

AGRADECIMENTOS

À Prof. Doutora Margarida Dias, orientadora deste trabalho, pela disponibilidade, o rigor e o entusiasmo científicos, expresse o meu agradecimento e, mais do que isso, a minha gratidão.

ÍNDICE

Agradecimentos	1
Abreviaturas	4
Resumo	5
Abstract	6
Introdução	8
Métodos	10
Desenvolvimento	11
I. Fisiologia da lactação	11
1. Alterações da glândula mamária: o ciclo proliferação-lactação-involução	13
2. Efeitos gerais sobre a lactante e o recém-nascido	14
II. Efeito da lactação sobre o risco de cancro da mama	17
1. Hipóteses etiopatogénicas	17
1.1. Diferenciação celular da glândula mamária	17
1.2. Atraso e atenuação da involução mamária pós-lactacional.....	18
1.3. Redução do número de ciclos ovulatórios.....	19
1.4. Eliminação de carcinogénios no leite.....	20
1.5. Elevação da prolactina sérica	20

2. Revisão de estudos epidemiológicos.....	22
2.1. Prevalência de antecedentes de lactação	25
2.2. História de lactação e risco de cancro da mama.....	25
2.3. Duração da amamentação e risco de cancro da mama	27
2.4. Outros factores	29
2.5. <i>Status</i> hormonal.....	30
2.6. Receptores tumorais	32
2.7. Portadoras de mutações BRCA 1/2	34
2.8. Interações genes-ambiente.....	35
2.9. Carcinomas <i>in situ</i>	35
2.10. Risco de cancro da mama contralateral	36
2.11. Carcinoma inflamatório.....	36
2.12. Produção de leite insuficiente	37
III. Lactação após cancro da mama	39
1. Segurança	39
2. Vigilância	40
3. Exequibilidade.....	41
Conclusões.....	44
Bibliografia	48

ABREVIATURAS

BRCA1: breast cancer type 1

BRCA2: breast cancer type 2

CCL6: chemokine (C-C motif) ligand 6

CCL7: chemokine (C-C motif) ligand 7

CCL8: chemokine (C-C motif) ligand 8

CD45: cluster of differentiation 45

CXCL14: chemokine (C-X-C motif) ligand 14

DNA: deoxyribonucleic acid

FSH: follicle-stimulating hormone

GnRH: gonadotropin-releasing hormone

HER-2/neu: human epidermal growth factor receptor 2

IgA: imunoglobulina A

IGF-1: insulin-*like* growth factor 1

LH: luteinizing hormone

mRNA: messenger ribonucleic acid

OR: *odds ratio*

PTP1B: protein-tyrosine phosphatase 1B

Stat5: signal transducer and activator of transcription 5

RESUMO

Introdução: O conhecimento da epidemiologia do cancro da mama é acicatado pela possibilidade de que dele decorra uma atitude clínica modificável que se repercute favoravelmente sobre a incidência da patologia. A hipótese de que as alterações fisiológicas inerentes à lactação representem um factor de protecção tem sido suportada pela formulação de mecanismos biológicos plausíveis. Por outro lado, face ao número de diagnósticos durante a idade reprodutiva, a questão da exequibilidade e da segurança da amamentação por sobreviventes da doença tem ganho pertinência crescente.

Objectivos: O objectivo deste trabalho é actualizar a informação científica sobre a associação entre lactação e risco de cancro da mama, através da revisão da literatura publicada nos últimos anos. Da análise dos estudos epidemiológicos e de investigação biológica, pretende reunir-se evidência suficiente para determinar se o efeito da lactação é benéfico e como a protecção se pode exercer, de forma a confirmar ou infirmar a necessidade de uma mudança na conduta comportamental. Igualmente, rever-se-ão os aspectos clínicos da lactação após o tratamento do cancro da mama, na tentativa de retratar a sua influência sobre o prognóstico da doença.

Desenvolvimento: Entre as teorias formuladas para explicar o eventual efeito protector da lactação, destacam-se a modificação da diferenciação celular da glândula mamária, o atraso da sua involução pós-lactacional, a redução do número de ciclos ovulatórios e a eliminação de carcinogénios no leite. Várias investigações de base populacional têm avaliado o impacto da existência de uma história de lactação e da sua duração cumulativa sobre o desenvolvimento de cancro da mama. Adicionalmente, têm pretendido discriminar a influência de outros factores, de ordem obstétrica, pessoal e familiar, e particularizar o efeito sobre o risco de certos tipos de tumor. No que respeita às doentes tratadas por cancro da mama, o

aconselhamento acerca da prática da lactação impõe a consideração individualizada da aptidão física e do contexto psico-social, bem como das estratégias para a sua vigilância.

Conclusões: A relação inversa entre a duração da lactação e o risco de cancro da mama é sugerida por muitos autores. O benefício conferido não parece variar segundo o *status* hormonal da mulher ou o estado dos receptores de estrogénio do tumor. Apesar de escassa, a informação disponível sustenta que a terapêutica para o cancro da mama não acarreta necessariamente compromisso no desempenho para amamentar, nem prejuízo no prognóstico das mulheres com esta opção.

Palavras-chave: amamentação, lactação, cancro da mama, factores de risco, factores de prognóstico, glândula mamária

ABSTRACT

Introduction: The knowledge of the epidemiology of breast cancer is spurred by the possibility that it might lead to a modifiable clinical attitude with a favorable impact on the incidence of the disease. The hypothesis that the physiological changes related to lactation represent a protective factor has been supported by the formulation of plausible biological mechanisms. On the other hand, given the number of diagnoses during the reproductive age, the question of feasibility and safety of breastfeeding for survivors of the disease has gained increasing relevance.

Objectives: The aim of this work is to update the scientific information on the association between lactation and the risk of breast cancer, by reviewing the literature published in recent

years. The analysis of epidemiological and biological research aims to gather enough evidence to determine whether the effect of lactation is beneficial and how protection can be exercised, in order to confirm or deny the need for a change in behavioral conduct. Clinical aspects of lactation after treatment of breast cancer will also be reviewed in an attempt to portray its influence on the prognosis of the disease.

Results: Among the theories advanced to explain the possible protective effect of lactation, we highlight the change in the cellular differentiation of the mammary gland, the delayed post-lactational involution, the reduction of the number of ovulatory cycles and the elimination of carcinogens in breast milk. Several population-based investigations have evaluated the impact of the existence of a history of lactation and its cumulative duration on the development of breast cancer. Additionally, they have intended to discriminate the influence of obstetric, personal and family factors, and particularize the effect on the risk of certain types of tumor. With regard to patients treated for breast cancer, the advice about the practice of breastfeeding requires individualized consideration of the physical and psychosocial context, as well as the strategies for their surveillance.

Conclusions: An inverse relationship between duration of lactation and the risk of breast cancer is suggested by many authors. The benefit conferred does not appear to vary according to the hormonal status of women or the estrogen receptor status of the tumors. Although scarce, available information supports that therapy for breast cancer does not necessarily compromise the performance to breastfeed or affect the prognosis of women with this option.

Keywords: breastfeeding, lactation, breast cancer, risk factors, prognostic factors, mammary gland

INTRODUÇÃO

As taxas de incidência de cancro da mama invasivo assumiram uma tendência decrescente desde 1999, tendo-se estimado a ocorrência de 192.370 novos casos em 2009. No que respeita à sobrevivência global, a *American Cancer Society* (2010) reportou taxas médias de 89% aos 5 anos, 82% aos 10 anos e 75% aos 15 anos após o diagnóstico.

A detecção de factores de risco para a doença concorre para o desenvolvimento de linhas de investigação etiopatogénica no contexto da carcinogénese mamária. Não obstante, uma vez que muitos destes são endógenos, a sua identificação não tem resultado em medidas preventivas efectivas. Porém, existe a possibilidade da mulher exercer um controlo parcial sobre a paridade ou a idade da primeira gravidez, o uso de contraceptivos orais ou de terapêutica hormonal de substituição, o peso corporal, o consumo de álcool ou de tabaco, o regime dietético e a lactação.

Desde a década de 1960, numerosos estudos se têm debruçado sobre a associação entre o risco de cancro da mama e os factores reprodutivos, designadamente a nuliparidade, a idade avançada aquando da primeira gravidez de termo, a menarca precoce e a menopausa tardia. A modulação endócrina sobre a glândula mamária assume um determinismo máximo durante a puberdade, a gravidez e a lactação, regendo as alterações celulares que ocorrem nestes períodos. Paralelamente, as vias hormonais desempenham um papel crucial na ocorrência e desenvolvimento neoplásicos, pela acção sobre a proliferação celular e a reparação do DNA (Hulka *et al.*, 2001).

A hipótese de que a lactação reduza o risco de cancro da mama tem sido avaliada através de investigações epidemiológicas realizadas em muitos países, mas os achados publicados permanecem inconsistentes. Não obstante a sua plausibilidade biológica, esta associação não foi esclarecida, em revisões prévias, de uma forma definitiva. Tendo incluído 36 estudos apresentados de 1966 a 1998, Lipworth *et al.* (2000) não encontraram evidência

conclusiva acerca da protecção conferida por qualquer história de amamentação, nem consistência na relação inversa entre a sua duração e o risco de desenvolver cancro da mama. O interesse em clarificar esta eventual relação estende-se ao facto de que a lactação representa um comportamento modificável cujo impacto, verificando-se, poderia contribuir para um decréscimo na incidência da doença. Assim, a sua validação mediante estudos populacionais poderia assumir consequências directas sobre possíveis estratégias de prevenção a implementar.

Noutra acepção, entre as mulheres diagnosticadas com cancro da mama, 10% das residentes nos países desenvolvidos e 25% daquelas no mundo em desenvolvimento têm menos de 40 anos (Howe *et al.*, 2006). Comparativamente, estas doentes jovens apresentam menor sobrevivência global e um risco duplo de recorrência. Contudo, traduzindo os efeitos favoráveis das campanhas de rastreio populacional, do diagnóstico precoce e da instituição de terapêuticas mais eficazes, a mortalidade por cancro da mama tem diminuído em todos os estratos etários e conduzido a um maior número de sobreviventes em idade reprodutiva (Levi *et al.*, 2007). Adicionalmente, a tendência para atrasar a gravidez para fases posteriores da vida tem tornado a questão de uma gravidez e lactação subsequentes ao diagnóstico de cancro da mama mais frequente e oportuna. Em relação à segurança da lactação, a informação disponível na literatura é escassa e, todavia, merecedora de consideração.

Sequencialmente, serão abordadas as adaptações lactacionais da glândula mamária e as repercussões da amamentação sobre a mãe e o recém-nascido; sintetizar-se-ão as hipóteses biológicas subjacentes à eventual relação entre a lactação e o cancro da mama e apresentar-se-ão os estudos epidemiológicos que visaram estabelecer a associação, particularizando grupos de doença e doentes. Finalmente, abordar-se-á a temática da lactação entre sobreviventes de cancro da mama, com destaque para a exequibilidade e a segurança da sua prática.

MÉTODOS

Para sintetizar o conhecimento actual sobre as matérias, procedeu-se à selecção sistemática das publicações entre Janeiro de 1999 e Dezembro de 2010, identificadas por pesquisa na *Pubmed* e na *Medline*, através dos termos “*breastfeeding*” ou “*lactation*” e “*breast cancer*”. Não foi feita qualquer restrição quanto ao país de origem, considerando-se os artigos escritos em língua inglesa, francesa, portuguesa ou espanhola.

Na revisão dos estudos epidemiológicos, incluíram-se apenas estudos originais, avaliando a associação entre lactação e cancro da mama invasivo, conduzidos em humanos, com amostras iguais ou superiores a 50 participantes. As populações de mulheres de alto risco ou com diagnóstico de cancro da mama durante a amamentação constituíram critérios de exclusão. Foram eleitos 41 estudos (38 caso-controle e 3 de coorte), analisados quanto ao período e local em que decorreram, tamanho da amostra e idade das participantes. Individualmente, foram revistas a associação entre antecedentes de lactação (sim *versus* não) e risco de cancro da mama (OR, com intervalo de confiança a 95%, IC 95%), e a relação entre a duração da amamentação e o risco de cancro da mama, entre outros aspectos específicos.

I. FISILOGIA DA LACTAÇÃO

1. Alterações da glândula mamária: o ciclo proliferação-lactação-involução

Durante cada gravidez, mediante regulação hormonal, a glândula mamária é sede de numerosas modificações de carácter estrutural e funcional que, como fim último, a preparam para a lactação. A partir do segundo mês do primeiro trimestre, sob influência da prolactina, progesterona, IGF-1 e, predominantemente, de estrogénios, ocorre expansão e diferenciação das unidades ducto-alveolares terminais, com proliferação e algum grau de ramificação ductal, e crescimento alveolar discreto; involução concomitante do estroma fibroadiposo; e aumento da vascularização glandular, frequentemente acompanhado por infiltração mononuclear. Os segundo e terceiro trimestres caracterizam-se por crescimento alveolar significativo, registando-se um acréscimo na proliferação epitelial e uma redução estromal relativa. Com esta diferenciação secretora da glândula, verifica-se um grande aumento no tamanho celular, com alterações citoplasmáticas pronunciadas, sobretudo a nível da unidade lobular. Sob acção endócrina não completamente esclarecida, incluindo como candidatos a progesterona, a prolactina, a hormona lactogénica e a hormona do crescimento, de origem placentar, ocorre elevação do mRNA de várias proteínas do leite e de enzimas responsáveis pela sua secreção (lactogénese I). A quiescência glandular é mantida pelos elevados níveis de progesterona, que actua como o principal antagonista da síntese e do efeito da prolactina e, por conseguinte, inibidor da produção láctea. Após o parto, secundários à rápida remoção desta hormona da circulação, os elevados níveis de prolactina determinam a activação da secreção láctea, que aumenta de 50 mL/dia ao nascimento para 500 mL/dia ao fim dos primeiros dois ou três dias. Em conjugação com hormonas metabólicas como a insulina, os corticoesteróides e as hormonas tiroideias e do crescimento, induzem a secreção de nutrientes

básicos (lactogénese II). Com o aumento da produção, a secreção mamária muda do colostro, um fluido claro e rico em IgA secretora e lactoferrina, para o leite maduro, que contém lactose, lípidos e proteínas. O citoplasma das células lobulares torna-se vacuolizado e a secreção acumula-se progressivamente nas glândulas distendidas; os núcleos são hipercromáticos e, muitas vezes, contêm pequenos nucléolos; as células mioepiteliais, na camada basal, aparecem achatadas e atenuadas. A ejeção do leite é provocada pela ocitocina, libertada sob o estímulo da sucção mamilar, e modulada por interações neuro-endócrinas complexas. A manutenção da lactação (lactogénese III) é da responsabilidade conjunta da prolactina, determinando a produção contínua de leite, por acção sobre as células epiteliais luminais, e da ocitocina, causando a secreção intermitente, pelo efeito contráctil sobre as células mioepiteliais. Se a mama não é esvaziada regularmente, a acumulação alveolar do leite parece sub-regular os receptores de prolactina no epitélio mamário. De qualquer modo, a redução fisiológica dos níveis hormonais é responsável pela diminuição natural da produção de leite.

Após a cessação da lactação, a glândula regressa ao estado quiescente através de um processo involutivo. Esta alteração funcional inclui a reabsorção do leite residual e a perda do epitélio por morte programada. As estruturas remanescentes da glândula pós-lactacional retomam progressivamente o seu correspondente pré-gravídico, muito embora se mantenham algumas características tradutoras de maior diferenciação, como o número de estruturas alveolares e o grau de ramificação lateral dos ductos. Ocorrendo de forma regulada, a involução pós-lactacional engloba um estágio inicial, reversível, de apoptose generalizada, seguido de uma fase irreversível de remodelação glandular parcial. O primeiro, independente de proteinases, é desencadeado pela interrupção da sucção mamilar, após a qual a produção continuada de leite causa a respectiva estase, com distensão dos lumina alveolares e o desprendimento das células epiteliais secretoras para o seu interior. Ao fim de 24 horas, a

expressão de características apoptóticas é evidente: exteriorização de fosfatidilserina, condensação nuclear e activação de caspases, ainda que não seja claro se a apoptose destas células é uma causa ou uma consequência do seu desprendimento da membrana basal (Baxter *et al.*, 2007). As células remanescentes, no espaço alveolar, tornam-se, transitoriamente, fagócitos amadores, reabsorvendo o leite residual, os glóbulos de gordura secretados e as células apoptóticas luminais. No seu interior, os eferossomas fundem-se com os lisossomas, resultando numa degradação eficiente do material englobado. No entanto, foi detectado o aumento da expressão de numerosos genes relacionados com a resposta imune, incluindo perfis de fase aguda e da imunidade celular inata e adquirida. Desde as primeiras 12 horas, identificam-se genes dos mediadores inflamatórios interleucina-1 α , -1 β e -13, associadas à activação de macrófagos e células T e B, que aumentam cerca de 20 vezes pelo quarto dia. Também se verifica o acréscimo da expressão génica de factores quimiotácticos para neutrófilos e, posteriormente, para monócitos e macrófagos, como CCL6, CCL7, CCL8 e CXCL14, e leucócitos CD45+, com o consequente recrutamento a partir das 24 horas. O segundo estágio, irreversível, correspondendo a alterações que já não permitem retomar a lactação se o estímulo da sucção for renovado, começa cerca de 48 horas mais tarde, estando a sua progressão na dependência da redução gradual prévia das hormonas circulantes. Caracteriza-se por evidência histológica de colapso glandular, rediferenciação dos adipócitos e remodelação do epitélio ductal, com ruptura da membrana basal. Pelo décimo dia, a glândula é amplamente deficitária em estruturas alveolares e dominada por um epitélio ductal envolto num estroma rico em adipócitos. Esta fase coexiste com a expressão substancial das metaloproteinases da matriz gelatinase A, estromelina 1 e a serina-protease activador do plasminogénio, e a detecção de caspase 3 na parede celular acinar (Green *et al.*, 2005). Recentemente, estudos de expressão génica vêm sugerir que a involução é um processo mais complexo do que o modelo de dois estádios, envolvendo padrões de múltiplas etapas.

2. Efeitos gerais sobre a lactante e o recém-nascido

As vantagens imediatas e a longo prazo da amamentação para ambos, mãe e filho, são amplamente reconhecidas. De facto, desde a década de 1980, a confirmação dos benefícios do aleitamento materno exclusivo sobre a morbi-mortalidade infantil tem fornecido bases para a reformulação de políticas internacionais, particularmente da Organização Mundial da Saúde (OMS) e do Fundo das Nações Unidas para a Infância (UNICEF). Essas directrizes recomendam que as crianças sejam amamentadas de forma exclusiva até aos seis meses e que, a partir dessa altura, a alimentação complementar seja gradualmente introduzida. Como o aporte diário de 500 ml de leite materno ainda será capaz de fornecer cerca de 75% das necessidades energéticas, 50% das proteicas e 95% das de vitamina A, além de proporcionar protecção imunológica, preconiza-se a amamentação até pelo menos aos dois anos de idade (Organização Mundial da Saúde, 2001).

A consistência e a magnitude da comparação entre o aleitamento artificial e o materno exclusivo apontam a promoção do último como a intervenção isolada em saúde pública com o maior potencial para a redução da mortalidade global na infância. A favor da sua instituição precoce, dados relativos a 11316 crianças sugerem que possa conduzir a uma diminuição na mortalidade neonatal de 16,3% se iniciado no primeiro dia de vida, a 22,3% se ocorrer desde a primeira hora (Edmond *et al.*, 2006). Através da actividade específica de anticorpos e da acção inespecífica de proteínas, glicoproteínas e lípidos, a lactação confere protecção anti-microbiana, com consequências directas na redução prolongada do risco de infecções agudas como gastroenterite, septicémia, encefalite, pneumonia, otite média e infecções do tracto urinário. Crianças exclusivamente amamentadas apresentaram uma microflora intestinal com maior quantidade de bifidobactérias e menor proporção de *Clostridium difficile*, *Escherichia coli* e *Bacteroides fragilis* (Pender *et al.*, 2006). Exibiram uma redução de 14 vezes no risco de morrer por diarreia e de 17 vezes na probabilidade de serem internadas por pneumonia, no

primeiro ano de vida (Huffman *et al.*, 1990). O efeito sobre a diminuição da incidência de infecções urinárias persistiu até aos 2 anos, mesmo com a descontinuação do aleitamento materno (Marild *et al.*, 2004). Registaram-se taxas inferiores de doença inflamatória intestinal, além de uma probabilidade 1,2 a 1,4 vezes menor de diabetes tipo 1, entre os amamentados por mais de 3 meses, e um risco 2,4 vezes inferior de enterocolite necrotizante, entre os nascidos antes do termo. Perante a existência de uma história familiar, crianças amamentadas durante menos de três meses demonstraram riscos 1,9 e 1,7 vezes superiores de desenvolver asma e dermatite atópica, respectivamente. O leite materno contém uma variedade de compostos biologicamente activos como hormonas, citocinas e enzimas relevantes, não apenas para a maturação do sistema imunitário, como também para o desenvolvimento neurológico e cognitivo, conforme demonstrado numa meta-análise de 20 estudos (Anderson *et al.*, 1999).

Não se consignando ao período da lactação, os benefícios tardios incluem médias mais baixas de tensão arterial e colesterol total, com efeitos sobre as taxas de doença cardiovascular na vida adulta. Os recém-nascidos sob aleitamento artificial mostraram uma tendência 1,2 vezes maior de apresentar obesidade infantil e 1,6 vezes superior de desenvolver diabetes tipo 2 (Dewey *et al.*, 2003). A presença de leptina no leite humano, uma hormona anorexiant e catabólica, as diferenças nas respostas endócrinas pancreáticas e intestinais entre recém-nascidos alimentados com leite materno e artificial e o maior consumo de proteínas por parte dos últimos seriam mecanismos responsáveis por um risco aumentado de obesidade. Foi, também, sugerido que a experiência nutricional precoce, actuando durante um período crítico e específico do desenvolvimento, acarrete uma susceptibilidade duradoura a determinadas doenças, tendo o fenómeno sido referido como *imprinting* metabólico (Waterland *et al.*, 1999). Vários estudos apontaram também uma redução entre 30 e 70% na incidência de leucemias linfoblástica e mieloblástica agudas e de linfomas Hodgkin e não-Hodgkin (Parker

et al., 2001). Ainda, a hipotética relação entre ter sido amamentada na infância e o risco subsequente de uma mulher desenvolver cancro da mama tem sido avaliada. Em dois estudos caso-controle sugerindo um efeito protector, um deles estimou uma redução do risco de cancro da mama de 26% e o outro evidenciou significado estatístico exclusivo entre mulheres com menos de 45 anos, à semelhança da meta-análise conduzida por Martin *et al.* (2005), que assinalou a presença de uma associação apenas nas pré-menopáusicas (Freudenheim *et al.*, 1994; Weiss *et al.*, 1997). No entanto, um estudo prospectivo e uma análise retrospectiva negaram qualquer relação entre as variáveis (Michels *et al.*, 2001; Wise *et al.*, 2009).

Noutra acepção, a lactação oferece uma oportunidade de ligação afectiva entre mãe e filho, com fortalecimento do vínculo entre ambos e repercussão sobre a satisfação emocional da maioria das mulheres.

Por seu turno, as implicações do aleitamento materno para a saúde da mulher são integradas pela diminuição da hemorragia pós-parto por aumento na velocidade da involução uterina provocada pela maior liberação de ocitocina. Igualmente, a normalização dos perfis glicémicos das mulheres com diabetes gestacional encontra-se favorecida. Além disso, a amenorreia induzida actua como um contraceptivo natural, que conduz a um maior espaçamento intergestacional, e verifica-se um retorno mais precoce ao peso pré-gravídico (Kjos *et al.*, 1993).

As implicações tardias são representadas por uma diminuição no risco de artrite reumatóide e menor incidência de osteoporose e fracturas ósseas, sobretudo a nível coxo-femoral (Rea *et al.*, 2004). As mulheres que amamentaram possuem também menor tendência para hiperlipidémia, diabetes tipo 2 e doença cardiovascular. A lactação prolongada tem sido ainda apontada como factor protector independente para carcinoma do ovário, com uma redução do risco de 6% por cada 6 meses de lactação (Jordan *et al.*, 2010).

II. Efeito da lactação sobre o risco de cancro da mama

1. Hipóteses etiopatogénicas

Os mecanismos biológicos subjacentes ao impacto que a lactação possa ter sobre o risco de cancro da mama permanecem desconhecidos, ainda que várias teorias etiopatogénicas tenham sido avançadas.

Genericamente, consideram-se a diferenciação celular completa da glândula, o atraso e a atenuação da involução mamária pós-lactacional, a redução do número de ciclos ovulatórios e a eliminação de carcinogénios no leite, como os factores de protecção mais prováveis. Pelo contrário, tem sido imputada uma acção nefasta à elevação da prolactina sérica associada.

1.1. Diferenciação celular da glândula mamária

Fisiologicamente, a lactação promove a diferenciação terminal das células epiteliais mamárias, especulando-se que as alterações estruturais que acompanham o estado secretor lhes confirmam menor susceptibilidade a estímulos carcinogénicos.

Referindo-se à relação entre o desenvolvimento da glândula mamária e o risco de cancro, Russo *et al.* (2001) mostraram que a iniciação tumoral necessita da acção de um carcinogénio sobre um epitélio indiferenciado e altamente proliferativo. Por conseguinte, a lactação, ao promover a diferenciação celular mamária previamente à exposição carcinogénica, inibiria a etapa da iniciação, protegendo da transformação maligna. Esta hipótese foi corroborada pela observação de que a ocorrência de uma primeira lactação antes dos 20 anos se associa a uma protecção superior àquela imputável ao efeito isolado da idade materna aquando do primeiro parto (Shema *et al.*, 2007).

1.2. Atraso e atenuação da involução mamária pós-lactacional

A involução pós-lactacional é um processo síncrono altamente controlado, e não obstante rápido e extenso, pelo que não isento de risco, podendo ser análogo de condições patológicas como a cicatrização de feridas e o desenvolvimento tumoral, com que partilha a expressão de vários factores de crescimento e citocinas (Schedin *et al.*, 2007).

Estudos dos padrões transcricionais mostraram evidência da activação de muitos processos inflamatórios, incluindo respostas imunes inatas e adquiridas, enquanto os perfis de expressão de proteinases na glândula em remodelação foram semelhantes àqueles dos carcinomas mamários em desenvolvimento (Stein *et al.*, 2004; Almholt *et al.*, 2007). A investigação em modelos animais identificou, ainda, muitos dos mediadores específicos da apoptose associada à involução e revelou que a sua modulação selectiva afecta a propensão para a carcinogénese (Watson, 2006). Postula-se que as células epiteliais mamárias diferenciadas que sobrevivem à involução sejam passíveis de transformação, porquanto resistentes à apoptose e responsivas à estimulação hormonal. Assim, este período de regressão morfo-funcional tem sido reconhecido *per se* como uma janela de susceptibilidade ao cancro. Também, a activação de características de um microambiente tumoral pode favorecer a progressão de células pré-malignas presentes na glândula mamária (Schedin, 2006). Esta possibilidade tem sido apoiada pelo isolamento da matriz extracelular de glândulas mamárias pós-lactacionais, com identificação de fragmentos tumorigénicos passíveis de facilitar o crescimento de células mamárias neoplásicas em cultura, bem como promover um acréscimo no número de metástases (McDaniel *et al.*, 2006). Por outro lado, verificou-se que a modulação de mais de 50 genes diferentes, específicos da mama, permitiu atrasar ou acelerar a involução pós-lactacional em modelos animais (Schedin, 2006). Mais do que isso, observou-se uma correlação entre o seu atraso e o aumento da formação de fenótipos tumorais, sugerindo a existência de um microambiente promotor tumoral dentro da glândula

pós-lactacional. No entanto, em muitos modelos genéticos com involução pós-lactacional alterada, não foi verificado um fenótipo tumoral, ficando por estabelecer as características individuais que o favorecem. Além disso, a expectativa de que a involução prematura pudesse associar-se a uma redução na tumorigénese não foi confirmada.

Decorre do exposto que o prolongamento do intervalo de tempo entre dois eventos promotores de tumores, a gravidez e a involução mamária, pelo aumento do período da lactação, possa diminuir as hipóteses de que ambos actuem sinergicamente para favorecer a progressão de células previamente iniciadas. Também se afigura, no caso de lactação duradoura, a hipótese de que a sua redução gradual invoque um processo involutivo mais atenuado do que a respectiva cessação abrupta determinaria. Como tal, a lactação poderia determinar uma redução temporária do risco e uma diminuição da probabilidade global de desenvolver cancro da mama.

1.3. Redução do número de ciclos ovulatórios

Durante a lactação, regista-se uma redução da secreção hipotalâmica pulsátil de GnRH e, apesar das concentrações plasmáticas de FSH serem suficientes para induzir a foliculogénese, a esteroidogénese é diminuta, face à diminuição do pulso de LH (McNeilly, 2001). Prolongando a supressão da ovulação, de forma variável e relacionada com a frequência e a duração das mamadas, a lactação diminui adicionalmente a exposição total de uma mulher às hormonas cíclicas, tendo sido demonstrada a existência de uma relação linear altamente significativa entre o número cumulativo de ciclos menstruais e o risco de cancro da mama. Num estudo prospectivo, uma duração total da lactação superior a 3 meses diminuiu o risco relativo da doença em 16% (0,71-0,99; IC 95%) (Clavel-Chapelon, 2002). Entre as portadoras de mutações BRCA1, a lactação prolongada conferiu um benefício ainda maior. Dada a propensão para tumores negativos para receptores hormonais neste grupo, estes dados

sugerem que outro mecanismo mediado pelo eixo ovárico, que não a estimulação de células tumorais, responda pela protecção conferida pela lactação. O efeito provocado pela ooforectomia profiláctica, que resulta num decréscimo de 56–60% no risco de desenvolvimento de cancro da mama, suporta esta possibilidade (Rebbeck *et al.*, 2009).

1.4. Eliminação de carcinogénios no leite

O leite, função do seu elevado teor em gordura, representa uma via importante de excreção de carcinogénios lipofílicos. Revestem-se de particular relevo os xenoestrogénios, tendo sido demonstrada a carcinogenicidade decorrente da sua fixação a nível da glândula mamária e, sobretudo, os organoclorados, cujas concentrações são inferiores em mulheres com antecedentes de lactação (Moysich *et al.*, 1998). Ao eliminar estas substâncias acumuladas no interior dos adipócitos, o leite poderá participar na diminuição do risco de cancro da mama. Esta hipótese aparece reforçada pelo clássico estudo de Ing *et al.* (1977), envolvendo mulheres do Sudeste Asiático que, por motivos culturais, apenas amamentaram a partir da mama direita, e exibiram um risco quádruplo de desenvolvimento subsequente de cancro na mama esquerda.

1.5. Elevação da prolactina sérica

Secretada de forma não exclusiva pela adeno-hipófise, dada a origem possível noutros tecidos de que é exemplo a própria mama, a prolactina encontra-se envolvida no desenvolvimento mamário, com um papel importante na diferenciação epitelial durante diferentes estádios da vida reprodutiva feminina, e no processo da lactação (Hietala *et al.*, 2008). As concentrações plasmáticas basais de prolactina (média de 9–10 ng/ml) aumentam fisiologicamente na gravidez (15–25 vezes) e durante a lactação (até 30 vezes). Os seus níveis

pós-lactacionais pareceram ser determinados pela duração da amamentação do primeiro filho, sem a influência de períodos adicionais de lactação e sem associação ao estado de portador de mutações de BRCA (Hietala *et al.*, 2008).

A hipotética influência da prolactina na iniciação e na promoção do cancro da mama tem sido extensivamente pesquisada. Pretendendo avaliar os efeitos da hiperprolactinémia, foi conduzido um estudo coorte que envolveu 67 doentes com prolactinomas. Apesar de não se ter registado aumento na incidência de cancro da mama, o hipogonadismo frequentemente associado poderá ter mascarado os resultados. A vasta maioria dos estudos epidemiológicos tem comparado mulheres normoprolactinémicas com níveis hormonais elevados *vs* reduzidos. Podem ser classificados em três grupos: retrospectivos do tipo caso-controlo (tendo apresentado conclusões inconsistentes), prospectivos do tipo caso-controlo com amostra de tamanho reduzido (que atribuíram um risco moderado às concentrações de prolactina no limite superior da normalidade) e dimensão ampla. Entre os últimos, dois estudos reuniram cerca de 80% dos casos publicados, tendo sido determinado um acréscimo de 40% no risco de cancro da mama entre as mulheres no último *vs* no primeiro quartil das concentrações de prolactina na pré-menopausa., e de 30% no que se referiu às pós-menopáusicas. Verificou-se diferença significativa em relação ao estado dos receptores de estrogénio nos tumores de portadoras de níveis elevados de prolactina, com um risco relativo de 1,6 se positivos e 0,9 se negativos. Pelo contrário, o risco de carcinoma invasivo *vs in situ* e do tipo ductal *vs* lobular não diferiu (Tworoger e Hankinson, 2008).

Os mecanismos subjacentes à eventual acção deletéria permanecem por identificar. Além dos efeitos proliferativos, tem sido proposto um papel da hormona na iniciação tumoral através da via de sinalização STAT5, que todavia é responsável por manter a diferenciação celular e suprimir as características invasivas. O favorecimento da motilidade celular e da

resistência à quimioterapia tem sido implicado no contributo para a metastização. Finalmente, a associação positiva entre os níveis de prolactina circulante e a tumorigénese não exclui a existência de outros mecanismos como a actuação da prolactina produzida localmente, através de um sistema autócrino-parácrino.

2. Revisão de estudos epidemiológicos

Os estudos seleccionados de acordo com a metodologia descrita, cuja revisão permitiu a análise da prevalência do aleitamento materno e das relações da existência de uma história de lactação e da sua duração cumulativa com o risco de cancro da mama, sintetizam-se em seguida.

Autor, Ano	País, Data	Amostra	Idade	OR (IC 95%)
Awatef (2010)	Tunísia, 2006-2009	800	25-75	0,65 (0,36-1,18): 73-118M; 0,42 (0,20-0,84): $\geq 109M$ vs NTA
Becher (2003)	Alemanha, 1992-1995	2339	> 18	0,93 (0,74-1,15)
Chang-Claude (2000)	Alemanha, 1992-1995	2087	20-52	0,9 (0,8-1,2): <13 e >24M vs NTA
Coogan (1999)	África do Sul, 1994-1997	1917	> 18	0,9 (0,7-1,3): <1, 1, 2, 3-4, 5-6 e >7M vs NTA
De Silva (2010)	Sri Lanka, 2007	303	30-64	0,40 (0,22-0,73): $\geq 24M$
Faheem (2007)	Paquistão, 2005	300	> 18	0,15 (0,08-0,27)
Fatima (2010)	Paquistão, 2006-2009	1039	24-54	2,47 (1,69-3,61): $\geq 2M$
Furberg (1999)	EUA, 1993-1996	1494	20-74	0,70 (0,50-0,80): 1-3 e 4-12M vs NTA; <13M NS
Gajalakshmi (2009)	Índia, 2002-2005	3739	ND	1,60 (0,74-3,45): pm; 3,29 (0,69-15,6): PM
Gao (2000)	China, 1996-1998	3015	25-64	0,9 (0,7-1,1): <12, 12-23 e >24M vs NTA
Ghiasvand (2010)	Irão	1042	pm	0,61 (0,44-0,84): $\geq 37M$
Hadjisavvas (2010)	Chipre, 2004-2006	2286	40-70	0,74 (0,59-0,92)
Hejar (2004)	Malásia, 2001	174	21-55	0,23 (0,10-0,52)
Huang (2000)	EUA, 1993-1996	1652	20-74	0,77 (0,63-0,95): < 12M vs NTA, $\geq 12M$ NS
Huo (2008)	Nigéria, 1998-2006	1388	≥ 18	0,83 (0,54-1,30): >24M
Jordan (2010)	Tanzânia	345	26-85	0,99 (0,98-1,00)
Kamarudin (2006)	Malásia, 2004	363	> 18	0,70 (0,40-1,22)
Kim (2007)	Coreia, 1997-2007	1506	ND	1,27 (0,91-1,78): 12-24 e 25-45M vs 1-11M, >46M NS
Kishk (1999)	Egipto, ND	258	> 18	0,58 (0,18-1,80)
Kuru (2002)	Turquia, 1998-1999	1114	18-80	0,33 (0,13-0,80): > 2A vs NTA, $\leq 2A$ NS
Lee (2004)	Coreia do Sul, 1995-1998	550	> 18	0,88 (0,52-1,48): > 25M vs NTA, $\leq 25M$ NS

Autor, Ano	País, Data	Amostra	Idade	OR (IC 95%)
Lord (2008)	EUA, 1994-1998	2912	55-64	0,87 (0,74-1,02)
Lumachi (2002)	Itália, ND	1184	26-89	0,35 (0,26-0,49)
Ma (2010)	EUA, 1995-2007	52464	PM	0,94 (0,84-1,05): > 6M
Magnusson (1999)	Suécia, 1993-1995	6279	50-74	2,2 (1,94-2,5)
Marcus (1999)	EUA, 1993-1996	1314	20-74	0,78 (0,62-0,98)
Newcomb (1999)	EUA, 1992-1995	7423	50-79	0,87 (0,78-0,96): 3-6 e > 24M
Okobia (2005)	Nigéria, 1999	102	> 18	0,58 (0,23-1,48): 60M
Olaya-Contreras (1999)	Colômbia, 1995-1996	342	26-75	0,22 (0,03-1,13): > 24M
Oran (2004)	Turquia, 1993-2000	1244	> 18	0,72 (0,41-1,26): > 48M vs NTA
Ortiz Mendoza (2007)	México, 2001-2003	198	> 18	0,53 (0,07-2,84): > 12M e < 50 anos
Purwanto (2000)	Indonésia, 1995-1997	422	20-70	0,57 (0,33-0,99): > 4M
Shema (2007)	Israel, 1999-2005	792	ND	0,39 (0,26-0,59): 1-12 e > 12M vs NTA
Soliman (2003)	Egipto, ND	122	18-50	ND; variável contínua NS vs NTA
Stuebe (2009)	EUA, 1997-2005	60075	25-42	0,75 (0,56-1,00)
Tessaró (2003)	Brasil, 1995-1998	1270	20-60	0,9 (0,8-1,2)
Tryggvadottir (2001)	Islândia, 1979-1995	10422	26-90	1-6,7-12,13-24,> 25M NS vs NTA
Ulusoy (2009)	Turquia, 2002-2008	1290	40-75	0,28 (0,17-0,46): 5-26 e 53-104S vs 0-4S
Ursin (2004)	EUA, 1994-1998	9199	35-64	1,008 (1,003-1,012)
Zheng (2000)	China, 1997-1998	808	< 18	0,70 (0,60-0,82): pm; 0,90 (0,79-1,03): PM
Zheng (2001)	EUA, 1994-1997	1217	30-80	1,52 (0,82-2,84); pm: 73-108M, PM: > 109M

NTA: nunca ter amamentado	ND: não disponível	NS: não significativo
PM: pós-menopáusicas	pm: pré-menopáusicas	M: meses ; S: semanas

2.1. Prevalência de antecedentes de lactação

Trinta e dois estudos reportaram dados relativos à prevalência da lactação (Coogan *et al.*, 1999; Furberg *et al.*, 1999; Kishk, 1999; Magnusson *et al.*, 1999; Marcus *et al.*, 1999; Newcomb *et al.*, 1999; Olaya-Contreras *et al.*, 1999; Chang-Claude *et al.*, 2000; Gao *et al.*, 2000; Huang *et al.*, 2000; Purwanto *et al.*, 2000; Zheng *et al.*, 2000; Zheng *et al.*, 2001; Kuru *et al.*, 2002; Lumachi *et al.*, 2002; Becher *et al.*, 2003; Tryggvadottir *et al.*, 2003; Hejar *et al.*, 2004; Lee *et al.*, 2004; Oran *et al.*, 2004; Ursin *et al.*, 2004; Kamarudin, 2006; Faheem *et al.*, 2007; Kim *et al.*, 2007; Ortiz Mendoza e Galván Martínez, 2007; Huo *et al.*, 2008; Gajalakshmi *et al.*, 2009; Stuebe *et al.*, 2009; Awatef *et al.*, 2010; Fatima *et al.*, 2010; Hadjisavvas *et al.*, 2010; Ma *et al.*, 2010). Os países desenvolvidos, de acordo com a classificação do *World Bank* (2007) – Alemanha, Coreia do Sul, Estados Unidos da América, Islândia, Israel, Itália, Suécia -, mostraram uma taxa de prevalência de qualquer história de lactação inferior aos restantes, com uma média de 64,1% vs 82,5% das participantes.

Apesar de não ter sido calculada a relação entre estas taxas de prevalência e as taxas de incidência de cancro da mama, omissas nos estudos, não pareceu existir uma correspondência entre os países com maiores índices de lactação e os que registaram menor risco de doença, de acordo com os OR apresentados.

2.2. História de lactação e risco de cancro da mama

Dos 32 estudos que avaliaram a relação entre a existência ou não de antecedentes de lactação e o risco de cancro da mama (Coogan *et al.*, 1999; Furberg *et al.*, 1999; Kishk, 1999;

Marcus *et al.*, 1999; Newcomb *et al.*, 1999; Olaya-Contreras *et al.*, 1999; Chang-Claude *et al.*, 2000; Gao *et al.*, 2000; Huang *et al.*, 2000; Purwanto *et al.*, 2000; Zheng *et al.*, 2000; Zheng *et al.*, 2001; Kuru *et al.*, 2002; Lumachi *et al.*, 2002; Becher *et al.*, 2003; Tessaro *et al.*, 2003; Tryggvadottir *et al.*, 2003; Hejar *et al.*, 2004; Lee *et al.*, 2004; Oran *et al.*, 2004; Ursin *et al.*, 2004; Kamarudin, 2006; Faheem *et al.*, 2007; Kim *et al.*, 2007; Ortiz Mendoza and Galván Martínez, 2007; Shema *et al.*, 2007; Lord *et al.*, 2008; Gajalakshmi *et al.*, 2009; Stuebe *et al.*, 2009; Fatima *et al.*, 2010; Hadjisavvas *et al.*, 2010; Jordan *et al.*, 2010), apenas 13 evidenciaram um efeito protector significativo (Furberg *et al.*, 1999; Newcomb *et al.*, 1999; Huang *et al.*, 2000; Purwanto *et al.*, 2000; Kuru *et al.*, 2002; Lumachi *et al.*, 2002; Tryggvadottir *et al.*, 2003; Hejar *et al.*, 2004; Ursin *et al.*, 2004; Faheem *et al.*, 2007; Shema *et al.*, 2007; Hadjisavvas *et al.*, 2010; Jordan *et al.*, 2010).

Observa-se que a análise estatística não ajustada à paridade resultaria na inclusão das mulheres múltiparas que nunca amamentaram e das nulíparas num mesmo subgrupo. Assim, o efeito protector da gravidez poderia condicionar uma sobre-estimativa do benefício imputado à variável analisada, entre as múltiparas que amamentaram. O cálculo separado de OR para múltiparas foi efectuado em 28 estudos (Coogan *et al.*, 1999; Furberg *et al.*, 1999; Kishk, 1999; Magnusson *et al.*, 1999; Marcus *et al.*, 1999; Newcomb *et al.*, 1999; Olaya-Contreras *et al.*, 1999; Chang-Claude *et al.*, 2000; Gao *et al.*, 2000; Purwanto *et al.*, 2000; Zheng *et al.*, 2001; Kuru *et al.*, 2002; Becher *et al.*, 2003; Tessaro *et al.*, 2003; Tryggvadottir *et al.*, 2003; Lee *et al.*, 2004; Oran *et al.*, 2004; Ursin *et al.*, 2004; Okobia *et al.*, 2005; Kamarudin, 2006; Faheem *et al.*, 2007; Kim *et al.*, 2007; Ortiz Mendoza e Galván Martínez, 2007; Huo *et al.*, 2008; Lord *et al.*, 2008; Gajalakshmi *et al.*, 2009; Stuebe *et al.*, 2009; Ma *et al.*, 2010), dos quais apenas 10 mostraram associação significativa (Furberg *et al.*, 1999; Marcus *et al.*, 1999; Newcomb *et al.*, 1999; Gao *et al.*, 2000; Purwanto *et al.*, 2000; Kuru *et al.*, 2002; Tryggvadottir *et al.*, 2003; Ursin *et al.*, 2004; Faheem *et al.*, 2007; Stuebe *et al.*, 2009).

A ausência de consistência encontrada entre os resultados foi corroborada por meta-análises e outras revisões prévias publicadas. De facto, a maioria dos estudos avaliados por Lipworth *et al.* (2000) não evidenciaram relação ou mostraram um efeito modesto da história de lactação sobre o risco de cancro (OR 0,54-1,00), limitado a uma minoria de mulheres. Os trabalhos de Kvale (1992), revendo dois estudos prospectivos, Sakai (2001), envolvendo 15 estudos entre 1989 e 2001, e Velie (2006) declinaram a hipótese de uma associação forte entre as duas variáveis. A meta-análise de Bernier *et al.* (2000), integrando 23 estudos realizados de 1980 a 1998, atribuiu à lactação um efeito protector ligeiro, mas significativo (OR 0,84; 0,78-0,91). As revisões de Althuis *et al.* (2004), sobre 40 estudos, e de Bernstein (2002), incluindo 10 estudos, deduziram conclusões semelhantes.

2.3. Duração da amamentação e risco de cancro da mama

Entre os 34 trabalhos que avaliaram a relação entre a duração da amamentação e o risco de cancro da mama (Coogan *et al.*, 1999; Furberg *et al.*, 1999; Magnusson *et al.*, 1999; Marcus *et al.*, 1999; Newcomb *et al.*, 1999; Olaya-Contreras *et al.*, 1999; Chang-Claude *et al.*, 2000; Gao *et al.*, 2000; Huang *et al.*, 2000; Zheng *et al.*, 2000; Zheng *et al.*, 2001; Kuru *et al.*, 2002; Becher *et al.*, 2003; Soliman *et al.*, 2003; Tessaro *et al.*, 2003; Tryggvadottir *et al.*, 2003; Lee *et al.*, 2004; Oran *et al.*, 2004; Ursin *et al.*, 2004; Okobia *et al.*, 2005; Kim *et al.*, 2007; Ortiz Mendoza e Galván Martínez, 2007; Shema *et al.*, 2007; Huo *et al.*, 2008; Gajalakshmi *et al.*, 2009; Stuebe *et al.*, 2009; Awatef *et al.*, 2010; De Silva *et al.*, 2010; Fatima *et al.*, 2010; Ghiasvand *et al.*, 2010; Hadjisavvas *et al.*, 2010; Jordan *et al.*, 2010; Ma *et al.*, 2010; Ulusoy *et al.*, 2010), 22 encontraram um efeito protector significativo com algum grau de duração cumulativa da amamentação (Furberg *et al.*, 1999; Marcus *et al.*, 1999;

Newcomb *et al.*, 1999; Chang-Claude *et al.*, 2000; Huang *et al.*, 2000; Zheng *et al.*, 2000; Kuru *et al.*, 2002; Becher *et al.*, 2003; Tryggvadottir *et al.*, 2003; Lee *et al.*, 2004; Oran *et al.*, 2004; Ursin *et al.*, 2004; Kim *et al.*, 2007; Huo *et al.*, 2008; Gajalakshmi *et al.*, 2009; Stuebe *et al.*, 2009; Awatef *et al.*, 2010; De Silva *et al.*, 2010; Ghiasvand *et al.*, 2010; Hadjisavvas *et al.*, 2010; Jordan *et al.*, 2010; Ma *et al.*, 2010), enquanto dois estudos reportaram o aumento do risco com o tempo de lactação (Fatima *et al.*, 2010; Ulusoy *et al.*, 2010).

Previamente, Lipworth *et al.* (2000) e Sakai (2001) haviam também indicado uma relação inversa entre a duração da lactação e a incidência da doença. A meta-análise de 47 estudos, envolvendo 30 países e 147.275 participantes, apresentada pelo *Collaborative Group on Hormonal Factors and Breastfeeding* (2002), referiu uma redução de 4,3% no risco relativo de cancro da mama por cada ano de lactação, que foi independente do efeito protector da multiparidade. De facto, as publicações que reconheceram uma associação entre a existência de antecedentes de amamentação e o risco de cancro da mama tenderam a focar-se na duração do aleitamento. Todavia, a comparação de resultados foi dificultada pela consideração de intervalos de tempo variáveis entre os trabalhos. Enquanto Gao *et al.* (2000) apresentaram as categorias inferior a 12, de 12 a 24 e superior a 24 meses, Awatef *et al.* (2010) consideraram os períodos menor que 73, de 73 a 108 e maior que 108 meses, e Ulusoy *et al.* (2010) definiram grupos de 0 a 4, de 5 a 26 e de 53 a 104 semanas. Interferindo com a interpretação dos dados, verificou-se ainda que um aumento na duração da lactação não se repercutiu necessariamente em benefício adicional. Por exemplo, Chang-Claude *et al.* (2000) relataram a protecção conferida por uma história de lactação durando entre 13 e 24 meses, mas não reconheceram diferença entre nunca ter amamentado ou tê-lo feito por menos de 13 ou mais de 24 meses. Huang *et al.* (2000), por outro lado, estabeleceram o efeito significativo de um período de amamentação inferior a 12 meses, enquanto concluíram que uma duração superior não conferia maior protecção que a ausência de qualquer história de lactação.

2.4. Outros factores

A influência de outros aspectos, além da duração cumulativa da lactação, tem sido matéria de análise.

Chang-Claude *et al.* (2000) mostraram uma associação mais forte do benefício com a duração da lactação por criança do que com o número total de crianças amamentadas. Zheng *et al.* (2000) e, mais tarde, Awatef *et al.* (2010) encontraram significância estatística ao comparar um período de lactação superior a 24 meses por criança com um intervalo de 1 a 6 meses (OR 0,46; 0,28-0,76). O *cut-off* de 1 ano foi considerado por De Silva *et al.* (2010), que igualmente verificaram um efeito protector com a lactação mais prolongada por criança (OR 0,52; 0,28-0,94). Os trabalhos de Furberg *et al.* (1999), Zheng *et al.* (2001) e Kim *et al.* (2007) refutaram a influência do número total de crianças amamentadas.

Chang-Claude *et al.* (2000) não reconheceram relevância quanto ao facto de o primeiro filho ter sido amamentado, enquanto Shema *et al.* (2007) apresentaram resultados *borderline* (OR 0,49; 0,2-1,0) e, comparando a lactação durante 11-12 meses vs 1-4 meses, evidenciaram um efeito protector (OR 0,39; 0,26-0,58). Também Romieu *et al.* (1996) e, mais tarde, Zheng *et al.* (2001) referiram como benéfica a amamentação do primeiro filho por um período superior a 13 meses (OR 0,47; 0,23-0,94).

À semelhança de Furberg *et al.* (1999) e Newcomb *et al.* (1999), que infirmaram uma relação entre a idade da mulher aquando da primeira ou da última lactação e o risco de cancro da mama, Zheng *et al.* (2001) e Awatef *et al.* (2010) não encontraram diferença entre as mulheres que tinham amamentado pela primeira vez antes dos 25 anos e aquelas que o haviam feito com mais de 30 anos de idade (OR 0,78; 0,38-2,32). Com o mesmo objectivo, Shema *et al.* (2007) compararam o subgrupo com menos de 20 anos com aquele entre 24 e 28

anos, indicando um efeito protector significativo sobre o primeiro. Kelsey *et al.* (1993) sugeriram, no contexto, que a redução da exposição às hormonas ováricas seja particularmente vantajosa durante as idades mais jovens, enquanto Enger *et al.* (1998) sublinharam o papel da diferenciação precoce das células-tronco do epitélio mamário, favorecendo a resistência à carcinogénese.

No que respeita à duração da protecção conferida, Newcomb *et al.* (1999) apontaram a persistência do efeito até 50 anos após a primeira lactação. Chang-Claude *et al.* (2000), no entanto, reconheceram significância ao antecedente recente de amamentação após gravidez de termo.

Os mesmos autores, tal como Becher *et al.* (2003), referiram que a associação entre a lactação e o risco de cancro da mama era modificada pela existência de uma história familiar da doença. Stuebe *et al.* (2009) verificaram ainda, entre múltiparas pré-menopáusicas com um familiar de primeiro grau com cancro da mama, que aquelas que amamentaram exibiam um risco inferior de cancro antes da menopausa (OR 0,41; 0,22-0,75).

Não foi estabelecida relação entre a supressão farmacológica da lactação e a incidência de cancro da mama (Furberg *et al.*, 1999; Newcomb *et al.*, 1999).

2.5. Status hormonal

Onze estudos avaliaram a eventual protecção representada pela lactação sobre o risco de cancro da mama segundo o *status* hormonal na data do diagnóstico (Coogan *et al.*, 1999; Marcus *et al.*, 1999; Gao *et al.*, 2000; Zheng *et al.*, 2000; Zheng *et al.*, 2001; Tessaro *et al.*, 2003; Ursin *et al.*, 2004; Shema *et al.*, 2007; Huo *et al.*, 2008; Gajalakshmi *et al.*, 2009; Awatef *et al.*, 2010).

Entre todos, 4 trabalhos negaram a existência de qualquer relação quer em mulheres pré- como pós-menopáusicas (Coogan *et al.*, 1999; Marcus *et al.*, 1999; Zheng *et al.*, 2001; Tessaro *et al.*, 2003). Por oposição, a existência de um efeito benéfico foi demonstrada para ambos os subgrupos em 4 estudos (Zheng *et al.*, 2000; Shema *et al.*, 2007; Huo *et al.*, 2008; Awatef *et al.*, 2010), 3 dos quais realçando uma associação mais forte entre as pré-menopáusicas (Shema *et al.*, 2007; Huo *et al.*, 2008; Awatef *et al.*, 2010). Duas análises evidenciaram significância estatística exclusivamente entre as pré-menopáusicas (Ursin *et al.*, 2004; Gajalakshmi *et al.*, 2009) e um trabalho registou o valor da associação apenas entre as mulheres na menopausa, sugerindo um benefício prolongado até à idade de maior ocorrência da doença (Gao *et al.*, 2000). Considerando, de forma isolada, mulheres pré-menopáusicas, Stuebe *et al.* (2009) verificaram a presença de um efeito protector, enquanto Ma *et al.* (2010) incluíram somente pós-menopáusicas, encontrando uma relação sem significado estatístico.

Em publicações anteriores, outros autores haviam reconhecido uma protecção restrita ou, pelo menos, mais evidente nas mulheres pré-menopáusicas (Lipworth *et al.*, 2000; Ursin *et al.*, 2004). Para o justificar, Lipworth *et al.* (2000) destacaram o benefício representado por uma menor duração de tempo desde a última lactação, já que acompanhada por menor exposição das células ao fluido estrogénico. Os níveis calculados de estrogénio no fluido mamário foram menores em mulheres amamentando do que naquelas que nunca amamentaram, tendo aumentado gradualmente durante um período de anos a partir da última lactação, até atingir os níveis das nulíparas. Adicionalmente, Shantakumar *et al.* (2007) testaram a influência específica da idade, entre as mulheres na menopausa, destacando os antecedentes e a duração cumulativa da lactação como factores redutores de risco de cancro da mama a partir dos 65 anos, sem verificar associação em menopáusicas abaixo desse limiar etário, à semelhança dos achados em pré-menopáusicas.

De seguida, pretende reunir-se informação científica para permitir particularizar considerações sobre certas populações de doentes e determinados tipos de tumores.

2.6. Receptores tumorais

Estudos do perfil molecular tumoral têm permitido identificar subtipos de cancro da mama, distinguidos com base na expressão de receptores de estrogénios (RE), receptores de progesterona (RP) e HER-2/*neu*. Esta classificação reveste-se de implicações terapêuticas e prognósticas, mas as diferenças etiopatogénicas entre os subtipos não se encontra elucidada, supondo-se a existência de relações variáveis com os factores reprodutivos. Com um impacto cursando, primariamente, com a exposição a hormonas sexuais endógenas, seria provável que estes se encontrassem mais associados ao risco de doença luminal, RE positivos, enquanto a doença não luminal, RE negativos, envolveria mecanismos não hormonais. A abordagem científica das associações entre a lactação e o risco de cancro da mama de acordo com o estado dos RE/RP/receptores de HER2/*neu* é limitada.

Huang *et al.* (2000) e Althuis *et al.* (2004) mostraram a ausência de relação entre a história de lactação e o estado dos RE/RP dos carcinomas mamários. Por oposição, confirmando o trabalho de Ursin *et al.* (2004), a meta-análise de 7 estudos conduzida por Ma *et al.* (2010) revelou que a lactação diminuía o risco relativo de tumores com RE/RP positivos (RR 0,95; 0,87-1,05) e negativos (RR 0,91; 0,83-1,00). Althuis *et al.* (2004) lideraram ainda uma revisão da literatura, reportando que ambas, paridade e idade jovem no primeiro parto, reduziam o risco de tumores RE/RP positivos, sem impacto na incidência de tumores com

RE/RP negativos. No trabalho de Lord *et al.* (2008), a multiparidade mostrou, inclusivamente, diminuir o risco de tumores RE/RP positivos apenas entre mulheres que amamentaram.

Tem sido sugerido, face aos resultados, que os mecanismos fisiopatológicos subjacentes à protecção conferida pela lactação sejam necessariamente distintos daqueles que medeiam os efeitos da paridade e da idade no primeiro parto, uma vez que apenas a lactação parece associar-se a uma diminuição do risco de tumores RE/RP negativos (Ursin *et al.*, 2004; Ma *et al.*, 2010).

A amplificação do proto-oncogene HER-2/*neu*, com sobre-expressão proteica, ocorre em cerca de 20% dos cancros da mama. No trabalho de Huang *et al.* (2000), a amamentação por um período igual ou superior a 12 meses relacionou-se inversamente com o risco de cancro da mama HER-2/*neu* positivo (OR 0,3; 0,1-0,7), por oposição à variante HER-2/*neu* negativo (OR 0,8; 0,5-1,2), ainda que a distinção se tenha atenuado para intervalos de tempo de lactação mais curtos, com OR de 0,5 (0,2–1,1) para pelo menos 9 meses, 0,7 (0,4 –1,3) para um mínimo de 6 meses e 0,8 (0,5–1,3) para qualquer história de lactação. O efeito foi mais pronunciado entre as mulheres na pós-menopausa, em comparação com pré- e perimenopáusicas. Treurniet *et al.* (1992) estudaram uma população de 1033 mulheres com idades compreendidas entre 20 e 54 anos. Estes autores determinaram que a lactação se associava com uma ligeira diminuição da probabilidade de cancro da mama HER-2/*neu* negativo e um risco 4,2 vezes superior de desenvolver o subtipo HER-2/*neu* positivo. Phipps *et al.* (2008) concluíram que um período de amamentação igual ou superior a 6 meses só apresenta efeito protector sobre os carcinomas luminais e triplo-negativos (OR 0,8; 0,6-1,0 e 0,5; 0,3-0,9, respectivamente), apoiados por um estudo do mesmo ano, em que a lactação por um mínimo de 4 meses foi associada a uma redução do risco de carcinoma basal (OR 0,7; 0,4-0,9) (Millikan *et al.*, 2008).

2.7. Portadoras de mutações BRCA 1 / 2

As mutações germinativas deletérias nos genes de susceptibilidade BRCA 1 e BRCA 2 conferem um risco de desenvolver cancro da mama aos 70 anos estimado em 65 e 45%, respectivamente. Estes genes supressores tumorais encontram-se envolvidos nos processos de reparação e recombinação do ADN, de controlo do ciclo celular e transcrição, e na actividade do receptor- α estrogénico (Venkitaraman, 2002; Razandi *et al.*, 2004). O aumento da expressão do gene BRCA 1 conduz à paragem do crescimento celular e apoptose, conforme observado em células proliferativas em fase de diferenciação, responsivas a hormonas, sobretudo durante a puberdade e a gestação. Sob o estímulo de elevados níveis de estrogénio, o controlo da proliferação pode estar comprometido nas células epiteliais mamárias heterozigóticas para as mutações em BRCA 1/2, tornando-as mais susceptíveis à acção de carcinogénios genotóxicos, desde a menarca à data do primeiro parto (Russo e Russo, 1999). Como tal, as associações entre os eventos reprodutivos, como gravidez ou lactação, e o risco de cancro da mama podem diferir da população geral para as portadoras destas mutações.

Os estudos que as pretendiam esclarecer produziram resultados inconsistentes. De facto, Tryggvadottir *et al.* (2003) reportaram um efeito protector da lactação entre as portadoras da mutação BRCA 2, enquanto Jernstrom *et al.* (2004) apenas o verificaram em mulheres com a mutação BRCA 1, calculando uma redução do risco de 45% por ano, *vs* 4% na população geral. Andrieu *et al.* (2006), no *International BRCA 1/2 Carrier Cohort Study* e, dois anos mais tarde, o trabalho de Lee *et al.* (2008) negaram um efeito protector dos antecedentes de lactação em qualquer dos subgrupos de alto risco, mesmo considerando a sua duração. Estes autores, encontrando uma relação inversa entre o número de gravidezes de termo e o risco de cancro entre as portadoras de mutação, sugeriram que os mecanismos,

endócrinos ou não, que medeiam o efeito protector da lactação sejam diferentes daqueles da gravidez, e estejam bloqueados nas mulheres com mutações nos genes BRCA 1/2. Uma década antes, havia sido notado que as portadoras da mutação BRCA 1 possuíam maior tendência para interromper a lactação por produção de leite insuficiente (75% vs 36% na população geral), uma condição posteriormente correlacionada com níveis plasmáticos aumentados de prolactina (Jernström *et al.*, 1998; Hietala *et al.*, 2008).

2.8. Interações genes-ambiente

As investigações de associação genómica global e a análise específica de polimorfismos genéticos de baixa penetrância têm identificado vários *loci* de susceptibilidade para o cancro da mama. No entanto, existe informação escassa sobre a modificação dos respectivos riscos relativos pelos factores reprodutivos, comportamentais e antropométricos de influência conhecida.

Em particular, a associação proposta entre a duração da lactação e os genótipos rs2981582 e rs3803662 mostrou pouca evidência, na avaliação prospectiva do *Million Women Study*, sugerindo que os *loci* investigados não afectem o risco através de mecanismos em que interfira este factor reprodutivo (Travis *et al.*, 2010).

2.9. Carcinomas *in situ*

Meeske *et al.* (2004) apresentaram um estudo caso-controlo envolvendo 1181 mulheres, com o objectivo de avaliar o impacto dos factores reprodutivos sobre o

desenvolvimento subsequente de carcinomas *in situ* da mama. Os autores verificaram um ligeiro aumento do risco com o número de crianças amamentadas e com a duração da lactação, uma vez que um período de aleitamento materno superior a 24 meses foi associado a um OR de 2,00 (1,11–3,60).

2.10. Risco de cancro da mama contralateral

O risco de um segundo cancro primário da mama, entre as doentes com diagnóstico prévio, é superior à probabilidade da população feminina geral desenvolver um primeiro cancro da mama (Chen *et al.*, 2001). Face ao aumento do número de sobreviventes, decorrente de taxas crescentes na incidência da doença com diminuição da mortalidade, a necessidade de identificar factores de risco para cancro da mama contralateral emerge entre as estratégias para a sua detecção precoce. Entre os propostos, os antecedentes de lactação não mostraram representar um predictor importante do risco (RR 0,82; 0,63-1,07), após consideração do efeito da paridade, nem a sua duração cumulativa ou o número total de crianças amamentadas exibiram relações com relevância estatística (Largent *et al.*, 2007).

2.11. Carcinoma inflamatório

O carcinoma inflamatório da mama é uma entidade clínico-patológica com progressão rápida e comportamento agressivo.

Entre as características epidemiológicas estudadas, uma série francesa reportou diferenças significativas entre os grupos de doentes com carcinoma inflamatório e não

inflamatório, salientando-se a lactação prolongada enquanto factor de risco para o primeiro (OR 2,3; 1,0-5,2 para uma duração cumulativa de 7-24 meses; OR 6,7; 2,5-18,3 para uma duração cumulativa de 25 ou mais meses, *vs* menos de 6 meses). A associação dos outros factores ao carcinoma inflamatório em análises univariáveis (origem geográfica, nível educacional e índice de massa corporal) reflectiu exclusivamente a elevada correlação com a duração da lactação, perdendo a significância estatística nas análises multivariáveis que a incluíram (Lê *et al.*, 2006). No trabalho de Robertson (2010), a etnia afro-americana, o elevado índice de massa corporal e a idade jovem no início da doença evidenciaram as mais fortes associações com a sua incidência, tendo sido imputado à lactação prolongada um risco relativo entre 1 e 3.

Assim, é provável que o carcinoma inflamatório represente uma entidade específica em que esta relação apresenta uma direcção oposta. Não obstante, nenhum dos múltiplos estudos epidemiológicos que analisaram os factores hormonais e genéticos no contexto do cancro da mama pormenorizou o seu envolvimento na fisiopatologia do carcinoma inflamatório. Especula-se que a lactação prolongada possa determinar anomalias no tecido mamário, como dilatação dos vasos arteriais e linfáticos, aumentando a probabilidade de alterações inflamatórias.

2.12. Produção de leite insuficiente

A incapacidade de uma mulher secretar leite em quantidade suficiente para alimentar o lactante é referida como insuficiência da produção de leite.

Utilizando um modelo em que a formação tumoral mamária foi induzida pela sobre-expressão de uma forma activada do gene *HER-2/neu*, observou-se que as cobaias também

evidenciaram um desenvolvimento gestacional insuficiente da glândula mamária e a inabilidade de produzir leite em quantidade suficiente para garantir a sobrevivência de mais de 10% da sua prole. Em muitas destas linhas celulares, a PTP1B encontrava-se aumentada em expressão, tendo sido relacionada com os efeitos verificados. Além disso, à medida que a definição de insuficiência da produção de leite se restringiu ao pequeno grupo de mulheres com inaptidão para amamentar por desenvolvimento mamário inadequado, os OR definidores do risco oncológico aumentaram. Por seu turno, a expressão isolada de HER-2/*neu* correspondeu a um fenótipo praticamente normal e à sobrevivência de 85% dos lactantes. Os achados sugeriram a hipótese de que a PTP1B poderia representar um biomarcador novo para o risco subsequente de cancro da mama nas mulheres com dificuldades em amamentar, em relação com a incapacidade intrínseca de secreção láctea por desenvolvimento mamário inadequado. Finalmente, a improbabilidade de que a PTP1B se mantenha elevada a nível do tecido mamário por muitos anos sem provocar transformação maligna tornou a associação mais verosímil entre mulheres na pré-menopausa (Cohen *et al.*, 2009).

Os 7 estudos epidemiológicos publicados entre 1966 e 2008 que forneceram uma estimativa do efeito da produção insuficiente de leite sobre o risco de cancro da mama integraram a meta-análise conduzida por Cohen *et al.* (2009). A percentagem de casos a reportar a condição variou de 7 a 61%. Pretendendo compará-la com outros motivos para não iniciar ou interromper a lactação durante o primeiro mês, foi calculado um OR de 1,0 (0,3-3,7), no que respeitou aos casos de cancro na pré-menopausa, com alguns estudos tendo mostrado uma associação positiva forte, designadamente o de Byers *et al.* (1985), com um OR de 2,2 (1,2-3,9), o de Yang *et al.* (1993), com um OR de 3,2 (1,4-8,0), e o de Shema *et al.* (2007), com um OR de 16,3 (3,5-150). Considerando a complexidade da interacção de factores psico-sociais e endócrinos envolvidos, os últimos investigadores especularam que,

pelo menos parcialmente, o aumento de risco verificado seria atribuível ao hiperestrogenismo. Para o cancro após a menopausa, a comparação associou-se a um OR de 1,1 (0,5-2,2), tendo apenas o estudo de Shema *et al.* (2007) reportado um OR que lhe conferiu significância (6,7; 3,2–14,6). Todavia, a heterogeneidade entre os achados dos estudos individuais, a variabilidade na definição da exposição e a inclusão de mulheres com sucesso na amamentação nos grupos de referência, desprezando o efeito protector da lactação prolongada entre os controlos, foram apontados como factores passíveis de ter introduzido uma falsa inflação nos resultados.

III. Lactação após cancro da mama

Para mulheres jovens com objectivos procriativos, a incapacidade ou a proscrição da lactação após o tratamento de um cancro da mama pode representar uma negação psicologicamente perturbadora. No entanto, a gravidade e a rápida progressão frequentes da doença na pré-menopausa têm contribuído para tornar o aconselhamento médico numa responsabilidade onerosa. Por outro lado, reconhece-se que a terapêutica possa restringir ou, inclusivamente, eliminar as hipóteses de uma mulher amamentar (Moran *et al.*, 2005). Dado o actual ênfase multidisciplinar na reabilitação física e psíquica da doente, importa considerar as questões da segurança e da exequibilidade da lactação durante e após o tratamento do cancro.

1. Segurança

Vários estudos têm avaliado o efeito da gravidez após cancro da mama sobre a sobrevivência. No entanto, os dados relativos às consequências de uma lactação ulterior no prognóstico são escassos. Não existe evidência epidemiológica de que a amamentação por

mulheres previamente tratadas para um cancro da mama, sem evidência de doença residual, aumenta o risco de recidiva ou de desenvolvimento de um segundo tumor, ipsi- ou contralateral (Obenauer e Dammert, 2007). Num estudo retrospectivo, as 94 doentes com partos de termo registaram melhores sobrevivências (OR 0,44; 0,21–0,96) e, entre estas, em particular, destacaram-se as 27 mulheres que amamentaram (Camune e Gabzdyl, 2007).

Do ponto de vista da saúde da criança, a restrição em relação às mulheres sob quimioterapia é consensual, postulando-se que não devem amamentar, uma vez que os citostáticos incluídos nos esquemas correntes são detectados no leite e considerados potencialmente tóxicos. Apesar de a suspensão da lactação dever ser prévia à primeira sessão, reconhece-se que a eliminação gradual das mamadas minimiza o impacto físico e emocional sobre ambos, mãe e filho. Depois da conclusão da quimioterapia, poderá ser possível retomar a amamentação do mesmo recém-nascido, ou reiniciá-la após nova gravidez, dependendo da natureza e do mecanismo de acção dos fármacos usados. Não havendo informação acerca da passagem do tamoxifeno para o leite, apesar de conhecida a inibição que causa na sua secreção, preconiza-se a proscrição da lactação perante a administração deste agente.

2. Vigilância

A avaliação da cicatriz de mastectomia ou da mama submetida a cirurgia conservadora, da mama contralateral e das regiões ganglionares é mandatória no seguimento periódico. Assiste-se a um pico de recorrência tumoral cerca de 2 anos após o fim do tratamento, que tem representado a janela temporal durante a qual se desaconselha uma gravidez. Se esta ocorrer, e for seguida de lactação, importa dirimir entre quaisquer alterações benignas da coloração ou da textura cutâneas, ou da nodularidade mamária, e uma recorrência local. De facto, neste período, as manifestações clínicas de uma neoplasia podem mimetizar a

obstrução de um galactóforo, pelo que a persistência semiológica por mais de 72 horas após a instituição de medidas conservadoras deve suscitar investigação adicional. Também, uma mastite recidivante ou refractária à antibioterapia sugerem a hipótese de malignidade e, algumas vezes, a rejeição da mama afectada pela criança constitui um indício subtil da sua presença.

Os exames complementares de diagnóstico indicados devem ser requisitados com a mesma celeridade que numa mulher que não amamenta. A ecografia mamária e a mamografia, que não demonstrou ser menos sensível ou menos específica durante a lactação, representam exames seguros. Nesta fase, a punção de agulha fina apresenta uma sensibilidade elevada mas um acréscimo de falsos positivos, em face da presença de celularidade abundante, nucléolos proeminentes e catabolitos celulares, aspectos partilhados entre as alterações lactacionais fisiológicas e as neoplásicas. A biópsia excisional de lesões centrais ou profundas pode ser complicada pelo desenvolvimento de fístulas. Exceptuando-se entre os meios de investigação, pela interferência com a qualidade do leite, os estudos nucleares poderão implicar a interrupção temporária ou definitiva da lactação, consoante a sua natureza e dose. Perante a sua indicação, privilegiar-se-á por isso o radioisótopo com a mais rápida excreção láctea.

Se um cancro da mama for diagnosticado numa lactante, a amamentação deve ser proscrita e o tratamento adequado iniciar-se-á sem atraso.

3. Exequibilidade

Face a um número crescente de mulheres submetidas a cirurgia conservadora e radioterapia adjuvante, o conhecimento dos respectivos efeitos sobre a glândula mamária torna-se, progressivamente, mais relevante.

Após cirurgia conservadora e radioterapia adjuvante, pode não ocorrer a hipertrofia gestacional fisiológica da mama tratada, resultando na acentuação da assimetria volumétrica.

Em função da dose e do tipo de radioterapia, esta modalidade pode alterar o potencial funcional glandular, ao determinar fibrose periductal e perilobular, estenose dos galactóforos ou atrofia lobular difusa, com diminuição da produção de leite. Ainda, a elasticidade do mamilo pode ser afectada, impedindo a sucção mamilar correcta. Foram também descritas alterações na coloração, na fluidez e no sabor do leite secretado pela mama irradiada. No entanto, e mesmo se a radioterapia for realizada durante a lactação, esta pode prosseguir a partir da mama contralateral, o mesmo se verificando no caso de uma mastectomia unilateral ou de hipogalactia da mama tratada através de cirurgia conservadora. A quantidade de leite produzida por uma mama pode ser suficiente para suprir as necessidades do recém-nascido e controlar a taxa de síntese de leite. Esta noção foi validada pela experiência de mães que escolheram amamentar de uma única mama, e de mulheres que amamentaram mais do que uma criança, e a doente deve ser tranquilizada quanto à adequação da secreção de leite por uma única mama. Entre as tratadas com cirurgia conservadora e radioterapia, a amamentação a partir da mama tratada também pode ser tentada, apesar de bem sucedida em menos de 60% dos casos. De facto, mesmo que a radioterapia não destrua totalmente a capacidade secretora da mama, qualquer tipo de intervenção cirúrgica e a formação de tecido cicatricial são susceptíveis de danificar a sua estrutura interna e interromper a drenagem normal do leite. A localização central do tumor e a incisão circumareolar, pela maior probabilidade de lesão directa dos ductos e de disrupção da inervação, com redução da quantidade de leite disponível, são factores que influenciam negativamente os resultados (Schnit *et al.*, 1993).

Em 1994, Higgins e Haffty (1994) apresentaram uma série de 11 doentes com idades compreendidas entre 27 e 36 anos, portadoras de cancro da mama, 27% dos quais no estágio I

e 73% no estágio II. Tendo sido submetidas a radioterapia, engravidaram entre 1 e 6 anos após o diagnóstico, com um total de 13 recém-nascidos. Verificou-se que somente 4 mulheres puderam amamentar da mama tratada, sem registo de problemas contralaterais análogos. No mesmo ano, Tralins (1994) reportou que apenas 34% de 53 mulheres submetidas a cirurgia conservadora e radioterapia exibiram algum grau de lactogénese a nível da mama tratada, tendo 24,5% amamentado com sucesso. A dose média de radiação mamária havia sido de 47 grays entre as que amamentaram e de 50,6 grays entre as restantes. Numa retrospectiva publicada em 2005, incluindo 21 doentes que voltaram a engravidar, uma das quais após tratamento bilateral, Moran *et al.* (2005) relataram uma redução significativa do volume mamário em 80% dos casos, em relação provável com a fibrose induzida. A dose cumulativa média de radiação foi de 50 grays. Tendo 4 mulheres optado pela supressão farmacológica da lactação, 55,6% das restantes mostraram aptidão para amamentar.

A informação publicada com respeito a outros factores além da aptidão fisiológica tem sido limitada. Sabe-se, no entanto, que o contexto emocional e social influencia a decisão da mulher em relação à iniciação e manutenção da lactação.

Numa análise qualitativa publicada em 2006, as participantes mostraram-se motivadas, ainda que expressando aspectos ansiogénicos. Em particular, manifestaram preocupação sobre a eventual dificuldade em detectar recidivas e a incapacidade de amamentar. Esta, em associação com as expectativas sociais, foi potencialmente geradora de conflitos afectivos enquanto, por oposição, o favorecimento da interacção entre mãe e filho contribuiu para a reabilitação psicológica das sobreviventes. Entre os motivos de abandono precoce da lactação, contaram-se as fissuras mamilares, a secreção de leite insuficiente, as dificuldades de sucção e a percepção de uma criança insatisfeita. A disponibilidade unilateral de leite, mediante a dor

física e a exaustão condicionadas, mostrou amplificar os problemas experimentados pelas mulheres em geral (Connell *et al.*, 2006). Numa investigação similar mais recente, integrando 15 mulheres tratadas, 10 amamentaram um total de 15 crianças, durante um período de 6 semanas a 3,5 anos, com uma média de 8 meses. As consultas pré-natais foram assinaladas como as oportunidades ideais para discutir as necessidades específicas e encaminhar as grávidas para outros serviços profissionais, treinados no aconselhamento de doentes tratadas por cancro da mama. As intervenções benéficas também incluíram o encorajamento do apoio pelo companheiro e o suporte pós-parto por grupos de outras sobreviventes da doença com sucesso na lactação (Gorman *et al.*, 2009).

CONCLUSÕES

O hipotético efeito protector sobre o risco de cancro da mama atribuído à existência de antecedentes de lactação não é definitivamente esclarecido pela revisão dos estudos epidemiológicos mais recentes, dado que menos de metade concordou quanto a um benefício.

A falta de reprodutibilidade verificada pode prender-se com o reduzido número de participantes com experiência de lactação suficiente para determinar um impacto estatisticamente significativo, bem como com a variação interindividual no momento da introdução de fórmulas suplementares e na frequência e duração de cada episódio de amamentação. Adicionalmente, podem ter existido viéses de admissão (amostras não representativas da população), de selecção (casos e controlos da mesma instituição hospitalar) ou de informação (um único entrevistador). A coexistência de outros factores modificadores

do risco, como variáveis não controladas da história obstétrica, a dieta materna ou o uso de contraceptivos orais, podem também ter actuado enquanto confundentes.

Ao ser considerada a duração do período de lactação, quer em termos do seu total cumulativo, como atendendo ao intervalo de tempo por criança amamentada, realça-se que é encontrada maior consistência entre os resultados. Assim, afigura-se como provável que a protecção não seja determinada pela mera presença de qualquer história de lactação (sim vs não), mas antes que se exerça a partir de algum grau de prolongamento da mesma. Pretendendo tecer considerações práticas, parece válido encorajar a amamentação ao longo de pelo menos 6 meses por cada criança, visando uma duração cumulativa superior a 1 ano. De acordo com a maioria dos estudos, a maior parte do efeito é conquistado durante este período, sem que todavia fique estabelecida, face aos resultados, uma relação inversa de carácter contínuo. Sugere-se que a lactação numa idade mais jovem possa ser ainda mais vantajosa, dado o benefício da precocidade da diferenciação das células-tronco e da diminuição da exposição aos esteróides ováricos, preconizando-se uma primeira lactação antes dos 20 anos.

A revisão da literatura permitiu particularizar as consequências da lactação sobre determinados tipos de tumores ou grupos específicos de doentes. Neste sentido, a informação recolhida suporta a premissa de que a lactação diminua o risco de cancro da mama com RE/RP positivos e negativos. Sem excluir uma via de acção hormonal, enfatiza-se a necessidade de considerar a actuação de mecanismos diferentes daqueles que medeiam o efeito da paridade e da idade no primeiro parto, factores que influenciam exclusivamente a incidência de tumores com RE/RP positivos. No que respeita ao papel do factor analisado em função da sobre-expressão de HER-2/*neu* pelo tumor, os resultados são discrepantes. Registou-se, no entanto, um maior impacto positivo sobre o cancro da mama tipo luminal,

enquanto a associação com a redução do risco de doença triplo-negativa apontada por dois estudos carece de explicação fisiopatológica e confirmação epidemiológica. Ainda que tal deva ser interpretado com cautela face à escassez de estudos especificamente dirigidos, a lactação prolongada parece ser um factor de risco para o carcinoma inflamatório e para os carcinomas *in situ*. Pelo contrário, a variável testada não demonstra relevo significativo na predição de um cancro da mama contralateral. Quanto ao eventual efeito sobre o risco de cancro da mama entre as mulheres pré- vs pós-menopáusicas, não parece, perante o conjunto dos dados, poder-se afirmar que o *status* hormonal modifique significativamente a sua magnitude. A mesma conclusão é aplicável quanto ao estado de portadora de mutações BRCA 1/2. Por seu turno, a produção de leite insuficiente parece exibir uma associação positiva com o risco de cancro da mama, sobretudo na pré-menopausa, motivo pelo qual as mulheres que a experienciem devam ser inseridas em programas de vigilância.

Relativamente às doentes previamente tratadas por cancro da mama, sem evidência de doença residual, a contra-indicação de uma lactação subsequente é injustificada sob o ponto de vista do interesse da criança. Em paralelo, verifica-se que a sobrevivência global da mulher não é prejudicada por este comportamento, que não mostrou acarretar um risco aumentado de recorrência ou de desenvolvimento de um segundo tumor. No entanto, deve ter-se em conta que os resultados podem ter sido falseados por um viés de selecção, representado pela eventualidade de apenas as mulheres com bom prognóstico engravidarem e amamentarem.

Reconhece-se, no contexto, que a terapêutica para o cancro da mama restringe o potencial de lactação. Não obstante, a hipogalactia que pode decorrer das consequências de uma intervenção cirúrgica ou da radioterapia é passível de ser contornada pelo aleitamento a

partir da mama contralateral. Nestes casos, o recurso a medidas conservadoras para estimular a secreção ou ao aleitamento artificial complementar afigura-se benéfico.

Finalmente, reforça-se que a vigilância rigorosa das doentes lactantes é mandatória. A avaliação clínica durante esta fase é susceptível de suscitar maior dificuldade no diagnóstico diferencial entre condições benignas e lesões neoplásicas, impondo um elevado nível de suspeição. Os meios complementares de diagnóstico devem ser requisitados oportunamente e, à excepção dos estudos nucleares, não implicam a interrupção da amamentação.

Depreende-se do exposto que, face à persistência dos benefícios gerais sobre a mãe e o recém-nascido, numa perspectiva de saúde global, a lactação deve ser encorajada entre as sobreviventes de cancro da mama que queiram e estejam aptas a amamentar, uma vez assegurado um acompanhamento clínico estreito, necessário ao despiste de doença residual.

Bibliografia

1. Almholt K, Green K, *et al.* (2007) Extracellular proteolysis in transgenic mouse models of breast cancer. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 12(1): 83-97.
2. Althuis M, Fergenbaum J, *et al.* (2004) Etiology of hormone receptor-defined breast cancer: a systematic review of the literature. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 13(10): 1558-1568.
3. American Cancer Society, *Breast Cancer Facts & Figures 2009-2010*. Atlanta: American Cancer Society, Inc.
4. Anderson J, Johnstone B, *et al.* (1999) Breast-feeding and cognitive development. A meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 70: 525-535.
5. Andrieu N, Goldgar D, *et al.* (2006) Pregnancies, breastfeeding, and breast cancer risk in the International BRCA1/2 Carrier Cohort Study (IBCCS). *J Natl Cancer Inst* 98(8): 535-544.
6. Awatef M, Olfa G, *et al.* (2010) Breastfeeding reduces breast cancer risk: a case-control study in Tunisia. *Cancer Causes Control* 21(3): 393-397.
7. Baxter F, Neoh K, *et al.* (2007) The beginning of the end: death signaling in early involution. *J Mam Gland Biol Neopl* 12(1): 3-13.

8. Becher H, Schmidt S, *et al.* (2003) Reproductive factors and familial predisposition for breast cancer by age 50 years. A case-control-family study for assessing main effects and possible gene-environment interaction. *Int J Epidemiol* 32(1): 38-48.
9. Bernichtein S, Touraine P, *et al.* (2010) New concepts in prolactin biology. *Endocrinol* 206: 1-11.
10. Bernier M, Plu-Bureau G, *et al.* (2000) Breastfeeding and risk of breast cancer: a metaanalysis of published studies. *Hum Reprod Update* 6(4): 374-386.
11. Bernstein L (2002) Epidemiology of endocrine-related risk factors for breast cancer. *J Mam Gland Biol Neopl* 7(1): 3-15.
12. Byers T, Graham S, *et al.* (1985) Lactation and breast cancer. Evidence for a negative association in premenopausal women. *Am J Epidemiol* 121(5): 664-674.
13. Camune B, Gabzdyl E (2007). Breastfeeding after breast cancer in childbearing women. *The Journal of Perinatal & Neonatal Nursing* 21(3): 225-233.
14. Chang-Claude J, Eby N, *et al.* (2000) Breastfeeding and breast cancer risk by age 50 among women in Germany. *Cancer Causes Control* 11(8): 687-695.
15. Chen Y, Semenciw R, *et al.* (2001) Incidence of second primary breast cancer among women with a first primary in Manitoba, Canada. *Breast Cancer Res Treat* 67(1): 35-40.

16. Clavel-Chapelon F (2002) Cumulative number of menstrual cycles and breast cancer risk: results from the E3N cohort study of French women. *Cancer Causes Control* 13(9): 831-838.
17. Cohen J, Hutcheon J, *et al.* (2009) Insufficient milk supply and breast cancer risk: a systematic review. *PLoS ONE* 4(12): e8237.
18. Collaborative Group on Hormonal Factors and Breastfeeding (2002) Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50302 women with breast cancer and 96973 women without the disease. *Lancet* 360(9328): 187-195.
19. Connell S, Patterson C, *et al.* (2006) A qualitative analysis of reproductive issues raised by young Australian women with breast cancer. *Health Care for Women International* 27(1): 94-110.
20. Coogan P, Rosenberg L, *et al.* (1999) Lactation and breast carcinoma risk in a South African population. *Cancer* 86(6): 982-989.
21. De Silva M, Senarath U, *et al.* (2010) Prolonged breastfeeding reduces risk of breast cancer in Sri Lankan women: a case-control study. *Cancer Epidemiol* 34(3): 267-273.
22. Dewey K (2003) Is breastfeeding protective against child obesity? *J Hum Lact* 19: 9-18.
23. Edmond K, Zandoh C, *et al.* (2006) Delayed breastfeeding initiation increases risk of neonatal mortality. *Pediatrics* 117: 380-386.

24. Enger S, Ross R, *et al.* (1998) Breastfeeding experience and breast cancer risk among postmenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 7(5): 365-369.
25. Faheem M, Khurram M, *et al.* (2007) Risk factors for breast cancer in patients treated at NORI Hospital, Islamabad. *J Pak Med Assoc* 57(5): 242-245.
26. Fatima N, Zaman M, *et al.* (2010) Increased risk of breast cancer in multiparous and lactating women attending a Breast Care Clinic in Pakistan: A paradigm shift? *Asian Pac J Cancer Prev* 11: 1219-1223.
27. Freudenheim J, Marshall J, *et al.* (1994) Exposure to breast milk in infancy and the risk of breast cancer. *Epidemiol* 5: 324-331.
28. Furberg H, Newman B, *et al.* (1999) Lactation and breast cancer risk. *Int J Epidemiol* 28(3): 396-402.
29. Gajalakshmi V, Mathew A, *et al.* (2009) Breastfeeding and breast cancer risk in India: A multicenter case-control study. *Int. J Cancer* 125(3): 662-665.
30. Gao Y, Shu X, *et al.* (2000). Association of menstrual and reproductive factors with breast cancer risk: results from the Shanghai Breast Cancer Study. *Int J Cancer* 87(2): 295-300.
31. Ghiasvand R, Maram E, *et al.* (2010) Risk factors for breast cancer among young women in southern Iran. *Int J Cancer* 129: n/a. doi: 10.1002/ijc.25748.

32. Gorman J, Usita P, *et al.* (2009) A qualitative investigation of breast cancer survivors experiences with breastfeeding. *J Cancer Surviv* 3: 181-191.
33. Green K, Lund L (2005) ECM degrading proteases and tissue remodelling in the mammary gland. *Bioessays* 27(9): 894-903.
34. Hadjisavvas A, Loizidou M, *et al.* (2010) An investigation of breast cancer risk factors in Cyprus: a case control study. *BMC Cancer* 10: 447.
35. Hejar A, Chong F, *et al.* (2004) Breast cancer and lifestyle risks among Chinese women in the Klang Valley in 2001. *Med J Malaysia* 59: 226-232.
36. Hietala M, Olsson H, *et al.* (2008) Prolactin levels, breast-feeding and milk production in a cohort of young healthy women from high-risk breast cancer families: implications for breast cancer risk. *Fam Cancer* 7(3): 221-228.
37. Higgins S, Haffty B (1994) Pregnancy and lactation after breast-conserving therapy for early stage breast cancer. *Cancer* 73: 2175-2180.
38. Howe H, Wu X, *et al.* (2006) Annual report to the nation on the status of cancer, 1975–2003, featuring cancer among U.S. Hispanic/Latino populations. *Cancer* 107: 1711-1742.
39. Huang WY, Newman B, *et al.* (2000) Risk of breast cancer according to the status of HER-2/neu oncogene amplification. *Cancer Epidemiol Biom Prev* 9(1): 65-71.

40. Huang WY, Newman B, *et al.* (2000) Hormone-related factors and risk of breast cancer by estrogen receptor and progesterone receptor status. *Am J Epidemiol* 151(7): 703-714.
41. Huffman S, Combest C (1990) Role of breast-feeding in the prevention and treatment of diarrhoea. *J Diarr Dis Res* 8: 68-81.
42. Hulka B, Moorman P (2001) Breast cancer: hormones and other risk factors. *Maturitas* 38(1): 103-113.
43. Huo D, Adebamowo C, *et al.* (2008) Parity and breastfeeding are protective against breast cancer in Nigerian women. *Br J Cancer* 98(5): 992-996.
44. Ing R, Petrakis N, *et al.* (1977) Unilateral breast-feeding and breast cancer. *Lancet* 2(8029):124-7.
45. Jernström H, Johannsson O, *et al.* (1998) Do BRCA1 mutations affect the ability to breastfeed? Significantly shorter length of breastfeeding among BRCA1 mutation carriers compared with their unaffected relatives. *Breast* 7: 320-324.
46. Jernström H, Lubinski J, *et al.* (2004) Breast-feeding and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst.* 96(14): 1094-1098.
47. Jordan I, Hebestreit A, *et al.* (2010) Breast cancer risk among women with long-standing lactation and reproductive parameters at low risk level: a case-control study in Northern Tanzania. *Breast Cancer Res Treat* doi: 10.1007/s10549-010-1255-7.

48. Jordan S, Siskind V, *et al.* (2010) Breastfeeding and risk of epithelial ovarian cancer. *Cancer Causes Control.* 21(1): 109-116.
49. Kamarudin R, Hidayah N (2006) Lifestyle factors and breast cancer: A case-control study in Kuala Lumpur, Malaysia. *Asian Pac J Cancer Prev* 7: 51-54.
50. Kelsey J, Gammon M, *et al.* (1993) Reproductive factors and breast cancer. *Epidemiol Rev.* 15(1): 36-47.
51. Kim Y., Choi J, *et al.* (2007) Dose-dependent protective effect of breast-feeding against breast cancer among ever-lactated women in Korea. *Eur J Cancer Prev.* 16(2): 124-129.
52. Kishk N (1999) Breast cancer in relation to some reproductive factors. *J Egypt Public Health Assoc* 74: 547-566.
53. Kjos S, Henry O, *et al.* (1993) The effect of lactation on glucose and lipid metabolism in women with recent gestational diabetes. *Obstet Gynecol* 2: 451-455.
54. Kuru B, Ozaslan C, *et al.* (2002) Risk factors for breast cancer in Turkish women with early pregnancies and long-lasting lactation—A case-control study. *Acta Oncol* 41: 556-561.
55. Kvale G (1992) Reproductive factors in breast cancer epidemiology. *Acta Oncol.* 31(2): 187-194.

56. Largent J, Capanu M, *et al.* (2007) Reproductive history and risk of second primary breast cancer: the WECARE study. *Cancer Epidemiol Biom Prev.* 16(5): 906-911.
57. Lê M, Arriagada R, *et al.* (2006) Are risk factors for breast cancer similar in women with inflammatory breast cancer and in those with non-inflammatory breast cancer? *Breast.* 15(3): 355-362.
58. Lee E, Ahn S, *et al.* (2004) Determining the main risk factors and high-risk groups of breast cancer using a predictive model for breast cancer risk assessment in South Korea. *Cancer Nurs* 27: 400-406.
59. Lee E, Ma H, *et al.* (2008) Effect of reproductive factors and oral contraceptives on breast cancer risk in BRCA1/2 mutation carriers and noncarriers: results from a population-based study. *Cancer Epidemiol Biom Prev.* 17(11): 3170-3178.
60. Levi F, Lucchini F, *et al.* (2007) Continuing declines in cancer mortality in the European Union. *Ann Oncol* 18: 593-595.
61. Lipworth L, Renee BL, *et al.* (2000) History of breastfeeding in relation to breast cancer risk: a review of the epidemiologic literature. *J Nat Cancer Inst* 92(4): 302-312.
62. Lord S, Bernstein L, *et al.* (2008) Breast cancer risk and hormone receptor status in older women by parity, age of first birth, and breastfeeding: a case-control study. *Cancer Epidemiol Biom Prev.* 17(7): 1723-1730.

63. Lumachi F, Ermani M, *et al.* (2002) Breast cancer risk in healthy and symptomatic women: Results of a multivariate analysis. A case-control study. *Biomed Pharmacother* 56: 416-420.
64. Ma H, Henderson K, *et al.* (2010) Pregnancy-related factors and the risk of breast carcinoma in situ and invasive breast cancer among postmenopausal women in the California Teachers Study cohort. *Breast Cancer Res.* 12(3): 35.
65. Magnusson, C, Persson I, *et al.* (1999) The role of reproductive factors and use of oral contraceptives in the aetiology of breast cancer in women aged 50 to 74 years. *Int J Cancer* 80: 231-236.
66. Marcus, P, Baird D, *et al.* (1999) Adolescent reproductive events and subsequent breast cancer risk. *Am J Public Health.* 89(8): 1244-1247.
67. Marild S, Hansson S, *et al.* (2004) Protective effect of breastfeeding against urinary tract infection. *Acta Paediatr* 93: 164-168.
68. Martin R, Middleton N, *et al.* (2005) Breast-feeding and cancer: The Boyd Orr Cohort and a systematic review with meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 97: 1446-1457.
69. McDaniel SM, Biroc SL *et al.* (2006) Remodeling of the mammary microenvironment after lactation promotes breast tumor cell metastasis. *Am J Pathol.* 168(2): 608-620.

70. McNeilly A (2001) Neuroendocrine changes and fertility in breast-feeding women. *Prog Brain Res* 133: 207-214.
71. Meeske K., Press M, *et al.* (2004) Impact of reproductive factors and lactation on breast carcinoma in situ risk. *Int J Cancer* 110(1): 102-109.
72. Michels K, Trichopoulos D, *et al.* (2001) Being breastfed in infancy and breast cancer incidence in adult life: results from the two nurses' health studies. *Am J Epidemiol* 153: 275-283.
73. Millikan R, Newman B, *et al.* (2008) Epidemiology of basal-like breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 109(1): 123-139.
74. Moran M, Colasanto J, *et al.* (2005) Effects of breast-conserving therapy on lactation after pregnancy. *Cancer J* 11: 399-403.
75. Moysich K, Ambrosone C, *et al.* (1998) Environmental organochlorine exposure and postmenopausal breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biom Prev* 7(3): 181-188.
76. Newcomb P, Egan K, *et al.* (1999) Lactation in relation to postmenopausal breast cancer. *Am J Epidemiol.* 150(2): 174-182.
77. Obenauer S, Dammert S (2007) Palpable masses in breast during lactation. *Clin Imaging* 31:1-5.

78. Okobia M, Bunker C, *et al.* (2005) Casecontrol study of risk factors for breast cancer in Nigerian women: A pilot study. *East Afr Med J* 82: 14-19.
79. Olaya-Contreras P, Pierre B, *et al.* (1999) Factores de riesgo reproductivo asociados al cancer mamario, en mujeres colombianas. *Rev Saude Publica* 33: 237-245.
80. Oran B, Celik I, *et al.* (2004) Analysis of menstrual, reproductive, and life-style factors for breast cancer risk in Turkish women: A case-control study. *Med Oncol* 21: 31-40.
81. Organização Mundial de Saúde (2001) Evidências científicas dos dez passos para o sucesso no aleitamento materno.
http://www.who.int/mediacentre/news/notes/2010/breastfeeding_20100730/en/
82. Ortiz Mendoza C, Martínez EG (2007) Factores de riesgo reproductivo para cancer de mama en pacientes atendidas en un hospital urbano de segundo nivel. *Ginecol Obstet Mex* 75: 11-16.
83. Parker L (2001) Breastfeeding and cancer prevention. *Eur J Cancer* 37: 155-158.
84. Penders J, Thijs C, *et al.* (2006) Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. *Pediatrics* 118: 511-521.
85. Phipps A, Malone K, *et al.* (2008) Reproductive and hormonal risk factors for postmenopausal luminal, HER-2-overexpressing, and triple-negative breast cancer. *Cancer* 113(7): 1521-1526.

86. Purwanto H, Sadjimin T, *et al.* (2000) Lactation and the risk of breast cancer. *Gan To Kagaku Ryoho* 27: 474-481.
87. Razandi M, Pedram A, *et al.* (2004) BRCA1 inhibits membrane estrogen and growth factor receptor signaling to cell proliferation in breast cancer. *Mol Cell Biol* 24(13): 5900-5913.
88. Rea M (2004) Os benefícios da amamentação para a saúde da mulher. *J Pediatr* 80: 142-146.
89. Rebbeck T, Kauff N, *et al.* (2009) Meta-analysis of risk reduction estimates associated with risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst.* 101(2): 80-87.
90. Robertson FM, Yang W, *et al.* (2010) Inflammatory breast cancer: the disease, the biology, the treatment. *CA Cancer J Clin.* 60(6): 351-375.
91. Romieu I, Hernández-Avila M, *et al.* (1996) Breast cancer and lactation history in Mexican women. *Am J Epidemiol.* 143(6): 543-552.
92. Russo J, Hu Y, *et al.* (2001) Cancer risk related to mammary gland structure and development. *Microsc Res Tech* 52(2): 204-223.
93. Russo J, Russo I (1999) Cellular basis of breast cancer susceptibility. *Oncol Res* 11(4): 169-178.

94. Sakai T (2001) Does breastfeeding reduce risk for breast cancer? A short lesson in evidence-based practice. *Am J Matern Child Nurs.* 26(1): 42-45.
95. Schedin P (2006) Pregnancy-associated breast cancer and metastasis. *Nat Rev Cancer.* 6(4): 281-291.
96. Schedin P, O'Brien J, *et al.* (2007) Microenvironment of the involuting mammary gland mediates mammary cancer progression. *J Mam Gland Biol Neopl* 12(1): 71-82.
97. Schnit S, Goldwyn R, *et al.* (1993) Mammary ducts in the areola: implications for patients undergoing reconstructive surgery of the breast. *Plast Reconstr Surg* 92: 1290-1293.
98. Shantakumar S, Terry M, *et al.* (2007) Reproductive factors and breast cancer risk among older women. *Breast Cancer Res Treat* 102(3): 365-374.
99. Shema L, Ore L, *et al.* (2007) The association between breastfeeding and breast cancer occurrence among Israeli Jewish women: a case control study. *J Cancer Res Clin Oncol* 133(8): 539-546.
100. Soliman A, Wang X, *et al.* (2003) Serum organochlorine levels and history of lactation in Egypt. *Envir Res* 92: 110-117.
101. Stein T, Morris J, *et al.* (2004) Involution of the mouse mammary gland is associated with an immune cascade and an acute-phase response, involving LBP, CD14 and STAT3. *Breast Cancer Res.* 6(2): 75-91.

102. Stuebe A, Willett W, *et al.* (2009) Lactation and incidence of premenopausal breast cancer, a longitudinal study. *Arch Intern Med.* 169(15): 1364-1371.
103. Tessaro S, Béria J, *et al.* (2003) Breastfeeding and breast cancer: a case-control study in Southern Brazil. *Cad Saude Publica* 19(6): 1593-1601.
104. Tralins A (1994) Lactation after conservative breast surgery combined with radiation therapy. *Am J Clin Oncol* 18: 40-43.
105. Travis R, Reeves G, *et al.* (2010) Gene-environment interactions in 7610 women with breast cancer: prospective evidence from the Million Women Study. *Lancet* 375(9732): 2143-2151.
106. Treurniet HF, Rookus MA, *et al.* (1992) Differences in breast cancer risk factors to neu (c-erbB2) protein overexpression of the breast tumor. *Cancer Res* 52(8): 2344-2345.
107. Tryggvadottir L, Olafsdottir E, *et al.* (2003) BRCA2 mutation carriers, reproductive factors and breast cancer risk. *Breast Cancer Res* 5(5): 121-128.
108. Tworoger SS, Hankinson SE (2008) Prolactin and breast cancer etiology: an epidemiologic perspective. *J Mam Gland Biol Neopl* 13(1):41-53.
109. Ulusoy C, Kepenekci I, *et al.* (2010) Applicability of the Gail model for breast cancer risk assessment in Turkish female population and evaluation of breastfeeding as a risk factor. *Breast Cancer Res Treat* 120(2): 419-424.

110. Ursin G, Bernstein L, *et al.* (2004) Reproductive factors and risk of breast carcinoma in a study of white and African-American women. *Cancer* 101(2): 353-362.
111. Velie EM, Osuch JR (2006) Lifetime reproductive and anthropometric risk factors for breast cancer in postmenopausal women. *Breast Dis* 24(1): 17-35.
112. Venkitaraman A (2002) Cancer susceptibility and the functions of BRCA1 and BRCA2. *Cell* 108(2): 171-182.
113. Waterland R, Garza C (1999) Potential mechanisms of metabolic imprinting that lead to chronic disease. *Am J Clin Nutr* 69: 179-197.
114. Watson C (2006) Involution: apoptosis and tissue remodelling that convert the mammary gland from milk factory to a quiescent organ. *Breast Cancer Res* 8(2): 203.
115. Weiss H, Potischman N, *et al.* (1997) Prenatal and perinatal risk factors for breast cancer in young women. *Epidemiol* 8: 181-187.
116. Wise L, Titus-Ernstoff L, *et al.* (2009) Exposure to breast milk in infancy and risk of breast cancer. *Cancer Causes Control* 20: 1083–1090.
117. World Bank (2007) World Development Report 2007: Development and the next generation. World Bank.

118. Yang CP, Weiss NS *et al.* (1993) History of lactation and breast cancer risk. *Am J Epidemiol* 138: 1050–1056.
119. Zheng T, Duan L, *et al.* (2000) Lactation reduces breast cancer risk in Shandong Province, China. *Am J Epidemiol* 152(12): 1129-1135.
120. Zheng T, Holford T, *et al.* (2001) Lactation and breast cancer risk: a case–control study in Connecticut. *Br J Cancer* 84(11): 1472-1476.