

Maria Jokieli<sup>1</sup>, Magdalena Bielska-Lasota<sup>2</sup>

## CZYNNIKI RYZYKA RAKA PIERSI - MOŻLIWOŚCI PROFILAKTYKI PIERWOTNEJ

### BREAST CANCER RISK FACTORS – POSSIBILITIES OF PRIMARY PREVENTION

<sup>1</sup>Emerytowany adiunkt Centrum Onkologii – Instytutu im. Marii Skłodowskiej – Curie  
w Warszawie

<sup>2</sup>Zakład Promocji Zdrowia i Szkolenia Podyplomowego  
Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny w Warszawie

#### STRESZCZENIE

W artykule przedstawiono ważne czynniki ryzyka raka piersi takie jak: czynniki genetyczne, wiek, czynniki związane z prokreacją i fizjologią kobiety (pierwsza miesiączka, menopauza), otyłość, siedzący tryb życia, picie alkoholu, środki antykoncepcyjne i hormonalna terapia zastępcza. Przedstawiono również możliwości profilaktyki pierwotnej oraz metody obliczania indywidualnego ryzyka raka piersi. Podkreślono także konieczność intensyfikacji profilaktyki wtórnej. Zarówno profilaktyka pierwotna jak i wtórna mogą się przyczynić do spadku zachorowalności i umieralności na raka piersi.

**Słowa kluczowe:** rak piersi, czynniki ryzyka, profilaktyka pierwotna i wtórna

#### ABSTRACT

In the article were presented the important breast cancer risk factors: genetic factors, family history, age, procreation behaviors, women's physiology (menarche, menopause), obesity, low physical activity, alcohol intake, oral contraceptive and menopausal hormonal replacement therapy. Possibilities of primary prevention and methods of calculation of individual breast cancer risk were also described. The value of the secondary prevention of the disease was emphasized. The primary and secondary prevention could substantially reduce burden of the breast cancer.

**Key words:** breast cancer risk factors, primary and secondary prevention

#### WSTĘP

Rak piersi występował od najdawniejszych czasów. Ślady choroby znajdowane są w mumiach egipskich oraz w wykopaliskowych szczątkach ludzkich. Już w czasach starożytnych starano się poznać przyczynę tej choroby. I tak np. w Egipcie i Grecji zauważono, że rak piersi występuje często u członków tej samej rodziny. Dało to początek późniejszym badaniom dotyczącym tzw. czynnika rodzinnego (1).

W osiemnastym wieku włoski lekarz Bernardo Ramazzini zajmujący się medycyną pracy zaobserwował, że zakonnice szczególnie często chorują na raka piersi. Zaczęto więc wiązać występowanie nowotworu z prokreacją, co również potwierdziły współczesne badania (2).

Wiek dwudziesty to rozkwit badań epidemiologicznych. Poczyniono szereg obserwacji dotyczących występowania raka piersi w różnych populacjach i równocześnie poznano czynniki, które mogą mieć wpływ

na zachorowanie takie jak np. zwyczaje żywieniowe. Stwierdzono między innymi, że bogata w tłuszcze dieta przyczynia się do występowania raka piersi, co potwierdziły również współczesne badania (3).

Druga połowa dwudziestego wieku to dalszy, szybki rozwój epidemiologicznych badań opisowych i prospektywnych. Na ich podstawie określono szereg czynników ryzyka i obliczono ich wartość (ryzyko względne - RR). Wyraża ono prawdopodobieństwo zachorowania osoby z daną cechą lub narażoną na określone czynniki w porównaniu z kobietami bez takich obciążeń (grupa kontrolna).

Trzeba podkreślić, że w ten sposób określone ryzyko jest wyłącznie miarą statystyczną i w żadnym wypadku nie wiąże się z „wyrokiem” w indywidualnym przypadku. Natomiast może zachorować kobieta, która nie należy do żadnej z grup wysokiego ryzyka.

Prawdopodobieństwo zachorowania (RR) obliczano na podstawie wyników wielu badań przeprowadzanych przy zastosowaniu różnej metodologii. Badania były prowadzone w różnych populacjach, stosowano nie

jednakowe kryteria doboru i obserwacji przypadków toteż zrozumiałe jest, że w różnych badaniach RR przyjmowało różne wartości. Największe w Europie, a także prawdopodobnie na świecie badania prospektywne dotyczące czynników ryzyka raka piersi oraz innych nowotworów i schorzeń występujących u kobiet, prowadzone są na Uniwersytecie w Oxfordzie (Wielka Brytania) przez Zakład Epidemiologii po kierownictwem profesor *Valery Beral* (4).

Rozwój badań genetycznych pozwolił na ocenę częstości występowania zmutowanego genu BRCA1 i BRCA2. Są to tzw. geny silnej predyspozycji. Nosiicielki tych genów mają szczególnie wysokie ryzyko zachorowania na raka piersi i niektóre inne nowotwory. Dalsze badania pozwoliły na wyodrębnienie wielu innych genów związanych z podwyższonym ryzykiem w stopniu znacznie niższym od wymienionych powyżej, ale dotyczących znacznie większej liczby kobiet<sup>1</sup>.

Celem pracy było przedstawienie ważnych czynników ryzyka zachorowania na raka piersi u kobiet ze względu na wielkość ryzyka oraz powszechność występowania w populacji. Szczególny nacisk położono na możliwości profilaktyki pierwotnej poprzez zmniejszenie tego ryzyka.

W niniejszym opracowaniu zaprezentowano wartości z niektórych zacytowanych w nim prac oraz z szacunkowych danych MediWeb (5).

## CZYNNIKI RYZYKA RAKA PIERSI

Przyczyna raka piersi nie jest znana. Według obecnej wiedzy na wystąpienie choroby składa się wiele czynników, które wiążą się z procesem starzenia się organizmu człowieka, predyspozycją osobniczą (zmiany genetyczne, czynniki hormonalne) oraz ze środowiskiem i stylem życia.

Znajomość tych zagrożeń, jest ważna nie tylko dla lekarzy, ale także dla samych kobiet, ponieważ wpływ niektórych z nich można modyfikować. Inne, niezależne, są wskazaniem do częstszej kontroli a także stosownych zmian stylu życia.

W niektórych krajach zachodnich np. w USA, gdzie zachorowania na raka piersi są liczne, u kobiet ze szczególnie wysokim ryzykiem zachorowania stosuje się chemio -prewencję (leki modyfikujące wpływ naturalnych estrogenów) lub zabiegi chirurgiczne (3, 6).

Niezależne czynniki ryzyka. Najsilniejszym czynnikiem zachorowania na raka piersi jest wiek i związane z nim procesy starzenia organizmu, a zatem dotyczy on wszystkich kobiet.

Do 30. roku życia obserwuje się tylko pojedyncze przypadki zachorowania na raka piersi. W kolejnych 5.-letnich grupach wieku liczba zachorowań podwaja się osiągając najwyższe wartości w grupie wieku 50-69 lat. Oszacowano, że u kobiet powyżej 50. roku życia RR wynosi 20, przyjmując, jako 1 wartość RR u kobiet w wieku 35-39 lat (5). Po 70. roku życia liczba zachorowań, a także wskaźniki stopniowo obniżają się. Zachorowalność i umieralność w grupach wieku w Polsce w 2007 roku ilustruje tabela I (7).

Tabela I. Zachorowania i zgony na raka piersi. Liczby bezwzględne, współczynniki surowe na 10<sup>5</sup> wg 5.-letnich grup wieku. Polska 2007 r.

Grupy wieku	Zachorowania		Zgony	
	Liczba	Współczynnik na 10 <sup>5</sup>	Liczba	Współczynnik na 10 <sup>5</sup>
00-04	0	0,0	0	0,0
05-09	0	0,0	0	0,0
10-14	0	0,0	0	0,0
15-19	0	0,0	0	0,0
20-24	10	0,6	2	0,1
25-29	67	4,3	7	0,5
30-34	157	11,0	43	3,0
35-39	357	29,5	64	5,3
40-44	739	61,7	122	10,2
45-49	1384	96,8	318	22,2
<b>50-54</b>	<b>2341</b>	<b>150,7</b>	565	36,4
<b>55-59</b>	<b>2614</b>	<b>187,2</b>	712	51,0
<b>60-64</b>	<b>2016</b>	<b>221,8</b>	554	60,9
<b>65-69</b>	<b>1727</b>	<b>204,5</b>	571	67,6
70-74	1166	140,9	622	75,1
75-79	973	133,7	666	91,5
80-85	586	117,9	591	118,9
85+	345	118,9	418	144,1
Ogółem	14.482	73,5	5.255	26,7

Wyodrębnioną na tej podstawie grupę kobiet wysokiego ryzyka, to jest kobiet w wieku 50-69 lat objęto w Polsce populacyjnym programem przesiewowym realizowanym od 2007 roku w ramach Narodowego Programu Zwalczenia Chorób Nowotworowych (8). Niestety realizacja skryningu napotyka na szereg trudności. Jedną nich jest niska zgłaszalność kobiet na badania, która wynosi około 30%, podczas gdy dopiero udział w skryningu rzędu 60% przynosi oczekiwane efekty zdrowotne (9).

Podobnie jak wiek, silnym czynnikiem ryzyka są zmutowane geny: BRCA1 (w obrębie 17 chromosomu) i BRCA2 (w obrębie 13 chromosomu). Szacuje się, że nosicielki tych genów chorują około 20 razy częściej w porównaniu z kobietami bez tego czynnika ryzyka (5). Jednak obie te mutacje są odpowiedzialne jedynie za około 5% przypadków raka piersi.

Należy wspomnieć, że w 2007 roku przeprowadzono na terenie Warmii i Mazur badanie w grupie 316

<sup>1</sup> W. Olszewski: „Heterogenność raka piersi w obrazie mikroskopowym” Referat wygłoszony na IV Mazowieckich Spotkaniach Onkologicznych”. Warszawa, 27-28 listopada 2009 r.

chorych. Warunkiem włączenia do badań było uzyskanie informacji o wystąpieniu przynajmniej jednego przypadku raka piersi i/ lub jajnika w rodzinie. Badanie wykonano według opracowanej przez autorów metody, która pozwala na tańsze i prostsze wykrycie zmutowanego genu BRCA1 aniżeli badanie całej jego sekwencji (10). Metoda ta ma szansę zastosowania w badaniach przesiewowych.

Poznanie rodzaju mutacji u nosicieli i chorych ma duże znaczenie zarówno dla profilaktyki (włączenie do grupy wysokiego ryzyka) jak i dla terapii (dobór właściwej metody leczenia) i powinno być szerzej wykorzystywane.

Szacuje się, że około 80% kobiet, które posiadają krewnych, zwłaszcza pierwszego stopnia (matka, siostra), którzy w młodym wieku zachorowali na raka piersi (także mężczyźni) jest nosicielkami zmutowanych genów BRCA1 i BRCA2. Tak więc występowanie chorób nowotworowych w rodzinie jest również uważane za czynnik ryzyka o wartościach RR wynoszących od 1,57 do około 5 w zależności od stopnia pokrewieństwa, liczby krewnych, wieku, w którym zachorowali oraz umiejscowienia nowotworu (1, 5). Jest to tzw. ryzyko rodzinne, którego nie należy mylić z czynnikiem genetycznym.

Postuluje się, aby kobiety z wywiadem wskazującym na rodzinne występowanie nowotworów były badane na obecność zmutowanych genów, ponieważ przy obecnym stanie wiedzy powinny być objęte specjalistyczną opieką (9). Program opieki nad rodzinami z wysokim ryzykiem zachorowania został wpisany w Narodowy Program Zwalczania Chorób Nowotworowych.

Czynniki ryzyka mogą być także niektóre zmiany w gruczole piersiowym (dysplazja). Dlatego tak ważna jest nie tylko mammografia i jej interpretacja z klinicystą, ale i coroczne badanie piersi przez lekarza (11).

Czynniki ryzyka są również: przebyta uprzednio choroba nowotworowa jednej piersi - RR około 5 (5).

Niektóre procedury diagnostyczne i terapeutyczne także niosą ze sobą podwyższone ryzyko, np. ekspozycja na promieniowanie rtg związana z diagnostyką radiologiczną. Zakładając, że badanie radiologiczne odbywa się wyłącznie ze wskazań lekarskich, pominięto szczegółowe rozważania w tym zakresie.

Czynniki ryzyka, które można częściowo modyfikować. Kobiety, które nigdy nie rodziły lub przebyły pierwszą ciążę zakończoną porodem po 30. roku życia mają około 2 - 3 krotnie wyższe ryzyko zachorowania w porównaniu z kobietami, które odbyły poród w młodszym wieku (5). Natomiast zmniejszone ryzyko zachorowania mają osoby, które odbyły pierwszy poród przed 18. rokiem życia. Również posiadanie liczego potomstwa zmniejsza ryzyko wystąpienia raka piersi (2). Trudno obecnie zalecać taką profilaktykę. Można tylko postulować, aby kobiety, które planują posiadanie dzieci, decydowały się na zajście w ciążę przed 30. rokiem życia.

Do ważnych czynników ryzyka należy wczesna pierwsza miesiączka (przed 13. rokiem życia) oraz późna menopauza (po 55. roku życia) RR - od 1 do 2 (5). Ryzyko to wiąże się między innymi z tzw. szlakiem estrogenowym, który podlega zmianom w różnych okresach życia kobiety. Im dłuższa jest ekspozycja organizmu na estrogeny tym większe prawdopodobieństwo wystąpienia raka piersi. Na przyśpieszenie menopauzy mamy mały wpływ, poza chirurgicznym usunięciem jajników przed 37 rokiem życia lub kastracji farmakologicznej, co jest stosowane w niektórych krajach np. w USA u kobiet szczególnie narażonych, np. obciążonych genetycznie (3, 6).

Można natomiast próbować opóźnić wystąpienie pierwszej miesiączki poprzez modyfikowanie stylu życia już w dzieciństwie stosując zrównoważoną dietę, zwiększając aktywność fizyczną i zapobiegając otyłości (12).

Czynniki ryzyka, które można modyfikować. Czynniki te związane są ze stylem życia. Do ważnych czynników ryzyka należy nadwaga, zwłaszcza występująca po menopauzie. U kobiet z nadwagą możliwość wystąpienia raka piersi jest wyższa, niż u kobiet szczupłych - RR od 1,4 do około 3 (5, 13). Spadek masy ciała lub utrzymywanie jej w prawidłowych granicach (index masy ciała BMI: 19-25 kg/m<sup>2</sup>) zmniejsza ryzyko zachorowania o około 30% (6). Należy wspomnieć, że otyłość matki w pierwszych miesiącach ciąży przyczynia się istotnie do wcześniejszego wystąpienia miesiączki u dziewczynek (12). Jako zapobieganie proponuje się stosowanie diety niskokalorycznej, ubogiej w tłuszcze, zwłaszcza zwierzęce, spożywanie warzyw i owoców oraz innych produktów bogatych w witaminy i błonnik.

Siedzący tryb życia i mała aktywność fizyczna także zaliczane są do czynników ryzyka raka piersi. Profilaktyka, podobnie jak w przypadku opóźniania pierwszej miesiączki polega na zwiększaniu aktywności fizycznej (3, 6).

Codziennie picie nawet małych ilości alkoholu (1-2 kieliszki) istotnie zwiększa ryzyko zachorowania na raka piersi (o około 11%) (14). Zapobieganie wydaje się proste, chociaż czasami trudne, wobec zwyczajów panujących w niektórych środowiskach, a nawet w krajach, gdzie alkohol stanowi stały składnik codziennej diety.

Nie stwierdzono zależności między pićm kawy a występowaniem raka piersi (6). Także czynne i bierne palenie papierosów nie wpływa na częstsze występowanie nowotworów tego narządu (15, 16).

Kontrowersyjne czynniki ryzyka. Zarówno środki antykoncepcyjne, jak i hormonalna terapia zastępcza (HTZ) były dotąd uważane za istotne czynniki ryzyka zwłaszcza, jeśli były stosowane dłużej niż 5 lat. Takich dowodów dostarczyły badania nad środkami stosowanymi przed 1970 rokiem (17). Obecnie wydaje się, że preparaty są bezpieczniejsze (inne hormony pod względem struktury chemicznej, mniejsze dawki oraz

bardziej zrównoważone proporcje) i według niektórych autorów nie stanowią istotnego zagrożenia (18, 19). Niemniej jednak wskazania do stosowania hormonalnej antykoncepcji oraz HTZ muszą być ustalane indywidualnie z uwzględnieniem ryzyka także innych powikłań.

Ocena zagrożenia chorobą. Autorzy są na ogół zgodni, że trudno jest ustalić stopień ryzyka w indywidualnym przypadku (3, 9). Istnieją jednak modele oparte na sumowaniu ryzyka np. opracowane przez *Gaila* i *Clausa*, które mogą być przydatne w praktyce klinicznej. Narodowy Instytut Raka (Bethesda, USA) zmodyfikował model *Gaila* i przedstawił go w Internecie w formie kalkulatora (20). Wynik powyżej 1, 66 % wskazuje na wysokie ryzyko zachorowania na raka piersi.

Bardziej dokładne od wymienionych, są modele oparte na przewidywaniu prawdopodobieństwa obecności u kobiety lub w jej rodzinie mutacji genów BRCA1 i BRCA2. Należą do nich modele: *Myriad*, *Cauch* i *BRCAPRO*, które także dotyczą raka jajnika. Uwzględniają one dokładniejszy wywiad rodzinny. Jednak żaden z tych modeli nie jest uniwersalny (3).

## PODSUMOWANIE

Przedstawiono najczęściej występujące czynniki ryzyka raka piersi i możliwości ich modyfikacji w niektórych przypadkach. Nadal podstawowe znaczenie ma wczesne wykrywanie choroby w okresie bezobjawowym, dlatego tak ważne jest czynne uczestnictwo kobiet w aktywnym populacyjnym skryningu. Im wcześniej jest wykryty nowotwór, tym większa szansa pacjentki na wyleczenie, a nawet zachowanie piersi lub jej rekonstrukcję.

Rak piersi jest dużym problemem zdrowotnym i społecznym na świecie. Wzrost zachorowań wynika przede wszystkim z faktu starzenia się populacji świata oraz niekorzystnych zmian stylu życia. Poprawiły się także metody wykrywania i rejestracji nowotworów. Polska jest krajem o średniej zachorowalności i umieralności na raka piersi wśród krajów europejskich. Obserwuje się jednak stały wzrost tego zagrożenia. W 2007 roku zarejestrowano 14 482 przypadków raka inwazyjnego, co stanowi liczbę o 1160 przypadków większą niż w roku 2006 (13 322). W tych samych latach zmarło odpowiednio: 5 255 i 5 212 kobiet (97). Można by znacznie zmniejszyć te liczby stosując szerokim zakresem, zarówno profilaktykę pierwotną jak i wtórną.

## PIŚMIENNICTWO

1. Couto E, Banks E, Reeves G, et al. Family history and breast cancer tumor characteristics in screened women. *Int J Cancer* 2008; 123:2950-4.

2. Reeves G, Pirie K, Greek J, et al. Reproductive factors and specific histological types of breast cancer: prospective study and meta-analysis. *Br J Cancer* 2009; 100:536-44.
3. Pruthi S, Brand K, Degnim A. Postępowanie w raku sutka - podejście interdyscyplinarne. Cz. 1. Profilaktyka i diagnostyka. *Medycyna po Dyplomie* 2008; 17:28-43.
4. <http://www.millionwomenstudy.org>.
5. [http://mediweb.pl/diseases/wyswietl\\_vad.php?/ld=599](http://mediweb.pl/diseases/wyswietl_vad.php?/ld=599)
6. Dollinger M, Rosenbaum E, Cable G. Uniwersalny przewodnik po metodach leczenia nowotworów. Londyn: London Hannah Publishing Ltd; 2000: strona od 405 do 440.
7. Raporty na podstawie danych Centrum Onkologii <http://epid.coi.waw.pl/krn>
8. Jokiel M. Społeczne aspekty wczesnego wykrywania raka piersi po wprowadzeniu w Polsce skryningów populacyjnych. *Przeegl Epidemiol* 2009; 63: 443-47.
9. Luboiński G. Symposium: Rak piersi. *Medycyna po Dyplomie* 2008; 17:19-20.
10. Turek J, Brzuzan P, Woźny M. Genetyczne badania skryningowe predyspozycji do nowotworów piersi i jajnika na Warmii i Mazurach w 2007 roku. *Nowotwory J Oncol* 2009; 59:262-65.
11. Brewster A, Helzlsouer K. Epidemiologia, profilaktyka i wczesne wykrywanie raka piersi. *Current Opinion In Oncology*. Wyd. polskie 2002; 1: 8-13.
12. Janssens J, Vandeloo M. Rak piersi: bezpośrednie i pośrednie czynniki ryzyka związane z wiekiem i stylem życia. *Nowotwory J Oncol* 2009; 53:159-67.
13. Reeves G, Pirie K, Beral V, et al. Cancer incidence and mortality in relation to body mass index in the Million Women Study: cohort study. *BMJ* 2007; 335:1107-08.
14. Allen N, Beral V, Casabonne D, et al. Moderate alcohol intake and cancer incidence in women. *JNCI* 2009; 101:296-305.
15. Roddam A, Pirie K, Pike M, et al. Active and passive smoking and the risk of breast cancer in women aged 36-45 years: a population based case – control study in UK. *Br J Cancer* 2007; 97: 434-9.
16. Pirie K, Beral V, Peto R, et al. Passive smoking and breast cancer in never smokers: prospective study and meta-analysis. *Int J Epidemiol* 2008; 37:1067-79.
17. Collaborate Group on Hormonal Factor in Breast Cancer. *Lancet* 1996; 47:1713-1727.
18. Kahlenborn C, Modugno F, Potter DM, et al. Oral contraceptive use and the risk for premenopausal breast cancer: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 2006; 81:1290-302.
19. Casey P, Cerhan J, Pruthi S. Doustne środki antykoncepcyjne, a ryzyko rozwoju raka piersi. *Medycyna po Dyplomie* 2008; 17:23-7.
20. [www.bcra.nci.nih.gov/brc/](http://www.bcra.nci.nih.gov/brc/).

Otrzymano: 14.04.2010 r.

Zaakceptowano do druku: 22.04.2010 r.

### Adres do korespondencji:

Dr n. med. Maria Jokiel

Ul. Mochnackiego 17 m. 29, 02-041 Warszawa

Tel. +48/22/8222543

E- mail: marwand31@neostrada.pl