

## Rak piersi w populacji europejskiej, amerykańskiej i azjatyckiej

Agnieszka Kołacińska

### Breast cancer in European, American and Japanese populations

Impulsem do powstania niniejszego artykułu były moje doświadczenia zdobyte podczas stażów naukowych w Klinikach Chirurgii Piersi Europejskiego Instytutu Onkologii w Mediolanie, Kliniki Mayo w Rochester i Instytutu Raka w Tokio w latach 2002-2005.

Wybór powyższych instytucji był nieprzypadkowy; Japonia – jako jeden z krajów o najniższej zachorowalności na raka piersi na świecie, Stany Zjednoczone Ameryki Północnej – jako jeden z rejonów o najwyższej zapadalności i Włochy – jako kolebka zabiegów oszczędzających piersi, a w szczególności Europejski Instytut Onkologii – dzieło twórcy kwadrantektomii – Profesora Umberto Veronesiego.

Swoje rozważania rozpocznę od wpływu japońskiego, śródziemnomorskiego i amerykańskiego stylu życia na nowotwory złośliwe piersi, następnie chciałabym się skupić na diagnostyce raka piersi, proporcji mastektomii do zabiegów oszczędzających, dostępności i sposobach rekonstrukcji piersi oraz biopsji węzła wartowniczego w poszczególnych krajach, które wizytowałam. Dane, które zawarłam w niniejszej pracy, pochodzą z własnych obserwacji, literatury medycznej oraz komentarzy, które otrzymałam w roku 2006 od moich koleżanek i kolegów, chirurgów-senologów i chirurgów plastycznych pełniących funkcje konsultantów w powyższych instytucjach, to jest dr Amy Deginim z Kliniki Chirurgii Piersi i dr Bill Nho V. Tran z Kliniki Chirurgii Plastycznej Kliniki Mayo w Rochester, Minnesota oraz dr Keiichiro Tada z Kliniki Chirurgii Piersi Japońskiego Instytutu Raka w Tokio. Dane liczbowe dotyczące populacji włoskiej otrzymałam od dr Giuseppe Gorini z Centrum Badań i Prewencji Raka we Florencji.

Gdy po czternastogodzinnym locie wbiegłam na blok operacyjny Instytutu Onkologii Japońskiej Fundacji Badań nad Rakiem w Tokio, na zadane przeze mnie pytanie: „dlaczego Japonki chorują dwu- trzykrotnie rzadziej na raka piersi w porównaniu z Amerykankami i niektórymi Europejkami?” mój tokijski kolega chirurg-senolog odpowiedział: „ponieważ są szczuplejsze”. I rzeczywiście, biorąc pod uwagę fakt, iż otyłość jest czynnikiem zwiększającym

ryzyko zachorowania na powyższy nowotwór [1], a w tkance tłuszczowej dochodzi do produkcji estrogenów, może w japońskiej diecie tkwi klucz do sukcesu onkologii. Postanowiłam przyjrzeć się azjatyckim nawykom żywieniowym. Podstawą moich posiłków w stołówce Instytutu Raka w Tokio była soja pod postacią zupy miso ze sfermentowanej pasty sojowej, twarożka sojowego tofu, sfermentowanych ziaren sojowych, okara, czyli osadu zbieranego w trakcie produkcji tofu, mlecza sojowego czy sosu sojowego koi-kuchi shoyu, dodawanego nawet do deseru. Badania prospektywne przeprowadzone przez tokijski Instytut Onkologii na grupie ponad 27 000 kobiet w ramach Japan Public Health Center-Based Prospective Study on Cancer and Cardiovascular Disease (JPHC Study) wykazały, że sojowe potrawy wraz z zawartymi w nich fitoestrogenami z grupy izoflawonów, takich jak genisteina, daidzeina, redukują ryzyko rozwoju raka piersi [2] poprzez hamowanie angiogenezy, ochronę DNA poprzez wywieranie efektu antyoksydacyjnego, zwiększanie wytwarzania globuliny wiążącej hormony płciowe (SHBG – *sex hormone binding globulin*), a tym samym zmniejszenie wolnej aktywnej frakcji estrogenów, wpływ na produkcję kinaz tyrozynowych i innych enzymów biorących udział w proliferacji komórkowej, stymulację apoptozy, hamowanie metaloproteinaz macierzy MMP-9 (*matrix metalloproteinase 9*) odpowiedzialnych między innymi za inwazję i progresję raka [3]. W badaniach *in vitro* stwierdzono, że tak dobroczynne antyproliferacyjne działanie wywiera soja w wysokich stężeniach  $>10 \mu\text{M}$  (efekt antyestrogenowy), natomiast poniżej tej dawki może niestety stymulować rozwój komórek guzów piersi poprzez agonistyczny wpływ na receptory estrogenowe [4]. I tak Japonki, które zjadały dziennie 3 miseczki zupy miso, miały o połowę mniejsze ryzyko zachorowania niż kobiety konsumujące mniej niż 1 porcję tej potrawy w ciągu doby [5]. W świetle danych piśmiennictwa naukowego również wczesna ekspozycja na izoflawony sojowe wydaje się być niesłychanie ważna dla profilaktyki raka piersi. Szczury karmione preparatami sojowymi w krótki czas po urodzeniu miały znamienne niższą zapadalność na ten nowotwór w porównaniu ze zwierzętami, które otrzymały soję po 35 dniu życia [6]. Podobnie wydaje się przedstawiać sytuacja w populacji ludzkiej. Zachorowalność na raka piersi zwiększa się w drugim czy trzecim pokoleniu

u Japonek, które opuściły Kraj Kwitnącej Wiśni, emigrując na przykład do Stanów Zjednoczonych i przejmując amerykańskie nawyki żywieniowe.

Skupię się teraz na rybach: ryba bonito (*pelanida*, *Sarda sarda*), która stanowi bazę dashi – rosółu rybnowodorostowego służącego między innymi do przygotowania zupy miso, sashimi, czyli surowa ryba z kalmarem, sosem sojowym i wasabi – japońskim chrzanem, czy też sushi pod różnymi postaciami – nigiri-zushi, temaki-zushi, inari-zushi, z ryżem i octem ryżowym, surowymi krewetkami, tuńczykiem, łososiem, węgorzem, dorszem, owinięte w wodorosty nori, z tofu. W opublikowanych wynikach badań onkologów z Nagoyi nad wpływem diety bogatej w ryby na stan zdrowia piersi japońskich kobiet stwierdzono statystycznie istotne obniżenie ryzyka zachorowania na powyższy nowotwór u kobiet spożywających dużą ilość ryb wraz z zawartymi w nimi długołańcuchowymi kwasami tłuszczowymi n-3 [7]. Na modelach doświadczalnych i zwierzęcych kwasy eikozapentaenowy i dokozaheksaenowy hamowały proliferację komórek raka piersi. Podobne wyniki zanotowali naukowcy norwescy [8]. Natomiast epidemiolodzy duńscy w 2003 roku stwierdzili, iż wysokie spożycie ryb może paradoksalnie zwiększać ryzyko zachorowania na raka piersi [9]. Tłumaczyli to faktem występowania fluorowcopochodnych węglowodorów, dioksyn i metali ciężkich kumulujących się w tkankach stworzeń morskich. Również sposób przyrządzania ryb wydaje się mieć znaczenie – smażenie może doprowadzać do powstawania karcinogennych amin heterocyklicznych (Japończycy preferują ryby surowe). Ponadto czynniki genetyczne nie mogą zostać pominięte. Spekuluje się, że u Azjatek określony polimorfizm S-transferazy glutationowej może w korzystny sposób modyfikować dobroczynny efekt morskich n-3 kwasów tłuszczowych w prewencji złośliwych guzów piersi [10].

I wreszcie słynna japońska zielona herbata, bogata w witaminy, epigalokatechinę i antyoksydanty. W bazie medycznej PubMed odnalazłam metaanalizę kilkunastu badań wskazującą, iż polifenole z zielonej herbaty wywierają antykarcinogeny efekt w raku piersi u ludzi, a i u myszy zmniejszały o ponad połowę rozmiar indukowanych złośliwych guzów [11, 12].

Również wyciągi wodne z wodorostów Mekabu nasilały apoptozę, czyli zaprogramowaną śmierć komórki w linii komórkowej raka piersi [13].

Wspomniałam już o jakości jedzenia, przejdźmy zatem do ilości – Japończycy jedzą kokilkę zupy miso, dwucentymetrowy kwadracik tofu, porcyjkę sushi, w porównaniu z porcjami w rozmiarze XXL amerykańskich *fast foodów* [14].

Przenieśmy się teraz z wysp japońskich na półwysep Italii, bowiem w piśmiennictwie podkreśla się protekcyjny wpływ oliwy z oliwek – podstawy diety śródziemnomorskiej – na rozwój raka piersi. Otóż jednonienasycony kwas oleinowy wywiera aktywność anty-Her2, hamując nadekspresję Her-2 (Her-2/neu, erbB-2), onkogenu pełniącego kluczową funkcję w etiologii, progresji i odpowiedzi na chemioterapię i hormonoterapię w raku piersi. Kwas oleinowy synergistycznie zwiększa skuteczność tra-

stuzumabu oraz stymuluje ekspresję PEA3 (*polyomavirus enhancer activator 3*) – transkrypcyjnego represora promotora Her-2 [15, 16].

Przenieśmy się tymczasem z kuchni do stołu operacyjnego. Moim japońskim, amerykańskim, włoskim kolegom – lekarzom zadałam pytania, a mianowicie:

1. Jaka jest zapadalność na raka piersi w ich kraju?
2. Jakie notują proporcje pomiędzy liczbą mastektomii a zabiegami oszczędzającymi?
3. Czy w ich instytucji, oprócz ultrasonografii i mammografii, wykonywane jest rutynowe obrazowanie piersi techniką rezonansu magnetycznego?
4. Jaka jest dostępność rekonstrukcji piersi?
5. Jak postępuje się w ich instytucji w przypadku stwierdzenia mikroprzerzutów raka piersi w węzle wartowniczym?

Otrzymałam następujące odpowiedzi:

1. Zachorowalność na raka piersi to odpowiednio 43,6/100 000 (Japonia); 118,7-163,9/100 000 (Columbia – Zachodnia Wirginia, Minnesota – 138,7) (17) (współczynniki standaryzowane, rasa biała); 93/100 000 (wartość szacunkowa na rok 2006 otrzymana z Associazione Italiana Registri Tumori).
2. Proporcje amputacji piersi do zabiegów oszczędzających to odpowiednio: 40% do 60% (Tokio); 50% do 50% (Rochester), nie otrzymałam dokładnych danych procentowych z Mediolanu, według włoskiego badania NORA zabiegi oszczędzające w tym kraju to 63,7%. Pozwolę sobie skomentować wyżej wymienione dane. Otóż pomimo bardzo rozbudowanej i nowoczesnej diagnostyki raka piersi w Japonii i wykrywania tej choroby w bardzo wczesnym stadium, filigranowa budowa japońskich kobiet i niewielka objętość ich piersi sprawia, iż nie we wszystkich przypadkach mało zaawansowanego nowotworu udaje się lekarzom zastosować leczenie oszczędzające.
3. Stosunkowo wysoki procent mastektomii w Klinice Mayo w porównaniu z innymi instytucjami Ameryki Północnej dr Degnim tłumaczy tym, że w stanie Minnesota kobiety dość późno zgłaszają się do lekarza, ponadto duża liczba pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi kierowanych jest z ośrodków ościennych.
4. Diagnostyka obrazowa piersi metodą rezonansu magnetycznego w przypadku podejrzenia raka jest rutynowo zlecana w Instytucie Raka w Tokio (rok 2005) oraz w Klinice Mayo w Rochester (rok 2004). Podczas mojego pobytu w Europejskim Instytucie Onkologii w Mediolanie w roku 2002 u chorych z rakiem piersi nie wykonywano rutynowo powyższego badania.
5. Brak jest dokładnych danych dotyczących rekonstrukcji piersi w Instytucie Raka w Tokio. Według dr. Tady japoński system ubezpieczeń zdrowotnych nie pokrywa kosztów rekonstrukcji piersi w raku tego narządu, liczba chirurgów plastyków jest niewielka, toteż zabiegów rekonstrukcyjnych wykonuje się w tym kraju mało. Liczba ta oscyluje prawdopodobnie poniżej 1%, najczęstszą procedurą jest rekonstrukcja z użyciem endoprotezy.

Dr Tran z Rochester cytuję następujące dane w swojej klinice: wszystkim pacjentkom po amputacji piersi chirurdzy plastyczni proponują zabieg rekonstrukcyjny, z tego 45% chorych akceptuje powyższą propozycję. W około 60% implantowana jest proteza, w 20% wykonuje się poprzeczny wyspowy płat skórno-mięśniowy zawierający mięsień prosty brzucha (*pedicled transverse rectus abdominis myocutaneous flap* – TRAM), w 15% płat z użyciem perforatorów od naczyń nabrzuszných dolnych i zastosowaniem technik mikrochirurgicznych – DIEP *flap* (*deep inferior epigastric perforator flap*), wolny płat TRAM (free TRAM) w około 5%, a wyspowy płat skórno-mięśniowy zawierający mięsień najszerszy grzbietu (*latissimus dorsi*)- mniej niż w 1%.

Nie dysponuję precyzyjnymi danymi na piśmie z Instytutu Onkologii w Mediolanie, ale na podstawie rozmów, które odbyłam z włoskimi lekarzami, proporcje pomiędzy operacjami odtwórczymi za pomocą ekspandera/endoprotezy a rekonstrukcjami z tkanek autogennych wydają się kształtować na poziomie 60%: 40%. Zabiegi onkoplastyczne proponowane są każdej pacjentce leczonej w tej placówce, nie tylko po amputacji piersi, ale na przykład operacje redukcyjne drugiej piersi w przypadku zabiegu oszczędzającego w celu osiągnięcia doskonałej symetrii obu piersi. Również w małych miastach Piemontu, które dane było mi odwiedzić, bez centrów chirurgii plastycznej, rekonstrukcje z zastosowaniem implantów wykonuje odpowiednio wyszkolony chirurg ogólny. Duże zapotrzebowanie na powyższe zabiegi związane jest we Włoszech z afirmacją kobiecości.

5. W Instytucie Raka w Tokio w przypadku stwierdzenie przerzutów (makro-, jak i mikroprzerzutów) w węźle wartowniczym rutynowo wykonywana jest limfadenektomia pachowa. Natomiast w Klinice Mayo u chorych z izolowanymi komórkami nowotworowymi ( $\downarrow$ 0,2 mm, ITC- *isolated tumor cells*) wycięcie węzłów nie jest zalecane, jeśli stwierdzi się mikroprzerzuty (0,2-2 mm) postępowanie jest indywidualne (obserwacja lub limfadenektomia, lub radioterapia) po przedyskutowaniu z histopatologami, chemio- i radioterapeutami. Zaś w Europejskim Instytucie Onkologii w Mediolanie już podczas mojego stażu w roku 2002 trwało badanie naukowe zarejestrowane jako IBCSG Trial 23-01-IEO S75/101 mające na celu ocenić znaczenie prognostyczne obecności mikroprzerzutów w węźle wartowniczym w raku piersi. W przypadku stwierdzenia przez histopatologa w usuniętym węźle wartownika (wspaniała, precyzyjna włoska technika śródoperacyjna wykonywania nawet do 60 przekrojów węzła – *sesanta sezioni „alla milanese”*) mikroprzerzutów ( $\downarrow$  =2 mm) przeprowadzano randomizację pacjentek do jednego z dwu ramion badania, to jest wykonywano pełną limfadenektomię pachową lub poprzestawano jedynie na wycięciu wartownika z wnikliwą obserwacją kliniczną co 4 miesiące.

Potwierdzeniem faktu, iż cytowane powyżej zagadnienia budzą wiele kontrowersji była burzliwa dyskusja

panelowa z udziałem ekspertów z John Wayne Cancer Institute, Santa Monica, Europejskiego Instytutu Onkologii w Mediolanie, Uniwersytetu w Lund, Instytutu Onkologii w Amsterdamie i innych – „Czy mikroprzerzuty raka piersi w węźle wartowniczym powinno się ignorować?” podczas 5. Europejskiej Konferencji Raka Piersi w Nicei w marcu 2006. Było wiele głosów za, było wiele głosów przeciw.

Doświadczenia zdobyte w prestiżowych europejskich, amerykańskich i azjatyckich klinikach chirurgii piersi znacząco pomagają mi ulepszać codzienną opieką nad chorymi kobietami w łódzkim szpitalu, w którym pracuję.

**Dr n. med. Agnieszka Kołacińska**  
Oddział Chirurgii Onkologicznej  
WSS im. M. Kopernika  
ul. Paderewskiego 4  
93-509 Łódź  
e-mail: agnkol@gazeta.pl

### Piśmiennictwo

1. Pieńkowski T. Rak piersi. W: Krzakowski M (red) *Onkologia kliniczna* t. 2. Wyd. 1. Warszawa: Borgis; 2001, s. 88.
2. Yamamoto S, Sobie T, Kobayashi M i wsp. Soy, isoflavones and breast cancer risk in Japan. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 906-13.
3. Kousidou OC, Mitropoulou TN, Roussidis AE. Genistein suppresses the invasive potential of human breast cancer cells through transcriptional regulation of metalloproteinases and their tissue inhibitors. *Int J Oncol* 2005; 26: 1101-9.
4. Magee PJ, Rowland JR. Phyto-oestrogens, their mechanism of action: current evidence for a role in breast and prostate cancer. *Br J Nutr* 2004; 91: 513-31.
5. Hirose K, Imaeda N, Tokudome Y. Soybean products and reduction of breast cancer risk: a case-control study in Japan. *Br J Cancer* 2005; 93: 15-22.
6. Barnes S. The chemopreventive properties of soy isoflavonoids in animal models of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1997; 46: 169-79
7. Wakai K, Tamakoshi K, Date C i wsp. Protective effect of the long-chain n-3 fatty acids in fish. *Cancer Sci* 2005; 96: 590-9.
8. Haldorsen T, Tynes T. Cancer in the Sami population of North Norway 1970-1997. *Eur J Cancer Prev* 2005; 14: 63-8.
9. Stripp C, Overvad K, Christensen J. Fish intake is positively associated with breast cancer incidence rate. *J Nutr* 2003; 133: 3664-9.
10. Gago-Dominquez M, Castela JE, Sun CL. Marine n-3 fatty acid intake, glutathione S-transferase polymorphism and breast cancer risk in postmenopausal Chinese women in Singapore. *Carcinogenesis* 2004; 25: 2143-7.
11. Wu AH, Tseng CC, Van Den Berg D i wsp. Tea intake, COMT genotype and breast cancer in Asian-American women. *Cancer Res* 2003; 63: 7526-9.
12. Zhao X, Tian H, Ma X. Epigallocatechin gallate, the main ingredient of green tea induces apoptosis in breast cancer cells. *Front Biosci* 2006; 11: 2428-33.
13. Sekiya M, Funahashi H, Tsukamura K i wsp. Intracellular signaling in the induction of apoptosis in a human breast cancer cell line by water extract of Mekabu. *Int J Clin Oncol* 2005; 10: 122-6.
14. Kołacińska A. Azjatyckie nawyki żywieniowe a rak piersi u Japonek. *Panaceum* 2006; 6: 26-27.
15. Colomer R, Menendez JA. Mediterranean diet, olive oil and cancer. *Clin Transl Oncol* 2006; 8: 15-21.
16. Menendez JA, Papadimitropoulou A, Vellon L. A genomic explanation connecting Mediterranean diet, olive oil and cancer. *Eur J Cancer* 2006; 4 Epub ahead of print.
17. *Breast cancer facts and figures 2005-2006*. American Cancer Society, Surveillance Research.

Otrzymano i przyjęto do druku: 11 września 2006 r.