

## Rak piersi: bezpośrednie i pośrednie czynniki ryzyka związane z wiekiem i stylem życia

Jaak Ph. Janssens, Magda Vandeloo

*Wstęp.* Prawie 95 procent przypadków raka piersi jest związanych z czynnikami stylu życia. Rak piersi jest główną przyczyną zgonów u kobiet. Liczba zachorowań uległa podwojeniu w ciągu ostatnich 40 lat. Mniej niż 10% ma dziedziczne podłoże. Wśród głównych czynników ryzyka są: wczesna pierwsza miesiączka, wysoki wzrost i ciężar ciała, późna pierwsza donoszona ciąża (first full-term pregnancy, FFTP), nierództwo, późna menopauza i hormonalna terapia zastępcza.

*Materiał i metody.* Przebadano 1146 zdrowych dziewczynek w wieku od urodzenia do 13. roku życia na obecność czynników stylu życia korelujących z wczesnym dojrzewaniem, określanym jako początek rozwoju piersi i wystąpienie pierwszej miesiączki.

*Wyniki i wnioski.* Wyniki wyraźnie dowodzą, że czynniki stylu życia, w tym żywienie, mają wpływ na rozwój piersi i pierwszą miesiączkę. Dziecięca otyłość, brak aktywności fizycznej, wysoki indeks glikemiczny spożywanych węglowodanów, czynniki rodzicielskie, przebyta mononukleozą są jednymi z najsilniejszych wyznaczników, wpływających na początek dojrzewania i wiek pierwszej miesiączki.

### Breast cancer: a life-time disease Direct and indirect age-related lifestyle risk factors

*Introduction.* Almost 95 per cent of breast cancers are related to lifestyle factors. As a leading cause of death in women and with a doubling in incidence during the last 40 years, less than 10 per cent have a hereditary background. Among the main risk factors are early menarche, increased length and weight, late first full-term pregnancy (FFTP), nulliparity, late age at menopause and hormonal substitution.

*Materials and methods.* We studied 1146 healthy girls between birth and the age of 13 for the presence of lifestyle factors that correlate with early puberty, measured as onset of breast development, and menarche.

*Results and conclusion.* The results show clear evidence that lifestyle factors, including nutrition have an effect on breast development and menarche. Childhood obesity, lack of physical activity, high glycemic carbohydrate consumption, parental factors, and history of mononucleosis, are amongst the strongest determinants that influence the onset of puberty and age of menarche.

**Słowa kluczowe:** rak piersi, zapobieganie, czynniki ryzyka, wiek

**Key words:** breast cancer, prevention, risk factors, age

### Istota raka piersi

Rak piersi jest jednym z nowotworów powodujących najwięcej zgonów na świecie. Na raka piersi choruje 1 na 8 kobiet w krajach zachodnich. Szacuje się, że w tym roku rozpoznanych zostanie około 1 miliona nowych przypadków. Około 500 000 nowych i obecnych chorych umrze z powodu raka piersi.

Istnieje wiele dowodów na to, że przyczyny raka piersi, przebieg biologiczny i odpowiedź na leczenie są identyczne na całym świecie [1]. Choroba, która poprzed-

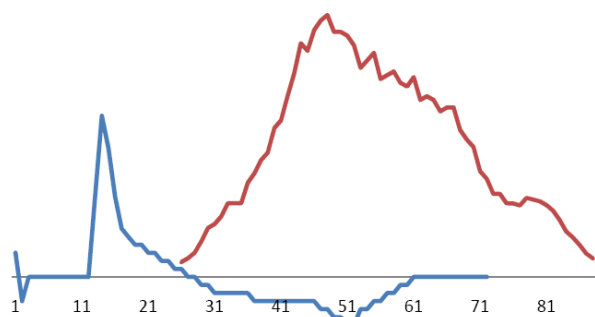
nio dotykała przeważnie białe, zamożne kobiety w uprzemysłowionych regionach Ameryki Północnej i Europy Zachodniej, jest obecnie rozpoznawana wszędzie. W Azji, Afryce, Europie Wschodniej i Ameryce Łacińskiej obserwuje się skokowy wzrost liczby zachorowań. Do 2020 r. 70% wszystkich przypadków raka piersi na całym świecie będzie dotyczyło krajów rozwijających się. Szansa wyleczenia raka o średnicy 5 cm wynosi 50%, podczas gdy raka o średnicy 1 cm ponad 80%. Nie ma żadnej dostępnej metody leczenia, która może zaoferować więcej szans na wyleczenie niż wczesne wykrycie raka. Globalne różnice w przeżyciach chorych na raka piersi dokładnie odzwierciedlają możliwości diagnostyczne lokalnych systemów opieki zdrowotnej. W krajach, w których dostępne są nowoczesne metody diagnostyczne, przeżycia chorych

na raka piersi przekraczają 80% i sięgają 90%. W sytuacji gdy są one niedostępne, odsetek chorych, u których rak piersi rozpoznawany jest w stadium umożliwiającym wyleczenie, nie przekracza 50%. Skoro nadal w większości przypadków rak piersi prowadzi do zgonu, oznacza to, że więcej wysiłków należy położyć na wczesne wykrywanie i co ważniejsze, profilaktykę pierwotną.

### Kliniczny rak piersi

Rak piersi występuje niezmiernie rzadko u chorych przed 24. rokiem życia. Częstość zachorowań wzrasta do 50. roku życia, a następnie utrzymuje się na stałym poziomie lub zmniejsza się (Ryc. 1, czerwona linia).

Utrzymujący się wzrost częstości zachorowań w USA (wszystkie stopnie zaawansowania łącznie) jest ograniczony do kobiet rasy białej w wieku  $\geq 50$  lat. Najnowsze trendy są stabilne u kobiet rasy czarnej w wieku  $\geq 50$  lat oraz kobiet rasy białej poniżej 50. roku życia i maleją u kobiet rasy czarnej poniżej 50. roku życia. Mimo że częstość występowania (wszystkie rasy łącznie) jest znacznie wyższa w przypadku kobiet w wieku  $\geq 50$  lat w porównaniu do młodszych kobiet, około 23 do 50% raków piersi jest rozpoznawanych u młodszych kobiet, ponieważ kobiety te stanowią 73% ogółu populacji kobiet [2].



Ryc. 1. Rak piersi i dynamika wzrostu piersi

Chociaż różnice w częstości występowania raka piersi w populacjach zachodniej i azjatyckiej są często przypisywane odmiennym czynnikom środowiskowym i/lub stylowi życia, niewiele jest badań oceniających różnice wynikające z wieku chorych. Specyficzna dla wieku częstość zachorowań rośnie szybko aż do 50. roku życia u kobiet wszystkich ras/grup etnicznych, po czym zwalnia u kobiet ras białej i czarnej oraz mieszkanki Hawajów pochodzenia japońskiego, ale stabilizuje się u mieszkanki Osaki. Specyficzna dla wieku częstość zachorowań według programu SEER (Surveillance Epidemiology and End Results – przyp. tłum.) odzwierciedla dwubiegunowość (wczesny początek i późny początek) populacji chorych na raka piersi. Jedynie u mieszkanki Osaki zachowuje strukturę wiekową wczesnego początku [3].

Analiza danych z Rejestru Raka w Genewie wykazała, że w latach 2002-2004 częstość zachorowań na raka piersi u kobiet w wieku 25-39 lat wzrastała o 46,7% rocz-

nie (95% CI: 7,1-74,0,  $p=0,015$ ), czego nie można w pełni wyjaśnić błędami w monitorowaniu i wykrywaniu [4].

Zachorowania na raka piersi zaczynają się przeważnie około 24. roku życia, ich częstość narasta do 50. roku życia, po czym zaczyna spadać. Może to sugerować, że rak piersi jest chorobą kobiet w średnim wieku. W pewnym sensie jest to prawdą dla klinicznej postaci raka piersi. Ale jeśli brać pod uwagę profilaktykę raka oznacza to, że podatność na zachorowanie zaczyna się przed osiągnięciem 24. roku życia.

### Geneza raka piersi

Rodzinna predyspozycja jest najważniejszym czynnikiem ryzyka zachorowania na raka piersi. Większość przypadków dziedzicznych zachorowań na raka piersi i/lub jajnika jest spowodowanych mutacją genów podatności na raka piersi: *BRCA1* i *BRCA2*. Oba geny są odpowiedzialne za dużą część przypadków zespołu rodzinnego występowania raka piersi i jajnika [5]. Dziecko z mutacją *BRCA1* ma 70-80% ryzyko zachorowania raka piersi. W przypadku *BRCA2* penetracja jest mniejsza, ale nadal sięga prawie 60%. Jednakże tylko od 5 do 10% raków piersi jest wynikiem mutacji genów [6].

W poprzednich dziesięcioleciach prowadzono intensywne badania czynników związanych ze stylem życia, które mogłyby wyjaśnić geograficzną i czasową zmienność w epidemiologii raka piersi. Badania migracji i doświadczone badania na zwierzętach pokazują, że ryzyko zachorowania na raka piersi jest silnie związane ze sposobem odżywiania (np. alkohol), stosowaniem leków hormonalnych i praktykami prokreacyjnymi [7]. Wniki najnowszych badań kohortowych i kliniczno-kontrolnych są jednak mniej przekonujące, prawdopodobnie dlatego, że uwzględniają tylko osoby dorosłe. Dotychczas nie zwracano uwagi na dzieci, a godny uwagi jest fakt, że najlepiej znane czynniki ryzyka raka piersi wydają się działać we wczesnym okresie życia; w czasie rozwoju piersi i dojrzewania oraz przed inwolucją piersi, która zaczyna się z grubsza w wieku 25 lat.

Przy założeniu, że rak piersi wiąże się głównie ze stylem życia, oczywista staje się konieczność zwrócenia uwagi na okres przed rozpoznaniem raka piersi, zwłaszcza okres dojrzewania. Piersi rozwijają się do mniej więcej 25. roku życia i wtedy też pojawiają się pierwsze przypadki raka piersi. Po 25. roku życia rozpoczyna się inwolucja piersi, co można zaobserwować w kolejnych badaniach mammograficznych. Krzywa wzrostu piersi może być wykreślona w oparciu o pomiary dokonane w okresie dojrzewania i późniejsze dane mammograficzne. Na Rycinie 1 niebieska linia schematycznie przedstawia charakterystykę wzrostu piersi. W chwili urodzenia piersi, zwykle utworzone z tkanki tłuszczowej, mogą być obecne, ale wkrótce zanikają. Przed okresem dojrzewania piersi są nieobecne. Szybki ich rozwój następuje z chwilą rozpoczęcia dojrzewania. Maksymalne tempo wzrostu jest osiągane w czasie pierwszej miesiączki, gdy zaczyna się działanie progestagenów. Potem szybkość wzrostu zmniejsza się do czasu FFTP lub do wieku 25 lat. W tym

momencie zaczyna się inwolucja piersi. Całkowita inwolucja piersi ma miejsce lata po menopauzie, kiedy piersi są ponownie utworzone jedynie z tkanki tłuszczowej, z nielicznymi pozostałymi przewodami mlekowymi.

Opierając się na powyższych założeniach, wydaje się, że rak piersi jest chorobą „nieinwolucyjnej” piersi. Początek rozwoju raka piersi jest przypuszczalnie wynikiem błędów apoptozy, w połączeniu z ekspozycją na estrogeny. Błędy apoptozy mogą być wywołane przez wczesną pierwszą miesiączkę i późną FFTP, gdy piersi nie są w pełni rozwinięte.

## Gruzoł piersiowy

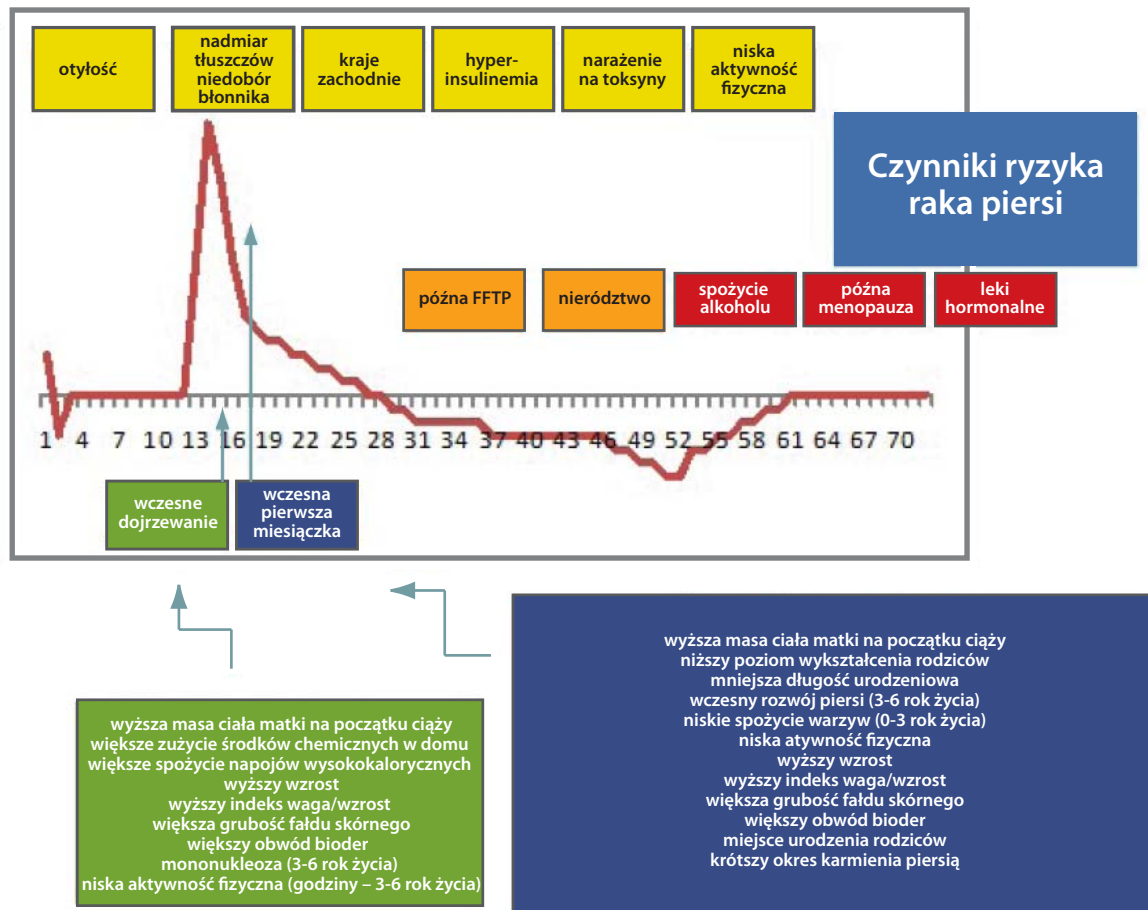
Liczne dane naukowe potwierdzają hipotezę, że podatność na raka zapoczątkowana jest podczas rozwoju piersi. Na przykład, dzieci poddane napromienianiu klatki piersiowej tuż po rozpoczęciu rozwoju piersi są szczególnie narażone na ryzyko rozwoju raka piersi w późniejszym okresie życia, OR = 40 [8]. Z drugiej strony wczesne usunięcie jajników skutecznie zmniejsza ryzyko raka piersi [9].

Wczesna pierwsza miesiączka, późna FFTP, wysoki wzrost i ciężar ciała są uznawane za istotne czynniki ryzyka raka piersi [10]. Może to być zaskakujące, gdyż rozwój piersi jest najszybszy na początku okresu dojrzewania i trwa przez cały okres dojrzewania i wiek młodzieńczy do czasu FFTP lub do około 24. roku życia. Po

tym okresie rozpoczyna się inwolucja piersi (tzn. zaczyna zanikać tkanka gruczołowa). Ten proces trwa kilka lat do czasu gdy około 60. roku życia pozostają tylko przewody mlekowe.

## Czynniki ryzyka przed okresem dojrzewania

Niewiele wiadomo na temat sekwencji zdarzeń rozwoju endokrynologicznego w początkowym okresie życia. Wczesne dojrzewanie, rozwój piersi i pierwsza miesiączka mogą wydawać się naturalnymi procesami określonym przez zegar biologiczny, który, raz zainicjowany, uruchamia niezależny proces rozwoju senologicznego i ginekologicznego oraz dojrzewania [11]. Jednak wydaje się, że wiek pierwszej miesiączki jest związany ze sposobem odżywiania, ponieważ owulacja i menstruacja wymagają pewnej krytycznej masy ciała. Osiągnięcie i utrzymanie cykli owulacyjnych wymaga minimalnego poziomu tkanki tłuszczowej: od 17 do 22% całkowitej masy ciała. Im szybciej ta masa zostanie osiągnięta, tym wcześniej można spodziewać się regularnych menstruacji. Dane pochodzą głównie z krajów rozwijających się, w których spożycie wysokoenergetycznych pokarmów cechuje się dużą zmiennością. I przeciwnie, dzieci uprawiające intensywny wysiłek fizyczny, tancerki i młodzi sportowcy, wydają się mieć opóźnioną pierwszą miesiączkę. W ten sposób zegar biologiczny, regulujący zmiany endokrynologiczne inicjujące rozpoczęcie dojrzewania, pozostaje pod wpły-



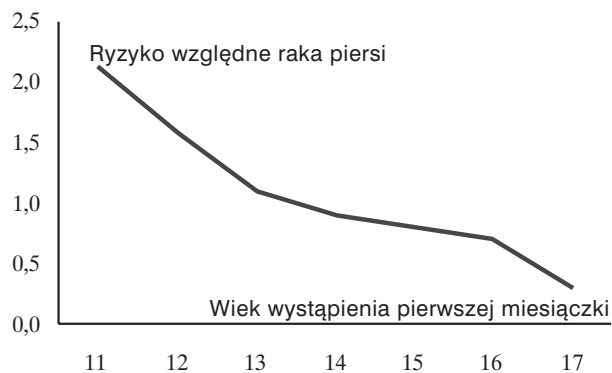
Ryc. 2. Czynniki ryzyka raka piersi

wem czynników społeczno-kulturowych, środowiskowych i żywieniowych. Jeżeli znane czynniki ryzyka raka piersi, związane ze stylem życia, mogą również wpływać na etapy dojrzewania, to działania profilaktyczne można wdrożyć już w dzieciństwie.

Czas pomiędzy wczesnym dojrzewaniem a pierwszą miesiączką może mieć nawet większe znaczenie dla zmniejszenia ryzyka raka piersi, niż czas pomiędzy pierwszą miesiączką a FFTP. Przed pierwszą miesiączką piersi pozostają tylko pod wpływem estrogenów, a po, dołączają się jeszcze progestageny. Czas między początkiem wczesnego dojrzewania a FFTP również wydaje się ważny pod względem ryzyka raka piersi, chociaż okres ten jest znacznie słabiej przebadany, prawdopodobnie dlatego, że dorosłe kobiety nie pamiętają dokładnego czasu pojawienia się owłosienia łonowego ani początku rozwoju piersi. Wczesne dojrzewanie i wiek pierwszej miesiączki prawdopodobnie nie są regulowane przez te same mechanizmy, a sposób odżywiania może różnie wpływać na te ważne procesy hormonalne, sprawiając, że dzielący je czas może być wykorzystany w profilaktyce raka.

Dojrzewanie u dziewczynek zaczyna się od pojawienia się drugorzędowych cech płciowych: piersi, włosów łonowych, włosów na ciele, zmian sylwetki. Pierwsza miesiączka, pojawiająca się średnio około dwa lata później, nie jest końcem okresu dojrzewania, a stanowi jedynie punkt zwrotny, w którym rozpoczyna się wydzielanie nowych hormonów (progesteronu). Jego wydzielanie zbiega się z malejącą szybkością wzrostu piersi i stymulacją dojrzewania.

Jak już wcześniej wspomniano, wczesna pierwsza miesiączka, późna FFTP, wysoki wzrost i ciężar ciała są uznawane za istotne czynniki ryzyka raka piersi. Zarówno wczesna pierwsza miesiączka, jak i wysoki wzrost, to markery zwiększonego ryzyka [12]. U kobiet na półkuli zachodniej wczesne wystąpienie pierwszej miesiączki związane jest ze wczesną hiperinsulinemią, a liczne bada-



Ryc. 3. Ryzyko raka piersi a wiek pierwszej miesiączki

nie kliniczno-kontrolne pokazują, że hiperinsulinemia na czczo jest czynnikiem zwiększonego ryzyka raka piersi [13].

W populacji zachodniej średni wiek wystąpienia pierwszej miesiączki obniżył się z 16 do 13 lat, od początku ubiegłego stulecia. Ryzyko raka piersi u kobiety, u której pierwsza miesiączka miała miejsce w 12. roku życia jest 1,6 razy wyższe niż u kobiety, u której pierwsza miesiączka wystąpiła po 13. roku życia. Szacuje się, że obniżenie wieku wystąpienia pierwszej miesiączki o jeden rok powoduje wzrost ryzyka raka piersi o co najmniej 10% [14].

### Czynniki ryzyka związane z dojrzewaniem

Wobec znaczenia okresu dojrzewania dla ryzyka rozwoju raka piersi oraz możliwy wpływ czynników stylu życia na okres dojrzewania, zainicjowane zostały badania, mające na celu skorelowanie znanych czynników ryzyka raka piersi z początkiem okresu dojrzewania, rozwojem piersi i pierwszą miesiączką. Najistotniejsze zmienne zostały przedstawione w Tabelach I i II.

Tab. I. Zmienne przepowiadające wczesne dojrzewanie

Zmienne niezależne	Czynniki wcześniejszego dojrzewania	p
Analiza jednoczynnikowa	Większa masa ciała matki na początku ciąży	0,001
	Większe zużycie środków chemicznych w domu (3.–6. rok życia)	0,008
	Większe zużycie środków chemicznych w domu (od 6. roku życia do pierwszej miesiączki)	0,002
	Mononukleozą (3.–6. rok życia)	0,001
	Większe spożycie napojów wysokoenergetycznych (3.–6. rok życia)	0,028
	Większe spożycie napojów wysokoenergetycznych (od 6. roku życia do pierwszej miesiączki)	0,052
	Większe spożycie napojów mieszanych (od 6. roku życia do pierwszej miesiączki)	0,042
	Wyższy wzrost	<0,001
	Wyższy indeks waga/wzrost	<0,001
	Większa grubość fałdu skórno	0,014
	Większy obwód talii i bioder	<0,001
Analiza wieloczynnikowa	Większy obwód bioder	<0,001
	Mononukleozą (3.–6. rok życia)	0,003
	Mniejsza aktywność fizyczna (godziny –3.–6. rok życia)	0,074

Tab. II. Zmienne związane z pierwszą miesiączką

Zmienne niezależne	Czynniki wczesnej pierwszej miesiączki	<i>p</i>	
	Niski wzrost ojca i matki	0,010 (0,044)	
	Większa masa ciała matki na początku ciąży	0,002	
	Niższy poziom wykształcenia rodziców	0,005	
	Miejsce urodzenia ojca i matki	<0,001	
	Mniejsza długość urodzeniowa	0,086	
Analiza wieloczynnikowa	Wczesny rozwój piersi (3.–6. rok życia)	0,007	
	Niskie spożycie warzyw (0.–3. rok życia)	0,041	
	Mniejsza aktywność fizyczna	0,013	
	Wyższy wzrost	<0,001	
	Wyższy indeks waga/wzrost	<0,001	
	Większa grubość fałdu skórniego	0,043	
	Większy obwód talii i bioder	<0,001	
			Postępująco
Analiza wieloczynnikowa	Niższy wzrost ojca	0,060	0,054
	Niższy wzrost matki	0,028	0,034
	Większy obwód bioder	0,025	0,020
	Miejsce urodzenia ojca	0,036	0,052
	Krótszy okres karmienia piersią	0,017	0,009
	Wyższy wzrost	<0,001	
	Wyższy indeks waga/wzrost	<0,001	

Waga: u otyłych dziewczynek dojrzewanie rozpoczyna się wcześniej i szybciej pojawia się pierwsza miesiączka

Masa ciała dziewczynek może mieć wpływ na ryzyko wystąpienia raka piersi po menopauzie, a wpływ ten może być modyfikowany przez rodzinne występowanie raka piersi lub raka jajnika u krewnych pierwszego stopnia i/lub obecność receptorów estrogenowych (ER) i progesteronowych (PR). W badaniu kohortowym, obejmującym 35 941 kobiet po menopauzie, wykryto 2 503 przypadki raka piersi. Stwierdzono związek pomiędzy większą niż przeciętna masą ciała w wieku 12 lat, a zwiększonym ryzykiem raka piersi po menopauzie. Rodzinne występowanie raka nie miało wpływu na ten związek, natomiast był on silniejszy u chorych ER+/PR- [15].

Tym niemniej, nasze dane wskazują, że u otyłych dziewczynki piersi rozwijają się wcześniej i szybciej pojawia się pierwsza miesiączka. Wiadomym jest, że wiek pierwszej miesiączki jest uzależniony od stanu odżywienia, ponieważ zarówno owulacja, jak i menstruacja wymagają pewnej krytycznej masy ciała. Osiągnięcie i utrzymanie cykli owulacyjnych wymaga minimalnego poziomu tkanki tłuszczowej: od 17 do 22% całkowitej masy ciała. Im szybciej ta masa zostanie osiągnięta, tym wcześniej pojawią się regularne menstruacje. Wczesna pierwsza miesiączka, wyższy wzrost i masa ciała są uznawane za ważne czynniki ryzyka raka piersi. Zarówno

wczesna pierwsza miesiączka, jak i wyższy wzrost to czynniki zwiększonego ryzyka raka piersi.

Wcześniejsze badania dziewczynki w okresie dojrzewania wykazały, że każdy etap dojrzewania miał miejsce przy niezmiennym średniej masie ciała. Średnia masa ciała w chwili rozpoczęcia okresu dojrzewania wynosiła 30 kg, w fazie najszybszego rozwoju 39 kg, a w czasie pierwszej miesiączki 47 kg. Masy ciała były podobne u wczesnie i późno dojrzewających dziewczynki [16]. Już od 1985 r. rozpoczęcie okresu dojrzewania wiązano z masą ciała. Wiek dojrzewania płciowego wydawał się być bardziej związany z masą ciała, niż z wiekiem kalendarzowym. Niedożywienie i niedobór tkanki tłuszczowej wydają się opóźniać dojrzewanie i pierwszą miesiączkę. Między 5. a 8. rokiem życia stopniowo wzrasta produkcja androgenów nadnerczowych, co prowadzi do zwiększenia poziomu dehydroepiandrosteronu (DHEA) i siarczanu dehydroepiandrosteronu (DHEA-S) w osoczu. Ten wzrost produkcji androgenów nadnerczowych poprzedza produkcję gonadotropin oraz hormonów płciowych w gonadach i odgrywa rolę w procesie dojrzewania i kształtowania drugorzędowych cech płciowych [17].

Pewne zmiany hormonalne, zachodzące w okresie poprzedzającym dojrzewanie, wyprzedzają jego fizyczne objawy. Wraz ze wzrostem produkcji hormonów płciowych dochodzi do znacznych zmian w budowie ciała. U młodych chłopców i dziewczynki proporcje tkanki tłuszczowej i beztłuszczowej są równe. Jednakże po osiągnięciu dojrzałości, kobiety mają dwa razy więcej



tkanki tłuszczowej niż mężczyźni. W dzieciństwie tkanki tłuszczowej przybywa do 3. roku życia, następnie ubywa przez kolejne 5 lat, po czym jej poziom stabilizuje się aż do następnego wzrostu na początku okresu dojrzewania. Później, podczas kolejnych etapów dojrzewania, u dziewczynki przybywa tkanki tłuszczowej w piersiach, pośladkach i udach.

Nasze wyniki wskazują, że nadwaga przyspiesza rozwój piersi i wystąpienie pierwszej miesiączki oraz skraca odstęp czasu między nimi. Zaobserwowano znamienne korelacje pomiędzy danymi na temat narodowego spożycia żywności a wzrostem dzieci: między częstością zachorowań na raka a specyficznymi dla wieku: wzrostem, masą ciała i grubością fałdu skórno nad mięśniem trójgłowym ramienia [18].

**Wzrost: u wysokich dziewczynek dojrzewanie rozpoczyna się wcześniej i szybciej pojawia się pierwsza miesiączka**

Nasze badania wykazały, że u wysokich dziewczynek dojrzewanie rozpoczyna się wcześniej i szybciej pojawia się pierwsza miesiączka. Jest to zgodne z wcześniejszymi doniesieniami [19-21].

**Urodzeniowa długość ciała: dłuższe dziewczynki mają tendencję do późniejszej pierwszej miesiączki**

W populacji belgijskiej obserwowano związek między długością urodzeniową a późną pierwszą miesiączką. Stwierdzenie to pozostaje w sprzeczności z hipotezą, że wyższe dziewczynki mają wyższe ryzyko raka piersi. Przypuszczalnie większa urodzeniowa masa ciała może być częściowo niezależnym czynnikiem przepowiadającym. Wpływ tego czynnika może zostać zniwelowany przez inne czynniki w późniejszych etapach życia dziecka, np. otyłość dziecięcą [22]. W publikowanym niedawno badaniu przedstawiono dane sprzeczne z naszymi, wskazujące na wcześniejszą pierwszą miesiączkę u dziewczynek z większą urodzeniową długością ciała [23]. Niemniej jednak dane są zgodne z wynikami innych badań [24].

Niedawne badania kohortowe wykazały, że urodzeniowa długość ciała może być istotnym czynnikiem etiologicznym raka piersi przed menopauzą [25].

#### Czynniki rodzicielskie

Większa masa ciała matki na początku ciąży przepowiada wcześniejszy rozwój piersi i szybszą pierwszą miesiączkę. Może to być związane z urodzeniową masą ciała. Większa masa ciała matki przepowiada większą masę urodzeniową [26, 27].

U córek wysokich rodziców pierwsza miesiączka pojawia się później. Jest to zgodne z wynikami innych badań (St. George i wsp., 1994).

Według naszych danych im wyższy poziom wykształcenia rodziców, tym późniejszy rozwój piersi i pierwsza miesiączka u ich córek. Pozostaje to w sprzeczności

z innymi doniesieniami [28-30]. Zważywszy, iż większość doniesień pochodzi z krajów rozwijających się, można zakładać, że w krajach zachodnich mogą przeważać inne czynniki. Wraz ze zmniejszaniem się różnic w statusie społecznym w obszarach uprzemysłowionych krajów rozwijających się, znikają różnice w czasie wystąpienia pierwszej miesiączki [31]. Ogólnie rzecz biorąc, niższy poziom wykształcenia jest związany ze zwiększonym ryzykiem raka [32], chociaż może to być nie w pełni prawdziwe w odniesieniu do raka piersi.

Czynniki stylu życia, które przyspieszają wystąpienie pierwszej miesiączki, mogą przyczynić się do wzrostu ryzyka raka piersi po 40. roku życia, podczas gdy rak zdiagnozowany wcześniej może mieć odmienną patogenезę [33]. W celu określenia czynników ryzyka raka piersi przed 40. rokiem życia, przeprowadzono badanie kohortowe 42 822 kobiet. Badanie potwierdza wcześniej obserwowany związek między zaawansowanym wiekiem ojca, a wczesnym rakiem piersi i wskazuje nowe populacje kobiet ze zwiększonym ryzykiem raka [34]. W badaniu Nurses' Health Study obserwacji poddano 109.773 kobiet w latach 1976–2002. Wyniki potwierdzają niewielki pozytywny związek pomiędzy wiekiem matki a ryzykiem raka piersi u córki, prawdopodobnie regulowany przez czynniki hormonalne [35].

#### Skażenie środowiska

Według naszych obserwacji, środki chemiczne stosowane w gospodarstwach domowych przyspieszają dojrzewanie. Jest to nowe odkrycie. Ryzyko raka piersi jest związane z narażeniem w młodości na działanie chemikaliów [36, 37]. Narażenie młodych kobiet na DDP (dwuchlorodwufenylotrójchloroetan) zwiększa ryzyko raka. Zostało to potwierdzone w prospektywnym, zagnieżdżonym badaniu kliniczno-kontrolnym. Narażenie na p,p' DDT we wczesnym okresie życia może zwiększać ryzyko raka piersi [38].

#### Metabolizm węglowodanów i spożycie kalorii

Dieta wysokokaloryczna opóźnia wystąpienie pierwszej miesiączki, podczas gdy niskokaloryczna przyspiesza. Ponieważ obserwacja ta była całkowicie niespodziewana, najlepszym jej wytłumaczeniem jest założenie, że dziewczynki z wyższym BMI przestawiały sposób odżywiania na mniej kaloryczny. Okres dojrzewania rozpoczął się wcześniej u dziewczynek, które spożywały więcej napojów bezalkoholowych. Chociaż obserwacje wskazują na napoje a nie pokarmy, wydają się być wiarygodne, biorąc pod uwagę wysokie spożycie wysokokalorycznych napojów u młodzieży [39].

Na podstawie czterech metaanaliz i przeglądu piśmiennictwa wykazano, że istnieje dodatnia korelacja między poziomem IGF-I i IGFBP-3, a ryzykiem raka piersi przed menopauzą. W opublikowanym ostatnio dużym badaniu prospektywnym wykazano związek między stężeniem IGF-I i IGFBP-3, a rakiem piersi zdiagno-

zowanym po 50. roku życia, natomiast w dużej grupie kobiet, głównie przed menopauzą, nie stwierdzono takiej korelacji. W badaniu kliniczno-kohortowym wykazano dodatni związek między IGF-I i IGFBP-3, a ryzykiem raka piersi jedynie u starszych kobiet. Potrzeba więcej badań prospektywnych do wyjaśnienia zależności między IGF-I i IGFBP-3, a rakiem piersi [40].

Ryzyko raka piersi jest wyższe u chorych na cukrzycę. Niestety brakuje badań odpowiednio oceniających tę zależność w populacji Latynosek, u których cukrzyca występuje szczególnie często. Autorzy przeanalizowali związek między cukrzycą a rakiem piersi w populacyjnym badaniu kliniczno-kontrolnym, którym objęto kobiety rasy białej, zarówno pochodzenia hiszpańskiego jak i nie, zamieszkujące południowo-zachodnią część Stanów Zjednoczonych. Cukrzycę typu 2. stwierdzono u 19% Latynosek i 9% nie-Latynosek, ale nie zaobserwowano związku między cukrzycą a rakiem piersi w którejkolwiek z grup. Cukrzyca ciążowa była odwrotnie skorelowana z rakiem piersi w obu grupach etnicznych, zwłaszcza gdy zdiagnozowana została w wieku  $\leq 35$  lat (OR=0,54; 95% CI:0,37-0,79). Chociaż w powyższym badaniu nie wykazano zależności między cukrzycą a rakiem piersi, to odwrotna korelacja z cukrzycą ciążową uzasadnia dalsze poszukiwania [41].

Szczególne zainteresowanie wzbudzają napoje bezalkoholowe. Niektóre dzieci otrzymują ponad 50% dziennego spożycia kalorii w napojach bezalkoholowych. Napoje te powodują wzrost wydzielania insuliny, która jest tkankowym czynnikiem wzrostu. Dzieci z nawet niewielkim przyrostem indeksu masy ciała produkują znacząco więcej insuliny w porównaniu do dzieci szczupłych. Te czynniki związane z dietą mogą spowodować bezpośrednie zaburzenia rozwoju piersi we wczesnym okresie dojrzewania.

### Karmienie piersią

Nasze badanie po raz pierwszy wskazało na związek między karmieniem piersią a późniejszą pierwszą miesiączką.

Karmienie piersią nie prowadzi do nadwagi u dzieci [42] i jest odwrotnie skorelowane z ryzykiem raka piersi [43-45].

### Aktywność fizyczna

U dziewczynek uprawiających sport pierwsza miesiączka pojawia się później, chociaż nie zaobserwowano związku z opóźnieniem rozpoczęcia okresu dojrzewania. Wynika to prawdopodobnie z faktu, że aktywność sportowa rozpoczyna się około 6.-7. roku życia, gdy jest już zbyt późno, by wpłynąć na rozpoczęcie okresu dojrzewania, ale istnieje jeszcze możliwość wpływu na czas wystąpienia pierwszej miesiączki.

Ciężka praca fizyczna lub intensywny wysiłek fizyczny w młodym wieku opóźnia wystąpienie pierwszej miesiączki [46-48].

W większości badań epidemiologicznych wykazano związek między aktywnością fizyczną a zmniejszonym ryzykiem raka piersi po menopauzie, natomiast nie potwierdzono takiego związku przed menopauzą. W przeprowadzonym w Norwegii i Szwecji prospektywnym populacyjnym badaniu kohortowym, Women's Lifestyle and Health Study, oceniano wpływ aktywności fizycznej w różnych grupach wiekowych na częstość występowania raka piersi u 99 504 kobiet w wieku 30-49 lat. Informacje o poziomie aktywności fizycznej w wieku 14 lat, 30 lat i w czasie włączenia do badania, uczestnictwie w zawodach sportowych, jak również o innych czynnikach, uzyskano z kwestionariuszy samodzielnie wypełnianych przez uczestniczki badania. Kobiety aktywne fizycznie w chwili włączenia do badania miały podobne ryzyko zachorowania na raka piersi, jak kobiety nieaktywne. Aktywność fizyczna w wieku 30 lub 14 lat, jak i stały wysoki poziom aktywności w młodszych grupach wiekowych, nie daje żadnej istotnej ochrony przed rakiem piersi [49].

### Choroby wieku dziecięcego

Mononukleozą między 3. a 6. rokiem życia przyspiesza rozwój piersi prawdopodobnie dlatego, że wiąże się ona z długim okresem niskiej aktywności fizycznej.

Fragmenty wirusa Epstein-Barra są często znajdowane w raku piersi. Wirus Epstein-Barra należy do wszechobecnej rodziny wirusów opryszczki ludzkiej, związanych z nowotworami limfatycznymi i nabłonkowymi oraz rakiem piersi [50].

### Możliwości zapobiegania

Modele epidemiologiczne używane do przewidywania ryzyka zachorowania na raka, jak np. model Gaila, sprawdzają się w populacjach przechodzących regularne badania przesiewowe, ale często mają ograniczoną wartość w ocenie indywidualnego ryzyka. Dla poprawy dokładności przewidywania, w oparciu zarówno o model Gaila, jak i inne modele epidemiologiczne, mogą być wykorzystane biomarkery ryzyka. Można je również stosować do oceny odpowiedzi w badaniach profilaktycznych I i II fazy. Do biomarkerów ryzyka, używanych jak pośrednie punkty końcowe odpowiedzi, należą między innymi: duża gęstość piersi w mammografii, nowotworzenie śródnabłonkowe i ekspresja Ki-67. Obecnie te biomarkery nie mogą być wykorzystywane do przewidywania lub monitorowania indywidualnej odpowiedzi na standardowe działania profilaktyczne, ale są stosowane w początkowej fazie badań klinicznych jako wstępne wskaźniki skuteczności.

Białkowe biomarkery, odpowiednie w profilaktyce raka piersi, powinny być wyjątkowo czułe, łatwo wykrywalne i wysoce swoiste. Powinny być obecne w odwracalnym etapie kancerogenezy. Wśród dużej liczby białek, te związane ze szlakiem „estrogen/gonadotropina kosmówkowa/insulina” wydają się mieć największe znaczenie. Są przypuszczalnie pierwszymi wyróżniającymi się białkami i są podatne na leczenie hormonalne. Pod uwagę należy

Tab. III. Biomarkery ryzyka raka piersi

Kwestionariusz	Model Gaila	
Badanie radiologiczne	Gęstość piersi w mammografii	[52]
Tkanka	Nowotworzenie śródnabłonkowe	
Tkanka	Ekspresja Ki-67	[53]
Osocze	IGFs, IGFBP-3, polimorfizm peptydu C	[54, 55, 56]
Osocze	Fitoestrogeny	[57, 58]
Osocze	Adiponektyna	[59]
Tkanka	Profil genowy	[60, 61]
Osocze	Prolaktyna	[62]
Tkanka	Metabolizm estrogenu	[63]
Osocze	Polimorfizm N-acetylotransferazy polymorphism	[64]

brać również biomarkery związane z transdukcją sygnału poprzez modulację receptorów błony komórkowej. Do chwili obecnej jedynie tamoksyfen wykazuje pewne działanie profilaktyczne, co sugeruje, że szlak estrogenny jest rzeczywiście przydatny. Fenretynid i rekombinowana ludzka gonadotropina kosmówkowa (hCG) są również obiecujące. Jednak wymogi finansowe i bardzo długie okresy oceny w dużej mierze ograniczają aktualne badania. Z tego względu konieczne jest nadanie priorytetu badaniom z zakresu biologii molekularnej, w szczególności badaniom nad białkami. Istnieje powszechne przekonanie, że rozwój proteomiki i informatyki może dostarczyć specyficznych kombinacji profili chorobowych, które pozwolą w bardziej niezawodny sposób identyfikować grupy wysokiego ryzyka i monitorować działania profilaktyczne [51].

## Wnioski

Rak piersi to choroba, której można zapobiegać, gdyż podatność na nią pojawia się w dzieciństwie. Czynniki związane ze stylem życia, wpływające na wystąpienie pierwszej miesiączki i wczesne dojrzewanie są również czynnikami ryzyka raka piersi. Kontrolując je, można wpływać na ryzyko raka piersi w późniejszym okresie życia.

**Professor Jaak Ph. Janssens MD, PhD**  
European Cancer Prevention Organization (Belgium)  
Klein Hilststraat 5 – B-3500 – Hasselt – Belgium  
e-mail: Janssens.ecp@skynet.be

## Piśmiennictwo

- Miller AB. Early detection of breast cancer in the emerging world. *Zentralbl Gynakol* 2006; 191-5.
- Smigal C, Jemal A, Ward E i wsp. Trends in breast cancer by race and ethnicity: update 2006. *CA Cancer J Clin* 2006; 168-83.
- Matsuno RK, Anderson WF, Yamamoto S i wsp. Early- and late-onset breast cancer types among women in the United States and Japan. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16: 1437-42.
- Bouchardy C, Fioretta G, Verkooyen HM i wsp. Recent increase of breast cancer incidence among women under the age of forty. *Br J Cancer* 2007; 96: 1743-6.
- Kushel B, Betz B, Niederacher D, Beckmann MW. Hereditary breast cancer: molecular and chemical differences from sporadic breast cancer. *J Women's Cancer* 2000; 2: 93-100.
- Liechtenstein P, Holm NV, Verkasalo PK i wsp. Environmental and heritable factors in the causation of cancer. *New Engl J Med* 2000; 343: 78-85.
- Iwasaki M, Otani T, Inoue M i wsp. Role and impact of menstrual and reproductive factors on breast cancer risk in Japan. *Eur J Cancer Prev (England)* 2007; 16: 116-23.
- Carmichael A, Sami AS, Dixon JM. Breast cancer risk among the survivors of atomic bomb and patients exposed to therapeutic ionising radiation. *Eur J Surg Oncol (England)* 2003; 29: 475-9.
- Pike MC, Henderson BE, Casagrande JT, W: Pike MC, Siiteri PK, Welsh CN. *Hormones and Cancer*. New Your: Banbury Report 9, Cold Spring Harbor Laboratory 1981, 3.
- Korenman SG. The endocrinology of breast cancer. *Cancer* 1980; 46: 874-8.
- Apter D, Sipilä I. Development of children and adolescents: physiological, pathophysiological, and therapeutic aspects. *Current Opinion in Obstetrics and Gynaecology* 1993; 5: 764-73.
- Baanders AN, de Waard F. Breast cancer in Europe. The importance of factors operating a an early age. *Eur J Cancer Prev* 1992; 1: 285-91.
- Stoll BA. Western diet, early puberty, and breast cancer risk. *Breast Cancer Res Treatm* 1998; 49: 187-93.
- Koprowski C, Ross RK, Mack WJ i wsp. Diet, body size and menarch in a multiethnic cohort. *British J Cancer* 1999; 79: 1907-11.
- Bardia A, Vachon CM, Olson JE i wsp. Relative weight at age 12 and risk of postmenopausal breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; 17: 374-8.
- Frisch RE, Revelle R. Height and weight at menarche and a hypothesis of critical body weights and adolescent event. *Science* 1970; 169: 397.
- Baker ER. Body weight and the initiation of puberty. *Clinical Obstetrics Gynaecol* 1985; 28: 3.
- Micozzi MS. Cross-cultural correlations of childhood growth and adult breast cancer. *Am J Phys Anthropology* 1987; 73:525-37.
- St. George IM, Williams S, Silva PA. Body size and the menarche: The Dunedin Study. *J Adolescent Health* 1994; 15: 573-6.
- Mul D, Fredriks AM, van Buuren S i wsp. Pubertal development in the Netherlands 1965-1997. *Pediatric Res* 2001; 50: 479-486.
- Hesketh T, Ding QJ, Tomkins A. Growth status and menarche in urban and rural China. *Ann Human Biol* 2002; 29: 348-52.
- Dos Santos Silva I, De Stavola BL, Mann V i wsp. Prenatal factors, childhood growth trajectories and age at menarche. *Int J Epidemiol* 2002; 31: 405-12.
- Adair LS. Size at birth predicts age at menarche. *Pediatrics* 2001; 107: E59.
- Luo ZC, Cheung YB, He Q i wsp. Growth in early life and its relation to pubertal growth. *Epidemiology* 2003; 14: 65-73.
- McCormack VA, Santos Silva I, De Stavola BL i wsp. Fetal growth and subsequent risk of breast cancer: results from long term follow-up of Swedish cohort. *Br Med J* 2003; 326: 248-51.



26. Johnson AA, Knight EM, Edwards CH i wsp. Dietary intakes, anthropometric measurements and pregnancy outcomes. *J Nutrition* 1994; 124: 936-42.
27. Shahi V, Tandon J. A study of maternal determinants and fetal weight. *Ind J Maternal Health* 1999; 10: 13-5.
28. Rao S, Joshi S, Kanada A. Height velocity, body fat and menarcheal age of Indian girls. *Ind Pediatrics* 1998; 35: 619-28.
29. Berkey CS, Gardner JD, Frazier AL i wsp. Relation of childhood diet and body size to menarche and adolescent growth in girls. *Am J Epidemiol* 2000; 152: 446-52.
30. Padez C. Age at menarche of schoolgirls in Maputo, Mozambique. *Ann Human Biol* 2003; 30: 487-95.
31. Ersoy B, Balkan C, Gunay T i wsp. Effects of different socio-economic conditions on menarche in Turkish female students. *Early Human Development* 2004; 76: 115-25.
32. Louwman WJ, van Lenthe FJ, Coebergh JW i wsp. Behaviour partly explains educational differences in cancer incidence in the south-eastern Netherlands: the longitudinal GLOBE study. *Eur J Cancer Prev* 2004; 13: 119-25.
33. Leung AW, Mak J, Cheung PS i wsp. Evidence for a programming effect of early menarche on the rise of breast cancer incidence in Hong Kong. *Cancer Detect Prev* 2008; 32: 156-61.
34. Weiss-Salz I, Harlap S, Friedlander Y i wsp. Ethnic ancestry and increased paternal age are risk factors for breast cancer before the age of 40 years. *Eur J Cancer Prev* 2007; 16: 549-54.
35. Xue F, Colditz GA, Willett WC i wsp. Parental age at delivery and incidence of breast cancer: a prospective cohort study. *Breast Cancer Res Treat* 2007; 104: 331-40.
36. Petro-Nustas W, Norton ME, al-Masarweh I. Risk factors for breast cancer in Jordanian women. *J Nursing Scholarsh* 2002; 34: 19-25.
37. Russo IH, Russo J. Role of hormones in mammary cancer initiation and progression. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 1998; 93: 49-61.
38. Cohn BA, Wolff MS, Cirillo PM i wsp. DDT and breast cancer in young women: new data on the significance of age at exposure. *Environ Health Perspect* 2007; 115: 1406-14.
39. Ludwig DS, Peterson KE, Gortmaker SL. Relation between consumption of sugar-sweetened drinks and childhood obesity: a prospective, observational analysis. *The Lancet* 2001; 357: 505-8.
40. Baglietto L, English DR, Hopper JL i wsp. Circulating insulin-like growth factor-I and binding protein-3 and the risk of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16: 763-8.
41. Rollison DE, Giuliano AR, Sellers TA i wsp. Population-based case-control study of diabetes and breast cancer risk in Hispanic and non-Hispanic White women living in US southwestern states. *Am J Epidemiol* 2008; 167: 447-56.
42. Grummer-Strawn LM, Mei Z. Does breast feeding protect against pediatric overweight? *Pediatrics* 2004; 113: e81-6.
43. Minami Y, Ohuchi N, Fukao A, Hisamichi S. Determinants of infant feeding method in relation to risk factors of breast cancer. *Prev Med* 2000; 30: 363-70.
44. MacDonald A. Is breast best? Is early solid feeding harmful? *J R Soc Health* 2003; 123: 169-74.
45. Kim Y, Choi JY, Lee KM i wsp. Dose-dependent protective effect of breast-feeding against breast cancer among ever-lactated women in Korea. *Eur J Cancer Prev (England)* 2007; 16: 124-9.
46. Frisch RE. Body fat, menarche, fitness and fertility. *Human Reproduction* 1987; 2: 521-33.
47. Moisan J, Meyer F, Gingras S. Leisure physical activity and age at menarche. *Med Science Sports Exercise* 1991; 23: 1170-5.
48. Sharma SS, Shukla NB. Menarcheal age among Indian sportswomen. *Br J Sport Med* 1992; 26: 129-31.
49. Margolis KL, Mucci L, Braaten T i wsp. Physical activity in different periods of life and the risk of breast cancer: the Norwegian-Swedish Women's Lifestyle and Health cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14: 27-32.
50. Young LS, Murray PG. Epstein-Barr virus and oncogenesis: from latent genes to tumours. *Oncogene* 2003; 22: 5108-21.
51. Janssens JP, Verlinden I, Gungor N i wsp. Protein biomarkers for breast cancer prevention. *Eur J Cancer Prev (England)* 2004; 13: 307-17.
52. Brisson J, Berube S, Diorio C. Breast density: a biomarker to better understand and prevent breast cancer. *Bull Cancer (France)* 2006; 93: 847-55.
53. Fabian CJ, Kimler BF. Use of biomarkers for breast cancer risk assessment and prevention. *J Steroid Biochem Mol Biol (England)* 2007; 106: 31-9.
54. Fair AM, Dai Q, Shu XO i wsp. Energy balance, insulin resistance biomarkers, and breast cancer risk. *Cancer Detect Prev (England)* 2007; 31: 214-9.
55. Ren Z, Cai Q, Shu XO i wsp. Genetic polymorphisms in the IGFBP3 gene: association with breast cancer risk and blood IGFBP-3 protein levels among Chinese women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev (United States)* 2004; 13: 1290-5.
56. Rinaldi S, Toniolo P, Muti P i wsp. IGF-I, IGFBP-3 and breast cancer in young women: a pooled re-analysis of three prospective studies. *Eur J Cancer Prev (England)* 2005; 14: 493-6.
57. Ward H, Chapelais G, Kuhnle GG i wsp. Breast cancer risk in relation to urinary and serum biomarkers of phytoestrogen exposure in the European Prospective into Cancer-Norfolk cohort study. *Breast Cancer Res (England)* 2008; 10: pR32.
58. Verheus M, van Gils CH, Keinan-Boker L i wsp. Plasma phytoestrogens and subsequent breast cancer risk. *J Clin Oncol (United States)* 2007; 25: 648-55.
59. Miyoshi Y, Funahashi T, Kihara S i wsp. Association of serum adiponectin levels with breast cancer risk. *Clin Cancer Res (United States)* 2003; 9: 5699-704.
60. Gerger A, Langsenlehner U, Renner W i wsp. A multigenic approach to predict breast cancer risk. *Breast Cancer Res Treat (Netherlands)* 2007; 104: 159-64.
61. Gallicchio L, McSorley MA, Newschaffer CJ i wsp. Body mass, polymorphisms in obesity-related genes, and the risk of developing breast cancer among women with benign breast disease. *Cancer Detect Prev (England)* 2007; 31: 95-101.
62. Tworoger SS, Eliassen AH, Sluss P i wsp. A prospective study of plasma prolactin concentrations and risk of premenopausal and postmenopausal breast cancer. *J Clin Oncol (United States)* 2007; 25: 1482-8.
63. Cheng TC, Chen ST, Huang CS i wsp. Breast cancer risk associated with genotype polymorphism of the catechol estrogen-metabolizing genes: a multigenic study on cancer susceptibility. *Int J Cancer (United States)* 2005; 113: 345-53.
64. Egeberg R, Olsen A, Autrup H i wsp. Meat consumption, N-acetyl transferase 1 and 2 polymorphism and risk of breast cancer in Danish postmenopausal women. *Eur J Cancer Prev (England)* 2008; 17: 39-47.

Otrzymano i przyjęto do druku: 19 lutego 2009 r.