

BREAST CANCER IN ROMANIA, A PATHOLOGY THAT REQUIRES INFORMATION AND EDUCATION CAMPAIGNS – RISK FACTORS AND PROPHYLAXIS

Cancerul mamar în România, o patologie ce necesită campanii de informare și educare – factori de risc și profilaxie

Asist. Univ. Dr. Nicoleta Aurelia Sanda^{1,2}, Asist. Univ. Dr. Gabriel Andrei Gangura^{1,2},
Dr. Roxana Florina Ristea³, Asist. Univ. Dr. Alexandru Chirca^{1,2}, CS Dr. Daniela Aurora Peșu¹,
Dr. Marius Răzvan Ristea¹, Dr. Alexandra Ileana Sanda⁴, Conf. Dr. R.V. Costea^{1,2}

¹ Spitalul Universitar de Urgență, București, România

² Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București, România

³ Spitalul Euroclinic, Regina Maria, București, România

⁴ Spitalul Clinic „Sfânta Maria”, București, România

ABSTRACT

Breast cancer is the most common type of cancer among women, and its early diagnosis can lead to a survival of over 90% at 5 years. In order to achieve correct education of the population, especially of young women and of the entire medical staff, we consider necessary the review of the risk factors for breast cancer and the possibilities of prophylaxis. Although the survival of breast cancer patients has improved among European Union countries over the last decade (from 79% to 83%), Romania is still at the bottom of the ranking with 75% survival at 5 years, and an assessment of the last 12 months would reveal even more worrying values.

Keywords: breast cancer, prevention, early diagnostic

REZUMAT

Cancerul mamar este cel mai frecvent tip de cancer întâlnit în rândul femeilor, dar diagnosticul lui precoce poate determina o supraviețuire de peste 90% la 5 ani. Pentru a realiza o corectă informare a populației, cu precădere a femeilor tinere și a întregului personal medical, considerăm necesară trecerea în revistă a factorilor de risc pentru cancerul mamar și posibilitățile de profilaxie impotriva acestuia. Deși supraviețuirea pacienților cu cancer de sân s-a îmbunătățit în rândul țărilor Uniunii Europene de-a lungul ultimului deceniu (de la 79% la 83%), România se află încă în partea de jos a clasamentului cu 75% supraviețuire la 5 ani, iar o evaluare a ultimelor 12 luni va decela valori chiar mai îngrijorătoare.

Cuvinte cheie: cancer de sân, prevenție, diagnostic precoce

INTRODUCERE

Cancerul mamar este cel mai frecvent tip de cancer întâlnit în rândul femeilor, iar diagnosticul lui precoce poate determina o supraviețuire de peste 90% la 5 ani (1). În țările dezvoltate, unde informarea populației este adecvată și unde s-au implementat măsuri de screening, supraviețuirea ajunge chiar la 80% la 10 ani (2). În România, consulturile de rutină sunt mult mai scăzute decât în alte țări

ale Uniunii Europene și, implicit, femeile cu cancer mamar se adresează medicului în stadii mai avansate (3). Acest fapt se asociază cu mortalitate și morbiditate mai mari. În ultimul an, prin prisma situației mondiale cauzate de pandemie, atenția acordată cancerului mamar a scăzut suplimentar.

Această lucrare pledează pentru necesitatea educării și evaluării populației feminine din România în ceea ce privește cancerul mamar. Lucrarea pleacă de la premisa că diagnosticul cancerului

mamar în stadii incipiente se asociază cu șanse mai mari de supraviețuire (1,2). De asemenea, nu trebuie omis faptul că la nivel mondial se consideră că 12,8% dintre femei vor dezvolta un cancer mamar de-a lungul vieții (2-4). Statele Unite ale Americii au înregistrat o scădere semnificativă în rândul deceselor prin cancer mamar – rata deceselor a scăzut cu 27% între 1991 și 2016, ceea ce se traduce prin evitarea a mai mult de 2,5 milioane de decese, care ar fi fost de așteptat conform trendului din 1991(1,4). Aceste rezultate au fost obținute prin educarea populației și screening adecvat chiar și în rândul persoanelor fără factori de risc.

În Europa, cancerul mamar reprezintă 26,4% dintre toate tipurile de cancer (5), în timp ce în Statele Unite și Canada cazurile noi de cancer mamar reprezintă 15,2% din totalul de malignități (4,6). În România, incidența cancerului de sân este similară cu cea a Europei, fiind de 25,1% (7).

Nu există deocamdată un studiu comparativ al stadiului prezentării la medic al femeilor din țările europene, însă supraviețuirea la 5 ani este estimată la 89,9% (1) în Statele Unite, iar în țările din vestul Europei, rata supraviețuirii la 5 ani a atins cel puțin 80% (5). Deși supraviețuirea pacientelor cu cancer de sân s-a îmbunătățit în rândul țărilor Uniunii Europene de-a lungul ultimului deceniu (de la 79% la 83%), România se află încă pe ultimele poziții ale clasamentului cu 75% supraviețuire la 5 ani, imediat deasupra Lituaniei (74%).

S-a constatat că supraviețuirea la 5 ani pentru femeile cu cancer mamar diagnosticat în forme localizate (stadii incipiente) este de 98,8% (1), iar în Statele Unite ale Americii, această formă de pre-

zentare este găsită în 62% dintre cazuri (4,8). Proporțiile stadiilor cancerului mamar în momentul primei adresări la medic sunt încă dificil de cuantificat în România. Ratele crescute de supraviețuire provin, așadar, din diagnosticul precoce al acestei patologii.

Pentru un diagnostic precoce, dar și pentru prevenția cancerului mamar, este necesară cunoașterea factorilor de risc și a celor de protecție.

FACTORI DE RISC INVARIABILI

Este evident că sexul feminin reprezintă principalul factor de risc al cancerului mamar, binecunoscut fiind faptul că la bărbați acest tip de cancer este mai degrabă o patologie rară (sub 1%) (4,10,11); așadar, riscul femeilor de a dezvolta această patologie este de 100 de ori mai mare decât al bărbaților. Un alt factor de risc inevitabil, dar a cărui cunoaștere poate crește semnificativ diagnosticul precoce, este determinarea genetică. Fie că pacienta suferă o mutație BRCA, fie că este vorba despre alt defect genetic asociat cu o creștere a riscului de cancer mamar, cunoașterea acesteia impune un screening adaptat cazului pentru depistarea precoce. Chiar dacă mutația genetică nu este dovedită sau este chiar infirmată, antecedentele heredocolaterale de cancer mamar, mai ales cele ale rudelor de grad I, cresc riscul femeilor de a dezvolta patologia, astfel că screening-ul necesar este similar celui pentru mutațiile dovedite (1,4,12,13).

Densitatea sânilor este un element intens discutat în evaluarea riscului de cancer mamar în ulti-

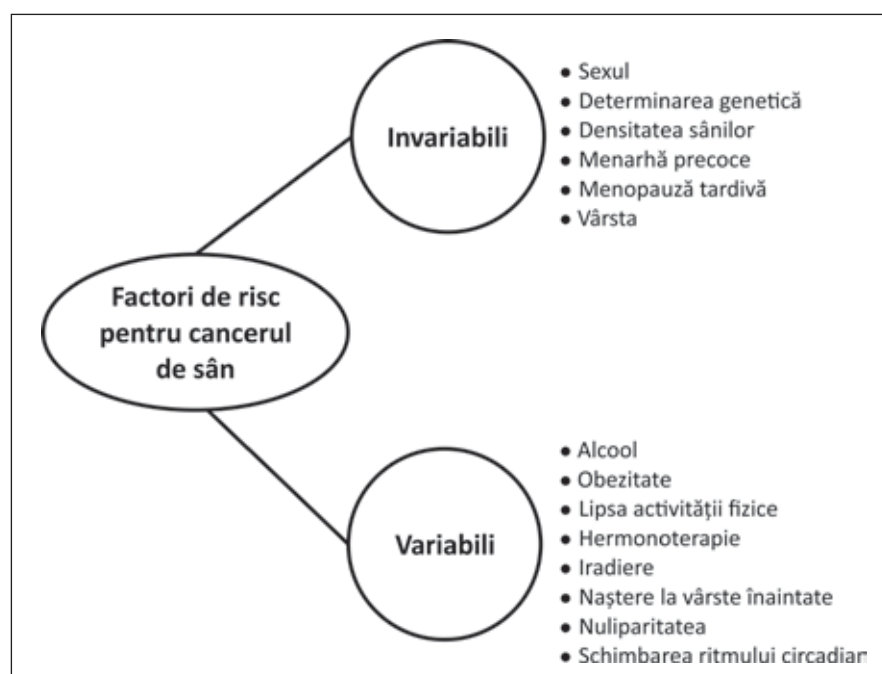


FIGURA 1. Factorii de risc pentru cancerul mamar (1,4,9)

mul deceniu. Densitatea glandelor mamare se stabilește mamografic și reprezintă procentul de țesut mamar (colagen, celule epiteliale și nonepiteliale) raportat la cel de țesut gras din compoziția acestora (14-16). Pe de-o parte, densitatea crescută a sânilor poate îngreuna detecția precoce mamografică a cancerului mamar (17), iar, pe de alta, reprezintă un factor de risc de sine stătător în patologia malignă mamară (1,18). S-a demonstrat că, cel mai frecvent, densitatea mamografică a sânilor reprezintă o caracteristică ereditară (19,20), însă există și elemente care se asociază cu această caracteristică precum nuliparitatea sau sarcinile tardive, consumul de alcool și utilizarea hormonilor de substituție postmenopauză (5,19,21,22).

Menarha precoce, asociată cu menopauza tardivă, determină creșterea perioadei în care glandele mamare sunt expuse la acțiunea estrogenilor secretați natural, prin urmare, acestea vor crește riscul carcinogenezei în mod similar cu administrarea hormonilor de înlocuire postmenopauză (23,24).

Considerăm vârsta femeilor un factor de risc întrucât diagnosticul cancerului mamar în anumite intervale de vârstă este semnificativ mai mare. S-a constatat că intervalul de vârstă 45-54 de ani se asociază cu 20,1% dintre cancerle mamare, cel de 55-64 de ani cu 25,6% dintre cazuri, iar cel de 65-74 – cu 24,8% dintre cazuri. Doar 10% dintre cancerle glandelor mamare sunt diagnosticate înaintea vârstei de 45 de ani – mediana vârstei diagnosticului fiind de 62 de ani (25,26), fapt ce susține necesitatea screening-ului pacientelor în funcție de vârstă.

FACTORI DE RISC VARIABILI

Mulți dintre factorii de risc ai cancerului de sân nu sunt influențabili, însă există o serie de factori care pot fi evitați. Dintre aceștia, menționăm alcoolul și obezitatea (25). În prezent, peste 65% dintre supraviețuitoarele cancerului mamar sunt obeze și mai puțin de 30% desfășoară activitate fizică regulată (27). În timp ce lipsa activității fizice este un important factor de risc în cancerul mamar, exercițiile fizice regulate (în medie 4-5 ore pe săptămână) reprezintă un principiu important de sănătate fizică și mentală și s-a demonstrat că reduc nu doar obezitatea, ci și proporția cancerelor mamare (28,29). Atât consumul de băuturi alcoolice, cât și obezitatea și activitatea fizică sunt elemente ce se asociază cu nivelul de educație, iar promovarea acestora este necesară în țara noastră.

În România, nu s-a constatat o diferență de înregistrare a obezității în funcție de nivelul de edu-

cație, precum se întâmplă în țările vest-europene (30), iar dintre românce, în 2014, s-a constatat că aproape 50% au peste indexul de masă corporală normal, 10% dintre femei fiind considerate supra-ponderale și 40% obeze, cu un indice de masă corporală de peste 30 kg/m² (9,31). În ceea ce privește consumul de alcool, s-a evaluat că fiecare adult român a consumat în perioada 2006-2016 10,4 litri de alcool/an, ceea ce ne situează din acest punct de vedere în jumătatea superioară a clasamentului țărilor europene (4,32). Iată, așadar, doi factori de risc importanți care pot fi îndepărtați prin informarea și educația populației. Absența diferențelor semnificative în funcție de nivelul educațional populației indică faptul că nu s-a efectuat încă o informare în masă și aceasta este necesară. Nu există încă dovezi că reducerea aportului de băuturi alcoolice sau scăderea ponderală scad riscul de apariție al tumorilor maligne mamare (4), motiv pentru care educația populației ar trebui ținută pe evitarea apariției acestor factori de risc mai degrabă decât pe înlăturarea lor o dată ce au apărut.

În ceea ce privește hormonoterapia, s-a constatat că asocierea de estrogeni și progesteron utilizată în terapia de înlocuire postmenopauză este una nefastă, cu risc ridicat al carcinogenezei (21), însă terapia hormonală bazată exclusiv pe estrogen cabalin conjugat folosit posthisterectomie este, de fapt, factor protector împotriva cancerului mamar. Efectele adverse ale acestuia din urmă (incidența accidentelor vasculare a crescut cu 39%, iar a bolilor cardiovasculare cu 12% în cursul studiului) sunt însă suficient de mari pentru a stârni controverse în ceea ce privește o astfel de terapie protectoare (33), iar tratamentul cu estrogen nu este indicat ca factor protector pentru cancerul mamar (23,34). Estrogenii sunt folosiți, de asemenea, și pentru a evita avortul spontan în cursul sarcinilor la risc (dietilstilbestrol – estrogen sintetic), iar preparatele utilizate în astfel de situații s-au demonstrat a fi un puternic factor de risc nu doar pentru femeile cărora li se administrează, ci și pentru fiicele și nepoatele lor, risc presupus a fi determinat de modificări epigenetice induse hormonal (35,36). În ceea ce privește riscul de cancer de sân asociat utilizării anticoncepționalelor orale contemporane, s-a demonstrat că riscul există și este cu atât mai mare cu cât durata de administrare este mai mare, iar la femeile care au utilizat anticoncepționalele pe o perioadă de mai mult de 5 ani riscul nu scade nici după încetarea utilizării (37).

Un alt factor de risc este iradierea și există dovezi ferme că aceasta crește riscul de cancer mamar, în cele mai multe din cazuri tumorile dezvolt-

tându-se la 10 ani după iradiere (24,38,39). Riscul depinde de doza de iradiere și de vârsta pacientei, iradierea adolescentelor fiind de departe mai riscantă, întrucât afectează glandele mamare chiar de la începutul dezvoltării lor (2,38).

În ceea ce privește paritatea femeilor raportată la riscul dezvoltării cancerului mamar, s-a constatat că femeile nulipare și cele care au prima sarcină după vârsta de 20 de ani au risc mai mare decât femeile care au o sarcină completă înainte de 20 de ani (1,23). Vârsta optimă pentru prima sarcină diferă în funcție de autori, unii consideră că riscul este diferit pentru sarcinile înainte și după vârsta de 24 de ani (40). Țesutul mamar al femeilor cu menstruații regulate conține trei tipuri de lobuli identificabili, lobuli de tip 1 nediferențiați, lobuli de tip 2 și de tip 3, cele din urmă tipuri fiind mai dezvoltate, diferențiate. Sânul își atinge dezvoltarea maximă în timpul sarcinii și alăptării, când se formează lobulii de tip 4. După menopauză, sânul intră în regresie atât la femeile nulipare, cât și la cele care au avut sarcini complete. Sâni, după menopauză, conțin doar lobuli de tip 1. În ciuda similitudinii în compoziția lobulară a sânului la menopauză, faptul că femeile nulipare prezintă risc mai mare de a dezvolta cancer mamar decât femeile pare indică faptul că lobulii de tip 1 în aceste două grupuri de femei sunt diferiți din punct de vedere biologic sau pot prezenta o susceptibilitate diferită la carcinogeneză. Pe baza acestor observații, s-a postulat că lobulii de tip 1 găsiți în sânul femeilor nulipare și al femeilor pare, dar cu naștere tardivă, ce au dezvoltat cancer mamar nu au trecut niciodată prin procesul de diferențiere, păstrând o concentrație mare de celule epiteliale care sunt ținte pentru cancerigeni și, prin urmare, sunt susceptibile la a fi supuse transformării neoplazice (40). Aceste celule epiteliale sunt numite celule stem 1, în timp ce structurile lobulare de tip 1 găsite în sânul femeilor la menopauză ce au avut sarcini timpurii, fără patologie mamară, sunt, dimpotrivă, alcătuite dintr-o populație de celule epiteliale refractare la transformare, numite celule stem 2 (40). A fost demonstrat astfel că gradul de diferențiere obținut prin sarcina timpurie a schimbat „semnătura genomică” ce diferențiază lobulul 1 al femeilor pare timpurii de cel al femeilor nulipare prin trecerea celulelor stem 1 la celulele stem 2, care sunt refractare la carcinogeneză, făcând din aceasta mecanismul de protecție conferit de sarcina timpurie completă (40-42).

Expunerea la lumină artificială noaptea determină o perturbare a sistemului circadian, ceea ce este dăunător pentru sănătate în general și pentru glandele mamare în special. În țările industrializa-

te, se estimează că 75% din totalul forței de muncă a fost implicat în munca pe schimburi și în munca de noapte. Studiile epidemiologice, efectuate în principal pe asistente medicale, au remarcat asocierea între munca susținută pe timp de noapte și o incidență mai mare cu 50-100% a cancerului de sân (43). Orarul circadian există la nivelul fiecărei celule în parte și este codificat de cel puțin 12 gene. Există puncte de cuplare între orarul celular și ciclul celulei. Genele ciclului celular care sunt afectate de orarul circadian molecular includ c-Myc, Wee1, ciclina D și p21. Prin urmare, ritmul circadian și cancerul sunt interconectate (44). Multiple studii au demonstrat că perturbarea ritmului circadian și expunerea la lumină în timpul nopții cresc riscul de cancer în general și de cancer mamar în special (43-46).

Există o serie de elemente referitor la care nu s-a demonstrat încă un efect direct asupra riscului de cancer mamar. Dintre acestea, enumerăm: numărul de întreruperi de sarcină, fumatul, utilizarea antiperspirantelor și deodorantelor, statinele, bisfosfonații, dietele de orice tip (mediteraneeană, vegetariană, low carb, hiperproteică etc.) și vitaminele. În mod surprinzător, fumatul este încă un factor de risc controversat în cancerul de sân (1,47-50).

În ceea ce privește prevenția cancerului mamar, în primul rând trebuie evitați cât mai mulți dintre factorii de risc. Astfel, o dietă echilibrată, activitatea fizică susținută de minimum 4 ore pe săptămână și un indice de masă corporală sub 24,9 pot fi considerați factori de protecție. De asemenea, evitarea consumului cronic de băuturi alcoolice, evitarea preparatelor pe bază de estrogen, evitarea iradierii, mai ales la adolescente, menținerea unui ritm circadian cât mai aproape de natural și nașterile la mai puțin de 24 de ani, însoțite de alăptare îndelungată, reprezintă factori de protecție. În plus, la pacientele cu risc genetic sau postiradiere, se pot administra tratamente cum sunt modulatorii de receptori de estrogen (Tamoxifen, Raloxifen) sau inhibitorii de aromatază (Exemestane), anexectomie sau mastectomie profilactică (1,2).

CONCLUZII

Cunoașterea factorilor de risc ai cancerului mamar reprezintă un prim pas în aprofundarea acestei patologii, care, deși este o preocupare de nivel mondial, încă nu este pe deplin înțeleasă de întreg personalul medical din România și cu atât mai puțin de către româncele fără studii superioare.

Pentru a putea forma educația tinerelor din România și a întregii populații cu privire la cancerul

de sãn, este important mai întâi ca medicii din specialitãțile asociate acestei patologii (medic de familie, chirurg generalist, oncolog, chirurg plastician și ginecolog) și nu numai sã facã echipã și sã poarte discuții frecvente nu doar cu privire la nouãtãțile din domeniu, ci și referitor la elemente de bazã, pe care, dacã le raportãm la situația din România, vom constata cã sunt precar implementate în formele actuale de educație și informare a populației.

Considerãm cã, înainte de screening-ul populației, înainte de a evalua posibilitatea investițiilor în investigații imagistice în masã, putem face ceva mai simplu și, totuși, eficient. Putem învãța tinerele sã se informeze cu privire la istoricul familiei lor, sã evite factorii de risc, sã se palpeze lunar în perioada corectã și sã se prezinte la medic pentru controale de rutinã. Populația tânãrã este receptivã la informare, atribuția noastrã este sã le-o oferim într-o formã adaptatã vârstei.

BIBLIOGRAFIE

- American Cancer Society. Breast Cancer Facts & Figures 2019-2020. Available at: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/breast-cancer-facts-and-figures/breast-cancer-facts-and-figures-2019-2020.pdf>.
- Chopra S, Davies EL. Breast cancer. *Medicine* (UK). 2020; 48(2):113-118.
- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin*. 2018 Jan;68(1):7-30.
- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin*. 2019 Jan;69(1):7-34.
- WHO. Globocan 2018. Available at: <https://www.uicc.org/news/global-cancer-data-globocan-2018>.
- Canadian Cancer Statistics 2019. Available at: <https://www.cancer.ca/-/media/cancer.ca/CW/cancer%20information/cancer%20101/Canadian%20cancer%20statistics/Canadian-Cancer-Statistics-2019-EN.pdf?la=en>.
- Global Cancer Observatory – Malaysia. Available at: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/458-malaysia-fact-sheets.pdf>.
- DeSantis CE, Ma J, Gaudet MM, Newman LA, Miller KD, Goding Sauer A, Jemal A, Siegel RL. Breast cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin*. 2019 Nov;69(6):438-451.
- Lauby-Secretan B, Dossus L, Marant-Micallef C, His M. Obesity and Cancer (in French). *Bull Cancer*. 2019 Jul-Aug;106(7-8):635-646.
- Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin*. 2010 Sep-Oct;60(5):277-300.
- Beyrouti M, Beyrouti R, Beyrouti R, Ben Amar M, Affes N, Frikha F, Abid M, Mnif H, Ayadi L, Ghorbel A. Breast cancer in men (in French). *Presse Med*. 2007 Dec;36(12 Pt 3):1919-24.
- Lee MV, Katabathina VS, Bowerson ML, Mityul MI, Shetty AS, Elsayes KM, et al. BRCA-associated Cancers: Role of Imaging in Screening, Diagnosis, and Management. *Radiographics*. 2017 Jul-Aug;37(4):1005-1023.
- Turpin A, Cattan S, Leclerc J, Wacrenier A, Manouvrier-Hanu S, Buisine MP, Lejeune-Dumoulin S. Hereditary predisposition to cancers of the digestive tract, breast, gynecological and gonadal: focus on the Peutz-Jeghers (in French). *Bull Cancer*. 2014 Sep;101(9):813-22.
- Boyd NF, Guo H, Martin LJ, Sun L, Stone J, Fishell E, Jong RA, Hislop G, Chiarelli A, Minkin S, Yaffe MJ. Mammographic density and the risk and detection of breast cancer. *N Engl J Med*. 2007 Jan 18;356(3):227-36.
- Martin LJ, Boyd NF. Mammographic density. Potential mechanisms of breast cancer risk associated with mammographic density: hypotheses based on epidemiological evidence. *Breast Cancer Res*. 2008;10(1):201.
- Provenzano PP, Inman DR, Eliceiri KW, Knittel JG, Yan L, Rueden CT, White JG, Keely PJ. Collagen density promotes mammary tumor initiation and progression. *BMC Med*. 2008 Apr 28;6:11.
- Kato I, Beinart C, Bleich A, Su S, Kim M, Toniolo PG. A nested case-control study of mammographic patterns, breast volume, and breast cancer (New York City, NY, United States). *Cancer Causes Control*. 1995 Sep;6(5):431-8.
- Boyd NF, Martin LJ, Yaffe MJ, Minkin S. Mammographic density and breast cancer risk: current understanding and future prospects. *Breast Cancer Res*. 2011;13(6):223.
- Vachon CM, Pankratz VS, Scott CG, Haeberle L, Ziv E, Jensen MR, Brandt KR, et al. The contributions of breast density and common genetic variation to breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst*. 2015 Mar 4;107(5):dju397.
- Boyd NF, Dite GS, Stone J, Gunasekara A, English DR, McCredie MR, Giles GG, Trichler D, Chiarelli A, Yaffe MJ, Hopper JL. Heritability of mammographic density, a risk factor for breast cancer. *N Engl J Med*. 2002 Sep 19;347(12):886-94.
- Evans DG, van Veen EM, Howell A, Astley S. Heritability of mammographic breast density. *Quant Imaging Med Surg*. 2020 Dec;10(12):2387-2391.
- Boyd NF, Martin LJ, Bronskill M, Yaffe MJ, Duric N, Minkin S. Breast tissue composition and susceptibility to breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2010 Aug 18;102(16):1224-37.
- Dall GV, Britt KL. Estrogen Effects on the Mammary Gland in Early and Late Life and Breast Cancer Risk. *Front Oncol*. 2017 May 26;7:110.
- Breast Cancer Risk in American Women. National Cancer Institute; 2014. Available at: <http://www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/detection/probability-breast-cancer>.
- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin*. 2016 Jan-Feb;66(1):7-30.
- Cronin KA, Lake AJ, Scott S, Sherman RL, Noone AM, Howlander N, Henley SJ, Anderson RN, Firth AU, Ma J, Kohler BA, Jemal A. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, part I: National cancer statistics. *Cancer*. 2018 Jul 1;124(13):2785-2800.
- Irwin ML, Fabian C, McTiernan A. Risk Reduction from Weight Management and Physical Activity Interventions. *Adv Exp Med Biol*. 2015;862:193-212.
- Fuchs R. Physical Activity and Health. In: Wright JD (ed.). *International Encyclopedia of the Social & Behavioral Sciences*, 2nd edition. Elsevier, 2015.
- Hosker DK, Elkins RM, Potter MP. Promoting Mental Health and Wellness in Youth Through Physical Activity, Nutrition, and Sleep. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 2019 Apr;28(2):171-193.
- Eurostat. European Health Interview Survey. 2016. Available at: <https://ec.europa.eu/eurostat/web/microdata/european-health-interview-survey>.
- Eurostat. Overweight and obesity – BMI statistics. Available at: https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/Overweight_and_obesity_-_BMI_statistics.
- OECD Factbook 2015/2016 – Economic, environmental and social statistics. 2016. Available at: https://www.oecd-ilibrary.org/economics/oecd-factbook-2015-2016_factbook-2015-en.
- Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, Bassford T, Beresford SA, Black H, Bonds D, et al.; Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2004 Apr 14;291(14):1701-12.

34. Reid R, Abramson BL, Blake J, Desindes S, Dodin S, Johnston S, Rowe T, Sodhi N, Wilks P, Wolfman W; Menopause and Osteoporosis Working Group. Managing menopause. *J Obstet Gynaecol Can.* 2014 Sep;36(9):830-833.
35. Hilakivi-Clarke L, de Assis S, Warri A. Exposures to synthetic estrogens at different times during the life, and their effect on breast cancer risk. *J Mammary Gland Biol Neoplasia.* 2013 Mar; 18(1):25-42.
36. Hilakivi-Clarke L. Maternal exposure to diethylstilbestrol during pregnancy and increased breast cancer risk in daughters. *Breast Cancer Res.* 2014;16(2):208.
37. Mørch LS, Skovlund CW, Hannaford PC, Iversen L, Fielding S, Lidegaard Ø. Contemporary Hormonal Contraception and the Risk of Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2017 Dec 7;377(23):2228-2239.
38. Smith RA, Andrews KS, Brooks D, Fedewa SA, Manassaram-Baptiste D, Saslow D, Brawley OW, Wender RC. Cancer screening in the United States, 2018: A review of current American Cancer Society guidelines and current issues in cancer screening. *CA Cancer J Clin.* 2018 Jul;68(4):297-316.
39. National Cancer Institute. Breast Cancer—Patient Version, 2017. Available at: <https://www.cancer.gov/types/breast>.
40. Russo J, Moral R, Balogh GA, Mailo D, Russo IH. The protective role of pregnancy in breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2005;7(3):131-42.
41. Russo J, Russo IH. The role of estrogen in the initiation of breast cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2006 Dec;102(1-5):89-96.
42. Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, Harewood R, Matz M, Nikšić M, Bonaventure A, Valkov M, et al.; CONCORD Working Group. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37,513,025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet.* 2018 Mar 17;391(10125):1023-1075.
43. Touitou Y, Reinberg A, Touitou D. Association between light at night, melatonin secretion, sleep deprivation, and the internal clock: Health impacts and mechanisms of circadian disruption. *Life Sci.* 2017 Mar 15;173:94-106.
44. Kelleher FC, Rao A, Maguire A. Circadian molecular clocks and cancer. *Cancer Lett.* 2014 Jan 1;342(1):9-18.
45. Blakeman V, Williams JL, Meng QJ, Streuli CH. Circadian clocks and breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2016 Sep 2;18(1):89.
46. Samuelsson LB, Bovbjerg DH, Roecklein KA, Hall MH. Sleep and circadian disruption and incident breast cancer risk: An evidence-based and theoretical review. *Neurosci Biobehav Rev.* 2018 Jan; 84:35-48.
47. Hamajima N, Hirose K, Tajima K, Rohan T, Calle EE, Heath CW Jr, Coates RJ, Liff JM, et al.; Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Alcohol, tobacco and breast cancer – collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58,515 women with breast cancer and 95,067 women without the disease. *Br J Cancer.* 2002 Nov 18;87(11):1234-45.
48. Cook MB, Guénel P, Gapstur SM, van den Brandt PA, Michels KB, Casagrande JT, Cooke R, et al. Tobacco and alcohol in relation to male breast cancer: an analysis of the male breast cancer pooling project consortium. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2015 Mar; 24(3):520-31.
49. World Health Organization. European Tobacco Control Status Report 2014. Available at: https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0009/248418/European-Tobacco-Control-Status-Report-2014-Eng.pdf.
50. Michels KB, Xue F, Colditz GA, Willett WC. Induced and spontaneous abortion and incidence of breast cancer among young women: a prospective cohort study. *Arch Intern Med.* 2007 Apr 23;167(8):814-20.