινδύνου για ΚΜ αντίστοιχα. Έτσι, στη «θεωρητική» σύγκριση γυναικών με ΜΠ $\geq 75\%$ και εκείνων με ΜΠ=0, ο ΣΚ ΚΜ είναι <2 έως 6 για την πρώτη ομάδα. «Περιέργως», η αυξημένη ΜΠ δεν σχετίζεται ισχυρά με το επίπεδο των ενδογενών οιστρογόνων ούτε σχετίζεται με τον τύπο ΚΜ (με θετικούς ή αρνητικούς οιστρογονικούς υποδοχείς) ή με τη θνητότητα από ΚΜ. Τέλος, δεν είναι σαφές αν οι συστάσεις για screening θα πρέπει να διαφέρουν για τις γυναίκες με πυκνούς μαστούς αν δεν υπάρχουν άλλοι παράγοντες κινδύνου. Μέχρι πρόσφατα, η αυξημένη ΜΠ δεν περιλαμβανόταν στους παράγοντες κινδύνου για σύσταση μαγνητικών τομογραφιών screening. Ωστόσο, το μαστογραφικό screening είναι λιγότερο αποτελεσματικό στους πυκνούς μαστούς (Nazari et al 2018).

11) **Ακτινοβολία:** Ο κίνδυνος είναι σαφώς μεγαλύτερος σε γυναίκες που δέχθηκαν πυρηνική ακτινοβολία, όπως εκείνη στη Χιροσίμα και το Ναγκασάκι (OC 2000). Ο κίνδυνος είναι ελαφρά μεγαλύτερος σε γυναίκες που δέχθηκαν ιονίζουσα ακτινοβολία. Γενικά, οι γυναίκες που ακτινοβολήθηκαν σε παιδική ηλικία για όγκους ή άλλες καταστάσεις (διογκωμένος θύμος, αιμαγγείωμα) ή υποβλήθηκαν σε πολλές ακτινολογικές εξετάσεις, βρέθηκε ότι έχουν αυξημένο κίνδυνο για ΚΜ. Η θεραπεία για τη νόσο Hodgkin, ειδικά αν έγινε σε αρχόμενη εφηβεία, συνεπάγεται αύξηση του κινδύνου για ΚΜ ακόμα και >70 φορές σε σχέση με τον αντίστοιχο κίνδυνο υγιών ατόμων.

12) **Ιστορικό γονιμότητας και τεκνοποιίας:** Η υπογονιμότητα δεν είναι σίγουρο ότι σχετίζεται με αυξημένη πιθανότητα ΚΜ. Ωστόσο, οι άτοκες γυναίκες έχουν αυξημένη πιθανότητα για ΚΜ. Υποστηρίχτηκε ότι η πλήρης κυτταρική διαφοροποίηση, που συμβαίνει στον μαζικό αδένα κατά τη διάρκεια της κύησης και μετά από αυτή, προστατεύει τον μαστό από ΚΜ. Έτσι, ο κίνδυνος ΚΜ αυξάνεται όσο καθυστερεί αυτή η διαφοροποίηση. Συνεπώς, ο κίνδυνος ΚΜ σε μια άτοκη γυναίκα είναι παρόμοιος με τον κίνδυνο ΚΜ σε μια γυναίκα που είχε την πρώτη τελειόμηνη κύηση σε ηλικία >35 ετών. Επίσης, οι γυναίκες με μικρό αριθμό τοκετών βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο ΚΜ συγκριτικά με εκείνες με μεγαλύτερο αριθμό τοκετών. Έτσι, φάνηκε ότι οι γυναίκες με ΚΜ είχαν, κατά μέσο όρο, λιγότερους τοκετούς από εκείνες χωρίς ΚΜ (2,2 έναντι 2,6) (Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer 2002). Αν και θεωρήθηκε αμφιλεγόμενο αν η πολυτοκία προστατεύει από ΚΜ (Chen 2016), ο ΣΚ ΚΜ σε γυναίκες, που γέννησαν συνολικά ≥ 5 παιδιά είναι περίπου 0,7 συγκριτικά με εκείνες που δεν

γέννησαν ποτέ. Σε γενικές γραμμές, η δίδυμη κύηση δεν φάνηκε να επηρεάζει τον κίνδυνο για ΚΜ (Kim et al 2012). Ωστόσο, μεταξύ γυναικών που υποβλήθηκαν σε εξωσωματική γονιμοποίηση, παρατηρήθηκε ότι η πολλαπλή κύηση μετά από την εμφύτευση όλων των μεταφερθέντων εμβρύων σχετίζεται με υψηλότερα επίπεδα του αγγειακού ενδοθηλιακού παράγοντα ανάπτυξης (**vascular endothelial growth factor [VEGF]**) που εμπλέκεται στην ανάπτυξη του ΚΜ. Έτσι, υποστηρίχθηκε ότι η δυνητική ικανότητα μιας γυναίκας για την εμφύτευση όλων των μεταφερόμενων εμβρύων μπορεί να σχετίζεται με τον κίνδυνο ΚΜ (Krul et al 2015).

- 13) **Ιστορικό προεκλαμψίας:** Υποστηρίχθηκε ότι οι γυναίκες που έχουν γεννηθεί μετά από μια προεκλαμπτική κύηση έχουν μικρότερο κίνδυνο για ΚΜ (Qiu et al 2015).
- 14) **Ιστορικό σακχαρώδη διαβήτη της κύησης:** Από σχετική μεγάλη μελέτη, φάνηκε ότι ο σακχαρώδης διαβήτης της κύησης σχετίστηκε με μικρότερο κίνδυνο προεμμηνοπαυσιακού ΚΜ (Bejaimal et al 2016).
- 15) **Βάρος γέννησης:** Οι περισσότερες, αν και όχι όλες, οι μελέτες αναφέρουν θετική συσχέτιση μεταξύ του **βάρους γέννησης (ΒΓ)** και του κινδύνου ΚΜ (του νεογνού) κατά την ενήλικη ζωή, ιδιαίτερα του προεμμηνοπαυσιακού ΚΜ. Παρόμοια ευρήματα είχε σχετική μελέτη από την Ελλάδα (Bothou et al 2019, 2021). Το ΒΓ φαίνεται ότι αποτελεί ένα έμμεσο δείκτη της προγεννητικής ορμονικής έκθεσης. Ωστόσο, σε δίδυμες κύσεις, δεν βρέθηκε καμιά σχέση μεταξύ του ΒΓ ή του ΒΓ του άλλου εμβρύου (διαφορετικού φύλου) με τον κίνδυνο ΚΜ (Hajiebrahimi et al 2013). Ενδεχομένως, το τελευταίο εύρημα οφείλεται στο (αναμενόμενο) μικρό ΒΓ των διδύμων.
- 16) **Ιστορικό θηλασμού:** Οι γυναίκες που δεν έχουν ποτέ θηλάσει θεωρείται ότι έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο ΚΜ συγκριτικά με εκείνες που έχουν ιστορικό μακροχρόνιου θηλασμού (αλλά υπήρξαν και μελέτες που δεν έδειξαν προστατευτική δράση του θηλασμού). Γενικά, φάνηκε ελαττωμένος κίνδυνος **προεμμηνοπαυσιακού (ΠΕ) ΚΜ** σε γυναίκες που έχουν ιστορικό μακροχρόνιων θηλασμών. Ειδικότερα, από στοιχεία >60.000 γυναικών που είχαν γεννήσει και περιελάμβαναν >600 περιπτώσεις ΚΜ, φάνηκε ελαττωμένος κίνδυνος ΠΕ ΚΜ σε γυναίκες που θήλασαν και είχαν οικογενειακό ιστορικό ΚΜ. Παρόμοια ευρήματα, δηλαδή προστασία κυρίως από τον ΠΕ ΚΜ (και μικρότερη στον μετεμμηνοπαυσιακό ΚΜ) φάνηκε σε άλλη μελέτη (Zheng et al 2001). Επίσης, από συγκεντρωτικά στοιχεία >45 επιδημιολογικών μελετών από 30 χώρες, με >50.000 γυναίκες με διηθητικό ΚΜ και >95.000 γυναίκες χωρίς ΚΜ, βρέθηκε ότι για κάθε 12 μήνες θηλασμού, υπάρχει

>4% ελάττωση του ΣΚ για ΚΜ. Μάλιστα, το μέγεθος της ελάττωσης του ΣΚ για ΚΜ που σχετιζόταν με τον θηλασμό δεν διέφερε σημαντικά για τις γυναίκες των αναπτυγμένων και των αναπτυσσόμενων χωρών και δεν διέφερε σημαντικά ανάλογα με την ηλικία, την ηλικία γέννησης του πρώτου παιδιού, την εμμηνόπαυσιακή κατάσταση, την εθνική προέλευση και τον αριθμό των τοκετών που είχε η γυναίκα (Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer 2002, Chen 2016). Η προστατευτική επίδραση του θηλασμού για >12 μήνες φάνηκε και στις γυναίκες με μετάλλαξη των γονιδίων BRCA1 ή BRCA2 (Jernström et al 2004). Συνοψίζοντας σε ΣΚ τα παραπάνω ευρήματα, αυτός είναι 0,7 περίπου για τις γυναίκες που θήλασαν >16 μήνες σε σχέση με εκείνες που δεν θήλασαν ποτέ.

- 17) (Σχετικά) **αυξημένη κατανάλωση αλκοόλ**: Η κατανάλωση 2-5 ποτών ημερησίως έχει ΣΚ για ΚΜ 1,4 συγκριτικά με τη μηδενική κατανάλωση. Ωστόσο, πρέπει να βρεθεί η σχετική ισορροπία αφού η μικρή έως μέτρια κατανάλωση αποτελεί προστατευτικό παράγοντα στον καρδιαγγειακό κίνδυνο. Ενδεικτικά, η κατανάλωση 2 ποτών εβδομαδιαίως φαίνεται ασφαλής.
- 18) **Κάπνισμα**: Για το κάπνισμα δεν συμφωνούν όλες οι μελέτες. Ωστόσο, από πολλές μελέτες φαίνεται να υπάρχει ήπια αύξηση του κινδύνου (ακόμα και με το παθητικό κάπνισμα) ανεξάρτητα από τη χρήση ή όχι αλκοόλ. Ο κίνδυνος φάνηκε μεγαλύτερος σε έναρξη του καπνίσματος σε μικρή ηλικία, μεγάλη διάρκεια και/ή μεγαλύτερο συνολικό αριθμό πακέτων-χρόνων καπνίσματος.
- 19) **Λήψη ασπιρίνης**: Κάποια προστατευτική επίδραση έδειξε η λήψη ασπιρίνης (≥μια φορά/εβδομάδα για ≥6 μήνες με ΣΚ 0,8 περίπου).
- 20) **Ύψος**: Για άγνωστο λόγο, το αυξημένο ύψος σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο προεμμηνόπαυσιακού και μετεμμηνόπαυσιακού ΚΜ. Πράγματι, οι γυναίκες με ύψος >175 cm φάνηκε να έχουν 20% μεγαλύτερο κίνδυνο να αναπτύξουν ΚΜ συγκριτικά με εκείνες που είναι <160 cm. Σε γενικές γραμμές, υποστηρίχθηκε ότι οι αυξημένου ύψους άνθρωποι έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα για καρκίνο λόγω μεγαλύτερου συνολικού αριθμού κυττάρων που αυξάνει την πιθανότητα μετάλλαξης σε κάποια από αυτά.
- 21) **Παχυσαρκία**: Ο κίνδυνος ΚΜ φαίνεται μεγαλύτερος σε υπερσίτιση (όπως και του παχέος εντέρου) σε μεγαλύτερες ηλικίες. Στην εμμηνόπαυση κυρίως (λόγω ελαττωμένης σωματικής δραστηριότητας) η υπερθερμιδική διαίτα καταλήγει σε αύξηση βάρους, με μετατροπή της υπερθερμιδικής τροφής σε λιπώδη ιστό. Η υπερθερμιδική διαίτα οδηγεί έμμεσα σε αυξημένη αρωματοποίηση των ενδογενών

ανδρογόνων ορμονών στον λιπώδη ιστό. Γενικά, οι μείζονες παράγοντες διατροφής που σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο καρκίνου είναι η (μετεμμηνοπαυσιακή) παχυσαρκία (αυξημένη πρόσληψη θερμίδων από λίπη και υδατάνθρακες), χαμηλή πρόσληψη φρέσκων φρούτων, λαχανικών και ολικής άλεσης δημητριακών όπως και η μεγάλη κατανάλωση αλκοολούχων (σε υπερβολική κατανάλωση αλκοολούχων βρέθηκε γραμμική αύξηση του κινδύνου για ΚΜ-περισσότερα βλέπε παρακάτω). Γενικότερα, η παχυσαρκία αυξάνει, επίσης, τη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα. Ενδεχομένως, η αύξηση του κινδύνου για ΚΜ λόγω της παχυσαρκίας οφείλεται και στα αυξημένα επίπεδα ινσουλίνης. Σημειώνεται ότι ενώ ο σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ) δεν συγκαταλέγεται στους παράγοντες κινδύνου για ΚΜ, αρκετές προοπτικές μελέτες έδειξαν ότι ο αυξητικός παράγοντας-1 της ινσουλίνης (insulin growth factor-1) σχετίζεται με τον προ- και μετεμμηνοπαυσιακό ΚΜ. Επίσης, σύμφωνα με τη μελέτη WHI, σε γυναίκες χωρίς ΣΔ, τα αυξημένα επίπεδα ινσουλίνης σχετίζονται με αύξηση του κινδύνου για μετεμμηνοπαυσιακό ΚΜ. Ωστόσο, για άγνωστο λόγο, σε **προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (ΠΓ)**, η παχυσαρκία είναι προστατευτικός παράγοντας για ΚΜ. Πράγματι, φάνηκε ότι οι ΠΓ με δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) $\geq 31 \text{ kg/m}^2$ έχουν >45% μικρότερο κίνδυνο να παρουσιάσουν ΚΜ συγκριτικά με εκείνες με ΔΜΣ $< 21 \text{ kg/m}^2$ (van den Brandt et al 2000). Συμπερασματικά, η παχυσαρκία μετά την εμμηνόπαυση περιλαμβάνεται στους σημαντικότερους παράγοντες που έχουν συσχετιστεί με υψηλότερο κίνδυνο καρκίνου του μαστού τόσο από στοιχεία της Ευρώπης (Lahmann et al 2004) όσο και δεδομένα των ΗΠΑ (Morimoto et al 2002).

- 22) **Άσκηση:** Η άσκηση φαίνεται να προστατεύει από τον καρκίνο του μαστού. Αυτή η προστασία είναι πιθανό να γίνεται μέσω του ελέγχου του βάρους και ορμονικών επιδράσεων, όπως η μείωση των επιπέδων της ινσουλίνης (Ligibel 2008) και των οιστρογόνων στον ορό. Οι γυναίκες που ασκούνται έχουν ΣΚ ΚΜ περίπου 0,7 σε σχέση με εκείνες που δεν ασκούνται. Κατά την άσκηση, ο μεταβολισμός αυξάνεται (Hargreaves & Sprriet 2018), η καρδιαγγειακή λειτουργία επιταχύνεται (Hellsten & Nyberg 2015), και κάποιες παράμετροι του αίματος φαίνεται να επηρεάζονται (Gronesova et al 2018). Το ενδοκρινικό σύστημα φαίνεται να διαδραματίζει σημαντικό ρόλο σε αυτές τις αλλαγές. Θα ήταν λογικό, λοιπόν, να υποτεθεί ότι η άσκηση παίζει ρόλο σε μια εξαρτώμενη από τις ορμόνες κατάσταση, όπως ο καρκίνος του μαστού (ΚΜ). Πράγματι, η άσκηση περιλαμβάνεται στους παράγοντες που μπορούν να μειώσουν τον κίνδυνο για

KM (Alegre et al 2013, Chen 2020). Ωστόσο, η αιτιώδης σχέση στην οποία στηρίζεται η συσχέτιση μεταξύ άσκησης και μείωσης του κινδύνου καρκίνου είναι λιγότερο σαφής (Brawn et al 2012). Επίσης, τα αυξημένα επίπεδα των οιστρογόνων και η αυξημένη οστική πυκνότητα φαίνεται να αυξάνουν τον κίνδυνο KM (Chen 2020). Πράγματι, η άσκηση βρέθηκε να είναι αποτελεσματική στη βελτίωση των επιπέδων οιστραδιόλης και της μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης και η αποτελεσματικότητα της αναερόβιας άσκησης βρέθηκε να είναι πιο ισχυρή στην αύξηση των επιπέδων της οιστραδιόλης συγκριτικά με εκείνη της αερόβιας άσκησης (Razzak et al 2019). Επίσης, εκτός από τις προαναφερθείσες επιδράσεις, η άσκηση έχει πρωταρχικό προστατευτικό ρόλο και σε ορισμένους άλλους καρκίνους και προκαρκινικές καταστάσεις, όπως τον **καρκίνο του ενδομητρίου (ΚΕ)**, την **υπερπλασία του ενδομητρίου (ΥΕ)**, τον καρκίνο του παχέος εντέρου και τον καρκίνο του προστάτη (Booth et al 2012, Campos et al 2018, Linkof et al 2008, Pedersen & Saltin 2015) και φαίνεται επίσης να προστατεύει από πιθανή υποτροπή τους (Cormie et al 2017, Pedersen & Saltin 2015). Ειδικότερα, σε πειραματικές μελέτες, η άσκηση εξασφάλιζε προστασία από την ΥΕ και επηρέαζε τους βιολογικούς δείκτες του ΚΕ (Al Jarrah et al 2010), ένα ορμονοεξαρτώμενο καρκίνο, όπως είναι και ο ΚΜ. Επιπλέον, ένα ευρύ φάσμα μελετών περιέγραψε τις σχέσεις της θεραπείας του καρκίνου (όπως χειρουργική επέμβαση και επικουρική θεραπεία) και τις επιπλοκές (όπως λεμφοίδημα) με την άσκηση σε γυναίκες που αντιμετωπίστηκαν για ΚΜ (Wilson 2017, Nelson 2016, van Vulpen et al 2016). Τέλος, θεωρήθηκε ότι η άσκηση έχει προστατευτικές επιδράσεις έναντι άλλων ορμονικά εξαρτώμενων ασθενειών που χαρακτηρίζονται από φλεγμονώδεις διεργασίες, όπως η ενδομητρίωση, καθώς αυξάνει τις κυτοκίνες που έχουν αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες (Bonocher et al 2014), μια υπόθεση που επιβεβαιώθηκε σε πειραματικά δεδομένα (Montenegro et al 2019). Σημειώνεται ότι ακόμη και ο ηπιότερος τύπος άσκησης φαίνεται να είναι προστατευτικός για τον ΚΜ (Kraschnewski & Schmitz 2017). Δεδομένου ότι λίγες γυναίκες εφαρμόζουν ένα συστηματικό πρόγραμμα άσκησης στις καθημερινές τους δραστηριότητες, η τελευταία παρατήρηση, δηλ. ότι ακόμη και η ελαφρά άσκηση είναι αρκετή για την προστασία από τον ΚΜ, είναι πολύ ενθαρρυντική.

23) **Νυχτερινή εργασία:** Η νυχτερινή εργασία αυξάνει τον κίνδυνο ΚΜ. Αυτό, για παράδειγμα, διαπιστώθηκε μεταξύ των αεροσυνοδών που δούλευαν τη νύχτα και των νοσηλευτριών που έκαναν νυχτερινές βάρδιες (Hansen & Stevens 2012). Αυτή η σχέση μπορεί να οφείλεται στην έκθεση στο νυχτερινό φως, που συνεπάγεται την καταστολή της νυχτερινής παραγωγής μελατονίνης (MT) από την επίφυση. Πράγματι, φάνηκε ότι

χαμηλά επίπεδα του κυριότερου μεταβολίτη της ΜΤ σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο ΚΜ.

Συνοπτικά, μερικοί από τους παραπάνω παράγοντες απεικονίζονται στον Πίνακα 2.1. Οι παράγοντες αυτοί ενσωματώθηκαν σε ειδικό πρόγραμμα για τον υπολογισμό του κινδύνου για ΚΜ των γυναικών.

Πίνακας 2.1. Παράγοντες που επηρεάζουν τον κίνδυνο για ΚΜ.

Παράγοντας	Σχετικός κίνδυνος (ΣΚ) στη σύγκριση 2 ^{ης} & 3 ^{ης} στήλης		
	70-74	30-34	
1. Ηλικία (έτη)*	70-74	30-34	18
2. Μετάλλαξη γονιδίου BRCA	Ναι	Όχι	10
3. Μαστογραφική πυκνότητα	d	a	4
4. Ιστορικό βιοψίας άτυπης υπερπλασίας	Ναι	Όχι	4
5. Ηλικία πρώτης τελειόμηνης κύησης (έτη)	>30	<20	3
6. Ατοκία	Ναι	Όχι	3
7. Οστική πυκνότητα (% θέση)	>75	<25	3
8. Μητέρα ή αδελφή με καρκίνο μαστού	Ναι	Όχι	2,6
9. Ηλικία εμμηνόπαυσης (έτη)	>55	<45	2
10. Ιστορικό βιοψίας καλοήθους ευρήματος	Ναι	Όχι	1,7
11. Ηλικία πρώτης περιόδου (έτη)	<12	>14	1,5
12. Κατανάλωση αλκοόλ (ποτά ημερησίως)	2-5	0	1,4
13. Τρέχουσα ή πρόσφατη λήψη αντισυλληπτικών δισκίων	Ναι	Όχι	1,2
14. Τρέχουσα λήψη εμμηνοπαυσιακής ορμονικής θεραπείας	Ναι	Όχι	1,2
15. Ύψος (cm)	>175	<160	1,2
16. Λήψη ασπιρίνης (≥ 1 εβδομαδιαίως για ≥ 6 μήνες)	Ναι	Όχι	0,8
17. Αριθμός τοκετών	≥ 5	0	0,7
18. Μήνες θηλασμού	>16	0	0,7
19. Άσκηση	Ναι	Όχι	0,7
20. Προεμμηνοπαυσιακός δείκτης μάζας σώματος	>31	<21	0,5

* Ο ΣΚ (συγκριτικά με τα 30 έτη) υπολογίζεται σε 3,3, 5,4 & 8,1 για τις ηλικίες των 40., 50 & 60 ετών αντίστοιχα

2.3. ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ

Η διάγνωση του καρκίνου του μαστού (ΚΜ) στα αρχικά στάδια είναι πολύ σημαντική για την ευνοϊκότερη πορεία της νόσου. Για την αρχική διερεύνηση σε επίπεδο screening, την απεικονιστική «διάγνωση» και την παρακολούθηση θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν διάφορες τεχνικές απεικόνισης όπως: η μαστογραφία, η μαγνητική

τομογραφία [**Magnetic Resonance Imaging (MRI)**], το υπερηχογράφημα κ.ά. Πέρα από τη διάγνωση του ΚΜ, για την επιλογή ή τον αποκλεισμό θεραπευτικών επιλογών είναι σημαντικό να προσδιοριστεί η **αρχική έκταση της νόσου (ΑΕΝ)**. Φάνηκε ότι η έγκαιρη εκτίμηση της ΑΕΝ και η εφαρμογή της κατάλληλης θεραπείας θα μπορούσαν να μειώσουν τη θνητότητα από ΚΜ και να βελτιώσουν την ποιότητα ζωής των ασθενών.

ΜΗ ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ ΑΡΧΙΚΗΣ «ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ»

2.3.1. Αυτοεξέταση

Η **αυτοεξέταση των μαστών (ΑΕΜ)** θεωρήθηκε ως μια αποτελεσματική και οικονομικά συμφέρουσα μέθοδος πληθυσμιακού ελέγχου (Baig & Ali 2006) για την έγκαιρη ανίχνευση του καρκίνου του μαστού (ΚΜ). Ωστόσο, η ΑΕΜ έχει ευαισθησία μόνο 20–30% και υποστηρίζεται από πολύ λίγες τυχαιοποιημένες μελέτες. Έχει, επίσης, αποτύχει στο να δείξει κάποια οφέλη στα ποσοστά διάγνωσης, στο μέγεθος του όγκου και στους θανάτους από ΚΜ (Auninen et al 1996), αν και υπάρχουν πρόσφατα περιορισμένα στοιχεία που έδειξαν το αντίθετο (Thaineua et al 2020). Συνοψίζοντας τα περισσότερα σχετικά στοιχεία, η ΑΕΜ φάνηκε ότι δεν αυξάνει την επιβίωση.

Η Ομάδα Υπηρεσιών Πρόληψης των ΗΠΑ (U.S. Preventive Services Task Force-USPSTF) έφτασε στο συμπέρασμα ότι τα αποδεικτικά στοιχεία από μεγάλες τυχαιοποιημένες μελέτες οδηγούν κατά της εκμάθησης της ΑΕΜ (Gregory & Sawaya 2010). Αυτή η σύσταση δεν είναι ακόμα γνωστή σε μεγάλο ποσοστό των επαγγελματιών υγείας (Iatrakis et al 2012) και των ασθενών. Ανάλογη υπηρεσία του Καναδά (Canadian Task Force on Preventive Health Care) συστήνει να μη διδάσκεται η συστηματική ΑΕΜ· με δεδομένη τη μη **ύπαρξη αποδεικτικών στοιχείων (ΥΑΣ)** για την ελάττωση της θνησιμότητας αλλά, αντίθετα, την ΥΑΣ αυξημένων ποσοστών “βλάβης” (harm) που σχετίζονται με την ΑΕΜ. Σύμφωνα με πρόσφατη βιβλιογραφία (Elmore 2015), κατά της ΑΕΜ είναι και η σύσταση του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (μη “ακριβές”). Η παραπάνω βιβλιογραφία παραπέμπει στις συστάσεις του USPSTF και όχι σε εκείνες του ΠΟΥ. Κατά την αναζήτηση των συστάσεων του ΠΟΥ στο διαδίκτυο, υπάρχει η διατύπωση “There is no evidence on the effect of screening through breast self-examination”, δηλαδή “Δεν υπάρχουν αποδεικτικά στοιχεία για την επίδραση του screening δια μέσου της ΑΕΜ”. Έτσι, η ΑΕΜ συστήνεται από τον ΠΟΥ για την αύξηση της επίγνωσης (awareness) μεταξύ των γυναικών (που βρίσκονται σε κίνδυνο) και όχι ως μέθοδος screening. Σε κάθε

περίπτωση, οι παρακάτω συστάσεις δεν έχουν τη “βαρύτητα” που είχαν στο παρελθόν. Ωστόσο, σύγχρονες βιβλιογραφίες αναφέρονται ακόμα στην αξία της ΑΕΜ και υπήρξαν συστάσεις από την **Αμερικανική Εταιρεία του Καρκίνου (American Cancer Society [ACS])** και άλλες πηγές για την κατάλληλη τεχνική (Ciocca et al 2010), αν η ενημερωμένη γυναίκα αποφασίσει να την εφαρμόζει. Ωστόσο, η ACS δεν συστήνει πλέον τη μηνιαία ΑΕΜ αρχίζοντας από την ηλικία των 20 ετών. Η σύσταση είναι οι ασθενείς να ενημερώνονται για τα δυνητικά οφέλη, τους περιορισμούς, και τις δυσμενείς επιδράσεις (ψευδώς θετικά ευρήματα και αυξημένος αριθμός βιοψιών) που σχετίζονται με την ΑΕΜ (Giuliano & Hurvitz 2011). Στην ιστοσελίδα της ACS, ενώ υπάρχουν οδηγίες για τον τρόπο ΑΕΜ, αναφέρεται “Είναι αποδεκτό για τις γυναίκες να επιλέξουν να μη κάνουν ΑΕΜ ή να την κάνουν περιστασιακά” (<http://www.cancer.org/cancer/breastcancer/moreinformation/breastcancerearlydetection/breast-cancer-early-detection-ac-recs-bse> [πρόσβαση 2015]). Ωστόσο, από πολύ σύγχρονες πηγές διατυπώνεται ακόμα ότι η ΑΕΜ είναι από τις πρακτικές πρώτης γραμμής που σκοπεύουν στην έγκαιρη ανίχνευση του ΚΜ και την πρόληψη της θανατηφόρου έκβασής του (Balousha et al 2020).

Στην πράξη, διαπιστώνεται νέες γυναίκες να ανακαλύπτουν, με την ΑΕΜ, κακοήθεις όγκους του μαστού σε ηλικίες πολύ πριν από το μαστογραφικό screening ή παρά τα «αρνητικά» μαστογραφικά ευρήματα. Έτσι, στην παραπάνω ιστοσελίδα, και σε συνέχεια της πρότασης σε «», αναφέρεται: «Οι γυναίκες που επιλέγουν να μη κάνουν ΑΕΜ, θα πρέπει, και αυτές, να γνωρίζουν πως είναι η φυσιολογική εμφάνιση και υφή των μαστών τους και να αναφέρουν άμεσα στον γιατρό τους οποιοσδήποτε αλλαγές». Το National Comprehensive Cancer Network/NCCN (ΗΠΑ) συστήνει να υπάρχει «επίγνωση» (awareness) των γυναικών για τον μαστό. Το American College of Obstetricians and Gynecologists συστήνει, επίσης, την επίγνωση της γυναίκας για τον μαστό της «που θα μπορούσε να περιλαμβάνει την ΑΕΜ». Ωστόσο, οι ανασκευασμένες κατευθυντήριες οδηγίες του NCCN (2009) σταμάτησαν να συστήνουν οδηγίες για την ΑΕΜ σε οποιοδήποτε ειδικό επίσημο πρόγραμμα εκπαίδευσης (Ιατράκης 2017). Παρόμοια, στην Ευρωπαϊκή Ένωση, η Advisory Committee on Cancer Prevention δηλώνει ότι «δεν υπάρχουν πειστικά αποδεικτικά στοιχεία για την επίδραση του screening που βασίζεται στην ΑΕΜ...». Πράγματι, τα στοιχεία από μια μεγάλη τυχαίοποιημένη μελέτη (με >266.000 γυναίκες) για το screening με την ΑΕΜ έδειξαν ότι οι οδηγίες ΑΕΜ δεν είχαν καμιά επίδραση στην ελάττωση της θνητότητας από ΚΜ. Στη μελέτη, οι γυναίκες τυχαιοποιήθηκαν ώστε να λάβουν (ομάδα οδηγίων με <133.000 γυναίκες) ή να μη λάβουν οδηγίες (ομάδα ελέγχου με >133.000 γυναίκες) για την ΑΕΜ. Η συμμόρφωση ενισχύθηκε

με νέες ενημερωτικές συνεδρίες και υπενθυμίσεις. Μετά από 10-11 χρόνια παρακολούθησης, δεν υπήρχε διαφορά στα ποσοστά θανάτου από ΚΜ ανάμεσα στις δύο ομάδες (135 θάνατοι από ΚΜ στην ομάδα οδηγίων και 131 από ΚΜ στην ομάδα ελέγχου). Επίσης, ο αριθμός των καλοήθων βλαβών του μαστού που διαπιστώθηκαν στην ομάδα οδηγίων ήταν μεγαλύτερος από εκείνον που διαπιστώθηκε στην ομάδα ελέγχου (Thomas et al 2002).

Σχετική ανασκόπηση για το screening του ΚΜ δεν κάνει αναφορά στην προηγούμενη μελέτη (Elmore 2015). Με δεδομένο ότι πολλές γυναίκες (>50%) δηλώνουν ότι δεν γνωρίζουν πως να κάνουν την ΑΕΜ, υποστηρίχτηκε ότι είναι ιδιαίτερα σημαντικός ο ρόλος της μαιάς και της νοσηλεύτριας στην εκπαίδευση των γυναικών ώστε να αυξηθούν οι ικανότητές τους στην ΑΕΜ (Yavan et al 2010). Η ΑΕΜ πρέπει να γίνεται 7-10 ημέρες μετά την έναρξη της εμμηνορρυσίας (McKinley Health Center 2004), όταν ο μαστός βρίσκεται σε κατάσταση «ηρεμίας» από πλευράς ορμονικής διέγερσης. Πριν από την εμμηνορρυσία, ο μαστός είναι διογκωμένος, λόγω ορμονικής διέγερσης, και αυτό μπορεί να αποκρύψει σημαντικές βλάβες. Λεπτομερέστερα, η προγεστερονική φάση του κύκλου δεν θεωρείται «καλή» για την ΑΕΜ (και την κλινική εξέταση του μαστού) για τους παρακάτω λόγους. Η δράση της προγεστερόνης, όπως εκφράζεται στα επιθηλιακά κύτταρα, ασκείται διαμέσου κυτταροπλασματικών υποδοχέων της σε επίπεδο πυρήνα. Όπως και η οιστραδιόλη, έτσι και η προγεστερόνη επιδρά επίσης στα κύτταρα του στρώματος του μαζικού αδένα. Σε «πλήρη» αντίθεση με αυτό που συμβαίνει στο ενδομήτριο, η δράση της προγεστερόνης στον μαστό είναι συνεργική με τα οιστρογόνα, και επομένως πολλαπλασιαστική (με επαγωγή της έκφρασης πολλαπλασιαστικών ογκογονιδίων). Όταν η προγεστερόνη χορηγήθηκε σε καλλιέργειες ανθρώπινων κυττάρων φάνηκε αύξηση του ρυθμού του κυτταρικού πολλαπλασιασμού. Επίσης (όπως περίπου και με τα οιστρογόνα), η προγεστερόνη φάνηκε να ευνοεί την αύξηση αυξητικών παραγόντων και των υποδοχέων τους. Η μεγάλη σημασία της προγεστερόνης στην ανάπτυξη του μαζικού αδένα φάνηκε σε μοντέλα knockout επίμυων όπου η έλλειψη της δράσης της οδήγησε στην ελλιπή ανάπτυξη τόσο των αδενοκυψελών όσο και των εκφορητικών πόρων του αδένα (Αναπλιώτου 2004). Είναι χαρακτηριστικό ότι, κάτω από την επίδραση της Π, επαυξάνεται η δραστηριότητα της φάσης S του κυτταρικού κύκλου (κατά την οποία γίνεται ο διπλασιασμός του γενετικού υλικού). Η προγεστερόνη μειώνει επίσης την έκφραση του ογκοκατασταλτικού γονιδίου p53 (που δρα κατασταλτικά στον κυτταρικό πολλαπλασιασμό). Ως τελικό αποτέλεσμα, τουλάχιστον κάποιων από τις προηγούμενες επιδράσεις, η προγεστερόνη φάνηκε να ευνοεί τη μιτωτική διαίρεση των κυττάρων. Στην

κύηση επίσης, ο μαστός εμφανίζει χαρακτηριστικές μεταβολές λόγω ορμονικής διέγερσης, όπως διόγκωση και σκούρα χροιά της θηλής και της άλω (Arulkumaran & Morgan 2004). Στην εμμηνόπαυση, κατά την οποία δεν υπάρχουν κυκλικές ορμονικές αλλαγές που να επηρεάζουν τον μαστό, μπορεί να επιλεγεί από τη γυναίκα μια καθορισμένη ημέρα του μήνα, που νομίζει ότι τη βολεύει (π.χ. κάθε πρώτη ημέρα του μήνα, κάθε τελευταία ημέρα του μήνα κ.λπ.). Η ΑΕΜ περιλαμβάνει την επισκόπηση του Μ, που περιγράφεται παρακάτω στην κλινική εξέταση, και την ψηλάφηση. Ένας συνηθισμένος τρόπος ψηλάφησης του μαστού κατά την ΑΕΜ (που συστήνεται από τους γιατρούς και τις μαίες) είναι ο εξής: Η γυναίκα ξαπλώνει ανάσκελα βάζοντας το χέρι (από την πλευρά του μαστού που πρόκειται να εξετάσει) πίσω από το κεφάλι. Με τις ράγες των δακτύλων του άλλου χεριού ψηλαφά τον μαστό με αυτοσυγκέντρωση και συστηματικό τρόπο ώστε να μην αφήσει κάποια περιοχή του μαστού αψηλάφητη. Η γυναίκα μπορεί να επιλέξει τον συστηματικό τρόπο που τη βολεύει, π.χ. με προοδευτικά μεγαλύτερους κύκλους ξεκινώντας από τη θηλή, με προοδευτικά μικρότερους κύκλους ξεκινώντας από την περιφέρεια, κατά τεταρτημόριο, κατά κάθετες “λωρίδες” κ.λπ. Κατά κανόνα, στις πρώτες ψηλαφήσεις (έξι μήνες έως ένα έτος), η γυναίκα απλά μαθαίνει τον μαστό της και η ψηλάφηση διαφόρων διάσπαρτων μορφωμάτων δεν πρέπει (συνήθως) να την ανησυχούν. Αν η γυναίκα νομίζει ότι μπορεί να θυμάται τον μαστό της κάθε μήνα και καλύτερα, αυτό είναι αρκετό αλλιώς θα μπορούσε να ζωγραφίσει τα διάφορα μορφώματα που ψηλαφά για να τα ξαναελέγξει τον επόμενο μήνα. Αφού η γυναίκα μετά από μερικούς μήνες μάθει πλήρως τον μαστό της, είναι ικανή να αντιληφθεί αμέσως ένα νέο ογκίδιο ή την αλλαγή του μεγέθους ενός άλλου και γίνεται ο καλύτερος εξεταστής για τους μαστούς της. Μάλιστα, σε περίπτωση που η γυναίκα ανιχνεύσει κάτι που ο γιατρός δεν μπορεί να το ψηλαφήσει, είναι σε θέση να τον «κατευθύνει». Κατά την ΑΕΜ, η γυναίκα μπορεί να διαπιστώσει αυτόματη έκκριση από τη θηλή ή έκκριση μετά από ελαφρά πίεση, που φυσικά πρέπει να διερευνηθεί. Αν το έκκριμα είναι αιματηρό ή οροαιματηρό, ακόμα και με αρνητική μαστογραφία, χρειάζεται περαιτέρω διερεύνηση. Επειδή αρκετές γυναίκες δεν κάνουν ΑΕΜ επειδή φοβούνται «μη βρουν κάτι» πρέπει να της καθησυχάσουμε λέγοντάς τους ότι μόνο στο 10% των γυναικών που πάνε στον γιατρό για συμπτώματα ή κάποιο εύρημα στον μαστό θα διαπιστωθεί τελικά ότι έχουν ΚΜ, ενώ στο 90% θα διαπιστωθούν καλοήθειες καταστάσεις διαφόρων ειδών. Ορισμένες επεμβάσεις στον μαστό, ενδεχομένως, να επηρεάσουν, στη συνέχεια, τόσο τα χαρακτηριστικά της αυτοεξέτασης όσο και τις πρακτικές της άσκησης (Brown et al 2008).

2.3.2. Εξέταση από τον γιατρό ή τη μαία (κλινική εξέταση)

Η κλινική εξέταση των μαστών (ΚΕΜ), όπως και η αυτοεξέταση, πρέπει να γίνεται 7-10 ημέρες μετά την έναρξη της εμμηνορρυσίας (American Cancer Society 2006) όταν ο μαστός βρίσκεται σε κατάσταση «ηρεμίας» από πλευράς ορμονικής διέγερσης και υποστηρίχτηκε ότι πρέπει να αποτελεί ένα συνηθισμένο τμήμα της γυναικολογικής εξέτασης (Alvarez & Jacobs 2011). Ωστόσο, η USPSTF βρήκε ανεπαρκή αποδεικτικά στοιχεία ώστε να μπορεί να συστήσει υπέρ ή κατά της κλινικής εξέτασης του μαστού (Gregory & Sawaya 2010). Ανάλογη υπηρεσία του Καναδά (Canadian Task Force on Preventive Health Care) τάσσεται κατά της ΚΕΜ. Σύμφωνα με πρόσφατη ανασκόπηση (Elmore 2015), και ο ΠΟΥ δεν συστήνει την ΚΕΜ (μη “ακριβές”). Κατά την αναζήτηση των συστάσεων του ΠΟΥ στο διαδίκτυο, υπάρχει η διατύπωση “Γίνεται έρευνα για την αξιολόγηση της ΚΕΜ ως μια χαμηλού κόστους προσέγγιση στον ΚΜ που θα μπορούσε να εφαρμοστεί σε λιγότερο πλούσιες χώρες. Πρόδρομα ενθαρρυντικά στοιχεία* δείχνουν ότι η κατά ηλικία συχνότητα για τον ΚΜ προχωρημένου σταδίου είναι χαμηλότερη στην ομάδα που εξετάστηκε συγκριτικά με εκείνη που δεν εξετάστηκε” (μελέτη >115.500 γυναικών (με >55.500 γυναίκες που υποβλήθηκαν σε ΚΕΜ ανά τριετία και >59.500 γυναικών ως ομάδες ελέγχου). Από την ανάγνωση του συγκεντρωτικού πίνακα αποτελεσμάτων της παραπάνω μεγάλης μελέτης (Sankaranarayanan* et al 2011), διαπιστώνεται και κάποια επίδραση της ΚΕΜ στην (έγκαιρη) ανίχνευση του ΚΜ σε μικρό όγκο (≤ 2 cm) ή αρχόμενο στάδιο. Στην προηγούμενη πρόσφατη ανασκόπηση (Elmore 2015), για το screening του ΚΜ, δεν γίνεται αναφορά στη μελέτη των Sankaranarayanan et al (βλέπε παραπάνω). Οι περισσότερες γυναίκες της αναπαραγωγικής ηλικίας, έχουν κάποια οζώδη εμφάνιση του μαστού και κυκλικό πόνο πριν την εμμηνορρυσία που δυσκολεύει την εξέταση. Ωστόσο, δεν πρέπει να «χάνεται» η ευκαιρία της ΚΕΜ αν η γυναίκα προσήλθε σε άλλη ημέρα του κύκλου. Υποστηρίχτηκε ότι η χρησιμότητα της ΚΕΜ από την/τον επαγγελματία υγείας προκύπτει από το ότι με την κλινική εξέταση είναι δυνατόν να ανιχνευτεί ΚΜ που δεν εντοπίστηκε στη μαστογραφία (Feigin et al 2006). Ωστόσο, φάνηκε ότι η ΚΕΜ, ως μέθοδος screening, στερείται επαρκούς ευαισθησίας στην έγκαιρη ανίχνευση των θανατηφόρων καρκίνων του μαστού (Fenton et al 2005). Σε μεγαλύτερες ηλικίες, η ΚΕΜ πρέπει να εκτιμάται σε συνδυασμό με τη μαστογραφία (που πρέπει να προηγείται) και, ενδεχομένως, με την ΑΕΜ. Έτσι, υποστηρίχτηκε ότι η ΚΕΜ από μόνη της, ακόμα και στα χέρια ενός έμπειρου κλινικού, δεν είναι αξιόπιστη μέθοδος για τη διάγνωση της ψηλαφητής βλάβης του Μ, άσχετα αν αυτή είναι καλοήθης ή κακοήθης, αλλά μπορεί να χρησιμοποιηθεί σαν ένα απλό και πρωτογενές εργαλείο κυρίως

για τις κυστικές βλάβες (Ratanachaikanont 2005). Κατά την ΚΕΜ, η γυναίκα είναι αρχικά καθιστή με τα χέρια στη μέση και στη συνέχεια με τα χέρια ανυψωμένα πάνω από το κεφάλι της (Oats & Abraham 2005). Η ΚΕΜ περιλαμβάνει τα εξής βήματα (Ιατράκης 2013):

2.3.2.1. Επισκόπηση

Αυτή πρέπει να γίνεται με επαρκή φωτισμό. Έτσι θα ελεγχθούν πιθανές ανωμαλίες του δέρματος των μαστών. Μερικές χαρακτηριστικές ανωμαλίες είναι: **α)** Η εισολκή της θηλής ή άλλης περιοχής του μαστού που μπορεί να σημαίνει ανάπτυξη κακοήθειας πίσω από την εισολκή. Σε περίπτωση εισολκής του δέρματος πρέπει πάντα να υποψιαζόμαστε ΚΜ ακόμα και αν δεν υπάρχει ψηλαφητός όγκος. Ωστόσο, η εισολκή της θηλής μπορεί να οφείλεται και σε περιπορική (πλασματοκυτταρική) μαστίτιδα (πορεκτασία) ή συγγενή ανωμαλία. **β)** Η αυτόματη ή προκλητή έκκριση της θηλής που μπορεί να σημαίνει κακοήθεια μέσα σε πόρο. **γ)** Η ερυθρότητα του δέρματος που μπορεί να σημαίνει φλεγμονώδη ΚΜ. Φυσικά, η ερυθρότητα μπορεί να οφείλεται σε μαστίτιδα ή απόστημα, που μπορεί να παρατηρηθούν στη λοχεία (Froman et al 2011). **δ)** Ο φλοιός πορτοκαλιού (peau d'orange) που μπορεί να σημαίνει προχωρημένο (ή φλεγμονώδη) ΚΜ (Halder et al 2001). **ε)** Διάταση των υποδόριων φλεβών (σπάνια) που μπορεί να παρατηρηθεί σε προχωρημένο ΚΜ (αλλά και σε εγκυμοσύνη).

2.3.2.2. Ψηλάφηση

Η ψηλάφηση πρέπει να γίνεται από εξεταστή που είναι γνώστης των παθολογικών αλλά και των φυσιολογικών ευρημάτων της περιοχής του Μ. Για παράδειγμα, πολλές γυναίκες πίσω από τη θηλή και την άλω παρουσιάζουν ένα μαλακό διάστημα, που συνέχεται με αδενικό ιστό πίσω από την περιφέρεια της άλω. Αυτό είναι φυσιολογικό εύρημα. Αν η γυναίκα προσήλθε με συγκεκριμένο εύρημα, η ψηλάφηση αρχίζει συνήθως από τον μαστό «χωρίς το εύρημα» και ο μαστός εξετάζεται προσεκτικά με αυτοσυγκέντρωση του εξετάζοντα και με συστηματικό τρόπο ώστε να ψηλαφηθεί ολόκληρος. Αν ψηλαφηθεί κάποια ανωμαλία, αυτή πρέπει να αξιολογηθεί ως προς την υφή και το μέγεθός της. Η ασθενής πρέπει να εξετάζεται σε καθιστή και κατακεκλιμένη θέση (Gil 2005). Η καθιστή θέση της γυναίκας εξασφαλίζει την επιπέδωση του άνω μισού των μαστών και κάνει εύκολη την εξέταση αυτής της περιοχής. Σε περίπτωση που η γυναίκα παραπονείται για

διάχυτη μασταλγία (μαστοδυνία) αυτή μπορεί συχνά να αναπαραχθεί με την πίεση του μαστού μεταξύ των παλαμών του εξεταστή, που τοποθετούνται παράλληλα πάνω και κάτω από τον Μ. Ζητάμε από τη γυναίκα να αφήσει τελείως ελεύθερο το άνω άκρο από την πλευρά που πρόκειται να εξετάσουμε τη μασχάλη. Η χαλαρότητα του βραχίονα εξασφαλίζει τη χαλάρωση των θωρακικών μυών. Γίνεται προσεκτική ψηλάφηση της μασχάλης. Τα δάκτυλα του εξεταστή τοποθετούνται στην κορυφή της μασχάλης και η ψηλάφηση γίνεται από πάνω προς τα κάτω στο θωρακικό τοίχωμα. Ο ίδιος τρόπος εξέτασης επαναλαμβάνεται από την άλλη πλευρά.

Οι σκαληνοί λεμφαδένες βρίσκονται πίσω από το έσω τριτημόριο της κλείδας και η προσπάθεια ψηλάφησης τους πρέπει να γίνεται με τις άκρες των δακτύλων σε αυτή την περιοχή. Σε προχωρημένο ΚΜ, ο έλεγχος της μασχάλης και της υπερκλείδιας χώρας θα αποκαλύψει την ύπαρξη διογκωμένων λεμφαδένων σε αυτές τις περιοχές. Στη συνέχεια, ζητάμε από τη γυναίκα να ξαπλώσει και να βάλει τα χέρια πίσω από το κεφάλι. Με τον τρόπο αυτό επιτεδώνεται ολόκληρος ο μαστός και γίνεται ευκολότερη η ψηλάφηση.

Υποστηρίχτηκε ότι η σημασία της ψηλάφησης είναι τέτοια που σε γυναίκα με ψηλαφητή μάζα, ενώ η μαστογραφία είναι φυσιολογική, πρέπει να γίνει περαιτέρω διερεύνηση με αναρροφητική ή αφαιρετική βιοψία. Χρήσιμα κλινικά σημεία που πρέπει να έχουμε υπόψη μας κατά την κλινική εξέταση του μαστού φαίνονται στον Πίνακα 2.2 (Ιατράκης 2021). Για εκπαιδευτικούς λόγους, υπάρχουν ειδικά προπλάσματα μαστού για εκμάθηση της αυτοεξέτασης του μαστού (π.χ. Breast Self-Examination Simulator [Nasco]) με ενδεικτικές τιμές <500 USD. Επίσης, υπάρχουν ειδικά ομοιώματα μαστού για εκμάθηση καταστάσεων όπως είναι η χρόνια μαστίτιδα, οι καλοήθεις όγκοι, οι κακοήθεις όγκοι, η δερματική εμφάνιση «φλοιού πορτοκαλιού», το γιγάντιο σάρκωμα κ.λπ. Στα ίδια ομοιώματα, μπορεί να γίνει κατανοητό το λεμφικό σύστημα παροχέτευσης και η κίνηση του μαζικού αδένου πάνω στην επιφάνεια του μείζονα θωρακικού μυός (π.χ. Advanced Patient Care Breast Palpatation Trainer [Nasco]) με ενδεικτικές τιμές <300 USD.

Πίνακας 2.2. Κλινικά σημεία εκτίμησης ευρήματος στην περιοχή του μαστού.

	Συνήθως ύποπτο για κακοήθεια	Συνήθως μη ύποπτο για κακοήθεια
Όζος	Μονήρης ή πολλαπλοί χωρίς σαφή όρια	Μονήρης κινητός με σαφή όρια
Εισολκή δέρματος	Μονόπλευρη	Αμφοτερόπλευρη
Καθήλωση θωρακικού τοιχώματος	Υπάρχει	Δεν υπάρχει
Αιματηρή έκκριση θηλής	Υπάρχει	Δεν υπάρχει
Φλεβική συμφόρηση	Μονόπλευρη	Αμφοτερόπλευρη-Συμμετρική
Ερυθρότητα	Υπάρχει	Δεν υπάρχει
Φλεγμονή-Θερμότητα	Υπάρχει	Δεν υπάρχει ή υπάρχει σε μαστίτιδα-αποστήματα μετά από γαλουχία
Υπερκλείδιοι-Μασχαλιαίοι Λεμφαδένες	Διογκωμένοι	Μη διογκωμένοι

2.3.3. Έκκριση από τη θηλή

Κατά την αυτοεξέταση του μαστού, η γυναίκα μπορεί να διαπιστώσει αυτόματη έκκριση από τη θηλή ή έκκριση μετά από ελαφρά πίεση, που φυσικά πρέπει να διερευνηθεί. Αν το έκκριμα είναι αιματηρό ή οροαιματηρό, ακόμα και με αρνητική μαστογραφία, χρειάζεται περαιτέρω διερεύνηση. Η αυτόματη ή προκλητή έκκριση της θηλής μπορεί να σημαίνει κακοήθεια μέσα σε πόρο. Τουλάχιστον σε 3 από τις 10 γυναίκες που προσέρχονται στον γιατρό για εξέταση του μαστού διαπιστώνεται έκκριμα από τους μαστούς, που συχνά αποτελεί και την αιτία προσέλευσής τους.

Το γαλακτώδες έκκριμα από τη θηλή του μαστού στη διάρκεια της κύησης και της λοχείας θεωρείται (και είναι σχεδόν πάντα) φυσιολογικό και βρίσκεται κάτω από ορμονικές επιδράσεις. Το ίδιο ισχύει μετά από μια αυτόματη ή τεχνητή διακοπή εγκυμοσύνης στο δεύτερο τρίμηνο της κύησης (Zervoudis, Iatrakis et al 2010). Πράγματι, υπάρχει επίδραση του ενδοκρινικού συστήματος τόσο στην ανάπτυξη του μαστικού αδένα όσο και στην παραγωγή γάλακτος. Συγκεκριμένα, στις προηγούμενες επιδράσεις, εμπλέκονται τρεις κατηγορίες ορμονών. Κάποιες ορμόνες μπορεί να ανήκουν σε περισσότερες από μια κατηγορίες.

Η πρώτη κατηγορία περιλαμβάνει τις “αναπαραγωγικές” ορμόνες. Εδώ περιλαμβάνονται τα οιστρογόνα, η προγεστερόνη, το πλακουντιακό γαλακτογόνο, η προλακτίνη και η ωκυτοκίνη που μεταβάλλονται στη διάρκεια της αναπαραγωγικής ζωής και επιδρούν άμεσα στον μαστικό αδένα για να προκαλέσουν αναπτυξιακές μεταβολές ή

παραγωγή και έκκριση γάλακτος. Η προλακτίνη είναι η ορμόνη “κλειδί” και φαίνεται να αποτελεί τη μόνη σημαντικότερη γαλακτοποιητική ορμόνη. Η σεροτονίνη, τα οπιοειδή, η ισταμίνη, η ουσία **P (νευροπεπτίδιο)**, και η αργινίνη-λευκίνη τροποποιούν την απελευθέρωση της προλακτίνης διαμέσου ενός αυτοκρινικού/παρακρινικού μηχανισμού. Το πλακουντιακό γαλακτογόνο παίζει σημαντικό ρόλο στην εξασφάλιση επιτυχούς “γαλουχίας” στη διάρκεια της κύησης και η ωκυτοκίνη είναι η ισχυρότερη “γαλακτοκινητική” ορμόνη. Τα οιστρογόνα και η προγεστερόνη μπορούν να επιδράσουν στο επίπεδο του υποθαλάμου και της αδενούποφυσης.

Η δεύτερη κατηγορία ορμονών, είναι οι “μεταβολικές” ορμόνες των οποίων κύριος ρόλος είναι η ρύθμιση των μεταβολικών αντιδράσεων μετά από πρόσληψη τροφής ή stress. Αυτές οι ορμόνες έχουν συχνά και απευθείας επιδράσεις στον μαζικό αδέν. Από αυτή την άποψη, σημαντικές ορμόνες είναι η αυξητική ορμόνη, τα κορτικοστεροειδή, η θυρεοειδική ορμόνη και η ινσουλίνη. Οι αυξητικοί παράγοντες παίζουν σημαντικό ρόλο στην εξασφάλιση επιτυχούς “γαλουχίας” στη διάρκεια της κύησης. Μια τρίτη κατηγορία ορμονών, θα μπορούσαν να ονομαστούν “μαστικές” ορμόνες. Εδώ περιλαμβάνονται η αυξητική ορμόνη, η προλακτίνη, η λεπτίνη και η πρωτεΐνη που συνδέεται με την παραθυρεοειδική ορμόνη (Parathyroid hormone-related protein [or PTHrP]), που έχει και ορμονικές επιδράσεις (Neville et al 2002). Στις υπόλοιπες περιπτώσεις, που δεν σχετίζονται με κύηση, το έκκριμα της θηλής αποτελεί παθολογικό εύρημα που μπορεί να σχετίζεται ή όχι με κακοήθεια.

Σε αμφοτερόπλευρο έκκριμα, που προέρχεται από πολλούς πόρους, η διάγνωση θα κατευθυνθεί από το ιστορικό και/ή τον εργαστηριακό έλεγχο. Το αμφοτερόπλευρο έκκριμα μπορεί να οφείλεται σε ενδοκρινολογική πάθηση, όπως είναι το αδένωμα της υπόφυσης, η δυσλειτουργία του θυρεοειδούς, ο σακχαρώδης διαβήτης, το σύνδρομο Chiari-Frommel κ.ά. Τα φάρμακα αποτελούν συνηθισμένη αιτία γαλακτόρροιας. Τα εμπλεκόμενα φάρμακα μπορεί να δρουν με «γαλακτοτροφικό» ερεθισμό ή αναστολή της ντοπαμίνης. Έτσι, το αμφοτερόπλευρο έκκριμα μπορεί να οφείλεται σε λήψη νευροληπτικών (π.χ. αλοπεριδίνη που χρησιμοποιείται σε οξείες και χρόνιες ψυχωσικές καταστάσεις), καρδιοτονωτικών, ηρεμιστικών (Hussain 1972) κ.λπ., οπότε είναι συνήθως γαλακτώδες και αρκετής ποσότητας. Σε κορίτσια κατά την εφηβεία, βρέθηκε, επίσης, σχέση της υπερπρολακτιναιμίας με τη λήψη εκλεκτικών αναστολέων της επαναπρόσληψης σεροτονίνης.

Η ετερόπλευρη έκκριση μπορεί να είναι συνέπεια καλοήθους ή κακοήθους ενδοαυλικού όγκου του μαστού, διάτασης γαλακτοφόρου πόρου που συνήθως σχετίζεται

με καλοήθη πάθηση και σπανιότερα με ΚΜ κ.λπ. Δεν πρέπει να μας διαφεύγει ότι το έκκριμα της θηλής μπορεί να είναι συνέπεια μηχανικού ερεθισμού της θηλής που προκαλείται από την ίδια τη γυναίκα. Ο μηχανικός ερεθισμός μπορεί να προέλθει από την επανειλημμένη ψηλάφηση της θηλής για να ελεγχθεί αν υπάρχει έκκριμα. Το ιστορικό θα βοηθήσει στη διάγνωση και μετά από διακοπή του μηχανικού ερεθισμού, η έκκριση θα σταματήσει (κατά πάσα πιθανότητα) μέσα σε λίγες εβδομάδες. Έκκριση της θηλής μπορεί να προέλθει και από τραυματισμό του θωρακικού τοιχώματος (Ιατράκης 2013).

2.3.4. Ορμονικές διακυμάνσεις που επηρεάζουν τις διαγνωστικές εξετάσεις του μαστού

Κατά την εφηβεία, ο μαστός βρίσκεται, κατά κύριο λόγο, κάτω από την επίδραση της οιστραδιόλης και της αυξητικής ορμόνης. Όταν η γυναίκα εισέλθει στην αναπαραγωγική ηλικία, στη διάρκεια του εμμηνορρυσιακού κύκλου, ο **μαζικός αδένας (ΜΑ)** βρίσκεται κάτω από την επίδραση κυρίως των ωοθηκικών στεροειδών (οιστρογόνων και προγεστερόνης). Στην παραγωγή των οιστρογόνων, εκτός από τις ωοθήκες (στην αναπαραγωγική ζωή της γυναίκας) συμμετέχει η περιφερική και ενδομαζική αρωματοποίηση (κυρίως μετεμμηνοπαυσιακά) των ανδρογόνων (τεστοστερόνη και C19 στεροειδή [Δ4 ανδροστενδιόνη από την ωοθήκη και τα επινεφρίδια, DHEA και DHEA-S από τα επινεφρίδια]). Η αρωματοποίηση επιτυγχάνεται με το ισχυρό ένζυμο αρωματάση (που ανήκει στην ομάδα του κυττοχρώματος P450) που βρίσκεται στο στρώμα και στα λιποκύτταρα του μαστού και των περιφερικών ιστών. Με δεδομένο ότι οι παχύσαρκες γυναίκες διαθέτουν μεγαλύτερη μάζα λιπώδους ιστού, η δραστηριότητα της αρωματάσης στις παχύσαρκες γυναίκες είναι πολλαπλάσια εκείνης των λεπτόσωμων γυναικών. Η ισχύς της αρωματάσης προκύπτει και από την επίδρασή της στην («θηλυκής κατεύθυνσης») ανάπτυξη του ΜΑ σε άρρενα πειραματόζωα.

Κάτω από την επίδραση των οιστρογόνων και της προγεστερόνης αλλά και πρόσθετων ερεθισμάτων (προλακτίνη και αυξητικοί παράγοντες που επάγονται από τα ωοθηκικά στεροειδή και ορισμένες κυτταροκίνες), η ανάπτυξη του ΜΑ διαρκεί αρκετά χρόνια (αν και η πλήρης διαμόρφωση του αδένα δεν ολοκληρώνεται, αν δεν επιτευχθεί [τελειόμηνη] εγκυμοσύνη). Η οιστραδιόλη είναι ο κύριος «πολλαπλασιαστικός» παράγοντας των επιθηλιακών κυττάρων των αδενοκυψελών και των εκφορητικών πόρων του Μ, τόσο σε φυσιολογικές συνθήκες όσο και κατά την ανάπτυξη του ΚΜ. Η οιστραδιόλη επιδρά επίσης στα κύτταρα του στρώματος (του ΜΑ). Ένας κύριος μηχανισμός δράσης της οιστραδιόλης

επιτυγχάνεται διαμέσου των οιστρογονικών υποδοχέων που υπάρχουν στον Μ. Επίσης, τα οιστρογόνα επάγουν στον ΜΑ την έκφραση των υποδοχέων άλλων ορμονικών μορίων, όπως της προγεστερόνης, της προλακτίνης και αυξητικών παραγόντων. Από την τελευταία δράση προκύπτει ότι το μόριο των οιστρογόνων προαπαιτείται για την επίδραση άλλων παραγόντων και επομένως για τη φυσιολογική ανάπτυξη του ΜΑ. Η «τεράστια» επίδραση των οιστρογόνων στον μαστό προκύπτει από το γεγονός ότι οι ενδομαζικές συγκεντρώσεις των οιστρογόνων είναι εικοσαπλάσιες εκείνων του περιφερικού αίματος. Σχετικά πρόσφατα, υποστηρίχθηκε ότι οι συγκεντρώσεις των οιστρογόνων και των προγεσταγόνων μέσα στον μαστό θα μπορούσαν να αντιπροσωπεύουν καλύτερα τον κίνδυνο ΚΜ συγκριτικά με τα επίπεδα της κυκλοφορίας (Gann et al 2006). Στα (σχετικά αδιαφοροποίητα) λοβίδια της πρώτης τάξης του μαστού παρατηρείται υπερέκφραση των ογκογονιδίων και των υποδοχέων της οιστραδιόλης και της προγεστερόνης τόσο στη γυναίκα που δεν έχει γεννήσει όσο και σε εκείνη που βρίσκεται μετά την εμμηνόπαυση. Αντίθετα στα (πιο διαφοροποιημένα) λοβίδια της δεύτερης και τρίτης τάξης, ο εντοπισμός των υποδοχέων είναι πτωχός. Έτσι, είναι περίπου αναμενόμενη η αρχική προέλευση του ΚΜ από τα λοβίδια της πρώτης τάξης.

Στη διάρκεια του αναπαραγωγικού κύκλου της γυναίκας, συμβαίνουν μεταβολές του ΜΑ, και παρατηρούνται (έστω και οριακές) μεταβολές του μεγέθους (και της ευαισθησίας) των μαστών που οφείλονται στις κυκλικές διακυμάνσεις των επιπέδων των ωοθηκικών στεροειδών. Μετά την εμμηνόπαυση, στις γυναίκες που βρίσκονται υπό αγωγή με ορμονική θεραπεία υποκατάστασης, μπορεί να παρατηρηθούν παρόμοιες μεταβολές. Γενικότερα, το επιθήλιο του μαστού μεταβάλλεται υπό την επίδραση εξωγενών οιστρογόνων με ή χωρίς την προσθήκη προγεσταγόνων. Έτσι, «ξενίζουν» τα ευρήματα αξιόπιστων μελετών με θεραπείες ορμονικής υποκατάστασης όπου δεν διαπιστώθηκε «δυσμενής» επίδραση (αύξηση των ποσοστών ΚΜ) των οιστρογόνων, όταν χορηγούνται χωρίς προγεσταγόνα, παρότι τα οιστρογόνα αποτελούν ισχυρό πολλαπλασιαστικό παράγοντα του μαστού.

Σημειώνεται ότι η εξωγενής ταυτόχρονη χορήγηση από το στόμα οιστρογόνων και προγεσταγόνων φάνηκε να αυξάνει ιδιαίτερα τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων του μαστού (Murkes et al 2011). Η πολλαπλασιαστική δραστηριότητα τη οιστραδιόλης στο επιθήλιο των εκφορητικών πόρων και των αδενοκυψελών στη διάρκεια της παραγωγικής (οιστρογονικής, θυλακικής) φάσης του κύκλου επαυξάνεται κατά την εκκριτική (προγεστερονική, ωχρινική) φάση με τη συνεργική δράση και της προγεστερόνης (Ιατράκης 2017). Πράγματι, παρατηρήθηκε αύξηση της επιφάνειας του επιθηλίου του

μαστού υπό την επίδραση της οιστραδιόλης και της προγεστερόνης, που εξηγεί την προεμμηνορρυσιακή διόγκωση του μαστού (που βρίσκεται στην εκκριτική φάση του κύκλου) (Ιατράκης & Αντωνίου 2012). Γενικότερα, ο υποθάλαμο-υποφυσιακό-γοναδικός άξονας είναι θεμελιώδης για τις επαρκείς βραχυπρόθεσμες και μακροπρόθεσμες αλληλεπιδράσεις στην άσκηση (Sokoloff et al 2016). Με το προηγούμενο σκεπτικό, ενδεχομένως, η άσκηση θα μπορούσε να επηρεάσει ακόμα και τις διαγνωστικές εξετάσεις του μαστού που εξαρτώνται από τις ορμονικές διακυμάνσεις.

2.3.5. Μαστογραφία

Η **μαστογραφία (ΜΓ)**, χαμηλής δόσης, πλεονεκτεί της κλινικής εξέτασης και άλλων απεικονιστικών μεθόδων (κυρίως του υπερηχογραφήματος) διότι μπορεί να κάνει διάγνωση ενός όγκου του μαστού πριν να γίνει αυτός ψηλαφητός. Υπάρχει μεγάλη ποικιλία στη φυσική κατασκευή του μαστού και διάφορες αναλογίες λίπους, συνδετικού ιστού, πορογενών και λοβιακών στοιχείων συμβάλλουν στις διαφορές της μαστογραφικής (μαστικής) πυκνότητας. Αντίθετα, η **μαστογραφική πυκνότητα (ΜΠ)** δεν σχετίζεται με το μέγεθος του μαστού (όπως πιστεύουν πολλοί). Γενικά, ο πυκνός μαστός δημιουργεί διαγνωστικά προβλήματα αφού συνεπάγεται ελαττωμένη ευαισθησία της ΜΓ. Επίσης, η αυξημένη ΜΠ είναι ένας μείζων ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για καρκίνο του μαστού (ΚΜ). Στους σημαντικούς «ορμονικής φύσης» παράγοντες που συντελούν στην αυξημένη πυκνότητα του μαστού είναι η νεαρή ηλικία (γενικότερα, η προεμμηνοπαυσιακή κατάσταση της γυναίκας) και η εξωγενής χορήγηση ορισμένων ορμονών, όπως τα οιστρογόνα. Στη νεαρή ηλικία, υπάρχει «πρωτογενώς» μεγαλύτερη αναλογία επιθηλιακών και στρωματικών στοιχείων που συντελούν στην αύξηση της ΜΠ. Λόγω των προηγούμενων παραγόντων, οι νεαρές γυναίκες με πυκνούς μαστούς που θα έπρεπε να κάνουν μια διαγνωστική ΜΓ, φαίνεται ότι πρέπει να παραπέμπονται για ψηφιακή ΜΓ, που έχει αυξημένη ευαισθησία στους πυκνούς μαστούς. Με την πάροδο της ηλικίας, ο αδενικός ιστός αντικαθίσταται από λιπώδη ιστό, και έτσι αυξάνεται η ικανότητα ανίχνευσης ενός όγκου στη ΜΓ (αλλά και κατά την κλινική εξέταση). Ωστόσο, η πυκνότητα του μαστού εξαρτάται και από γενετικούς παράγοντες και τον τόκο. Οι ορμονικές επιδράσεις στην πυκνότητα του μαστού φαίνονται χαρακτηριστικά κατά τη διάρκεια του εμμηνορρυσιακού κύκλου αφού οι γυναίκες της αναπαραγωγικής ηλικίας έχουν διαφορετική ΜΠ στη διάρκεια των διαφόρων φάσεων του εμμηνορρυσιακού κύκλου.

Η ΜΠ είναι αυξημένη στην ωχρινική (προγεστερονική) σε σχέση με την ωοθυλακική (παραγωγική) φάση του κύκλου. Αυτό σημαίνει ότι η μαστογραφική ευαισθησία μπορεί

να αυξηθεί με τη λήψη μαστογραφιών στη διάρκεια των δύο πρώτων εβδομάδων μετά την έναρξη της εμμηνορρυσίας, ιδιαίτερα σε γυναίκες που χρησιμοποιούσαν αντισυλληπτικά δισκία για κάποιο χρονικό διάστημα. Η χρήση ορμονικής θεραπείας (υποκατάστασης), συμπερασματικά, επιβραδύνει τις ηλικιακές μεταβολές από τον πυκνό μαστό στον λιπώδη μαστό και αυτή η επίδραση είναι εντονότερη στις γυναίκες που παίρνουν συνδυασμό οιστρογόνων και προγεσταγόνων συγκριτικά με εκείνες που παίρνουν μόνο οιστρογόνα. «Λογική» φαίνεται η βραχεία διακοπή της ορμονοθεραπείας (για ένα έως δύο μήνες) πριν από τη ΜΓ. Ωστόσο, αυτή η τακτική, δυστυχώς, δεν φάνηκε να επιδρά στο ποσοστό των γυναικών που θα χρειαστούν περαιτέρω διερεύνηση μετά τη ΜΓ και, έτσι, δεν συστήνεται.

Ο πυκνός μαστός φαίνεται ότι κάνει διπλή «ζημιά». Έτσι, η αυξημένη ΜΠ αυξάνει την πιθανότητα ΚΜ (το αυξημένο επιθηλιακό στοιχείο έχει αυξημένη πιθανότητα εξαλλαγής σε κάποιο σημείο του) και, παράλληλα, ελαττώνει την ευαισθησία της ΜΓ, κυρίως στην ανίχνευση μικρών βλαβών. Σε γυναίκες με πυκνό μαστό αυξάνεται η πιθανότητα διαπίστωσης ΚΜ παρά την αρνητική ΜΓ μέσα στο προηγούμενο έτος. Έτσι, προτάθηκε η δυναμική χρήση της μαγνητικής τομογραφίας (MRI) και τεχνικών υπερηχογραφικού «screening» σε γυναίκες με πυκνούς μαστούς (αλλά και γενικότερα σε υψηλού κινδύνου γυναίκες) για εγκαίριστη ανίχνευση του ΚΜ (Pinsky & Helvie 2010). Ωστόσο, ο ρόλος της MRI και του υπερηχογραφικού screening, ως πρόσθετων μεθόδων της ΜΓ, είναι ακόμα αβέβαιος στον γενικό πληθυσμό αν και υπάρχουν συστάσεις για τη χρήση της MRI σε συγκεκριμένες ομάδες. Για τον γενικό πληθυσμό, θα πρέπει να υπάρχουν αξιόπιστες τυχαιοποιημένες μελέτες που να διερευνούν την επίδραση αυτών των τακτικών στη θνησιμότητα ή το στάδιο κατά τη διάγνωση του ΚΜ στις γυναίκες με πυκνούς Μ. Ωστόσο, σε γυναίκες με πυκνούς μαστούς και (περαιτέρω) αυξημένο κίνδυνο για ΚΜ, η ΜΓ μαζί με υπερηχογράφημα φάνηκε να αυξάνουν το ποσοστό ανίχνευσης ΚΜ συγκριτικά με μόνη τη ΜΓ (Berg et al 2008). Παρακάτω γίνεται παράθεση των πλεονεκτημάτων της ΜΓ screening (με bold). Η ΜΓ μπορεί να βρει βλάβες διαμέτρου <6 mm ή χαρακτηριστικές συρρέουσες μικροαποτιτανώσεις, χωρίς ψηλαφητό όγκο (οι μικροαποτιτανώσεις μπορεί να συνυπάρχουν στη ΜΓ με όγκο υψηλής πυκνότητας, όπως είναι το καρκινωματώδες θήλωμα). Επομένως, όπως το τεστ Παπανικολάου, χρησιμοποιείται ως μέθοδος screening για την έγκαιρη ανίχνευση νεοπλασματικών καταστάσεων του τραχήλου της μήτρας, έτσι και η ΜΓ μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως μέθοδος screening (κυρίως σε γυναίκες άνω των 40 ετών) για την υποκλινική ανίχνευση του ΚΜ (δευτερογενής πρόληψη). Έτσι, η έγκαιρη ανίχνευση του ΚΜ οδηγεί σε ελαττωμένο αριθμό μαστεκτομών, καλύτερα κοσμητικά αποτελέσματα στις περιπτώσεις διατήρησης του μαστού (αν και δεν θα έπρεπε να παίζει

ρόλο!), αυξημένα ποσοστά βιοψίας του φρουρού του λεμφαδένα αντί για λεμφαδενικό καθαρισμό της μασχάλης και ελαττωμένη πιθανότητα για επικουρική χημειοθεραπεία. Σε μελέτες μεγάλων πληθυσμών, φάνηκε ότι η θνησιμότητα από ΚΜ μειώνεται κατά 30-45% εφόσον η ΜΓ γίνεται ανά τακτά χρονικά διαστήματα (π.χ. κάθε 2 έτη) σε γυναίκες >40 ετών (Tabar et al 1985, Duffy et al 2002, Tabar et al 2003, Swedish Organised Service Screening Evaluation Group 2006).

Κάποιοι συγγραφείς ανέφεραν μη σημαντική **ελάττωση της θνησιμότητας (ΕΘ)** από ΚΜ με την εκτέλεση ΜΓ screening σε γυναίκες >50 ετών (Jonsson et al 2001), όμως η σύσταση για ΜΓ screening (με μεσοδιαστήματα 2 ετών) μετά την ηλικία των 50 ετών είναι καθολική. Από μεταγενέστερα στοιχεία τυχαιοποιημένων μελετών, η ΕΘ υπολογίστηκε μεταξύ 15% και 30% (Becker et al 2008, Nelson et al 2009, Gøtzsche et al 2009) αλλά πιθανώς να ξεπερνά και το 35% (Heywang-Köbrunner et al 2011). Ωστόσο, στοιχεία από τον Καναδά και τη Σουηδία αμφισβήτησαν την ΕΘ (Autier et al 2012). Παρόμοιες αμφισβητήσεις δημοσιεύτηκαν και στον ημερήσιο τύπο και η ανάλυση των στοιχείων «κατακρίθηκε» από Έλληνες και ξένους ερευνητές (Ζερβούδης & Ιατράκης 2014, Korans 2021). Ένα πρόσθετο πλεονέκτημα του συστηματικού screening μεγάλων πληθυσμών είναι η συμβολή στη βελτιωμένη ποιότητα της διαγνωστικής αλυσίδας (Heywang-Köbrunner et al 2011), δηλαδή στα επόμενα βήματα της διάγνωσης (και αντιμετώπισης)· π.χ. να μη “ξεφύγει” ο όγκος κατά τη χειρουργική ή ιστολογική διερεύνηση.

Κατά τη ΜΓ screening, γίνονται δύο «λήψεις», μια «κεφαλουραία», με πίεση του μαστού από πάνω προς τα κάτω, και μια πλάγια, με πίεση του μαστού από τα πλάγια. Η πίεση και η ακινησία του μαστού εξασφαλίζουν καλύτερη απεικόνιση. Ωστόσο, κάποιες γυναίκες μπορεί να βρίσκουν δυσάρεστη αυτή την εμπειρία. Έτσι, προτάθηκε η εφαρμογή της πίεσης να ελέγχεται προοδευτικά από την ίδια τη γυναίκα. Σπάνια, κατά την εκτέλεση της ΜΓ, λόγω της ισχυρής πίεσης του Μ, μπορεί να διαπιστωθεί έκκριμα από τη θηλή που πρέπει να διερευνηθεί αναλόγως. Παρά το γεγονός ότι, από παλαιότερα στοιχεία του αναπτυγμένου κόσμου, ο κίνδυνος να αναπτύξει ΚΜ μια γυναίκα στη διάρκεια της ζωής της βρέθηκε 1 στις 11 (στο Ηνωμένο Βασίλειο μέχρι την ηλικία των 80 ετών-Breast Cancer Care 2004) έως 1 στις 8 (στις ΗΠΑ), ο ετήσιος κίνδυνος είναι πολύ μικρότερος και εξαιρετικά μικρός σε νέες γυναίκες. Αντιλαμβανόμαστε λοιπόν ότι πρέπει να γίνουν χιλιάδες ΜΓ για να διαγνώσουμε μερικές με “οριακή” βλάβη (πορογενές καρκίνωμα in situ [Ductal Carcinoma In Situ/DCIS]) ή (διηθητικό) ΚΜ χωρίς να υπάρχει κλινικό εύρημα (αλλά αυτή είναι και η αξία της ΜΓ).

Η “αύξηση” της συχνότητας του ΚΜ τα τελευταία χρόνια (με ελάττωση και της θνησιμότητας) οφείλεται κυρίως στην έγκαιρη διάγνωση της νόσου με τη ΜΓ. Οι γυναίκες πρέπει να πειστούν ότι ο κίνδυνος ΚΜ από την ακτινοβολία της ΜΓ είναι πολύ μικρός έως ανύπαρκτος με τα σύγχρονα μηχανήματα. Η ηλικία έναρξης και διακοπής των ΜΓ screening παρουσίασε αρκετά μεγάλη ποικιλία ανάμεσα στα διάφορα κράτη. Εκείνο που συστήθηκε σε ομάδες χαμηλού κινδύνου ήταν να γίνεται έναρξη των ΜΓ μετά την ηλικία των 40 ετών με μεσοδιαστήματα ενός έτους. Ωστόσο, μεταγενέστερα, από κάποιους οργανισμούς, αυτή η σύσταση έγινε για μετά την ηλικία των 50 ετών (ανά διαίτη). Στην Αυστραλία, παλαιότερα, προτάθηκε μια ΜΓ μεταξύ της ηλικίας των 40 και 45 ετών και στη συνέχεια ετήσιες ΜΓ μετά τα 50 (Oats & Abraham 2005). Στο Ηνωμένο Βασίλειο, οι ΜΓ screening (κάθε 3 χρόνια) συστήθηκε ν’ αρχίζουν στην ηλικία των 50 ετών· με έμφαση στην κλινική εξέταση μέχρι τότε. Ωστόσο, από μεταγενέστερα στοιχεία (και με δεδομένη την αυξημένη ευαισθησία της ψηφιακής ΜΓ για τον πυκνό μαστό των νεαρότερων ηλικιών) έγινε σταδιακή αναπροσαρμογή του κατώτερου ηλικιακού ορίου στα 47-49 και του ανώτερου στα 71-73 (<http://www.cancerscreening.nhs.uk/breastscreen/under-50.html/> πρόσβαση 20-06-13). Στη Σουηδία (με κάποιες τοπικές διαφορές), προτάθηκε οι ΜΓ screening ν’ αρχίζουν στην ηλικία των 40 ετών και να τελειώνουν στα 74.

Με δεδομένο ότι υπάρχει ταχύτερη ανάπτυξη του ΚΜ σε νεότερες γυναίκες, το πρόγραμμα screening της Σουηδίας καλούσε γυναίκες 45-54 ετών σε ΜΓ screening κάθε 18 μήνες (αντί κάθε 2 χρόνια που είναι σε μεγαλύτερες ηλικίες και σε άλλες χώρες). Είναι προφανές ότι λαμβάνεται υπόψη και το κόστος, αλλά και η ομάδα του πληθυσμού με το μέγιστο όφελος, και η εκτίμηση αυτή διαφέρει από χώρα σε χώρα. Συνοψίζοντας τα σημερινά Ευρωπαϊκά δεδομένα, στις περισσότερες χώρες της Ευρώπης, στην εκτέλεση των ΜΓ screening, έχει επικρατήσει το ηλικιακό φάσμα 50-69 ετών με μεσοδιάστημα 2 ετών με εξαίρεση το Ηνωμένο Βασίλειο και τη Μάλτα όπου το μεσοδιάστημα είναι 3 έτη (Council Recommendation 2017).

Ξεκινώντας από τις ΗΠΑ, φάνηκε αρχικά να επικράτησε και σε άλλα κράτη η τάση έναρξης των ΜΓ screening μετά το 40ό έτος. Ωστόσο, από τον Νοέμβριο του 2009 (Ketritz 2010) προτάθηκε η έναρξη των ΜΓ screening μετά το 50ό έτος (αν και αυτή η πρόταση συνάντησε έντονες αντιρρήσεις). Αυτές οι συστάσεις απετέλεσαν (“μονομερή”) επικαιροποίηση των οδηγιών του 2002 όσον αφορά το screening για τον ΚΜ (στον γενικό πληθυσμό) της Ομάδας Υπηρεσιών Πρόληψης των ΗΠΑ (U.S. Preventive Services Task Force-USPSTF). Στις ΗΠΑ, μέχρι τον Νοέμβριο του 2009, οι οδηγίες που είχαν εκδοθεί από την USPSTF, την **Αμερικανική Εταιρεία του Καρκίνου (American Cancer**

Society-ACS), το Εθνικό Δίκτυο για τον Καρκίνο (National Comprehensive Cancer Network-NCCN) και το Αμερικανικό Κολέγιο Ακτινολογίας (American College of Radiology-ACR) σύστηναν ετήσιες ΜΓ αρχίζοντας από την ηλικία των 40 ετών (Kettritz 2010).

Το 2009, η USPSTF συμπέρανε ότι το μέγιστο όφελος στη θνησιμότητα του ΚΜ με τις λιγότερες δυσμενείς επιδράσεις μπορεί να επιτευχθεί με την εκτέλεση ΜΓ κάθε δύο χρόνια, αρχίζοντας από την ηλικία των 50 ετών και συνεχίζοντας μέχρι την ηλικία των 74 ετών. Ωστόσο, το διετές μεσοδιάστημα φάνηκε να σχετίζεται με (μικρή) αύξηση των ΚΜ που εμφανίζονται ανάμεσα στις ΜΓ screening. Ένα μικρό πρόσθετο όφελος μπορεί να διαπιστωθεί αν το screening αρχίσει στην ηλικία των 40 ετών. Η USPSTF συμπέρανε ότι η απόφαση έναρξης του screening ανά διετία πριν από την ηλικία των 50 ετών πρέπει να εξατομικεύεται (Gregory & Sawaya 2010). Σε κάθε περίπτωση, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι ο ΚΜ στην αναπαραγωγική ηλικία αφορά το 15% περίπου του συνόλου των ΚΜ (Munkarah et al 2011).

Οι γυναίκες υψηλού κινδύνου για ΚΜ (π.χ. με μητέρα ή αδελφή που είχαν ΚΜ) σύμφωνα με τις οδηγίες της Αμερικανικής Εταιρείας του Καρκίνου (American Cancer Society-ACS) μπορεί να ωφεληθούν από ενωρίτερη έναρξη του screening, screening σε μικρότερα μεσοδιαστήματα και screening με πρόσθετες μεθόδους, όπως το υπερηχογράφημα και η MRI (Smith et al 2006). Η **ευαισθησία (EY)** και η **ειδικότητα (EI)** της ΜΓ από παλαιότερα στοιχεία καταγράφηκε >80% και >40% αντίστοιχα. Ωστόσο, σήμερα, τόσο η EY όσο και η EI καταγράφονται διαφορετικές σε σχέση με εκείνη των ΜΓ παλαιότερης τεχνολογίας. Συγκεκριμένα (ανάλογα και με τη μαστογραφική πυκνότητα [ΜΠ]), η EY της ΜΓ μπορεί να είναι <55% και ≥90% και η EI της είναι ≥95% (Chae et al 2013).

Η δυνατότητα ανίχνευσης μιας βλάβης με τη ΜΓ είναι καλύτερη μετά την εμμηνόπαυση όταν η ΜΠ είναι ελαττωμένη. Ωστόσο, μετά την εμμηνόπαυση, στις γυναίκες που βρίσκονται υπό αγωγή με ορμονική θεραπεία (υποκατάστασης), μπορεί να παρατηρηθεί αύξηση της ΜΠ λόγω επίδρασης στο επιθήλιο του Μ. Γενικότερα, το επιθήλιο του μαστού μεταβάλλεται υπό την επίδραση εξωγενών οιστρογόνων και κυρίως με την προσθήκη προγεσταγόνων. Σημειώνεται ότι η εξωγενής ταυτόχρονη χορήγηση από το στόμα οιστρογόνων και προγεσταγόνων φάνηκε να αυξάνει ιδιαίτερα τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων του μαστού (Murkes et al 2011). Υποστηρίχτηκε ότι η EY αυξάνει όταν η ΜΓ συνδυαστεί με την κλινική εξέταση (Oestreicher et al 2005) και ότι αυξάνει ακόμα περισσότερο αν προστεθεί και υπερηχογραφικός έλεγχος. Επίσης, ο συνδυασμός ΜΓ και

MRI έχει EY >90% και EI <80% (Fletcher 2011). Με δεδομένο, ότι η EY της MRI είναι καλύτερη από εκείνη της ΜΓ και η EI της MRI είναι χειρότερη από εκείνη της ΜΓ, αυτά τα ποσοστά είναι περίπου αναμενόμενα από τον συνδυασμό των δύο μεθόδων.

Σημειώνεται ότι, σήμερα, η MRI έχει ευαισθησία που κυμαίνεται από 88-100%.

Στις μεγάλες ηλικίες, η αυξημένη αναλογία λιπώδους ιστού αυξάνει την EY της ΜΓ. Αντίθετα, στις πολύ νέες γυναίκες, το πυκνό αδενικό παρέγχυμα δημιουργεί ασάφεια ευρημάτων και η ΜΓ δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως μέθοδος screening σε αυτές τις ηλικίες (όπου ο ΚΜ είναι πολύ σπάνιος).

Συμπερασματικά, η ΜΓ screening είναι ένα πολύ χρήσιμο εργαλείο μαζικού ελέγχου ασυμπτωματικού πληθυσμού σε μεγαλύτερης ηλικίας γυναίκες. Για να τονιστεί η σημασία της ΜΓ, αναφέρεται ότι βραδέως αναπτυσσόμενοι ΚΜ μπορούν να ανιχνευτούν στη ΜΓ ακόμα και δύο χρόνια πριν να γίνουν ψηλαφητοί (Grube & Giuliano 2002, Poggi & Harney 2003). Ωστόσο, η ΜΓ screening (και ο έλεγχος screening γενικότερα) θα μπορούσε να λεχθεί (με αρκετή υπερβολή σε κάποια σημεία) ότι έχει κάποια μειονεκτήματα, όπως:

1) Οικονομικό κόστος διότι πρέπει να ελεγχθούν πολλές περιπτώσεις για να βρεθεί μια με νόσο (αλλά υπάρχει και οικονομικό κέρδος όταν η περίπτωση ανιχνεύεται νωρίτερα). Υπολογίστηκε ότι χρειάζεται ΜΓ screening σε >470 γυναίκες για να σωθεί μια γυναίκα (Swedish Organised Service Screening Evaluation Group 2006).

2) Η πίεση (και η ακινησία) του μαστού μπορεί να είναι δυσάρεστη.

3) Σε **ψευδώς θετικά αποτελέσματα (ΨΘΑ)**, δημιουργείται άγχος (και μερικές φορές νοσηρότητα) όπως και, ενδεχομένως, άσκοπες ιατρικές παρεμβάσεις. Πράγματι, το μεσοδιάστημα (1-2 ημέρες) που μεσολαβεί από τη ΜΓ screening μέχρι κάποια νέα εξέταση, η γυναίκα μπορεί να έχει αυξημένη ανησυχία. Φαίνεται ότι, σε συνθήκες περιστασιακού screening και όχι συστηματικού και οργανωμένου σε μεγάλη κλίμακα, η πιθανότητα ΨΘΑ και περαιτέρω ελέγχων είναι αυξημένη. Ειδικότερα, σύμφωνα με τις Ευρωπαϊκές οδηγίες το ποσοστό επανάκλησης δεν πρέπει να υπερβαίνει το 3-4%. Αυτό σημαίνει ότι σε κάθε 1000 γυναίκες που υποβάλλονται σε ΜΓ screening, 30-40 γυναίκες μπορεί να επανακληθούν για περαιτέρω έλεγχο (λόγω, ενδεχομένως, ΨΘΑ). Ο έλεγχος αυτός, κατά κανόνα, αρχίζει με απεικονιτική διερεύνηση (ΑΔ). Η τελευταία περιλαμβάνει πρόσθετες μαστογραφικές λήψεις, υπερηχογράφημα και σπάνια MRI. Αδρά, την ημέρα της ΑΔ, η κακοήθεια θα αποκλειστεί σε 20-26 περίπου γυναίκες από τις 30-40 που αναφέρθηκαν πιο πάνω (Heywang-Köbrunner et al 2011). Αυτές οι 20-26 γυναίκες θα πληροφορηθούν άμεσα για την έλλειψη κακοήθειας και θα επανέλθουν για έλεγχο σύμφωνα με τα μεσοδιαστήματα ΜΓ screening που ισχύουν στη συγκεκριμένη χώρα (1-2

έτη). Σε 4 περίπου γυναίκες από τις 30–40, μετά την ΑΔ, θα συστηθεί follow-up σε βραχύ χρονικό διάστημα με τη διαβεβαίωση ότι, πρόκειται, κατά πάσα πιθανότητα για καλόηθες εύρημα που δεν χρειάζεται βιοψία· αν και παρά τη διαβεβαίωση οι γυναίκες μπορεί να έχουν ανησυχία μέχρι τη νέα εξέταση. Έτσι, μόνο σε 10 περίπου γυναίκες από τις 30-40 (δηλαδή στο 1% του πληθυσμού που εξετάστηκε αρχικά), συστήνεται ιστοπαθολογική διερεύνηση (ΙΠΔ). Ευτυχώς, σε 9/10 γυναίκες που υποβάλλονται σε ΙΠΔ, αυτή γίνεται σε επίπεδο εξωτερικού ιατρείου με τοπική αναισθησία. Έτσι, μόνο σε 1/10 από τις γυναίκες που χρειάζονται ΙΠΔ, αυτή θα γίνει με ανοικτή χειρουργική επέμβαση για να αποκλειστεί η κακοήθεια (δηλαδή σε μια μόνο γυναίκα από τις 1000 που υποβλήθηκαν στην αρχική ΜΓ screening).

4) Σε αμφίβολες περιπτώσεις μπορεί να γίνει “υπερθεραπεία”.

5) Μεγαλύτερης διάρκειας νοσηρότητα στις περιπτώσεις των οποίων η πρόγνωση δεν μεταβάλλεται λόγω καθυστερημένης διάγνωσης.

6) “Εσφαλμένη” καθυσύχαση σε “ψευδώς” αρνητικά ευρήματα αλλά και για το μεσοδιάστημα μέχρι την επόμενη ΜΓ screening. Σύμφωνα με τις Ευρωπαϊκές οδηγίες (ΜΓ screening ανά διητία) θεωρήθηκε αποδεκτό μέχρι 10% των συνολικών ετήσιων ΚΜ να διαγιγνώσκονται το πρώτο έτος μετά τη ΜΓ screening. Το δεύτερο έτος, αυτό το ποσοστό είναι αποδεκτό αν δεν υπερβαίνει το 30%! Σε αδρές γραμμές, σε ΜΓ screening ανά διητή μεσοδιαστήματα, το 25% των ΚΜ που ανιχνεύονται στον πληθυσμό που υποβάλλεται σε screening μπορεί να εμφανιστεί στη διάρκεια του μεσοδιαστήματος. “Προφανώς”, το παραπάνω ποσοστό αναμένεται μεγαλύτερο σε 3ετή μεσοδιαστήματα screening και μικρότερο σε ετήσιο έλεγχο screening.

7) Κίνδυνος από τον έλεγχο (π.χ. ο κίνδυνος από την ακτινοβολία). Για παράδειγμα, με ένα πρόγραμμα ΜΓ screening για ηλικίες 50-69 ετών, με διητή μεσοδιαστήματα και δόση ακτινοβολίας 2 mGy ανά λήψη, ο αριθμός των θανάτων από την ακτινοβολία προς τον αριθμό των γυναικών με έγκαιρη διάγνωση υπολογίστηκε σε 1:242. Ωστόσο, όταν το screening επεκτάθηκε στην ομάδα 40-49 ετών με μεσοδιαστήματα ένα ή δύο ετών, τα αποτελέσματα ήταν λιγότερο ικανοποιητικά με 1:66 ή 1:97 αντίστοιχα (Beemsterboer et al 1998). Σημειώνεται ότι τα στοιχεία αυτά πρέπει να προσαρμοστούν στα νέα δεδομένα με ψηφιακές ΜΓ (full-field digital mammography) που γίνονται σε σύγχρονες συσκευές. Σήμερα, ο κίνδυνος από την ακτινοβολία της ΜΓ screening είναι πολύ μικρός. Έτσι, ο (φυσικός) κίνδυνος μια γυναίκα 50 ετών να πάθει κάποτε ΚΜ είναι περίπου 8,8%. Αν αυτή η γυναίκα υποβάλλεται σε ΜΓ screening (κάθε δύο χρόνια) από την ηλικία των 50 έως την ηλικία των 69 ετών, αυτός ο κίνδυνος θα ανέβαινε στο 8,9%.

8) Με το screening του ΚΜ φάνηκε να ελαττώνεται η θνησιμότητα από αυτόν με (μικρό) τίμημα την «**υπερδιάγνωση**» (ΥΔ), δηλαδή τη διαπίστωση ΚΜ που δεν θα είχαν κάνει (ποτέ) την κλινική εμφάνισή τους στη διάρκεια της ζωής της γυναίκας (Independent UK Panel on Breast Cancer Screening 2012). Η ΥΔ του ΚΜ σε ένα πρόγραμμα screening περιγράφει το γεγονός ότι σε ένα πληθυσμό που υποβάλλεται σε screening διαπιστώνονται περισσότεροι ΚΜ συγκριτικά με ένα συγκρίσιμο πληθυσμό της ίδιας ηλικίας και σύνθεσης που δεν υποβάλλεται σε screening. Έτσι, μέρος των επιπλέον ΚΜ που ανιχνεύονται στην ομάδα screening δεν θα είχαν γίνει ποτέ εμφανείς χωρίς το screening και η διαπίστωσή τους δεν συμβάλλει στην ελάττωση της θνησιμότητας. Αυτό συμβαίνει διότι ο «υπερδιαγνωσθείς» ΚΜ (που ιστοπαθολογικά αντιστοιχεί σε πραγματική κακοήθεια) δεν αντιπροσωπεύει απειλή για τη ζωή της γυναίκας αφού αυτή η γυναίκα θα είχε πεθάνει από μια διαφορετική αιτία πριν από τον ΚΜ (χωρίς το screening). Αφού η διάρκεια της ζωής κάθε γυναίκας δεν είναι γνωστή από πριν, είναι αδύνατο να προσδιοριστεί επακριβώς ποιος ΚΜ αποτελεί ΥΔ και ποιος ένα δυνητικό κίνδυνο για τη ζωή της ασθενούς αν έμενε αδιάγνωστος και αθεράπευτος (Heywang-Köbrunner et al 2011).

Στην πράξη, η ψηφιακή ΜΓ αντικαθιστά οριστικά τη συμβατική ΜΓ σε φιλμ (ΣΜΓ). Το Αμερικανικό Κολέγιο Ακτινολογίας, εδώ και αρκετά χρόνια, ανέπτυξε ένα ειδικό σύστημα περιγραφής των ευρημάτων της ΜΓ και συστάσεων (Breast Imaging Reporting and Data System [BI-RADS]). Σε συνοπτική παρουσίαση, το σύστημα αυτό περιλαμβάνει τις παρακάτω κατηγορίες:

1) BI-RADS 0: Η εκτίμηση είναι ανεπαρκής - και χρειάζεται περαιτέρω απεικονιστική διερεύνηση και/ή προηγούμενες ΜΓ για σύγκριση. Στην ασθενή ζητείται να επιστρέψει για επιπλέον μαστογραφικές λήψεις και/ή υπερηχογράφημα ή προσκόμιση προηγούμενων μαστογραφιών.

2) BI-RADS 1: (τελείως) Αρνητική. Δεν χρειάζονται περαιτέρω ενέργειες. Η ασθενής πρέπει να συνεχίσει με ΜΓ screening (και κλινική εξέταση μαστού) σε κανονικά μεσοδιαστήματα (σύμφωνα με τις ισχύουσες κατευθυντήριες οδηγίες).

3) BI-RADS 2: Καλοήθη ευρήματα (π.χ. [αποιτανωμένα] ινοαδενώματα, απλές κύστεις, καλοήθεις αγγειακές ή παρεγχυματικές ασβεστώσεις [αποιτανώσεις], λιπώματα, γαλακτοκήλες, μικτής πυκνότητας αμαρτώματα, ενδομαστικοί λεμφαδένες, σμηγματογόνοι κύστεις). Ένα εύρημα που ταξινομείται σε αυτή την κατηγορία πρέπει ουσιαστικά να έχει 100% πιθανότητα να είναι καλόηθες (<http://radiopaedia.org/articles/bi-rads-2> [πρόσβαση 2015]). Η λογική της αναφοράς αυτών των ευρημάτων είναι να καταγραφεί η καλοήθεια και να προληφθεί περαιτέρω περιττή διερεύνηση (Venkataraman

& Slanetz 2015). Οποιοδήποτε εύρημα αυτής της κατηγορίας δεν αναμένεται να μεταβληθεί μέσα στο μεσοδιάστημα μέχρι την επόμενη μαστογραφία. Δεν χρειάζονται περαιτέρω ενέργειες. Η ασθενής πρέπει να συνεχίσει με ΜΓ screening (και κλινική εξέταση μαστού) σε κανονικά μεσοδιαστήματα (σύμφωνα με τις ισχύουσες κατευθυντήριες οδηγίες).

4) BI-RADS 3: Κατά πάσα πιθανότητα καλοήθες εύρημα (π.χ. αποτιτανώσεις ή όζος χωρίς τα κλασικά καλοήθη ευρήματα). Η πιθανότητα (υποψία) κακοήθειας είναι $\leq 2\%$. Συστήνεται μικρό μεσοδιάστημα περαιτέρω παρακολούθησης (αν και είναι σχετικά ασαφές ποιο «ακριβώς» είναι αυτό). Γενικά, η βλάβη μπορεί να παρακολουθείται σε μεσοδιαστήματα έξι μηνών για ένα έτος και μετά κάθε χρόνο για δύο έτη με διαγνωστική ΜΓ και/ή υπερηχογράφημα.

5) BI-RADS 4: Ύποπτη ανωμαλία για κακοήθεια. Η πιθανότητα κακοήθειας είναι μεταξύ >2 και 94% (που μπορεί να είναι πορογενές εντοπισμένο καρκίνωμα-Ductal Carcinoma in Situ [DCIS] αλλά και διηθητικός καρκίνος του μαστού). Πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο βιοψίας. Ο βαθμός της υποψίας ή της ανησυχίας για κακοήθεια ποικίλλει ανάλογα με τη βλάβη αλλά και εκείνον που την αξιολογεί. Ανάλογα με την πιθανότητα κακοήθειας (ΠΚ), αυτή η κατηγορία υποδιαιρείται σε υποκατηγορίες: BI-RADS 4A (ΠΚ >2 έως 9%), 4B (ΠΚ 10 έως 49%), και 4C (ΠΚ 50 έως 94%).

6) BI-RADS 5: Πολύ ύποπτη για κακοήθεια (πλειομορφικές αποτιτανώσεις, εισολκή δέρματος [Εικόνα 90.7], ακτινοειδείς προσεκβολές κ.λπ.). Η πιθανότητα (υποψία) κακοήθειας είναι 95 έως 100% (Venkataraman & Slanetz 2015). Πρέπει να γίνουν οι απαραίτητες ενέργειες, δηλαδή βιοψία ή πιο εκτεταμένη χειρουργική επέμβαση.

7) BI-RADS 6: Κακοήθεια αποδεδειγμένη με βιοψία. Πρέπει να γίνουν οι απαραίτητες ενέργειες. Σημειώνεται ότι η ταξινόμηση BI-RADS αναφέρεται μόνο στα απεικονιστικά ευρήματα και δεν λαμβάνει υπόψη τα κλινικά ευρήματα. Επομένως, αν η ΜΓ είναι αρνητική (BI-RADS 1) ή ανήκει στην κατηγορία BI-RADS 2, σε γυναίκα με κλινικά ύποπτο όγκο, πρέπει να γίνει περαιτέρω διερεύνηση με (αναρροφητική ή χειρουργική) βιοψία.

Αν στη ΜΓ ανιχνευτούν μικροαποτιτανώσεις, υποκλινική βλάβη ή διαταραχή της αρχιτεκτονικής, η ΜΓ μπορεί να προσφέρει στην εκτέλεση στερεοτακτικής ή αναρροφητικής βιοψίας-mammotome (Bartonkova et al 2006) ή στην εισαγωγή μεταλλικού σύρματος κοντά στις αποτιτανώσεις ή κοντά στη βλάβη (σήμανση με hook) λίγο πριν τη χειρουργική επέμβαση. Η εντόπιση του σύρματος θα διευκολύνει τη χειρουργική αφαίρεση της πάσχουσας περιοχής. Για σωστή οριοθέτηση της βλάβης μπορεί

να χρειαστούν περισσότερες από μια διατρήσεις για την εισαγωγή του σύρματος. Φυσικά, η ΜΓ (μαζί με το υπερηχογράφημα) μπορεί επίσης να χρησιμεύσει ως πρόσθετη μέθοδος στη διερεύνηση ενός ψηλαφητού όγκου (Gil et al 2005) αλλά και στον περαιτέρω έλεγχο των ευρημάτων της ΜΓ screening (διαγνωστική ΜΓ). Συνοπτικά, η ΜΓ έχει ιδιαίτερη χρησιμότητα τόσο στις περιπτώσεις όπου δεν υπάρχει σαφές κλινικό εύρημα όσο και μετά από ύποπτο κλινικό εύρημα, όπως σε ψηλάφηση όγκου, εισολκή του δέρματος κ.λπ., αλλά και στην περαιτέρω συστηματική παρακολούθηση μιας γυναίκας με διαγνωσμένο ΚΜ, μετά τη θεραπεία.

Σε μη ψηλαφητό εύρημα, για την αφαίρεσή του χρησιμοποιείται προηγουμένως εντοπισμός του με hook. Σύμφωνα με τα σημερινά δεδομένα, η (ετήσια) ΜΓ είναι η μόνη απεικονιστική μέθοδος που πρέπει να εφαρμόζεται για τη μελλοντική παρακολούθηση των γυναικών που αντιμετωπίστηκαν για ΚΜ (Iatrakis 2011a). Στη διάρκεια της κύησης, θα μπορούσε να γίνει με ασφάλεια διαγνωστική ΜΓ (όχι screening) με προστατευτική ποδιά, αλλά συχνά δεν γίνεται λόγω της ανησυχίας για την ακτινοβολία του εμβρύου (Munkarah et al 2006). Η αμφοτερόπλευρη ΜΓ με ένα σύγχρονο μηχάνημα απελευθερώνει σαφώς λιγότερο από 500 μGy στο ανθρώπινο έμβρυο, που είναι πολύ κάτω από το τοξικό επίπεδο των 100 mGy. Ωστόσο, η ΜΓ μπορεί να έχει περιορισμένη διαγνωστική χρησιμότητα λόγω της υπεραιμίας και του οιδήματος που εμφανίζονται στους ιστούς του μαστού και συμβάλλουν στην αυξημένη ακτινολογική πυκνότητα των μαστών (Munkarah et al 2006).

Υπήρξε ανάπτυξη λογισμικών για την αυτοματοποίηση της διάγνωσης των ΜΓ screening (χωρίς ευρεία εφαρμογή). Πολύ γνωστό είναι το **CAD (computer-assisted detection)**. Επίσης, έγινε προσπάθεια αυτόματης μέτρησης της **μαστογραφικής πυκνότητας (ΜΠ)** αρχικά σε περιβάλλον Mac (Iatrakis et al 2010) και στη συνέχεια σε περιβάλλον PC με ειδικό λογισμικό από διάφορες ερευνητικές ομάδες. Η ΜΠ θα μπορούσε να εκφραστεί σε διαβαθμίσεις του 25%, δηλαδή 0-25%, 26-50%, 51-75% και 76-100%. Ωστόσο, (κατά το σύστημα BI-RADS), η ΜΠ εκφράζεται με τα γράμματα **a** (σχεδόν καθολικά λιπώδης μαστός), **b** (αραιές περιοχές ινοαδενικής πυκνότητας), **c** (ανομοιογενώς πυκνός μαστός) και **d** (εξαιρετικά πυκνός μαστός).

Οι ψηφιακές ΜΓ (π.χ. από συσκευή Senographe Essential και Senographe DS της General Electric) εξασφαλίζουν 20-40% μείωση της ακτινοβολίας, συγκριτικά με τις συμβατικές ΜΓ, και εκμεταλλεύονται τις δυνατότητες των ηλεκτρονικών υπολογιστών με τα αντίστοιχα λογισμικά (διόρθωση της φωτεινότητας-brightness και της αντίθεσης-contrast της μαστογραφικής εικόνας, μεγέθυνση της περιοχής με το ενδεχόμενο

πρόβλημα-χωρίς επιπλέον ακτινοβολία, αποθήκευση των μαστογραφιών, διαγνωστική δυνατότητα κ.λπ.).

Οι δυνατότητες μεταβολής της φωτεινότητας και της αντίθεσης μαζί με τη δυνατότητα μεγέθυνσης της βλάβης μπορεί να κάνουν ορατές, τελικά, πολύ μικρές βλάβες. Επίσης, συγκριτικά με τη ΣΜΓ, η ψηφιακή μαστογραφία (ΨΜΓ) έχει μεγαλύτερη (καλύτερη) διακριτική ικανότητα της βλάβης (greater contrast resolution), ιδιαίτερα σε πυκνούς μαστούς. Τέλος, οι ψηφιακοί μαστογράφοι άμεσης αντίληψης διαθέτουν **ανιχνευτή «επίπεδης οθόνης» (flat panel detector - FPD [Karellas 2015])** από άμορφο σελήνιο (aSe) (π.χ. μαστογράφοι Selenia Dimensions® & GE Essential). Ο FPD χρησιμεύει στην απορρόφηση των ακτίνων X και (μετά από παραγωγή του αντίστοιχου ηλεκτρικού φορτίου) σε άμεση μετατροπή τους σε ψηφιακό σήμα (χωρίς άλλη μετατροπή σε ενδιάμεση μορφή ενέργειας) που καταλήγει σε υψηλής ποιότητας ψηφιακή εικόνα.

Εννοείται ότι, στην ψηφιακή ΜΓ, υπάρχει η δυνατότητα ηλεκτρονικής αποστολής των εικόνων, κάνοντας δυνατή τη διάγνωση από απόσταση. Επιπλέον, υπάρχει η δυνατότητα ταυτόχρονης ανάγνωσης σε περισσότερα από ένα διαγνωστικό τμήματα, κάτι που διευκολύνει τη «διπλή» ανάγνωση και την εξειδικευμένη συμβουλευτική. Τέλος, επισημαίνεται η χρησιμότητα της μαστογραφίας σε σπάνιες καταστάσεις συνύπαρξης περισσότερων από ένα πρωτοπαθών καρκίνων, όπως ΚΜ με συνυπάρχοντα καρκίνο του ενδομητρίου (Banimostafavi et al 2018). Είναι χρήσιμο να γνωρίζουμε ότι η άσκηση φάνηκε να ελαττώνει την αντίληψη του άλγους κατά τη μαστογραφία (de Almeida et al 2018).

2.3.6. Τομοσύνθεση

Η ψηφιακή τομοσύνθεση του μαστού (**digital breast tomosynthesis [DBT]**) σαρώνει τους μαστούς (σε τομές ενός χιλιοστού) και επιτρέπει την ανίχνευση μικρών ύποπτων βλαβών σε πυκνές περιοχές μαστού (<http://www.digitalmamo.gr/faqs.php>). Η μέθοδος αποτελεί τροποποίηση της ψηφιακής μαστογραφίας και υπήρξε αρχικά “ερευνητική” αν και χρησιμοποιείται εδώ και καιρό σε κάποια ακτινολογικά κέντρα. Χρησιμοποιείται μια κινούμενη πηγή ακτινοβολίας-X και ένας ψηφιακός ανιχνευτής. Έτσι, λαμβάνεται ένας τριών διαστάσεων όγκος στοιχείων από τον οποίο, μετά από ανασχηματισμό με τη χρήση υπολογιστικών αλγόριθμων, δημιουργούνται λεπτές απεικονιστικές τομές. Ως τροποποίηση της ψηφιακής μαστογραφίας, η τομοσύνθεση έχει όλα τα πλεονεκτήματα της συνηθισμένης ψηφιακής μαστογραφίας. Επιπλέον, η με λεπτές τομές ανασύνθεση

βελτιώνει την απεικόνιση μιας βλάβης με τον περιορισμό της επιπροβολής των γειτονικών σχηματισμών. Τα διαθέσιμα στοιχεία υποστηρίζουν ότι αυτό το πλεονέκτημα οδηγεί σε ακριβέστερη ερμηνεία, λιγότερα **ψευδώς θετικά ευρήματα (ΨΘΕ)** και υψηλότερα ποσοστά ανίχνευσης καρκίνου. Η καλύτερη απεικόνιση και τα λιγότερα ΨΘΕ, ενδεχομένως, συνεπάγονται ελάττωση των ποσοστών επανάκλησης των γυναικών διότι τα ευρήματα θα μπορούσαν αξιόπιστα να αποδοθούν σε επιπροβολή φυσιολογικού μαστικού ιστού. Επίσης, η πίεση που υφίσταται ο μαστός κατά την εξέταση είναι γενικά μικρότερη από εκείνη που ασκείται κατά τη ΜΓ.

Η μακρύτερη έκθεση στην ακτινοβολία, συγκριτικά με τη συνηθισμένη ψηφιακή ΜΓ, θα μπορούσε να αυξήσει τη συνολική δόση της ακτινοβολίας (λίγο, σύμφωνα με πρόσφατα στοιχεία). Η κίνηση (της συσκευής) μπορεί, επίσης, να αυξήσει τον κίνδυνο “artifacts”. Σχετικά πρόσφατα, αυτή η τεχνική εγκρίθηκε από το US FDA και θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί και ως τεχνική “screening” (σε συνδυασμό με τη ΜΓ και όχι ως “stand-alone” μέθοδος). Ωστόσο, πρόσφατα διατυπώθηκε ότι η τομοσύνθεση δεν είναι ιατρικά απαραίτητη (και δεν έχει αποδειχθεί το όφελός της) στο screening (ενδεχομένως αναμενόμενο) αλλά και στη διάγνωση (μη αναμενόμενο!) του ΚΜ (*). Ειδικότερα, η USPSTF κατέληξε στο (αρχικό) συμπέρασμα ότι τα αποδεικτικά στοιχεία είναι ανεπαρκή ώστε να εκτιμηθούν τα οφέλη και οι βλάβες της τομοσύνθεσης ως μέθοδος screening για τον ΚΜ

(<http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Document/RecommendationStatementDraft/breast-cancer-screening1> [πρόσβαση 2015]).

Ενδεχομένως, η ευρύτερη χρήση της να συντελέσει σε σημαντικό κλινικό όφελος. Έτσι, το American College of Radiology (ACR) συστήνει τη μέθοδο (ως screening) και «προσδοκά» ότι περαιτέρω μελέτες θα ξεκαθαρίσουν την επίδρασή της σε μακροπρόθεσμες κλινικές εκβάσεις, περιλαμβάνοντας τη θνησιμότητα. Ωστόσο, το ακριβές απεικονιστικό πρωτόκολλο μπορεί να διαφέρει μεταξύ των διαφόρων κέντρων και αυτό περιορίζει τη σύγκριση των διαγνωστικών δυνατοτήτων της μεθόδου (http://www.aredyoudenseadvocacy.org/worxcms_files/ASBD_statement_on_Tomosynthesis12-16-13.pdf [πρόσβαση 2015]). Σήμερα, υπάρχει η διατύπωση: Η τομοσύνθεση υπόσχεται πολλά για το screening των γυναικών με πυκνούς μαστούς και μεγάλο κίνδυνο ΚΜ αν και, προς το παρόν, δεν υπάρχουν καθολικά αποδεκτές οδηγίες ως προς την επιλογή των ασθενών και τη συχνότητα του ελέγχου (Venkataraman & Slanetz 2018). Παρόμοιες οριακές (ή σημαντικότερες) διαφοροποιήσεις μπορεί να υπάρχουν και για άλλες μεθόδους συγκριτικά με τις παραπάνω αναφερόμενες διατυπώσεις της USPSTF.

2.3.7. Ψηφιακή μαστογραφία με σκιαγραφικό υλικό (contrast-enhanced dual energy digital mammography)

Η ΜΓ αυτού του τύπου μπορεί να ανιχνεύσει τον ΚΜ μετά από ενδοφλέβια ένεση ιωδιούχου «σκιαγραφικού» υλικού. Αυτή η τεχνική μπορεί να είναι χρήσιμη σε ασθενείς που δεν μπορούν να υποβληθούν σε MRI (π.χ. λόγω κλειστοφοβίας, βηματοδότη), αφού υπάρχουν μελέτες που έδειξαν συγκρίσιμη ευαισθησία (Slanetz 2017).

2.3.8. Μαγνητική τομογραφία μαστών (Magnetic Resonance Imaging [MRI])

Η μαγνητική τομογραφία (MRI) φάνηκε να παίζει όλο και πιο σημαντικό ρόλο στη διάγνωση του ΚΜ σε επιλεγμένες ασθενείς (Gilbert et al 2019) αλλά και για την εκτίμηση της ακεραιότητας των εμφυτευμάτων σιλικόνης (ανιχνεύοντας με ακρίβεια τις ρήξεις και τη διαφυγή υγρού) όπως και του ιστού που βρίσκεται πέριξ των εμφυτευμάτων. Η **MRI του μαστού (breast MRI [MRIB])** έχει μεγάλη ευαισθησία (Van Goethem et al 2006) για την ανίχνευση ΚΜ (71 έως 100%) αλλά η ειδικότητά της είναι χαμηλή (<65%) και μπορεί να μη δείξει όλες τις αποτιτανώσεις ή να μη βοηθήσει στην ανίχνευση του DCIS. Ειδικότερα, η ευαισθησία της MRIB είναι καλύτερη από εκείνη της μαστογραφίας (ΜΓ), του υπερηχογραφήματος και, φυσικά, της κλινικής εξέτασης.

Η χαμηλή ειδικότητα (πολλά ψευδώς θετικά ευρήματα) οφείλεται στην επικάλυψη της απεικονιστικής ενίσχυσης μεταξύ των καλοήθων και των κακοήθων βλαβών και οδηγεί σε πρόσθετες follow-up εξετάσεις και βιοψίες. Τα θετικά ευρήματα είναι πιθανότερο να είναι περισσότερο ακριβή για ογκωτικές εξεργασίες παρά για μη ογκωτικές βλάβες. «Εννοείται» ότι τα ευρήματα της MRIB πρέπει να συσχετιστούν με τη μαστογραφική απεικόνιση (ή το υπερηχογράφημα των μαστών). Πλεονεκτήματα της MRIB, συγκριτικά με τη ΜΓ, είναι επίσης ότι δεν χρειάζεται να εφαρμοστεί συμπίεση των μαστών ενώ οι απεικονίσεις των δύο μαστών γίνονται ταυτόχρονα· που βοηθά στη συμμετρική σύγκρισή τους (κάτι που γίνεται στη ΜΓ «εκ των υστέρων»). Ωστόσο, η μέθοδος δεν είναι εύκολα εφαρμόσιμη αφού και ακριβότερη είναι από τη ΜΓ και μεγαλύτερο χρόνο χρειάζεται για την ολοκλήρωσή της.

Στην πράξη, η MRIB προτάθηκε και εφαρμόστηκε σε (πολύ) πυκνούς μαστούς (ωστόσο, βλέπε παρακάτω), σε μαστούς με προθέματα, σε μετεγχειρητικές και μετακτινικές βλάβες (που είναι δύσκολο να αξιολογηθούν με άλλες μεθόδους μερικούς μήνες μετά τη θεραπευτική παρέμβαση) και σε εισέχουσες θηλές. Σήμερα, η MRIB συστήνεται στον μαζικό έλεγχο (screening) αποδεδειγμένα υψηλού κινδύνου γυναικών

(Alonso Roca et al 2020) και παρόμοιες συστάσεις υπήρξαν και παλαιότερα (Iatrakis & Vouxiu 2008). Για παράδειγμα, συνδυάζοντας τις συστάσεις (ή κατευθυντήριες οδηγίες [guidelines]) των American Cancer Society (ACS), National Comprehensive Cancer Network (NCCN) και National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), η MRIB, παράλληλα με τη ΜΓ screening, (μεταξύ άλλων) συστήνεται στις γυναίκες με:

- μετάλλαξη των γονιδίων BRCA1 ή BRCA2,
- συγγενείς πρώτου βαθμού που φέρουν μετάλλαξη των γονιδίων BRCA1 ή BRCA2,
- μετάλλαξη των γονιδίων TP53 (σύνδρομο Li-Fraumeni) ή PTEN (σύνδρομο Cowden),
- ιστορικό ακτινοβολήσης στον θώρακα (για νόσους όπως είναι το λέμφωμα Hodgkin) σε νεαρή ηλικία (10-30 ετών).

- υπολογιζόμενο κίνδυνο (σε όλη τη διάρκεια της ζωής) για ΚΜ >20-25%, σύμφωνα με τα μοντέλα πρόβλεψης (που στηρίζονται και στο οικογενειακό ιστορικό).

Τονίζεται ότι η MRIB δεν είναι απαραίτητη (και δεν έχει αποδειχθεί το όφελός της) σε ασθενείς με πυκνό μαστικό ιστό που δεν συνοδεύεται από συγκεκριμένους παράγοντες κινδύνου, όπως αυτούς που αναφέρθηκαν παραπάνω (Freer & Slanetz 2017). Ειδικότερα, η USPSTF έφτασε στο (αρχικό) συμπέρασμα ότι τα σημερινά αποδεικτικά στοιχεία είναι ανεπαρκή ώστε να εκτιμηθεί η ισορροπία των οφελών και των βλαβών του πρόσθετου screening για τον ΚΜ με τη χρήση MRIB σε γυναίκες με πυκνούς μαστούς σε μια, κατά τα άλλα, αρνητική μαστογραφία screening. Η MRIB θα μπορούσε να βοηθήσει στην εύρεση του πρωτοπαθούς όγκου αν η νόσος έχει επεκταθεί στους μασχαλιαίους λεμφαδένες.

2.3.9. Ελαστογραφία

Η (υπερηχογραφική) ελαστογραφία (πραγματικού χρόνου) του μαστού (ultrasound real-time elastography [RTE]) είναι μια τεχνική με την οποία ασκείται μικρή πίεση στους εντοπισμένους όγκους, μετρώντας (απεικονιστικά) την ελαστικότητά τους (με δεδομένο ότι ο καρκίνος γενικά εμφανίζει μεγαλύτερη σκληρότητα) (<http://www.mastografiacenter.gr/>). Η μέθοδος χρησιμοποιείται και σε άλλα όργανα. Η προγνωστική σημασία της σε ασθενείς με βλάβες του μαστού (BM) είναι αμφιλεγόμενη. Ωστόσο, σε πρόσφατη μελέτη, η μέθοδος φάνηκε να έχει υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα στη διερεύνηση των BM και θα μπορούσε να ελαττώσει τις μη αναγκαίες βιοψίες του μαστού (Gong et al 2011). Σε σύγκριση με άλλες τεχνικές ελαστογραφίας (E), η “shear-wave” E (SWE) μπορεί να μετρήσει τις τοπικές μηχανικές ιδιότητες του όγκου σχεδόν ανεξάρτητα από τους

γειτονικούς ιστούς. Η SWE δίνει πραγματικού χρόνου ποσοστική πληροφόρηση σχετικά με τη σκληρότητα-ελαστικότητα του ιστού σε ένα έγχρωμο κωδικοποιημένο χάρτη. Η μέθοδος (θεωρητικά) επιτρέπει την αναπαραγωγιμότητα μεταξύ των εξεταστών και θεωρείται ότι έχει μεγάλη ακρίβεια. Υποστηρίζεται ότι η μέθοδος, σε συνεργασία με το υπερηχογράφημα B-mode μπορεί να αυξήσει την ειδικότητα κατά τις αποφάσεις για σύσταση βιοψίας. Η μέθοδος φάνηκε, επίσης, να μπορεί “ξεχωρίσει” υποκατηγορίες κακοήθων όγκων. Για παράδειγμα, οι “triple-negative” όγκοι έδειξαν μεγαλύτερη σκληρότητα από τους όγκους με θετικούς οιστρογονικούς υποδοχείς (Chang et al 2013), ένα, ίσως, «κλινικά» αναμενόμενο εύρημα. Ωστόσο, από πρόσφατα στοιχεία η SWE δεν φάνηκε να είναι ανώτερη από την **ελαστογραφία πίεσης (strain E [SE])** στη διαγνωστική ικανότητα καλοήθων και κακοήθων βλαβών (Chang et al 2013a). Συγκριτικά, η SWE φάνηκε να διαθέτει καλύτερη ευαισθησία αλλά χειρότερη ειδικότητα από την SE. Από πρόσφατα στοιχεία, φάνηκε ότι η ελαστογραφία είναι χρήσιμη και στην ανίχνευση των λεμφαδενικών μεταστάσεων στη μασχάλη (Wen et al 2020).

2.4. ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ

2.4.1. Αναρροφητική «βιοψία» με (λεπτή) βελόνα (και ανάλογες τεχνικές)

Η παρακέντηση κυστικού ή συμπαγούς μορφώματος με λεπτή βελόνα και η αναρρόφηση κυτταρολογικού υλικού μέσα σε **πλαστική σύριγγα (Fine Needle Aspiration-FNA)** έχει υποβοηθητικό διαγνωστικό ρόλο. Ωστόσο, υποστηρίζεται ότι σε υπερηχογραφικό εύρημα αμιγούς κύστης χωρίς συμπαγές περιεχόμενο, η FNA θα μπορούσε να αποφευχθεί. Η παρακέντηση γίνεται με βελόνα εξωτερικής διαμέτρου <0,6 mm (23 έως 27 gauge) και μήκους 25-30 mm (ή ακόμα μεγαλύτερου σε εύρημα που βρίσκεται σε μεγαλύτερο βάθος, όπως σε ευμεγέθη μαστό) σε πλαστική σύριγγα 10-20 mL. Η σύριγγα μπορεί να προσαρμοστεί σε ειδική συσκευή που εξασκεί συνεχώς αρνητική πίεση 5-10 mL. Ενώ διατηρείται η αρνητική πίεση, η βελόνα κάνει παλινδρομικές κινήσεις μέσα στο μόρφωμα ενώ παράλληλα περιστρέφεται με περιστροφική κίνηση του καρπού. Το υλικό που αναρροφάται αποστέλλεται για κυτταρολογική εξέταση. Για αναρρόφηση από τη θηλή μπορεί να εφαρμοστεί ειδικά διαμορφωμένη σύριγγα με την τεχνική Ζερβούδη, που επίσης εφαρμόζεται στη συσκευή αρνητικής πίεσης (Zervoudis 2003). Ωστόσο, δεν έχουν φανεί συγκεκριμένα οφέλη από τη **συστηματική κυτταρολογική εξέταση (ΣΚΕ)** του εκκρίματος της θηλής και η ΣΚΕ δεν είναι «οικονομικά συμφέρουσα» (cost-effective).

Από σχετικά στοιχεία, φάνηκε ότι η ευαισθησία και η ειδικότητα της ΚΕ είναι σαφώς <20% και <70% αντίστοιχα, με πολύ μικρή πιθανότητα διαπίστωσης κακοήθους βλάβης μόνο με την ΚΕ (Golshan 2018). Η FNA μπορεί να εφαρμοστεί σε περιπτώσεις όπου θεωρείται ασφαλής η αποφυγή της ανοικτής βιοψίας, όπως σε κύστεις του μαστού (στις οποίες γίνεται εκκενωτική παρακέντηση). Η μέθοδος προτείνεται και σε πιθανολογούμενες ανεγχείρητες μορφές καρκίνου για επιβεβαίωση της διάγνωσης, όπου μια ανοικτή βιοψία έχει τον δυνητικό κίνδυνο αιματογενούς διασποράς. Ωστόσο, σε διάφορες παθολογικές καταστάσεις του μαστού (M), στις οποίες η διάγνωση γίνεται με αυτή τη μέθοδο, υπάρχουν διαφωνίες για τον περαιτέρω τρόπο αντιμετώπισης (Levine et al 2006). Η παρακέντηση γίνεται ως εξής: Η περιοχή που πρόκειται να παρακεντηθεί καθαρίζεται με διάλυμα αλκοόλης 95%. Ο όγκος συγκρατείται σταθερά με το ένα χέρι και ακινητοποιείται και η βελόνα εισάγεται γρήγορα με το άλλο χέρι. Αν δεν υπάρχει η ειδική συσκευή αρνητικής πίεσης, υπάρχει σχετική δυσκολία. Αντίθετα, με την ειδική συσκευή η επέμβαση εκτελείται πολύ ευκολότερα. Το χέρι που συγκρατεί τη συσκευή αναρρόφησης εκτελεί γρήγορες παλινδρομικές κινήσεις στην περιοχή της βλάβης μέχρι να φανεί αίμα ή λίπος στην κορυφή της βελόνας. Χρειάζεται προσοχή ώστε η κορυφή της βελόνας να μη διαπεράσει πέρα για πέρα τον όγκο, για να αποφευχθεί ο κίνδυνος εμφύτευσης πιθανών καρκινικών κυττάρων. Γενικά, η κορυφή της βελόνας που διαπέρασε τον όγκο δεν πρέπει να πάει σε μια περιοχή που δεν θα αφαιρεθεί ή δεν θα ακτινοβοληθεί. Υποστηρίζεται ότι όταν γίνεται αναρρόφηση μιας κύστης του M, το υγρό θα πρέπει να στέλνεται για μικροσκοπική εξέταση μόνο αν είναι αιματηρό, οροαιματηρό ή ορώδες. Ωστόσο, το “καθαρό” ή κίτρινο υγρό υποστηρίχτηκε ότι δεν χρειάζεται να σταλεί για κυτταρολογική εξέταση (Gil 2005). Σήμερα, υποστηρίζεται ότι το μη αιματηρό υγρό (π.χ. γαλακτώδες, κίτρινο, γκρι, πράσινο, μπλε) που αναρροφάται από μια κύστη μπορεί να απορριφθεί (Joe & Esserman 2018). Εξαιρέση στην παραπάνω διατύπωση αποτελούν οι περιπτώσεις στις οποίες υπάρχει κλινική ή απεικονιστική υποψία κακοήθειας. Το κυτταρολογικό υλικό που αναρροφάται επιστρώνεται σε πλακίδια και μονιμοποιείται. Η κυτταρολογική εξέταση του υλικού που αναρροφήθηκε, αν είναι θετικό για κακοήθεια σαφώς βοηθά στη διάγνωση (αν και δεν μπορεί εύκολα να διαφοροδιαγνώσει μεταξύ διηθητικών και μη διηθητικών/in situ βλαβών) αλλά το αρνητικό αποτέλεσμα δεν σημαίνει τη μη ύπαρξη νόσου (αφού μπορεί να μην αναρροφήθηκε νεοπλασματικό υλικό) και απαιτεί περαιτέρω έλεγχο. Μειονέκτημα της FNA είναι το σημαντικό ποσοστό μη διαγνωστικών δειγμάτων και τα ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα λόγω “απειρίας”. Επομένως, η επιτυχής χρήση της FNA απαιτεί την ύπαρξη εξειδικευμένου κυτταρολογικού εργαστηρίου. Αν δεν υπάρχει η προηγούμενη

προϋπόθεση, μπορεί να χρησιμοποιηθεί η υποδόρια “core” βιοψία (Joe & Esserman 2018). Υποστηρίχτηκε, επίσης, ότι η παρακέντηση έχει μικρότερη ειδικότητα συγκριτικά με την ανοικτή βιοψία (και συμπερασματικά με την core biopsy [βλέπε παρακάτω]). Για τη διευκόλυνση εκείνου που θα κάνει την κυτταρολογική εξέταση, στο συνοδευτικό σημείωμα του υλικού πρέπει να αναγράφονται η ηλικία, η TEP, προηγηθείσες επεμβάσεις που θα επηρέαζαν την ορμονική κατάσταση της ασθενούς, τα κλινικά και μαστογραφικά ευρήματα, αν πρόκειται για τον αριστερό ή τον δεξιό μαστό και σε περίπτωση κύστης, αν αυτή εξαφανίστηκε μετά την παρακέντηση. Χρήσιμες πληροφορίες είναι επίσης όσες σχετίζονται με ενδεχόμενη ορμονική διέγερση του μαστού όπως η συνύπαρξη κύησης και η χρησιμοποίηση ορμονικής αγωγής, όπως τα αντισυλληπτικά δισκία και η ορμονική θεραπεία υποκατάστασης. Σε κυστικό μόρφωμα, του οποίου το περιεχόμενο δεν είναι αιματηρό κατά την παρακέντηση, στη συνέχεια μπορεί να γίνει απλή παρακολούθηση. Υποστηρίχτηκε πως με την FNA είναι δυνατή η μελέτη του επιθηλιακού πολλαπλασιασμού του μαστού όχι μόνο σε νέες γυναίκες, με φυσιολογικό κύκλο, αλλά επίσης σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, όπως εκείνες που χρησιμοποιούν ορμονική θεραπεία υποκατάστασης. Πράγματι, παρατηρήθηκε μια (μη σημαντική) αύξηση του αριθμού των επιθηλιακών κυττάρων στη διάρκεια της συγχορήγησης οιστρογόνων και προγεσταγόνων συγκριτικά με εκείνη κατά τη λήψη μόνο οιστρογόνων σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Αυτές οι μεταβολές ήταν παρόμοιες με εκείνες που παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια του εμμηνορρυσιακού κύκλου σε νέες γόνιμες γυναίκες (Conner et al 2001). Από τελευταία στοιχεία, φάνηκε ότι η FNA υπό υπερηχογραφική καθοδήγηση μπορεί να είναι χρήσιμη στη διάγνωση υποτροπής του καρκίνου του μαστού στην περιοχή της μασχάλης (Park et al 2018). Αν και υπάρχουν αντικρουόμενες απόψεις, φάνηκε ότι η FNA συγκριτικά με τη βιοψία με κλόπτουσα βελόνα (βλέπε παρακάτω) σχετίζεται με χαμηλότερα ποσοστά μακrunής μετάστασης 5 έως 15 έτη μετά την αρχική διάγνωση (Sennerstam et al 2017).

2.4.2. Βιοψία με κόπτουσα βελόνα

Στην εποχή των συντηρητικών επεμβάσεων του μαστού, η ακριβής προεγχειρητική διάγνωση είναι ουσιαστική, ώστε σε περίπτωση κακοήθειας να μπορέσει η ασθενής να εκτιμήσει τις επιλογές της πριν την εφαρμογή της οριστικής θεραπείας. Σε καμιά

περίπτωση δεν πρέπει να ξεκινά θεραπεία χωρίς μια σίγουρη ιστολογική διάγνωση καρκίνου (Poggi & Harney 2003). (Και) στις ψηλαφητές βλάβες, η αφαίρεση τεμαχίων με αρκετό (κυλινδρικό) ιστό από τη βλάβη (**βιοψία με κόπτουσα βελόνα [core biopsy/CB]**) συντελεί καλύτερα στην αξιόπιστη διάγνωση σε σύγκριση με την **αναρροφητική βιοψία με λεπτή βελόνα (Fine Needle Aspiration-FNA)**. Γενικότερα, συγκριτικά με την FNA, με τη CB υπάρχει μικρότερη πιθανότητα λήψης ανεπαρκούς υλικού και προσφέρεται πιο αξιόπιστη ιστολογική διάγνωση. Φυσικά, σημαντικό πλεονέκτημα της CB, συγκριτικά με την FNA, είναι και η διάκριση μεταξύ διηθητικού και in situ καρκίνου. Κατά τη CB, χρησιμοποιείται βελόνα με ευρύ αυλό (π.χ. 14 G-συσσκευή Achieve, Εικόνα 91.3) για να ληφθεί ιστός από τη βλάβη. Η χρήση ευρύτερου αυλού (9 έως 11 gauge) φαίνεται να συντελεί σε πιο αξιόπιστα αποτελέσματα. Σε οριακές βλάβες, φάνηκε ότι η χρήση ακόμα ευρύτερου αυλού (7 έως 8 gauge) μπορεί να συνεπάγεται τη σχεδόν ολοκληρωτική αφαίρεση της αρχικής βλάβης. Έτσι, φάνηκε ότι τα ποσοστά διαπίστωσης σοβαρότερης βλάβης κατά την αφαιρετική βιοψία, είναι μικρότερα όταν έχει προηγηθεί CB με βελόνα ευρύτερου αυλού (Green et al 2011). Η χρήση συσκευής κατευθυνόμενης βιοψίας με τη χρήση αναρρόφησης (**Vacuum-Assisted directional Biopsy/VAB**) μπορεί να επιτρέψει την αφαίρεση μεγαλύτερου **όγκου ιστού (OI)** συγκριτικά με τη λήψη ιστού χωρίς αναρρόφηση. Ενδεικτικά, η χρήση συσκευής VAB 11 gauge μπορεί να εξασφαλίσει τη λήψη ιστού με διάμετρο μέχρι 1 cm, βάρος ιστού >100 mg **ανά κύλινδρο (AK)** και ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα <0,5% (Jackman et al 2009, Joe & Esserman 2018). Σημειώνεται ότι, σήμερα, υπάρχουν στο εμπόριο συσκευές VAB με ακόμα μεγαλύτερο αυλό (10-, 9-, 8- και 7-gauge) που μπορούν να χρησιμοποιηθούν με επιτυχία για την αφαίρεση ακόμα μεγαλύτερου OI (Joe & Esserman 2018). Ενδεικτικά, η συσκευή VAB 8 gauge μπορεί να αναρροφήσει ιστό >300 mg AK. Χρειάζεται προσεκτική μελέτη των σύγχρονων δεδομένων για την ευρύτερη χρήση αυτής της μεθόδου. Υπενθυμίζεται ότι είναι σημαντικό να γίνει επιβεβαίωση της επαρκούς λήψης της στοχευμένης περιοχής. Έτσι, ενδεικτικά, στη μαστογραφία του ληφθέντος δείγματος πρέπει να επιβεβαιωθεί η παρουσία των αποτιτανώσεων που φάνηκαν στην αρχική μαστογραφία. Η βιοψία μπορεί να γίνει κάτω από μαστογραφικό ή υπερηχογραφικό έλεγχο, στα πλαίσια μαγνητικής τομογραφίας ή απευθείας πάνω στην ψηλαφητή βλάβη (Becker & Choti 2002). Ο ιστός που αφαιρείται αποτελείται συνήθως από 4 ή 5 μικρά κυλινδρικά τμήματα, που στέλνονται για ιστολογική διερεύνηση (μπορεί να χρησιμοποιηθούν και για ταχεία βιοψία). Για την εκτέλεση CB, υπάρχουν και ειδικά ολοκληρωμένα συστήματα που αναφέρονται συνοπτικά πιο κάτω. Σε μη ψηλαφητή βλάβη, το σύστημα βιοψίας Mammotome™ (Johnson and Johnson Ethicon

Endo-Surgery Inc, Cincinnati, Ohio, USA) μπορεί να βοηθήσει για ακριβή διάγνωση σε μια ανωμαλία του μαστού, χωρίς την ανάγκη ανοικτής βιοψίας σε κανονικό χειρουργείο. Το Mammotome μπορεί να χρησιμοποιηθεί και σε μη καρκινικές βλάβες, όπως είναι το ινοαδένωμα. Με το σύστημα αυτό, μετά τη βιοψία, ένας όζος μπορεί συχνά να ελαττωθεί σε τέτοιο βαθμό που δεν φαίνεται πια στο υπερηχογράφημα ή δεν γίνεται αισθητός κατά την εξέταση. Με τη χρήση μαστογραφίας ή υπερηχογραφήματος, η κορυφή της συσκευής καθοδηγείται στην ύποπτη περιοχή του μαστού για να περισυλλεγεί, με τον μικρότερο δυνατό τοπικό τραυματισμό, ο ανώμαλος ιστός (διαμέσου μιας μικρής τομής διαστάσεων λίγο πάνω από μισό cm). Η βιοψία του μαστού με το σύστημα Mammotome μπορεί να γίνει σε επίπεδο εξωτερικού ιατρείου ή γραφείου υπό τοπική αναισθησία. Με τον τρόπο αυτό, ο πόνος είναι ελάχιστος, όπως και ο χρόνος ανάρρωσης ή η ουλή που δημιουργείται. Η μέθοδος διαρκεί λίγο και η ασθενής μπορεί να επιστρέψει στις καθημερινές δραστηριότητές της αμέσως (<http://www.breastbiopsy.com/mammotome.jsp>). Αντίστοιχα συστήματα βιοψίας είναι το Encor™ ([C.R. Bard, New York, USA], <http://www.senorx.com/products/biopsy/encor.asp>) και το Suros ATEC™ (Suros Surgical Systems Inc, Indianapolis, USA). Στο δείγμα που λαμβάνεται με CB θα μπορούσε να μελετηθεί η έκφραση των **οιστρογονικών υποδοχέων (Estrogen Receptors/ER)** και **προγεστερονικών υποδοχέων (Progesterone Receptors/PR)**, όπως και του HER2 για τον προσδιορισμό της καλύτερης συστηματικής θεραπείας και αυτή η μελέτη πρέπει να γίνεται σε όλους τους πρωτογενείς καρκίνους του Μ. Η μελέτη των προηγούμενων χαρακτηριστικών του όγκου στο υλικό της CB μπορεί να διευκολύνει τη θεραπεία με την επίτευξη των συζητήσεων σχετικά με την ανάγκη, τον χρόνο (timing) και τον τύπο της επικουρικής συστηματικής θεραπείας. Ωστόσο, αν αυτές οι δοκιμασίες είναι αρνητικές, με δεδομένη την ετερογένεια των όγκων, θα πρέπει να επαναληφθούν κατά την οριστική χειρουργική επέμβαση. Μέχρι και στο 15% των περιπτώσεων οι δείκτες που είναι αρνητικοί στο δείγμα της CS, θα είναι θετικοί στο μεγαλύτερο τελικό δείγμα (Esserman & Joe 2012). Ιδιαίτερα όσον αφορά τους ορμονικούς υποδοχείς, η ανάγκη επιβεβαίωσης της κατάστασής τους στο τελικό δείγμα επισημάνθηκε σε πρόσφατες μεταanalύσεις (Chen et al 2012, Li et al 2012) αν και η διαγνωστική ακρίβεια της CB είναι υψηλή για την κατάσταση των ER, PR και HER2 συγκριτικά με την ανοικτή βιοψία (Chen et al 2012). Επίσης, η πλειονότητα των άτυπων υπερπλασιών (AY) διαγιγνώσκονται με τη CB. Στην περίπτωση αυτή, πρέπει να ακολουθήσει αφαιρετική βιοψία με σύρμα εντόπισης για να αποκλειστεί η πιθανότητα κάποιας συνοδού σοβαρότερης βλάβης. Μετά την αρχική διάγνωση AY με τη CB, η ανάλυση ενός μεγαλύτερου δείγματος ιστού μπορεί, πράγματι,

να καταλήξει στη διάγνωση ενδοπορικού καρκινώματος in situ (ductal carcinoma in situ [DCIS]) ή διηθητικού καρκίνου σε 10 έως 20% των περιπτώσεων, κάτι που εξαρτάται από τη διάμετρο της βελόνας που χρησιμοποιήθηκε και (λιγότερο) από τον αριθμό των δειγμάτων που ελήφθησαν στη CB (Sabel & Collins 2012, Joe & Esserman 2018). Παρόμοια, μετά την αρχική διάγνωση DCIS με τη CB, η ανάλυση ενός μεγαλύτερου δείγματος ιστού μπορεί, πράγματι, να καταλήξει στη διάγνωση διηθητικού καρκίνου (Renshaw 2002). Έτσι, αν το DCIS ανιχνευτεί με CB, πριν από επέμβαση διατήρησης του μαστού (ογκεκτομή) πρέπει να ακολουθήσει εντοπισμός της περιοχής της βλάβης με βελόνα ή ανάλογη τεχνική κάτω από μαστογραφική καθοδήγηση (Collins et al 2018). Η CB (μαζί με την ανοικτή χειρουργική βιοψία) χρησιμοποιήθηκε για την εξαγωγή συμπερασμάτων σχετικά με τον επηρεασμό που μπορεί να έχει το εμμηνορρυσιακό και αναπαραγωγικό ιστορικό και η μετεμμηνοπαυσιακή χρήση ορμονών στον κίνδυνο **καλοήθων υπερπλαστικών βλαβών του επιθηλίου (KYBE)** του μαστού. Έτσι, φάνηκε ότι το εμμηνορρυσιακό και το αναπαραγωγικό ιστορικό δεν σχετίζονταν με τον κίνδυνο KYBE του μαστού, συνολικά ή κατά ιστολογικό τύπο. Αντίθετα, οι γυναίκες που χρησιμοποίησαν **ορμονική θεραπεία υποκατάστασης (ΟΘΥ)** για ≥ 15 χρόνια είχαν διπλάσιο κίνδυνο KYBE του μαστού συγκριτικά με τις γυναίκες που δεν χρησιμοποίησαν ποτέ ΟΘΥ και η αύξηση του κινδύνου αφορούσε τόσο την υπερπλασία χωρίς ατυπία όσο και εκείνη με ατυπία. Τέλος, ο κίνδυνος KYBE του μαστού ελαττωνόταν με την πάροδο του χρόνου από την τελευταία χρήση ΟΘΥ, έτσι που ουσιαστικά δεν υπήρχε αύξηση του κινδύνου ≥ 5 χρόνια μετά τη διακοπή της χρήσης (Cui et al 2009). Αν και υπάρχουν αντικρουόμενες απόψεις, φάνηκε ότι η βιοψία με κλόπτουσα βελόνα συγκριτικά με την FNA σχετίζεται με υψηλότερα ποσοστά μακρυνής μετάστασης 5 έως 15 έτη μετά την αρχική διάγνωση (Sennerstam et al 2017).

2.5. ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕΤΑ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ

Αυτή ουσιαστικά στηρίζεται στο ιστορικό και την κλινική εξέταση που μπορούν, σε μεγάλο ποσοστό, να διαπιστώσουν ενδεχόμενη υποτροπή του ΚΜ. Ωστόσο, τα προτεινόμενα μεσοδιάστημα της εκτίμησης των ασθενών, με αυτόν τον τρόπο, είναι σχετικά αυθαίρετα. «Μνημοτεχνικά», μετά την πρωτογενή θεραπεία, θα μπορούσε να είναι κάθε 3 μήνες (Newman et al 2013) για τα πρώτα 3 χρόνια, 2 φορές τον χρόνο για τα

επόμενα 2 χρόνια και στη συνέχεια 1 φορά τον χρόνο. Ωστόσο, σε χαμηλού κινδύνου ασθενείς θα μπορούσαν, ενδεχομένως, να προταθούν αραιότερα μεσοδιαστήματα (τουλάχιστον για τα πρώτα 3 χρόνια). Στην πράξη, η νεαρή ηλικία και οι θετικοί λεμφαδένες φάνηκε να σχετίζονται με αυξημένη συχνότητα επισκέψεων παρακολούθησης αφού αυτοί οι παράγοντες σχετίζονται με μεγαλύτερη πιθανότητα υποτροπής (Filleron et al 2013, Newman et al 2013). Η εξατομικευμένη παρακολούθηση φαίνεται ότι είναι λογικότερη από τις γενικές οδηγίες (Filleron et al 2013). Το οστικό scan (bone scan [BS]), με την «έγκαιρη» ανίχνευση οστικών μεταστάσεων (OM) δεν φάνηκε να μεταβάλλει την κλινική πορεία της νόσου. Έτσι, οι οστικές μεταστάσεις σχεδόν πάντα διαγιγνώσκονται από τα συμπτώματα (άλγος), ακόμα και στις ασθενείς που υποβάλλονται σε συστηματικό έλεγχο με BS. Επίσης, το BS φάνηκε να έχει ευαισθησία και ειδικότητα λίγο πάνω από 85% και 80% αντίστοιχα στην ανίχνευση των OM. Δεν συστήνεται, επίσης, συστηματικός έλεγχος με υπερηχογράφημα ήπατος ούτε αξονική ή μαγνητική τομογραφία κοιλίας. Αντίθετη τακτική θα μπορούσε να οδηγήσει σε «άσκοπες» περαιτέρω απεικονιστικές εξετάσεις και χειρουργικές επεμβάσεις με αρνητικά ή καλοήθη ευρήματα. Το ίδιο ισχύει για το **PET scanning (PS)** ή το PET/CT αν και έχει καλύτερη ευαισθησία από άλλες συμβατικές απεικονιστικές τεχνικές στην έγκαιρη διάγνωση υποτροπής του ΚΜ. Αυτή η τεχνική συστήθηκε για το follow-up μιας ποικιλίας καρκίνων περιλαμβάνοντας και τον ΚΜ (Poerffel et al 2009). Ωστόσο, παρόμοιες τακτικές είναι απίθανο να καταλήξουν σε όφελος όσον αφορά την επιβίωση ή την ποιότητα ζωής των ασθενών. Συμπερασματικά, η εντατική συστηματική παρακολούθηση των ασθενών με ΚΜ με ακτινολογικές τεχνικές δεν φάνηκε να παρέχει κάποιο ιδιαίτερο όφελος. Αν και υπάρχουν ορολογικοί δείκτες που μπορούν να ανιχνεύσουν την πρόσφατη υποτροπή του ΚΜ, αυτοί δεν είναι ούτε ευαίσθητοι ούτε ειδικοί. Σε αυτούς περιλαμβάνονται οι CA 15-3, το **καρκινοεμβρυϊκό αντιγόνο (carcinoembryonic antigen-CEA)** και ο CA 27-29 (Ruddy & Partridge 2020). Η μέτρησή τους πρέπει να γίνεται μόνο για την παρακολούθηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία των ασθενών με μεταστατικό ΚΜ (αν δεν υπάρχει άλλος τρόπος εύκολης εκτίμησης της προχωρημένης νόσου). Τέλος, στα πλαίσια έκτακτων συνθηκών, όπως της πανδημίας του COVID-19, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο της «εικονικής» επίσκεψης follow-up ή της αναβολής της επίσκεψης σε μεταγενέστερη ημερομηνία (Ιατράκης 2020, Soran et al 2020).

2.6. ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ ΜΕ ΔΥΝΗΤΙΚΗ ΚΑΚΟΗΘΕΙΑ

2.6.1. Υπερπλασία και ατυπία

Εδώ περιλαμβάνεται η άτυπη υπερπλασία του επιθηλίου των μικρών πόρων και των λοβίων του μαστού, που σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για ανάπτυξη καρκίνου (πορογενούς ή λοβιακού) όχι μόνο στον ίδιο μαστό αλλά και στον άλλο. Η κατάσταση αυτή επομένως είναι δείκτης προδιάθεσης για κακοήθεια. Ο κίνδυνος καρκίνου σχετίζεται κυρίως με το οικογενειακό ιστορικό και την ηλικία της γυναίκας (Ιατράκης 2020).

2.6.2. Ινοαδένωμα

Το (απλό) **ινοαδένωμα (ΙΑ)** είναι συνήθως όγκος ελαστικής-σκκληρής σύστασης, καλά περιγεγραμμένος, μη ευαίσθητος και ευκίνητος στην ψηλάφηση (breast mouse), που αποτελείται κυρίως από συνδετικό ιστό. Μπορεί να είναι μονήρη, πολλαπλά, ετερόπλευρα και αμφοτερόπλευρα. Υποστηρίζεται ότι τόσο το ΙΑ όσο και φυλλοειδής όγκος προέρχονται από τον ενδολοβιακό ινώδη ιστό ως μια μοναδική βλάβη και, μετά από κάποια χρονική περίοδο, διαφοροποιούνται προς ΙΑ ή φυλλοειδή όγκο ενώ και οι δύο διαθέτουν στρωματικό και επιθηλιακό στοιχείο (Opric et al 2012). Το ΙΑ βρίσκεται συνήθως σε γυναίκες 15-35 ετών και είναι η συχνότερη καλοήθης νεοπλασματική βλάβη που βρίσκεται σε γυναίκες νεότερες των 25-30 ετών (Vargas et al 2005). Αν και η αιτιολογία του δεν είναι γνωστή, η ορμονική του συσχέτιση είναι (σχεδόν) σίγουρη αφού επιμένει στη διάρκεια της αναπαραγωγικής ηλικίας και αλλάζει «σύσταση» κατά τη διάρκεια του εμμηνορρυσιακού κύκλου. Επίσης, η ορμονική του «εξάρτηση» προκύπτει και από την ενδεχόμενη αύξηση του μεγέθους του κατά την κύηση ή με τη χορήγηση οιστρογονικής αγωγής. Στην εφηβεία, μπορεί να δίνει την εντύπωση “υπερτροφίας” του μαστού (Ng et al 2011). Αντίθετα, συνήθως, υποχωρεί μετά την εμμηνόπαυση. Έχει συνήθως διάμετρο 1-2 cm και, στη συνέχεια, σταματά να αναπτύσσεται (Opric et al 2012) αλλά μπορεί να αποκτήσει και μεγάλες διαστάσεις (ακόμα και >10 cm). Ως γιγάντια ΙΑ ορίζονται εκείνα που έχουν διάμετρο τουλάχιστον 5 cm (Fechner 1987). Μεγάλη αύξηση του μεγέθους τους μπορεί να παρατηρηθεί σε παιδιά (Sadove & van Aalst 2005), έφηβες (Przeniczna 2005) και νέες γυναίκες και μπορεί να καταλαμβάνουν ολόκληρο τον μαστό ως μια μονήρης μάζα ή ως πολλαπλές εντοπίσεις (Musio et al 1991). Εκείνα που παρατηρούνται στη διάρκεια της εφηβείας (Greydanus et al 2006)

αποτελούν το <2% του συνόλου των ΙΑ και μερικές φορές γίνεται γρήγορη ανάπτυξη τους με αλλοίωση του υπερκείμενου δέρματος, εμφανείς φλέβες και ασυμμετρία των μαστών (Dent & Cant 1989). Τα ΙΑ είναι συνήθως μονήρη. Στο 10-20% των περιπτώσεων είναι περισσότερα από ένα, οπότε έχουν συνήθως διάμετρο μικρότερη από 2 cm, αλλά σπάνια είναι περισσότερα από τρία (Dent & Cant 1989). Η φυσική τους ιστορία ποικίλλει. Μπορεί να μεγαλώσουν, να ατροφήσουν ή να παραμείνουν αμετάβλητα καθώς το ορμονικό περιβάλλον της γυναίκας αλλάζει, αλλά τα περισσότερα σταματούν να μεγαλώνουν όταν φτάσουν τα 2-3 cm (Haagensen 1986, Οργιέ et al 2012). Μετά από πολλά χρόνια μπορεί να ατροφήσουν και να πάθουν αποτιτάνωση, οπότε στη μαστογραφία δίνουν εικόνα αδρών αποτιτανώσεων (μακροαποτιτανώσεων). Σε πολύ μεγάλη αναλογία, τα ΙΑ δεν θεωρείται ότι έχουν δυνητική κακοήθεια. Ωστόσο, επειδή περιέχουν επιθήλιο, υπάρχει κάποιος κίνδυνος νεοπλασίας. Ο κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου μέσα σε ένα ΙΑ (Pick & Iossiphedes 1984) είναι περίπου 3% και υπάρχει διπλάσιος κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου σε γυναίκες που υποβλήθηκαν στο παρελθόν σε εξαίρεση ΙΑ. Ο σχετικός κίνδυνος καρκίνου αυξάνεται σε γυναίκες που έχουν ΙΑ σε συνδυασμό με κύστεις, σκληρυντική αδένωση, μικροασβεστώσεις ή θηλώδεις αποκρινείς αλλοιώσεις (Roubidoux 2005). Σε νέες γυναίκες <25 ετών, όπου ο καρκίνος του μαστού είναι σπάνιος, όταν το ανιχνευόμενο ογκίδιο έχει διάμετρο <2 cm και έχει τους χαρακτήρες ΙΑ, θα μπορούσε να συστηθεί απλή παρακολούθηση (η εξαίρεση δεν αποκλείει τη μελλοντική εμφάνιση άλλων). Χειρουργική επέμβαση συστήνεται στις περιπτώσεις όπου υπάρχει (ραγδαία) αύξηση του μεγέθους ή μορφολογικές αλλαγές του ογκιδίου (Ranieri et al 2006). Ωστόσο, οι περισσότερες βιοψίες του μαστού γίνονται σε έδαφος ΙΑ (Amshel & Sibgley 2001) και η οριστική διάγνωση γίνεται με βιοψία όχι μόνο για την ολοκλήρωση της θεραπείας αλλά και για τον καθησυχασμό της γυναίκας (Harris et al 1996). Γενικά, χρειάζεται προσοχή στη διαφορική διάγνωση που περιλαμβάνει και τον φυλλοειδή όγκο. Περιγράφηκε η περίπτωση μεταστατικού μελανώματος στον μαστό που είχε χαρακτήρες ΙΑ (da Silva et al 2006)! (Ιατράκης 2020).

Θεραπεία-Παρακολούθηση: Οι συχνότερες καλοήθειες βλάβες του μαστού δεν πρέπει να θεωρούνται προδρομικές βλάβες για καρκίνο και επομένως σε αυτές δεν υπάρχει λόγος για περαιτέρω έλεγχο, μετά την αφαίρεση. Προσοχή! Σε ορισμένες περιπτώσεις, αν υπάρχει ατυπία στη βλάβη που αφαιρέθηκε, θα πρέπει να είμαστε σίγουροι ότι η βλάβη αφαιρέθηκε ολόκληρη και να είμαστε σε επιφυλακή διότι η συγκεκριμένη βλάβη μπορεί να είναι πρόδρομος για κακοήθεια (Ιατράκης 2020).

2.6.3. Φυλλοειδείς όγκοι

Υποστηρίχτηκε ότι τόσο ο φυλλοειδείς όγκοι όσο και το ΙΑ προέρχονται από τον ενδολοβιακό ινώδη ιστό ως μια μοναδική βλάβη και μετά από κάποια χρονική περίοδο διαφοροποιούνται προς ΙΑ ή φυλλοειδείς όγκους ενώ και οι δύο διαθέτουν στρωματικό και επιθηλιακό στοιχείο (Orgié et al 2012). Η παλαιότερη ονομασία του ήταν φυλλοειδές κυστεοσάρκωμα. Ο όγκος χαρακτηρίζεται από “φυλλοειδείς” προσεκβολές του στρώματος. Η γνώση μας για τη βιολογική συμπεριφορά των φυλλοειδών όγκων είναι περιορισμένη λόγω της σπανιότητάς τους. Είναι όγκοι σχετικά καλά περιγεγραμμένοι (με ατελή κάψα) διαμέτρου έως 15 cm, που μπορεί να εμφανιστούν σε ένα πολύ μεγάλο φάσμα ηλικιών με συχνότερη εμφάνιση στην τέταρτη δεκαετία της ζωής (Haagensen 1986), δηλαδή 10-20 χρόνια μετά την ηλικία εμφάνισης των ΙΑ (Amshel & Sibley 2001). Ο όγκος είναι συνήθως ανώδυνος, καλά περιγεγραμμένος και πολύλοβος. Η διαφορική του διάγνωση από το ΙΑ μπορεί να είναι δύσκολη μόνο με τη φυσική εξέταση ενώ η μαγνητική τομογραφία επίσης δεν φάνηκε να προσφέρει ιδιαίτερα (Wurdinger et al 2005). Όταν ο όγκος μεγαλώνει, αυτό μπορεί να γίνει τόσο γρήγορα που το υπερκείμενο δέρμα να γίνει γυαλιστερό, διατεταμένο και λεπτό με διατεταμένες επιφανειακές φλέβες πάνω από το μόρφωμα, κάτι που δεν διαφέρει από μερικά γιγάντια ΙΑ (Rowell et al 1991). Οι φυλλοειδείς όγκοι χαρακτηρίζονται από μεγάλη υπερπλασία του στρώματος ανάλογα με τη μορφολογία του οποίου, μπορεί να είναι καλοήθης (με καμία ή ελάχιστη ατυπία) ή κακοήθης (με εμφάνιση σαρκώματος που δίνει αιματογενείς μεταστάσεις). Αναλυτικότερα, οι καλοήθεις όγκοι χαρακτηρίζονται από **έλλειψη στρωματικής υπερανάπτυξης (ΕΣΥ)**, αυξημένη κυτταροβρίθεια και ήπια έως μέτρια κυτταρική ατυπία του στρώματος, σαφή όρια του όγκου και <4 μιτώσεις ανά οπτικό πεδίο (10 high-power field/10HPF). Οι όγκοι οριακής κακοήθειας (ή χαμηλού βαθμού κακοήθειας/low malignant potential) χαρακτηρίζονται από ΕΣΥ, μεγαλύτερο βαθμό κυτταροβρίθειας και κυτταρικής ατυπίας του στρώματος (συγκριτικά με τους καλοήθεις), μικροσκοπική διήθηση στα όρια του όγκου και 4 έως 9 μιτώσεις/10HPF.

Οι κακοήθεις όγκοι έχουν στρωματική υπερανάπτυξη, έντονο βαθμό κυτταροβρίθειας και κυτταρικής ατυπίας του στρώματος, διηθημένα όρια και >10 μιτώσεις/10HPF (Graw et al 2020). Το στρωματικό στοιχείο είναι ο κύριος κυτταρικός νεοπλασματικός πληθυσμός που ευθύνεται για τη μεταστατική συμπεριφορά αυτών των όγκων. Το στρωματικό στοιχείο εκφράζει κυρίως τον βήτα οιστρογονικό υποδοχέα σε αντίθεση με

τον άλφα υποδοχέα που εκφράζεται στα αδenoκαρκινώματα του μαστού. Γενικά, η ορμονοθεραπεία δεν είναι αποτελεσματική στους φυλλοειδείς όγκους παρά την παρουσία θετικών ορμονικών υποδοχέων και στο επιθηλιακό στοιχείο μερικών από αυτούς τους όγκους. Συγκριτικά, με το IA, οι Ki-67 (βιοδείκτης που σχετίζεται με τα οιστρογόνα) και οι ανδρογονικοί υποδοχείς είναι συχνότερα θετικοί στους φυλλοειδείς όγκους. Φαίνεται ότι ο καλοήθης φυλλοειδής όγκος έχει κάποιο κίνδυνο εξέλιξης σε κακοήθη. Σε ύπαρξη κακοήθειας, υπάρχει κίνδυνος μετάστασης στους πνεύμονες (Bernstein et al 1993). Ο καλοήθης φυλλοειδής όγκος μπορεί να είναι δύσκολο να διαφοροδιαγνωστεί ιστολογικά από το (μεγάλο) IA. Γενικά, ο φυλλοειδής όγκος διαφέρει ιστολογικά από το IA, με βάση την αυξημένη κυτταροβρίθειά του, τις αυξημένες μιτώσεις και τις προσεκβολές του στρώματος (Cotran et al 1999). Η υψηλή συχνότητα του IA και η σπανιότητα του φυλλοειδούς όγκου σημαίνει ότι το IA δεν μπορεί να θεωρηθεί (γενικά) ως προκαρκινική βλάβη για τον κακοήθη φυλλοειδή όγκο. Ο φυλλοειδής όγκος μπορεί να υποτροπιάσει μετά από χειρουργική εξαίρεση (Ιατράκης 2020).

2.7. ΠΟΡΟΓΕΝΕΣ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑ IN SITU

Το πορογενές καρκίνωμα in situ (Ductal Carcinoma In Situ [DCIS]) αντιπροσωπεύει μια ετερογενή ομάδα νεοπλασματικών βλαβών που εντοπίζονται στους πόρους (και, ενδεχομένως, τα λόβια) του μαστού. Η διάγνωση του DCIS αυξήθηκε δραματικά με την ευρύτερη εφαρμογή της μαστογραφίας screening. Έτσι, η συχνότητα του DCIS αυξήθηκε από <6 στις 100.000 γυναίκες τη δεκαετία του 1970 σε >30 στις 100.000 γυναίκες το 2004 και έκτοτε παρουσίασε μια σταθερότητα. Ωστόσο, αύξηση >35% (Portschy et al 2013) παρουσίασε και το LCIS που δεν διαπιστώνεται στη μαστογραφία (βλέπε παρακάτω στο LCIS). Σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, φάνηκε ότι η συνδυασμένη χρήση ορμονικής θεραπείας υποκατάστασης μπορεί να αυξάνει τον κίνδυνο DCIS ενώ για την αποκλειστική χρήση οιστρογόνων χρειάζεται περαιτέρω έρευνα (Luo et al 2013). Σήμερα, από το σύνολο διαγνωσμένων καρκίνων του μαστού, το DCIS αντιστοιχεί στο 25% περίπου, ένα ποσοστό σαφώς μεγαλύτερο από εκείνο που υπήρχε μόλις μιας δεκαετία πριν. Αυτό οφείλεται στην ευρεία εφαρμογή της μαστογραφίας screening, στην οποία οι ύποπτες μικροασβεστώσεις μπορεί να αντιστοιχούν σε DCIS. Αν το DCIS ανιχνευτεί με CB, πριν από επέμβαση διατήρησης του μαστού (ογκεκτομή) πρέπει να ακολουθήσει εντοπισμός της βλάβης με

βελόνα ή ανάλογη τεχνική κάτω από μαστογραφική καθοδήγηση (Collins et al 2018). Στο παρελθόν, η διάγνωση του DCIS γινόταν κυρίως μετά από ψηλαφητό οζίδιο, έκκριση από τη θηλή ή ευρήματα νόσου Paget. Έτσι, με το screening του καρκίνου του μαστού φάνηκε να ελαττώνεται η θνησιμότητα από αυτόν με (μικρό) τίμημα την “υπερδιάγνωση” δηλ. τη διαπίστωση καρκίνων που δεν θα είχαν κάνει (ποτέ) την κλινική εμφάνισή τους στη διάρκεια της ζωής της γυναίκας (Independent UK Panel on Breast Cancer Screening 2012). Μετά από συντηρητική χειρουργική επέμβαση (βλέπε παρακάτω), δεν φάνηκε να υπάρχουν διαφορές στη μακροπρόθεσμη έκβαση μεταξύ των γυναικών με DCIS που διαγνώστηκαν κλινικά και εκείνων που διαγνώστηκαν μαστογραφικά (Bai et al 2014). Μερικές φορές, μπορεί να είναι δύσκολο να γίνει κατάταξη σε LCIS ή DCIS όταν παρουσιάζονται μικτοί ιστολογικοί χαρακτήρες. Ο σκοπός της θεραπείας του DCIS είναι η πρόληψη της ανάπτυξης διηθητικού καρκίνου. Οι θεραπευτικές προσεγγίσεις περιλαμβάνουν τη χειρουργική επέμβαση, την **ακτινοθεραπεία (ΑΘ)** και την επικουρική ορμονική θεραπεία. Ωστόσο, υπάρχουν διαφωνίες για την καλύτερη τοπική θεραπεία. Αν και η (ολική) **μαστεκτομή (ΜΕ)** επιτυγχάνει εξαιρετική μακροπρόθεσμη επιβίωση με συχνότητα τοπικής υποτροπής ~1%, αυτή θεωρήθηκε μια “επιθετική” αντιμετώπιση. Οι υποτροπές μετά από τη ΜΕ μπορεί να είναι το αποτέλεσμα αδιάγνωστου διηθητικού καρκίνου, ανεπαρκούς αφαίρεσης του μαστικού ιστού ή θετικών ορίων. Από την άλλη, οι συντηρητικές επεμβάσεις (**ογκεκτομή [ΟΕ]** σε υγιή όρια [lumpectomy]) έχουν μικρότερη νοσηρότητα αλλά φάνηκε να σχετίζονται με μεγαλύτερο κίνδυνο τοπικής υποτροπής που μπορεί να εμφανιστεί και πάλι ως DCIS αλλά και ως διηθητικός καρκίνος. Ο κίνδυνος αυτός υποστηρίχθηκε ότι είναι >5% την πρώτη πενταετία και >10% στα δέκα έτη μετά την αρχική διάγνωση, αν μετά τη **συντηρητική επέμβαση (ΣΕ)** ακολουθήσει ακτινοθεραπεία (που “επιβάλλεται” αφού ελαττώνει τις τοπικές υποτροπές συγκριτικά με τη ΣΕ χωρίς **ακτινοθεραπεία [ΑΘ]**). Η ΑΘ φάνηκε ότι υποδιπλασιάζει τον κίνδυνο τοπικής υποτροπής (Donker et al 2013). Επίσης, από σχετική μελέτη κοόρτης, υποστηρίχθηκε ότι η ΟΕ με ΑΘ και ταμοξιφαίνη κατέληξε σε υψηλά ποσοστά ελεύθερου νόσου χρονικού διαστήματος που είναι συγκρίσιμα με εκείνα που επιτυγχάνονται με την ΜΕ (Sprague et al 2013). Σε μελέτη του 2015 που περιλάμβανε >100.000 ασθενείς με διάγνωση DCIS, η ΜΕ, συγκριτικά με τη ΟΕ (με ή χωρίς ΑΘ), κατέληξε σε παρόμοια 10ετή θνητότητα από ΚΜ. Ωστόσο, τα ποσοστά ομόπλευρης υποτροπής σε διηθητικό ΚΜ ήταν 1,3% μετά από ΜΕ και 3,3% μετά από ΟΕ (Narod et al 2015).

Ως «ιδανικά» υγιή όρια θεωρήθηκαν τα 10 mm αλλά όρια ≥ 2 mm κρίθηκαν ως αποδεκτά για αυτή την ορολογία (αφού μετά την επέμβαση ακολουθήσει ΑΘ). Είναι

«λογικό» ένα ευρύ αρνητικό όριο (>10 mm) να σχετίζεται με σημαντική ελάττωση του κινδύνου υποτροπής συγκριτικά με ένα στενό όριο (<2 mm). Λόγω του τρόπου ανάπτυξης του DCIS μέσα στο σύστημα των πόρων, ένα στενό αρνητικό όριο δεν εγγυάται την απουσία DCIS στον παρακείμενο ιστό. Ωστόσο, η εντόπιση της βλάβης πολύ κοντά στο δέρμα ή πολύ κοντά στο θωρακικό τοίχωμα μπορεί να κάνουν αδύνατη την επέκταση του υγιούς ορίου. Αν η περιοχή της βλάβης είναι κοντά στην περιτονία του μείζονα θωρακικού μυός, η εκτομή πρέπει να περιλαμβάνει και την περιτονία. Η πιθανότητα ύπαρξης μαστικού ιστού πέρα από αυτό το όριο, και επομένως η πιθανή επέκταση του DCIS, είναι εξαιρετικά μικρή. Επίσης, ένα επιφανειακό, συνήθως πρόσθιο όριο, μπορεί να βρίσκεται ακριβώς κάτω από το δέρμα και, έτσι, να μην υπάρχει μαστικός ιστός πέρα από αυτό το όριο. Αυτά πρέπει να ληφθούν υπόψη κατά την επιλογή του δείκτη Van Nuys. Τέλος, η μεγάλη έκταση του DCIS μπορεί να κάνει αδύνατη, σε μερικές γυναίκες, την επίτευξη ευρέων αρνητικών ορίων. Ο χειρουργός πρέπει να “προσανατολίσει” το χειρουργικό παρασκεύασμα για να καθοριστούν τα όρια του και να επιτραπεί “προσανατολισμένη” επανεπέμβαση αν αυτή κριθεί απαραίτητη. Είναι σημαντική η **ακτινολογική εξέταση (ΑΕ)** του ιστού που αφαιρέθηκε για να εκτιμηθεί η επάρκεια της εξαίρεσης. Κατά την ΑΕ, πρέπει να ελαχιστοποιηθεί η συμπίεση του ιστού διότι η αυξημένη πίεση μπορεί να “αλλοιώσει” την απόσταση του DCIS από το χειρουργικό όριο. Πρόσφατα, τα 15 mm θεωρήθηκαν ως επαρκές ακτινολογικό όριο αφού σχετίστηκε με μεγάλο ποσοστό ιστολογικά αρνητικού ορίου (Buggi et al 2013). Τελικά, η κατάσταση των ορίων μπορεί να καταγραφεί ως «αρνητικά» όρια (χωρίς ύπαρξη όγκου στο **χειρουργικό όριο [XO]**), μικροσκοπικά θετικό όριο (ο όγκος ανιχνεύεται μόνο μικροσκοπικά στο XO), μακροσκοπικά θετικό όριο (ο όγκος διαπιστώνεται μακροσκοπικά στο XO). Σπάνια, δεν γίνεται εκτίμηση του ορίου. Αν υπάρχει **προσβολή του XO (ΠXO)** από το DCIS, η έκταση της ΠXO σχετίζεται με την πιθανότητα υπολειπόμενης νόσου. Η ΠXO μπορεί να περιγραφεί ως εστιακή (π.χ. DCIS στο XO σε μια περιοχή $\leq 0,1$ cm) ή εκτεταμένη (π.χ. DCIS στο XO σε μια περιοχή $\geq 1,5$ cm). Ως μέτρια ΠXO θα μπορούσε να χαρακτηριστεί εκείνη που βρίσκεται μεταξύ της εστιακής και της εκτεταμένης. Η παθολογοανατομική έκθεση πρέπει να περιλαμβάνει το μέγεθος ή την έκταση της βλάβης (μετά από άμεσες μετρήσεις ή “ανακατασκευή”), την απόσταση από το «κοντινότερο» όριο (περιγράφοντας την ΠXO σύμφωνα με τα προηγούμενα) και τη σοβαρότητα της πυρηνικής ατυπίας (χαμηλή, ενδιάμεση, υψηλή). Μετά από τη (συντηρητική) επέμβαση, πρέπει να γίνει μαστογραφία (**ΜαστοΓραφία Μετά από την Επέμβαση/ΜΓΜΕ**) πριν την έναρξη της ΑΘ. Η ΜΓΜΕ επιτρέπει την επιβεβαίωση της πλήρους αφαίρεσης όλων των ύποπτων

ασβεστώσεων, κάτι που είναι ιδιαίτερα σημαντικό αν ήταν εκτεταμένες στη ΜΓ που έγινε πριν την ΟΕ, αν πλησίαζαν το ΧΟ (κατά την ΑΕ), και/ή αν τα ΧΟ είναι θετικά. Το πόσο σημαντική είναι η ΜΓΜΕ προκύπτει από το γεγονός ότι αν η ΜΓΜΕ δείχνει υπολειπόμενες ύποπτες ασβεστώσεις, πρέπει να γίνει περαιτέρω αφαίρεση της βλάβης (μετά από οριοθέτηση με σύρμα) παρά τα «αρνητικά» ιστολογικά όρια. Μπορεί να χρειαστεί επανεξαίρεση (ή επανεξαιρέσεις) ή μαστεκτομή για την επίτευξη αρνητικών ορίων. Η σημασία των αρνητικών ορίων προκύπτει και από το ότι, μετά από ΟΕ, η μεγάλη πλειονότητα των τοπικών υποτροπών βρίσκονται κοντά στην περιοχή του πρωτοπαθούς όγκου και σπάνια σε ένα διαφορετικό τεταρτημόριο. Επίσης, η έκταση της βλάβης δεν είναι τόσο σημαντική αν αυτή αφαιρέθηκε σε ευρέα αρνητικά όρια. Ωστόσο, αν το παρασκεύασμα παραλαμβάνεται τεμαχισμένο (ή θρυμματισμένο), αυτό θα πρέπει να σημειωθεί, διότι αυτό μπορεί να επηρεάσει τη δυνατότητα διερεύνησης του μεγέθους της βλάβης και την κατάσταση των ορίων. Επίσης, αν δεν εξετάστηκε μικροσκοπικά ολόκληρο το δείγμα, πρέπει να σημειωθεί, κατά προσέγγιση, το ποσοστό του δείγματος που εξετάστηκε. Ένας προγνωστικός δείκτης (**Van Nuys Prognostic Index [VNPI]**) και μια επικαιροποιημένη εκδοχή του (University of Southern California [USC]/VNPI [Silverstein et al 2003]), συνδυάζει 4 προγνωστικούς παράγοντες (**μέγεθος του όγκου, εύρος αρνητικού ορίου [ΕΑΟ]**, παθολογοανατομική ταξινόμηση και ηλικία [με βαθμολογία από 1 έως 3]) σε ένα σκορ (άθροισμα) που επιδιώκει να προβλέψει την πιθανότητα τοπικής υποτροπής μετά από αφαίρεση του όγκου σε ασθενείς με DCIS. Έτσι, σε μέγεθος όγκου >41 mm, η βαθμολογία του είναι 3 και σε <15 mm είναι 1 (2 παίρνει το ενδιάμεσο μέγεθος). Αν το ΕΑΟ είναι ≥ 10 mm, 1 έως 9 mm ή <1 mm βαθμολογείται με 1, 2 ή 3 αντίστοιχα (αφού το πολύ μικρό αρνητικό όριο σχετίζεται με μεγαλύτερη πιθανότητα υποτροπής). Παρόλη την ισότιμη βαθμολογία των 4 παραμέτρων, το ΕΑΟ θεωρήθηκε το σημαντικότερο από κάποια ερευνητικά στοιχεία. Ωστόσο, βλέπε παραπάνω αυτά που αναφέρονται στο πρόσθιο και οπίσθιο όριο (**bold**). Η παθολογοανατομική ταξινόμηση περιλαμβάνει 3 ομάδες ασθενών (με σκορ από 1 έως 3 σύμφωνα με τα παρακάτω) ανάλογα με την παρουσία ή την απουσία υψηλού βαθμού πυρηνικής ατυπίας (high nuclear grade [HNG]) και νέκρωσης φαγεσωρικού τύπου (comedo-type necrosis [CTN]): (1) DCIS χωρίς HNG και χωρίς CTN, (2) DCIS χωρίς HNG αλλά με CTN, και (3) DCIS με HNG, με ή χωρίς CTN. Συμπεραίνεται ότι ιδιαίτερη σημασία έχει η HNG. Τέλος, οι ηλικίες ≥ 60 , 40-60 και ≤ 40 ετών βαθμολογούνται με 1, 2 και 3 αντίστοιχα (αφού η πρόγνωση είναι χειρότερη σε νεότερες ηλικίες). Η ηλικία δεν υπήρχε στον αρχικό δείκτη Van Nuys και προστέθηκε στον επικαιροποιημένο (University of Southern California). Ο δείκτης,

φυσικά, κυμαίνεται από 4 έως 12 και όσο μεγαλύτερος είναι, τόσο μεγαλύτερη θεωρήθηκε η πιθανότητα τοπικής υποτροπής. Υποστηρίχθηκε ότι σε ασθενείς με σκορ 4-6 η απλή εξαίρεση της βλάβης είναι αρκετή, σε ασθενείς με σκορ 7-9 θα πρέπει να εξεταστεί η εκτέλεση ακτινοθεραπείας (ή η επανεξαίρεση αν το όριο είναι μικρότερο από 10 mm) και σε ασθενείς με σκορ 10-12 (που έχουν εξαιρετικά μεγάλα ποσοστά τοπικής υποτροπής άσχετα από την ακτινοθεραπεία) θα πρέπει να εξεταστεί η ΜΕ (ή η επανεξαίρεση). Ο δείκτης αμφισβητήθηκε έντονα (Farante et al 2011) και σε σημερινές δημοσιεύσεις ανασκόπησης υπάρχει η διατύπωση ότι «δεν τον χρησιμοποιούμε». Εξάλλου, ενώ η αρχική ανάλυση με τον VNPI «ανίχνευσε» τις γυναίκες με μικρό κίνδυνο υποτροπής για τις οποίες δεν χρειαζόταν ΑΘ, η ΑΘ αργότερα έτυχε σχεδόν “καθολικής” αποδοχής. Επίσης, βλέπε παραπάνω τα σχετικά με τα αρνητικά όρια. Τέλος, “εξ ορισμού”, σε νεαρές ηλικίες η βαθμολογία ξεκινά αυξημένη. Όμως, σε αυτές τις ηλικίες επιδιώκονται κυρίως οι συντηρητικότερες επεμβάσεις αντί για τη ΜΕ (που έχει μικρότερη πιθανότητα υποτροπής). Σημειώνεται ότι σε ασθενείς με πολύ μικρές εστίες χαμηλού βαθμού DCIS, η ΟΕ χωρίς ΑΘ με ευρέα αρνητικά όρια (≥ 10 mm) είναι μια επιλογή. Ωστόσο, δεν υπάρχουν προδρομικές τυχαιοποιημένες μελέτες που να υποστηρίζουν την παράλειψη της επικουρικής ΑΘ ακόμα και σε επιλεγμένες περιπτώσεις χαμηλού κινδύνου. Σημειώνεται ότι η επιλογή της (σωστής) τοπικής αντιμετώπισης δεν φάνηκε να επηρεάζει την επιβίωση. Γενικότερα, οι υποτροπές μετά την επέμβαση μπορεί να είναι το αποτέλεσμα ατελούς αφαίρεσης της βλάβης, ανεπαρκών ορίων αλλά και διηθητικού καρκίνου που δεν διαγνώστηκε αρχικά. Τονίζεται ότι πρέπει να γίνεται προσεκτική επιλογή των περιπτώσεων για ΟΕ (επιλέγοντας, για παράδειγμα, τις περιπτώσεις όπου η βλάβη εντοπίζεται στο ένα τεταρτημόριο του μαστού). “Εννοείται” ότι σε πιο εκτεταμένη νόσο, σε πολυεστιακή εμφάνιση του DCIS, και σε επιλογή της γυναίκας, μπορεί να γίνει ΜΕ (που μπορεί να ακολουθηθεί από άμεση “αισθητική” αποκατάσταση της περιοχής). Η ΜΕ μπορεί να επιλεγεί από τη γυναίκα που δίνει μεγαλύτερη σημασία στο να “αποκλείσει” την πιθανότητα τοπικής υποτροπής. Επίσης, μπορεί να επιλεγεί από τη γυναίκα που θα ήθελε να αποφύγει την ΑΘ με τις ενδεχόμενες παρενέργειές της. Γενικά, φάνηκε ότι όσο μακρύτερα βρίσκεται η κατοικία της γυναίκας από το ακτινοθεραπευτικό κέντρο τόσο μεγαλύτερες πιθανότητες υπάρχουν να μη ολοκληρωθεί η ΑΘ (διαρκεί από 3-5 εβδομάδες στο DCIS [με συχνότερο το ανώτερο όριο]). Αναλυτικότερα, η ΜΕ θα πρέπει να συνοδεύεται και με τη **διερεύνηση του φρουρού λεμφαδένα (ΔΦΛ)** διότι μετά από μαστεκτομή είναι αδύνατη η ΔΦΛ, όπως προκύπτει από πολλές πηγές και σχετικές οδηγίες (guidelines). Η ΔΦΛ γίνεται για να «εξασφαλιστούν» οι περιπτώσεις κατά τις οποίες δεν

πρόκειται μόνο για DCIS αλλά για διηθητικό καρκίνο του μαστού (στην τελική παθολογοανατομική εξέταση). Φυσικά, ΔΦΛ ενδείκνυται και σε μικροδιηθητική νόσο (Ιατράκης 2017). Από παλαιότερα στοιχεία, η **ταμοξιφαίνη (T)**, όταν προστέθηκε στην περιοχική αντιμετώπιση του DCIS, δεν πέτυχε σημαντική ελάττωση της συνολικής θνησιμότητας ή εκείνης που σχετίζεται με τον ΚΜ. Σήμερα, σε γυναίκες με DCIS που υποβλήθηκαν σε αμφοτερόπλευρη μαστεκτομή, στη συνέχεια, δεν χορηγείται ενδοκρινική αγωγή (π.χ. ταμοξιφαίνη). Αντίθετα, σε γυναίκες με DCIS και +οιστρογονικούς υποδοχείς (OY) που υποβλήθηκαν σε μαστεκτομή, συστήνεται ενδοκρινική θεραπεία (κυρίως ως «χημειοπροφύλαξη» [ΧΦ] για την πρόληψη ενός νέου ΚΜ στον άλλο μαστό και όχι ως πρόληψη υποτροπής). Συνήθως, σε γυναίκες με -OY δεν χρησιμοποιείται T ως ΧΦ. Ωστόσο, κάποιες γυναίκες μπορεί να επιλέξουν τη λήψη T για την ελάττωση του κινδύνου ανάπτυξης ενός νέου DCIS ή ΚΜ με +ενδοκρινικούς υποδοχείς (Collins et al 2020). Σε γυναίκες με DCIS που υποβλήθηκαν σε ογκεκτομή και διαπιστώθηκε όγκος με +OY/προγεστερονικούς (Π)Y, προσφέρεται 5ετής χορήγηση T στις προεμμηνοπαυσιακές ηλικίες και T ή αναστροζόλη μετά την εμμηνόπαυση (Collins et al 2020). Σύμφωνα με πρόσφατες κατευθυντήριες γραμμές, σε όλες οι ασθενείς με ΚΜ με έκφραση των OY ή ΠY τουλάχιστον στο 1% πρέπει να προσφέρεται ενδοκρινική αγωγή (ASCO & CAP 2020).

2.8. ΔΙΗΘΗΤΙΚΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΜΑΣΤΟΥ

2.8.1. Ιστολογική ταξινόμηση

Οι κακοήθεις όγκοι του μαστού είναι συνήθως επιθηλιακοί (αδενοκαρκινώματα) και σπανιότερα μη επιθηλιακοί (σαρκώματα κ.λπ.). Τα αδενοκαρκινώματα παρουσιάζουν ποικιλία προέλευσης. Πιο κάτω γίνεται ενδεικτική παράθεση παθολογοανατομικών τύπων του ΚΜ. Το μεγαλύτερο ποσοστό των διηθητικών καρκινωμάτων του μαστού (>50%) προέρχεται από το επιθήλιο των μικρών τελικών πόρων και των αδενοκυψελών, σε υπόστρωμα που εμφανίζει συχνά σκιρρώδη αντίδραση, και λέγεται διηθητικό πορογενές αδενοκαρκίνωμα. Η μαστογραφία παρουσιάζει χαρακτηριστική σκίαση με ανώμαλα όρια και ακτινοειδείς προσεκβολές. Ο δεύτερος συχνότερος (>25%) ιστολογικός τύπος είναι ο συνδυασμός διηθητικού πορογενούς αδενοκαρκινώματος με άλλο τύπο αδενοκαρκινώματος. Η νόσος του Paget συνοδεύει συνήθως το διηθητικό πορογενές καρκίνωμα και πρόκειται για διήθηση της επιδερμίδας της θηλής από καρκινωματώδη κύτταρα.

Κλινικά εμφανίζεται σαν έκζεμα. Το θηλώδες καρκίνωμα αναπτύσσεται από το επιθήλιο των μεγάλων πόρων. Τα καρκινωματώδη κύτταρα έχουν σχετική ομοιομορφία με λίγες πυρηνοκινησίες και σχηματίζουν θηλές. Κλινικά παρουσιάζεται έκκριση από τη θηλή. Το σωληνώδες καρκίνωμα χαρακτηρίζεται από τη διάταξη των καρκινωματώδων κυττάρων (που εμφανίζουν λίγες πυρηνοκινησίες) σε σωληνώδεις σχηματισμούς με υπόστρωμα που εμφανίζει σκιρρώδη αντίδραση. Έχει καλή πρόγνωση. Το βλενώδες καρκίνωμα χαρακτηρίζεται από την παραγωγή μεγάλης ποσότητας βλέννας από τα καρκινωματώδη κύτταρα, που διατάσσονται συχνά σε σωληνώδεις σχηματισμούς μέσα σε «λίμνες» βλέννας. Όπως και το προηγούμενο έχει μάλλον καλή πρόγνωση. Το αδενοκυστικό καρκίνωμα είναι σπάνιος όγκος καλής πρόγνωσης που έχει την τάση να αναπτύσσεται στην περιοχή της θηλής ή της άλω. Τα κύτταρά του διατάσσονται σε μικρές κύστεις, που περιέχουν βλέννα. Το λοβιδιακό καρκίνωμα αποτελεί το 10% των ιστολογικών τύπων του μαστού, είναι συχνά πολυεστιακό ή/και αμφοτερόπλευρο και παρουσιάζει συνήθως διηθήσεις του υποστρώματος, υπό τη μορφή ενός στίχου μικρών «ομοιόμορφων» καρκινικών κυττάρων. Το μυελοειδές καρκίνωμα είναι αρκετά συχνός (>5%), καλής πρόγνωσης, περιγεγραμμένος όγκος με περιοχές νέκρωσης, του οποίου τα καρκινωματώδη κύτταρα είναι πολύ μεγαλύτερα από άλλους ιστολογικούς τύπους. Στο καρκινοσάρκωμα συνυπάρχει καρκίνωμα και σάρκωμα. Το φλεγμονώδες καρκίνωμα είναι περισσότερο ένα κλινικό εύρημα που συνοδεύει διάφορους ιστολογικούς τύπους καρκίνου, που παρουσιάζουν μεγάλο μέγεθος και σχεδόν πλήρη διήθηση του μαστού. Ο μαστός έχει εμφάνιση **φλοιού πορτοκαλιού** λόγω διήθησης των λεμφαγγείων του δέρματος (**peau d'orange**), η βιοψία του οποίου δείχνει καρκινικά έμβολα των λεμφαγγείων (Poggi & Harney 2003). Αυτή η εμφάνιση συνδυάζεται με κακή πρόγνωση και οι περισσότερες γυναίκες καταλήγουν σε μικρό σχετικά χρονικό διάστημα μετά τη διάγνωση. Αν και αναφέρονται χειρουργικές επεμβάσεις ασθενών με αυτή την εικόνα, φαίνεται «λογικότερη» η συστηματική θεραπευτική προσέγγιση αρχικά και αν ο όγκος μειωθεί, να επιχειρηθεί στη συνέχεια χειρουργική επέμβαση. Η ταξινόμηση του ΚΜ μπορεί να γίνει σύμφωνα με την ύπαρξη ή μη ορμονικών υποδοχέων στο ιστολογικό παρασκεύασμα. Ειδικότερα, σύμφωνα με τις οδηγίες της American Society of Clinical Oncology (ASCO), ανάλυση των οιστρογονικών/προγεστερονικών υποδοχέων πρέπει να γίνεται συστηματικά σε όλους τους διηθητικούς ΚΜ αν και η αναπαραγωγικότητα αυτού του χαρακτηριστικού δεν είναι ιδανική (Ιατράκης 2020). Φάνηκε ότι σε κάθε 20% αύξηση της θερμιδικής πρόσληψης, ο κίνδυνος ΚΜ με θετικούς ορμονικούς υποδοχείς και HER2+ αυξάνεται 13%, και για τριπλά αρνητικούς όγκους κατά 7%. Συνεπώς, ο μέτριος

περιορισμός της θερμιδικής πρόσληψης μαζί με συστηματική φυσική δραστηριότητα θα μπορούσαν να είναι μια καλή στρατηγική για την ελάττωση του κινδύνου για ΚΜ (Lopez et al 2019).

2.8.2. Μοριακή ταξινόμηση

Η ταξινόμηση του ΚΜ μπορεί να γίνει και με μοριακά χαρακτηριστικά (γενετικό προφίλ): Ενδεικτικά, τη μεγαλύτερη κατηγορία αυτής της ταξινόμησης απαρτίζουν οι **υποτύποι (YT) «luminal» (L)**. Η γονιδιακή έκφραση LA και LB σχετίζεται με **επιθηλιακά κύτταρα L** του φυσιολογικού μαστικού ιστού και επικαλύπτεται με τους ΚΜ με θετικούς **οιστρογονικούς υποδοχείς (OY)**, που προσδιορίζονται με «ιστολογικά» κριτήρια. Η ονομασία «luminal» (αυλικός) προέρχεται από την ομοιότητα της γονιδιακής έκφρασης μεταξύ αυτών των όγκων και του (**φυσιολογικού**) **L** επιθηλίου του μαστού, με συνήθη έκφραση της κυτοκερατίνης 8 και 18. Αυτοί είναι οι συχνότεροι YT και απαρτίζουν την πλειονότητα των ΚΜ με θετικούς OY και χαρακτηρίζονται από την ύπαρξη γονιδίων που σχετίζονται με την έκφραση των οιστρογονικών και προγεστερονικών υποδοχέων, όπως και άλλων γονιδίων που σχετίζονται με την ενεργοποίηση των OY. Οι όγκοι LA είναι οι συχνότεροι και αποτελούν κατά πάσα πιθανότητα το 40% περίπου όλων των ΚΜ και συνήθως έχουν υψηλή έκφραση των γονιδίων που σχετίζονται με τους OY, χαμηλή έκφραση των γονιδίων που σχετίζονται με τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και χαμηλή έκφραση των γονιδίων που σχετίζονται με το HER2. Με βάση τα προηγούμενα, είναι ευνόητο ότι οι LA ΚΜ έχουν την καλύτερη πρόγνωση από όλους τους YT. Συγκριτικά με τους όγκους LA, οι όγκοι LB είναι σπανιότεροι (20% περίπου των YT), έχουν χαμηλότερη έκφραση των γονιδίων που σχετίζονται με τους OY, υψηλότερη έκφραση των γονιδίων που σχετίζονται με τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και ποικίλη έκφραση των γονιδίων που σχετίζονται με το HER2. Με βάση τα προηγούμενα, είναι ευνόητο ότι οι LB έχουν χειρότερη πρόγνωση από τους LA ΚΜ. Εννοείται, επίσης, ότι οι περισσότεροι LB ΚΜ έχουν υψηλά ποσοστά υποτροπής, όπως αυτό μπορεί να πιθανολογηθεί με τις ειδικές δοκιμασίες των 21 ή 70 γονιδίων (Ιατράκης 2020).

2.8.3. Σταδιοποίηση κατά TNM

Η σταδιοποίηση του ΚΜ είναι κυρίως κλινική (Πίνακας 2.3 [TNM]) και στηρίζεται στον συνδυασμό του **μεγέθους του όγκου (Tumor-T)**, της ύπαρξης ή όχι περιοχικών

λεμφαδενικών μεταστάσεων (Node-N) και της ύπαρξης ή όχι **μακρινών μεταστάσεων (Metastasis-M)**, που περιγράφονται με την παρακάτω ορολογία. Αυτό το σύστημα σταδιοποίησης για τον ΚΜ βασίζεται σε μια αναδρομική ανάλυση της επιβίωσης ασθενών με ΚΜ που αντιστοιχούσαν σε όλα τα στάδια της νόσου (Hayes 2012).

TX: Ο πρωτοπαθής όγκος δεν είναι δυνατό να εκτιμηθεί. **T0:** Απουσία πρωτοπαθούς όγκου. **Tis:** Καρκίνωμα in situ χωρίς υποκείμενο διηθητικό όγκο. Εδώ υπάγονται το **ενδοπορικό καρκίνωμα in situ (Ductal Carcinoma In Situ [DCIS])**, το **λοβιακό καρκίνωμα in situ (Lobular Carcinoma In Situ [LCIS])** και η νόσος του Paget της θηλής όταν αυτή δεν συνυπάρχει με DCIS και/ή LCIS και/ή διηθητικό καρκίνο του **μαστικού παρεγχύματος**. **T1:** Όγκος **μεγαλύτερης διαμέτρου (ΜΔ)** μέχρι και 20 mm. Αυτός υποδιαιρείται περαιτέρω σε: T1a > 0,1 & ≤ 0,5 cm, T1b > 0,5 & ≤ 1 cm και T1c > 1 cm & ≤ 2 cm. **T2:** Όγκος ΜΔ >2 cm και ≤5 cm. **T3:** Όγκος ΜΔ >5 cm. **T4:** Όγκος οποιουδήποτε μεγέθους με απευθείας επέκταση στο θωρακικό τοίχωμα ή το δέρμα. Η ταξινόμηση T του πρωτοπαθούς όγκου είναι η ίδια άσχετα αν βασίζεται σε κλινικά ή παθολογοανατομικά κριτήρια ή και τα δύο. Η σηματοδότηση πρέπει να γίνεται με τον **χαρακτηρισμό "c" ή "p"** για να φανεί αν η ταξινόμηση T καθορίστηκε με **“κλινική” (φυσική ή ακτινογραφική εξέταση)** ή **παθολογοανατομική μέτρηση αντίστοιχα**. Γενικά, ο παθολογοανατομικός προσδιορισμός πρέπει να προηγείται του κλινικού προσδιορισμού του μεγέθους T. Το μέγεθος πρέπει να αναγράφεται προς το πλησιέστερο χιλιοστό. Έτσι, αν το μέγεθος του όγκου είναι ελαφρά μεγαλύτερο ή μικρότερο από το όριο για μια δεδομένη ταξινόμηση T, συστήνεται το μέγεθος να στρογγυλοποιείται προς το χιλιοστό που βρίσκεται πλησιέστερα προς αυτό το όριο. Έτσι, σε όγκο με ΜΔ 16,7 mm, αυτός αναγράφεται ως 17 mm και κατατάσσεται ως T1. Επίσης, σε όγκο με ΜΔ 19,8 mm, αυτός αναγράφεται ως 20 mm και κατατάσσεται ως T1. Ωστόσο, και σε όγκο με ΜΔ 20,2 mm (παρόλο που “αυστηρά” θα μπορούσε να ταξινομηθεί ως T2), η παραπάνω στρογγυλοποίηση τον κατατάσσει ως T1. **NX:** Οι περιοχικοί λεμφαδένες δεν είναι δυνατό να εκτιμηθούν (π.χ. διότι έχουν αφαιρεθεί). **N0:** Χωρίς μεταστάσεις στους λεμφαδένες. **N1:** Μετάσταση σε ένα ή περισσότερους κινητούς λεμφαδένες της σύστοιχης μασχάλης. **N2:** Μετάσταση σε ένα ή περισσότερους λεμφαδένες της σύστοιχης μασχάλης, που είναι συνδεδεμένοι μεταξύ τους (block λεμφαδένων). **N3:** Μεταστάσεις στους σύστοιχους έσω μαστικούς λεμφαδένες. **MX:** Η παρουσία απομακρυσμένων μεταστάσεων δεν είναι δυνατό να εκτιμηθεί. **M0:** Χωρίς απομακρυσμένες μεταστάσεις. **M1:** Απομακρυσμένες μεταστάσεις (περιλαμβάνονται και εκείνες στους σύστοιχους υπερκλειδίους λεμφαδένες) (Ιατράκης 2020).

Πίνακας 2.3. Κλινική σταδιοποίηση του ΚΜ με το σύστημα TNM

Στάδιο 0	Tis	N0	M0
Στάδιο IA	T1 (≤ 20 mm)	N0	M0
Στάδιο IB	T1	N1mi (μικρομεταστάσεις [$>0,2$ mm, <2 mm])	M0
Στάδιο IB	T0 (χωρίς όγκο)	N1mi	M0
Στάδιο IIA	T0	N1 (≥ 1 ομόπλευροι κινητοί λεμφαδένες)	M0
	T1	N1	M0
	T2 (>20 - ≤ 50 mm)	N0	M0
Στάδιο IIB	T2	N1	M0
	T3 (>50 mm)	N0	M0
Στάδιο IIIA	T0	N2 (block ομόπλευρων λεμφαδένων)	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
Στάδιο IIIB	T4 (θωρακικό τοίχωμα ή δέρμα)	Οποιοδήποτε N	M0
	Οποιοδήποτε T	N3 (έσω μαστικοί λεμφαδένες)	M0
Στάδιο IV	Οποιοδήποτε T	Οποιοδήποτε N	M1

Ο καθορισμός της ενδεικνυόμενης σε κάθε περίπτωση θεραπευτικής αγωγής εξαρτάται άμεσα από το στάδιο της νόσου. Κατά συνέπεια, η σταδιοποίηση είναι απαραίτητο να γίνεται με ακρίβεια και, επομένως, να αντιστοιχεί στην ακριβή έκταση της νόσου. Με δεδομένο ότι η παθολογοανατομική σταδιοποίηση είναι και η «τελική», σε αυτή στηρίζεται ως επί το πλείστον και ο μετά την επέμβαση θεραπευτικός σχεδιασμός. Στον Πίνακα 3, παρουσιάζεται η κλινική σταδιοποίηση του καρκίνου του μαστού που χρησιμοποιείται στην καθ' ημέρα πράξη.

2.8.4. Θεραπεία

Περισσότερο από ένα αιώνα πριν διατυπώθηκε η άποψη ότι ο ΚΜ είναι τοπική νόσος που δίνει μεταστάσεις διαμέσου των λεμφαγγείων. Επομένως, η εξαίρεση των λεμφαδένων «αναχαιτίζει» την εξάπλωση της νόσου και συνεπάγεται καλύτερη επιβίωση. Αντίθετα, περισσότερα από 30 χρόνια πριν διατυπώθηκε η άποψη ότι ο ΚΜ είναι συστηματική νόσος

και ότι το είδος της τοπικής θεραπείας δεν αλλάζει (πάντα) την επιβίωση. Τελευταία, δίδεται ιδιαίτερη σημασία στη διεισδυτικότητα και τη μεταστατικότητα του καρκινικού κυττάρου που μπορεί να ποικίλει χρονικά. Έτσι, αν η δυναμικότητα του καρκινικού κυττάρου είναι χαμηλή, η νόσος παραμένει τοπική, ενώ αν είναι υψηλή η νόσος μπορεί να δώσει μεταστάσεις. Με το προηγούμενο σκεπτικό, ο ΚΜ είναι νόσος τοπική και συστηματική (μεταστατική) και έτσι πρέπει να αντιμετωπίζεται θεραπευτικά. Η θεραπευτική αντιμετώπιση του ΚΜ σκοπεύει στον τοπικό και περιοχικό έλεγχο της νόσου, στο αυξημένο ελεύθερο νόσου χρονικό διάστημα και φυσικά στην αυξημένη επιβίωση (στόχοι που ισχύουν γενικά στους καρκίνους). Ο τοπικός και περιοχικός έλεγχος τη νόσου γίνεται με χειρουργική επέμβαση και ακτινοβολία, που σκοπεύει στην αφαίρεση του όγκου και την αποστείρωση της περιοχής και των επιχώριων λεμφαδένων από τον όγκο. Η περιοχική θεραπευτική αντιμετώπιση κρίνεται επιτυχής αν δεν υπάρξει τοπική υποτροπή της νόσου και ανεπιτυχής αν υπάρξει. Η αυξημένη επιβίωση δείχνει είτε ότι η νόσος έχει «ελεγχθεί» και συστηματικά είτε τη χαμηλή δυναμικότητα του καρκινικού κυττάρου (Ιατράκης 2020).

2.8.4.1. Χειρουργική αντιμετώπιση

Η ριζική μαστεκτομία (μαστεκτομία σημαίνει αφαίρεση του μαστού) περιλαμβάνει ευρεία αφαίρεση του δέρματος και των θωρακικών μυών (μείζονος και ελάσσονος) με αφαίρεση του μαστού en bloc με τη μασχαλιαία περιοχή, για αφαίρεση-συνήθως- του 1ου και 2ου επιπέδου των λεμφαδένων της μασχάλης (10-25 λεμφαδένες). Η τροποποιημένη ριζική μαστεκτομία διαφέρει από τη ριζική μαστεκτομία διότι με προσεκτική τεχνική διατηρεί τον μείζονα θωρακικό μυ (και ενδεχομένως και τον ελάσσονα). Η αφαίρεση των λεμφαδένων της μασχάλης γίνεται κυρίως για προγνωστικούς (και λιγότερο για θεραπευτικούς) λόγους. Μεγάλες μελέτες που έκαναν σύγκριση των αποτελεσμάτων των ριζικότερων με τις συντηρητικότερες επεμβάσεις, που διατηρούν τον μαστό και ακολουθούνται από ακτινοβολία, δεν έδειξαν οι δεύτερες να υπολείπονται. Σε ΚΜ χωρίς λεμφαδενικές μεταστάσεις, οι επεμβάσεις που διατηρούν τον μαστό και ακολουθούνται από μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία έχουν συγκρίσιμα αποτελέσματα με τη μαστεκτομία όσον αφορά την επιβίωση και τον κίνδυνο απομακρυσμένων μεταστάσεων. Περίπου το 50% των ασθενών έχουν λεμφαδενική προσβολή της μασχάλης όταν γίνεται η διάγνωση (Beckman et al 2002). Είναι σημαντικό να υπάρχει ευρεία συνέχεια μεταξύ του μαστού και της μασχάλης για να αφαιρεθούν όσο γίνεται περισσότερες οδοί προς τους επιχώριους

λεμφαδένες. Δεν είναι πάντα απαραίτητο να γίνει λεμφαδενικός καθαρισμός της μασχάλης (ΛΚΜ). Ο τελευταίος θα γίνει αν ο(οι) φρουρός(οί) (sentinel) λεμφαδένας(ες) είναι θετικός(οί). Ωστόσο, αν υπάρχουν μέχρι 2 φρουροί λεμφαδένες θετικοί, θα μπορούσε να επιλεγεί η ακτινοθεραπεία στην περιοχή της μασχάλης αντί για τον ΛΚ (Ιατράκης 2020).

2.8.4.2. Ακτινοθεραπεία

Στον ΚΜ, η ΑΘ μόνη της (χωρίς προηγούμενη χειρουργική επέμβαση), ακόμα και σε μεγάλες δόσεις, στις περισσότερες περιπτώσεις είναι ανεπαρκής για να εξαφανίσει όλο τον καρκινικό ιστό και υπάρχει μεγάλος κίνδυνος υποτροπής μετά την αρχική υποχώρηση. Αντίθετα, η ΑΘ βοήθησε στην καθιέρωση συντηρητικών επεμβάσεων σε μικρότερους όγκους. Η μέθοδος επιτρέπει πιο περιορισμένες χειρουργικές επεμβάσεις διότι ελαττώνει τον κίνδυνο τοπικής υποτροπής μετά τη χειρουργική επέμβαση. Ωστόσο, κάποιες παλαιότερες προδρομικές και αναδρομικές μελέτες δεν έδειξαν η ΑΘ να βελτιώνει την επιβίωση (Nora & Guiliano 2002) σε αντίθεση με τη μελέτη των Overgaard et al (1997) που έδειξε 9% αύξηση της δεκαετούς επιβίωσης. Ελάττωση της θνητότητας φάνηκε και από μεταγενέστερα στοιχεία. Από τη μελέτη 10.801 γυναικών από 17 τυχαιοποιημένες μελέτες (με 690 συνεργάτες), η ΑΘ φάνηκε ότι ελαττώνει τη θνητότητα από τον ΚΜ (**Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group [EBCTCG] 2011**). Στη σχετική μετα-ανάλυση της EBCTCG, σε γυναίκες με θετικούς ή αρνητικούς λεμφαδένες, φάνηκε η επίδραση της ΑΘ μετά από συντηρητική **επέμβαση διατήρησης του μαστού (ΕΔΜ)** στην υποτροπή και τη θνησιμότητα. Συγκριτικά με την ΕΔΜ χωρίς ΑΘ, η ΑΘ μετά την ΕΔΜ συνεπαγόταν σημαντική ελάττωση του κινδύνου υποτροπής στη δεκαετία (σχετικός κίνδυνος ~0,5 και απόλυτη ελάττωση του κινδύνου >15%). Επίσης, παρατηρήθηκε ελάττωση του κινδύνου θανάτου στη 15ετία (σχετικός κίνδυνος ~0,8 και απόλυτη ελάττωση του κινδύνου ~4%). Μετα-ανάλυση >8000 γυναικών, από 22 τυχαιοποιημένες μελέτες, με ΚΜ, που υποβλήθηκαν σε μαστεκτομή και καθαρισμό μασχάλης, έδειξε ελάττωση των υποτροπών (περιοχικών και συνολικών) και της θνητότητας σε εκείνες με ≥ 1 διηθημένους λεμφαδένες που υποβλήθηκαν σε ΑΘ μετά την επέμβαση. Η ΑΘ περιελάμβανε το θωρακικό τοίχωμα, την υπερκλείδια ή/και μασχαλιαία περιοχή και την έσω μαστική αλυσίδα (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group 2014).

Η εκλογή της καλύτερης θεραπείας σε κάθε περίπτωση πρέπει να είναι το αποτέλεσμα συζήτησης μεταξύ του χειρουργού, του ακτινοθεραπευτή και του παθολόγου ογκολόγου. Σύμφωνα με δύο μεγάλες μελέτες (από τη Δανία [Overgaard et al 2007]) και τον Καναδά),

όλες οι γυναίκες με χειρουργήσιμο ΚΜ και θετικούς λεμφαδένες μπορεί να ωφεληθούν από την ΑΘ (του **θωρακικού τοιχώματος [ΘΤ]**) μετά από μαστεκτομή (με αύξηση της “επιβίωσης” που σχετίζεται με τον ΚΜ όσο και με αύξηση της συνολικής επιβίωσης). Ωστόσο, με δεδομένο ότι οι ασθενείς με 1-3 θετικούς λεμφαδένες έχουν σχετικά καλή πρόγνωση, αυτές οι οδηγίες δεν είχαν γενική εφαρμογή. Έτσι, σήμερα, οι περισσότεροι ειδικοί συμφωνούν ότι, μετά από μαστεκτομή (ΜΕ), ΑΘ του ΘΤ πρέπει να γίνεται σε όλες τις προεμμηνοπαυσιακές και μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με ≥ 4 θετικούς (**μασχάλιους**) **λεμφαδένες (ΜΛ)**. Ακτινοβολήση γίνεται τόσο στο ΘΤ όσο και στους περιοχικούς λεμφαδένες. Σε αυτούς περιλαμβάνονται οι υπερκλείδιοι λεμφαδένες, οι υποκλείδιοι λεμφαδένες, οι λεμφαδένες της έσω μαστικής αρτηρίας και οι λεμφαδένες της μασχάλης. Στις γυναίκες που υποβλήθηκαν σε «πλήρη» λεμφαδενικό καθαρισμό της μασχάλης, η ΑΘ της μασχάλης γίνεται συνήθως στο επίπεδο III (Taghian 2020). Ωστόσο, σημειώνεται η εξατομικευμένη προσέγγιση. Επίσης, οι γυναίκες με όγκους, που εκτιμώνται κλινικά ως T1 (≤ 20 mm) έως T2 (>20 έως ≤ 50 mm), με 0-3 θετικούς ΜΛ, με θετικό εν τω βάθει όριο (deep margin) φαίνεται να βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο τοπικής-περιοχικής υποτροπής και θα πρέπει να κάνουν ΑΘ του ΘΤ μετά τη ΜΕ. Τέλος, οι ασθενείς με τοπικά προχωρημένο ΚΜ και αρνητικούς ΜΛ που αντιμετωπίστηκαν με **χημειοθεραπεία (ΧΘ)** και στη συνέχεια με ΜΕ, θα πρέπει να κάνουν ΑΘ του ΘΤ. Σε σχετικές οδηγίες του National Comprehensive Cancer Network (NCCN), συστήθηκε ΑΘ του ΘΤ και της υπερκλείδιας περιοχής, μετά από ΧΘ, σε 1-3 (+) λεμφαδένες (σε “αντίθεση” με την ASCO [βλέπε παρακάτω]). Ωστόσο, δεν υπάρχει συμφωνία σχετικά με το αν θα πρέπει να περιληφθούν στο ακτινοθεραπευτικό πεδίο και οι έσω μαστικοί λεμφαδένες. Επίσης, το **χημειοθεραπευτικό σχήμα CMF** θα μπορούσε να χορηγηθεί συγχρόνως με την ΑΘ (ή το CMF να χορηγηθεί πρώτο). Όλα τα άλλα χημειοθεραπευτικά (ΧΘ) σχήματα πρέπει να χορηγούνται πριν από την ΑΘ. Διευκρινίζεται ότι η “σύγχρονη” (concurrent) χορήγηση ΧΘ και ΑΘ διαφέρει από τη μέθοδο “sandwich” (όχι πολύ “δημοφιλής” σήμερα), κατά την οποία γίνονται 3 κύκλοι CMF που ακολουθείται από ΑΘ και 3 πρόσθετους κύκλους CMF (Kim et al 2011). Σύμφωνα με μια μελέτη, ως σύγχρονη θεραπεία ορίστηκε η σύμπτωση τουλάχιστον 21 ημερών κατά τη χορήγηση CMF και ΑΘ ενώ ως διαδοχική (sequential) CMF/ΑΘ ορίστηκε η μη ύπαρξη σύμπτωσης των δύο θεραπειών ή η σύμπτωση <7 ημέρες (Isaac et al 2002). Σχετικές παλαιότερες οδηγίες (που ισχύουν) από την **American Society of Clinical Oncology (ASCO)** και την **American Society for Radiation Oncology (ASTRO)** συστήνουν ΑΘ, μετά από ΜΕ, σε ασθενείς με

≥4 λεμφαδένες. Οι οδηγίες αυτές, όσον αφορά την ASCO, επεκτείνονται σε ασθενείς με όγκους T3 και T4.

Γενικά, σε συνδυασμό με τη χειρουργική επέμβαση, σε όλα τα στάδια του ΚΜ μπορεί να εφαρμοστεί με επιτυχία ΑΘ από απόσταση (ακτινοβολία γ από μηχανήματα καισίου-κοβαλτίου [παλαιότερα], ακτινοβολία Χ από γραμμικό επιταχυντή κ.λπ.) μετά από κατάλληλο σχεδιασμό. Οι ακτινοθεραπευτικές τεχνικές, που απελευθερώνουν 5.000 cGy περίπου (1 Gy = 100 centigray [cGy]) στην ευρύτερη περιοχή του μαστού (μέσα σε 4,5 έως 5 εβδομάδες) συντελούν στον επαρκή έλεγχο, ενδεχόμενης, μικροσκοπικής (και μακροσκοπικής;) υπολειπόμενης νόσου (εμποδίζοντας τις υποτροπές) και βελτιώνουν την επιβίωση. Η συνηθισμένη ΑΘ ολόκληρου της περιοχής του μαστού περιλαμβάνει δύο εφαπτόμενα ακτινοθεραπευτικά πεδία (έσω και έξω) προς τον μαστό ή το θωρακικό τοίχωμα. Η συνολική δόση απελευθερώνεται αθροιστικά με ~2.500 cGy από έκαστο πεδίο, που “αποφεύγουν”, κατά το δυνατό, τον καρδιακό μυ και το πνευμονικό παρέγχυμα (επικοινωνία με Καθηγητή κ. Τσακίρη). Αδρά, η χορήγηση γίνεται με εβδομαδιαία δόση 1000 cGy που αντιστοιχεί σε ημερήσια δόση ~200 cGy για 5 ημέρες την εβδομάδα (διακοπή Σάββατο και Κυριακή). Ως πλήρης ΑΘ της μασχάλης ορίζεται η χρήση ενός πρόσθετου τρίτου ακτινοθεραπευτικού πεδίου και σε, μερικές περιπτώσεις, ενός τέταρτου πεδίου για να εξασφαλιστεί η ΑΘ των ανώτερων **μασχαλιαίων λεμφαδένων (ΜΛ)** και των υπερκλειδίων λεμφαδένων. Στην Ελλάδα, με βάση οδηγίες του ΕΟΠΥΥ, παρατίθεται το ακόλουθο παράδειγμα: Σε ΑΘ μαστού με υπερκλειδίου λεμφαδένες συνταγογραφείται βασικό πακέτο απλής (ή 3διάστατης ΑΘ) σε γραμμικό επιταχυντή με 25 συνεδρίες απλής ΑΘ και μετά από την πραγματοποίησή τους (μετά από 40 ημέρες) μπορούν να συνταγογραφηθούν ακόμα 1 έως 5 συνεδρίες (σύνολο μέχρι 30) στην ίδια περιοχή. Επίσης, σε περίπτωση ΑΘ σε 2 ή περισσότερες γειτονικές ανατομικά περιοχές συνταγογραφείται μόνο 1 βασικό πακέτο και ένας τύπος συνεδρίας, όπως σε ακτινοβόληση μαστού με υπερκλειδίου ή/και μασχαλιαίου λεμφαδένες (γειτονικές περιοχές που λογίζονται ως μια περιοχή θεραπείας)”. Υποστηρίχτηκε ότι η μασχαλιαία ΑΘ εμποδίζει αποτελεσματικά την μασχαλιαία υποτροπή σε ασθενείς με κλινικά αρνητικούς ΜΛ (σε επίπεδα που είναι παρόμοια με εκείνα της λεμφαδενικής αφαίρεσης της μασχάλης). Σε ασθενείς με θετικό φρουρό λεμφαδένα, θα μπορούσε να χορηγηθεί ΑΘ στη μασχάλη 12 εβδομάδες μετά τη χειρουργική επέμβαση. Και τα τρία επίπεδα των ΜΛ μαζί με το έσω τμήμα του υπερκλειδίου βόθρου θεωρήθηκαν ως κλινικός στόχος με ακτινοθεραπευτική δόση 5.000 cGy κατανεμημένα σε 25 συνεδρίες των 200 cGy, για 5 ημέρες την εβδομάδα. Σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αφαίρεση ΜΛ εφαρμόστηκε, επίσης, μασχαλιαία ΑΘ σε ≥4 θετικούς

λεμφαδένες (pN2 ή pN3) (Straver et al 2010). Σε αρχόμενο ΚΜ με κλινικά αρνητικούς ΜΛ, η ΑΘ στην περιοχή της μασχάλης δεν φάνηκε να προσφέρει κάποιο ιδιαίτερο όφελος στην επιβίωση παρά τις αρχικές αισιόδοξες διαπιστώσεις (Sanghani et al 2009, Veronezi et al 2005). Σήμερα, στις ενδείξεις για την περιοχική ακτινοβολία των λεμφαδένων περιλαμβάνονται και οι βλάβες T2 που συνοδεύονται από άλλα χαρακτηριστικά υψηλού κινδύνου. Σε αυτά περιλαμβάνονται οι γυναίκες στις οποίες αφαιρέθηκαν λιγότεροι από 10 μασχάλιαίοι λεμφαδένες και των οποίων οι όγκοι έχουν επίσης τουλάχιστον ένα από τα επόμενα: υψηλού βαθμού ιστολογικό αποτέλεσμα, αρνητικούς οιστρογονικούς υποδοχείς ή διήθηση του λεμφαγγειακού χώρου (Santos 2017). Γενικότερα, ενώ τα αποδεικτικά στοιχεία για την αντιμετώπιση των ΜΛ είναι (σχετικά) καλά, εκείνα που αφορούν άλλους παροχευτικούς λεμφαδένες, όπως τους έσω μαστικούς, είναι πολύ λιγότερο συμπερασματικά και χρειάζεται περαιτέρω έρευνα (Vrana et al 2013).

Ακτινοθεραπεία εφαρμόστηκε επίσης με περιοχική «εξ επαφής» ακτινοβολία (ιρίδιο). Η ΑΘ επιτρέπει την εφαρμογή συντηρητικότερων επεμβάσεων στον ΚΜ. Ωστόσο, η ασθενής πρέπει να ενημερώνεται για τις πιθανότητες ενδεχόμενης τοπικής υποτροπής συγκριτικά με τις επεμβάσεις ολικής αφαίρεσης του μαστού.

Η μερική “επιταχυνόμενη” ακτινοβολία του μαστού (**Accelerated Partial Breast Irradiation [APBI]**) αναφέρεται στη χρήση περιορισμένης εστίας επικουρικής ΑΘ ως εναλλακτικής στη συμβατική **ακτινοβολία ολόκληρου του μαστού (AOM)** σε ασθενείς με αρχόμενο ΚΜ μετά από συντηρητική χειρουργική επέμβαση στον μαστό. Συγκριτικά με την AOM, η APBI απελευθερώνεται σε ένα περιορισμένο όγκο ιστού και μπορεί να χορηγηθεί υψηλότερη δόση σε βραχύτερη χρονική περίοδο. Αυτή η μέθοδος αν και φάνηκε να έχει ευνοϊκά αποτελέσματα, η περίοδος του follow-up στις σχετικές μελέτες ήταν μικρή και οι ασθενείς που επιλέχθηκαν είχαν σχετικά καλή πρόγνωση. Σήμερα, ενδεχομένως, δεν είναι σαφές ποιες ασθενείς βρίσκονται σε επαρκώς χαμηλό κίνδυνο τοπικής υποτροπής ώστε τα πλεονεκτήματα της APBI (μικρή διάρκεια και [άρα;] ελαττωμένη τοξικότητα, μικρότερο κόστος) να υπερτερούν της πιθανότητας για τοπική υποτροπή. Χρειάζονται περαιτέρω μελέτες follow-up όσον αφορά τις τοπικές υποτροπές, την επιβίωση και τις ενδεχόμενες παρενέργειες πριν η APBI να θεωρηθεί εναλλακτική της συμβατικής AOM σε γυναίκες με αρχόμενο ΚΜ που υποβάλλονται σε συντηρητικές επεμβάσεις διατήρησης του μαστού. Ωστόσο, από πρόσφατη μελέτη, με ειδική συσκευή APBI (MammoSite®), η τελική ανάλυση της θεραπευτικής αποτελεσματικότητας, του “κοσμητικού” αποτελέσματος και της τοξικότητας επιβεβαίωσε τα “εξαιρετικά” αποτελέσματα της μεθόδου, τα οποία είναι συγκρίσιμα με άλλες μορφές APBI με παρόμοιο follow-up και με

τις εκβάσεις που παρατηρούνται σε επιλεγμένες ασθενείς με ακτινοβολία ολόκληρου του μαστού (Shah et al 2013). Στις αντενδείξεις της APBI περιλαμβάνεται η πολυκεντρική νόσος.

Οι πρόοδοι που έχουν γίνει στην τεχνολογία των υπολογιστών οδήγησαν στην ανάπτυξη πολύπλοκων τρισδιάστατων συστημάτων (3D) **σχεδιασμού και χορήγησης της ΑΘ (3-dimensional conformal radiation therapy [3D-CRT])**. Η 3D-CRT χρησιμοποιεί ένα σύνολο σταθερών ακτινοθεραπευτικών ακτίνων που ακτινοβολούν τον όγκο από διαφορετικές γωνίες, που ποικίλλουν ανάλογα με το σχήμα και το μέγεθος του στόχου. Ενώ στη συμβατική τεχνική, η «δέσμη» της ακτινοβολίας (ΔΑ) είναι συνήθως μεγαλύτερη από την περιοχή του όγκου, στην τεχνική 3D-CRT, η ΔΑ “σχηματίζεται” με τρόπο που προσαρμόζεται στην περιοχή του όγκου ώστε να προληφθεί η ακτινοβόληση άλλων οργάνων. Φάνηκε ότι η 3D-CRT είχε καλύτερη κάλυψη της “τρειςδιάστατης” περιοχής του όγκου συγκριτικά με το Mammo Site ή τη διάμεση βραχυθεραπεία/interstitial brachytherapy (Jabbari et al 2013). Στη 3D-CRT, η δόση που απελευθερώνεται, συνήθως, κυμαίνεται από ≥ 35 έως < 39 Gy σε 10 συνεδρίες (συνήθως 2 φορές ημερησίως σε διάστημα μιας εβδομάδας), συγκριτικά με τη δόση των 50 Gy που χορηγείται σε 25 συνεδρίες (5 εβδομάδες) με τη συμβατική ΑΘ. Η ΑΘ με χρήση πεδίων ακτινοβολίας διαμορφωμένης έντασης (Intensity-Modulated Radiation Therapy [IMRT]) απαιτεί τον ίδιο προσεκτικό τρισδιάστατο σχεδιασμό που χρησιμοποιείται και στη 3D-CRT. Η διαφορά της IMRT από την 3D-CRT είναι ότι η IMRT χρησιμοποιεί υπολογιστικά ελεγχόμενες εντάσεις μέσα σε κάθε ακτινοθεραπευτική ακτίνα. Έτσι, η IMRT μπορεί να πετύχει μεγάλο βαθμό ακρίβειας κατά την ακτινοβόληση του στόχου, αποφεύγοντας τους υγιείς ιστούς (Ιατράκης 2017). Τα πλεονεκτήματα της IMRT είναι ιδιαίτερα εμφανή όταν οι περιοχές που πρόκειται να ακτινοβοληθούν βρίσκονται σε στενή επαφή με ζωτικά φυσιολογικά όργανα. Η μέθοδος, αρχικά, είχε περιορισμένη χρήση στον ΚΜ (Cilla et al 2013).

2.8.4.3. Θεραπευτικές αποφάσεις ανάλογα (&) με τα ευρήματα των φρουρών λεμφαδένων (ΦΑ) σε ασθενείς με ΚΜ

Απόφαση για **συμπλήρωση του λεμφαδενικού καθαρισμού της μασχάλης (ΣΛΚΜ)** σε ασθενείς με αρνητικούς κλινικά λεμφαδένες που υποβάλλονται σε συντηρητική επέμβαση για ΚΜ και στη συνέχεια θα υποβληθούν σε ακτινοβόληση ολόκληρου του μαστού:

Συνδυάζοντας τα αποτελέσματα των μελετών **AMAROS (After Mapping of the Axilla: Radiotherapy or Surgery)** και Z-0011 (Harlow & Weaver 2020), μετά την εκτέλεση ΦΛ, η απόφαση βασίζεται στα ευρήματα των ΦΛ και το μέγεθος του όγκου (Ιατράκης 2020). Έτσι, σε ασθενείς με μέχρι 2 (+)ΦΛ και όγκο διαστάσεων ≤ 5 cm/T1 ή T2 ("Z-0011-eligible" KM), δεν συμπληρώνεται ο ΛΚΜ. Ωστόσο, σε ασθενείς με μέχρι 2 (+) ΦΛ και όγκο διαστάσεων >5 cm/T3, συστήνεται ΣΛΚΜ ή ακτινοθεραπεία της μασχάλης. Σε ασθενείς με $>(+)$ ΦΛ, πρέπει να γίνει ΣΛΚΜ (Harlow & Weaver 2020).

2.8.4.4. Ορμονοθεραπεία

Με δεδομένο ότι ο ΚΜ είναι συχνά «οιστρογονοεξαρτώμενος», το σκεπτικό της ορμονικής θεραπείας είναι η ανεύρεση σκευασμάτων που να εμποδίζουν τη δράση των ενδογενών οιστρογόνων στα καρκινικά κύτταρα. Η ταμοξιφαίνη είναι ένα αντιοιστρογόνο, που δεσμεύει τους υποδοχείς (κυτταροπλασματικές πρωτεΐνες) των οιστρογόνων και έτσι εμποδίζει τα οιστρογόνα να δράσουν στα καρκινικά κύτταρα. Ανταπόκριση στην ταμοξιφαίνη δεν φάνηκε να υπάρχει σε όγκους με αρνητικούς οιστρογονικούς (και/ή προγεστερονικούς) υποδοχείς με λίγες εξαιρέσεις. Η ταμοξιφαίνη αυξάνει τελικά την επιβίωση και το ελεύθερο νόσου χρονικό διάστημα (κυρίως) σε γυναίκες με θετικούς ορμονικούς υποδοχείς. Με παρόμοια λογική, προτάθηκαν επίσης οι GnRH αγωνιστές σε **γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας (ΓΑΗ)** μαζί με ταμοξιφαίνη (αν και δεν φάνηκε βελτίωση της επιβίωσης) ή (κυρίως) η συγχορήγηση GnRH αγωνιστών και αναστολέων αρωματάσης σε υψηλού κινδύνου ΓΑΗ. Πολύ αποτελεσματικοί φαίνονται οι αναστολείς της αρωματάσης που χρησιμοποιούνται ήδη με μεγάλη επιτυχία στις μετεμμηνοπαυσιακές ασθενείς (Ιατράκης 2020).

2.8.4.5. Χημειοθεραπεία

Σε υψηλού κινδύνου ασθενείς είναι λογική η θεραπευτική συστηματική θεραπεία ενώ με το σκεπτικό ότι ο ΚΜ είναι (και) συστηματική νόσος (όπως υποστήριξε ο Fischer πολλά χρόνια πριν) είναι λογική και η προφυλακτική συστηματική θεραπεία. Η συστηματική θεραπεία γίνεται με κυτταροστατικά φάρμακα (όπως σχεδόν σε όλους τους καρκίνους) ή/και ορμονικά σκευάσματα και έχει σκοπό να αποστειρώσει την περιφέρεια από καρκινικά κύτταρα (μικρομεταστάσεις). Στη συστηματική θεραπεία έγινε προσπάθεια ένταξης και άλλων μεθόδων όπως: ανοσοθεραπεία, ανοσοπροφύλαξη, μονοκλωνικά

αντισώματα συνδεδεμένα με φάρμακα, φάρμακα που εμποδίζουν τη νεοαγγειογένεση του όγκου κ.λπ. (που φυσικά δοκιμάζονται και σε άλλους καρκίνους). Η συστηματική θεραπεία με κυτταροστατικά (χημειοθεραπεία) ή με ορμονικά σκευάσματα αυξάνουν και την επιβίωση και το ελεύθερο νόσου χρονικό διάστημα. Η χημειοθεραπεία (ΧΘ) μπορεί να είναι θεραπευτική ή προφυλακτική. Η τελευταία χορηγείται και σε ασθενείς με ΚΜ αρχόμενου σταδίου με θετικούς (+) **ορμονικούς υποδοχείς (ΟΥ)** και χαρακτηριστικά υψηλού κινδύνου, όπως είναι οι διηθημένοι λεμφαδένες, ο όγκος διαστάσεων ≥ 2 cm, ο όγκος υψηλού βαθμού (high grade) και/ή σε σκορ υποτροπής ≥ 31 στην εξέταση των 21 γονιδίων (Taghian et al 2016). Υψηλού κινδύνου θεωρούνται και οι προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Γίνεται συνήθως συνδυασμός δύο ή τριών φαρμάκων. «Δοκιμασμένα» σχήματα (που αποτέλεσαν και μέτρο σύγκρισης για νεότερα), που καθιερώθηκαν με τα αρχικά τους, είναι το **CMF (Cyclophosphamide [Endoxan], Methotrexate, 5-Fluorouracil)** και το **CAF (Cyclophosphamide, Adriamycin, 5-Fluorouracil)**. Δοκιμάστηκαν επίσης οι **ταξάνες (Taxol, Taxotere)**, όπως και στον καρκίνο των ωοθηκών). Για παράδειγμα, οι καλύτερες εκβάσεις διαπιστώθηκαν **με τη χορήγηση επικουρικής ΧΘ (EXΘ)** με βάση τις ανθρακυκλίνες και τις ταξάνες. Μέχρι σήμερα, καμιά θεραπεία δεν αποδείχτηκε αποτελεσματικότερη από τη συγχορήγηση δοξορουβικίνης και κυκλοφωσφαμίδης (AC) που ακολουθείται από την πακλιταξέλη (T) (Burstein 2020). Έτσι, σε ασθενείς με όγκους που έχουν θετικούς ορμονικούς υποδοχείς και θετικούς λεμφαδένες προτιμάται η χορήγηση δοξορουβικίνης (60 mg/m²) και κυκλοφωσφαμίδης (600 mg/m² για 4 κύκλους που ακολουθείται από πακλιταξέλη (175 mg/m²) για 4 κύκλους (Burstein 2016). Επίσης, χορηγείται EXΘ σε ασθενείς με αρνητικούς ΟΥ (-), HER2 (-) και μέγεθος όγκου >0,5 cm ή σε **λεμφαδενική προσβολή (ΛΠ)**, άσχετα από το μέγεθος του όγκου. Συμπερασματικά, χορηγείται EXΘ σε ΛΠ, άσχετα αν ο όγκος έχει (+) ή (-) ΟΥ. Τέλος, χορηγείται EXΘ σε ασθενείς με HER2- και ΟΥ (+), αν υπάρχει υψηλό grade και παρουσία λεμφαγγειακής διήθησης. Μειονεκτήματα της ΧΘ (γνωστά και σε άλλα είδη καρκίνου) είναι η αυξημένη νοσηρότητα και οι συχνές επιπλοκές, που σπάνια μπορεί να καταλήξουν και στη διακοπή της (Ιατράκης 2020).

2.8.4.6. Στοχευμένη θεραπεία

Όλοι οι ΚΜ που διαγιγνώσκονται για πρώτη φορά ελέγχονται για την υπερέκφραση (ή ενίσχυση) του ογκογονιδίου του υποδοχέα του ανθρώπινου επιδερμικού παράγοντα ανάπτυξης 2 (Human Epidermal growth factor Receptor-2/HER2. Αυτή η ενίσχυση

παρατηρείται σε <20% των πρωτοπαθών διηθητικών ΚΜ. Η στοχευμένη θεραπεία (π.χ. τραστουζουμάμπη-trastuzumab [Herceptin]) αποτελεί ένα σημαντικό στοιχείο της επικουρικής θεραπείας του θετικού για το HER2 ΚΜ. Οι γυναίκες με ΚΜ “αρχικού” σταδίου (στάδια 1 έως ΙΙΙ) που πληρούν τα “κριτήρια θετικότητας” του HER2 αντιμετωπίζονται με ΧΘ και **τραστουζουμάμπη (TZ)** ως επικουρική θεραπεία. Η **περτουζουμάμπη (ΠΖ)** μπορεί να χορηγηθεί σε συνδυασμό με την TZ (Schott 2017) αν και με δεδομένη την τοξικότητα της ΠΖ, η TZ θα μπορούσε να χορηγηθεί μόνη της. Ειδικότερα, η ΠΖ μπορεί να χορηγηθεί σε ασθενείς με θετικούς λεμφαδένες ή όγκους >2 cm, που θα πάρουν επικουρικά (in adjuvant setting) TZ (Burnstein 2020). Ως θετικές για το HER2 θεωρούνται οι περιπτώσεις με ανοσοϊστοχημική χρώση (ImmunoHistoChemical/IHC stain) 3+, που προσδιορίζεται ως ομοιόμορφη έντονη χρώση της μεμβράνης των κυττάρων για το HER2 σε $\geq 10\%$ των καρκινικών κυττάρων. Επίσης, θετικές θεωρούνται οι περιπτώσεις με αναλογία ενίσχυσης (AE) $\geq 2,0$ στην εξέταση **FISH (fluorescent in situ hybridization)**. Ωστόσο, ακόμα και αν η AE είναι <2,0, σε >6 μέσο αριθμό σημάτων/κύτταρο, η εξέταση θεωρείται θετική για το HER2. Γενικά, συστήθηκε επικουρική θεραπεία με TZ (μονοκλωνικό αντίσωμα) σε όλες τις γυναίκες με θετικό HER2 ΚΜ και θετικούς λεμφαδένες όπως και στις γυναίκες με θετικό HER2 ΚΜ και αρνητικούς λεμφαδένες, αλλά με διαστάσεις όγκου >1 cm (Burnstein 2012). Σήμερα, από όλες τις μελέτες που διαπίστωσαν την ωφέλεια της επικουρικής χορήγησης TZ, η επιλογή των γυναικών περιορίζεται σε εκείνες με θετικούς λεμφαδένες ή σε εκείνες με **αρνητικούς λεμφαδένες (ΑΛ)** αλλά υψηλού κινδύνου χαρακτηριστικά. Έτσι ορίζονται συνήθως οι περιπτώσεις με διαστάσεις όγκου >1 cm ή >2 cm ανάλογα με τη μελέτη από την οποία προέρχονται τα στοιχεία. Για τις γυναίκες με όγκους <1 cm και ΑΛ δεν είναι ξεκάθαρο αν αυτή η θεραπεία προσφέρει. Ωστόσο, με εξαίρεση τους όγκους διαστάσεων 1-2 mm, μπορεί να επιλεγεί η χορήγηση TZ μαζί με πακλιταξέλη. Αυτή η επιλογή μπορεί να γίνει σε όγκους 5-10 mm αλλά και σε εκείνους με διαστάσεις 3-4 mm και αρνητικούς ορμονικούς υποδοχείς (Burnstein 2016, 2020). Τονίζεται η δυνητική καρδιοτοξικότητα της TZ και πριν τη χορήγησή της συστήνεται σχετικός καρδιολογικός έλεγχος (Ιατράκης 2020).

2.8.4.7. Ανοσοθεραπεία

Σε όγκους αρχόμενου σταδίου με αρνητικούς οιστρογονικούς υποδοχείς, αρνητικούς προγεστερονικούς υποδοχείς και αρνητικούς για το HER2, δοκιμάστηκαν συνδυασμοί ΧΘ

και **ανοσοθεραπείας (ΑΘ)**. Ωστόσο, παρατηρήθηκαν αυτοάνοσες επιπλοκές και χρειάζονται περαιτέρω μελέτες για την προσθήκη της ΑΘ (Andres & Carey 2020).

2.8.4.8. Η άσκηση ως μετεγχειρητική θεραπευτική αντιμετώπιση του καρκίνου του μαστού

Ο τεράστιος ευργετικός ρόλος της άσκησης σε γυναίκες με ΚΜ μετά τη θεραπεία προκύπτει από διάφορες πηγές. Ενδεικτικά, στο PubMed, αν δοθούν στον τίτλο “breast cancer” και “exercise”, η αναζήτηση θα δώσει περισσότερα από 800 σχετικά άρθρα (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=breast+cancer+%5Bti%5D+exercise+%5Bti%5D>).

2.8.5. Πρόγνωση

Σημαντικοί προγνωστικοί παράγοντες είναι ο αριθμός των διηθημένων λεμφαδένων, το μέγεθος (και η εντόπιση) του όγκου (επομένως το στάδιο της νόσου), ο ιστολογικός τύπος και η διαφοροποίηση (grading) του όγκου, η κατάσταση των οιστρογονικών ή/και προγεστερονικών υποδοχέων, το DNA και η φάση S των καρκινικών κυττάρων, τα παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά του όγκου όπως η ύπαρξη νεκρωτικών εστιών, νεοαγγειογένεσης, λεμφαγγειακών εμβόλων κ.λπ. και ορισμένα ογκογονίδια ή αντιγόνα, όπως τα Erb-b2, P53, EGF, TGF κ.λπ. Σημειώνεται ότι το μέγεθος του όγκου και ο αριθμός των διηθημένων λεμφαδένων είναι ισχυροί και ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες (Foukakis & Bergh 2020, Ιατράκης 2018, Μπόθου 2020). Σε όλες τις ασθενείς με διηθημένους λεμφαδένες πρέπει να γίνεται μετεγχειρητική θεραπεία. Ειδικότερα, τα ποσοστά 5ετούς ελεύθερης νόσου επιβίωσης ανάλογα με το (ανατομικό) στάδιο (Σ) είναι: Σ I = μέχρι & 100%, Σ II = μέχρι & 98%, Σ III = >70%. Επίσης, η ηλικία επηρεάζει την πρόγνωση. Έτσι, οι ασθενείς ηλικίας <35 ετών έχουν χειρότερη 5ετή επιβίωση συγκριτικά με εκείνες που είναι 35-69 ετών (Foukakis & Bergh 2020). Τέλος, η επίδραση της άσκησης στις εκβάσεις του αρχόμενου καρκίνου του μαστού φάνηκε ότι διαφέρει ανάλογα με τις παθολογοανατομικά και μοριακά χαρακτηριστικά του όγκου (Jones et al 2016).

2.8.6. Ανακεφαλαίωση της σχέσης παραμέτρων του καρκίνου του μαστού με την άσκηση

Η άσκηση προκαλεί μεταβολές στη λειτουργία του άξονα υπόφυσης-ωοθήκης (Ronkainen et al 1985). Φάνηκε ότι διάφορα είδη άσκησης επηρεάζουν τα επίπεδα της χοληστερόλης (Mann et al 2014) και, ενδεχομένως, έμμεσα τη βιοσύνθεση των στεροειδών ορμονών. Η πολλαπλασιαστική δραστηριότητα της οιστραδιόλης στο επιθήλιο των εκφορητικών πόρων και των αδενοκυψελών στη διάρκεια της παραγωγικής (οιστρογονικής, θυλακικής) φάσης του κύκλου επαυξάνεται κατά την εκκριτική (προγεστερονική, ωχρινική) φάση με τη συνεργική δράση και της προγεστερόνης (Ιατράκης 2017). Πράγματι, παρατηρήθηκε αύξηση της επιφάνειας του επιθηλίου του μαστού υπό την επίδραση της οιστραδιόλης και της προγεστερόνης, που εξηγεί την προεμμηνορρυσιακή διόγκωση του μαστού (που βρίσκεται στην εκκριτική φάση του κύκλου) (Ιατράκης & Αντωνίου 2012). Φάνηκε επίσης ότι τα οιστρογόνα, μαζί με τη θυρεοειδική ορμόνη, ρυθμίζουν την απελευθέρωση της αυξητικής ορμόνης που προκαλείται κατά την άσκηση (Ignacio et al 2015). Ο μαστός ανταποκρίνεται «κυκλικά» στις φυσιολογικές ορμονικές διακυμάνσεις και τα εξωκυττάρια επίπεδα του ελεύθερου αυξητικού παράγοντα-1 της ινσουλίνης (**Insulin-like Growth Factor-1 [IGF-1]**) διπλασιάζονται τοπικά στη διάρκεια της ωχρινικής φάσης σε σύγκριση με την ωοθυλακική φάση (Dabrosin 2003) ενώ, κατά την άσκηση, φάνηκε επηρεασμός των επιπέδων της IGF-1 (Lin et al 2020). Επίσης, η άσκηση φάνηκε να επηρεάζει την έκκριση της TSH σε υποκλινικό υποθυρεοειδισμό (Masaki et al 2019). Ωστόσο, παραμένει αμφιλεγόμενη η σχέση μεταξύ ανωμαλιών του θυρεοειδούς και του ΚΜ αν και συγκριτικά με τις γυναίκες χωρίς ιστορικό θυρεοειδικής ανωμαλίας, ο υποθυρεοειδισμός σχετίστηκε με μικρότερο κίνδυνο ΚΜ (Weng et al 2020).

Συνοψίζοντας, ο υποθάλαμο-υποφυσιακό-γοναδικός άξονας είναι θεμελιώδης για τις επαρκείς βραχυπρόθεσμες και μακροπρόθεσμες αλληλεπιδράσεις κατά την άσκηση (Sokoloff et al 2016). Με το προηγούμενο σκεπτικό, η άσκηση θα μπορούσε να επηρεάσει ακόμα και τις διαγνωστικές εξετάσεις του μαστού που εξαρτώνται από τις ορμονικές διακυμάνσεις. Ενδεικτικά, η μαστογραφία (ΜΓ), χαμηλής δόσης, πλεονεκτεί της κλινικής εξέτασης και άλλων απεικονιστικών μεθόδων και είναι χρήσιμο να γνωρίζουμε ότι η **άσκηση φάνηκε να ελαττώνει την αντίληψη του άλγους κατά τη μαστογραφία** (de Almeida et al 2018).

Μετά τη διάγνωση, η επίδραση της άσκησης στις εκβάσεις του αρχόμενου καρκίνου του μαστού φάνηκε ότι διαφέρει ανάλογα με τις **παθολογοανατομικά και μοριακά χαρακτηριστικά του όγκου** (Jones et al 2016).

Η άσκηση φάνηκε, επίσης, να εμπλέκεται σε θεραπευτικά οφέλη. Ενδεικτικά, σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με καρκίνο του μαστού και θετικούς ορμονικούς υποδοχείς

δεν επιλέγονται ως θεραπευτική επιλογή οι αναστολείς της αρωματάσης. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι η σχετική οιστρογονική καταστολή θα μπορούσε να ενεργοποιήσει τον άξονα υποθάλαμος-υπόφυση-ωοθήκες με συνέπεια την επαναδραστηριοποίηση της ωοθήκης (Guerrero et al 2013) και τη δυσμενή ορμονική επίδραση σε ενδεχόμενες καρκινικές εστίες. Έτσι, στις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες χρησιμοποιείται η ταμοξιφαίνη (Rao & Cobleigh 2012) που έχει αντιοιστρογονική δράση στον μαστό στο επίπεδο των οιστρογονικών υποδοχέων και είναι εντυπωσιακή η **παράλληλη επίδραση της άσκησης μαζί με την ταμοξιφαίνη στην ελάττωση του «νεοπλασματικού φορτίου»** σε πειραματικές μελέτες (Khorii et al 2015).

Η άσκηση έχει σημαντικό ρόλο και μετά την πρωτογενή θεραπεία. Έτσι, ορισμένες επεμβάσεις στον μαστό, ενδεχομένως, να επηρεάσουν, στη συνέχεια, τις πρακτικές της άσκησης (Brown et al 2008) και η συστηματική άσκηση βοηθά στην ενδυνάμωση του μυϊκού ιστού (Soriano-Maldonado et al 2019). Επίσης, **η άσκηση φάνηκε να έχει και γενικότερα μετεγχειρητικά οφέλη.** Ενδεικτικά, η άσκηση φάνηκε να έχει ευεργετικές επιδράσεις σε κάποιες παρενέργειες της χημειοθεραπείας πέραν εκείνων που αφορούν την αναπαραγωγή (Kleckner et al 2017). Ο τεράστιος ευεργετικός ρόλος της άσκησης σε γυναίκες με ΚΜ μετά τη θεραπεία προκύπτει από διάφορες πηγές. Ενδεικτικά, στο PubMed, αν δοθούν στον τίτλο “breast cancer” και “exercise”, η αναζήτηση θα δώσει περισσότερα από 800 σχετικά άρθρα (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=breast+cancer+%5Bti%5D+exercise+%5Bti%5D>). Όσον αφορά τη **σχέση της παχυσαρκίας με τον ΚΜ, είναι γνωστό ότι η υπερθερμιδική δίαιτα οδηγεί έμμεσα σε αυξημένη αρωματοποίηση των ενδογενών ανδρογόνων προς οιστρογόνα στον λιπώδη ιστό.** Ενδεχομένως, η αύξηση του κινδύνου για ΚΜ λόγω της παχυσαρκίας οφείλεται και στα αυξημένα επίπεδα ινσουλίνης. Σημειώνεται ότι ενώ ο σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ) δεν συγκαταλέγεται στους παράγοντες κινδύνου για ΚΜ, αρκετές προοπτικές μελέτες έδειξαν ότι ο IGF-1 σχετίζεται με τον προ- και μετεμμηνοπαυσιακό ΚΜ. Επίσης, σύμφωνα με τη μελέτη WHI, σε γυναίκες χωρίς ΣΔ, τα αυξημένα επίπεδα ινσουλίνης σχετίζονται με αύξηση του κινδύνου για μετεμμηνοπαυσιακό ΚΜ. Ωστόσο, για άγνωστο λόγο, σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (ΠΓ), η παχυσαρκία είναι προστατευτικός παράγοντας για ΚΜ. Πράγματι, φάνηκε ότι οι ΠΓ με δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) $\geq 31 \text{ kg/m}^2$ έχουν >45% μικρότερο κίνδυνο να παρουσιάσουν ΚΜ συγκριτικά με εκείνες με ΔΜΣ $< 21 \text{ kg/m}^2$ (van den Brandt et al 2000). Συμπερασματικά, η παχυσαρκία μετά την εμμηνόπαυση περιλαμβάνεται στους σημαντικότερους παράγοντες που έχουν συσχετιστεί με υψηλότερο κίνδυνο καρκίνου του μαστού τόσο από στοιχεία της Ευρώπης (Lahmann et al 2004) όσο και δεδομένα των ΗΠΑ (Morimoto et al 2002). **Συνεπώς, η άσκηση φαίνεται να προστατεύει από τον καρκίνο του μαστού και αυτή η προστασία είναι**

πιθανό να γίνεται μέσω του ελέγχου του βάρους αλλά και ορμονικών επιδράσεων, όπως η μείωση των επιπέδων της ινσουλίνης (Ligibel 2008) και των οιστρογόνων στον ορό. Οι γυναίκες που ασκούνται έχουν σχετικό κίνδυνο ΚΜ περίπου 0,7 σε σχέση με εκείνες που δεν ασκούνται. Κατά την άσκηση, ο μεταβολισμός αυξάνεται (Hargreaves & Spriet 2018), η καρδιαγγειακή λειτουργία επιταχύνεται (Hellsten & Nyberg 2015), και κάποιες παράμετροι του αίματος φαίνεται να επηρεάζονται (Gronesova et al 2018). Το ενδοκρινικό σύστημα φαίνεται να διαδραματίζει σημαντικό ρόλο σε αυτές τις αλλαγές. Θα ήταν λογικό, λοιπόν, να υποθεθεί ότι η άσκηση παίζει ρόλο σε μια εξαρτώμενη από τις ορμόνες κατάσταση, όπως ο καρκίνος του μαστού (ΚΜ). Πράγματι, η άσκηση περιλαμβάνεται στους παράγοντες που μπορούν να μειώσουν τον κίνδυνο για ΚΜ (Alegre et al 2013, Chen 2020). Ωστόσο, η αιτιώδης σχέση στην οποία στηρίζεται η συσχέτιση μεταξύ άσκησης και μείωσης του κινδύνου καρκίνου είναι λιγότερο σαφής (Brawn et al 2012). Επίσης, τα αυξημένα επίπεδα των οιστρογόνων και η αυξημένη οστική πυκνότητα φαίνεται να αυξάνουν τον κίνδυνο ΚΜ (Chen 2020). Ωστόσο, παρά το ότι η άσκηση (και κυρίως η αναερόβια) βρέθηκε να είναι αποτελεσματική στη βελτίωση των επιπέδων οιστραδιόλης (Razzak et al 2019) και, συνεπώς, της μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης, η άσκηση είναι παράλληλα και προστατευτικός παράγοντας για τον ΚΜ. Σημειώνεται ότι ακόμη και ο ηπιότερος τύπος άσκησης φαίνεται να είναι προστατευτικός για τον ΚΜ (Kraschnewski & Schmitz 2017). Δεδομένου ότι λίγες γυναίκες εφαρμόζουν ένα συστηματικό πρόγραμμα άσκησης στις καθημερινές τους δραστηριότητες, η τελευταία παρατήρηση, δηλ. ότι ακόμη και η ελαφρά άσκηση είναι αρκετή για την προστασία από τον ΚΜ, είναι πολύ ενθαρρυντική.

Συμπερασματικά, στο κεφάλαιο αυτό, εξετάστηκαν βασικές γνώσεις και οι παράγοντες κινδύνου για τον καρκίνο του μαστού, περιλαμβάνοντας και την επίδραση της άσκησης σε αυτόν τον κίνδυνο. Στη συνέχεια, έγινε αναφορά σε μεθόδους διάγνωσης του καρκίνου του μαστού, συνοπτική περιγραφή της νόσου ανάλογα με τη σοβαρότητά της και οι θεραπευτικές επιλογές που υπάρχουν ανάλογα και με τη σοβαρότητα της νόσου. Τέλος, έγινε ανακεφαλαίωση της σχέσης παραμέτρων του καρκίνου του μαστού με την άσκηση.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

Σε αυτό το κεφάλαιο εξετάζονται ο σκοπός και ο σχεδιασμός της έρευνας με τα ερευνητικά της ερωτήματα. Επίσης, γίνονται επεξηγήσεις σχετικά με τη δομή του ερωτηματολογίου.

3.1. ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗ ΠΡΟΤΑΣΗ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ (ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ)

Σε αδρές γραμμές, η μελέτη θα εξετάσει την επίδραση των χαρακτηριστικών της άσκησης στον κίνδυνο ΚΜ.

Μεταξύ άλλων, θα εξεταστεί η ενδεχόμενη επίδραση της άσκησης κατά τις νυκτερινές ώρες σε σύγκριση με την άσκηση κατά τις ώρες της ημέρας στον κίνδυνο ΚΜ.

Θα εξεταστεί, επίσης, η ενδεχόμενη επίδραση της παχυσαρκίας στον κίνδυνο ΚΜ.

Οι γυναίκες που θα λάβουν μέρος στη μελέτη, θα συμπληρώνουν ένα ερωτηματολόγιο σχετιζόμενο με τους παράγοντες κινδύνου για ΚΜ και τα χαρακτηριστικά της άσκησης σε εκείνες με ιστορικό αυτής της δραστηριότητας.

Στο τέλος της μελέτης, θα διενεργηθεί στατιστική επεξεργασία των καταγεγραμμένων στοιχείων.

Επίσης, θα παρουσιαστούν αναλυτικότερα και επί μέρους συγκρίσεις με στοιχεία, τα οποία, ενδεχομένως, θα επηρέαζαν τα αποτελέσματα. Ενδεικτικά, θα γίνει έλεγχος του κατά πόσο η προεμμηνοπαυσιακή ή μετεμμηνοπαυσιακή κατάσταση των γυναικών θα επηρέαζε τα τελικά συμπεράσματα.

Αναλυτικότερα,

3.1.1. Σκοπός της μελέτης-Υπό διερεύνηση στόχοι

Σκοπός της μελέτης ήταν να διερευνήσει την ενδεχόμενη επίδραση των χαρακτηριστικών της άσκησης στον κίνδυνο ΚΜ. Επίσης, θα διερευνηθεί η ενδεχόμενη επίδραση της παχυσαρκίας στον ίδιο κίνδυνο. Αναλυτικότερα, στα ερευνητικά ερωτήματα (στόχους) της μελέτης θα περιληφθούν τα ενδεχόμενα οφέλη της άσκησης: 1) στην πρόληψη του ΚΜ ανάλογα με τις ώρες της ημέρας κατά τις οποίες γίνεται η άσκηση. Αυτό το ερευνητικό ερώτημα προκύπτει από το γεγονός ότι η έκθεση στο νυκτερινό φως, ενδεχομένως, διαμέσου της ελάττωσης της μελατονίνης, αυξάνει τον κίνδυνο για ΚΜ. 2) Την επίδραση της παχυσαρκίας σε περιεμμηνοπαυσιακές ηλικίες. Με δεδομένο ότι η προεμμηνορρυσιακή παχυσαρκία προστατεύει από τον ΚΜ ενώ η μετεμμηνοπαυσιακή παχυσαρκία αυξάνει αυτόν τον κίνδυνο, θα είχε ιδιαίτερο ενδιαφέρον να εντοπιστούν οι ηλικίες μετάβασης από τον ελαττωμένο, στον μέσο και στον αυξημένο κίνδυνο. 3) Την αύξηση του βάρους στη διάρκεια της κύησης στον μετέπειτα κίνδυνο εκδήλωσης ΚΜ.

3.1.2. Σχεδιασμός της μελέτης

Θα γίνει καταγραφή και ανάλυση των παραγόντων (χαρακτηριστικών) που σχετίζονται με την άσκηση και την παχυσαρκία σε δείγμα Ελληνικού πληθυσμού. Θα γίνει συσχέτιση των προηγούμενων παραγόντων (χαρακτηριστικών) με τον ΚΜ. Θα διερευνηθούν οι σχέσεις της άσκησης και της παχυσαρκίας με τον κίνδυνο ΚΜ με βάση ποιοτικά και ποσοτικά χαρακτηριστικά τους. Δεν τίθεται θέμα προστασίας προσωπικών δεδομένων αφού η συλλογή των ερωτηματολογίων θα γίνεται ανώνυμα (π.χ. από χώρους με χαρακτήρες «κάλπης»). Ο στόχος της έρευνας θα προκύπτει εισαγωγικά στο ερωτηματολόγιο πριν την αρίθμηση των ερωτήσεων. Δεν τίθεται θέμα διατήρησης ατομικών στοιχείων των συμμετεχόντων μετά το τέλος της έρευνας αφού αυτή αφορά ανώνυμα ερωτηματολόγια χωρίς δυνατότητα ταυτοποίησης των συμμετεχόντων σε αυτή.

3.1.3. Ερευνητικά ερωτήματα

Στα ερευνητικά ερωτήματα της παρούσας διατριβής περιλαμβάνονται τα ενδεχόμενα οφέλη της άσκησης:

1) στην πρόληψη του καρκίνου του μαστού (ΚΜ) ανάλογα με τις ώρες της ημέρας κατά τις οποίες γίνεται η άσκηση. Αυτό το ερευνητικό ερώτημα προκύπτει από το γεγονός ότι η

έκθεση στο νυκτερινό φως, ενδεχομένως, διαμέσου της ελάττωσης της μελατονίνης, αυξάνει τον κίνδυνο για ΚΜ. Ειδικότερα, θα εκτιμηθούν τα ενδεχόμενα οφέλη της άσκησης στην πρόληψη του ΚΜ ανάλογα με τα ποσοτικά και ποιοτικά χαρακτηριστικά της.

2) Την επίδραση της παχυσαρκίας σε περιεμμηνοπαυσιακές ηλικίες. Με δεδομένο ότι η προεμμηνορρυσιακή παχυσαρκία προστατεύει από τον ΚΜ ενώ η μετεμμηνοπαυσιακή παχυσαρκία αυξάνει αυτόν τον κίνδυνο, θα είχε ιδιαίτερο ενδιαφέρον να εντοπιστούν οι ηλικίες μετάβασης από τον ελαττωμένο, στον μέσο και στον αυξημένο κίνδυνο.

3) Την αύξηση του βάρους στη διάρκεια της κύησης στον μετέπειτα κίνδυνο εκδήλωσης ΚΜ.

Θα γίνει σύγκριση δύο ομάδων ασθενών, εκείνης των γυναικών με ιστορικό ΚΜ και εκείνης χωρίς παρόμοιο ιστορικό.

3.1.4. Επεξηγήσεις σχετικά με το ερωτηματολόγιο

Οι ερωτήσεις στο ερωτηματολόγιο (μεταξύ άλλων) σκοπεύουν στη διερεύνηση των ενδεχόμενων συσχετίσεων των χαρακτηριστικών της άσκησης με τον καρκίνο του μαστού. Οι απαντήσεις αντικατοπτρίζουν τη γενικότερη σχέση της γυναίκας με την άσκηση και την ενδεχόμενη επίδρασή της στην αύξηση ή την ελάττωση του κινδύνου για καρκίνο του μαστού. Οι **αδρές** χρονικές και λοιπές συσχετίσεις που θα προκύψουν από τις απαντήσεις, θα μας βοηθήσουν στην απόκτηση χρήσιμων συμπερασμάτων. Συνεπώς, στο ερωτηματολόγιο υπήρχε η διευκρίνιση ότι οι απαντήσεις πρέπει να είναι όσο γίνεται πιο αντιπροσωπευτικές και δεν έχουν την έννοια των στενών χρονολογικών συσχετίσεων. Το έντυπο του ερωτηματολογίου, μετά από σχετικές παρατηρήσεις των συμμετεχόντων με οποιοδήποτε τρόπο στη μελέτη, διαμορφώθηκε ώστε να ανταποκρίνεται στη μεγαλύτερη δυνατή πληροφόρηση για τον σκοπό της μελέτης. Παρακάτω αναπτύσσεται, ενδεικτικά, το σκεπτικό με το οποίο συμπεριελήφθησαν ή δεν συμπεριελήφθησαν **παράγοντες που σχετίζονται με τον ΚΜ πλην της άσκησης**.

Εισαγωγικά, διευκρινίζεται ότι στο ερωτηματολόγιο συμπεριελήφθησαν ερωτήσεις μειζόνων παραγόντων κινδύνου που σχετίζονται με τον ΚΜ και όχι γενικότερα δημογραφικά ή άλλα πληροφοριακά στοιχεία.

-Ενδεικτικά, δεν συμπεριελήφθησαν ερωτήσεις σχετικά με την οικογενειακή τους κατάσταση (αν οι γυναίκες ήταν έγγαμες, άγαμες κ.λπ.) ή το θρήσκευμα. Επίσης, η ενδεχόμενη σχέση μεταξύ της οικογενειακής κατάστασης (π.χ. χηρεία) και άλλων

παραγόντων, όπως άγχους και οι συσχετίσεις αυτών με τον ΚΜ δεν προκύπτουν από ισχυρά ερευνητικά στοιχεία.

-Με το ίδιο σκεπτικό, στο ερωτηματολόγιο δεν συμπεριελήφθη ερώτηση σχετικά με το επίπεδο μόρφωσης και το είδος της εργασίας. Αυτό έγινε διότι ο ΚΜ, σε συγκριτικά στοιχεία μεταξύ χωρών, αν και σχετίζεται με ανώτερα κοινωνικοοικονομικά στρώματα και τη λευκή φυλή, η μη λευκή φυλή και τα κατώτερα κοινωνικοοικονομικά στρώματα σχετίστηκαν με πιο προχωρημένο στάδιο της νόσου. Με δεδομένο ότι στην παρούσα έρευνα, εκείνο που διερευνάται είναι η σχέση της άσκησης με τον ΚΜ ασχέτως σταδίου, αυτές οι ερωτήσεις δεν περιλαμβάνονται στη μελέτη.

-Τέλος, δεν έγινε καταγραφή άλλων ιατρικής φύσης πληροφοριών που, σε περιορισμένη βιβλιογραφία, φάνηκε ότι, ενδεχομένως, θα μπορούσαν να επηρεάσουν τον κίνδυνο. Έτσι, δεν συμπεριελήφθησαν άλλες παράλληλες ή κατά το παρελθόν διαγνωσθείσες παθήσεις ή άλλες καταστάσεις (π.χ. αλλεργίες) ούτε η ομάδα αίματος αφού, ενδεικτικά, οι παράγοντες αυτοί (αν και φάνηκε από δικό μας ερευνητικό υλικό να επηρεάζουν τον κίνδυνο) δεν περιλαμβάνονται σε διεθνώς αποδεκτά κλασικά μοντέλα εκτίμησης του κινδύνου για ΚΜ, όπως το Gail model, και χρειάζονται έρευνες μεγαλύτερης έκτασης για να αποδειχθεί η πραγματική τους συσχέτιση. Πέραν τούτου, ορισμένες παθήσεις, με μεγάλο επιπολασμό στον μεγαλύτερης ηλικίας πληθυσμό, όπως η υπέρταση και ο σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ), φάνηκε να σχετίζονται ισχυρότερα με άλλους καρκίνους, όπως τον καρκίνο του ενδομητρίου και όχι με τον ΚΜ.

-Με παρόμοιο σκεπτικό, δεν περιελήφθη ερώτηση που να σχετίζεται με την ενδεχόμενη ύπαρξη ΣΔ στη διάρκεια της κύησης της μητέρας τους.

-Αντίθετα, επειδή από ερευνητικά στοιχεία φάνηκε ενδεχόμενη προστατευτική σχέση του ΣΔ κατά την κύηση στην ίδια τη γυναίκα, αυτή η ερώτηση περιλαμβάνεται στη μελέτη. Ωστόσο, άλλες πληροφορίες για την ενδεχόμενη κύηση των συμμετεχουσών στη μελέτη δεν περιλαμβάνονται στη μελέτη. Ενδεικτικά, ενώ η ατοκία φάνηκε να αποτελεί παράγοντα κινδύνου για ΚΜ, η γέννηση του πρώτου παιδιού σε μεγάλη ηλικία αποτελεί επίσης παράγοντα κινδύνου. Με δεδομένο ότι στη μελέτη έλαβαν μέρος και νεαρές γυναίκες που ακόμα δεν είχαν μπει στη διαδικασία «προγραμματισμού» για κύηση και ανήκαν τόσο στην ομάδα των γυναικών με ΚΜ όσο και στην ομάδα ελέγχου, αυτή η παράμετρος αρχικά προγραμματίστηκε να μη συμπεριληφθεί στη μελέτη. Τελικά, συμπεριελήφθη στη μελέτη για να αναλυθεί στην υποομάδα των γυναικών που είχαν γεννήσει. Ωστόσο, δεν φάνηκε να επηρεάζει τα αποτελέσματα σε σχέση με τις ώρες της άσκησης στη

διάρκεια της ημέρας ή της νύχτας. Τέλος, δεν έγινε καταγραφή των σχετιζόμενων με τα προηγούμενα πληροφοριών όπως ο αριθμός και η εβδομάδα γέννησης των παιδιών τους ή το είδος του τοκετού ή αν επρόκειτο για ζωντανά ή νεκρά νεογνά. Εξάλλου για τις τελευταίες μη περιληφθείσες πληροφορίες δεν υπάρχουν στοιχεία που να υποστηρίζουν κάποια αδιαμφισβήτητη σχέση τους με τον ΚΜ. Το ίδιο ισχύει για το ιστορικό διακοπής κύησης (ή κυήσεων), αυτόματων αποβολών ή έκτοπων κυήσεων. Αντίθετα, το βάρος γέννησης των ιδίων των γυναικών περιελήφθη στο ερωτηματολόγιο διότι φάνηκε να υπάρχει συσχέτιση με τον κίνδυνο ΚΜ. Επίσης, ενώ στο Gail model, το ιστορικό βιοψίας του μαστού αυξάνει ελαφρά τον κίνδυνο για μετέπειτα ΚΜ, αυτός ο παράγοντας, αρχικά, έγινε η σκέψη να μη συμπεριληφθεί στο ερωτηματολόγιο διότι δεν είναι καταγεγραμμένος ο μηχανισμός με τον οποίο θα υπήρχε παρόμοια συσχέτιση (σε αντίθεση σχεδόν με το σύνολο των άλλων παραγόντων). Τελικά, και ο παράγοντας αυτός συμπεριελήφθη στις σχετικές πληροφορίες για να αποφευχθεί ο κίνδυνος εκείνες με ΚΜ και, ενδεχόμενο επηρεασμό του κινδύνου για ΚΜ από τις ώρες της ημέρας να ανήκουν ως επί το πλείστον σε ομάδα γυναικών με ιστορικό βιοψίας αυτού. Ο «φόβος» αυτός, τελικά, αποδείχθηκε «υπερβολικός» αφού πολύ μικρό ποσοστό γυναικών είχαν παρόμοιο ιστορικό. Ωστόσο, με το αρχικό σκεπτικό δεν έγινε καταγραφή του ιστορικού οποιουδήποτε άλλου (μη σχετικού με ΚΜ) χειρουργείου (μαστού [π.χ. αυξητική ή μειωτική επέμβαση] ή άλλου οργάνου). Επικουρικά, αναφέρεται ότι από πρόσφατη ερευνητική μελέτη (ΔΔ Μπόθου) δεν διαπιστώθηκε σχέση του χειρουργικού ιστορικού με τον ΚΜ. Με δεδομένο ότι η ηλικία αποτελεί ισχυρό παράγοντα κινδύνου για τον ΚΜ, έγινε καταγραφή της ηλικίας όλων των γυναικών που έλαβαν μέρος στη μελέτη κατά τη συμπλήρωση του ερωτηματολογίου. Στη συνέχεια, έγινε διαχωρισμός των γυναικών σε προεμμηνοπαυσιακές και μετεμμηνοπαυσιακές. Ειδικότερα, 8 προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (ΠΓ) είχαν ΚΜ, ενώ 27 μετεμμηνοπαυσιακές (ΜΓ) είχαν ΚΜ. Χωρίς ΚΜ, συμπεριελήφθησαν 18 ΠΓ και 39 ΜΕ. Οι διαφορές αυτές δεν ήταν στατιστικά σημαντικές ($p>0,05$).

Είναι γνωστό ότι η **εμμηναρχή** σε ηλικία <12 έτη αυξάνει 1,5 φορά περίπου τον κίνδυνο για ΚΜ σε σχέση με την εμμηναρχή σε ηλικία μετά τα 14 έτη. Με δεδομένο ότι όλες οι γυναίκες που έλαβαν μέρος στη μελέτη είχαν εμμηναρχή σε ηλικία 12-13 ετών (σύμφωνα με τις απαντήσεις του [προσαρμοσμένου] ερωτηματολογίου), αυτός ο παράγοντας «δεν ελήφθη υπόψη» στην τελική ανάλυση. Επίσης, με δεδομένο ότι η κανονικότητα και η συχνότητα του εμμηνορρυσιακού κύκλου δεν φάνηκε να σχετίζονται με τον κίνδυνο ΚΜ ούτε περιλαμβάνονται σε σχετικά μοντέλα πρόβλεψης του κινδύνου για ΚΜ, αυτοί οι παράγοντες δεν περιελήφθησαν στα σχετικά ερωτηματολόγια. Με το ίδιο σκεπτικό, δεν

έγινε «καταγραφή» της ηλικίας εμμηνόπαυσης. Αυτή δεν περιλαμβάνεται σε μοντέλα πρόβλεψης (π.χ. Gail) και, πολύ πιθανόν να ήταν δύσκολο να απαντηθεί από τη γυναίκα αν υπήρχε ερώτηση με αυτή τη διατύπωση. Ωστόσο, αφού ήταν καταγεγραμμένη η τελευταία εμμηνόρροια της γυναίκας, αν αυτή είχε απόσταση από την ημερομηνία απάντησης του ερωτηματολογίου >1 έτος, αυτή η γυναίκα καταγραφόταν ως μετεμμηνοπαυσιακή (σύμφωνα με τον κλινικό και διεθνώς παραδεκτό ορισμό της εμμηνόπαυσης από την κλινική πληροφόρηση χωρίς εργαστηριακή επιβεβαίωση). Αυτός ο τρόπος καταχώρησης, χρησιμοποιήθηκε και κατά την προκαταρκτική δημοσίευση των στοιχείων της μελέτης και παραπάνω αναφέρεται η κατανομή των προεμμηνοπαυσιακών και μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών με ή χωρίς ΚΜ.

Δεν έγινε, επίσης, καταγραφή καλοήθων παθήσεων που έχουν ως συνέπεια διαταραχές της εμμηνόρροιας. Έτσι, δεν έγινε καταγραφή ενδεχόμενου ιστορικού συνδρόμου πολυκυστικών ωοθηκών. Επίσης, δεν έγινε καταγραφή του ιστορικού χρήσης **αντισυλληπτικών δισκίων (ΑΔ)**. Η τελευταία ενώ φάνηκε να αυξάνει ελαφρά τον κίνδυνο για ΚΜ, αυτός ο επηρεασμός δεν φάνηκε σε όλες τις μελέτες και αφορούσε κυρίως παλαιότερα σκευάσματα ΑΔ. Επίσης, ο κίνδυνος αυτός φάνηκε να εξαφανίζεται προοδευτικά μετά τη διακοπή της λήψης των ΑΔ. Επίσης, δεν έγινε καταγραφή του ιστορικού χρήσης **ενδομητρίου σπειράματος (ΕΣ)**. Αυτό, ενδεικτικά, οφείλεται στο ότι το ΕΣ προγεσταγόνου, φάνηκε να προστατεύει από τον καρκίνο του ενδομητρίου ενώ δεν υπάρχουν στοιχεία συσχέτισής του με τον ΚΜ. Αυτό το σκεπτικό δεν σχετίζεται με τη σύσταση της μη χρήσης προγεσταγόνου ΕΣ σε ήδη διαγνωσθέντα ΚΜ. Με το ίδιο σκεπτικό δεν έγινε καταγραφή άλλων μεθόδων αντισύλληψης. Δεν έγινε επίσης καταγραφή της χρήσης **ορμονικής θεραπείας/υποκατάστασης (ΟΘΥ)** διότι αυτή θα αφορούσε μέρος μόνο του ερευνητικού υλικού, τις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Με το ίδιο σκεπτικό, δεν έγινε καταγραφή του ιστορικού ενδεχόμενης θεραπείας (υπο)γονιμότητας. Σημειώνεται, εξάλλου, ότι η προηγούμενη θεραπεία με ωοθυλακιορρηκτικά φάρμακα φάνηκε παλαιότερα να σχετίζεται με συγκεκριμένο τύπο καρκίνου των ωοθηκών και όχι του μαστού ενώ, αργότερα, ακόμα και αυτή η συσχέτιση αμφισβητήθηκε. Επίσης, τα στοιχεία για την ΟΘΥ είναι αντιφατικά με τη συνδυασμένη ΟΘΥ (συγκεκριμένης σύστασης) να αυξάνει ελαφρά τον κίνδυνο ΚΜ και την αποκλειστική οιστρογονική αγωγή να μην επηρεάζει ή να επηρεάζει οριακά προστατευτικά. Δεν έγινε καταγραφή του ιστορικού αυτοεξέτασης των μαστών διότι αυτή δεν περιλαμβάνεται στους παράγοντες κινδύνου για ΚΜ ενώ η ενδεχόμενη ευεργετική του επίδραση αφορά τη δευτερογενή πρόληψη του ΚΜ (screening). Ωστόσο, η αυτοεξέταση

δεν φάνηκε να βοηθά ούτε εκεί αφού δεν ελαττώνει τη θνητότητα από ΚΜ και υπάρχει σαφής σύσταση από επιστημονικές εταιρείες (π.χ. Task Force του Καναδά) να μη διδάσκεται στις γυναίκες. Με το ίδιο σκεπτικό δεν έγινε καταγραφή του ιστορικού κλινικής εξέτασης των μαστών (αφού αυτή αφορά τη δευτερογενή πρόληψη) που, επίσης, δεν συστήνεται στα πλαίσια του screening του ΚΜ από κάποιες επιστημονικές εταιρείες (π.χ. Task Force του Καναδά). Δεν έγινε, επίσης, καταγραφή του ιστορικού μαστογραφιών διότι αυτό θα αφορούσε μικρή μερίδα του ερευνητικού υλικού (με δεδομένο ότι αυτές πρέπει ξεκινάνε το νωρίτερο μετά την ηλικία των 40 ετών ενώ μετά το 2009, πολλές επιστημονικές εταιρείες σύστησαν αυτές να γίνονται μετά την ηλικία των 50 ετών). Παράλληλα, οι ψηφιακές μαστογραφίες με σύγχρονα μηχανήματα πολύ λίγο συντελούν στη αύξηση της πιθανότητας για ΚΜ στο μέλλον. Συνεπώς, δεν έγινε καταγραφή και της μαστογραφικής πυκνότητας των μαστών. Αυτή ενώ είναι γνωστό ότι επηρεάζει τον κίνδυνο ΚΜ, δεν θα μπορούσε να διερευνηθεί ως παράγοντας κινδύνου στο δικό μας υλικό αφού αυτός θα καταγραφόταν σε τμήμα μόνο του ερευνητικού μας υλικού (ενδεικτικά, γυναίκες μετά την ηλικία των 50 ετών) Με παρόμοιο σκεπτικό, δεν έγινε καταγραφή του ιστορικού υπερηχογραφικού ελέγχου των μαστών αφού αυτό δεν σχετίζεται με τον κίνδυνο ανάπτυξης ΚΜ. Επίσης, η χρήση του υπερηχογραφήματος των μαστών δεν γίνεται στα πλαίσια screening αλλά στα πλαίσια περαιτέρω ελέγχου μετά από μαστογραφικό εύρημα, κάτι που από μόνο του θα επηρέαζε τον τρόπο καταγραφής του ερευνητικού υλικού αφού αυτό αφορούσε παράγοντες κινδύνου για ΚΜ και όχι ήδη καταγεγραμμένες περιπτώσεις με παθολογικό εύρημα. Φυσικά, δεν έγινε καταγραφή του ιστορικού μαγνητικών τομογραφιών αφού αυτές σε επίπεδο screening γίνονται μόνο σε ειδικές ομάδες του πληθυσμού με αυξημένο κίνδυνο για ΚΜ (ενδεικτικά, >20%) ενώ, συνήθως, αποτελεί ερευνητικό μέσο περαιτέρω διερεύνησης μετά από παθολογικό εύρημα στη μαστογραφία. Δεν έγινε επίσης καταγραφή της ηλικίας έναρξης των σεξουαλικών επαφών αφού αυτός ο παράγοντας φάνηκε να σχετίζεται με τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας αλλά δεν περιλαμβάνεται στους παράγοντες κινδύνου για ΚΜ. Έγινε καταγραφή, επίσης, του ύψους των γυναικών που έλαβαν μέρος μελέτη. Αυτός είναι ένας σημαντικός παράγοντας που σχετίζεται με τον ΚΜ και φάνηκε ότι οι γυναίκες μεγαλύτερου ύψους έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο για ΚΜ συγκριτικά με τις κοντότερες. Στη μελέτη μας δεν διαπιστώθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές ως προς τη μέση και την ενδιάμεση τιμή του ύψους ανάμεσα στις δύο υπό σύγκριση ομάδες, εκείνη με ΚΜ και εκείνη των υγιών γυναικών. Σημειώνεται ότι στις ιδανικές συσχετίσεις των παραγόντων κινδύνου με τον ΚΜ, το ύψος θα έπρεπε να σχετίζεται και με το βάρος της γυναίκας. Ωστόσο, με δεδομένο ότι υπάρχουν

ερευνητικά στοιχεία που δείχνουν την αποκλειστική συσχέτιση του αυξημένου ύψους με τον ΚΜ, κρίθηκε απαραίτητο να γίνουν συγκρίσεις τόσο ως προς το ύψος όσο και ως προς το βάρος και ως προς τον δείκτη μάζας σώματος (βλέπε παρακάτω). Διαφορές δεν διαπιστώθηκαν, επίσης, ως προς το βάρος των γυναικών ανάμεσα στις δύο ομάδες. Το αυξημένο βάρος θεωρείται πολύ σημαντικός παράγοντας στην αύξηση του κινδύνου για ΚΜ κατά την εμμηνόπαυσιακή ηλικία και προστατευτικός κατά την προεμμηνόπαυσιακή. Με δεδομένο ότι καλύτερη εκτίμηση του βάρους γίνεται με τον δείκτη μάζας σώματος, αυτός υπολογίστηκε σε κάθε ασθενή από τον σχετικό τύπο που περιλαμβάνει και το ύψος της γυναίκας. Τελικά, δεν διαπιστώθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των 2 ομάδων τόσο ως προς το βάρος, όσο και ως προς τον δείκτη μάζας σώματος, τόσο στο σύνολο όσο και κατά τη σύγκριση ανά προεμμηνόπαυσιακή ή μετεμμηνόπαυσιακή ηλικία. Για τον υπολογισμό του ΒΜΙ διαιρέθηκε το σωματικό βάρος των γυναικών σε κιλά με το τετράγωνο του ύψους τους σε μέτρα (kg/m^2). Για την αξιολόγηση του δείγματος, ακολουθήθηκαν οι ήδη υπάρχουσες κατευθυντήριες οδηγίες. Στη μελέτη, εκτός από το βάρος, δεν συμπεριελήφθησαν άλλοι διαιτητικοί παράγοντες διότι η σχέση τους με τον ΚΜ δεν είναι πλήρως τεκμηριωμένη. Με παρόμοιο σκεπτικό, δεν υπήρχε ερώτηση σχετικά με το βάρος των γονέων των πασχόντων και των υγίων. Αν και υπάρχει η γενική αντίληψη ότι το βάρος της μητέρας αντικατοπτρίζει το βάρος της θυγατέρας κυρίως κατά την μετεμμηνόπαυση, αυτή η πληροφορία δεν θα είχε πρόσθετο όφελος αφού έγινε καταγραφή του βάρους αυτών καθ'αυτών των συμμετεχουσών στη μελέτη. Επίσης, ενώ είναι γνωστό ότι η αυξημένη **οστική πυκνότητα (ΟΠ)**, διαμέσου οιστρογονικής διέγερσης, έχει κάποια σχέση με τον ΚΜ. Ωστόσο, οι σχετικές οδηγίες screening για την ΟΠ, συστήνουν αυτή η μέτρηση να γίνεται μετά την ηλικία των 65 ετών. Συνεπώς, για ένα τεράστιο τμήμα των γυναικών που έλαβαν μέρος στη μελέτη δεν υπήρχε αυτή η πληροφόρηση. Στο ερωτηματολόγιο υπήρχε ερώτηση σχετικά με την κατανάλωση αλκοόλ, η αυξημένη κατανάλωση του οποίου φάνηκε να αυξάνει τον κίνδυνο για ΚΜ (βλέπε παρακάτω). Στη μελέτη δεν συμπεριελήφθησαν παράγοντες κινδύνου με αμφισβητούμενη επίδραση για τον ΚΜ ή προστατευτική επίδραση μόνο μετά από πολύ παρατεταμένη δράση, που σπάνια συναντάται στην καθημερινή πρακτική. Έτσι, δεν υπήρχε ερώτηση σχετικά με τον θηλασμό του οποίου η ευεργετική επίδραση φάνηκε μόνο μετά από πολύ παρατεταμένο θηλασμό συνήθως σε αθροιστικά χρονικά διαστήματα περισσότερων από μιας κήσεις. Επίσης, δεν υπήρχε ερώτηση αν οι ίδιες θήλασαν και πόσο κατά τη νεογνική τους περίοδο αφού, ενδεικτικά, το χρονικό διάστημα θηλασμού θα ήταν δύσκολο να είναι αξιόπιστο στις συνθήκες εφάπαξ διερεύνησης με ερωτηματολόγιο. Επίσης, ενώ το κάπνισμα φάνηκε να

έχει προστατευτική επίδραση στον καρκίνο του ενδομητρίου και επιβαρυντική στον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας, στον ΚΜ υπάρχουν ερευνητικά στοιχεία με ασαφή συσχέτιση. Αντίθετα, η κατανάλωση αλκοόλ (>2-3 εβδομαδιαίως) φάνηκε να έχει επιβαρυντική επίδραση στον ΚΜ. Έτσι, ο παράγοντας αυτός συμπεριελήφθη στο ερωτηματολόγιο. Από τη σύγκριση των δύο ομάδων, εκείνης με ΚΜ και εκείνης χωρίς ΚΜ, δεν υπήρχαν στατιστικές διαφορές ως προς το επίπεδο κατανάλωσης. Λόγω του χαμηλού ποσοστού των συμμετεχουσών της έρευνας που κατανάλωναν αλκοόλ δεν αποδείχθηκε η συσχέτιση του καρκίνου με τα αυξημένα επίπεδα κατανάλωσης αλκοόλ (2-3 ποτά ανά ημέρα). Ωστόσο, σημειώνεται ότι τόσο εκείνες με ΚΜ όσο και οι υγιείς στο μέγιστο ποσοστό δεν κατανάλωναν καθόλου αλκοόλ (>70%) ή κατανάλωναν ≤ 2 ποτήρια αλκοόλ την εβδομάδα (<20%). Με δεδομένο ότι συσχέτιση του ΚΜ με την κατανάλωση αλκοόλ φάνηκε σε μεγαλύτερες καταναλώσεις, αυτός ο παράγοντας δεν μπορούσε να επηρεάσει την ενδεχόμενη συσχέτιση με τον ΚΜ. Γενικότερα, από τα συγκριτικά στοιχεία των δύο προηγούμενων ομάδων δεν προέκυψαν διαφορές των παραγόντων κινδύνου που σχετίζονται με τον ΚΜ που, ενδεχομένως, θα μπορούσαν να αλλοιώσουν τα συμπεράσματά μας ως προς το βασικό ερώτημα του αν η άσκηση μπορεί να επηρεάσει τον κίνδυνο για ΚΜ με οποιοδήποτε τρόπο. Στη μελέτη αρχικά έγινε η σκέψη να μη συμπεριληφθεί ερώτηση σχετικά με το οικογενειακό ιστορικό ΚΜ διότι δεν θα ήταν δυνατόν να διαπιστωθεί η γονιδιακή συσχέτιση (π.χ. κληρονομικότητα μέσω BRCA1 ή 2) που θα επηρέαζε τον κίνδυνο για ΚΜ ή αυτό θα ήταν δυνατό σε ελάχιστες γυναίκες αλλά όχι στο μεγαλύτερο τμήμα του ερευνητικού υλικού (αφού αυτός ο έλεγχος πρέπει να γίνεται μετά από συγκεκριμένες ενδείξεις). Επίσης, ενώ το οικογενειακό ιστορικό επηρεάζει τον κίνδυνο ΚΜ, ο κίνδυνος αυτός αυξάνει για τον κληρονομικό ΚΜ (που αποτελεί μικρό ποσοστό του συνόλου των ΚΜ). Έτσι, ενδεικτικά, η ύπαρξη μητέρας μεγάλης ηλικίας με ΚΜ, στο μέγιστο ποσοστό των περιπτώσεων αντιστοιχεί σε ΚΜ μη κληρονομικό αλλά μέσα στα πλαίσια του γενικότερου κινδύνου για ΚΜ στον πληθυσμό (περίπου 1/8), περίπτωση κατά την οποία δεν αυξάνει ο «κληρονομικός» κίνδυνος για ΚΜ της κόρης. Τελικά, παρά τους παραπάνω προβληματισμούς, και με δεδομένο ότι αυτός ο παράγοντας υπάρχει σε μοντέλα πρόβλεψης του κινδύνου για ΚΜ (π.χ. Gail), ο παράγοντας αυτός συμπεριελήφθη. Ωστόσο, δεν φάνηκε να επηρεάζει τα αποτελέσματα σε σχέση με τις ώρες της άσκησης στη διάρκεια της ημέρας ή της νύχτας. Με δεδομένη τη σπανιότητα του καρκίνου των ωοθηκών σε σχέση με εκείνη του ΚΜ, δεν συμπεριελήφθη ερώτηση για καρκίνο των ωοθηκών σε συγγενείς των γυναικών που έλαβαν μέρος στη μελέτη. Επίσης, με δεδομένο ότι άλλοι καρκίνοι, όπως εκείνος του παχέος εντέρου και του παγκρέατος των

συγγενών μπορεί να εντάσσονται στα πλαίσια κληρονομικών καρκίνων, δεν ελήφθη παρόμοιο ιστορικό αφού δεν θα ήταν δυνατόν να υπάρχει παρόμοια πληροφόρηση για το σύνολο των γυναικών που έλαβαν μέρος στη μελέτη. Πολύ περισσότερο, στη μελέτη δεν συμπεριελήφθησαν στοιχεία σχετικά με την ηλικία των γονέων ή άλλα χαρακτηριστικά των γονέων διότι η σχέση τους με τον ΚΜ των απογόνων είναι υπό διερεύνηση. Ενδεικτικά, δεν υπάρχουν ισχυρά στοιχεία που να υποστηρίζουν ότι η λήψη φαρμάκων (όπως προγεσταγόνα) από τη μητέρα στη διάρκεια της κύησης αυξάνει την πιθανότητα για ΚΜ, όπως έγινε απολύτως αποδεδειγμένα με την αιθυνοιστραδιόλη και τον καρκίνο του κόλπου.

Στο Παράρτημα παρουσιάζεται το γενικό «σχεδιάγραμμα» της πληροφόρησης που δόθηκε στις γυναίκες πριν τη συμμετοχή τους στη μελέτη και, στη συνέχεια, το σχετικό ερωτηματολόγιο.

Το ερωτηματολόγιο δομήθηκε με βάση ένα ευρύ φάσμα της διεθνούς βιβλιογραφίας. Στη συνέχεια, για την ελαχιστοποίηση ενδεχόμενου σφάλματος στη μελέτη, έγινε έλεγχος της εγκυρότητας και της αξιοπιστίας του ερωτηματολογίου (validity και reliability αντίστοιχα). Για τη δεύτερη, η «επιτευχθείσα» τιμή ήταν $>0,6$ που θεωρείται ικανοποιητική με δεδομένο ότι τιμές $0,6-0,7$ θεωρούνται αποδεκτές στις μελέτες διερεύνησης (exploratory research). Η εγκυρότητα του ερωτηματολογίου εξασφαλίστηκε από τον έλεγχο του από ειδικούς ερευνητές και συγγραφείς για τον καρκίνο του μαστού, περιλαμβάνοντας τον Καθηγητή κ. Σ. Ζερβούδη, Πρόεδρο του Κινητού Πανεπιστημίου Μαστολογίας (Χωρών) της Μεσογείου, και τον κ. Ιατράκη Γ. Καθηγητή επί σειρά ετών στο προηγούμενο Πανεπιστήμιο, συγγραφέα σε επανειλημμένες εκδόσεις του συγγράμματος «Γυναικολογική Ογκολογία» και μέλος δύο Ογκολογικών συμβουλίων με εξειδίκευση στον καρκίνο του μαστού.

Συμπερασματικά, στο κεφάλαιο αυτό, εξετάστηκαν ο σκοπός και ο σχεδιασμός της έρευνας με τα ερευνητικά της ερωτήματα. Ιδιαίτερα σημαντικές κρίνονται οι επεξηγήσεις που αφορούν τη δομή του ερωτηματολογίου ώστε να γίνει κατανοητό με ποιο σκεπτικό περιελήφθησαν κάποια ερευνητικά ερωτήματα και με ποιο σκεπτικό αποκλείστηκαν άλλα.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

Σε αυτό το κεφάλαιο εξετάζονται το υλικό και η στατιστική μεθοδολογία της έρευνας. Επίσης, γίνεται αναφορά στα στατιστικά προγράμματα που χρησιμοποιήθηκαν.

4.1. ΥΛΙΚΟ - ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Λαμβάνοντας υπόψη ότι μεγάλο μέρος του πληθυσμού που έλαβε αρχικά μέρος στη μελέτη δεν είχε ιστορικό άσκησης, στην τελική επεξεργασία, η σχετική πληροφόρηση καταχωρήθηκε συνολικά. Στην έρευνα συμμετείχαν αρχικά 300 γυναίκες. Ωστόσο, με δεδομένο ότι οι 208 από αυτές δεν είχαν ιστορικό άσκησης, αποκλείστηκαν από τη μελέτη *ως προς το σκέλος των χαρακτηριστικών της άσκησης και χρησιμοποιήθηκαν μόνο κατά τη σύγκριση αθλουμένων και μη αθλουμένων γυναικών*. Έτσι, στο προς ανάλυση υλικό της μελέτης έλαβαν μέρος 92 γυναίκες, με καταγεγραμμένο ιστορικό άσκησης, εκ των οποίων οι 37 είχαν ιστορικό καρκίνου του μαστού, ενώ οι υπόλοιπες ήταν υγιείς. Το δείγμα που αναλύθηκε προήλθε από ιδιωτικό νοσοκομείο της Αθήνας (Ρέα), συμπεριλαμβάνοντας γυναίκες που συμμετείχαν στη μελέτη με ειδική εφαρμογή συμπλήρωσης ερωτηματολογίων της Google. Με τον προηγούμενο τρόπο έγινε δυνατό να εξασφαλιστεί ένα ευρύ φάσμα γυναικών με ποικίλα χαρακτηριστικά αποφεύγοντας έτσι την ενδεχόμενη συλλογή υλικού με εστιασμένα χαρακτηριστικά (π.χ. υπό «νοσοκομειακές συνθήκες») που δεν θα αποτελούσαν αντιπροσωπευτικό δείγμα του ευρύτερου ελλαδικού χώρου. Η συμπλήρωση των ερωτηματολογίων ήταν ανώνυμη. Ενδεικτικά, στο ερωτηματολόγιο δεν αναφερόταν οποιοδήποτε στοιχείο δυνητικής ταυτοποίησης, όπως διεύθυνση, τηλέφωνο, email κ.λπ. Η συλλογή του υλικού έγινε το χρονικό διάστημα μεταξύ του Μαΐου του 2019 και του Μαΐου του 2020. Σχετική επιβράδυνση της συλλογής στοιχείων έγινε για δύο μήνες περίπου, την εποχή των περιοριστικών μέτρων λόγω της COVID-19. Στο προηγούμενο υλικό, διερευνήθηκε η επίδραση χαρακτηριστικών της άσκησης και της παχυσαρκίας στον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού. Επί μέρους, στη μελέτη αυτή διερευνήθηκε επίσης η επίδραση της ηλικίας της γυναίκας στον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού.

Η επεξεργασία των δεδομένων των ερωτηματολογίων έγινε από την υποψήφια διδάκτορα μετά από αρχική αντιγραφή των δεδομένων των απαντημένων ερωτηματολογίων σε φόρμα Excel.

Τρόπος εισαγωγής των στοιχείων: Μέρος των δεδομένων συλλέχθηκε μέσω γραπτών εντύπων τα οποία συμπληρώθηκαν ανώνυμα. Κατά τη μεταφορά των δεδομένων στο αρχικό στατιστικό πρόγραμμα (ΑΣΠ), διαπιστώθηκε ότι υπήρχε αρκετά μεγάλη πιθανότητα μεταφοράς των δεδομένων σε λανθασμένες στήλες, ένα πρόβλημα που θα μπορούσε να αποδειχθεί χρονοβόρο στην εύρεση και τη λύση του. Από ανέκδοτες εκθέσεις, βρέθηκε ότι και άλλοι ερευνητές αντιμετώπισαν το ίδιο πρόβλημα το οποίο σε ορισμένες περιπτώσεις δεν είχε λυθεί πριν την επεξεργασία των στοιχείων (και ανακαλύφθηκε μετά την τελική στατιστική ανάλυση των δειγμάτων). Συνεπώς, κρίθηκε απαραίτητο να βρεθεί μια μέθοδος μεταφοράς των στοιχείων με τρόπο που περιορίζει δραστικά (έως μηδενίζει) την πιθανότητα του λάθους. Σε αυτή τη διατριβή, εφαρμόστηκε μια μέθοδος μεταφοράς δεδομένων που εξάλειψε την πιθανότητα σφάλματος. Όλα τα γραπτά δεδομένα (που αντιστοιχίστηκαν με αριθμούς) σαρώθηκαν σε σαρωτή με υποδοχή χαρτιού τροφοδοσίας. Μετά την ψηφιοποίηση των δεδομένων, δόθηκε ένα ειδικό μοναδικό χρώμα (EMX) σε κάθε πληροφορία. Αυτό το EMX χρησιμοποιήθηκε σε κάθε στήλη του αρχικού στατιστικού προγράμματος (ΑΣΠ). Με αυτόν τον τρόπο, ήταν πολύ εύκολο (και ευχάριστο!) να ελεγχθεί ότι οι πληροφορίες με το ίδιο χρώμα είχαν τον ίδιο ψηφιακό αριθμό. Με τον τρόπο αυτό, μηδενίστηκε η πιθανότητα λάθους κατά τη μεταφορά των δεδομένων από τις συμπληρωμένες φόρμες στο ΑΣΠ. Τα χρώματα που χρησιμοποιήθηκαν για την αντιστοίχιση των εκτυπωμένων φορμών μετρήθηκαν με ακρίβεια χρησιμοποιώντας ένα σχετικό λογισμικό και επαναχρησιμοποιήθηκαν κατά την καταχώρηση των δεδομένων στο ΑΣΠ (Vouxinou et al 2020).

Στη συνέχεια, μετά από κατάλληλη επεξεργασία, έγινε και διαδικτυακή ανάρτηση του σχετικού ερωτηματολογίου.

Με σκοπό την εξασφάλιση της αντιπροσωπευτικότητας του δείγματος, η επιλογή του δείγματος έγινε αρχικά με τυχαία δειγματοληψία από τις γυναίκες που προσέρχονταν στα εξωτερικά ιατρεία της Κλινικής Ρέα (Τμήμα μαστού), μετά από σχετικές άδειες του Επιστημονικού Διευθυντή, της Επιτροπής Έρευνας και Δεοντολογίας και του Επιστημονικού Συμβουλίου της Κλινικής Ρέα. Παράλληλα, για την εξασφάλιση του μεγαλύτερου δυνατού δείγματος στα χρονικά πλαίσια συλλογής, περιγραφής στατιστικής ανάλυσης και συμπερασμάτων της ΔΔ, έγινε πρόσθετη συλλογή υλικού με τη διαδικασία των Google Forms. Για το τελευταίο είδος συλλογής υλικού, πιλοτικά, έγινε συνεννόηση για την ανώνυμη αποστολή απαντημένων ερωτηματολογίων από τον ευρύτερο κοινωνικό

κύκλο της υποψηφίας που προέρχονταν από τον χώρο της εκπαίδευσης, τον αθλητικό χώρο, και το ευρύτερο επαγγελματικό και φιλικό περιβάλλον. Είναι ευνόητο ότι, στη συνέχεια, έγινε αποταυτοποίηση αυτών των γυναικών. Μετά την αποταυτοποίηση, κάποια στοιχεία από το πλήρες ιστορικό τους χρησιμοποιήθηκαν στην ερευνητική δραστηριότητα της υποψηφίας διδάκτορος κατά την τριετία εκπόνησης της διατριβής σε υλικό που δημοσιεύτηκε (Antonίου et al 2021, Vouxinou et al 2021).

Οι γυναίκες που έλαβαν μέρος στη μελέτη, «ταξινομήθηκαν» εκ των υστέρων, σε 2 ομάδες, την ομάδα με ιστορικό ΚΜ και την ομάδα χωρίς αυτό το ιστορικό. Ενδεικτικά, για την αξιοπιστία του υλικού του οποίου η συλλογή έγινε από το Ρέα, όσον αφορά την ύπαρξη ιστορικού με ΚΜ, αυτή ήταν δεδομένη διότι τα περιστατικά αυτά είχαν αντιμετωπιστεί θεραπευτικά από τον Καθηγητή κ. Ζερβούδη αφού προηγουμένως είχαν περάσει από το Ογκολογικό Συμβούλιο της Ελληνογαλικής ομάδας με έδρα την Κλινική Ρέα, σε συνεργασία με το Πανεπιστήμιο του Παρισιού. Με δεδομένη την ανάγκη εφαρμογής των συμπερασμάτων της ΔΔ στον γενικότερο πληθυσμό η υπόθεση των ειλικρινών και αξιόπιστων απαντήσεων είναι δεδομένη αφού αυτή δεν αφορά μόνο τις ιστολογικές εξετάσεις ενδεχόμενης κακοήθειας αλλά ένα ευρύτερο φάσμα ερωτήσεων, για τις οποίες η ειλικρίνεια των συμμετεχουσών στις μελέτες θεωρείται δεδομένη. Σε όλες τις περιπτώσεις (μελέτης-ελέγχου), τηρήθηκαν οι αρχές της Διακήρυξης του Ελσίνκι αναφορικά με τους κανόνες προστασίας των προσωπικών δεδομένων (ενδεικτικά όσον αφορά θέματα υγείας). Ειδικότερα, η συλλογή και επεξεργασία των δεδομένων έγινε για συγκεκριμένους και περιορισμένους σκοπούς, με κατάλληλη και συναφή δομή του σχετικού ερωτηματολογίου και με ακρίβεια. Η τήρηση των δεδομένων αυτών έγινε μέχρι την ανάλυση των αποτελεσμάτων και τις σχετικές διαδικασίες ελέγχου με βάση τη διατύπωση ότι «δεν πρέπει να διατηρούνται για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα από όσο χρειάζεται». Πριν από τη συμμετοχή στην έρευνα, οι συμμετέχουσες είχαν την υποχρέωση να διαβάσουν το έγγραφο πληροφόρησης ασθενούς που υπήρχε στην αρχή του ερωτηματολογίου. Δεν υπήρξε σύγκρουση συμφερόντων της ερευνήτριας σε σχέση με το πρωτόκολλο και τα ενδεχόμενα συμπεράσματα της έρευνας. Ενδεικτικά, η κατάληξη των συμπερασμάτων προς οποιαδήποτε κατεύθυνση δεν είχε να κάνει με προηγούμενο δημοσιευθέν ερευνητικό έργο της ερευνήτριας ενώ το συγγραφικό της έργο περιλαμβάνει στοιχεία από τη διεθνή βιβλιογραφία που δεν είχαν διερευνήσει τη σχέση των ιδιοτήτων της άσκησης με τον ΚΜ.

Τα δεδομένα της παρούσας μελέτης καταγράφηκαν αρχικά στο πρόγραμμα Microsoft Excel (υπολογιστικά φύλλα), έκδοση 2020 (version 16.39) σε περιβάλλον iMac και Mac

mini και λειτουργικό σύστημα Mojave (10.14.6). Παρόλο που σε άλλο διαθέσιμο υπολογιστή υπήρχε το μεταγενέστερο σύστημα CATALINA, δεν κρίθηκε απαραίτητη η εργασία σε αυτό το περιβάλλον διότι 1) δεν διαπιστώθηκαν ουσιαστικές διαφορές από το αμέσως προγενέστερο και 2) αναφέρθηκαν εγγενή προβλήματα λειτουργικότητας στο τελευταίο σύστημα. Επίσης, το σύστημα Catalina κατά τη λειτουργία του Time Machine για το back-up των αρχείων και συνέχεια της εργασίας εναλλάξ στους υπολογιστές επίσης δεν διέθετε το απαραίτητο “find”. Έτσι, η μεταφορά και το backup των δεδομένων προτιμήθηκε να γίνεται παράλληλα σε εξωτερικό δίσκο Home Cloud με άμεση πρόσβαση από τον άλλο υπολογιστή σε μεγάλη φυσική απόσταση από αυτόν. Η λύση αυτών των προβλημάτων κρίθηκε απαραίτητη διότι η επεξεργασία των στοιχείων έγινε αυστηρά σε σύστημα SPSS 20 που ήταν λειτουργικό μόνο στους αναφερόμενους iMac και Mac mini και σε κανένα άλλο υπολογιστή (ενδεικτικά MacBook Pro, iMac με Catalina κ.λπ.). *Επιβεβαίωση των αποτελεσμάτων έγινε στο SPSS 26.* Παράλληλα, η επαλήθευση των δεδομένων από άλλα στατιστικά προγράμματα με συγκεκριμένες λειτουργίες, όπως Chi-square κ.λπ. γινόταν αυστηρά στο περιβάλλον των 2 αναφερόμενων υπολογιστών. Όπως σε όλες τις παρόμοιες καταχωρήσεις, κάθε γραμμή αντιστοιχούσε σε μια διαφορετική γυναίκα (case) και κάθε στήλη αντιστοιχούσε σε μια μεταβλητή (variable).

Για τη διευκόλυνση της στατιστικής ανάλυσης, μετά τη συλλογή των ερωτηματολογίων, έγινε αριθμητική κωδικοποίηση των μεταβλητών σε φύλλο excel.

Η στατιστική ανάλυση των δεδομένων έγινε με συγκεκριμένες μεθόδους (αιτιολογημένες για τη χρήση τους), ανάλογα με την ταυτότητα των στοιχείων και των ζητούμενων συγκρίσεων. Ενδεικτικά, για τις ποιοτικές συγκρίσεις χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία Chi-square (CS). Συγκεκριμένα, η CS χρησιμοποιήθηκε για τον έλεγχο της ανεξαρτησίας δυο μεταβλητών. Με τη λεγόμενη μηδενική υπόθεση οι δυο αυτές μεταβλητές είναι ανεξάρτητες μεταξύ τους ενώ με τη λεγόμενη εναλλακτική υπόθεση, οι δυο μεταβλητές είναι εξαρτημένες (αλληλοεξαρτώνται). Για την εφαρμογή της CS, ίσχυαν οι εξής απαραίτητες παραδοχές: 1) Οι υπό μελέτη μεταβλητές ήταν ποιοτικές (π.χ. ύπαρξη ή όχι καρκίνου του μαστού [KM], ιστορικό άσκησης, συστηματική άθληση την ημέρα ή τη νύχτα, προεμμηνοπαυσιακή ή μετεμμηνοπαυσιακή κατάσταση κ.λπ.). 2) Η προέλευση των δεδομένων έγινε με τυχαία δειγματοληψία (ασθενείς εξωτερικών ιατρείων κατά σειρά προσέλευσης με άγνωστο κατά την καταγραφή το ενδεχόμενο KM). Φυσικά, η ίδια προϋπόθεση ίσχυσε κατά την ηλεκτρονική συλλογή πρόσθετου υλικού. 3) Οι παρατηρήσεις ήταν ανεξάρτητες αφού η προέλευσή τους αφορούσε διαφορετικό υποκείμενο (ερωτώμενη). 4) $\leq 20\%$ των κελιών του σχηματιζόμενου πίνακα να έχει

αναμενόμενη συχνότητα κάτω από 5. Αν δεν ίσχυε η τελευταία παραδοχή, έπρεπε να γίνει χρήση του Fisher exact test, που θεωρείται ακριβέστερο σε μελέτες περιορισμένου αριθμού περιπτώσεων. Ενδεικτικά, το CS χρησιμοποιήθηκε αφού ζητήσαμε από τις ερωτηθείσες να απαντήσουν στην παρακάτω ερώτηση. Έχετε ιστορικό ΚΜ; Θέλαμε, για παράδειγμα, να εξερευνήσουμε τη σχέση του ιστορικού άσκησης και του ιστορικού ΚΜ. Η μηδενική μας υπόθεση ήταν ότι το ιστορικό άσκησης δεν επηρεάζει σημαντικά την πιθανότητα ιστορικού ΚΜ ενώ η εναλλακτική υπόθεση ήταν ότι την επηρεάζει.

Χρησιμοποιήθηκαν, επίσης το t-test, το Mann-Whitney U Test και η correlation coefficient. Το t-test χρησιμοποιήθηκε όταν υπήρχε κανονικότητα κατανομής των στοιχείων ενώ το Mann-Whitney U Test όταν αυτή δεν υπήρχε. Η correlation coefficient χρησιμοποιήθηκε για να εξεταστεί η σχέση μεταξύ δύο ποσοτικών μεγεθών. Αυτή χρησιμοποιήθηκε στην εξέταση της ποσότητας της κατανάλωσης αλκοόλ και του βάρους. Ειδικότερα, με τον correlation coefficient calculator (CCC) μετά την καταχώρηση της ποσότητας κατανάλωσης αλκοόλ ανά ασθενή (στη στήλη X) και το βάρος κάθε ασθενούς στη στήλη Y διαπιστώθηκε ότι η τιμή R ήταν $<0,09$. Πέρα από το εμφανές της μη συσχέτισης (αφού η τιμή R ήταν πιο κοντά στο μηδέν από ότι στο 1), σε επικουρικό calculator του CCC, μετά την είσοδο των τιμών του R και του αριθμού των γυναικών που υπολογίστηκαν, το p ήταν $>0,1$ που έκανε σαφή την μη ύπαρξη συσχέτισης. Στις λίγες περιπτώσεις, στις οποίες υπήρχαν ελλιπή στοιχεία καταχώρησης (π.χ. βάρος κατά τη γέννηση), εφαρμόστηκε η αποδεκτή στατιστική μέθοδος «multiple imputation» για συμπλήρωση αυτών των τιμών. Ως επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε η τιμή p-value (ή αλλιώς Asymptotic Significance) $<0,05$. *Στα αποτελέσματα που παρατίθενται παρακάτω, αναφέρονται τα αξιοποιήσιμα ευρήματα της μελέτης για την εξαγωγή συμπερασμάτων ως προς την ύπαρξη ή τη μη ύπαρξη συσχέτισης των εξεταζόμενων παραγόντων με τον καρκίνο του μαστού. Η παρουσίαση των αποτελεσμάτων γίνεται αδρά με τη χρονολογική σειρά δημοσίευσής τους ή ανακοίνωσής τους σε διεθνή περιοδικά και/ή συνέδρια.*

Συμπερασματικά, στο κεφάλαιο αυτό, εξετάστηκαν το υλικό και η στατιστική μεθοδολογία της έρευνας. Επίσης, έγινε αναφορά στα στατιστικά προγράμματα που χρησιμοποιήθηκαν και επεξήγηση της χρήσης τους σε συγκεκριμένο λειτουργικό σύστημα.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

Σε αυτό το κεφάλαιο εξετάζεται η επίδραση των χαρακτηριστικών της άσκησης και του βάρους στον κίνδυνο καρκίνου του μαστού. Ιδιαίτερα, εξετάζεται η επίδραση της ώρας κατά την οποία γίνεται η άσκηση στον προηγούμενο κίνδυνο.

5.1. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στη σύγκριση των γυναικών με ιστορικό ΚΜ και εκείνων χωρίς ιστορικό, χρησιμοποιήθηκε ο **λόγος πιθανοτήτων /ΛΠ** (odds ratio), δηλαδή το κλάσμα μεταξύ δύο αναλογιών από τις οποίες η μια σχετίζεται με ένα παράγοντα και η άλλη σχετίζεται με ένα άλλον παράγοντα ή δεν σχετίζεται με τον πρώτο. Ενδεικτικά, πόσες γυναίκες με **ιστορικό νυκτερινής γυμναστικής (ΙΝΓ)** είχαν ΚΜ συγκριτικά με εκείνες που δεν είχαν ΙΝΓ. Πιο κάτω γίνεται παράθεση σχετικού Πίνακα υπολογισμού του ΛΠ για τη σύγκριση του κινδύνου για καρκίνο του μαστού (ΚΜ) κατά την **Άσκηση στη διάρκεια της Νύχτας (ΑΝ)** και κατά την **Άσκηση στη διάρκεια της Ημέρας (ΑΗ)** (Πίνακας 5.1). Ο υπολογισμός του C.I. έγινε με το πρόγραμμα MEDCALC σε περιβάλλον Mac.

Πίνακας 5.1. Λόγος πιθανοτήτων και CI για ΚΜ ανάλογα με την ώρα της άσκησης.

	Γυναίκες με ΚΜ	Γυναίκες χωρίς ΚΜ (Υγιείς/Υ)
Άσκηση στη διάρκεια της Νύχτας (ΑΝ)	α (ΑΝΚΜ) (20)	β (ΑΝΥ) (15)
Άσκηση στη διάρκεια της Ημέρας (ΑΗ)	γ (ΑΗΚΜ) (17)	δ (ΑΗΥ) (40)

Για τον υπολογισμό του παραπάνω, εφαρμόστηκε ο ακόλουθος τύπος:

$$\text{ΛΠ} = \frac{\alpha/\beta}{\gamma/\delta} = \frac{\text{ΑΝΚΜ (20)/ΑΝΥ (15)}}{\text{ΑΗΚΜ (17)/ΑΗΥ (40)}} = \frac{20 \times 40}{15 \times 17} = \frac{800}{255} = 3,1373$$

95% CI = 1,3044 έως 7,5456, p = <0,05.

CI = Confidence Interval (Διάστημα Εμπιστοσύνης)

ΛΠ=Λόγος Πιθανοτήτων

Αν ο ΛΠ είχε τιμή 1, προφανώς, θα δήλωνε απουσία συσχέτισης μεταξύ της νυκτερινής άσκησης και του ΚΜ. Τιμή >1, όπως στο παραπάνω παράδειγμα, δηλώνει ότι η παρουσία του υπό διερεύνηση παράγοντα είναι επιβαρυντική (δηλαδή οι γυναίκες που αθλούνται τη νύχτα έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να προσβληθούν από ΚΜ, συγκριτικά με εκείνες που αθλούνται την ημέρα). Αντίθετα, τιμή <1 θα δήλωνε ότι η παρουσία του παράγοντα είναι προστατευτική (δηλαδή οι γυναίκες που αθλούνται τη νύχτα έχουν μικρότερη πιθανότητα να προσβληθούν από ΚΜ, συγκριτικά με εκείνες που αθλούνται την ημέρα). Οι ίδιοι υπολογισμοί έγιναν μετά την εισαγωγή και ανάλυση των δεδομένων στη λογιστική παλινδρόμηση (binary logistic) του SPSS (με τον κίνδυνο ΚΜ ως εξαρτημένη μεταβλητή) όπου και ελήφθη το ίδιο αποτέλεσμα με παράλληλο υπολογισμό του διαστήματος εμπιστοσύνης (95% C.I.) (Πίνακες 5.2 και 5.3).

Πίνακας 5.2. Γυναίκες που έκαναν κάποιο είδος άσκησης (ημέρα ή νύχτα).

	Απόλυτος αριθμός	Ποσοστό (%)
Περιπτώσεις που περιελήφθησαν στην ανάλυση	92	100.0
Ελλείπουσες περιπτώσεις	0	.0
Σύνολο	92	100.0
Περιπτώσεις που δεν περιελήφθησαν στην ανάλυση	0	.0
Σύνολο	92	100.0

Πίνακας 5.3. Λόγος πιθανοτήτων και CI για ΚΜ ανάλογα με την ώρα της άσκησης.

Sig. (p)	Exp(B)**	95% C.I.* for EXP(B)	
		Lower	Upper
.011	3.137	1.304	7.545

*CI: Confidence Interval (Διάστημα Εμπιστοσύνης)

Exponentiation of the **B coefficient (odds ratio/Λόγος Πιθανοτήτων)

5.1.1. Επίδραση της άσκησης στον κίνδυνο ΚΜ

Από τις συμμετέχουσες, σχεδόν το 70% (208) δεν ανέφεραν καμία σωματική άσκηση.

Από αυτές, το 44% (91) είχαν ιστορικό ΚΜ και το 56% (123) ήταν υγιείς. Από αυτές, που είχαν ιστορικό σωματικής άσκησης, το 40% (37) είχαν ιστορικό ΚΜ και το 60% (55) ήταν υγιείς. Διαπιστώνεται ότι μεγαλύτερο ποσοστό των γυναικών χωρίς ιστορικό σωματικής άσκησης είχαν ιστορικό ΚΜ συγκριτικά με εκείνες με ιστορικό σωματικής άσκησης. Συνεπώς, από αυτή την αρχική σύγκριση, διαπιστώθηκε μεγαλύτερη τάση εμφάνισης ΚΜ σε εκείνες που δεν ανέφεραν καμιά σωματική άσκηση συγκριτικά με εκείνες που αθλούνταν, και αυτή η τάση ήταν περισσότερο εμφανής κατά τη σύγκριση των μη αθλουμένων με εκείνες που ασκούσαν >3 ώρες εβδομαδιαίως. Ωστόσο, αυτή η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Επίσης και στην ομάδα των μη αθλουμένων γυναικών όσο και σε εκείνη των αθλουμένων, τα ποσοστά ΚΜ ήταν μεγαλύτερα από εκείνα του γενικού πληθυσμού. Αυτό μπορεί να αποδοθεί σε 2 κυρίως λόγους. Ο ένας σχετιζόταν με το γεγονός ότι σε ένα ιατρείο μαστού, υπάρχει μεγαλύτερη πιθανότητα να προσέρχονται ασθενείς με παθολογία του μαστού (συμπεριλαμβάνοντας μη διηθητικές και διηθητικές περιπτώσεις ΚΜ). Ο άλλος ενδεχόμενος λόγος είναι ότι σε ένα παρόμοιο ερωτηματολόγιο, μεγαλύτερη πιθανότητα να δείξουν ενδιαφέρον να το απαντήσουν είχαν εκείνες με ιστορικό ΚΜ, γνωρίζοντας έστω και εκ των υστέρων ότι η σωματική άσκηση προστατεύει τόσο από τον ΚΜ όσο και από την υποτροπή του. Ωστόσο, το κύριο βάρος των στατιστικών αναλύσεων δόθηκε στις συγκρίσεις μεταξύ αθλουμένων γυναικών ανάλογα με τις ώρες κατά τις οποίες γινόταν η άσκηση (ημέρα ή νύχτα). Η ισχύς των ερευνητικών στοιχείων για τις γυναίκες που έλαβαν μέρος στη μελέτη ενδυναμώνεται από τη μικρή λοξότητα (skewness) και κύρτωσή (kurtosis) σημαντικών χαρακτηριστικών που επηρεάζουν τον κίνδυνο ΚΜ (Πίνακας 5.4), που στην απόλυτα κανονική κατανομή ισούται με μηδέν.

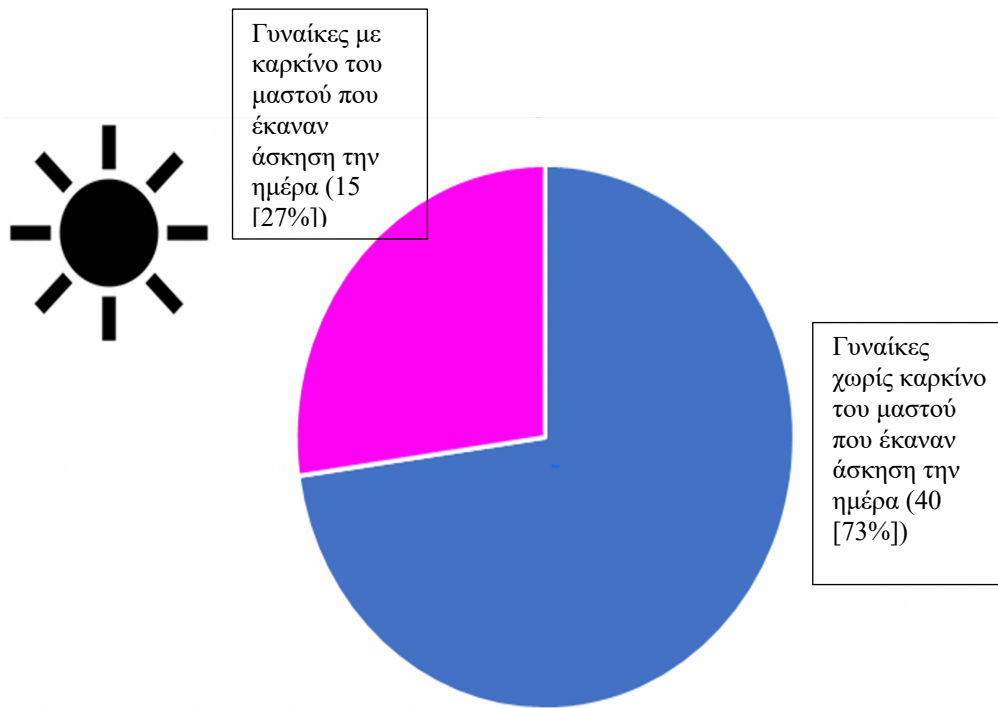
Πίνακας 5.4. Χαρακτηριστικά των γυναικών που έλαβαν μέρος στη μελέτη.

	Εύρος	Ελάχιστη	Μέγιστη	Μέση	Σταθερή απόκλιση	Λοξότητα	Κύρτωση
Ηλικία (έτη)	57	25	82	52,9	12,7	0,3	-0,5
Βάρος (kg)	47	48	95	68,9	10,9	0,1	-0,5
Ύψος (cm)	28	150	178	164,3	6,2	0,2	-0,9

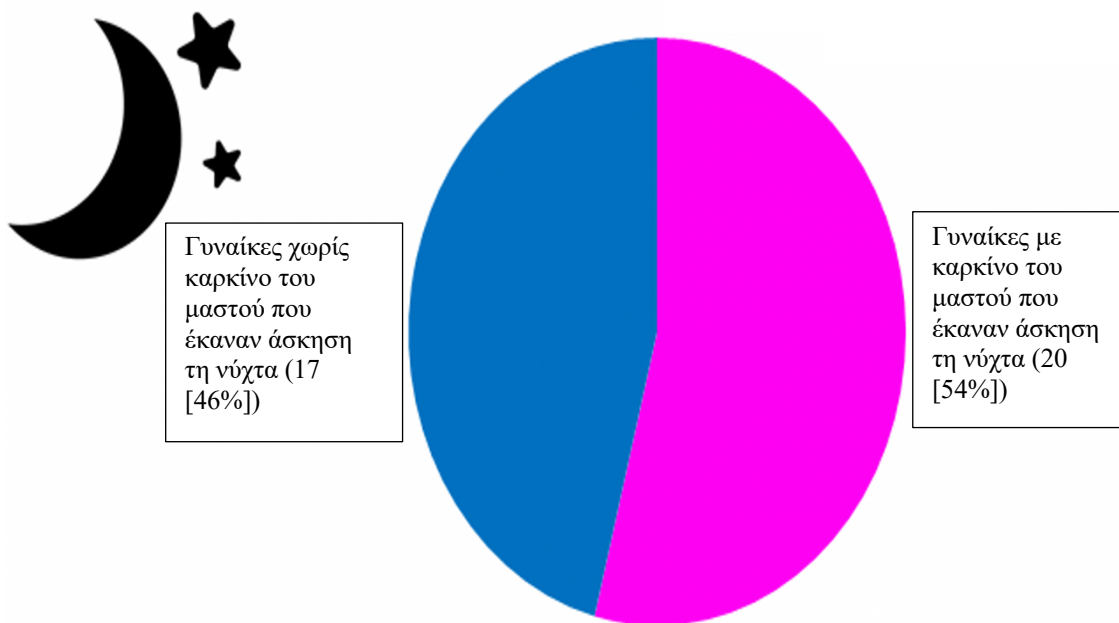
5.1.2. Επίδραση της ώρας κατά την οποία γινόταν η άσκηση στον κίνδυνο ΚΜ

Παρά τον σχετικά ικανοποιητικό αριθμό γυναικών που συμμετείχαν στη μελέτη, υπήρξε κάποια δυσκολία στην επίτευξη του αρχικού στόχου της μελέτης, επειδή ένα αρκετά μεγάλο ποσοστό των γυναικών δεν ασκούσαν καθόλου κατά τη διάρκεια της ημέρας ή της νύχτας. Σχεδόν τρεις φορές περισσότερες γυναίκες χωρίς ιστορικό ΚΜ γυμνάζονταν αποκλειστικά κατά τη διάρκεια της ημέρας σε σύγκριση με εκείνες με ιστορικό ΚΜ που ασκούσαν αποκλειστικά κατά τη διάρκεια της ημέρας (40 έναντι 15 – Σχήμα 5.1). Αντίθετα, ένας ελαφρώς μικρότερος αριθμός γυναικών χωρίς ιστορικό ΚΜ ασκούσαν αποκλειστικά κατά τη διάρκεια της νύχτας σε σύγκριση με εκείνες με ιστορικό ΚΜ που ασκούσαν αποκλειστικά κατά τη διάρκεια της νύχτας (17 έναντι 20 – Σχήμα 3.2).

Η στατιστική ανάλυση του δείγματος έδειξε ότι ο λόγος σχετικών πιθανοτήτων (odds ratio) ήταν σχεδόν τρεις φορές μεγαλύτερος (odds ratio >3 με διάστημα εμπιστοσύνης >1 έως >7.5 και $p < 0.05$) αν και αυτό φάνηκε να ήταν κυρίως αποτέλεσμα του μεγαλύτερου αριθμού υγιών γυναικών χωρίς ιστορικό ΚΜ που έκαναν άσκηση στη διάρκεια μη νυκτερινών ωρών συγκριτικά με εκείνες που είχαν ιστορικό ΚΜ που έκαναν άσκηση στη διάρκεια μη-νυκτερινών ωρών. Τα αποτελέσματα που ελήφθησαν μετά την εισαγωγή των στοιχείων στο SPSS με εκείνα που ελήφθησαν με το πρόγραμμα MEDCALC ήταν ταυτόσημα μέχρι το τρίτο δεκαδικό ψηφίο. Ενδεικτικά, το ανώτερο όριο του παραπάνω διαστήματος εμπιστοσύνης ήταν 7,545 (Πίνακας 5.3) και 7,5456 (Πίνακας 5.1) στο SPSS και στο MEDCALC, αντίστοιχα. Η εκτίμηση των στοιχείων συνεχίστηκε σε πολυπαραγοντική ανάλυση (Vouxiu 2021).



Σχήμα 5.1. Γυναίκες με ή χωρίς ΚΜ που έκαναν άσκηση την ημέρα.



Σχήμα 5.2. Γυναίκες με ή χωρίς ΚΜ που έκαναν άσκηση τη νύχτα.

Επεξήγηση: Με δεδομένο ότι: α) χαρακτηρισμός της «ημερήσιας» ή «νυκτερινής» άσκησης προέκυπτε από την απάντηση στη σχετική ερώτηση σε ωριαία βάση και β) η ερώτηση δεν διαχωρίστηκε σε εποχές του έτους (που θα δυσκόλευε τη «μνημοτεχνική» ακρίβεια των σχετικών απαντήσεων), οι ώρες από 6 μμ έως 6 πμ περιελήφθησαν στη νυκτερινή άσκηση.

5.1.3. Επίδραση της ηλικίας στον κίνδυνο ΚΜ

Επιμέρους εξετάστηκε αν η προεμμηνοπαυσιακή ή μετεμμηνοπαυσιακή κατάσταση της γυναίκας επηρεάζει τον κίνδυνο ΚΜ που σχετίζεται με την άσκηση. Από την ανάλυση αυτών των στοιχείων διαπιστώθηκε ότι 5 προεμμηνοπαυσιακές και 15 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με ΚΜ έκαναν άσκηση στη διάρκεια της νύχτας (ΔΝ) ενώ 6 προεμμηνοπαυσιακές και 11 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες χωρίς ΚΜ έκαναν άσκηση στη ΔΝ. Από την άλλη, 3 προεμμηνοπαυσιακές και 12 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με ΚΜ έκαναν άσκηση στη διάρκεια της ημέρας (ΔΗ) ενώ 12 προεμμηνοπαυσιακές και 28 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες χωρίς ΚΜ έκαναν άσκηση στη ΔΗ. Με τον υπολογισμό του $X^2/\text{chi-square}$ (0,81) διαπιστώθηκε ότι η κατανομή των προεμμηνοπαυσιακών και μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών στις δύο ομάδες (με και χωρίς ΚΜ) δεν επηρέασε τη συσχέτιση του ΚΜ με τις ώρες της ημέρας κατά τις οποίες γινόταν η άσκηση ($p=0,37$)

(Πίνακας 5.5). Με διαφορετική διατύπωση, δεν υπήρξαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στην κατανομή των προεμμηνοπαυσιακών και μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών με ή χωρίς καρκίνο του μαστού που έλαβαν μέρος στη μελέτη ($p>0,05$).

Ο πραγματικός αριθμός των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών με ΚΜ (27) θα έπρεπε να αυξηθεί σε 44 ώστε η κατανομή των προεμμηνοπαυσιακών και μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών στις δύο ομάδες (με και χωρίς ΚΜ) να μπορεί να επηρεάσει οριακά τη συσχέτιση του ΚΜ με τις ώρες της ημέρας κατά τις οποίες γινόταν η άσκηση ($X^2/\text{chi-square}=3,9$ και $p=0,048$). Σε αυτό το υποθετικό σενάριο (Πίνακας 5.6), ο επηρεασμός των ποσοστών ΚΜ, στην πραγματικότητα, δεν θα οφειλόταν στις ώρες της ημέρας κατά τις οποίες γινόταν η άσκηση αλλά στον μεγάλο αριθμό των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών με ΚΜ που έλαβαν μέρος στη μελέτη. Με δεδομένο ότι για την οριακή πραγματοποίηση αυτού του υποθετικού σεναρίου χρειάζεται αύξηση του αριθμού των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών με ΚΜ κατά $>60\%$, τα ευρήματά μας δεν φαίνεται να οφείλονται σε τυχαία αυξημένο αριθμό γυναικών με ΚΜ και ιστορικό νυκτερινής άσκησης. Στην πραγματικότητα, ελαφρά μεγαλύτερος αριθμός γυναικών με ΚΜ αθλούνταν αποκλειστικά κατά τη ΔΝ (20) συγκριτικά με εκείνες χωρίς ΚΜ που αθλούνταν αποκλειστικά κατά τη ΔΝ (17). Αντίθετα, διαπιστώθηκε ότι σχεδόν τριπλάσιος αριθμός γυναικών χωρίς ιστορικό ΚΜ έκαναν άσκηση αποκλειστικά κατά τη ΔΗ (40) σε σύγκριση με εκείνες με ιστορικό ΚΜ που έκαναν αποκλειστικά άσκηση κατά τη ΔΗ (15) ($p<0,05$).

Πίνακας 5.5. Προ- ή Μετεμνηνοπαυσιακές γυναίκες της μελέτης με ή χωρίς ΚΜ.

	ΠΕ	ΜΕ		
ΚΜ	8	27	35	
ΚΜ-	18	39	57	

Chi-Square Calculator

Success! The contingency table below provides the following information: the observed cell totals, (the expected cell totals) and [the chi-square statistic for each cell].

The chi-square statistic, *p*-value and statement of significance appear beneath the table. Blue means you're dealing with dependent variables; red, independent.

	Category 1	Category 2	Results			Row Totals
Group 1	8 (9.89) [0.36]	27 (25.11) [0.14]				35
Group 2	18 (16.11) [0.22]	39 (40.89) [0.09]				57
Column Totals	26	66				92 (Grand Total)

The chi-square statistic is 0.8136. The *p*-value is .36705. The result is *not* significant at $p < .05$.

Want to know how to report the result of your chi-square test (APA style)? (Opens in a new tab so you don't lose your result.)

Group 1: Γυναίκες με Καρκίνο του Μαστού (ΚΜ)

Group 2: Γυναίκες χωρίς Καρκίνο του Μαστού (ΚΜ-)

Category 1: Γυναίκες προεμνηνοπαυσιακής ηλικίας (ΠΕ)

Category 2: Γυναίκες μετεμνηνοπαυσιακής ηλικίας (ΜΕ)

Πίνακας 5.6. Προ- ή Μετεμνηνοπαυσιακές «υποθετικές» γυναίκες με ή χωρίς ΚΜ.

	ΠΕ	ΜΕ		
ΚΜ	8	44	52	
ΚΜ-	18	39	57	

Chi-Square Calculator

Success! The contingency table below provides the following information: the observed cell totals, (the expected cell totals) and [the chi-square statistic for each cell].

The chi-square statistic, p -value and statement of significance appear beneath the table. Blue means you're dealing with dependent variables; red, independent.

Results						
	Category 1	Category 2				Row Totals
Group 1	8 (12.40) [1.56]	44 (39.60) [0.49]				52
Group 2	18 (13.60) [1.43]	39 (43.40) [0.45]				57
Column Totals	26	83				109 (Grand Total)

The chi-square statistic is 3.9263. The p -value is .047537. The result is significant at $p < .05$.

Want to know how to report the result of your chi-square test (APA style)? (Opens in a new tab so you don't lose your result.)

Group 1: Γυναίκες με Καρκίνο του Μαστού (ΚΜ)

Group 2: Γυναίκες χωρίς Καρκίνο του Μαστού (ΚΜ-)

Category 1: Γυναίκες προεμνηνοπαυσιακής ηλικίας (ΠΕ)

Category 2: Γυναίκες μετεμνηνοπαυσιακής ηλικίας (ΜΕ)

Επίσης, μετά την εισαγωγή των στοιχείων σε ανάλυση “logistic regression”, διαπιστώθηκε ότι η παράλληλη εισαγωγή της πληροφόρησης για την προεμμηνοπαυσιακή ή μετεμμηνοπαυσιακή ηλικία (μαζί με την ώρα της άσκησης), επηρέασε οριακά το διάστημα εμπιστοσύνης (όπως αναμενόταν) για τον κίνδυνο ΚΜ (που χρησιμοποιήθηκε ως εξαρτημένη μεταβλητή). Ωστόσο, ενώ αυτό αυξήθηκε οριακά (έγινε 6,519 από 6,241 που ήταν), παράλληλα το κατώτερο όριο του απομακρύνθηκε ακόμα περισσότερο από το 1. Έτσι, από 1,304 που ήταν έγινε 1,334 (Πίνακας 5.7).

Πίνακας 5.7. Λόγος πιθανοτήτων ΚΜ με την επίδραση ώρας άσκησης & ηλικίας.

	Sig.*	Exp(B)**	95% διάστημα εμπιστοσύνης για το Exp(B)	
			Κατώτερο	Ανώτερο
Ώρα άσκησης	.009	3.237	1.334	7.853
Ηλικία	.404	.658	.246	1.759

*Sig.: Επίπεδο σημαντικότητας (p)

**Exp(B): «Λόγος πιθανοτήτων»

Επεξήγηση: α) Ο διαχωρισμός σε ηλικίες ≥ 51 ετών (ηλικία κατά την οποία επέρχεται εμμηνόπαυση στο μεγαλύτερο ποσοστό των γυναικών και < 51 ετών έδινε τα ίδια στατιστικά αποτελέσματα με τον διαχωρισμό σε ομάδες ανάλογα με την ΤΕΡ. β) Ο διαχωρισμός σε περισσότερες ομάδες ηλικιών άμβλυνη τη στατιστική ερμηνεία. Έτσι, η ανάλυση της επίδρασης της ηλικίας έγινε με τον διαχωρισμό σε προεμμηνοπαυσιακή και μετεμμηνοπαυσιακή ηλικία. Σημειώνεται εξάλλου ότι η πιθανότητα για ΚΜ λίγο πριν ή λίγο μετά την ηλικία των 50 ετών είναι περίπου ίδια (>2) και μεγαλύτερες διαφορές ως προς τον κίνδυνο ΚΜ διαπιστώνονται σε μεγαλύτερες αποστάσεις ηλικιών.

5.1.4. Επίδραση του βάρους στον κίνδυνο ΚΜ

Αν και σε πρώτη ανάγνωση, η παχυσαρκία φάνηκε να αυξάνει τον κίνδυνο για ΚΜ (1,7), μη λαμβάνοντας υπόψη τις άλλες παραμέτρους του υλικού που εξετάστηκε, το διάστημα εμπιστοσύνης περιελάμβανε το 1 (0,7-4,1) και, φυσικά, το p δεν ήταν $< 0,05$ (0,20) (Πίνακας 5.8). Περαιτέρω, κατά την εκτίμηση των παραγόντων συγχρόνως (ώρα της ημέρας κατά την οποία γινόταν η άσκηση, ηλικία και παχυσαρκία) διαπιστώθηκε ότι η

επίδραση της ώρας κατά την οποία γινόταν η άσκηση στον κίνδυνο ΚΜ, παρέμενε ισχυρή με $p < 0,05$. Παρά το γεγονός της αύξησης του διαστήματος εμπιστοσύνης του σχετικού κινδύνου αυτό και πάλι δεν περιελάμβανε το 1 (Πίνακας 5.9), όπως διαπιστώθηκε κατά την εξέταση της επίδρασης μόνο της Ώρας κατά την οποία γινόταν η Άσκηση (ΩΑ) στον κίνδυνο ΚΜ και κατά τη συνεπίδραση της ΩΑ και της ηλικίας των συμμετεχουσών στη μελέτη). Συνεπώς, ούτε από την ενδεχόμενη άνιση κατανομή των παχύσαρκων (μετεμμηνοπαυσιακών) γυναικών σε άθληση κατά τη διάρκεια της νύχτας επηρεάστηκαν τα αποτελέσματα της μελέτης.

Πίνακας 5.8. Λόγος πιθανοτήτων ΚΜ με την επίδραση του βάρους.

Το βάρος ως μόνη μεταβλητή στην «εξίσωση»

Sig.*	Exp(B)**	95% διάστημα εμπιστοσύνης για το EXP(B)	
		Κατώτερο	Ανώτερο
.202	1.747	0.741	4.119

*Sig.: Επίπεδο σημαντικότητας (p)

**Exp(B): «Λόγος πιθανοτήτων»

Πίνακας 5.9. Λόγος πιθανοτήτων ΚΜ με την επίδραση ΩΑ, ηλικίας και βάρους.

Μεταβλητές στην «εξίσωση»

	Sig.*	Exp(B)**	95% διάστημα εμπιστοσύνης για το EXP(B)	
			Κατώτερο	Ανώτερο
Ώρα κατά την άσκηση (ΩΑ)	0,023	3,627	1,191	11,050
Ηλικία	0,397	0,654	0,245	1,747
Βάρος	0,737	0,826	0,270	2,524

*Sig.: Επίπεδο σημαντικότητας (p)

Exp(B)**: «Λόγος πιθανοτήτων»

Επεξήγηση: α) Ο διαχωρισμός σε ομάδες βάρους (φυσιολογικού βάρους και υπέρβαρες-παχύσαρκες) έγινε με βάση τον δείκτη μάζας σώματος αφού στο

ερωτηματολόγιο περιλαμβανόταν και το ύψος των γυναικών. Εντύπωση προκάλεσε το γεγονός ότι σχεδόν το 100% που έλαβαν μέρος στη μελέτη μπορούσαν να θυμηθούν το βάρος τους ανά πενταετία (όπως ήταν διατυπωμένο στο ερωτηματολόγιο). Ωστόσο, λόγω του σχετικά περιορισμένου αριθμού των γυναικών που χρησιμοποιήθηκε για την ανάλυση και τα συμπεράσματα, ο διαχωρισμός των γυναικών, ανάλογα με το βάρος, έγινε τελικά σε 4 ομάδες: i) προεμμηνοπαυσιακές φυσιολογικού βάρους, ii) προεμμηνοπαυσιακές αυξημένου βάρους, iii) μετεμμηνοπαυσιακές φυσιολογικού βάρους και iv) μετεμμηνοπαυσιακές αυξημένου βάρους. β) Από πολύ μεγαλύτερου μεγέθους μελέτες, διαπιστώθηκε ότι το αυξημένο βάρος σε μετεμμηνοπαυσιακή ηλικία αυξάνει τον κίνδυνο ΚΜ ενώ το αυξημένο βάρος σε προεμμηνοπαυσιακή ηλικία είναι προστατευτικός παράγοντας. Έτσι, αυτό που ελέγχθηκε στη δική μας μελέτη ήταν το γεγονός αν υπήρχε επικέντρωση των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών αυξημένου βάρους στις ώρες άσκησης κατά τη διάρκεια της νύχτας και των προεμμηνοπαυσιακών γυναικών αυξημένου βάρους στις ώρες άσκησης κατά τη διάρκεια της ημέρας που θα επηρέαζε τα συμπεράσματα μας για την επίδραση της ώρας της άσκησης στον κίνδυνο ΚΜ. Όπως προκύπτει από την προηγούμενη ανάλυση (με ενδεικτική αναφορά στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες αυξημένου βάρους που έκαναν άσκηση κατά τη διάρκεια της νύχτας), δεν προέκυψε κάτι τέτοιο. Ο διαχωρισμός σε περισσότερες ομάδες ηλικιών θα άμβλυνε τη στατιστική ερμηνεία. Αντίθετα, η (αρχική) σύγκριση έγινε με δύο ομάδες βάρους στο σύνολο των γυναικών, τις φυσιολογικού βάρους και τις υπέρβαρες-παχύσαρκες γυναίκες (Πίνακες 11 και 12).

5.1.5. Επίδραση των υπόλοιπων παραγόντων στα αποτελέσματα της μελέτης

Κανένας από τους άλλους παράγοντες που περιελήφθησαν στο ερωτηματολόγιο δεν επηρέασε τα αποτελέσματα της μελέτης. Συνοψίζοντας, η προεμμηνοπαυσιακή ή η μετεμμηνοπαυσιακή ηλικία, το βάρος (σε οποιαδήποτε μέτρηση), το ύψος, το είδος της άσκησης, το οικογενειακό ιστορικό, τα χαρακτηριστικά της εμμηνορρυσίας και οι άλλοι παράγοντες από το υπόλοιπο ιατρικό ιστορικό της γυναίκας (π.χ. ηλικία γέννησης του πρώτου παιδιού) δεν επηρέασαν τα αποτελέσματα της μελέτης.

Ενδεικτικά, το είδος της άσκησης ομαδοποιήθηκε σε αερόβια και αναερόβια άσκηση και αυτό δεν φάνηκε να επηρέασε το βασικό συμπέρασμα της μελέτης για την επίδραση της νυκτερινής άσκησης στον επηρεασμό του κινδύνου για ΚΜ (Πίνακας 3.10).

Πίνακας 5.10. Λόγος πιθανοτήτων KM με την επίδραση ΩΑ, ηλικίας, βάρους & ΕΑ.

Μεταβλητές στην «εξίσωση»

	Sig.*	Exp(B)**	95% διάστημα εμπιστοσύνης για το EXP(B)	
			Κατώτερο	Ανώτερο
Ώρα κατά την άσκηση (ΩΑ)	0,023	3,664	1,199	11,200
Ηλικία	0,394	0,652	0,244	1,743
Βάρος	0,755	0,837	0,272	2,569
Είδος Άσκησης (ΕΑ)	0,827	1,146	0,336	3,905

*Sig.: Επίπεδο σημαντικότητας (p)

Exp(B)**: «Λόγος πιθανοτήτων»

5.1.6. Σύγκριση της άσκησης κατά τη νύχτα και της άσκησης κατά την ημέρα με την έλλειψη άσκησης στον κίνδυνο καρκίνου του μαστού

Κατά αυτή τη σύγκριση, διαπιστώθηκε ότι η άσκηση κατά τη νύχτα δεν φάνηκε να διαφέρει στατιστικά σημαντικά από την έλλειψη άσκησης ως προς τον επηρεασμό του κινδύνου για ΚΜ (Πίνακας 5.11). Αντίθετα, η άσκηση κατά την ημέρα φάνηκε να έχει σαφή προστατευτικό ρόλο στον κίνδυνο για ΚΜ (Πίνακας 5.12). Βέβαια, με δεδομένο τον σχετικά μικρό αριθμό των γυναικών κατά την πρώτη σύγκριση, το πρώτο συμπέρασμα πρέπει να ληφθεί υπόψη με προσοχή. Αντίθετα, φάνηκε σαφής προστατευτική σχέση της άσκησης κατά την ημέρα σε σχέση με τη μη άσκηση στον κίνδυνο ΚΜ, ένα συμπέρασμα που βρίσκεται σε συμφωνία με στοιχεία από μεγαλύτερες μελέτες που δείχνουν, γενικά, την επίδραση της άσκησης στην ελάττωση του κινδύνου για ΚΜ.

Πίνακας 5.11. Σύγκριση γυναικών με AN με εκείνες χωρίς ιστορικό άσκησης (MA).

	Γυναίκες με ΚΜ (ΚΜ)	Γυναίκες χωρίς ΚΜ (Υ)
Άσκηση κατά τη Νύχτα (AN)	α (ANKM) (20)	β (ANY) (15)
Μη Άσκηση (MA)	γ (MAKM) (94)	δ (MAY) (114)

εφαρμόστηκε ο ακόλουθος τύπος:

$$\Lambda\Pi^* = \frac{ANKM(20)/ANY(15)}{MAKM(94)/MAY(114)} = \frac{20 \times 114}{15 \times 94} = \frac{2280}{1410} = 1,617$$

CI=0,7847 έως 3,3321, p = 0,19.

*ΛΠ: Λόγος πιθανοτήτων

Πίνακας 5.12. Σύγκριση γυναικών με AH με εκείνες χωρίς ιστορικό άσκησης (MA).

	Γυναίκες με ΚΜ (ΚΜ)	Γυναίκες χωρίς ΚΜ (Υ)
Άσκηση κατά την ημέρα (AH)	α (AHKM) (17)	β (AHY) (40)
Μη Άσκηση (MA)	γ (MAKM) (94)	δ (MAY) (114)

εφαρμόστηκε ο ακόλουθος τύπος:

$$\Lambda\Pi^* = \frac{AHKM(17)/AHY(40)}{MAKM(94)/MAY(114)} = \frac{17 \times 114}{40 \times 94} = \frac{1938}{3760} = 0,5154$$

CI=0,2746 έως 0,9675, p = <0,05.

*ΛΠ: Λόγος πιθανοτήτων

Συμπερασματικά, στο κεφάλαιο αυτό, εξετάστηκαν η συνεπίδραση των χαρακτηριστικών της άσκησης και του βάρους στον κίνδυνο καρκίνου του μαστού. Κύριο συμπέρασμα από την εξέταση των προηγούμενων παραγόντων ήταν ότι η άσκηση κατά τις νυκτερινές ώρες δεν εξασφαλίζει τα οφέλη της ημερήσιας άσκησης στην ελάττωση του κινδύνου για καρκίνο του μαστού.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6

Σε αυτό το κεφάλαιο γίνεται συζήτηση των ευρημάτων και των τελικών συμπερασμάτων της μελέτης. Επίσης, γίνονται προτάσεις για μελλοντική έρευνα.

6.1. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η μελέτη μας εξέτασε την επίδραση των χαρακτηριστικών της άσκησης και του βάρους των γυναικών στον κίνδυνο του ΚΜ. Με δεδομένο ότι η ευνοϊκή επίδραση της άσκησης στην ελάττωση του κινδύνου του ΚΜ είναι γνωστή από πλήθος στοιχείων, κρίθηκε σκόπιμο να εξεταστεί κυρίως η επίδραση των χαρακτηριστικών της άσκησης σε αυτόν τον κίνδυνο. Με δεδομένο ότι ουσιαστικά δεν υπάρχουν ερευνητικά στοιχεία για να εξετάσουμε συγκριτικά τα κύρια ευρήματα της μελέτης μας, η βιβλιογραφία που παρατίθεται σε αυτή τη διατριβή επικεντρώθηκε κυρίως στην εισαγωγή της μελέτης. Σημαντικό κρίνεται να παρατεθούν κάποιες επεξηγήσεις για παράγοντες που υπήρξαν αρχικά στο ερωτηματολόγιο αλλά δεν ήταν τελικά δυνατό να περιληφθούν στην ανάλυση.

Το **βάρος γέννησης**, τελικά δεν περιελήφθη στις σχετικές συγκρίσεις διότι μεγάλο ποσοστό των γυναικών (>30%) δεν έδωσαν αυτή την πληροφορία. Επίσης, ενώ το **πρόσθετο βάρος που αποκτήθηκε στη διάρκεια της κύησης** ελήφθη υπόψη κατά την ανάλυση και δεν επηρέασε τα τελικά συμπεράσματα, το εύρημα αυτό πρέπει να ερμηνευθεί με προσοχή αφού το 20% περίπου των γυναικών δεν απάντησε σε αυτή την ερώτηση.

Οικογενειακό ιστορικό ΚΜ είχε πολύ μικρό ποσοστό των γυναικών που έλαβαν μέρος στη μελέτη (4%), και συνεπώς το στοιχείο αυτό δεν μπορούσε να επηρεάσει τα αποτελέσματα. Παρόμοια, **ιστορικό βιοψίας μαστού** είχαν μόνο οι γυναίκες που διαγνώστηκαν με ΚΜ ως μέρος της διάγνωσης της νόσου και σε στενή χρονική συσχέτιση

με αυτή. Παρόμοιο ιστορικό δεν υπήρχε στις υπόλοιπες γυναίκες. Συνεπώς, και αυτό το στοιχείο δεν ήταν «εκμεταλεύσιμο» στατιστικά. Το τελευταίο ισχύει και για τον **ΣΔ της κύησης** όπου σχεδόν το σύνολο των γυναικών (με εξαίρεση 1 γυναίκα με αυτό το ιστορικό και 3 που δεν απάντησαν) δεν είχαν ιστορικό ΣΔ κύησης. Αντίθετα, αν και μικρός αριθμός των γυναικών ανέφερε εβδομαδιαία **κατανάλωση αλκοόλ** και από αυτές το 50% είχαν ιστορικό ΚΜ, δεν υπήρξε επικέντρωση αυτών των γυναικών στις αθλούμενες κατά τις νυκτερινές ώρες. Έτσι, δεν υπήρξε ενδεχόμενος επηρεασμός των τελικών συμπερασμάτων για τη σχέση της νυκτερινής άσκησης με την ελάττωση της προστασίας από τον ΚΜ. Με δεδομένο ότι μεγάλο ποσοστό των γυναικών δεν ανέφερε ιστορικό άσκησης (σχεδόν το 70% [208 από 300]), κρίθηκε σκόπιμο να συγκριθεί αυτή η ομάδα των γυναικών με εκείνες που έκαναν άσκηση κατά τη διάρκεια της ημέρας και με εκείνες που έκαναν άσκηση κατά τη διάρκεια της νύχτας. Διαπιστώθηκε ότι η αύξηση του κινδύνου για ΚΜ ήταν οριακά μεγαλύτερη σε εκείνες που δεν έκαναν καμιά άσκηση. Αντίθετα, η αύξηση του κινδύνου για ΚΜ ήταν σαφώς μεγαλύτερη κατά τη σύγκριση των γυναικών που δεν έκαναν καμιά άσκηση σε σχέση με εκείνες που έκαναν άσκηση κατά τη διάρκεια της ημέρας. Η χρονολογία διάγνωσης του ΚΜ αν και περιλαμβανόταν στο ερωτηματολόγιο, δεν ανήκε στα ερευνητικά ζητούμενα της μελέτης. Ωστόσο, αυτή η πληροφορία κρίθηκε χρήσιμη για την απόλυτη αξιοπιστία της απάντησης ότι η γυναίκα είχε πράγματι διαγνωστεί με ΚΜ. Με δεδομένο ότι ουσιαστικά η βεβαιότητα για το ιστορικό ΚΜ προέκυπτε από τις προηγούμενες 2 απαντήσεις (που περιλαμβανόταν σε ένα ερώτημα), δεν κρίθηκε σκόπιμη η πληροφόρηση της υποτροπής από χρονολογικής πλευράς. Από την άλλη, η βεβαιότητα της μη ύπαρξης ιστορικού ΚΜ προέκυπτε από το «Όχι» της προηγούμενης ερώτησης, τη μη συμπλήρωση της αντίστοιχης χρονολογίας αλλά και την αρνητική απάντηση στην ερώτηση της υποτροπής. Ωστόσο, σε μεγαλύτερης έκτασης μελέτη, το μεσοδιάστημα από τον πρωτοπαθή ΚΜ μέχρι την υποτροπή θα είχε ενδεχόμενο ενδιαφέρον αν αυτό ήταν

μεγαλύτερο ή μικρότερο ανάλογα (και) με τα χαρακτηριστικά της άσκησης. Η πληροφόρηση για τις **ώρες της ημέρας που γινόταν η άσκηση σε γυναίκες με υποτροπή ΚΜ** δεν ήταν τελικά εκμεταλλεύσιμη διότι οι γυναίκες με υποτροπή ΚΜ ήταν ελάχιστες. Το ίδιο ισχύει για το **είδος της άσκησης**. Τέλος, η ερώτηση για ενδεχόμενη **νυχτερινή εργασία** δεν ήταν στατιστικά εκμεταλλεύσιμη αφού σχεδόν το σύνολο των γυναικών δεν είχαν απασχόληση σε νυχτερινή εργασία (με εξαίρεση 2 γυναίκες). Η επανάληψη της ερώτησης σε γυναίκες με ΚΜ ή εκείνες με υποτροπή έγινε με το σκεπτικό της απόλυτης σιγουριάς ότι η ερώτηση έγινε κατανοητή με μηδενική πιθανότητα λανθασμένης απάντησης. Ωστόσο, όπως ελέγχθη ήδη, οι απαντήσεις σε αυτό το «τριπλό ερώτημα» δεν ήταν στατιστικά εκμεταλλεύσιμη αφού μόνο δύο γυναίκες είχαν νυχτερινή εργασία.

6.2. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

1. Από τα αποτελέσματα αυτής της έρευνας επιβεβαιώθηκε ότι η άσκηση έχει προστατευτικό ρόλο στον ΚΜ, όπως είναι ήδη γνωστό από τη διεθνή βιβλιογραφία ([Alegre et al 2013](#), [Chen 2020](#)). Ωστόσο, η άσκηση κατά τις νυκτερινές ώρες δεν φάνηκε να ασκεί την ισχυρή προστατευτική δράση που έχει η άσκηση που γίνεται στη διάρκεια της ημέρας. Παρά το εύρος του διαστήματος εμπιστοσύνης, το προηγούμενο συμπέρασμα φαίνεται «στατιστικά» αδιαμφισβήτητο, αφού ο λόγος πιθανοτήτων δεν περιλαμβάνει το ένα (1). Συνεπώς, ενώ, γενικά, η άσκηση προστατεύει από τον ΚΜ όσο και από την υποτροπή του παρατείνοντας την επιβίωση ([Johnson et al 2019](#)), η άσκηση στη διάρκεια της νύχτας, ενδεχομένως, με την καταστολή των επιπέδων της μελατονίνης, αμβλύνει αυτή την προστατευτική επίδραση.
2. Το είδος της άσκησης δεν φάνηκε να επηρεάζει τον κίνδυνο ΚΜ. Κανένα είδος άσκησης (αερόβια ή αναερόβια) από αυτά που καταγράφηκαν στο σχετικό ερωτηματολόγιο δεν φάνηκε να επηρεάζει τα ευρήματα της έρευνας. Επίσης, δεν

φάνηκε τα ευρήματά μας να επηρεάστηκαν από τη μονομερή κατανομή των γυναικών σε κάποιο είδος άσκησης. Έτσι, ενώ από άλλη μελέτη, βρέθηκε ότι η αναερόβια άσκηση προκαλεί μεγαλύτερη αύξηση των επιπέδων της οιστραδιόλης συγκριτικά με εκείνη της αερόβιας άσκησης (Razzak et al 2019), από τα δικά μας στοιχεία, δεν φάνηκε το είδος της άσκησης να έχει κλινικές συνέπειες ως προς τον κίνδυνο για ΚΜ. Ωστόσο, οι γυναίκες που έκαναν άσκηση, απάντησαν ότι αυτή ήταν αποκλειστικά ή κυρίως το βόδισμα. Ως απλή παρατήρηση, διαπιστώθηκε ότι οι γυναίκες που έκαναν βόδισμα κατά την ημέρα δεν είχαν ΚΜ στο μέγιστο ποσοστό. Αντίθετα, διαπιστώθηκε ΚΜ σε συγκριτικά μεγαλύτερο ποσοστό των γυναικών που έκαναν βόδισμα (αποκλειστικά) κατά τη νύχτα. Ωστόσο, αυτή η διαφορά ήταν οριακά μη σημαντική.

3. Η ηλικία της γυναίκας δεν φάνηκε να αλλοιώνει τα ευρήματα της έρευνας. Έτσι, δεν φάνηκε τα ευρήματά μας να επηρεάστηκαν από τη μονομερή κατανομή μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών που έκαναν άθληση στη διάρκεια της νύχτας. Παρά τον σχετικά μικρό αριθμό των γυναικών που χρησιμοποιήθηκε για την εξαγωγή αυτού του συμπεράσματος, το προηγούμενο συμπέρασμα φαίνεται «στατιστικά» αδιαμφισβήτητο, αφού η διαφορά του πραγματικού αριθμού των γυναικών που έλαβαν μέρος στη μελέτη από τον υποθετικό αριθμό των γυναικών που θα άλλαζε το αποτέλεσμα είναι πολύ μεγάλη. Συνεπώς, δεν θα μπορούσε το προηγούμενο συμπέρασμα να αλλάξει με μικρή μεταβολή του πραγματικού αριθμού των γυναικών και το συμπέρασμα να αποδοθεί στην τύχη. Συνεπώς, ενώ η αύξηση της ηλικίας της γυναίκας σχετίζεται με αύξηση του κινδύνου για ΚΜ (Siegel 2021), αυτή η σχέση δεν επηρέασε τα αποτελέσματα της έρευνάς μας. Με διαφορετική διατύπωση, δεν υπήρχε αυξημένη συγκέντρωση μεγαλύτερης ηλικίας γυναικών στην ομάδα που έκαναν άσκηση τις νυχτερινές ώρες.
4. Η παχυσαρκία μετά την εμμηνόπαυση περιλαμβάνεται στους σημαντικότερους παράγοντες που έχουν συσχετιστεί με υψηλότερο κίνδυνο καρκίνου του μαστού τόσο από στοιχεία της Ευρώπης (Lahmann et al 2004) όσο και δεδομένα των ΗΠΑ (Morimoto et al 2002). Ωστόσο, το αυξημένο βάρος της γυναίκας δεν φάνηκε να αλλοιώνει τα ευρήματα της έρευνας. Έτσι, δεν φάνηκε τα ευρήματά μας να επηρεάστηκαν από τη μονομερή κατανομή παχύσαρκων ή υπέρβαρων γυναικών που έκαναν άθληση στη διάρκεια της νύχτας.

Συνεπώς, ενώ η αύξηση του βάρους της γυναίκας κατά τις μετεμμηνοπαυσιακές ηλικίες, σχετίζεται με αύξηση του κινδύνου για ΚΜ, αυτή η σχέση δεν επηρέασε τα αποτελέσματα της έρευνάς μας. Παρόμοια, η προστατευτική επίδραση στον ΚΜ από την αύξηση του σωματικού βάρους προεμμηνοπαυσιακά δεν επηρέασε τα αποτελέσματα της έρευνάς μας.

5. Κανένας άλλος παράγοντας από αυτούς που καταγράφηκαν στο σχετικό ερωτηματολόγιο (σακχαρώδης διαβήτης κ.λπ.) της γυναίκας δεν φάνηκε να αλλοιώνει τα ευρήματα της έρευνας. Ιδιαίτερα, δεν υπήρξε μονομερής κατανομή των γυναικών με ηλικία έναρξης της περιόδου σε μικρή ηλικία ή γέννησης του πρώτου παιδιού σε μεγάλη ηλικία στην ομάδα των γυναικών που έκαναν νυχτερινή άσκηση. Για τις συσχετίσεις των προηγούμενων χαρακτηριστικών με την αύξηση του κινδύνου για ΚΜ και τη σχετική βιβλιογραφία, βλέπε στα εισαγωγικά στοιχεία της διατριβής. Έτσι, δεν φάνηκε τα ευρήματά μας να επηρεάστηκαν από τη μονομερή κατανομή γυναικών με κάποιο από τα χαρακτηριστικά που περιελάμβανε το ερωτηματολόγιο και έκαναν άθληση στη διάρκεια της νύχτας.
6. Στα μειονεκτήματα της έρευνάς μας θα μπορούσε να καταλογιστεί ο σχετικά μικρός αριθμός των ασθενών που χρησιμοποιήθηκε για την εξαγωγή των συμπερασμάτων της. Αυτό συνέβη διότι ένα μεγάλο μέρος των ερωτηματολογίων είχαν ως απάντηση ότι η γυναίκα δεν έκανε κανένα είδος άσκησης σε οποιαδήποτε ώρα της ημέρας. Ωστόσο, είναι δεδομένη η δυσκολία αλλοίωσης των αποτελεσμάτων της έρευνας (βλέπε 2) με τη μεταβολή του αριθμού που έλαβε μέρος και μάλιστα με μονομερή «επιλογή» γυναικών (π.χ. εκείνων της μετεμμηνοπαυσιακής ηλικίας). Συνεπώς, υπάρχει μεγάλο εύρος «ασφάλειας» για την αξιοπιστία των συμπερασμάτων της έρευνας.
7. Κατά την εκπόνηση της έρευνας, πέρα από τη δημοσίευση των ενδιάμεσων αποτελεσμάτων της σε διεθνή περιοδικά και συνέδρια, έγινε και δημοσίευση μεμονωμένων περιστατικών από τις γυναίκες που αρχικά έλαβαν μέρος στην έρευνα. Αυτό κρίθηκε απαραίτητο για την ενδεχόμενη συσχέτιση της άσκησης ή της απουσίας άσκησης με τον ΚΜ σε περιπτώσεις ασθενών της καθημερινής κλινικής πρακτικής.

8. Τα αποτελέσματα της έρευνας φάνηκε να ισχύουν για την πρωτοπαθή εμφάνιση του ΚΜ και όχι για την υποτροπή του. Αυτό, όμως θα μπορούσε να αποδοθεί και στον σχετικά μικρό αριθμό γυναικών με υποτροπή του ΚΜ. Διευκρινίζεται εδώ ότι η στην ουσία «επανάληψη» της ερώτησης για ΚΜ με διευκρινιστική ερώτηση για ενδεχόμενη υποτροπή του ΚΜ έγινε για να είμαστε απολύτως σίγουροι ότι αυτό το κρίσιμο σημείο της έρευνας είχε απαντηθεί σωστά.
9. Γενικότερα, σε ορισμένες περιπτώσεις, η διαφορετική διατύπωση της ερώτησης έγινε για την απόλυτη σιγουριά του ερευνητή ότι η γυναίκα δεν είχε, εκ παραδρομής, απαντήσει λάθος. Σε μια περίπτωση, υπήρξε διαφορά ανάμεσα στις 2 αυτές απαντήσεις και αυτό το ερωτηματολόγιο δεν ελήφθη υπόψη στην τελική ανάλυση.
10. Σε διεθνώς παραδεκτά ερωτηματολόγια (π.χ. Gail Model), ο αριθμός των ερωτήσεων που γίνονται για να προβλεφτεί ο κίνδυνος της γυναίκας για ΚΜ είναι πολύ μικρότερος από εκείνον αυτής της έρευνας. Σημειώνεται, επίσης, ότι η απάντηση σε αυτόν τον πολύ μικρό αριθμό ερωτήσεων μπορεί να συνεπάγεται κρίσιμες αποφάσεις για την προληπτική χορήγηση φαρμακευτικής αγωγής για την ελάττωση κινδύνου του ΚΜ. Στην προληπτική αυτή αγωγή, θα μπορούσε να ενταχθεί και η άσκηση κατά τη διάρκεια της ημέρας αφού αυτή η προστατευτική επίδραση φάνηκε να αμβλύνεται κατά τις νυχτερινές ώρες.
11. Στη μελέτη έλαβε μέρος ένας σχετικά σημαντικός αριθμός γυναικών με ιστορικό ΚΜ (94 που δεν είχαν ιστορικό άσκησης, 20 με ιστορικό άσκησης κατά τη διάρκεια της νύχτας και 15 με ιστορικό άσκησης κατά τη διάρκεια της ημέρας: σύνολο 129 γυναίκες). Αυτό θα μπορούσε να ερμηνευτεί από το γεγονός του αυξημένου ενδιαφέροντος συμμετοχής στη μελέτη κυρίως των γυναικών με ιστορικό ΚΜ και μικρότερου ενδιαφέροντος συμμετοχής των υγιών γυναικών.
12. Ενδεχομένως, το σαφές όφελος από την άσκηση κατά τη διάρκεια της ημέρας και το περιορισμένο όφελος από την άσκηση κατά τη διάρκεια της νύχτας, δεν σχετίζεται με τη στενή έννοια του όρου «ημέρα» και «νύχτα» αλλά με την αυξημένη πιθανότητα μεγαλύτερης διάρκειας έκθεσης σε «ηλιοφάνεια» αν κάποια

έχει επιλέξει άσκηση κυρίως κατά τη διάρκεια της ημέρας. Με την ίδια έννοια, μια γυναίκα που έχει επιλέξει ως ώρες άσκησης εκείνες κυρίως κατά τη διάρκεια της νύχτας, δεν έχει το προηγούμενο όφελος. Αν και δεν έγινε παρόμοια διερεύνηση στη μελέτη μας, η ελαττωμένη πιθανότητα ιστορικού ΚΜ κατά την άσκηση κυρίως κατά τις ώρες της ημέρας, έχει ενδεχόμενη σχέση και με την «προστατευτική» δράση της βιταμίνης D στην ελάττωση του κινδύνου για ΚΜ.

13. **Τελικό συμπέρασμα:** Σχετικά με την ελάττωση του κινδύνου για τον ΚΜ, η άσκηση στη διάρκεια της νύχτας πιθανόν δεν παρέχει το όφελος που εξασφαλίζει αυτή αν εκτελείται στη διάρκεια της ημέρας. Με δεδομένο ότι η παρέμβαση στη μεταβολή του κινδύνου για ΚΜ γίνεται μόνο σε παράγοντες που μπορούν να μεταβληθούν με σχετικές οδηγίες και πειστικά ερευνητικά στοιχεία, η μελέτη μας θα μπορούσε να αποτελέσει το έναυσμα για έρευνες μεγαλύτερης έκτασης και ένταξης των αποτελεσμάτων τους σε κατευθυντήριες οδηγίες.

6.3. ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ

1. Για τον γενικό γυναικείο πληθυσμό προτείνεται η συστηματική άσκηση κατά τις ώρες της ημέρας ως μέσον ισχυρής προστασίας από τον καρκίνο του μαστού.
2. Αν και δεν αποτελούσε ερευνητικό ερώτημα στη μελέτη μας, η άσκηση σε ηλιοφάνεια, εκτός από αυτά καθαυτά τα οφέλη της άσκησης, συντελεί στα φυσιολογικά επίπεδα της βιταμίνης D, που επίσης, από άλλα στοιχεία, φάνηκε να έχει προστατευτική επίδραση στον καρκίνο του μαστού.
3. Θα ήταν χρήσιμη η εργαστηριακή διερεύνηση των ορμονικών παραμέτρων που σχετίζονται με την προστασία που διαπιστώθηκε κλινικά από τη μελέτη μας. Έτσι, και σε κυτταρικό επίπεδο, θα τεκμηριωνόταν η χρονική σύσταση της άσκησης ώστε η προστασία να είναι ισχυρότερη από εκείνη που παρέχει η άσκηση γενικά.
4. Τα ευρήματα της μελέτης μας πρέπει να επιβεβαιωθούν από μεγαλύτερης έκτασης μελέτες και σε πληθυσμούς άλλων χωρών ώστε, αν επαληθευθούν, να ενσωματωθούν σε αντίστοιχες κατευθυντήριες οδηγίες.

Συμπερασματικά, στο κεφάλαιο αυτό, έγινε συζήτηση των ευρημάτων και των τελικών συμπερασμάτων της μελέτης. Κύριο συμπέρασμα από την εξέταση των προηγούμενων παραγόντων ήταν ότι η άσκηση κατά τις νυκτερινές ώρες δεν εξασφαλίζει τα οφέλη της ημερήσιας άσκησης στην ελάττωση του κινδύνου για καρκίνο του μαστού. Παράλληλα, φάνηκε ότι το βάρος της γυναίκας δεν επηρέασε το προηγούμενο συμπέρασμα από την ενδεχόμενη μονομερή κατανομή παχύσαρκων ή υπέρβαρων γυναικών που έκαναν άθληση στη διάρκεια της νύχτας.

Βιβλιογραφία

Alegre MM, Knowles McK H, Robison RA, O'Neill KL. Mechanics behind breast cancer prevention - focus on obesity, exercise and dietary fat. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013, 14:2207-12. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23725113/>

Alonso Roca S, Delgado Laguna AB, Arantzeta Lexarreta J, Cajal Campo B, Santamaría Jareño S. Screening in patients with increased risk of breast cancer (part 1): pros and cons of MRI screening. *Radiologia* 2020, 62:252-5. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32241593/>

Al-Jarrah M, Matalka I, Al Aseri H, Mohtaseb A, Smirnova IV, Novikova L, LiStehno-Bittel L, Alkhateeb A. Exercise training prevents endometrial hyperplasia and biomarkers for endometrial cancer in rat model of type 1 diabetes. *J Clin Med Res* 2010, 2:207-14. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21629542/>

American Cancer Society. Fibrocystic Breasts: A Non-Disease. <http://www.fwradiology.com/fibrobrst.htm> (2006).

Autier P, Koechlin A, Smans M, Vatten L, Boniol M. Mammography screening and breast cancer mortality in Sweden. *J Natl Cancer Inst* 2012, 104:1080-93. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22811439/>

Auvinen A, Elovainio L, Hakama M. Breast self-examination and survival from breast cancer: a prospective follow-up study. *Breast Cancer Res Treat* 1996, 38:161-8. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8861834/>

Baerwald AR, Adams GP, Pierson RA. A new model for ovarian follicular development during the human menstrual cycle. *Fertil Steril* 2003, 80:116-22. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12849812/>

Baig S, Ali TS. Evaluation of efficacy of self breast examination for breast cancer prevention: a cost effective screening tool. *Asian Pac J Cancer Prev* 2006, 7:154-6.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16629536/>

Baloushah S, Salisu WJ, Elsous A, Muhammad Ibrahim M, Jouda F, Elmodallal H, Behboodi Moghadam Z. Practice and Barriers toward Breast Self-Examination among Palestinian Women in Gaza City, Palestine. *ScientificWorldJournal* 2020, 2020:7484631. (doi: 10.1155/2020/7484631, eCollection 2020). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32292294/>

Banimostafavi ES, Tayebi S, Tayebi M, Montazer F. Case Report: Synchronous primary malignancy including the breast and endometrium. Version 3. *F1000Res* 2017 (revised 2018), 6:1502 (eCollection 2017). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29333235/>

Bartonkova H, Demlova R, Schneiderova M, Hanak L. Mammotomy, new technique not only for breast cancer. *Cas Lek Cesk* 2006, 145:399-402. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16755779/>

Becker N, Junkermann H. Benefit and risk of mammography screening: considerations from an epidemiological viewpoint. *Dtsch Arztebl Int* 2008, 105:131–36. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19633778/>

Bejaimal SA, Wu CF, Lowe J, Feig DS, Shah BR, Lipscombe LL. Short-term risk of cancer among women with previous gestational diabetes: a population-based study. *Diabet Med* 2016, 33:39-46. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25970380/>

Berg WA, Blume JD, Cormack JB, Mendelson EB, Lehrer D, Böhm-Vélez M, Pisano ED, Jong RA, Evans WP, Morton MJ, Mahoney MC, Larsen LH, Barr RG, Farria DM, Marques HS, Boparai K; ACRIN 6666 Investigators. Combined screening with ultrasound and mammography vs mammography alone in women at elevated risk of breast cancer. *JAMA* 2008, 299:2151–63. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18477782/>

Bernard DJ, Abuav Nussbaum R, Horton TH, Turek FW. Photoperiodic effects on gonadotropin-releasing hormone (GnRH) content and the GnRH-immunoreactive neuronal system of male Siberian hamsters. *Biol Reprod* 1999, 60: 272-6. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9915990/>

Bonoche CM, Montenegro ML, Silva JCRE, Ferriani RA, Meola J. Endometriosis and physical exercises: a systematic review. *Review Reprod Biol Endocrinol* 2014, 12:4. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24393293/>

Booth FW, Roberts CK, Laye MJ. Lack of exercise is a major cause of chronic diseases. *Compr Physiol* 2012, 2:1143-211. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23798298/>

Bothou A, Zervoudis S, Tsatsaris G, Iatrakis G, Creatsa M, Galazios G, Nikolettos N, Lykeridou K, Sarella A, Tsikouras P. Birth weight linked to possible future breast cancer: A case-control bicentric study. Poster presentation, 13^o Congress of the European Society of Gynecology. Vienna, 16-19 October 2019.

Bothou A, Zervoudis S, Tsatsaris G, Pappou P, Liadopoulou M, Iatrakis G, Gerende A, Chalkidou A, Nikolettos N, Tsikouras P. Neonatal Birth Weight of the Woman as a Risk Factor for Breast Cancer in her Life: a Case-Control Bicentric Study. *Mater Socio-med* 2021, 33: 119-23. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34483740/>

Brown JR, Holton 3rd LH, Chung TL, Slezak S. Breast-feeding, self-exam, and exercise practices before and after reduction mammoplasty. *Ann Plast Surg* 2008, 61:375-9. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18812705/>

Campos C, Sotomayor P, Jerez D, González J, Schmidt CB, Schmidt K, Banzer W, Godoy AS. Exercise and prostate cancer: From basic science to clinical applications. *Prostate* 2018, 78:639-645. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29569731/>

Caraty A, Skinner DC. Progesterone priming is essential for the full expression of the positive feedback effect of estradiol in inducing the preovulatory gonadotropin-releasing

hormone surge in the ewe. *Endocrinology* 1999, 140: 165-70. <https://pub-med.ncbi.nlm.nih.gov/9886822/>

Casan EM, Raga F, Polan ML. GnRH mRNA and protein expression in human pre-implantation embryos. *Mol Hum Reprod* 1999, 5: 234-9. <https://pub-med.ncbi.nlm.nih.gov/10333357/>

Chae EY, Kim HH, Cha JH, Shin HJ, Kim H. Evaluation of screening whole-breast sonography as a supplemental tool in conjunction with mammography in women with dense breasts. *J Ultrasound Med* 2013, 32:1573-8. <https://pub-med.ncbi.nlm.nih.gov/23980217/>

Chang JM, Park IA, Lee SH, Kim WH, Bae MS, Koo HR, Yi A, Kim SJ, Cho N, Moon WK. Stiffness of tumours measured by shear-wave elastography correlated with subtypes of breast cancer. *Eur Radiol* 2013, 23:2450-8. <https://pub-med.ncbi.nlm.nih.gov/23673574/>

Chang JM, Won JK, Lee KB, Park IA, Yi A, Moon WK. Comparison of shear-wave and strain ultrasound elastography in the differentiation of benign and malignant breast lesions. *AJR Am J Roentgenol* 2013a, 201:W347-56. <https://pub-med.ncbi.nlm.nih.gov/23883252/>

Chen AX, Burt MG. Hyperprolactinaemia. *Aust Prescr* 2017, 40:220-4. <https://pub-med.ncbi.nlm.nih.gov/29375184/>

Chen WY. Factors that modify breast cancer risk in women. *UpToDate* 2016, 2017, 2020.

Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative Randomized Trial. *JAMA* 2003, 289:3243-53. <https://pub-med.ncbi.nlm.nih.gov/12824205/>

Chryssikopoulos A, Phocas I, Rizos D, Kontoravdis A. Cyclic and individualized administration of gonadotropin-releasing hormone agonists plus progesterone: an alternative protocol for contraception. *Gynecol Endocrinol* 1997, 11:119-26. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9174853/>

Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and breast-feeding: 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* 2002, 360:187-95. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12133652/>

Cormie P, Zopf EM, Zhang X, Schmitz KH. The Impact of Exercise on Cancer Mortality, Recurrence, and Treatment-Related Adverse Effects. *Epidemiol Rev* 2017, 39:71-92. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28453622/>

Council Recommendation. Cancer Screening in the European Union 2017.

Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Rouse DJ, Spong CY. Maternal and Fetal Anatomy and Physiology. In: *Williams Obstetrics*, New York, The McGraw-Hill Companies 2010.

Dabrosin C. Increase of free insulin-like growth factor-1 in normal human breast in vivo late in the menstrual cycle. *Breast Cancer Res Treat* 2003, 80:193-8. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12908822/>

de Almeida TC, de Mello LM, de Castro Mattos JS, da Silva AS, Aparecido Nunes A. Evaluation of the Impact of Physical Exercise in Reducing Pain in Women Undergoing Mammography: A Randomized Clinical Trial. *Pain Med* 2018, 19:9-15. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28340011/>

Duffy SW, Tabar L, Chen HH, Holmqvist M, Yen MF, Abdsalah S, Epstein B, Frodis E, Ljungberg E, Hedborg-Melander C, Sundbom A, Tholin M, Wiege M, Akerlund A, Wu HM, Tung TS, Chiu YH, Chiu CP, Huang CC, Smith RA, Rosen M, Stenbeck M,

Holmberg L. The impact of organized mammography service screening on breast carcinoma mortality in seven Swedish counties. *Cancer* 2002, 95:458-69. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12209737/>

Elmore JG. Screening for breast cancer: Strategies and recommendations. UpToDate 2015.

Evans DG. Li-Fraumeni syndrome. UpToDate 2015.

Feigin KN, Keating DM, Telford PM, Cohen MA. Clinical breast examination in a comprehensive breast cancer screening program: contribution and cost. *Radiology* 2006, 240:650-5. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16926322/>

Fenton JJ, Barton MB, Geiger AM, Herrinton LJ, Rolnick SJ, Harris EL, Barlow WE, Reisch LM, Fletcher SW, Elmore JG. Screening clinical breast examination: how often does it miss lethal breast cancer? *J Natl Cancer Inst Monogr* 2005, 35:67-71. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16287888/>

Fletcher SW. Screening for breast cancer. UpToDate 2011.

Froman J, Landercasper J, Ellis R, De Maiffe B, Theede L. Red breast as a presenting complaint at a breast center: an institutional review. *Surgery* 2011, 149:813-9. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21397287/>

Gann PH, Geiger AS, Helenowski IB, Vonesh EF, Chatterton RT. Estrogen and progesterone levels in nipple aspirate fluid of healthy premenopausal women: relationship to steroid precursors and response proteins. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006, 15:39-44. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16434584/>

Ganong WF. Physiology of Reproduction. In: Pernoll ML, Benson RC (eds). *Current Obstetric and Gynecologic Diagnosis and Treatment*. Norwalk, Appleton & Lange 1987.

Geisler J. Differences between the non-steroidal aromatase inhibitors anastrozole and letrozole--of clinical importance? *Br J Cancer* 2011;104:1059-66. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21364577/>

Gil A. Breast Disease. In: Bader TJ (ed). *Ob/Gyn Secrets*. Philadelphia, Elsevier Mosby 2005.

Gilbert FJ, Pinker-Domenig K. Diagnosis and Staging of Breast Cancer: When and How to Use Mammography, Tomosynthesis, Ultrasound, Contrast-Enhanced Mammography, and Magnetic Resonance Imaging. In: Hodler J, Kubik-Huch RA, von Schulthess GK, editors. *Diseases of the Chest, Breast, Heart and Vessels 2019-2022: Diagnostic and Interventional Imaging* [Internet]. Cham (CH): Springer; 2019. Chapter 13. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32096932/>

Giuliano AE, Hurvitz SA. Breast Disorders. In: McPhee SJ, Papadakis MA. 2011 *Current Medical Diagnosis & Treatment*. New York, McGraw Hill Lange 2011.

Gong X, Xu Q, Xu Z, Xiong P, Yan W, Chen Y. Real-time elastography for the differentiation of benign and malignant breast lesions: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2011, 130(1):11-8. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21870128/>

Gøtzsche PC, Nielsen M. Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database Syst Rev* 2009, (4):CD001877. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19821284/>

Gregory KD, Sawaya GF. Updated recommendations for breast cancer screening. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2010, 22:498-505. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20978442/>

Gronesova P, Cholujova D, Kozic K, Korbuly M, Vlcek M, Penesova A, Imrich R, Sedlak J, Hunakova L. Effects of short-term Pilates exercise on selected blood parameters. *Gen Physiol Biophys* 2018, 37:443-51. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30220679/>

Grube BJ, Giuliano AE. Benign Breast Disease. In: Berek JS (ed). Novak's Gynecology. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins 2002.

Guerrero A, Gavilá J, Folkerd E, Ortiz B, Martínez F, García A, Climent MA, Guillem V, Ruíz A. Incidence and predictors of ovarian function recovery (OFR) in breast cancer (BC) patients with chemotherapy-induced amenorrhea (CIA) who switched from tamoxifen to exemestane. *Ann Oncol* 2013, 24:674-9. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23108951/>

Hajiebrahimi M, Bahmanyar S, Öberg S, Iliadou AN, Cnattingius S. Breast cancer risk in opposite-sexed twins: influence of birth weight and co-twin birth weight. *J Natl Cancer Inst* 2013, 105:1833-6. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24231452/>

Halder A, Morewya J, Watters DA. Rising incidence of breast cancer in Papua New Guinea. *ANZ J Surg* 2001, 71:590-3. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11552933/>

Hansen J, Stevens RG. Case-control study of shift-work and breast cancer risk in Danish nurses: impact of shift systems. *Eur J Cancer* 2012, 48:1722-9. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21852111/>

Hargreaves M, Spriet LL. Exercise Metabolism: Fuels for the Fire. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2018, 8:a029744. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28533314/>

Hayes FJ, McNicholl DJ, Schoenfeld D, Marsh EE, Hall JE. Free alpha-subunit is superior to luteinizing hormone as a marker of gonadotropin-releasing hormone despite desensitization at fast pulse frequencies. *J Clin Endocrinol Metab* 1999, 84:1028-36. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10084591/>

He D, Funabashi T, Sano A, Uemura T, Minaguchi H, Kimura F. Effects of glucose and related substrates on the recovery of the electrical activity of gonadotropin-releasing

hormone pulse generator which is decreased by insulin-induced hypoglycemia in the estrogen-primed ovariectomized rat. *Brain Res* 1999, 820:71-6. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10023032/>

Hellsten Y, Nyberg M. Cardiovascular Adaptations to Exercise Training. *Compr Physiol* 2015, 6:1-32. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26756625/>

Heywang-Köbrunner SH, Hacker A, Sedlacek S. Advantages and Disadvantages of Mammography Screening. *Breast Care (Basel)* 2011, 6:199-207. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21779225/>

Hussain MZ, Harinath M, Murphy J. Tranquillizer-induced galactorrhea. *Can Med Assoc J* 1972, 106:1107-8. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5064121/>

Iatrakis G. Breast Changes During Pregnancy and Lactation. *MANOSMED Advanced Course of Mastology*. Beirut 2011.

Iatrakis G. Surveillance after breast cancer. *Diplome superieur de Mastologie*. MANOSMED 2011a, Marrakech.

Iatrakis G, Bakalianou K, Zervoudis S, Antoniou E, Pechlivani F. Recommendations about breast self-examination. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2012, 17:S143.

Iatrakis G, Vouxinou A. Magnetic resonance imaging and ultrasound as screening tools for breast cancer in selected populations. *Simpozion de Imagistica Sanului*. Sibiu 2008, p. 16-17.

Iatrakis G, Zervoudis S, Malakassis P, Navrozoglou I, Pechlivani F, Peitsidis P, Economides P, Polyzos D. Preliminary results of objective assessment of mammographic percent density. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2010, 37:24-5. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20420275/>

Ignacio DL, da S Silvestre DH, Cavalcanti-de-Albuquerque JPA, Andrade Louzada R, Carvalho DP, Werneck-de-Castro JP. Thyroid hormone and estrogen regulate exercise-

induced growth hormone release. *PLoS One* 2015, 10:e0122556. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25874614/>

Isaacs C, Fletcher SW, Peshkin BN. Genetic testing for hereditary breast and ovarian cancer syndrome. *UpToDate* 2012.

Jernström H, Lubinski J, Lynch HT, Ghadirian P, Neuhausen S, Isaacs C, Weber BL, Horsman D, Rosen B, Foulkes WD, Friedman E, Gershoni-Baruch R, Ainsworth P, Daly M, Garber J, Olsson H, Sun P, Narod SA. Breast-feeding and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2004, 96:1094-8. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15265971/>

Johnsson A, Broberg P, Krüger U, Johnsson A, Tornberg VB, Olsson H. Physical activity and survival following breast cancer. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2019, 28:e13037. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30895677/>

Jones LW, Kwan ML, Weltzien E, Chandarlapaty S, Sternfeld B, Sweeney C, Philip S. Exercise and Prognosis on the Basis of Clinicopathologic and Molecular Features in Early-Stage Breast Cancer: The LACE and Pathways Studies. *Cancer Res* 2016, 76:5415-22. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27488523/>

Karellas A. TU-EF-207-01: Introductory Remarks on Recent Advances in Breast Imaging. *Med Phys* 2015, 42:3623.

Kettritz U. Screening of Breast Cancer - an Eternal Discussion Revisited? *Breast Care (Basel)*. 2010, 5:119-20. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21048828/>

Khanlari M, Schally AV, Block NL, Nadji M. Expression of GHRH-R, a Potentially Targetable Biomarker, in Triple-negative Breast Cancer. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2018, 26:1–5. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29206714/>

Khori V, Shalamzari SA, Isanejad A, Alizadeh AM, Alizadeh S, Khodayari S, Khodayari H, Shahbazi S, Zahedi A, Sohanaki H, Khaniki M, Mahdian R, Saffari M, Fayad

R. Effects of exercise training together with tamoxifen in reducing mammary tumor burden in mice: Possible underlying pathway of miR-21. *Eur J Pharmacol* 2015, 765:179-87. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26300395/>

Kim HS, Woo OH, Park KH, Woo SU, Yang DS, Kim AR, Lee ES, Lee JB, Kim YH, Kim JS, Seo JH. The relationship between twin births and maternal risk of breast cancer: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2012, 131:671-7. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21947682/>

Kleckner IR, Kamen C, Gewandter JS, Nimish A Mohile NA, Heckler CE, Culakova E, Fung C, Janelins MC, Asare M, Lin PJ, Reddy PS, Giguere J, Berenberg J, Kesler SR, Mustian KM. Effects of exercise during chemotherapy on chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a multicenter, randomized controlled trial. *Clinical Trial Support Care Cancer* 2018, 26:1019-28. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29243164/>

Klingman KM, Marsh EE, Klerman EB, Anderson EJ, Hall JE. Absence of circadian rhythms of gonadotropin secretion in women. *J Clin Endocrinol Metab* 2011, 96:1456-61. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21346063/>

Kopans DB. Major failings of trial procedures and quality of screening fatally compromise the results of the Canadian National Breast Screening Studies. *J Med Screen* 2021, 28:59-62. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33459171/>

Kraschnewski JL, Schmitz KH. Exercise in the Prevention and Treatment of Breast Cancer: What Clinicians Need to Tell Their Patients. *Review Curr Sports Med Rep* 2017, 16:263-7. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28696989/>

Krul IM, Groeneveld E, Spaan M1, van den Belt-Dusebout AW, Mooij TM, Hauptmann M, Twisk JW, Lambers MJ, Hompes PG, Burger CW, Lambalk CB, van Leeuwen FE; OMEGA-project group. Increased breast cancer risk in in vitro fertilisation treated

women with a multiple pregnancy: a new hypothesis based on historical in vitro fertilisation treatment data. *Eur J Cancer* 2015, 51:112-20. [https://pub-](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25466508/)

[med.ncbi.nlm.nih.gov/25466508/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25466508/)

Lacroix A. Clinical presentation and evaluation of adrenocortical tumors. *UpToDate* 2015.

Lahmann PH, Hoffmann K, Allen N, van Gils CH, Khaw KT, Tehard B, Berrino F, Tjønneland A, Bigaard J, Olsen A, Overvad K, Clavel-Chapelon F, Nagel G, Boeing H, Trichopoulos D, Economou G, Bellos G, Palli D, Tumino R, Panico S, Sacerdote C, Krogh V, Peeters PH, Bueno-de-Mesquita HB, Lund E, Ardanaz E, Amiano P, Pera G, Quirós JR, Martínez C, Tormo MJ, Wirfält E, Berglund G, Hallmans G, Key TJ, Reeves G, Bingham S, Norat T, Biessy C, Kaaks R, Riboli E. Body size and breast cancer risk: findings from the European Prospective Investigation into Cancer And Nutrition

(EPIC). *Int J Cancer* 2004, 111:762-71. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15252848/>

Lin Y, Kahn JA, Hillensjo T. Is there a difference in the function of granulosa-luteal cells in patients undergoing in-vitro fertilization either with gonadotrophin-releasing hormone agonist or gonadotrophin-releasing hormone antagonist? *Hum Reprod* 1999, 14: 885-8. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10221213/>

Lin JY, Kuo WW, Baskaran R, Kuo CH, Chen YA, Chen WS, Ho TJ, Day CH, Mahalakshmi B, Huang CY. Swimming exercise stimulates IGF1/ PI3K/Akt and AMPK/SIRT1/PGC1alpha survival signaling to suppress apoptosis and inflammation in aging hippocampus. *Aging (Albany NY)* 2020, 12:6852-64. [https://pub-](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32320382/)
[med.ncbi.nlm.nih.gov/32320382/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32320382/)

Linkov F, Edwards R, Balk J, Yurkovetsky Z, Stadterman B, Lokshin A, Taioli E. Endometrial hyperplasia, endometrial cancer and prevention: gaps in existing research of

modifiable risk factors. Review Eur J Cancer 2008, 44:1632-44. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18514507/>

Lope LV, Martín M, Castelló A, Ruiz A, Casas AM, Baena-Cañada JM. Overeating, caloric restriction and breast cancer risk by pathologic subtype: the EPIGEICAM study. Sci Rep 2019, 9:3904. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30846706/>

Malcolm CE, Cumming DC. Does anovulation exist in eumenorrheic women? Obstet Gynecol 2003, 102:317-8. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12907106/>

Mangel L, Mimouni FB, Mandel D, Mordechaev N, Marom R. Breastfeeding Difficulties, Breastfeeding Duration, Maternal Body Mass Index, and Breast Anatomy: Are They Related? Breastfeed Med 2019, 14:342-6. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31033337/>

Mann S, Beedie C, Jimenez A. Differential effects of aerobic exercise, resistance training and combined exercise modalities on cholesterol and the lipid profile: review, synthesis and recommendations. Review Sports Med 2014, 44:211-21. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24174305/>

Masaki M, Koide K, Goda A, Miyazaki A, Masuyama T, Koshiha M. Effect of acute aerobic exercise on arterial stiffness and thyroid-stimulating hormone in subclinical hypothyroidism. Heart Vessels 2019, 34:1309-16. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30725214/>

McKinley Health Center. Breast Health. The Board of Trustees of the University of Illinois, 2004.

Messenger S, Caillol M, Martinet L. Longterm exposure of hypothalamic explants to melatonin alters the release of gonadotrophin releasing hormone and the density of melatonin binding sites in the pars tuberalis of the male mink (*Mustela vison*). J Pineal Res 1999, 26: 17-27. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10102756/>

Montenegro ML, Bonoche CM, Meola J, Portella RL, Ribeiro-Silva A, Brunaldi MO, Ferriani RA, Rosa-E-Silva JC. Effect of Physical Exercise on Endometriosis Experimentally Induced in Rats. *Reprod Sci* 2019, 26:785-93. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30231769/>

Moore AF, Menaker M. The effect of light on melatonin secretion in the cultured pineal glands of Anolis lizards. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol* 2011, 160:301-8. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21757022/>

Morimoto C, Osuga Y, Yano T, Takemura Y, Harada M, Hirata T, Hirota Y, Yoshino O, Koga K, Kugu K, Taketani Y. GnRH II as a possible cytostatic regulator in the development of endometriosis. *Hum Reprod* 2005, 20:3212-8. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16037111/>

Morimoto LM, White E, Chen Z, Chlebowski RT, Hays J, Kuller L, Lopez AM, Manson J, Margolis KL, Muti PC, Stefanick ML, McTiernan A. Obesity, body size, and risk of postmenopausal breast cancer: the Women's Health Initiative (United States). *Cancer Causes Control* 2002, 13:741-51. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12420953/>

Motamedi B, Rafiee-Pour HA, Khosravi MR, Kefayat A, Baradaran A, Amjadi E, Goli P. Prolactin receptor expression as a novel prognostic biomarker for triple negative breast cancer patients. *Ann Diagn Pathol* 2020, 46:151507. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32199279/>

Mrózek E, Layman R, Ramaswamy B, Schaaf L, Li X, Ottman S, Shapiro CL. Phase II trial of exemestane in combination with fulvestrant in postmenopausal women with advanced, hormone-responsive breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2012, 12:151-6. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22444722/>

Munkarah AR, Bryant CS, Schimp VL. Malignant disease. In: James DK, Steer PJ, Weiner CP, Gonik B, Crowther CA, Robson SC (eds). High Risk Pregnancy. Management options, Elsevier Saunders 2011.

Munkarah AR, Morris RT, Schimp VL. Malignant disease. In: James DK, Steer PJ, Weiner CP, Gonik B (eds). High Risk Pregnancy. Management options. Philadelphia, Elsevier Saunders 2006.

Murkes D, Conner P, Leifland K, Tani E, Beliard A, Lundström E, Söderqvist G. Effects of percutaneous estradiol-oral progesterone versus oral conjugated equine estrogens-medroxyprogesterone acetate on breast cell proliferation and bcl-2 protein in healthy women. *Fertil Steril* 2011, 95:1188-91. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21067727/>

Murphy N, Knuppel A, Papadimitriou N, Martin RM, Tsilidis KK, Smith-Byrne K, Fensom G, Perez-Cornago A, Travis RC, Key TJ, Gunter MJ. Insulin-like growth factor-1, insulin-like growth factor-binding protein-3, and breast cancer risk: observational and Mendelian randomization analyses with ~430 000 women. *Ann Oncol* 2020, pii: S0923-7534(20)36019-1. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32169310/>

Nazari SS, Mukherjee P. An overview of mammographic density and its association with breast cancer. *Breast Cancer* 2018, 25:259–67. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29651637/>

Nelson NL. Breast Cancer-Related Lymphedema and Resistance Exercise: A Systematic Review. *J Strength Cond Res* 2016, 30:2656-65. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26840439/>

Nelson HD, Tyne K, Naik A, Bougatsos C, Chan BK, Humphrey L; U.S. Preventive Services Task Force. Screening for breast cancer: an update for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2009, 151:727-37. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19920273/>

Neville MC, McFadden TB, Forsyth I. Hormonal regulation of mammary differentiation and milk secretion. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2002, 7:49-66. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12160086/>

Norwitz ER, Cardona GR, Jeong KH, Chin WW. Identification and characterization of the gonadotropin-releasing hormone response elements in the mouse gonadotropin-releasing hormone receptor gene. *J Biol Chem* 1999, 274: 867-80. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9873026/>

Oats J, Abraham S (eds). Gynaecological and obstetric history and examination. In: *Fundamentals of Obstetrics and Gynaecology*. Edinburgh, Elsevier Mosby 2005.

Oestreicher N, Lehman CD, Seger DJ, Buist DS, White E. The incremental contribution of clinical breast examination to invasive cancer detection in a mammography screening program. *Am J Roentgenol* 2005, 184:428-32. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15671358/>

Paradiso A, Pezzetta A, Cellamare G, Schittulli F, Marzullo F, Reshkin SJ. GnRH receptors in human breast cancer and its contiguous not-involved breast tissue. *J Endocrinol Invest* 2000, 23:90-6. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10800761/>

Pedersen BK, Saltin B. Exercise as medicine - evidence for prescribing exercise as therapy in 26 different chronic diseases. Review *Scand J Med Sci Sports* 2015, 25 Suppl 3:1-72. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26606383/>

Peshkin BN, Isaacs C. Genetic risk assessment for individuals at risk for hereditary breast and ovarian cancer syndromes. UpToDate 2012.

Peshkin BN, Isaacs C. Overview of non-BRCA associated hereditary breast and ovarian cancer syndromes. UpToDate 2018.

Piltonen T, Koivunen R, Ruukonen A, Tapanainen JS. Ovarian age-related responsiveness to human chorionic gonadotropin. *J Clin Endocrinol Metab* 2003, 88:3327-32.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12843183/>

Pinsky RW, Helvie MA. Mammographic breast density: effect on imaging and breast cancer risk. *J Natl Compr Canc Netw* 2010, 8:1157-64. [https://pub-](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20971840/)

[med.ncbi.nlm.nih.gov/20971840/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20971840/)

Qiu L, Onoyama S, Low HP, Chang CI, Strohsnitter WC, Norwitz ER, Lopresti M, Edmiston K, Lambe M, Trichopoulos D, Ligiou P, Hsieh CC. Effect of preeclampsia on umbilical cord blood stem cells in relation to breast cancer susceptibility in the offspring. *Carcinogenesis* 2015, 36:94-8. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25398884/>

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25398884/>

Rao RD, Cobleigh MA. Adjuvant endocrine therapy for breast cancer. *Oncology (Williston Park)* 2012, 26:541-7. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22870539/>

Ratanachaikanont T. Clinical breast examination and its relevance to diagnosis of palpable breast lesion. *J Med Assoc Thai* 2005, 88:505-7. [https://pub-](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16146255/)

[med.ncbi.nlm.nih.gov/16146255/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16146255/)

Razzak ZA, Khan AA, Farooqui SI. Effect of aerobic and anaerobic exercise on estrogen level, fat mass, and muscle mass among postmenopausal osteoporotic females. *Int J Health Sci (Qassim)* 2019, 13: 10-6. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31341450/>

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31341450/>

Richa V, Rahul G, Sarika A. Macroprolactin; a frequent cause of misdiagnosed hyperprolactinemia in clinical practice. *J Reprod Infertil* 2010, 11:161-7. [https://pub-](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23926484/)

[med.ncbi.nlm.nih.gov/23926484/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23926484/)

Rojas K, Stuckey A. Breast Cancer Epidemiology and Risk Factors. *Clin Obstet Gynecol* 2016, 59:651-72. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27681694/>

Ronkainen H, Pakarinen A, Kirkinen P, Kauppila A. Physical exercise-induced changes and season-associated differences in the pituitary-ovarian function of runners

and joggers. *J Clin Endocrinol Metab* 1985, 60:416-22. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3919040/>

Rosario G, Sachdeva G, Okulicz WC, Ace CI, Katkam RR, Puri CP. Role of progesterone in structural and biochemical remodeling of endometrium. *Front Biosci* 2003, 8:S924-35. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12957856/>

Sanchez AM, Flamini MI, Russo E, Casarosa E, Pacini S, Petrini M, Genazzani AR, Simoncini T. LH and FSH promote migration and invasion properties of a breast cancer cell line through regulatory actions on the actin cytoskeleton. *Mol Cell Endocrinol* 2016, 437:22-34. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27502036/>

Sankaranarayanan R1, Ramadas K, Thara S, Muwonge R, Prabhakar J, Augustine P, Venugopal M, Anju G, Mathew BS. Clinical breast examination: preliminary results from a cluster randomized controlled trial in India. *J Natl Cancer Inst* 2011, 103:1476-80. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21862730/>

Sano A, Funabashi T, Kawaguchi M, Shinohara K, Kimura F. Intravenous injections of nicotine decrease the pulsatile secretion of LH by inhibiting the gonadotropin-releasing hormone (GnRH) pulse generator activity in female rats. *Psychoneuroendocrinology* 1999, 24:397-407. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10341367/>

Sasson R, Dantes A, Tajima K, Amsterdam A. Novel genes modulated by FSH in normal and immortalized FSH-responsive cells: new insights into the mechanism of FSH action. *FASEB J* 2003, 17:1256-66. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12832290/>

Schneider JS, Rissman EF. Gonadotropin-releasing hormone II: a multi-purpose neuropeptide. *Integr Comp Biol* 2008, 48:588-95. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21669818/>

Schuiling GA, Valkhof N, Koiter TR. FSH inhibits the augmentation by oestradiol of the pituitary responsiveness to GnRH in the female rat. *Hum Reprod* 1999, 14:21-6.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10374088/>

Schüler-Toprak S, Treeck O, Ortmann O. Human Chorionic Gonadotropin and Breast Cancer. *Int J Mol Sci* 2017, 18:E1587. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28754015/>

Seachrist DD, Keri RA. The Activin Social Network: Activin, Inhibin, and Follistatin in Breast Development and Cancer. *Endocrinology* 2019, 160:1097-1110. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30874767/>

Sennerstam RB, Franzén BSH, Wiksell HOT, Auer GU. Core-needle biopsy of breast cancer is associated with a higher rate of distant metastases 5 to 15 years after diagnosis than FNA biopsy. *Cancer Cytopathol* 2017, 125:748-56. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28837268/>

Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. *CA Cancer J Clin* 2021, 71:7-33. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33433946/>

Smith RA, Cokkinides V, Eyre HJ. American Cancer Society Guidelines for the Early Detection of Cancer, 2006. *CA Cancer J Clin* 2006, 56:11-25. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16449183/>

Slanetz PJ. MRI of the breast and emerging imaging technologies. *UpToDate* 2017.

Slattery M, John E, Torres-Mejia G, Lundgreen A, Herrick J, Baumgartner K, Hines L, Stern M, Wolff R. Genetic variation in genes involved in hormones, inflammation, and energetic factors and breast cancer risk in an admixed population. *Carcinogenesis* 2012, 33:1512-21. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22562547/>

Snyder PJ. Causes of hyperprolactinemia. *UpToDate* 2018.

Sokoloff NC, Misra M, Ackerman KE. Exercise, Training, and the Hypothalamic-Pituitary-Gonadal Axis in Men and Women. *Front Horm Res* 2016, 47:27-43. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27348623/>

Soran A, Gimbel M, Diego E. Breast Cancer Diagnosis, Treatment and Follow-Up During COVID-19 Pandemic. *Eur J Breast Health* 2020, 16:86-8. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32285027/>

Soriano-Maldonado A, Carrera-Ruiz Á, Díez-Fernández DM, Esteban-Simón A, Maldonado-Quesada M, Moreno-Poza N, Del Mar García-Martínez M, Alcaraz-García C, Vázquez-Sousa R, Moreno-Martos H, Toro-de-Federico A, Hachem-Salas N, Artés-Rodríguez E, Rodríguez-Pérez MA, Casimiro-Andújar AJ. Effects of a 12-week resistance and aerobic exercise program on muscular strength and quality of life in breast cancer survivors: Study protocol for the EFICAN randomized controlled trial. *Medicine (Baltimore)* 2019, 98:e17625. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31689771/>

Stamatiades GA, Kaiser UB. Gonadotropin regulation by pulsatile GnRH: Signaling and gene expression. *Mol Cell Endocrinol* 2018, 463:131-41. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29102564/>

Swedish Organised Service Screening Evaluation Group. Reduction in breast cancer mortality from organized service screening with mammography: 1. Further confirmation with extended data. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006, 15:45-51. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16434585/>

Symonds EM, Symonds IM (eds). Breast anatomy (Physiological changes in pregnancy). In: *Essential Obstetrics and Gynaecology*. Edinburgh, Churchill Livingstone 2004.

Symonds EM, Symonds IM (eds). Lesions of the Lower Genital Tract . In: *Essential Obstetrics and Gynaecology*. Edinburgh, Churchill Livingstone 2004a.

Tabar L, Fagerberg CJ, Gad A, Baldetorp L, Holmberg LH, Grontoft O, Ljungquist U, Lundstrom B, Manson JC, Eklund G. Reduction in mortality from breast cancer after mass screening with mammography. Randomised trial from the Breast Cancer Screening Working Group of the Swedish National Board of Health and Welfare. *Lancet* 1985, 1:829-32. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2858707/>

Tabar L, Yen MF, Vitak B, Chen HH, Smith RA, Duffy SW. Mammography service screening and mortality in breast cancer patients: 20-year follow-up before and after introduction of screening. *Lancet* 2003, 361:1405-10. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12727392/>

Thaineua V, Anusinha T, Auamkul N, Taneepanichskul S, Urairoekkun C, Jongvanich J, Kannawat C, Traisathit P, Chitapanarux I. Impact of regular Breast Self-Examination on breast cancer size, stage, and mortality in Thailand. *Breast J* 2020, 26:822-4. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31493307/>

Thomas DB1, Gao DL, Ray RM, Wang WW, Allison CJ, Chen FL, Porter P, Hu YW, Zhao GL, Pan LD, Li W, Wu C, Coriaty Z, Evans I, Lin MG, Stalsberg H, Self SG. Randomized trial of breast self-examination in Shanghai: final results. *J Natl Cancer Inst* 2002, 94:1445-57. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12359854/>

Urbanski HF, White RB, Fernald RD, Kohama SG, Garyfallou VT, Densmore VS. Regional expression of mRNA encoding a second form of gonadotropin releasing hormone in the macaque brain. *Endocrinology* 1999, 140:1945-8. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10098535/>

van den Brandt PA, Spiegelman D, Yaun SS, Adami HO, Beeson L, Folsom AR, Fraser G, Goldbohm RA, Graham S, Kushi L, Marshall JR, Miller AB, Rohan T, Smith-Warner SA, Speizer FE, Willett WC, Wolk A, Hunter DJ. Pooled analysis of prospective

cohort studies on height, weight, and breast cancer risk. *Am J Epidemiol* 2000, 152:514-27. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10997541/>

van Vulpen JK, Peeters PHM, Velthuis MJ, van der Wall E, May AM. Effects of physical exercise during adjuvant breast cancer treatment on physical and psychosocial dimensions of cancer-related fatigue: A meta-analysis. *Maturitas* 2016, 85:104-11. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26857888/>

Venkataraman S, Slanetz PJ. Breast imaging for cancer screening: Mammography and ultrasonography. *UpToDate* 2015, 2018.

Vidya R, Ghulam H, Wild J. Breast Anatomy: The Importance of Understanding the Superficial Fascial System for Oncoplastic Dissection. *Plast Reconstr Surg* 2019, 144:320e. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31348381/>

Vizcarra JA, Wettemann RP, Morgan GL. Influence of dose, frequency, and duration of infused gonadotropin releasing hormone on secretion of luteinizing hormone and follicle stimulating hormone in nutritionally anestrus beef cows. *Domest Anim Endocrinol* 1999, 16:171-81. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10343919/>

Von Schalburg KR, Sherwood NM. Regulation and expression of gonadotropin releasing hormone gene differs in brain and gonads in rainbow trout. *Endocrinology* 1999, 140:3012-24. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10385393/>

Von Schalburg KR, Warby CM, Sherwood NM. Evidence for gonadotropin releasing hormone peptides in the ovary and testis of rainbow trout. *Biol Reprod* 1999, 60:1338-44. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10330090/>

Vouxinou A, Iatrakis G, Dagla M, Zervoudis S, Tsikouras P, Orovou E, Antoniou E. Transferring data from real to digital world: on the occasion of the transfer of information

from written forms of breast cancer data to statistical programs. 2nd International Webinar on Global Advanced Nursing, Patient Safety and Healthcare. London, November 13-14, 2020.

Vouxinou A. The impact of night time exercise on the risk of breast cancer. 3rd International Webinar on Global Advanced Nursing, Patient Safety and Healthcare. London, February 26-27, 2021.

Warembourg M, Leroy D, Jolivet A. Nitric oxide synthase in the guinea pig preoptic area and hypothalamus: distribution, effect of estrogen, and colocalization with progesterone receptor. *J Comp Neurol* 1999, 407:207-27. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10213092/>

Wen X, Yu X, Tian Y, Liu Z, Cheng W, Li H, Kang J, Wei T, Yuan S, Tian J. Quantitative shear wave elastography in primary invasive breast cancers, based on collagen-S100A4 pathology, indicates axillary lymph node metastasis. *Quant Imaging Med Surg* 2020, 10:624-33. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32269923/>

Weng CH, Okawa ER, Roberts MB, Park SK, Umbricht CB, Manson JE, Eaton CB. Breast Cancer Risk in Postmenopausal Women with Medical History of Thyroid Disorder in the Women's Health Initiative. *Thyroid* 2020, 30:519-30. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31918623/>

Wilson DJ. Exercise for the Patient after Breast Cancer Surgery. *Semin Oncol Nurs* 2017, 33:98-105. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28063632/>

Witkin JW. Synchronized neuronal networks: the GnRH system. *Microsc Res Tech* 1999, 44:11-8. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9915560/>

Zervoudis S, Iatrakis G, Economides P, Polyzos D, Navrozoglou I. Nipple discharge screening. *Womens Health (Lond Engl)* 2010, 6:135-51. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20050819/>

Zervoudis S, Iatrakis G, Paschopoulos M, Dousias V, Geahchan N, Stefos T, Pechlivani F, Navrozoglou I. Sentinel lymph node detection by intranipple injection of patent blue dye in breast cancer: a preliminary report of a feasibility study. *Eur J Gynaecol* 2012, 33:304-5. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22873105/>

Zheng T, Holford TR, Mayne ST, Owens PH, Zhang Y, Zhang B, Boyle P, Zahm SH. Lactation and breast cancer risk: a case-control study in Connecticut. *Br J Cancer* 2001, 84:1472-6. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11384096/>

Zhu X, Li Y, Xu G, Fu C. Growth hormone receptor (GHR) promotes breast cancer progression via the BRAF/MEK/ERK signaling pathway. *FEBS Open Bio* 2020, 10:1013-20. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32069380/>

Αναπλιώτου Μ. Το ορμονικό μωσαϊκό του μαστού. Στο: Μ. Αναπλιώτου, Α. Κεραμόπουλος, Μαστός: Το ορμονικό μωσαϊκό του μαστού. Ορμονική θεραπεία του καρκίνου του μαστού. Ενημερωτική Έκδοση Ελληνικής Εταιρείας Γυναικολογικής Ενδοκρινολογίας (ΕΕΓΕ) 2004.

Γρηγορίου Ο, Ιατράκης Γ. Προλακτίνη. Ενημερωτική έκδοση της Ελληνικής Εταιρείας Γυναικολογικής Ενδοκρινολογίας. Αθήνα 2011.

Ζερβούδης Σ, Ιατράκης Γ. (αλφ. σ.). Η σημασία της μαστογραφίας. *ΤΑ ΝΕΑ* 22/2/2014.

Ιατράκης Γ, Αντωνίου Ε (συν). Μαστός-Μέρος Α. Μέθοδοι Εξέτασής Του και Επηρεασμός από Ορμονικά Ερεθίσματα. Ενημερωτική Έκδοση Ελληνικής Εταιρείας Γυναικολογικής Ενδοκρινολογίας 2012.

Ιατράκης Γ. GnRH ανάλογα. Ενημερωτική έκδοση της Ελληνικής Εταιρείας Γυναικολογικής Ενδοκρινολογίας. Αθήνα 2001.

Ιατράκης Γ. Αυτοεξέταση-Κλινική εξέταση του μαστού. Στο: Βιβλίο Γυναικολογίας. Αθήνα, Εκδόσεις «Δεσμός» 2017.

Ιατράκης Γ. Αυτοεξέταση-Κλινική εξέταση του μαστού. Στο: Γυναικολογική Ογκολογία. Αθήνα, Εκδόσεις Ζεβελεκάκη 2021.

Ιατράκης Γ. Αυτοεξέταση-Κλινική εξέταση του μαστού. Στο: Γυναικολογική Ογκολογία. Αθήνα, Εκδόσεις «Δεσμός» 2013.

Ιατράκης Γ. Στοιχεία Ανατομίας. Γυναικολογική Ογκολογία. Αθήνα, Desmos Digital 2018.

Ιατράκης Γ. Φυσιολογία του Αναπαραγωγικού Συστήματος της Γυναίκας-Γεννητικός Κύκλος-Ορμονικές Επιδράσεις. Βιβλίο Γυναικολογίας & Μαιευτικής. Αθήνα, Εκδόσεις «Δεσμός» 2009.

Ιατράκης Γ. Φυσιολογία του Αναπαραγωγικού Συστήματος της Γυναίκας-Γεννητικός Κύκλος-Ορμονικές Επιδράσεις. Επιλεγμένα Θέματα Μαιευτικής. Αθήνα, Εκδόσεις Ζεβελεκάκη 2017α.

Μεσσήνης Ι. Νευροενδοκρινική ρύθμιση του γεννητικού κύκλου της γυναίκας. Λώλης Δ (εκδ.) Γυναικολογία και Μαιευτική. Αθήνα, Εκδόσεις Παρισιάνος 1995.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

ΕΓΓΡΑΦΟ ΠΛΗΡΟΦΟΡΗΣΗΣ – ΣΥΓΚΑΤΑΘΕΣΗΣ ΣΥΜΜΕΤΟΧΗΣ ΣΤΗ ΜΕΛΕΤΗ

ΤΙΤΛΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ: « Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΑΣΚΗΣΗΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ ΣΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ»

Αγαπητή Κυρία,

Καλείστε να λάβετε μέρος σε μια επιστημονική μελέτη που πραγματοποιείται από το Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής σε συνεργασία με τη Μαιευτική-Γυναικολογική Κλινική «ΡΕΑ», στα πλαίσια εκπόνησης διδακτορικής διατριβής.

Παρακαλούμε διαβάστε το παρακάτω κείμενο πριν αποφασίσετε αν πραγματικά θέλετε να πάρετε μέρος σε αυτή τη μελέτη.

ΠΟΙΟΣ ΕΙΝΑΙ Ο ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ:

Η μελέτη των χαρακτηριστικών της άσκησης που ενδεχομένως συσχετίζονται με τον κίνδυνο για καρκίνο του μαστού αλλά και η ενδεχόμενη επίδραση της παχυσαρκίας στον ίδιο κίνδυνο.

ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΤΗ ΜΕΛΕΤΗ

Η συμμετοχή σας στη μελέτη (με τη συμπλήρωση του ερωτηματολογίου) είναι εθελοντική. Με δεδομένο ότι η ερευνήτρια αυτής της μελέτης δεν έρχεται σε άμεση επαφή μαζί σας, η συμπλήρωση του σχετικού ερωτηματολογίου είναι «συνυφασμένη» με τη δήλωση πληροφορημένης συγκατάθεσής σας για συμμετοχή σε αυτή (<https://researchsupport.admin.ox.ac.uk/governance/ethics/resources/consent#collapse394966>).

ΤΙ ΘΑ ΣΥΜΒΕΙ ΑΝ ΠΑΡΩ ΜΕΡΟΣ ΣΤΗ ΜΕΛΕΤΗ:

Αν πάρετε μέρος στη μελέτη, δεν θα χρειαστεί να κάνετε κάτι εκτός από το να συμπληρώσετε το σχετικό ερωτηματολόγιο. Ενδεικτικά, δεν θα χρειαστεί να πάρετε πειραματικά φάρμακα ή να κάνετε κάποιες εξετάσεις.

ΥΠΑΡΧΟΥΝ ΚΑΠΟΙΟΙ ΚΙΝΔΥΝΟΙ ΑΠΟ ΤΗ ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΤΗ ΜΕΛΕΤΗ:

Από τα παραπάνω, είναι εμφανές ότι δεν υπάρχει κανένας απολύτως κίνδυνος αν δεχθείτε να πάρετε μέρος στη μελέτη.

ΕΜΠΙΣΤΕΥΤΙΚΟΤΗΤΑ-ΑΝΩΝΥΜΙΑ

Τα προσωπικά ή άλλα αναγνωριστικά στοιχεία σας θα παραμείνουν εμπιστευτικά. Ενδεικτικά, δεν θα γίνει σύνδεση ούτε με την ημερομηνία κατά την οποία απαντήσατε στο ερωτηματολόγιο ούτε με άλλα ενδεχόμενα αναγνωριστικά στοιχεία, όπως χρονολογία ενδεχόμενης διάγνωσης ασθένειας. Όλα τα στοιχεία πληροφόρησης που δώσατε θα αντικατασταθούν με κωδικούς για την εύκολη στατιστική επεξεργασία τους και θα παραμείνουν ως απλοί ανώνυμοι κωδικοί μετά τα οριστικά αποτελέσματα της μελέτης.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΜΕΛΕΤΗΣ

Τα ανώνυμα δεδομένα που θα συγκεντρωθούν στη μελέτη, θα χρησιμοποιηθούν για τη δημοσίευση ερευνητικών εργασιών, για τη συγγραφή της παρούσας διατριβής και, μετά την ολοκλήρωση της μελέτης, θα χρησιμοποιηθούν για συμπληρωματική ανάλυση.

ΕΞΟΛΑ ΣΥΜΜΕΤΟΧΗΣ ΣΤΗ ΜΕΛΕΤΗ

Δεν προβλέπεται κάποια χρηματική αμοιβή σας για τη συμμετοχή σας στη μελέτη και, φυσικά, δεν θα σας ζητηθεί να πληρώσετε γι' αυτή.

ΑΣΦΑΛΙΣΤΙΚΗ ΚΑΛΥΨΗ

Πρόκειται για μη επεμβατική μελέτη που αφορά το ιστορικό σας και δεν υπάρχει κίνδυνος από αυτή. Συνεπώς, δεν τίθεται θέμα ασφαλιστικής κάλυψης (υφίσταται αυτή που ήδη διαθέτετε άσχετα από τη μελέτη).

Το ερωτηματολόγιο που πρόκειται να συμπληρώσετε δημιουργήθηκε από την υποψήφια Διδάκτορα Ανδριανή Βούζινου του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής, σε συνεργασία με μέλη της ερευνητικής ομάδας, τα οποία σας το χορήγησαν και τα οποία θα λάβουν, επίσης, μέρος στα πρόδρομα ευρήματα της μελέτης που θα δημοσιεύονται κατά καιρούς. Σκοπός αυτού του ερωτηματολογίου είναι η εκπόνηση διδακτορικής διατριβής με τίτλο: «**Η επίδραση της άσκησης και της παχυσαρκίας στον καρκίνο του μαστού**» υπό την επίβλεψη της Αν. Καθηγήτριας Ε. Αντωνίου. Η συμμετοχή σας είναι πολύτιμη για τη διεξαγωγή αυτής της έρευνας και τα συμπεράσματά της, πέρα από το γενικότερο όφελος που μπορεί να προκύψει, μπορεί να έχει όφελος και για εσάς, υιοθετώντας ή συνεχίζοντας ωφέλιμες πρακτικές ως προς την άσκηση και το βάρος σας μετά τα συμπεράσματα της μελέτης. Κατά την απάντηση σε αυτό το ερωτηματολόγιο, κατά την επεξεργασία των στοιχείων και την ανακοίνωση των πρόδρομων και τελικών ευρημάτων αλλά και μετά από αυτά δεν θα υπάρχει τρόπος ταυτοποίησής αφού τα ευρήματα θα αναλυθούν ανώνυμα και συγκεντρωτικά και το ίδιο θα γίνει με τα τελικά συμπεράσματα.

Πως πρέπει να συμπληρώσετε το ερωτηματολόγιο: Εκεί όπου δεν χρειάζεται βραχύ κείμενο, σημειώστε με **X** την επιλογή σας με το τρόπο και το πνεύμα που επεξηγείται και είναι ενσωματωμένα στην αρχή του ερωτηματολογίου. Οι ειλικρινείς σας απαντήσεις θεωρούνται δεδομένες και είναι απολύτως απαραίτητες για την τεκμηριωμένη και χρήσιμη εξαγωγή των συμπερασμάτων.

Ευχαριστώ εξαιρετικά για την πολύτιμη συνεργασία σας

Ανδριανή Βούζινου,

Υποψ. Διδάκτωρ Τμήματος Μαιευτικής, Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής

Το παρακάτω ερωτηματολόγιο δομήθηκε μετά από συμβουλευτική και συνεννόηση για τη συλλογή του υλικού από τον Αν. Καθηγητή της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου του Montpellier και Πρόεδρο του Κινητού Μεσογειακού Πανεπιστημίου του Καρκίνου του Μαστού (MANOSMED) κ. Σ. Ζερβούδη και την Πρόεδρο της Επιστημονικής Επιτροπής της Διδακτορικής Διατριβής κ. Ε. Αντωνίου.

ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ

Οι ερωτήσεις στο παρακάτω ερωτηματολόγιο (μεταξύ άλλων) σκοπεύουν στη διερεύνηση των ενδεχόμενων συσχετίσεων των χαρακτηριστικών της άσκησης με τον καρκίνο του μαστού. Οι απαντήσεις σας αντικατοπτρίζουν τη γενικότερη σχέση σας με την άσκηση και την ενδεχόμενη επίδρασή της στην αύξηση ή την ελάττωση του κινδύνου για καρκίνο του μαστού. Οι αδρές χρονικές και λοιπές συσχετίσεις που θα προκύψουν από τις απαντήσεις σας θα μας βοηθήσουν στην απόκτηση χρήσιμων συμπερασμάτων. Ενδεικτικά, εκεί που διευκρινίζετε το «όσο μπορείτε να θυμηθείτε», μπορεί να αφορά και «όλη σας τη ζωή». Συνεπώς, οι απαντήσεις πρέπει να σας αντιπροσωπεύουν όσο γίνεται περισσότερο και δεν έχουν την έννοια των στενών χρονολογικών συσχετίσεων.

Θέλετε να λάβετε μέρος στην έρευνα;

Ναι

Όχι

1. Ηλικία (σε έτη): _____
Ηλικία 1^{ης} περιόδου (σε έτη): _____
Ηλικία τελευταίας περιόδου (σε έτη): _____
Ηλικία γέννησης 1^{ου} παιδιού (σε έτη): _____

2. Βάρος (σε κιλά): _____
3. Βάρος που είχατε όταν γεννηθήκατε (σε γραμμάρια): _____
4. Το βάρος σας (σε κιλά) σε ηλικία
≤20 ετών: _____

21-25 ετών: _____

26-30 ετών: _____

31-35 ετών: _____

36-40 ετών: _____

41-45 ετών: _____

46-50 ετών: _____

51-55 ετών: _____

56-60 ετών: _____

61-65 ετών: _____

≥66 ετών: _____

5. Ύψος (σε cm): _____

6. Αν είχατε μείνει έγκυος, ποιά είναι το πρόσθετο βάρος που αποκτήσατε κατά την τελευταία κύηση (σε κιλά)

0 , 01 , 02 , 03 , 04 , 05 , 06 , 07 , 08 , 09 , 10

11 , 12 , 13 , 14 , 15 , 16 , 17 , 18 , 19 , 20 , ≥21

7. Ιστορικό (οικογενειακό) καρκίνου του μαστού σε : Μητέρα , Αδελφή , Κόρη

Ιστορικό (ατομικό) βιοψίας μαστού: Όχι , 1 φορά , 2 ή περισσότερες φορές

Ιστορικό σακχαρώδη διαβήτη κύησης: Ναι , Όχι

8. Εβδομαδιαία κατανάλωση αλκοόλ (ενδεικτικά: 1 ποτήρι κρασί ή 1 ποτήρι μύρα κ.λπ.) κατά τα τελευταία έτη (ή όσο μπορείτε να θυμηθείτε).

00 , 01 , 02 , 03 , 04 , 05 , 06 , 07 , ≥08

9. Ώρες εβδομαδιαίας άσκησης τα τελευταία έτη (ή όσο μπορείτε να θυμηθείτε).

00 , 01 , 02 , 03 , 04 , 05 , 06 , 07 , ≥08

10. Ώρες της ημέρας κατά τις οποίες συνήθως κάνετε την άσκησή σας τα τελευταία έτη (ή όσο μπορείτε να θυμηθείτε). Μπορείτε να σημειώσετε περισσότερα από ένα τετράγωνα ή κανένα τετράγωνο (σε απουσία άσκησης).

00.00-01.00 , 01.00-02.00 , 02.00-03.00 , 03.00-04.00 , 04.00-05.00

05.00-06.00 , 06.00-07.00 , 07.00-08.00 , 08.00-09.00 , 09.00-10.00

10.00-11.00 , 11.00-12.00 , 12.00-13.00 , 13.00-14.00 , 14.00-15.00

15.00-16.00 , 16.00-17.00 , 17.00-18.00 , 18.00-19.00 , 19.00-20.00

20.00-21.00 , 21.00-22.00 , 22.00-23.00 , 23.00-24.00

11. Είδος άσκησης τα τελευταία έτη (ή όσο μπορείτε να θυμηθείτε):

Κανένα , Βάδισμα , Τρέξιμο , Βάρη , «Γυμναστική»
Κολύμπι , Τένις , «Πολεμικές τέχνες» , Γιόγκα , Άλλο

12. Έχετε διαγνωστεί με καρκίνο του μαστού;

Αν ναι, ποια χρονολογία (σημειώνοντας τη χρονολογία μετά το Ναι)

Όχι

Ναι _____

13. Αν έχετε διαγνωστεί με καρκίνο του μαστού οποτεδήποτε, κάνατε κάποια υποτροπή;

Όχι , Ναι

14. Αν έχετε διαγνωστεί με καρκίνο του μαστού, θυμηθείτε αδρά τις ώρες της ημέρας κατά τις οποίες συνήθως κάνατε την άσκησή σας κατά τα έτη πριν τη διάγνωση. Μπορείτε να σημειώσετε περισσότερα από ένα τετράγωνα ή κανένα τετράγωνο (σε απουσία άσκησης).

00.00-01.00 , 01.00-02.00 , 02.00-03.00 , 03.00-04.00 , 04.00-05.00

05.00-06.00 , 06.00-07.00 , 07.00-08.00 , 08.00-09.00 , 09.00-10.00

10.00-11.00 , 11.00-12.00 , 12.00-13.00 , 13.00-14.00 , 14.00-15.00

15.00-16.00 , 16.00-17.00 , 17.00-18.00 , 18.00-19.00 , 19.00-20.00

20.00-21.00 , 21.00-22.00 , 22.00-23.00 , 23.00-24.00

15. Αν είχατε διαγνωστεί με καρκίνο του μαστού, και παρουσιάσατε υποτροπή

θυμηθείτε αδρά τις ώρες της ημέρας κατά τις οποίες συνήθως κάνατε την άσκησή σας κατά τα έτη πριν την υποτροπή. Μπορείτε να σημειώσετε περισσότερα από ένα τετράγωνα ή κανένα τετράγωνο (σε απουσία άσκησης).

00.00-01.00 , 01.00-02.00 , 02.00-03.00 , 03.00-04.00 , 04.00-05.00

05.00-06.00 , 06.00-07.00 , 07.00-08.00 , 08.00-09.00 , 09.00-10.00

10.00-11.00 , 11.00-12.00 , 12.00-13.00 , 13.00-14.00 , 14.00-15.00

15.00-16.00 , 16.00-17.00 , 17.00-18.00 , 18.00-19.00 , 19.00-20.00

20.00-21.00 , 21.00-22.00 , 22.00-23.00 , 23.00-24.00

16. Αν είχατε διαγνωστεί με καρκίνο του μαστού, θυμηθείτε το είδος άσκησης που κάνατε συνήθως πριν από τη διάγνωση.

Κανένα , Βάδισμα , Τρέξιμο , Βάρη , «Γυμναστική»
Κολύμπι , Τένις , «Πολεμικές τέχνες» , Γιόγκα , Άλλο

17. Αν είχατε κάνει υποτροπή του καρκίνου του μαστού, θυμηθείτε το είδος άσκησης που κάνατε συνήθως πριν από την υποτροπή.

Κανένα , Βάδισμα , Τρέξιμο , Βάρη , «Γυμναστική»
Κολύμπι , Τένις , «Πολεμικές τέχνες» , Γιόγκα , Άλλο

18. Τα τελευταία έτη εργάζεστε σε νυκτερινή εργασία για περισσότερες από ≥ 3 νύχτες εβδομαδιαίως;

Όχι

Ναι

19. Αν έχετε διαγνωστεί με καρκίνο του μαστού, τα έτη πριν από τη διάγνωση εργαζόσασταν σε νυκτερινή εργασία για ≥ 3 νύχτες εβδομαδιαίως;

Όχι

Ναι

20. Αν είχατε κάνει υποτροπή καρκίνου του μαστού, τα έτη πριν από την υποτροπή εργαζόσασταν σε νυκτερινή εργασία για ≥ 3 νύχτες εβδομαδιαίως;

Όχι

Ναι

Το ερωτηματολόγιο εγκρίθηκε αρμοδίως, όπως προκύπτει από τα παρακάτω έντυπα πρωτοτύπως υπογεγραμμένα από:

- 1) τον Ομ. Καθηγητή κ. Γ. Κρεατσά, Επιστημονικό Διευθυντή Κλινικής ΡΕΑ.
- 2) Τον Αν. Καθηγητή κ. Σ. Ζερβούδη, Πρόεδρο της Ερευνητικής Επιτροπής και Δεοντολογίας Κλινικής ΡΕΑ.
- 3) Τον κ. Κ. Μητσάκο-Μπαραγιάννη, Πρόεδρο του Δ.Σ. Κλινικής ΡΕΑ και τον Σ. Ζερβούδη, Πρόεδρο της Ερευνητικής Επιτροπής και Δεοντολογίας Κλινικής ΡΕΑ σε κοινό έγγραφο (πρωτοτύπως υπογεγραμμένο εις διπλούν).

Έγκριση από τον Επιστημονικό Διευθυντή



ΡΕΑ
ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ
ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΗ
ΚΛΙΝΙΚΗ

Π. Φάληρο 15/11/19

ΒΕΒΑΙΩΣΗ

Εγκρίνεται η διανομή και συμπλήρωση ανώνυμων ερωτηματολογίων της κυρίας Ανδριανής Βουξίνου, διαμέσου του Θεράποντος Ιατρού, προκειμένου να συγκεντρωθούν στοιχεία για την Διδακτορική της Μελέτη με θέμα: «Πρόληψη του Καρκίνου του Μαστού με την επίδραση της άσκησης» .

Ομ. Καθηγητής Γ. Κρεατσάς, FACS, FACOG, FARCOC

ΓΕΩΡΓΙΟΣ Κ. ΚΡΕΑΤΣΑΣ
ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ
ΜΑΙΕΥΤΙΚΗΣ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΑΣ
ΚΑΝΑΡΗ 9, ΑΘΗΝΑ, 106 71
ΑΦΜ: 011891288 ΔΟΥ: 5 ΑΘΗΝΩΝ
ΑΜΚΑ: 10000000000000000000
Επιστημονικός Διευθυντής Κλινικής ΡΕΑ

ΡΕΑ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΗ - ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ - ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ - ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΚΑΙ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ Α.Ε.
Λ. Συγγρού 383 & Πεντέλης 17 • 175 64 Παλαιό Φάληρο • τηλ.: 210 9495000, fax: 210 9495999 • www.reamaternity.gr

Έγκριση από το Επιστημονικό Συμβούλιο



PEA
ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ
ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΗ
ΚΛΙΝΙΚΗ

15/11/2019

Θέμα: «Έγκριση διεξαγωγής ερευνητικής μελέτης»

Σας γνωστοποιούμε την απόφαση του Επιστημονικού συμβουλίου, αφού έλαβε υπόψη τη σύμφωνη γνώμη της Επιτροπής Έρευνας και Δεοντολογίας, εγκρίνει τη διεξαγωγή ερευνητικής εργασίας που υπεβλήθη προς έγκριση στο Επιστημονικό συμβούλιο.

Η Διδακτορική διατριβή έχει τίτλο: «Η επίδραση της άσκησης και της παχυσαρκίας στον καρκίνο του μαστού» και θα διεξαχθεί στο Κέντρο μαστού της PEA Μαιευτικής Γυναικολογικής Κλινικής από την κυρία Ανδριανή Βουζίνου.

Εξετάστηκαν και εγκρίνονται:

1. Το πρωτόκολλο της ερευνητικής εργασίας.
2. Το ερωτηματολόγιο της μελέτης.
3. Η δήλωση συγκατάθεσης συμμετοχής στη μελέτη.

Το Επιστημονικό Συμβούλιο αποδέχεται τη σχετική γραπτή διαβεβαίωση της ερευνήτριας ότι ισχύουν τα ακόλουθα:

- Η ερευνήτρια έχει την εξειδίκευση, την εμπειρία και τη δυνατότητα διεξαγωγής της μελέτης.
- Από τη διεξαγωγή της μελέτης, δεν θα επιβαρυνθεί οικονομικά το Νοσοκομείο PEA.
- Το πρωτόκολλο είναι πλήρες και καλύπτει τους κανόνες ηθικής και δεοντολογίας.

Ο Πρόεδρος Δ.Σ. PEA

Δρ. Κυριάκος Μητσάκος-Μπαρογιάννης
Α.Φ.Μ. 999975197 - Δ.Ο.Υ. ΦΑΛΗΡΑΣ ΠΕΙΡΑΙΑ
1. ΣΥΓΓΡΟΥ 383 & ΠΕΝΤΕΛΗΣ 17 - Π. ΦΑΛΗΡΟ 17564
ΤΗΛ: 210 9495000 - FAX: 210 9495777

Ο Πρόεδρος της Ερευνητικής Επιτροπής & Δεοντολογίας PEA

Αναπλ. Καθ. Στέφανος Ζερβούδης

PEA ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΗ - ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ - ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ - ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΚΑΙ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ Α.Ε.
Λ. Συγγρού 383 & Πεντέλης 17 • 175 64 Παλαιά Φάληρο • τηλ.: 210 9495000, fax: 210 9495999 • www.reamaternity.gr

Ενδεικτικά αποδεικτικά στοιχεία
για διεθνείς δημοσιεύσεις και παρουσιάσεις που σχετίζονται με το υλικό της μελέτης



You created a PayPal account and paid **99,00 USD**
to SCIENTIFIC MEDITECH CONFERENCES LLP
[Details](#)

Get your PayPal receipts in Messenger

Paid with
Visa x-9013 **88,27 EUR**
This transaction will appear on your statement as PAYPAL *SCIENTIFICM

Shipped to
Andriani Vouxinou
27 Etolias
15344 GERAKAS
Greece

Purchase details
Receipt number: 6SD607700D052114X
We'll send confirmation to:
avouxinou@uniwa.gr

Merchant details
SCIENTIFIC MEDITECH CONFERENCES LLP

[Return to Merchant](#)

If you continue to browse, we'll use cookies that make our site work, improve performance, and customise your experience. If you accept, we'll also use cookies to personalise ads. [Manage your cookies](#) [Accept Cookies](#)



Oct 1, 2020 12:29:14 GMT+03:00
Transaction ID: 6SD607700D052114X

Hello Andriani Vouxinou,

You sent a payment of **\$99.00 USD** to **SCIENTIFIC MEDITECH CONFERENCES LLP**
(finance@scientificmeditech.comFinance)

It may take a few moments for this transaction to appear in your account.

Merchant
SCIENTIFIC MEDITECH CONFERENCES LLP
finance@scientificmeditech.comFinance

Instructions to merchant
You haven't entered any instructions.

Shipping address - confirmed
Andriani Vouxinou
27 Etolias
Gerakas,
15344
Greece

Shipping details
The seller hasn't provided any shipping details yet.

Description	Unit price	Qty	Amount
Only Registration	\$99.00 USD	1	\$99.00 USD

Subtotal \$99.00 USD
Total \$99.00 USD

Payment \$99.00 USD

Charge will appear on your credit card statement as "PAYPAL *SCIENTIFICM"
Payment sent to finance@scientificmeditech.comFinance

From amount €88.27 EUR
To amount \$99.00 USD
Exchange rate: 1 EUR = 1.12162 USD

Invoice ID: WC-852

Issues with this transaction?

You have 180 days from the date of the transaction to open a dispute in the Resolution Center.

Currency conversion: To complete this transaction, we converted the payment amount to the currency of your card based on our agreement with you. PayPal's currency conversion fee is added to the exchange rate, set by an external financial institution. For more information about fees, see our [user agreement](#).

? Questions? Go to the Help Center at www.paypal.com/gr/help.

Please do not reply to this email. This mailbox is not monitored and you will not receive a response. For assistance, log in to your PayPal account and click **Help** in the top right corner of any PayPal page.

You can receive plain text emails instead of HTML emails. To change your Notifications preferences, log in to your account, go to your Profile, and click **My settings**.

Oral presentation (Transferring data)

Oral presentation

Transferring data from real to digital world: on the occasion of the transfer of information from written forms of breast cancer data to statistical programs

Andriani Vouxinou¹, Maria Dagla¹, Georgios Iatrakis¹, Evangelia Antoniou¹

¹ Department of Midwifery, University of West Attica, Greece

ABSTRACT

Breast cancer (BC) is the second most common cancer in women after lung cancer. Furthermore, BC has the highest mortality rate compared to all cancers. Considering that exercise is considered a protective factor for BC and that night work is included in the risk factors of BC, a study is in progress evaluating the possible relation of BC to exercise during night hours.

Part of the data were collected via written forms which were completed anonymously from patients' history. During the transfer of the data to the initial statistical package, it was found that there was a quite high probability of transferring the data to wrong columns, a problem that could be proved time consuming in its finding and solution. From anecdotal reports, it was discovered that other investigators faced with the same problem which in some cases was unresolved (and it was discovered after the final statistical analysis of the samples). The purpose of the present abstract is to briefly present a method of data transfer which eliminates the probability of error.

All written data (represented by numbers) were scanned to a scanner with feed paper capacity. After the digitalization of the data, a special unique color (SUC) was given to each information. This SUC was used in each column of the initial statistical package. In that way, it was very easy (and pleasant!) to check that information with the same color had the same digital number; thus, eliminating to zero the probability of mistake.

The colors used to annotate the printed forms were accurately measured using a related software and reused to annotate the transcribed data in the statistical package.

Από: [Rose Martin](#)

Αποστολή: Τρίτη, 29 Σεπτεμβρίου 2020 7:10 πμ

Προς: [ΑΝΔΡΙΑΝΗ ΒΟΥΞΙΝΟΥ](#)

Κοιν.: [ΕΥΑΓΓΕΛΙΑ ΑΝΤΩΝΙΟΥ](#)

Θέμα: Speaker Invitation | Nursing Webinar 2020 | November 13-14, 2020 | Online Meeting

2nd International Webinar on Global Advanced Nursing, Patient Safety and Healthcare

November 13-14, 2020 | Webinar | Online Meeting

Dear Dr. **Andriani Vouxinou** ,

Greetings from Nursing Webinar 2020!
Hope you are doing well.

In light of your renowned research and expertise, we would like to invite you as a **Speaker** for the **2nd International Webinar on Global Advanced Nursing, Patient Safety and Healthcare** which is scheduled at November 13-14, 2020. This meeting also provides an opportunity to participate as an audience/delegate.

For webinar scientific sessions and highlights, please visit:
<https://nursing.scientificmeditech.com/>

Opportunities: [Oral](#), [Poster](#), [e-Poster](#) & [Video Presentation](#)

You can submit your interested topic of abstract as per attached template through online at: <https://nursing.scientificmeditech.com/abstracts/>

For any assistance/help, please do not hesitate to contact us.

We appreciate your time and consideration and looking forward to hearing from you soon.

Thanks and Regards,

Rose Martin

ROSE MARTIN

Program Manager, Nursing Webinar 2020

Scientific Meditech,

61 Bridge Street

Kington HR53DJ, UK

Phone No: +44-7451227532

Email: nursing@scientificmeditech.com; rosemartin2901@gmail.com

Oral presentation (ZerIatric Breast Disease)



Nursing Webinar 2020

**2nd International Webinar on Global Advanced
Nursing, Patient Safety and Healthcare
November 13-14, 2020 | Webinar (Online Meeting)**

Date: October 01, 2020

Abstract Acceptance Letter

To
Andriani Vouxinou ,
Department of Midwifery, University of West Attica, Egaleo, Greece

The Organizing Committee – Nursing Webinar 2020 cordially invites you as a **Speaker** to attend the "2nd International Webinar on Global Advanced Nursing, Patient Safety and Healthcare" which is going to be held during **November 13-14, 2020** as a Webinar (Online Meeting).

We would like to inform you that the abstract titled "**ZerIatric Breast Disease**" has been accepted by our review committee for **Oral Presentation** at Nursing Webinar 2020. So on behalf of the Organizing Committee, we are pleased to welcome you to join us.

The **2nd International Webinar on Global Advanced Nursing, Patient Safety and Healthcare** initiated by Editors-International Journal of Nursing Research and Practice & International Journal of Public Health will offer you an unforgettable experience in exploring new opportunities.

For more details about Nursing Webinar 2020: <https://nursing.scientificmeditech.com/>

We look forward to seeing you in Webinar at November 13-14, 2020

With Thanks,



Rose Martin
Nursing Webinar 2020 | Program Manager
Scientific Meditech
61 Bridge Street, Kington HR53DJ, UK
Email: nursing@scientificmeditech.com; rosemartin2901@gmail.com
Tel/Whatsaap: +44-7451227532

Disclaimer: This invitation is to attend Nursing Webinar 2020 Only.

Scientific Program

November 13-14 | Nursing Webinar 2020

14-Nov-20

Online (Zoom Meeting)

Time Zone: GMT+0:00 (London, UK)

12:00-12:10 Opening Ceremony

Keynote Sessions

- 12:10-12:40** Title: **The Challenge of nursing a patient with severe ME/CFS (Myalgic encephalomyelitis/Chronic fatigue syndrome)**
Dr. Nigel Speight, Paediatrician, Durham, UK
- 12:40-13:10** Title: **Emotional Intelligence and Team Performance in Healthcare: Evidence-based Interventions**
Dr. Samia Jamshed, University of Malaya, Malaysia
- 13:10-13:40** Title: **“Postpartum Posttraumatic Stress Disorder of a Woman Recovered from Drug Addiction**
Dr. Evangelia Antoniou, University of West Attica, Greece
- 13:40-14:10** Title: **Nanovesicle (Mis)Communication in Senescence-Related Pathologies**
Dr. Sherin Saheera, University of Massachusetts Medical School, USA
- 14:10-14:40** Title: **Blockchain for critical Nursing Data**
Dr. Prashant Khambekar, Harbinger Systems, Part of Harbinger Group., USA

Speaker Sessions

Nursing Care Management and Information | Nursing Practice and Research | Midwifery and Women Health Nursing | Geriatric Nursing | Family nursing | Public Health Nursing | Covid-19 issues and management

Session Chair Dr. Sherin Saheera, University of Massachusetts Medical School, USA
Dr. Samia Jamshed, University of Malaya, Malaysia

- 14:40-15:05** Title: **Dietary factors contributing to vascular complications in diabetes: A pharmacological and biochemical perspective**
Dhanush Haspula, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, USA
- 15:05-15:35** Title: **Pneumonia: Does Age or Gender Relate to the Presence of an SLP Dysphagia Consultation?**
Christopher Bolinger, Texas Woman’s University, USA
Kimberly Mory, Texas Woman’s University, USA
James Dembowski, Texas Woman’s University, USA
- 15:35-16:00** Title: **Brain trauma modelling; organ trauma model; peak virtual power; fall; trauma modelling**
Clive Neal-Sturgess, University of Birmingham, UK
- 16:00-16:25** Title: **Healthcare and Welfare Policy Efficiency in 34 Developing Countries in Asia**
YongChan Kim, Seoul School of Integrated Sciences and Technologies (aSSIST), South Korea
- 16:25-16:50** Title: **Influencing factors of postpartum post-traumatic stress disorder : A Meta-analysis**
CHEN Ying, Yangzhou University, China
- 16:50-17:15** Title: **Emotional intelligence, family and its relationship with mental health and the stereotyped perception of its members**
María Trinidad Sánchez Núñez, Castilla La Mancha University, Spain
- 17:15-17:40** Title: **IC-Health Project: Development of MOOCs to Promote Digital Health Literacy: First Results and Future Challenges**
Alezandra Torres Castaño, Canary Islands Health Research Institute Foundation, Spain
- 17:40-18:00** Title: **Transferring data from real to digital world: on the occasion of the transfer of information from written forms of breast cancer data to statistical programs**
Andriani Vouxinou, University of West Attica, Greece
- 18:00-18:20** Title: **ZerIatric Breast Disease**
Andriani Vouxinou, University of West Attica, Greece
- 18:20-18:45** Title: **Assessment of Knowledge, Practice and Guidelines towards the Novel COVID-19 among Eye Care Practitioners in Nigeria–A Survey-Based Study**



"Harms" Associated with Breast Cancer Screening and Reliability of Frozen Section in Older Women: In the Case of an 80 Year Old Woman

Evangelia Antoniou ^{1,*}, Stefanos Zervoudis ^{1,2}, Andriani Vouxinou ¹, Anastasia Bothou ^{1,3}, Anisa Markja ¹, Eirini Orovou ¹, Panagiotis Tsikouras ³ and Georgios Iatrakis ¹

¹ Department of Midwifery Athens, University of West Attica, 12243 Egaleo, Greece; szervoud@otenet.gr (S.Z.); avouxinou@uniwa.gr (A.V.); natashabothou@windowslive.com (A.B.); anisamrk@gmail.com (A.M.); eorovou@uniwa.gr (E.O.); giatrakis@uniwa.gr (G.I.)

² REA Hospital, 17564 Athens, Greece

³ Department of Obstetrics and Gynecology, Democritus University of Thrace, 68133 Thrace, Greece; ptsikour@med.duth.gr

* Correspondence: lilanton@uniwa.gr; Tel.: +30-6972164739

Received: 17 March 2020; Accepted: 12 May 2020; Published: 13 May 2020

Abstract: The objective of this paper is to present a rare case with negative final histologic examination despite abnormal findings of all previous exams indicating breast cancer in an 80 year old woman. Mammographic and magnetic resonance imaging findings were concordant with the frozen section biopsy result of DCIS. However, the final histologic diagnosis was radial scar (benign breast lesion that can radiologically mimic malignancy). As a conclusion, abnormal mammographic and magnetic resonance imaging findings with positive for DCIS frozen section reports are not always confirmed in the final histologic examination. Furthermore, considering that screening does not seem to be associated with a reduction in mortality due to breast cancer after the age of 75, breast cancer screening could be individualized in this age group.

Keywords: breast cancer screening; mammography; MRI; frozen section; DCIS

1. Introduction

Screening mammography has dramatically increased the detection rate of Ductal Carcinoma In Situ [1,2]. Risk factors for Ductal Carcinoma In Situ (DCIS) are similar to those for invasive cancer, including weight and age [3–7] among many others [8]. However, the potential benefits of screening mammography among women aged ≥ 75 years old remain unclear [9] and other imaging methods could be more suitable in certain cases [10]. Furthermore, considering that after a decade of annual screening, about 50 percent of women experience a false positive result [11], increasing the years of screening could increase the possibility of false positive results (although age is negatively correlated to breast density).

There are no specific clinical manifestations for patients with DCIS and most patients with a mammogram suggestive of DCIS mostly have no breast-related findings on physical examination. In most cases, DCIS corresponds to BI-RADS 4C category in mammography. However, a lesion of BI-RADS 4B or BI-RADS 4A could be the initial finding [12]. DCIS treatment includes mastectomy or breast-conserving therapy followed by adjuvant radiation in most cases. In cases with abnormal mammographic findings, with no core biopsies taken before the final surgery [13], extemporaneous examination/frozen section (FS) during the surgical procedure is extremely important, in order to rapidly provide the surgeon with a diagnosis likely to modify the course of the surgical procedure.

2. Case Presentation Section

Here, we present an 80 year old patient (with a body mass index of 24.6 kg/m²) who is included in the material of the third author's thesis. The screening mammogram, diagnostic MRI (to clarify mammogram findings) and specimen mammogram (Figures 1, 2A–C and 3, respectively) revealed an abnormal finding in the outer quadrant of the left breast. Architectural distortion (as the main finding), and some granular calcifications with irregularity in density, shape and size gave a BI-RADS 4C in the final imaging conclusions. During the surgery, the specimen sent to the pathology department revealed a DCIS initial diagnosis. However, in the final histologic report, no malignancy was found, and the definitive diagnosis was radial scar (a benign breast lesion that can radiologically mimic malignancy).

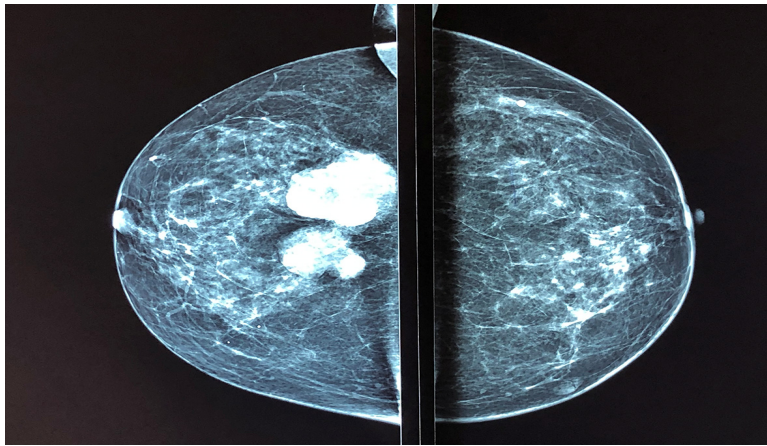
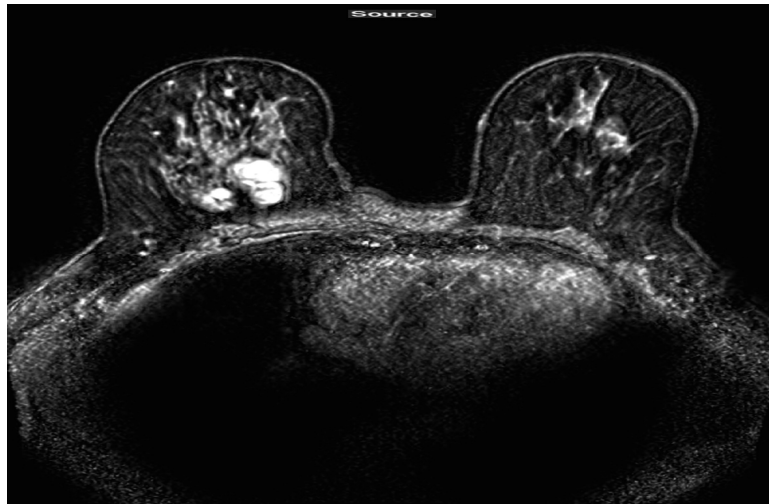


Figure 1. Screening mammogram.



A

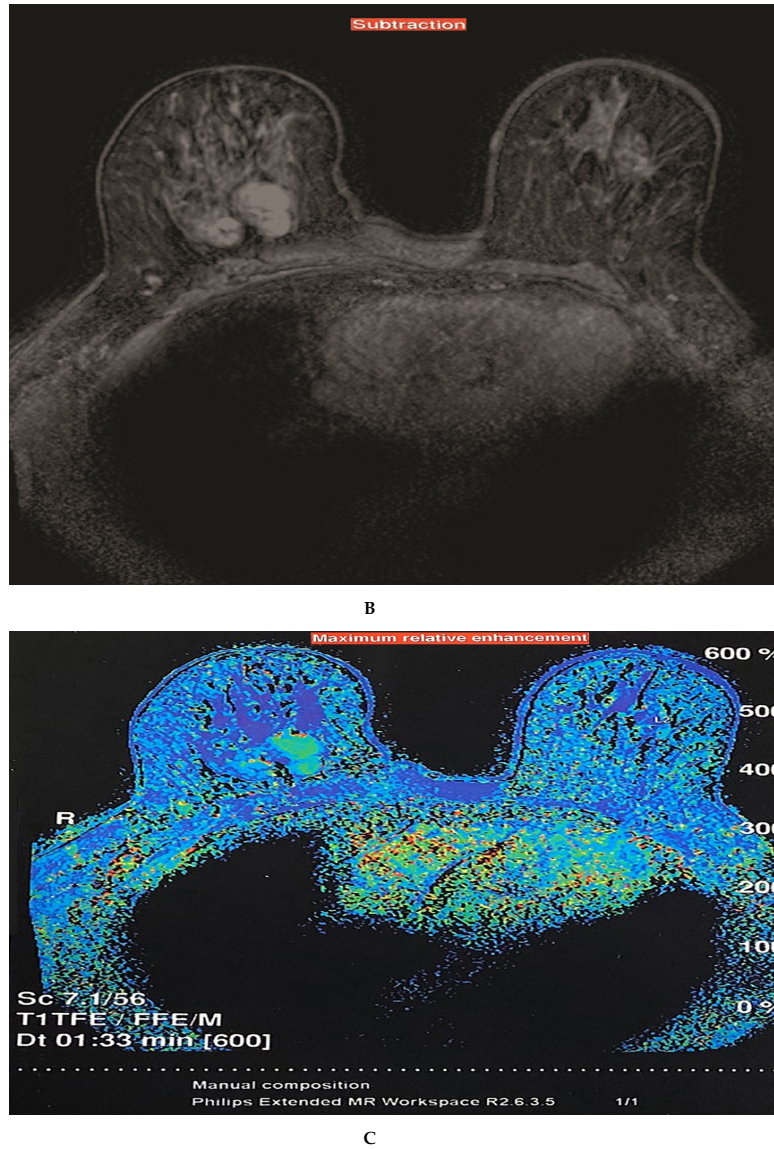


Figure 2. (A) Diagnostic MRI (Source). (B) Diagnostic MRI (Subtraction). (C) Diagnostic MRI (Maximum relative enhancement).

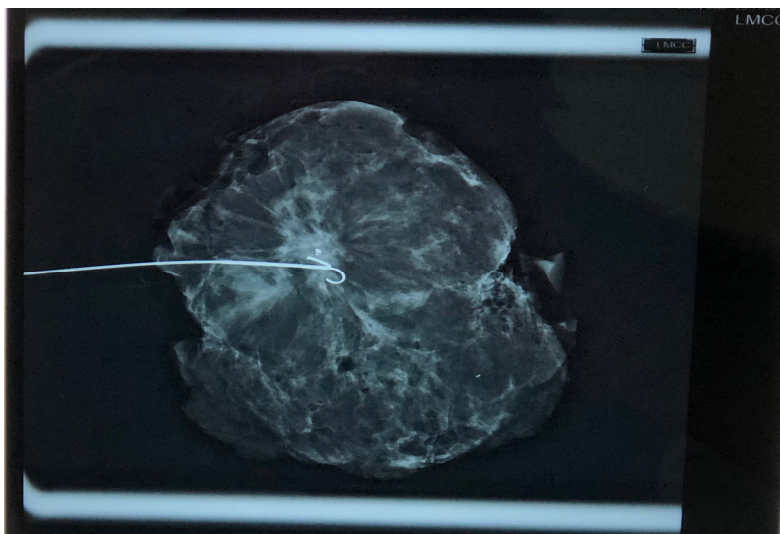


Figure 3. Specimen mammogram.

Ethics Approval, Statement of Compliance and Clinical Trial Transparency

The patient in this report provided consent for participation in this study which was approved by the Greek-French Breast Unit of Rea Hospital (Athens, Greece). The patient in this report provided consent for the anonymous publication of the data. All authors of this report agree with and are greatly obliged to the Editorial Board for the publication of this report.

3. Discussion

In breast pathology, FS is very sensitive, ensuring the diagnosis of malignancy without false positive results [14,15] in almost all cases. In our case report, both screening mammogram and diagnostic MRI (to clarify mammogram findings) revealed an abnormal finding of the breast, giving a BI-RADS 4C in the final conclusion. However, based on the lack of randomized clinical trials showing a benefit of presurgical breast MRI in overall survival, its integration into breast surgical operations remained debatable [16]. Furthermore, preoperative MRI for staging women with breast cancer does not reduce the risk of local or distant recurrences [17]. It could be claimed that the use of preoperative MRI is controversial. Actually, while prior studies indicated limited benefit of preoperative MRI, emerging evidence demonstrates lower odds of positive resection margins and lower odds of repeat surgery in patient groups undergoing preoperative breast MRI. In particular, from a clinical trial (involving authors from Yale School of Public Health and the Department of Surgery, University of Minnesota Medical School) involving more than 45,000 women having early stage breast cancer (with more than 9000 DCIS), it was concluded that in older women, preoperative breast MRI does not reduce the incidence of multiple surgeries [18]. However, from a recent study (involving authors from the University of Ulsan College of Medicine, Gangneung, Korea) involving less than 550 women, it was concluded that preoperative MRI reduced positive resection margins and repeat surgery for DCIS [19]. Considering that the authors of the latter study are deriving exclusively from two Departments of Radiology, a possible bias cannot be excluded.

In our case, frozen section confirmed the initial mammogram and MRI abnormal findings giving a DCIS diagnosis. However, the final histologic examination found no malignancy in the same area of the breast. Although in this particular patient, the FS did not alter the next steps of the surgical procedure, a false positive FS result (in particular with an invasive cancer diagnosis) could

dramatically affect surgical decisions. As an example, a DCIS diagnosis may entail “radical” treatments including mastectomy, nipple-sparing mastectomy [20,21] or breast-conserving therapy followed by adjuvant radiation in most cases. Finally, in cases of “upstaging” from DCIS to invasive ductal carcinoma [22], the false diagnosis could erroneously alter therapeutic options.

Screening mammography is variably recommended to start between 40 and 50 years of age, depending on recommending society, local practices, and patient factors [23]. However, there is not a clear upper age limit for screening in healthy women, since the incidence of breast cancer remains high into the 80s. Nevertheless, screening mammography may be less beneficial in women aged 75 and older and breast cancer screening is probably not associated with a reduction in mortality due to breast cancer in this age group [9]. Considering that potential benefits of screening mammography among women aged ≥ 75 years old remain unclear [11], screening could be individualized in this age group.

Finally, it is well known that obesity after menopause is strongly associated with an increased risk of breast cancer [6]. Considering that the above postmenopausal patient had a normal body mass index, among other characteristics and risk factors, this could be included in her “calculated risk” of screening decisions after the age of 80.

4. Conclusions

Abnormal findings on screening mammography which are confirmed in magnetic resonance imaging with subsequent positive for DCIS frozen section reports are not always confirmed in the final histologic examination. Furthermore, considering that breast cancer screening does not seem to be associated with a reduction in mortality due to breast cancer after the age of 75, such a screening may be individualized in this age group.

Authors’ Contributions: G.I. and E.A. conceived the initial idea, designed the study and prepared the paper. S.Z. and A.V. supplied the material for the study. S.Z., A.V., A.B., A.M., E.O., P.T. and G.I. contributed to the methodology of the study. G.I. selected and compared data related to MRI. All authors equally contributed to the manuscript writing. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Acknowledgments: Special thanks to Demetrius Iatrakis (National [Metsovian] Technical University of Athens) for technical assistance and text formatting.

Conflicts of Interest: Page: 5
The authors declare no conflict of interest.

References

- Collins, L.C.; Laronga, C.; Wong, J.S. Breast Ductal Carcinoma in Situ: Epidemiology, Clinical Manifestations, and Diagnosis. Available online: <https://www.uptodate.com/contents/breast-ductal-carcinoma-in-situ-epidemiology-clinical-manifestations-and-diagnosis> (accessed on 12 March 2020).
- Iatrakis, G. Ductal carcinoma in situ. In *Gynecologic Oncology*; Desmos Digital Editions; N. Papadopoulos: Athens, Greece, 2018; p. 730.
- Alsolami, F.J.; Azzeh, F.S.; Ghafouri, K.J.; Ghaiith, M.M.; Almaimani, R.A.; Almasmoum, H.A.; Abdula, R.H.; Abdulaal, W.H.; Jazar, A.S.; Tashtoush, S.H. Determinants of Breast Cancer in Saudi Women from Makkah Region: A Case-Control Study (Breast Cancer Risk Factors among Saudi Women). *BMC Public Health* **2019**, *19*, 1554, doi:10.1186/s12889-019-7942-3.
- Chen, W.Y. Factors That Modify Breast Cancer Risk in Women. Available online: <https://www.uptodate.com/contents/factors-that-modify-breast-cancer-risk-in-women> (accessed on 12 March 2020).
- Collins, L.C.; Laronga, C.; Wong, J.S. Ductal Carcinoma in Situ: Treatment and Prognosis. Available online: <https://www.uptodate.com/contents/ductal-carcinoma-in-situ-treatment-and-prognosis> (accessed on 9 March 2020).
- Ee, C.; Cave, A.E.; Naidoo, D.; Bilinski, K.; Boyages, J. Weight before and after a Diagnosis of Breast Cancer or Ductal Carcinoma in Situ: A National Australian Survey. *BMC Cancer* **2020**, *20*, 113, doi:10.1186/s12885-020-6566-4.

7. Kerlikowske, K.; Barclay, J.; Grady, D.; Sickles, E.A.; Ernster, V. Comparison of Risk Factors for Ductal Carcinoma in Situ and Invasive Breast Cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* **1997**, *89*, 76–82, doi:10.1093/jnci/89.1.76.
8. Iatrakis, G.; Daures, J.P.; Geahchan, N.; Maudelonde, T.; Bothou, A.; Chraibi, C.; Omar, O.; Voiculescu, S.; Antoniou, E.; Youseff, T.; et al. Manosmed University's Risk Factor Calculator for Female Breast Cancer: Preliminary Data. *Rev. Clin. Pharmacol. Pharmacokinet. Int. Ed.* **2018**, *32*, 23–27.
9. Demb, J.; Abraham, L.; Miglioretti, D.L.; Sprague, B.L.; O'Meara, E.S.; Advani, S.; Henderson, L.M.; Onega, T.; Buist, D.S.M.; Schousboe, J.T.; et al. Screening Mammography Outcomes: Risk of Breast Cancer and Mortality by Comorbidity Score and Age. *J. Natl. Cancer Inst.* **2019**, doi:10.1093/jnci/djz172.
10. Zervoudis, S.; Iatrakis, G.; Tomara, E.; Bouga, A.; Grammatikakis, I.; Bothou, A.; Stefanos, T.; Navrozoglou, I. Tomosynthesis Improves Breast Cancer Detection: Our Experience. Available online: https://www.researchgate.net/publication/270512753_Tomosynthesis_improves_breast_cancer_detection_Our_experience (accessed on 14 March 2020).
11. Elmore, J.G. Screening for Breast Cancer: Strategies and Recommendations. Available online: <https://www.uptodate.com/contents/screening-for-breast-cancer-strategies-and-recommendations> (accessed on March 2020).
12. Sanders, M.A.; Roland, L.; Sahoo, S. Clinical Implications of Subcategorizing BI-RADS 4 Breast Lesions Associated with Microcalcification: A Radiology-Pathology Correlation Study. *Breast J.* **2010**, *16*, 28–31, doi:10.1111/j.1524-4741.2009.00863.x.
13. Isozaki, H.; Yamamoto, Y.; Murakami, S.; Matsumoto, S.; Takama, T. Significance of Microcalcifications on Mammography in the Surgical Treatment of Breast Cancer Patients with a Preoperative Diagnosis of Ductal Carcinoma in Situ by Core Needle Biopsy. *Acta Med. Okayama* **2019**, *73*, 349–356, doi:10.18926/AMO/56937.
14. Edderdabi, Z.; Benjelloun, A.T.; Benchrif, Y.; Moutahir, M.; Benhessou, M.; Ennachit, M.; Elkarroumi, M. EP203 Interest and Reliability of Extemporaneous Examination in Breast Cancer. *Int. J. Gynecol. Cancer* **2019**, *29* (Suppl. 4), doi:10.1136/ijgc-2019-ESGO.265.
15. Santana, R.P.; Morais, N.S.; Samary, Y.R.S.; Bezerra, A.L.R.; Takano, D.M. Evaluation of the accuracy of frozen section in different anatomical sites. *J. Bras. Patol. Med. Lab.* **2018**, *54*, doi:10.5935/1676-2444.20180053.
16. Zervoudis, S.; Iatrakis, G.; Tomara, E.; Bothou, A.; Papadopoulos, G.; Tsakiris, G. Main Controversies in Breast Cancer. *World J. Clin. Oncol.* **2014**, *5*, 359–373, doi:10.5306/wjco.v5.i3.359.
17. Houssami, N.; Turner, R.; Macaskill, P.; Turnbull, L.W.; McCreedy, D.R.; Tuttle, T.M.; Vapiwala, N.; Solin, L.J. An individual person data meta-analysis of preoperative magnetic resonance imaging and breast cancer recurrence. *J. Clin. Oncol.* **2014**, *201432*, 392–401, doi:10.1200/JCO.2013.52.7515.
18. Wang, S.Y.; Kuntz, K.M.; Tuttle, T.M.; Jacobs, D.R., Jr.; Kane, R.L.; Virnig, B.A. The association of preoperative breast magnetic resonance imaging and multiple breast surgeries among older women with early stage breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.* **2013**, *138*, 137–147, doi:10.1007/s10549-013-2420-6.
19. Yoon, G.Y.; Choi, W.J.; Kim, H.H.; Cha, J.H.; Shin, H.J.; Chae, E.Y. Surgical Outcomes for Ductal Carcinoma in Situ: Impact of Preoperative MRI. *Radiology* **2020**, *295*, 296–303, doi:10.1148/radiol.2020191535.
20. Lago, V.; Maisto, V.; Gimenez-Climent, J.; Vila, J.; Vazquez, C.; Estevan, R. Nipple-Sparing Mastectomy as Treatment for Patients with Ductal Carcinoma in Situ: A 10-Year Follow-up Study. *Breast J.* **2018**, *24*, 298–303, doi:10.1111/tbj.12947.
21. Wu, Z.Y.; Kim, H.-J.; Lee, J.; Chung, I.-Y.; Kim, J.-S.; Lee, S.-B.; Son, B.H.; Eom, J.-S.; Kim, S.-B.; Gong, G.-Y.; et al. Recurrence Outcomes After Nipple-Sparing Mastectomy and Immediate Breast Reconstruction in Patients with Pure Ductal Carcinoma In Situ. *Ann. Surg. Oncol.* **2020**, doi:10.1245/s10434-019-08184-z.
22. Sheaffer, W.W.; Gray, R.J.; Wasif, N.; Stucky, C.C.; Cronin, P.A.; Kosiorek, H.E.; Basu, A.; Pizzitola, V.J.; Patel, B.; Giurescu, M.E.; et al. Predictive Factors of Upstaging DCIS to Invasive Carcinoma in BCT vs Mastectomy. *Am. J. Surg.* **2019**, *217*, 1025–1029, doi:10.1016/j.amjsurg.2018.12.069.
23. Bastardis-Zakas, K.; Iatrakis, G.; Navrozoglou, I.; Peitsidis, P.; Salakos, N.; Malakassis, P.; Zervoudis, S. Maximizing the Benefits of Screening Mammography for Women 40–49 Years Old. *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.* **2010**, *37*, 278–282.



© 2020 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Προφορική ανακοίνωση: Κίνδυνος καρκίνου του μαστού σε αθλούμενες προεμμηνοπαυσιακές και μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες



15^ο ΕΜΓΕ
Πανελλήνιο Συνέδριο
Μαιευτικής και
Γυναικολογίας



2-5
Σεπτεμβρίου 2021
Divani Caravel Hotel
Αθήνα

www.ebcog-hsog2021.org

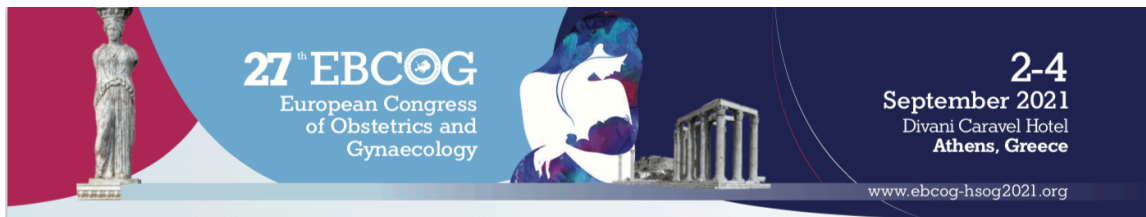
ΑΙΘΟΥΣΑ PELLA

ΠΕΜΠΤΗ 2 ΣΕΠΤΕΜΒΡΙΟΥ 2021

12.00-13.30	<p>ΠΡΟΦΟΡΙΚΕΣ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ 1 Προεδρείο: A. Ευαγγέλου, M. Σύνδος</p>
001	<p>ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΕΠΙΠΕΔΩΝ ΔΙΑΛΥΤΗΣ ΕΝΔΟΓΑΙΝΗΣ ΜΕΤΑΞΥ ΠΡΟΕΚΛΑΜΠΤΙΚΩΝ ΚΑΙ ΝΟΡΜΟΤΑΣΙΚΩΝ ΕΓΚΥΩΝ: ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΚΑΙ ΜΕΤΑ-ΑΝΑΛΥΣΗ Μαργιούλα-Σιάρκου Γ.¹, Μαργιούλα-Σιάρκου Χ.¹, Πετούσης Σ.¹, Μαργαρίτης Κ.², Βαβουλίδης Ε.¹, Σωτηριάδης Α.¹, Μαυροματίδης Γ.¹, Δίνας Κ.¹ ¹ Β' Μαιευτική - Γυναικολογική Κλινική, Ιατρικής Σχολής ΑΠΘ, ΓΝΘ Ιπποκράτειο, ² Β' Παιδιατρική Κλινική ΑΠΘ, Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ</p>
002	<p>ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΜΗΤΡΑΣ ΚΑΙ ΚΥΗΣΗ Μπλαχάβα Α., Νάνου Ι., Καΐσα Μ. Διεθνές Πανεπιστήμιο της Ελλάδος, Θεσσαλονίκη</p>
003	<p>Η ΔΙΑΚΥΜΑΝΣΗ ΤΟΥ ΑΓΧΟΥΣ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΤΗΣ IVF ΚΑΙ Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΣΤΑ ΠΟΣΟΣΤΑ ΚΥΗΣΗΣ Ζαχαρής Κ., Τζαβέλλα Α., Κριαρά Σ., Νταφόπουλος Κ. Μονάδα Ιατρικής Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής, Μαιευτική - Γυναικολογική Κλινική, ΠΓΝ Λάρισας</p>
004	<p>Η ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΗ ΑΞΙΑ ΤΟΥ PET-CT ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΠΙΒΙΩΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΠΡΟΧΩΡΗΜΕΝΟ ΚΑΡΚΙΝΟ ΩΘΗΚΗΣ ΠΟΥ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΝΕΟΕΠΙΚΟΥΡΙΚΗ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ: ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ Πετούσης Σ.², Μαργιούλα-Σιάρκου Χ.², Kind M.¹, Crobe A.¹, Croce S.¹, Floquet A.¹, Guyon F.¹ ¹ Institut Bergonie, ² Euromedica Γενική Κλινική Θεσσαλονίκης</p>
005	<p>Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΕΠΙΣΚΛΗΡΙΔΙΟΥ ΑΝΑΓΗΓΙΑΣ ΣΤΑ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΑ ΤΑΧΕΙΑΣ ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗΣ ΑΝΑΡΡΩΣΗΣ ΑΣΘΕΝΩΝ (ERAS PROTOCOLS) ΣΤΗΝ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΗ ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ Πανδρακλάκης Α.¹, Προδρομίδου Α.¹, Λάππας Θ.², Σταματάκης Ε.², Βαλασιμίδης Δ.², Χαϊδόπουλος Δ.¹, Ροδολάκης Α.¹, Θωμάκος Ν.¹ ¹ Α' Μαιευτική - Γυναικολογική Κλινική Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ, ΓΝΑ Αλεξάνδρα, ² Τμήμα Αναισθησιολογίας και Ιατρείο Πόνου, ΓΝΑ Αλεξάνδρα</p>
006	<p>ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ ΣΕ ΑΘΛΟΥΜΕΝΕΣ ΠΡΟΕΜΜΗΝΟΠΑΥΣΙΑΚΕΣ ΚΑΙ ΜΕΤΕΜΜΗΝΟΠΑΥΣΙΑΚΕΣ ΓΥΝΑΙΚΕΣ Βουξινού Α.¹, Ιατράκης Γ.^{1,2}, Ζερβούδης Σ.^{1,2,3,4}, Τσίκουρας Π.⁵, Μπόθου Α.^{1,6}, Μαρκιά Α.¹, Δάγλα Μ.¹, Αντωνίου Ε.¹ ¹ Τμήμα Μαιευτικής, Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής, ² ΡΕΑ Μαιευτική Γυναικολογική Κλινική, ³ Ιατρική Σχολή, Université de Montpellier, Nimes, France, ⁴ Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, ⁵ ΠΓΝ Αλεξανδρούπολης, ⁶ Μονάδα Αυξημένης Φροντίδας, ΓΝΑ Αλεξάνδρα</p>
007	<p>Η ΕΠΙΠΤΩΣΗ ΤΩΝ ΔΙΑΤΑΡΑΧΩΝ ΤΟΥ ΠΥΕΛΙΚΟΥ ΕΔΑΦΟΥΣ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΗΣ ΚΑΚΟΗΘΕΙΑΣ. ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΤΗΣ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ ΚΑΙ ΜΕΤΑ-ΑΝΑΛΥΣΗ Θεοδουλίδης Ι., Τσιαπακίδου Σ., Ανθουλάκης Χ., Τσολακίδης Δ., Ζεπειρίδης Λ., Γκριμπίζης Γ., Μίκος Θ. Α' Μαιευτική & Γυναικολογική Κλινική ΑΠΘ, Νοσοκομείο Παπαγεωργίου</p>

16

Oral presentation: Breast cancer risk in relation to daytime or nighttime hours of exercise



OLYMPIA A HALL

THURSDAY, SEPTEMBER 2nd 2021

Poster 398

DOES TAMOXIFEN THERAPY INCREASES OCCURENCE OF ENDOMETRIUM PATHOLOGY?

Wojda K.¹, Kalukiewicz A.¹, Bobeff K.², Sieroszewski P.¹

¹ Department of Fetal Medicine and Gynecology, Medical University of Lodz, Lodz, Poland, ² Department of Pediatrics, Oncology and Hematology, Medical University of Lodz, Lodz, Poland

Poster 304

BREAST CANCER RISK IN RELATION TO DAYTIME OR NIGHTTIME HOURS OF EXERCISE

Vouxinou A.¹, Iatrakis G.¹, Zervoudis S.^{1,3,4}, Bothou A.^{1,2}, Markja A.¹, Dagla M.¹, Antoniou E.¹

¹ Department of Midwifery, University of West Attica, Athens, Greece, ² Neonatal Department, Alexandra General Hospital of Athens, Athens, Greece, ³ Rea Maternity Hospital, Athens, Greece, ⁴ Department of Obstetrics and Gynecology, University of Ioannina, Ioannina, Greece

Poster 456

PRE-PANDEMIC SENTINEL LYMPH NODE BIOPSY IN VULVAR CANCER: 4-YEAR SINGLE CENTRE AUDIT

Lima Oliveira S.¹, Melo Â.¹, Gonçalves S.¹, Carvalho T.¹, João F.², Nogueira Martins N.¹

¹ Centro Hospitalar Tondela-Viseu, EPE, Viseu, Portugal, ² Diaton Sanfil Group, Viseu, Portugal

Poster 101

THE ASSOCIATION BETWEEN TOTAL BACTERIAL LOAD, THE AMOUNT AND PROPORTION OF LACTOBACILLUS IN VAGINAL AND ENDOMETRIAL SAMPLES

Voroshilina E.¹, Zornikov D.¹, Plotko E.², Kuposova O.¹, Abakumova E.²

¹ Microbiology, Virology and Immunology, Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation, ² Department of Obstetrics and Gynecology, Garmonia Medical Center Artamonova, Artamonova, Russian Federation

Poster 305

BREAST CANCER AND FERTILITY PRESERVATION

Boutas I., Kontogeorgi A., Kalantaridou S.

³rd Department of Obstetrics and Gynecology, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece

Poster 667

THE PECULIARITIES OF THE MENSTRUAL CYCLE AT FEMALE MILITARY PERSONNEL THAT SUFFERED CONTUSION IN HOSTILITIES

Kaminskyy A., Kaminskyy V., Serbeniuk A.

Department of Obstetrics, Gynaecology and Reproductology, Shupyk National University Healthcare of Ukraine, Kiev, Ukraine

Paper: The Impact of the Characteristics of Exercise on the Risk of Breast Cancer

...

The Impact of the Characteristics of Exercise on The Risk of Breast Cancer Instructions

DOI: 10.5455/msm.2021.33.195-198

Received: Jul 15 2021; Accepted: Sep 16, 2021

© 2021 Andriani Vouxinou, Georgios Iatrakis, Stefanos Zervoudis, Maria Dagla, Eirini Orovou, Ermioni Palaska, Angeliki Sarella, Evangelia Antoniou

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

ORIGINAL PAPER

Mater Sociomed. 2021 Sep; 33(3): 195-198

The Impact of the Characteristics of Exercise on The Risk of Breast Cancer Instructions

Andriani Vouxinou¹, Georgios Iatrakis¹, Stefanos Zervoudis^{1,2}, Maria Dagla¹, Eirini Orovou¹, Ermioni Palaska¹, Angeliki Sarella¹, Evangelia Antoniou¹

¹Department of Midwifery, University of West Attica, Athens, Greece

²REA Hospital, Athens, Greece

Corresponding author: Evangelia Antoniou, Department of Midwifery, University of West Attica, Greece. E-mail address: lilanton@uniwa.gr Tel:+30-6977960041. ORCID ID: 0000-0003-4494-3089.

ABSTRACT

Background: Exercise seems to protect from breast cancer (BC) and this protection is likely mediated through weight control during menopause. Considering that night work is associated with higher risk for BC. **Objective:** The aim of this study was to examine the possible relation of BC risk to daytime or nighttime hours of exercise. **Methods:** The material was taken from primary elements of a doctoral thesis at the Department of Midwifery, University of West Attica that examines the impact of the characteristics of exercising on BC. The data were obtained from relevant questionnaires filled in at a big private hospital, following a relevant permit of the scientific committee, and adjusted Google Forms, ensuring anonymity. **Results:** Almost 3 times more women without a history of BC were exclusively exercising during the daytime compared to the ones with a history of BC who were exclusively exercising during the nighttime (40 vs 15). On the contrary, a smaller number of women without a history of BC were exclusively exercising during the nighttime compared to the ones with a history of BC who were exclusively exercising during the nighttime (17 vs 20) (odds ratio >3 with a confidence interval >1 to >7,5 and p<0.05). **Conclusion:** It seems that the protective impact of exercising on BC is mitigated when the exercise is performed exclusively during night hours. **Keywords:** breast cancer; exercise; risk factor; exercising during the nighttime; exercising during the daytime.

1. BACKGROUND

Obesity in postmenopausal women is included in the major factors that have been consistently associated with a higher risk of breast

cancer from both European (1) and US (2) data. On the other hand, exercise seems to protect from breast cancer. This protection is likely mediated through weight control and hormonal influences such as impairing serum insulin levels (3) and estrogens. When exercising, metabolism increases (4), the cardiovascular function accelerates (5), and blood parameters (6) seem to be affected. The endocrine system seems to play an important role in those changes (7). It would be logical, thus, for someone to assume that exercise plays an important role in hormone-dependent conditions, such as breast cancer (BC).

Indeed, exercising is included in the factors that can lower the risk for BC (8-10). However, the causal pathway underlying the association between exercise and cancer risk reduction is less clear (11). Furthermore, increased estrogen levels and increased bone density seem to raise the risk of BC (9). Actually, exercise is effective in improving estradiol levels of postmenopausal osteoporotic females and the efficacy of anaerobic exercise was found to be more potent on estradiol level than that related to aerobic exercise (12). Still, besides the above mentioned impacts, exercising has a possible primary protective impact on certain cancers or precancer lesions, such as BC, endometrial hyperplasia, endometrial cancer, colon cancer and prostate cancer (13-16) and it seems also to protect from a possible recurrence and mortality (16, 17). Essentially, in experimental studies, exercise training prevented endometrial hyperplasia and biomarkers for endometrial cancer (18), an hormonally depended cancer in humans, such as BC. It is noted that even the mildest type of exercise seems to be protective for BC (19). Gi-

ven that few women have included a systematic exercising regimen in their daily activities, the last observation, i.e. that even light exercise is enough to protect from BC, is very encouraging. Furthermore, a broad spectrum of studies described the relations of cancer treatment (as surgery and adjuvant therapy) and complications (as lymphedema) with exercise in breast cancer survivors (20-22).

Finally, it was hypothesized that exercise has protective effects against other hormonally dependent diseases characterized by inflammatory processes, such as endometriosis, since it increases cytokines with anti-inflammatory properties (23), hypothesis confirmed in experimental data (24).

2. OBJECTIVE

The aim of the study was to demonstrate the possible impact of the characteristics of the exercise on the risk for BC. The initial idea derived from the fact that night work is associated with higher risk for BC for workingwomen (25) due to the suppressive impact on melatonin levels in conditions of night work (26), although there is no agreement in all studies. Given this fact, possible suppression, of the above levels during night exercise (or any other mechanism) could possibly affect the more general benefit of exercising on BC.

3. MATERIAL AND METHODS

Please MS Word, following the instructions about preparing figures, tables and references presented herein. The material was taken from primary elements of a doctoral thesis at the Department of Midwifery, University of West Attica, and, inter alia, examines the impact of the characteristics of exercising (during the day or the night) on BC. Apart from the hours of exercise during the day or the night, the type of the exercise was also recorded, but these data have not been analyzed yet. The data were taken from a relevant questionnaire filled in at a big private hospital, following a relevant permit of the competent scientific committee, and adjusted Google Forms (total number: 300) for a predetermined time period, ensuring anonymity. The questionnaire included classic risk factors for breast cancer and factors related to exercise (Table 1). Initially, limited data were analyzed using the chi-square test to see if there was association between night exercise and the risk for BC. The odds-ratio calculation was used to estimate the strength of this relation. The second calculation was performed after introducing the data to the SPSS 20 (without

Factors related to breast cancer risk		
Classic factors	Factors possibly related to exercise	Exercise characteristics
Family history of breast cancer	Current Weight	Time of day
History of breast biopsy	Weight in younger ages	Kind of exercise
Age	Weight gain during pregnancies	Duration of exercise

Table 1. Indicative factors included in the questionnaire related to the risk of breast cancer and under investigation (3rd column) for the risk of breast cancer.

the need for VPN activation) and then to the SPSS 26 (after activating the VPN with Tunnelblick and connecting with the University of the West Attica), when problems were detected in the reading of Greek fonts in the first edition. The results were confirmed with relevant software in a Mac environment where only the total number of the people belonging to each group was required and not the analytical recording of the data (per woman). Indicatively, the (subscription) MEDCALC software was used. Our research does not include laboratory measurements for the time being.

4. RESULTS

Headings should be capitalized (i.e. nouns, verbs, and all other words except articles, prepositions, and conjunctions should be set with an initial capital) and should be aligned to the left. Words joined by a hyphen are subject to a special rule. If the first word can stand alone, the second word should be capitalized. Despite the relevantly satisfactory number of women participating in the study, there was some difficulty in achieving the initial aim of the study, because quite a big percentage of the women did not exercise at all during the day or the night. However, skewness and kurtosis of available figures were shown a normal univariate distribution increasing the data strength (Table 2). Almost three times more women without a history of BC exclusively exercised during the day compared to the ones with a history of BC exclusively exercising during the day (40 vs 15) (Figure 1). On the contrary, a slightly smaller number of women without a history of BC exclusively exercised during the night compared to the ones with a history of BC who exclusively exercised during the night (17 vs 20) (Figure 2).

The statistical analysis of the sample showed that the odds ratio was almost three times higher (odds ratio >3

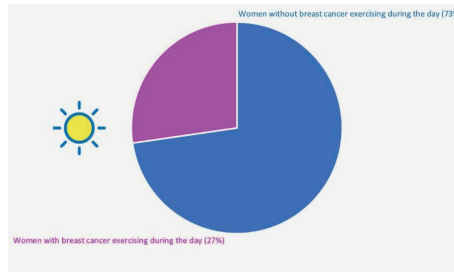


Figure 1. Almost three times more women without breast cancer exclusively exercised during the day.

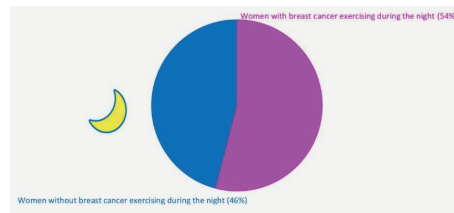


Figure 2. Slightly higher number of women with breast cancer exclusively exercised during the night

	Range	Minimum	Maximum	Mean	Standard deviation	Skewness	Kurtosis
Age (years)	57	25	82	52.9	12.7	0.3	-0.5
Weight (kg)	47	48	95	68.9	10.9	0.1	-0.5
Height (cm)	28	150	178	164.3	6.2	0.2	-0.9

Table 2. Indicative information for factors influencing the risk of breast cancer.

with a confidence interval >1 to >7.5 and $p < 0.05$) although this seemed to mainly derive from the higher number of the healthy women without a history of BC exercising during non-night hours compared to the ones with a history of BC exercising during non-night hours. The coincidence of the SPSS results with the ones of MEDCALC was reflected up to the third decimal digit. Indicatively, the higher limit of the above confidence interval was 7.545 and 7.5456 in the SPSS and MEDCALC, respectively. The data estimation continues to a multifactorial analysis.

5. DISCUSSION

Exercising is included in a big group of factors that can affect the risk for BC (10) and other cancers. Although the exact mechanisms are not fully understood, some causal Women with breast cancer exercising during the night (54%) 5 relations are obvious. As an example, obesity during menopause belongs to the major risk factors for both breast and endometrial cancer. Thus, exercise defending obesity (27) could protect from those malignancies. Furthermore, night-shift workers are predisposed to obesity and dysregulated metabolism (28), factors that could affect their risk for breast and other cancers. Finally, the increased body mass index, visceral fat area, waist circumference, and waist-height ratio were correlated with an increased risk of other hormonally dependent tumors such as uterine fibroids (29). In this study, given that the number of the women with a history of BC exercising during the night and the ones that did not exercise was almost the same (with a slight superiority of the women with a history of BC exercising during the night), the statistical impact (odds ratio >5) seemed to mainly come from the high number of healthy women without a history of BC exercising during non-night hours compared to the ones with a history of BC exercising during non-night hours. With the previous limitation, the protective impact, perhaps, of exercising on BC is mitigated (regarding its primary occurrence) when the exercise is performed exclusively during night hours. However, given the wide confidence interval (lower limit near 1), exclusively exercising during night hours may not act as a risk factor for BC increase (as it is true with night work). It is noted that the wide confidence interval of the results differs from the narrower corresponding intervals in relevant studies on night work (25, 30) and our findings must be interpreted carefully. Furthermore, in the procedure of further analyzing our data (and recruiting more patients), some other factors related to exercise may strongly impact the influence of the exercise to BC risk, such as the kind of exercise. It is known that weightbearing and resistance exercises (including lifting weights, walking, jogging, playing tennis, etc.) are included in the factors increasing (more or less) bone mineral density in different 6 ages and clinical situations in both sexes (31-34). Furthermore, female ath-

letes have a greater bone mineral density compared with non-active females (35). On the other hand, considering that bone contains estrogen-receptors and is highly sensitive to circulating estrogen levels, long-term exposure to endogenous and exogenous estrogen can be concluded from bone mineral density (9). Actually, increased bone mineral density increases BC risk (36) and it was found that each unit increase in the total hip bone mineral density T-score was associated with an increased risk of breast cancer, a risk factor (bone mineral density) that is not included in the Gail model (37). Thus, it seems that several endocrinological factors, through exercise, could influence BC risk including melatonin, estrogen levels and perhaps specific estrogens (12). To further emphasize the importance of melatonin, melatonin alone or in combination with established treatments was proposed for the management of early stages of breast cancer (38). Lastly, it should be emphasized that a sedentary lifestyle without the appropriate amounts of exercise seems that strongly predicts the risk of cancer recurrence and death (39).

6. CONCLUSIONS

The protective impact of exercising on BC is possibly mitigated, when exclusively exercising during the night.

Exclusively exercising during night hours may not act as a risk factor for BC increase.

In the procedure of further analyzing and expanding our data, some other factors related to exercise may impact the influence of the exercise to BC risk, such as the kind of exercise.

The endocrinology laboratory association and documentation of the epidemiological findings in similar trials of a bigger scale would be interesting in the future.

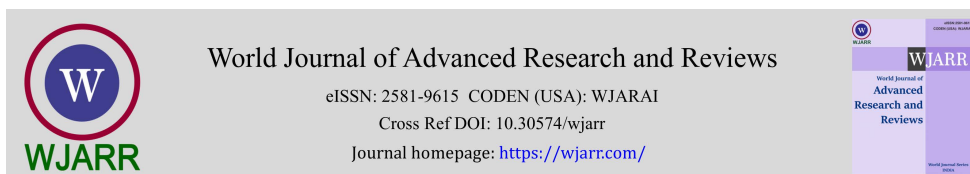
- **Acknowledgements:** We would like to express our gratitude for C. Tsimbos, Professor Emeritus, Department of Statistics & Insurance Science – University of Piraeus (Greece), whose support has been invaluable throughout this study.
- **Patient Consent Form:** All participants were informed and agreed to participate in the study.
- **Authors contribution:** conceptualization, A.V., G.I.; methodology, A.V., G.I., E.A.; software, A.V., G.I., E.O.; validation, E.A., M.D., A.S., E.P., S.Z.; formal analysis, A.V., G.I., E.A.; investigation, A.V., E.A.; resources, E.A., A.S., E.P., S.Z.; data curation, E.A., A.S., E.P.; writing – original draft preparation, A.V., G.I., E.O., S.Z.; writing – review and editing, A.V., G.I., E.A., E.O.; visualization, A.V., G.I., E.O.; supervision, E.A., M.D.; project administration, E.A., M.D.
- **Conflict of interest:** The authors declare no conflict of interest.
- **Financial support and sponsorship:** This research received no external funding.

REFERENCES

1. Lahmann PH, Hoffmann K, Allen N, van Gils CH, Khaw KT, Tehard B, et al. Body size and breast cancer risk: findings from the European Pro-

- spective Investigation into Cancer And Nutrition (EPIC). *Int J Cancer*. 2004 Sep 20; 111(5): 762–771.
2. Morimoto LM, White E, Chen Z, Chlebowski RT, Hays J, Kuller L, et al. Obesity, body size, and risk of postmenopausal breast cancer: the Women's Health Initiative (United States). *Cancer Causes Control*. 2002 Oct; 13(8): 741–751.
 3. Ligibel JA, Campbell N, Partridge A, Chen WY, Salinardi T, Chen H, et al. Impact of a mixed strength and endurance exercise intervention on insulin levels in breast cancer survivors. *J Clin Oncol*. 2008 Feb 20; 26(6): 907–912.
 4. Hargreaves M, Spriet LL. Exercise Metabolism: Fuels for the Fire. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2018 Aug 1; 8(8).
 5. Hellsten Y, Nyberg M. Cardiovascular Adaptations to Exercise Training. *Compr Physiol*. 2015 Dec 15; 6(1): 1–32.
 6. Gronesova P, Cholujova D, Kozic K, Korbuly M, Vleck M, Penesova A, et al. Effects of short-term Pilates exercise on selected blood parameters. *Gen Physiol Biophys*. 2018 Jul; 37(4): 443–451.
 7. Hackney AC, Lane AR. Exercise and the Regulation of Endocrine Hormones. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2015; 155: 293–311.
 8. Alegre MM, Knowles MH, Robison RA, O'Neill KL. Mechanics behind breast cancer prevention—focus on obesity, exercise and dietary fat. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2013; 14(4): 2207–2212.
 9. Factors that modify breast cancer risk in women—UpToDate [Internet]. [cited 2020 Mar 12]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/factors-that-modify-breast-cancer-risk-in-women>
 10. Γυναίκολογική Ογκολογία | Desmos Ekdoseis [Internet]. [cited 2021 Apr 24]. Available from: <http://desmosekdoseis.gr/?q=node/77>
 11. Brown JC, Winters-Stone K, Lee A, Schmitz KH. Cancer, physical activity, and exercise. *Compr Physiol*. 2012 Oct; 2(4): 2775–2809.
 12. Razzak ZA, Khan AA, Farooqui SI. Effect of aerobic and anaerobic exercise on estrogen level, fat mass, and muscle mass among postmenopausal osteoporotic females. *Int J Health Sci (Qassim)* [Internet]. 2019 [cited 2021 Apr 24]; 13(4): 10–16. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6619462/>
 13. Booth FW, Roberts CK, Laye MJ. Lack of exercise is a major cause of chronic diseases. *Compr Physiol*. 2012 Apr; 2(2): 1143–1211.
 14. Campos C, Sotomayor P, Jerez D, González J, Schmidt CB, Schmidt K, et al. Exercise and prostate cancer: From basic science to clinical applications. *Prostate*. 2018 Jun; 78(9): 639–645.
 15. Linkov F, Edwards R, Balk J, Yurkovetsky Z, Stadterman B, Lokshin A, et al. Endometrial hyperplasia, endometrial cancer and prevention: gaps in existing research of modifiable risk factors. *Eur J Cancer*. 2008 Aug; 44(12): 1632–1644.
 16. Pedersen BK, Saltin B. Exercise as medicine—evidence for prescribing exercise as therapy in 26 different chronic diseases. *Scand J Med Sci Sports*. 2015 Dec; 25 Suppl 3: 1–72.
 17. Cormie P, Zopf EM, Zhang X, Schmitz KH. The Impact of Exercise on Cancer Mortality, Recurrence, and Treatment-Related Adverse Effects. *Epidemiol Rev*. 2017 Jan 1; 39(1): 71–92.
 18. Al-Jarrah M, Matalka I, Aseri HA, Mohtaseb A, Smirnova IV, Novikova L, et al. Exercise training prevents endometrial hyperplasia and biomarkers for endometrial cancer in rat model of type 1 diabetes. *J Clin Med Res*. 2010 Oct 11; 2(5): 207–214.
 19. Kraschnewski JL, Schmitz KH. Exercise in the Prevention and Treatment of Breast Cancer: What Clinicians Need to Tell Their Patients. *Curr Sports Med Rep*. 2017 Aug; 16(4): 263–267.
 20. Wilson DJ. Exercise for the Patient after Breast Cancer Surgery. *Semin Oncol Nurs*. 2017 Feb; 33(1): 98–105.
 21. Nelson NL. Breast Cancer-Related Lymphedema and Resistance Exercise: A Systematic Review. *J Strength Cond Res*. 2016 Sep; 30(9): 2656–2665.
 22. Jk van V, Ph P, Mj V, E van der W, Am M. Effects of physical exercise during adjuvant breast cancer treatment on physical and psychosocial dimensions of cancer-related fatigue: A meta-analysis. *Maturitas* [Internet]. 2015 Dec 28 [cited 2021 Apr 24]; 85: 104–111. Available from: <https://europepmc.org/article/med/26857888>
 23. Bonochoer CM, Montenegro ML, Rosa e Silva JC, Ferriani RA, Meola J. Endometriosis and physical exercises: a systematic review. *Reprod Biol Endocrinol* [Internet]. 2014 Jan 6 [cited 2021 Apr 24]; 12:4. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3895811/>
 24. Montenegro ML, Bonochoer CM, Meola J, Portella RL, Ribeiro-Silva A, Brunaldi MO, et al. Effect of Physical Exercise on Endometriosis Experimentally Induced in Rats. *Reprod Sci*. 2019 Jun; 26(6): 785–793.
 25. Wang F, Yeung KL, Chan WC, Kwok CCH, Leung SL, Wu C, et al. A meta-analysis on dose-response relationship between night shift work and the risk of breast cancer. *Ann Oncol*. 2013 Nov; 24(11): 2724–2732.
 26. Schernhammer ES, Hankinson SE. Urinary melatonin levels and breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst*. 2005 Jul 20; 97(14): 1084–1087.
 27. Fock KM, Khoo J. Diet and exercise in management of obesity and overweight. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013 Dec; 28 Suppl 4: 59–63.
 28. Nelson RJ, Chbeir S. Dark matters: effects of light at night on metabolism. *Proc Nutr Soc*. 2018 Aug; 77(3): 223–229.
 29. Sun K, Xie Y, Zhao N, Li Z. A case-control study of the relationship between visceral fat and development of uterine fibroids. *Exp Ther Med* [Internet]. 2019 Jul [cited 2021 Apr 24]; 18(1): 404–410. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6566109/>
 30. Hansen J, Stevens RG. Case-control study of shift-work and breast cancer risk in Danish nurses: impact of shift systems. *Eur J Cancer*. 2012 Jul; 48(11): 1722–1729.
 31. Gleeson PB, Protas EJ, LeBlanc AD, Schneider VS, Evans HJ. Effects of weight lifting on bone mineral density in premenopausal women. *J Bone Miner Res*. 1990 Feb; 5(2): 153–158.
 32. Karimi MT. The influence of walking with an orthosis on bone mineral density by determination of the absolute values of the loads applied on the limb. *Australas Phys Eng Sci Med* [Internet]. 2012 Mar 1 [cited 2021 Apr 24]; 35(1): 55–61. Available from: <https://doi.org/10.1007/s13246-011-0121-1>
 33. Mussolino ME, Looker AC, Orwoll ES. Jogging and bone mineral density in men: results from NHANES III. *Am J Public Health*. 2001 Jul; 91(7): 1056–1059.
 34. Ermin K, Owens S, Ford MA, Bass M. Bone Mineral Density of Adolescent Female Tennis Players and Nontennis Players. *J Osteoporos* [Internet]. 2012 [cited 2021 Apr 24]; 2012. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3395175/>
 35. Nichols DL, Sanborn CF, Essery EV. Bone density and young athletic women. An update. *Sports Med*. 2007; 37(11): 1001–1014.
 36. Qu X, Zhang X, Qin A, Liu G, Zhai Z, Hao Y, et al. Bone mineral density and risk of breast cancer in postmenopausal women. *Breast Cancer Res Treat*. 2013 Feb; 138(1): 261–271.
 37. Chen Z, Arendell L, Aickin M, Cauley J, Lewis CE, Chlebowski R. HIP Bone Density Predicts Breast Cancer Risk Independently of Gail Score—Results From the Women's Health Initiative. *Cancer* [Internet]. 2008 Sep 1 [cited 2021 Apr 24]; 113(5): 907–15. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2909006/>
 38. Kubatka P, Zubor P, Busselberg D, Kwon TK, Adamek M, Petrovic D, et al. Melatonin and breast cancer: Evidences from preclinical and human studies. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2018 Feb; 122: 133–143.
 39. Irwin ML. Physical activity interventions for cancer survivors. *Br J Sports Med*. 2009 Jan; 43(1): 32–38.

Paper: Weight's influence at the exercise's impact on breast cancer risk



(RESEARCH ARTICLE)



Weight's influence at the exercise's impact on breast cancer risk

Vouxinou Andriani ¹, Iatrakis Georgios ¹, Zervoudis Stefanos ², Dagla Maria ¹, Orovou Eirini ¹, Palaska Ermioni ¹, Sarella Angeliki ¹, Iliadou Maria ¹, Bothou Anastasia ³ and Antoniou Evangelia ^{1,*}

¹ Department of Midwifery, University of West Attica, Athens, Greece.

² University of Montpellier, Breast Department, Rea Hospital, Athens, Greece.

³ Department of Obstetrics and Gynecology, Democritus University of Thrace, Komotini, Greece.

World Journal of Advanced Research and Reviews, 2021, 12(03), 057-060

Publication history: Received on 07 October 2021; revised on 29 November 2021; accepted on 01 December 2021

Article DOI: <https://doi.org/10.30574/wjarr.2021.12.3.0654>

Abstract

Obesity and exercising affect the risk for breast cancer in an opposite direction. From recent data, it was found that training during night hours can mitigate the beneficial effects of exercise on that risk. In the present study, it was examined the simultaneous effect of daytime or nighttime exercise and woman's weight on the risk of breast cancer. It was concluded that the impact of nighttime exercise on breast cancer risk was marginally influenced by woman's weight. The aim of the study was to examine the simultaneous effect of daytime or nighttime exercise and woman's weight on the risk of breast cancer. A retrospective analysis of ninety-two women with or without a history of breast cancer, examining concurrently the influence of daytime or nighttime exercise and weight on breast cancer risk. In the simultaneous assessment of woman's weight and exercise on breast cancer risk, it was found that the effect of the nighttime exercise remained strong, despite an increase in the confidence interval of the associated risk. The impact of nighttime exercise on breast cancer risk was marginally affected from the woman's weight.

Keywords: Breast; Cancer; Exercise; Weight

1. Introduction

Excess adiposity and inactivity increase both breast cancer risk and poor outcomes in individuals diagnosed with breast cancer [1]. Actually, obesity in postmenopausal women is included in the major factors that has been consistently associated with a higher risk of breast cancer from both European [2] and US [3] data. On the contrary, postmenopausal women who lose weight have lower breast cancer risk than those with stable weight [4]. Furthermore, exercise seems to protect from breast cancer [5]. This protection is likely mediated through weight control and hormonal influences such as impairing serum insulin levels and reducing sex hormones [6, 7]. When exercising, metabolism increases and blood parameters seem to be affected [8, 9]. The endocrine system seems to play an important role in those changes [10]. In a recent publication, we confirmed the beneficial effect of exercise in breast cancer risk. However, it was also found that the previous protection seems to be mitigated with exercising exclusively in nighttime hours [11].

Aim

The aim of the present study was to investigate the possible effect of women's weight in the influence of exercise on breast cancer risk examining simultaneously the related variables.

* Corresponding author: Antoniou Evangelia
Department of Midwifery, University of West Attica, Athens, Greece.

Copyright © 2021 Author(s) retain the copyright of this article. This article is published under the terms of the Creative Commons Attribution License 4.0.

...

2. Material and methods

2.1. Data Source

The material was taken from a PhD thesis at the Department of Midwifery, University of West Attica, in the final exploratory phase of identifying relationships between different data variables. The data were collected from relevant questionnaires filled in at a big private hospital (Rea Hospital), and adjusted Google Forms (total number: 300) for a predetermined time period (November 2019 to May 2020), ensuring anonymity.

2.2. Approval

Data collection followed a relevant permit of the competent research ethics and scientific committees of the above unit (date: 15.11.2019)

2.3. Statistical Methods

IBM Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 26.0 was used for the analysis in a univariate and multivariate manner. The above thesis, *inter alia*, examined weight's influence at the exercise's impact on breast cancer risk. From ninety-two women with a history of exercising, 40 women without a history of breast cancer exclusively exercised during the day, 15 women with a history of breast cancer exclusively exercised during the day, 17 women without a history of breast cancer exclusively exercised during the night and 20 women with a history of breast cancer exclusively exercised during the night. Body mass index (BMI) was used to categorize women in an overweight-obese or normal category. BMI was calculated from women's weight and height using the formula: $[\text{weight (kg)}/\text{height (m)}]^2$. Women with a BMI of 18.5 to 24.9kg/m², were classified as normal, and women with a BMI of $\geq 25\text{kg}/\text{m}^2$ as overweight-obese (no woman had a BMI <18.5kg/m²). The influence of night-time exercise and weight on the risk of breast cancer was first estimated in a univariate analysis (first paragraph of the Results and Table 1). Subsequently, in a multivariate analysis, it was estimated the impact of weight and exercise characteristic (daytime or nighttime training), including women's age (see Table 2).

3. Results

The statistical analysis of the sample showed that the odds ratio-for no protection from breast cancer was almost three times higher (odds ratio>3 with a confidence interval>1 to>7.5 and $p<0.05$) in women exercising during nighttime hours compared with women exercising during daytime hours. However, this result seemed to mainly derive from the higher number of the healthy women without a history of breast cancer exercising during non-night hours compared to the ones with a history of breast cancer exercising during non-night hours and not exclusively from the comparison of relevant data during night hours per se.

Increased weight seemed to increase the risk of breast cancer (almost twice), not taking into account the other parameters of the material. However, the confidence interval included one (0.7-4.1) and, of course, the p was not <0.05 (0.20) (Table 1).

Table 1 Effect of weight on the risk of breast cancer in women included in the study

Weight as the only variable in the equation

Sig.	Exp(B)	95% C.I.* for EXP(B)	
		Lower	Upper
0.202	1.747	0.741	4.119

*C.I.: Confidence Interval

Furthermore, during the simultaneous assessment of the factors examined (time of day during which the exercise was performed, age and weight), it was found that the effect of the time at which the exercise was performed on the risk of breast cancer, remained strong with $p<0.05$. Thus, despite the increase in the confidence interval of the associated risk, this again did not include one (Table 2), as was found when examining the effect of only the Time at which Exercise was Performed (TEP) on that risk and when examining the co-effect of the TEP and the age of the participants. Consequently, although there was a marginal influence (non- statistically significant) of the weight on the results, the main conclusion of the study (see below) was not affected by an uneven distribution of overweight-obese women in night sports.

Table 2 Multifactorial effect on the risk of breast cancer, including the time (day or night) of exercise, age and weight of women

Variables in the Equation

	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for Exp(B)	
			Lower	Higher
Time (day or night)	0,023	3,627	1,191	11,050
Age	0,397	0,654	0,245	1,747
Weight	0,737	0,826	0,270	2,524

*C.I.: Confidence Interval

4. Discussion

Hard data synthesize evidence on the biological mechanisms underlying obesity-breast cancer links [12]. Similarly, obesity and dysregulated metabolism in night-shift workers [13] could increase breast cancer risk [14]. As “a general statement”, obesity and exercising are included in a big group of factors that can affect the risk for breast cancer in an opposite direction [15]. In brief, exercise defending obesity [16] could protect from breast cancer. It seems that several endocrinological factors, through exercise, could influence breast risk including melatonin, estrogen levels and perhaps specific estrogens [17].

In a recent publication, we found that the protection of exercise on breast cancer risk is probably mitigated with exercising exclusively in nighttime hours [11]. However, an accumulation of obese women with breast cancer in the group of women exercising during nighttime hours could impair the previous conclusion. The results of the present study excluded this hypothesis. Although the inclusion of weight in the examined parameters increased the confidence interval of odds ratio result related to exercise, the night-time training still marginally reduced the “general” protection of exercise on breast cancer. However, given that only few women have included a systematic exercising regimen in their daily activities, it must be emphasized that even the mildest type of exercise seems to be protective for breast cancer [18], preferably during daytime hours [11].

This analysis further confirmed that the protective impact of exercising on breast cancer was mitigated (regarding its primary occurrence) when the exercise was performed exclusively during night hours.

5. Conclusion

The protective impact of exercising on breast cancer was possibly mitigated when exclusively exercising during the night, an effect that was only marginally affected from woman’s weight.

Compliance with ethical standards

Disclosure of conflict of interest

We have no conflict of interest to declare.

Statement of informed consent

Informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

References

- [1] Ligibel JA, Basen-Engquist K, Bea JW. Weight Management and Physical Activity for Breast Cancer Prevention and Control. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2019; 39: e22-e33.
- [2] Lahmann PH, Hoffmann K, Allen N, van Gils CH, Khaw KT, Tehard B, et al. Body size and breast cancer risk: findings from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Int J Cancer*. 2004; 111: 762-71.

- [3] Morimoto LM, White E, Chen Z, Chlebowski RT, Hays J, Kuller L, et al. Obesity, body size, and risk of postmenopausal breast cancer: the Women's Health Initiative (United States) *Cancer Causes Control*. 2002; 13(8): 741–751.
- [4] Chlebowski RT, Luo J, Anderson GL, Barrington W, Reding K, Simon MS, et al. Weight loss and breast cancer incidence in postmenopausal women. *Cancer*. 2019; 125: 205-12.
- [5] Chlebowski RT. Factors that modify breast cancer risk in women. UpToDate. 2020.
- [6] Ligibel JA, Campbell N, Partridge A, Chen WY, Salinardi T, Chen H, et al. Impact of a mixed strength and endurance exercise intervention on insulin levels in breast cancer survivors. *J Clin Oncol*. 2008; 26: 907-12.
- [7] de Boer MC, Wörner EA, Verlaan D, van Leeuwen PAM. The Mechanisms and Effects of Physical Activity on Breast Cancer. *Clin Breast Cancer*. 2017; 17: 272-8.
- [8] Gronesova P, Cholujova D, Kozic K, Korbuly M, Vlcek M, Penesova A, Imrich R, Sedlak J, Hunakova L. Effects of short-term Pilates exercise on selected blood parameters. *Gen Physiol Biophys*. 2018; 37: 443-51.
- [9] Hargreaves M, Spriet LL. Exercise Metabolism: Fuels for the Fire. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2018; 8: a029744.
- [10] Hackney AC, Lane AR. Exercise and the Regulation of Endocrine Hormones. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2015; 135: 293-311.
- [11] Vouxinou A, Iatrakis G, Zervoudis S, Dagla M, Orovou E, Palaska E, Sarella A, Antoniou E. The Impact of the Characteristics of Exercise on The Risk of Breast Cancer. *Mater Sociomed*. 2021; 33: 195-8.
- [12] Bustamante-Marin XM, Merlino JL, Devericks E, Carson MS, Hursting SD, Stewart DA. Mechanistic Targets and Nutritionally Relevant Intervention Strategies to Break Obesity-Breast Cancer Links. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021; 12: 632284.
- [13] Nelson RJ, Chbeir S. Dark matters: effects of light at night on metabolism. *Proc Nutr Soc*. 2018; 77: 223-9.
- [14] Wang F, Yeung KL, Chan WC, Kwok CC, Leung SL, Wu C, Chan EY, Yu IT, Yang XR, Tse LA. A meta-analysis on dose-response relationship between night shift work and the risk of breast cancer. *Ann Oncol*. 2013; 24: 2724.
- [15] Iatrakis G. Breast Cancer. In: *Gynecologic Oncology*-ISBN: 978-618-83912-2-2. Athens, "Desmos Digital IKE". 735-740.
- [16] Fock KM, Khoo J. Diet and exercise in management of obesity and overweight. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013; 28(4): 59-63.
- [17] Razzak ZA, Khan AA, Farooqui SI. Effect of aerobic and anaerobic exercise on estrogen level, fat mass, and muscle mass among postmenopausal osteoporotic females. *Int J Health Sci (Qassim)*. 2019; 13: 10-6.
- [18] Kraschnewski JL, Schmitz KH. Exercise in the Prevention and Treatment of Breast Cancer: What Clinicians Need to Tell Their Patients? *Review Curr Sports Med Rep*. 2017; 16: 263-7.



Breast Cancer in the Puerperium. More Questions Than Answers

Vouxinou A, Iatrakis G and Dagla M*

Department of Midwifery, University of West Attica, Greece

*Corresponding author: Maria Dagla; Department of Midwifery, University of West Attica, Greece.

To Cite This Article: Vouxinou A, Iatrakis G, M Dagla, Breast Cancer in the Puerperium. More Questions Than Answers. 2020 - 11(1). AJBSR. MS.ID.001584. DOI: 10.34297/AJBSR.2020.11.001584.

Received: ☞ November 11, 2020; Published: ☞ November 25, 2020

Abstract

Breast cancer diagnosed during puerperium and lactation is not fully understandable until today. In general, it is suggested a worse prognosis for postpartum breast cancer compared to breast cancer unrelated to pregnancy or to postmenopausal breast cancer. However, the retrospective nature of some data makes final conclusions less convincing compared to other risk factors related to breast cancer behavior. New research data showed that the screening mammography should be discussed in women aged 40 years and older.

Keywords: Breast Cancer; Puerperium; Lactation; Prognosis; Mammography

Introduction

Breast cancer related to pregnancy is considered breast cancer, which was diagnosed during pregnancy, one year after delivery or during lactation [1]. Many years ago, it was concluded that breast cancer diagnosed during puerperium and lactation tends to have worse prognosis than breast cancer in other periods of woman's life. More aggressive forms of breast cancer, negative hormone receptor status, delayed diagnosis (with increased cases with axillary nodes involvement) and delayed treatment may be responsible for these conclusions. This phenomenon is not fully understandable because hormone levels decrease markedly after expulsion of the placenta, reaching their lowest level approximately one week after birth. In nonlactating women, estrogen levels increase progressively in the second week of the postpartum period. However, in lactating women estrogen levels remain low for several weeks and the initial hyperprolactinemic state is associated with depressed estrogen production. In non-lactating women, 6-10 weeks following delivery, menstruation returns in most women and ovulation can be expected in the 6th to 14th postpartum week [2].

In general, it is suggested a worse prognosis for postpartum breast cancer compared to breast cancer unrelated to pregnancy or to postmenopausal breast

cancer. However, the retrospective nature of some data makes final conclusions less convincing compared to other risk factors related to breast cancer behavior. A prospective design of such studies including and matching certain characteristics is necessary for final conclusions. As an example, age at diagnosis, tumor type (e.g. hormone receptor positive or negative), stage of the disease at diagnosis (e.g. axillary lymph nodes involvement or distant metastases) and the exact postpartum week of breast cancer diagnosis are some of the necessary characteristics that should be included in the comparisons of breast cancer groups. Finally, for detailed comparisons, both overall survival and disease-free survival data should be analyzed.

In the past, it was concluded that the high concentrations of estrogen in breast fluid may explain the increased cancer risk in the puerperium. Following full-term birth and lactation, the depressed estrogen levels in breast fluid may explain the protective action of parity to breast cancer risk [3].

In the material collected for the thesis of the first author, in one patient (of a total of >300 patients), breast cancer was diagnosed during the postpartum period (in the 38th postpartum week). In one more patient, breast cancer was diagnosed one year and two



months after delivery, marginally missing the definition of breast cancer related to pregnancy. In these and other cases, described in the bibliography, it is not always certain that the cancer was fully developed during the few months after delivery or, simply, it was undiagnosed during pregnancy. Finally, apart from hormonal influences, it seems that other factors (including collagen and PAPP-A) may strongly related to the etiology of postpartum breast cancer [4].

Conclusion

Considering the above data and observations, in the postpartum weeks, screening mammography should be discussed in women aged 40 years and older.

conflict of interest

There is no conflict of interest

References

1. Iatrakis G (2020) Breast cancer. In the Book: Gynaecologic Oncology. Athens, Desmos Digita.
2. Berens P (2020) Overview of the postpartum period: Normal physiology and routine maternal care. UpToDate.
3. Petrakis NL, MR Wrensch, VL Ernster, R Miike, J Murai, et al. (1987). Influence of pregnancy and lactation on serum and breast fluid estrogen levels: implications for breast cancer risk. *Int J Cancer* 40(5): 587-591.
4. Slocum E, Germain D (2019) Collagen and PAPP-A in the Etiology of Postpartum Breast Cancer. *Review Horm Cancer* 10: 137-144.

Search - UpToDate

← → ↻ <https://www.uptodate.com/contents/search> 170% ☆ 🔒 Αναζήτηση

UpToDate®

Andriani Vouxinou ▾ Log Out

Contents ▾ Calculators Drug Interactions UpToDate Pathways

Search UpToDate