

Czy można wpływać na ryzyko wystąpienia raka piersi?

How we can modify the risk of breast cancer?

Monika Zbucka¹, Monika Leśniewska¹, Paweł Knapp², Sławomir Wołczyński¹

Wielostopniowy proces kancerogenezy zachodzący w komórkach nabłonka przewodów wyprowadzających i pęcherzykowych potencjalnie może być opóźniany, hamowany bądź odwracany poprzez zastosowanie odpowiednich substancji. Badania epidemiologiczne i molekularne pozwoliły na zidentyfikowanie kilku niezależnych czynników ryzyka wystąpienia raka piersi. Działania zapobiegające wystąpieniu raka piersi należałoby podjąć właśnie w grupie kobiet obarczonych dużym ryzykiem i ona odniosłaby największe korzyści z działań zapobiegających wystąpieniu choroby. Postępowanie prewencyjne w grupie kobiet o podwyższonym ryzyku raka piersi polega na szczególnym nadzorze klinicznym, chemoprewencji bądź profilaktycznej mastektomii. Badanie National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Projekt (NSABP) P-1 wykazało, że tamoksifen w dobowej dawce 20 mg redukuje ryzyko raka piersi inwazyjnego o 49%, a nieinwazyjnego o 50%. Ostatecznych dowodów o skuteczności tamoxifenu i raloxifenu w chemoprewencji raka piersi u kobiet powinno dostarczyć badanie STAR (Study of Tamoxifen And Raloxifene).

Słowa kluczowe: rak piersi, chemoprewencja, tamoxifen, raloxifen

(Przegląd Menopauzalny 2005; 6: 70–75)

Rak piersi jest drugim co do częstości występowania nowotworem u kobiet. Wprawdzie profilaktyczne badania mammograficzne, ultrasonograficzne i badanie palpacyjne pozwalają wcześniej wykryć zmiany, ale nadal w dużym odsetku wykrywa się chorobę zaawansowaną, a śmiertelność z powodu tego nowotworu jest duża.

Skuteczne zapobieganie wystąpieniu choroby mogłoby w zdecydowany sposób rozwiązać jeden z najważniejszych problemów ochrony zdrowia kobiet. Czy można zatem podjąć takie działania, które zmniejszą ryzyko wystąpienia raka piersi?

Szacuje się, że statystyczne prawdopodobieństwo wystąpienia raka piersi w skali życia u mieszkanki USA wynosi 12%. Trudno o takie dane w innych krajach, ale można sądzić, że dane te są podobne [1]. Na ryzyko raka piersi mają wpływ z jednej strony czynniki genetycz-

ne i środowiskowe, a z drugiej – działania medyczne zarówno zwiększające, jak i zmniejszające to ryzyko.

Prawdopodobieństwo rozwoju raka piersi jest jednak dużo większe u kobiet obarczonych znanymi czynnikami ryzyka. Opisano niektóre czynniki predysponujące do wystąpienia raka piersi i taką grupę można zidentyfikować na ich podstawie.

Działania zapobiegające wystąpieniu raka piersi należałoby podjąć właśnie w grupie kobiet obarczonych dużym ryzykiem i można sądzić, że odniosłaby ona największe korzyści z działań zapobiegających wystąpieniu choroby.

Wielostopniowy proces kancerogenezy, zachodzący w nabłonku przewodów wyprowadzających i pęcherzykowych potencjalnie może być opóźniany, hamowany bądź odwracany poprzez zastosowanie odpowiednich substancji – pochodzących zarówno z pożywienia,

¹ Klinika Rozrodczości i Endokrynologii Ginekologicznej Akademii Medycznej w Białymstoku; kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Sławomir Wołczyński

² Klinika Ginekologii Akademii Medycznej w Białymstoku; kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Piotr Knapp



jak i podawanych leków. Działania mające na celu zahamowanie powstania i rozwoju choroby, a polegające na stosowaniu określonego leku blokującego biochemiczne procesy uczestniczące w patogenezie schorzenia określa się mianem chemoprewencji. Działania chemoprewencyjne zdobyły sobie już trwałe miejsce w kardiologii, np. w zapobieganiu chorobie wieńcowej (stosowanie statyn czy małych dawek aspiryny).

W onkologii działania chemoprewencyjne są pojęciem stosunkowo nowym. Chemoprewencję można podzielić na:

- ▶ pierwotną – podejmowaną w celu zapobiegania wystąpieniu procesu nowotworowego, szczególnie w grupie zwiększonego ryzyka,
- ▶ wtórną – stosowaną w grupie, w której wystąpiły zmiany przednowotworowe w piersi,
- ▶ trzeciorzędową – podejmowaną w celu zapobiegania ponownemu wystąpieniu raka gruczołu piersiowego [2].

Czynniki ryzyka raka piersi

Badania epidemiologiczne i molekularne pozwoliły na zidentyfikowanie kilku niezależnych czynników ryzyka wystąpienia raka piersi.

Obiektywne oszacowanie indywidualnego ryzyka rozwoju nowotworu gruczołu piersiowego jest trudne z powodu licznych czynników, które wywierają wpływ pośredni lub bezpośredni.

Najczęściej indywidualne ryzyko wystąpienia raka piersi szacuje się wykorzystując model Gaila, opracowany na podstawie badań epidemiologicznych [3]. Na stronie internetowej <http://brca.nci.nih.gov/brc> i <http://www.halls.md/breast/gailmods.htm> dostępny jest program, szacujący indywidualne ryzyko wystąpienia raka piersi na podstawie wieku kobiety, wieku wystąpienia pierwszego krwawienia miesięcznego, wieku pierwszego porodu, liczby osób pierwszego stopnia pokrewieństwa z rakiem piersi, liczby biopsji oraz stwierdzenia przynajmniej w jednej biopsji atypowej hiperplazji.

Ważną rolę w patogenezie rozwoju nowotworu gruczołu piersiowego odgrywają estrogeny. Potwierdzają to badania epidemiologiczne, że zwiększona ekspozycja na endogenne i egzogenne estrogeny podwyższa ryzyko zachorowalności na raka gruczołu piersiowego. Czas ekspozycji na estrogeny i wpływ ciąży określany takimi parametrami, jak wiek pierwszego krwawienia miesięcznego, wiek pierwszej ciąży, bezdzietność, wiek wystąpienia menopauzy zmieniają indywidualne ryzyko wystąpienia raka piersi [4].

Stosowanie antykoncepcji hormonalnej nie wywiera znaczącego wpływu na ryzyko wystąpienia raka gruczołu piersiowego [5].

Hormonalna terapia substytucyjna ma podobny wpływ na ryzyko raka piersi, jak późna, naturalna menopauza – 2,3%/rok i 2,8%/rok/. Ryzyko wystąpienia

wzrasta wraz z czasem stosowania terapii, a głównie, gdy terapia rozpoczyna się po 50. roku życia.

Ryzyko wystąpienia raka wraca do wartości charakterystycznych dla kobiet, które nigdy nie stosowały HTZ po 5 latach od przerwania terapii [6]. Wydaje się, że głównym czynnikiem zwiększającym ryzyko jest stosowanie estrogenów z progestagenami. W ramieniu estrogenowym badania WHI nie wykazano, aby stosowanie samych estrogenów wpływało na ryzyko wystąpienia raka piersi (RR – 0,80). Szczegółowa analiza wyników badania WHI w ramieniu estrogenowo-progestagenowym wskazuje, że ryzyko zmienia się w zależności od innych czynników osobniczych. Ryzyko raka piersi wzrasta wraz z wiekiem kobiet, w którym rozpoczęto terapię hormonalną. W liczbach absolutnych HTZ w grupie kobiet 50–59-letnich spowodowała 5 nowych przypadków raka piersi w ciągu roku u 10 tys. kobiet, w grupie wiekowej 60–69 lat wartość ta wynosiła 8 przypadków/rok/10 tys. kobiet, natomiast w grupie 70–79 lat 13 przypadków raka/rok/10 tys. kobiet. W większości badań zwiększone ryzyko raka piersi w trakcie terapii długoterminowej ogranicza się do grupy szczupłych kobiet, z BMI <25 kg/m². U kobiet otyłych z BMI >30 kg/m² ryzyko to już przed terapią jest duże i nie ulega zbyt dużej zmianie w związku z terapią. Palenie papierosów zwiększa ryzyko raka piersi, głównie u kobiet palących w trakcie terapii hormonalnej. Wykazano również, że ryzyko raka piersi wśród kobiet stosujących HTZ jest największe w grupie z najniższym wskaźnikiem <1,25 wg skali Gaila i wynosi 1,35. Dla porównania u kobiet z wysokim ryzykiem wg skali Gaila >1,75 zastosowanie terapii hormonalnej nie zwiększa już ryzyka. Z badania WHI wynika również, że guzy sutka w trakcie HTZ charakteryzują się nieco większym rozmiarem guza oraz częstszym zajęciem okolicznych węzłów chłonnych – szacowana różnica w długości 10-letniego przeżycia pomiędzy grupami kobiet z HTZ i bez była jednak bardzo mała (1,5%). W większości badań nie stwierdza się znamiennego wpływu HTZ na długość przeżycia chorych na raka piersi [6].

Najważniejszym czynnikiem ryzyka raka piersi jest obciążony wywiad rodzinny. U jednej na dziesięć kobiet z rakiem piersi można stwierdzić występowanie raka piersi u krewnych I i II stopnia pokrewieństwa. Obecnie znane mutacje genowe predysponujące do raka piersi wykrywane są zaledwie u ok. 5–10% kobiet z tej grupy. Większość kobiet ma mutacje genowe pojawiające się spontanicznie i niewystępujące u pozostałych członków rodziny [7].

Zidentyfikowano 2 geny BRCA-1 i BRCA-2, których mutacja podwyższa ryzyko raka piersi o 50–80%. U kobiet będących nosicielkami mutacji genu BRCA1 lub BRCA2 wskaźnik ryzyka zmienia się wraz z wiekiem i wynosi odpowiednio 0,6 i 0,7 w 30. roku życia, w 40. roku życia 11,6 i 6,2, w 50. roku życia 38,4 i 16,2, w 60. roku życia 53,5 i 30,6, a w 70. roku życia 64,7 i 44,7. Kobiety te są również w grupie wysokiego ryzy-



ka rozwoju raka jajnika. Ryzyko kobiet z dodatnim wywiadem rodzinnym, lecz bez obecności dziedzicznej mutacji genów BRCA1 i BRCA2 jest również wysokie, lecz niższe niż w grupie, gdzie takie mutacje występują. Ryzyko raka piersi rośnie wraz z liczbą krewnych I stopnia, dotkniętych chorobą. W tych przypadkach należy potwierdzić czy pacjenci nie są nosicielami mutacji genów BRCA1 i BRCA2. U pozostałych pacjentów, u których nie ma mutacji genów BRCA1 i BRCA2 najprawdopodobniej występują mutacje innych genów, które blokują aktywność genów BRCA1 i BRCA2 [8].

Niektóre typy zmian łagodnych z obecną proliferacją nabłonka związane są z podwyższonym ryzykiem zmiany złośliwej. Hiperplazja, *papilloma*, *sclerosing adenosis* powodują wzrost wskaźnika ryzyka do 1,5–2,0. Jeśli zmianom proliferacyjnym towarzyszy atypia komórkowa, wskaźnik ryzyka wynosi 4,5–5,0. *Lobular carcinoma in situ* i *ductal carcinoma in situ* (LCIS i DCIS) zwiększają ryzyko do 6,9–12 [9].

Stwierdzono również zależność między wskaźnikiem masy ciała BMI a ryzykiem raka piersi [10].

Czy można zapobiegać wystąpieniu raka piersi? Jakie są znane fakty, które dowodzą o pewnych możliwościach chemoprewencji?

W grupie kobiet bardzo wysokiego ryzyka raka piersi należy rozważyć profilaktyczną mastektomię. Początkowo mastektomia drugiej piersi była zalecana pacjentkom z rakiem piersi, celem zmniejszenia ryzyka powtórzonego pierwotnego raka drugiej piersi. Jednak lata obserwacji klinicznej wykazały, że takie postępowanie nie zmniejsza ryzyka raka piersi w grupie pacjentek wysokiego ryzyka. Nawet po całkowitej mastektomii istnieje ryzyko pozostawienia niewielkich fragmentów tkanki gruczołowej na ścianie klatki piersiowej i okolicy pachowej. W literaturze opisywane są przypadki raka ściany klatki piersiowej, mimo przebiecia profilaktycznej mastektomii [11].

Do chwili obecnej nie mamy wystarczających dowodów znacznego zmniejszenia ryzyka raka piersi przez profilaktyczną mastektomię w grupie kobiet o wysokim ryzyku, a szczególnie nosicielek mutacji genów BRCA1 i BRCA2 [12].

Obecnie postępowanie prewencyjne w grupie kobiet o podwyższonym ryzyku raka piersi polega na szczególnym nadzorze klinicznym, chemoprewencji bądź profilaktycznej mastektomii. Decyzję o profilaktycznej mastektomii powinna podjąć pacjentka, po uprzednim dokładnym wyjaśnieniu przez lekarza ryzyka wystąpienia korzyści profilaktycznego zabiegu operacyjnego, potencjalnego ryzyka pooperacyjnego, jak też aspektów psychologicznych [13].

Lekarz prowadzący jest zobowiązany do zidentyfikowania kobiet, które faktycznie są w grupie podwyż-

szzonego ryzyka raka piersi, i dodatkowo potwierdzić ten fakt badaniami genetycznymi.

Wykazano, że w hamowaniu procesu nowotworzenia korzystny wpływ może wywierać selektywny modulator receptora estrogenowego – tamoksifen. Wiadomo że u kobiet z przebytą chorobą nowotworową gruczołu piersiowego tamoksifen hamuje rozwój guza drugiej piersi. Największym badaniem klinicznym sprawdzającym skuteczność chemoprewencji raka piersi z zastosowaniem tamoksifenu jest badanie *National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project* (NSABP) P-1. Badanie objęło 13 388 kobiet z 5-letnim ryzykiem raka piersi, ocenianym wg modelu Gaila na powyżej 1,66.

Wykazano, że tamoksifen wywiera korzystny efekt w prewencji estrogenozależnego raka piersi w grupie kobiet o wysokim ryzyku wg modelu Gaila.

Wykazano, że tamoksifen w dobowej dawce 20 mg redukuje ryzyko raka piersi inwazyjnego o 49%, a nieinwazyjnego o 50%. W grupie kobiet z LCIS- stwierdzono zmniejszenie ryzyka o 56%, a z hiperplazją atypową o 86%. Podawanie tamoksifenu zmniejszało ryzyko wystąpienia raka estrogenozależnego, natomiast nie wywierało znaczącego wpływu na ryzyko wystąpienia raka estrogenoniezależnego. Stosowanie tamoksifenu nie obniża ryzyka raka piersi u kobiet, będących nosicielkami mutacji genu BRCA1, natomiast redukuje ryzyko o 62% w grupie kobiet z mutacją BRCA2. Można to tłumaczyć faktem, że blisko 80% raków u kobiet z mutacją BRCA1 jest estrogenoniezależna. W grupie kobiet z mutacją BRCA2 dominują raki estrogenozależne. Tamoksifen zwiększa jednak ryzyko raka endometrium, nasilając proliferację w endometrium. Tamoksifen spowodował 2,5-krotny wzrost rozwoju raka endometrium, i aż 4-krotny u pacjentek powyżej 50. roku życia [14]. Obecnie tamoksifen jest jedynym lekiem o zaakceptowanym zastosowaniu w prewencji raka piersi.

W dwóch innych badaniach klinicznych zastosowania tamoksifenu w prewencji raka: *Royal Marsden Trial* i *The Italian Trial* nie uzyskano statystycznie istotnego zmniejszenia ryzyka wystąpienia raka piersi. Do badania *Royal Marsden Trial* zakwalifikowano 2 494 pacjentki w wieku od 30. do 70. roku życia. Kryterium kwalifikacyjnym był obciążony wywiad rodzinny, a nie jak w NSABP podwyższone ryzyko oceniane wg skali Gaila. 40% kobiet otrzymywało hormonalną terapię menopauzalną. W grupie leczonej tamoksifenem w dawce 20 mg stosowanej do 8 lat i grupie kontrolnej nie stwierdzono różnic w częstości występowania raka piersi. Tamoksifen w tym badaniu nie wpłynął na wzrost częstości incydentów zakrzepowych, innych nowotworów czy na zmianę gęstości kości [15].

Wytlumaczeniem rozbieżności mogą być różnice w doborze grupy ryzyka. Jedną z ich przyczyn może być zróżnicowana grupa pacjentek zarekrutowanych do badania. Dodatni wywiad rodzinny wskazuje, że w znacz-



nym odsetku kobiety były nosicielkami mutacji genu BRCA1, co wiąże się z dużym prawdopodobieństwem raka piersi estrogenoniezależnego, na które tamoksifen nie wywiera wpływu. W badaniu *The Italian Trial*, które objęło 5 408 kobiet po histerektomii, nie stwierdzono statystycznie istotnego wpływu tamoksifenu na ryzyko raka piersi w porównaniu do grupy kontrolnej, otrzymującej placebo. W dużej grupie badane kobiety miały usunięte jajniki, co spowodowało, że znalazły się w grupie o niższym ryzyku raka piersi. Badanie to zostało jednak przerwane i tylko 149 pacjentek przyjmowało tamoksifen przez 5 lat w dobowej dawce 20 mg [16].

Zmniejszenie ryzyka wystąpienia raka piersi o 32% udokumentowano w badaniu *International Breast Cancer Intervention Study (IBIS-I)*, które objęło 7 152 kobiety w wieku od 35 do 70 lat. Włączone do badania pacjentki miały podwyższone ryzyko raka gruczołu piersiowego oszacowane wg skali Gaila. W grupie kobiet otrzymującej tamoksifen nie zaobserwowano wzrostu częstości występowania raka endometrium, natomiast częściej występowały incydenty zatorowo-zakrzepowe [17].

Idealnym SERM-em byłby taki, który wywiera antyestrogenny wpływ zarówno na tkankę gruczołu piersiowego, jak i na endometrium, przy zachowanym korzystnym estrogennym efekcie działania na profil lipidowy, gęstość kości i układ nerwowy. Kryteria te najbardziej spełnia raloksifen. Wykazano, że podobnie, jak tamoksifen, raloksifen hamuje rozwój raka piersi indukowanego przez DMBA (dimetylobenzantracen) i NMU (nitrozometylomocznik) oraz hamuje proliferację komórkową raka piersi estrogenozależnego *in vitro* [18].

Skuteczność raloksifenu u kobiet postmenopauzalnych w zapobieganiu wystąpienia raka piersi wykazano w wielośrodkowym badaniu *Multiple Outcomes of Raloxifene (MORE)*, które objęło 7 705 pacjentek. Badanie w głównym punkcie badawczym dotyczyło kobiet z rozpoznaną osteoporozą i już w 1. roku leczenia liczba złamań kręgow zmniejszyła się o 68% w badanej grupie. Rekrutacja kobiet do badania MORE objęła osoby szczupłe, czyli te o znacznie mniejszym ryzyku wystąpienia raka piersi. Wykazano, że 3-letnie leczenie raloksifenem zmniejsza o 76% liczbę zachorowań na raka piersi estrogenozależnego [19]. Ostatni raport z badania CORE (*Continuing Outcomes Relevant to Evista*) wykazał, że stosowanie raloksifenu przez 8 lat zmniejsza ryzyko raka piersi estrogenozależnego o 76% i nie wpływa na ryzyko raka estrogenoniezależnego [20].

Można sądzić, że raloksifen i tamoksifen prawdopodobnie powodują zatrzymanie rozwoju bądź regresję zmian przedklinicznych.

W roku 2002 rozpoczęto badanie STAR (*Study of Tamoxifen And Raloxifene*). Badaniami objęto 22 tys. kobiet. Powinno ono dostarczyć ostatecznych dowodów o skuteczności stosowania przez 5 lat 20 mg/dobę tamoksifenu i 60 mg/dobę raloksifenu w chemoprewencji raka piersi u kobiet już w 2006 r. [21].

Ryzyko raka piersi można zmieniać poprzez modyfikację diety. Wpływ ma szczególnie ilość spożywanych tłuszczów. Wykazano protekcyjny wpływ długołańcuchowych nienasyconych kwasów tłuszczowych na rozwój raka piersi. Ich spożywanie w ilości większej lub równej 40 g/dobę może zmniejszyć ryzyko raka piersi nawet o 30%. Dane te mogą w pewnym stopniu tłumaczyć różnice w zachorowalności na raka piersi w różnych populacjach na świecie, zależnie od diety. O wpływie na ryzyko wystąpienia raka piersi decyduje głównie ilość tłuszczów pochodzenia rybiego, a szczególnie stosunek kwasu dokosaheksaenowego i kwasu eikosapentaenowego. Przy wartościach współczynnika stosunku kwasu dokosaheksaenowego i kwasu eikosapentaenowego w diecie, przekraczających 0,5 występuje tendencja do hamowania proliferacji komórkowej i hamowania syntezy PGE₂. Kwasy tłuszczowe pochodzenia rybiego hamują aktywność cyklooksigenazy 2, która syntetyzuje PGE₂ z kwasu arachidonowego. Kwasy te zmniejszają również aktywność lipooksygenazy, odpowiedzialnej za produkcję leukotrienów. Leukotrieny hamują aktywność kwasu hydroksyeikosateetraenowego (HETE). W modelu doświadczalnym wykazano, że HETE hamuje proces apoptozy i zwiększa adhezję komórek nowotworowych. Zastosowanie inhibitorów lipooksygenazy może okazać się użyteczne w chemoprewencji raka piersi. Ostatnio wykazano również, że kwas dokosaheksaenowy aktywuje receptory PPAR γ (*peroxisome proliferator-activated receptor γ*), co ma działanie antyproliferacyjne [22].

Stwierdzono również zależność między wskaźnikiem masy ciała BMI a ryzykiem raka piersi. Ograniczenia kaloryczności spożywanych pokarmów, jak i wzrost aktywności fizycznej hamuje proliferację komórkową, sprzyja apoptozie w wyniku obniżenia stężenia IGF-1 oraz wzrostu stężenia kortykosteronu, zatrzymania cyklu komórkowego w fazie G1/S, aktywacji kaspazy 9 i 3. Wykazano, że obniżenie masy ciała zmniejsza ryzyko występowania raka piersi. W zwalczaniu otyłości decydujące znaczenie ma ograniczenie spożywanych kalorii oraz zwiększenie strat energetycznych poprzez wysiłek fizyczny [23].

Stwierdzono, że przy rosnącej podaży potasu, karotenoidów, kwasu foliowego, witaminy C, E, B₆ w codziennej diecie, ryzyko wystąpienia raka piersi zmniejsza się [24]. Niekorzystny wpływ na ryzyko ma natomiast spożywanie dużej ilości alkoholu. Spożywanie 2–5 drinków dziennie podwyższa ryzyko rozwoju nowotworu gruczołu piersiowego do 1,4 [25].

W badaniu *Women's Health Initiative (WHI)* zaobserwowano obniżenie liczby zachorowań na nowotwór gruczołu piersiowego o 43% u kobiet stosujących inhibitory cyklooksigenazy-2 (COX-2). Wykazano, że komórki DCIS i inwazyjnego raka piersi charakteryzują się zwiększoną ekspresją COX-2. COX-2 aktywuje produkcję licznych czynników wzrostowych i czynni-



ków antyapoptotycznych [26]. Być może inhibitory COX-2 nowych generacji staną się alternatywą dla kobiet o podwyższonym ryzyku wystąpienia raka piersi, ale ostatnie badania pokazują, że ich stosowanie wiąże się z nieakceptowanym niekorzystnym wpływem na schorzenia sercowo-naczyniowe.

Rozważa się również zastosowanie pochodnych retinoidów w chemoprewencji raka piersi. Wiadomo, że naturalne retinoidy odgrywają kluczową rolę w proliferacji i różnicowaniu komórek. Ich zastosowanie jest jednak ograniczone efektami toksycznego działania. Jedyną pochodną witaminy A o węższym profilu działań niepożądanych, którą zastosowano w prewencji raka piersi jest fenretinid. Zahamowanie rozwoju raka piersi przez fenretinid po raz pierwszy opisano w 1979 r. w badaniu na modelu zwierzęcym. Mechanizm działania nie jest do końca wyjaśniony, ale wydaje się, że jest on selektywnym modulatorem receptora retinoidowego [27]. Fenretinid indukuje apoptozę komórek guza oraz zmniejsza stężenie IGF-I, przez co zmniejsza ryzyko raka piersi o 35% u kobiet w okresie premenopauzalnym. Niektóre substancje pochodzenia roślinnego, a stosowane w żywieniu, mogą wywierać również działanie przeciwnowotworowe, np. kurkumina i resweratrol. Obie substancje hamują aktywność cyklooksygenazy i lipooksygenazy i być może ich główne działanie, zapobiegające rozwojowi raka piersi odbywa się na tej drodze. Stosowanie suplementacji produktów żywnościowych

o substancje zmniejszające ryzyko rozwoju raka piersi, a jednocześnie pozbawione toksyczności może być w prewencji raka piersi opcją tanią i skuteczną.

Do chwili obecnej niewiele wiemy na temat prewencji nowotworów estrogenoniezależnych. W kręgu potencjalnych czynników chemioterapeutycznych rozważa się inhibitory cyklooksygenazy-2 (COX-2), inhibitory kinazy tyrozynowej, inhibitory kinazy cyklozależnej, ligandy PPAR γ (*peroxisome proliferator-activated receptor γ*) – glitazony, ligandy RXR – rexinoidy, inhibitory deacetyazy histonów, pochodne witaminy D₃ [28].

Skuteczna chemoprewencja raka piersi jest bardzo istotnym problemem ochrony zdrowia i być może przyczyni się do zmniejszenia zachorowalności i śmiertelności kobiet. Z przedstawionego piśmiennictwa można sądzić, że jesteśmy na początku ery stosowania metod chemoprewencji w raku piersi. Wyniki są obiecujące, ale jednocześnie wiele z nich wykonanych zostało na małej grupie pacjentek, bez ściśle określonych kryteriów rekrutacji do badania albo wręcz z niewłaściwymi kryteriami. Obecnie, do momentu zakończenia badań STAR nie ma podstaw do stosowania raloksifenu w chemoprewencji raka piersi.

Zgodnie z rekomendacjami *U.S. Preventive Services Task Force* (USPSTF), zastosowanie tamoksifenu w chemoprewencji raka piersi można rozważyć tylko w grupie kobiet, u których indywidualne ryzyko oceniane wg skali Gaila przekracza ryzyko populacyjne [29].

Summary

The multi-step process of carcinogenesis can be delayed, arrested or reversed by natural or synthetic agents. There are several independent risk factors for breast cancer development. Estimation of a women's risk for breast cancer development is essential to identifying women who are most likely to benefit from chemoprevention. Treatment options for women who were at risk include increased surveillance, chemoprevention and prophylactic mastectomy.

In the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) PI tamoxifen treatment 20 mg/day resulted in a 49% and 50% reduction of invasive and non-invasive breast cancer. Raloxifene is being evaluated in comparison with tamoxifen in the STAR study. The main outcome measure is breast cancer incidence and the results are expected in 2006.

Key words: breast cancer, chemoprevention, tamoxifen, raloxifene

Piśmiennictwo

1. Zelnak AB, O'Regan RM. *Chemoprevention of breast cancer*. *Curr Probl Cancer* 2004; 28 (4): 201-17.
2. Serrano D, Perego E, Costa A, et al. *Progress in chemoprevention of breast cancer*. *Crit Rev Oncol Hematol* 2004; 49 (2): 109-17.
3. Gail MH, Brinton LA, Byar DP, et al. *Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually*. *J Natl Cancer Inst* 1989; 81 (24): 1879-86.
4. Colditz GA, Rosner BA, Chen WY, et al. *Risk factors for breast cancer according to estrogen and progesterone receptor status*. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96 (3): 218-28.
5. Malone KE, Daling JR, Weiss NS. *Oral contraceptives in relation to breast cancer*. *Epidemiol Rev* 1993; 15 (1): 80-97.
6. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, et al. *Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative Randomized Trial*. *JAMA*. 2003; 289 (24): 3243-53.
7. King MC, Marks JH, Mandell JB, et al. *Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in BRCA1 and BRCA2*. *Science* 2003; 302 (5645): 643-6.
8. Brekelmans CT, Seynaeve C, Bartels CC, et al. *Effectiveness of breast cancer surveillance in BRCA1/2 gene mutation carriers and women with high familial risk*. *J Clin Oncol* 2001; 19 (4): 924-30.
9. Sakorafas GH, Krespis E, Pavlakis G. *Risk estimation for breast cancer development; a clinical perspective*. *Surg Oncol* 2002; 10 (4): 183-92.
10. Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, et al. *Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors, 2001*. *JAMA* 2003; 289 (1): 76-9.



11. Newman LA, Kuerer HM, Hung KK, et al. *Prophylactic mastectomy*. J Am Coll Surg 2000; 191 (3): 322-30.
12. Mirza NQ, Vlastos G, Meric F, et al. *Predictors of locoregional recurrence among patients with early-stage breast cancer treated with breast-conserving therapy*. Ann Surg Oncol 2002; 9 (3): 256-65.
13. Sakorafas GH, Tsiotou AG. *Prophylactic mastectomy; evolving perspectives*. Eur J Cancer 2000; 36 (5): 567-78.
14. Fisher B, Constantino JP, Wickerham DL, et al. *Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study*. J Natl Cancer Inst 1998; 90: 1371-88.
15. Powles T, Eales R, Ashley S, et al. *Interim analysis of the incidence of breast cancer in the Royal Marsden Hospital tamoxifen randomized chemoprevention trial*. Lancet 1998; 352: 98-101.
16. Veronesi U, Maisonneuve P, Costa A, et al. *Prevention of breast cancer with tamoxifen: preliminary findings from the Italian randomized trial among hysterectomised women*. Italian Tamoxifen Prevention. Lancet 1998; 352: 93-7.
17. IBIS Investigators. *First results from the International Breast Cancer Intervention Study (IBIS-I): a randomized prevention trial*. Lancet 2002; 360: 817-24.
18. Sporn MB, Dowsett SA, Mershon J, et al. *Role of raloxifene in breast cancer prevention in postmenopausal women: clinical evidence and potential mechanisms of action*. Clin Ther 2004; 26 (6): 830-40.
19. Cummings SR, Eckert S, Krueger KA, et al. *The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women: results from the MORE randomized trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation*. JAMA 1999; 281 (23): 2189-97.
20. Martino S, Cauley JA, Barrett-Connor E, et al. *Continuing outcomes relevant to Evista: breast cancer incidence in postmenopausal osteoporotic women in a randomized trial of raloxifene*. J Natl Cancer Inst 2004; 96 (23): 1751-61.
21. Tobias JS. *Recent advances in endocrine therapy for postmenopausal women with early breast cancer: implications for treatment and prevention*. Ann Oncol 2004; 15 (12): 1738-47.
22. Terry PD, Terry JB, Rohan TE. *Long-chain (n-3) fatty acid intake and risk of cancers of the breast and the prostate: recent epidemiological studies, biological mechanisms, and directions for future research*. J Nutr 2004; 134 (12 Suppl): 3412S-3420S.
23. Thompson HJ, Zhu Z, Jiang W. *Weight control and breast cancer prevention: are the effects of reduced energy intake equivalent to those of increased energy expenditure?* J Nutr 2004; 134 (12 Suppl): 3407S-3411S.
24. Welsh J, Wietzke JA, Zinser GM, et al. *Vitamin D-3 receptor as a target for breast cancer prevention*. J Nutr 2003; 133 (7 Suppl): 2425S-2433S.
25. Smith-Warner SA, Spiegelman D, Yaun SS, et al. *Alcohol and breast cancer in women: a pooled analysis of cohort studies*. J Am Med Assoc 1998; 280: 1138-9.
26. Davies G, Martin LA, Sacks N, et al. *Cyclooxygenase-2 (COX-2), aromatase and breast cancer: a possible role for COX-2 inhibitors in breast cancer chemoprevention*. Ann Oncol 2002; 13 (5): 669-78.
27. Costa A, Formelli F, Chiesa F, et al. *Prospects of chemoprevention of human cancers with the synthetic retinoid fenretinide*. Cancer Res 1994; 54 (7 Suppl): 2032-2037.
28. Gasco M, Argusti A, Bonanni B, et al. *SERMs in chemoprevention of breast cancer*. Eur J Cancer 2005; 41 (13): 1980-9.
29. *No authors listed. Summaries for patients. Genetic risk assessment and BRCA mutation testing for breast and ovarian cancer susceptibility: U.S. Preventive Services Task Force recommendations*. Ann Intern Med 2005; 143 (5): 147.

Adres do korespondencji

lek. **Monika Zbucka**
 Klinika Rozrodczości i Endokrynologii Ginekologicznej
 Akademii Medycznej w Białymstoku
 ul. Marii Skłodowskiej-Curie 24A
 15-276 Białystok
 tel. +48 85 746 88 18

