

DADZIAK, Mikołaj, OLKO, Paweł, ZAPAŁA, Magdalena Alicja, HUNEK, Adrian, CHMIELARZ, Karolina, WIŚNIEWSKA-SKOMRA, Joanna, TYLUTKA, Kinga, HAPON, Anna and KAZIRÓD, Karolina. The non-modifiable risk factors for breast cancer development in women. *Journal of Education, Health and Sport*. 2023;25(1):134-146. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2023.25.01.012> <https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/44718> <https://zenodo.org/record/8173604>

The journal has had 40 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of December 21, 2021. No. 32343. Has a Journal's Unique Identifier: 201159. Scientific disciplines assigned: Physical Culture Sciences (Field of Medical sciences and health sciences); Health Sciences (Field of Medical Sciences and Health Sciences). Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 40 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 21 grudnia 2021 r. Lp. 32343. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201159. Przypisane dyscypliny naukowe: Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu).
© The Authors 2023;
This article is published with open access at License Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland
Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.
The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.
Received: 25.06.2023. Revised: 20.07.2023. Accepted: 20.07.2023. Published: 25.07.2023.

The non-modifiable risk factors for breast cancer development in women

Mikołaj Dadziak

<https://orcid.org/0000-0002-6988-5498>

mikolaj.dadziak@onet.pl

Medical University of Lublin

Aleje Raławickie 1, 20-059 Lublin

Paweł Olko

<https://orcid.org/0000-0002-7371-7286>

pawel11.olko@gmail.com

Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny Nr 4 w Lublinie

Doktora Kazimierza Jaczewskiego 8, 20-954 Lublin

Magdalena Alicja Zapała

<https://orcid.org/0000-0003-3618-7228>

lenny9612@gmail.com

Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Fryderyka Chopina w Rzeszowie

Fryderyka Szopena 2, 35-055 Rzeszów

Adrian Hunek

<https://orcid.org/0009-0003-9281-4166>

a.k.hunek@gmail.com

Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Fryderyka Chopina w Rzeszowie

Fryderyka Szopena 2, 35-055 Rzeszów

Karolina Chmielarz

<https://orcid.org/0009-0009-1704-4505>

karolina.chmielarz@gmail.com

Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Fryderyka Chopina w Rzeszowie

Fryderyka Szopena 2, 35-055 Rzeszów

Joanna Wiśniewska-Skomra

<https://orcid.org/0009-0003-7189-4267>

joanna.wi.sko@gmail.com

Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Fryderyka Chopina w Rzeszowie

Fryderyka Szopena 2, 35-055 Rzeszów

Kinga Tylutka

<https://orcid.org/0009-0005-8646-8679>

kingatylutka@gmail.com

Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Fryderyka Chopina w Rzeszowie
Fryderyka Szopena 2, 35-055 Rzeszów

Anna Hapon

<https://orcid.org/0009-0003-6974-4147>

ania.hapon@gmail.com

Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Fryderyka Chopina w Rzeszowie
Fryderyka Szopena 2, 35-055 Rzeszów

Karolina Kaziród

<https://orcid.org/0000-0002-6305-6488>

kazirodukarolina@gmail.com

Szpital Wojewódzki im. św. Łukasza w Tarnowie
Lwowska 178A, 33-100 Tarnów

Abstract

Introduction

Breasts are organs found in both male and female representatives. The main building blocks of the breast are fatty tissue and glandular tissue. As far as women are concerned, breast cancer is most commonly found in the upper outer quadrant. It is one of the most common cancers among women worldwide and is therefore an important public health issue. The latest data indicate that the problem of breast cancer currently affects more than 10% of women from all over the world. Importantly, it is the second most common cause of cancer-related death among women, after lung cancer. There are many factors that influence the prevalence rate of breast cancer. In general, they might be divided into modifiable and non-modifiable factors. In the following review, the emphasis will be put on the impact of non-modifiable factors on breast cancer risk and the strength of their impact. Factors that will be discussed include age, gender, ethnic and racial background, family history and genetic factors, pregnancy and breastfeeding.

Material and Methods

This review was based on available data collected in the PubMed and Google Scholar database, using following keywords: “Breast Cancer”, “Risk factors of Breast Cancer” and “Epidemiology of Breast Cancer”.

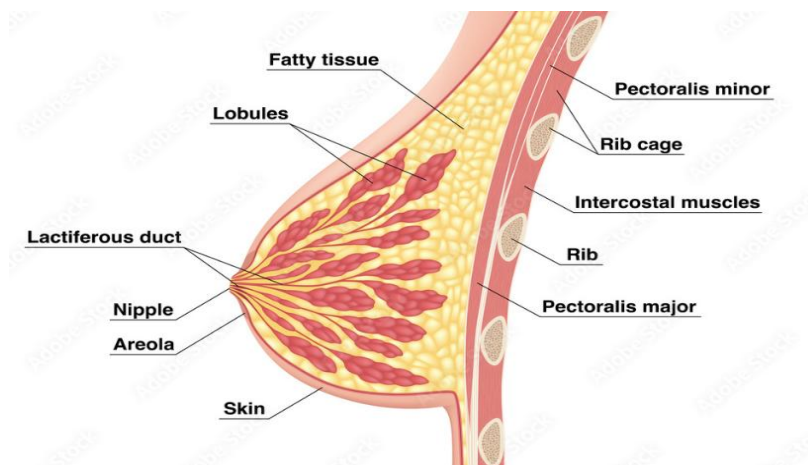
Conclusion

Breast cancer is one of the most common cancers in women worldwide. In recent years, we have observed an increase in the incidence of this cancer among female representatives. The development of this cancer is influenced by many factors, which can be divided into two main groups: modifiable factors and non-modifiable factors. Importantly, it is advisable to undertake new research and initiatives to better understand the etiology of this disease and the factors affecting its development.

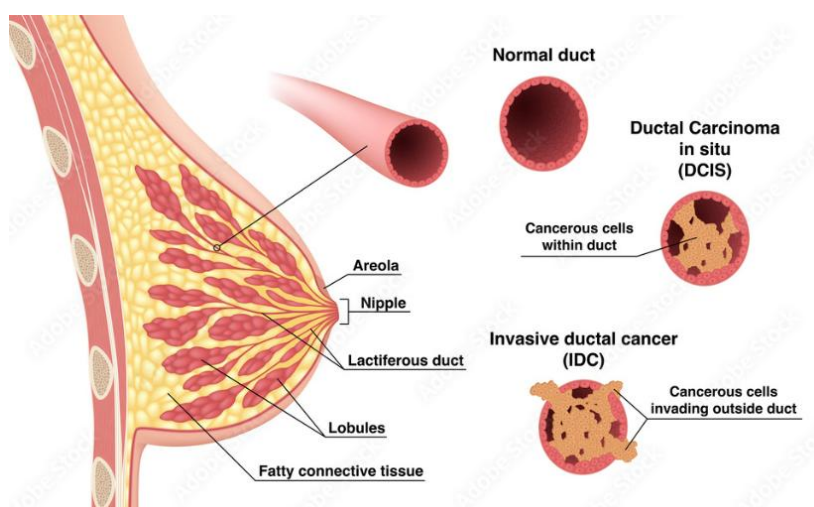
Keywords: breast; breast cancer; risk factors; ethnicity; epidemiology of breast cancer, older age

Wstęp

Piersi występują zarówno u przedstawicieli płci męskiej, jak i żeńskiej.[1] Głównym budulcem piersi jest tkanka tłuszczowa, jednakże piersi zbudowane są także z tkanki gruczołowej.[2,3] Piersi kobiece zawierają więcej tkanki gruczołowej niż piersi występujące u mężczyzn.[3] Narząd ten u kobiet zbudowany jest z płatów.[4] Zazwyczaj w liczbie od 12 do 20, które następnie dzielą się na mniejsze podjednostki nazywane zrazikami.[4] Płaty budujące piersi kobiet są drenowane przez przewody mlekowe, odpowiadające za transport mleka do brodawki sutkowej.[5] Zraziki, płaty oraz przewody mlekowe otacza tkanka łącza włóknista, tak zwane więzadło Cooper'a, które odpowiada za utrzymywanie struktury architektonicznej powyższych elementów.[4,5] Piersi, a przede wszystkim ich główny budulec, czyli tkanka tłuszczowa są zaopatrywane przez nerwy, naczynia krwionośne, naczynia limfatyczne oraz węzły chłonne.[4] Kobiece piersi to narządy gruczołowe, które wykazują niezwykle dużą wrażliwość na zmiany hormonalne zachodzące w organizmie kobiety.[4] Wachlarz wielkości oraz kształtów tych narządów jest niezwykle szeroki.[4] Dominująca masa piersi lokalizuje się w kwadrancie górnym zewnętrznym, w którym to też najczęściej dochodzi do pojawiania się zmian nowotworowych, zarówno łagodnych, jak i złośliwych.[6] Topograficznie, u większości kobiet, pierś znajduje swój początek na wysokości żebra II, rozpościerając się aż do żebra VI. [4,6] Przyśrodkowo wyniosłość piersiowa ograniczana jest przez krawędź boczną mostka, a bocznie przez linię pachową środkową.[6] Na wierzchołku wyniosłości piersiowej zlokalizowana jest brodawka sutkowa, która u kobiet nie będących nigdy w ciąży lokalizuje się na wysokości IV przestrzeni międzyżebrowej.[6] Naskórek otoczki i brodawki sutkowej posiada intensywne zabarwienie.[4] W obrębie otoczki otaczającej sutek zlokalizowane są liczne gruczoły łojowe, nazywane gruczołami Montgomery'ego.[4,6] Pierś, a dokładnie jej tylna powierzchnia rozciąga się na części powięzi mięśnia piersiowego większego, mięśnia prostego brzucha, skośnego zewnętrznego brzucha oraz zębatego przedniego.[4] W kontekście rozwoju nowotworów piersi u kobiet miejscem newralgicznym, jak już wspomniano powyżej jest kwadrant górny zewnętrzny.[6] To tam lokalizują się z największą częstotliwością wszelkie zmiany łagodne i złośliwe piersi.[6] Obecnie rak piersi jest najczęściej występującym nowotworem u kobiet.[7,8] Niezmiernie istotnymi czynnikami wpływającymi na częstość występowania tego nowotworu u kobiet są wiek, obciążenia genetyczne, czynniki środowiskowe, pochodzenie etniczne oraz rasowe, a także aspekty związane z rozrodczością.[9]



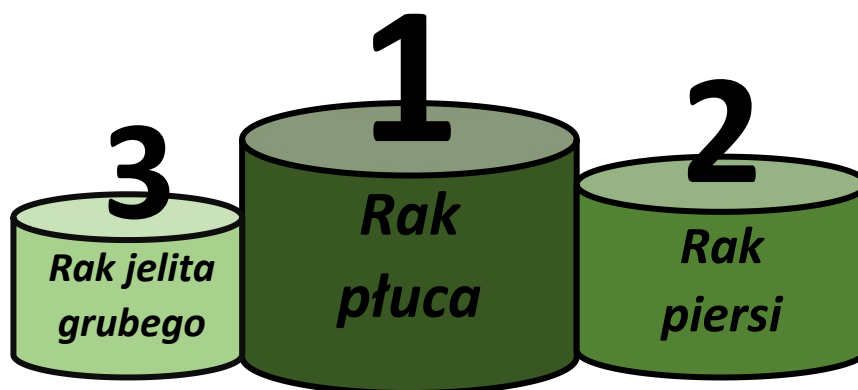
Ryc. 1 Prawidłowa budowa kobiecej piersi.[10]



Ryc. 2 Rak przewodowy kobiecej piersi.[11]

Epidemiologia

Rak jest najczęstszą przyczyną zgonów wśród ludzi na całym świecie.[12] Zgodnie z przewidywaniami w roku 2030 może być on przyczyną 12 milionów zgonów na całym świecie.[12] Do najczęstszych nowotworów występujących u ludzi zaliczamy nowotwory płuc, nowotwory piersi, nowotwory jelita grubego, nowotwory żołądka oraz nowotwory prostaty.[12,13] Rak piersi jest najczęściej występującym nowotworem u kobiet na całym świecie, co czyni go niezwykle ważnym problemem dla zdrowia publicznego.[14,15] Z danych z 2020 roku wynika, iż ten rodzaj nowotworu był najczęściej występującym w 158 krajach.[16] Obecnie problem ten dotyka więcej niż 10% kobiet na całym świecie.[15] Częstość występowania raka piersi u kobiet charakteryzuje trend wzrostowy niemal w każdej kategorii wiekowej oraz każdym państwie na świecie.[17] Wykrywalność raka piersi u kobiet z objawami klinicznymi oscyluje na poziomie od 3% do 6%.[18] Zmiany łagodne w obrębie piersi występują w przeważającej większości u kobiet w wieku rozrodczym, osiągając szczyt w przedziale wiekowym pomiędzy 30 a 50 rokiem życia.[18] Z kolei częstość występowania zmian złośliwych dominuje u kobiet będących w wieku pomenopauzalnym.[18] Co więcej, zmiany złośliwe wykrywane u młodych kobiet, w wieku poniżej 40 lat charakteryzują się gorszym rokowaniem oraz większą śmiertelnością w stosunku do podobnych zmian diagnozowanych u kobiet starszych.[19] Co ważne, zmiany złośliwe w obrębie piersi u kobiet młodszych są wykrywane niezmiernie rzadko.[19] W roku 2020 odnotowano około 2,26 mln przypadków raka piersi u kobiet.[18] Wśród płci żeńskiej najczęstszą przyczyną zgonów z powodu nowotworów jest rak płuc.[13] Drugie miejsce wśród śmiertelności zajmuje rak piersi, a trzecie miejsce w tej klasyfikacji należy do raka jelita grubego.[13,15] W roku 2018 zgony spowodowane rakiem piersi stanowiły 15% wszystkich zgonów na świecie związanych z chorobami nowotworowymi.[17] Paradoksalnie, najwyższą zachorowalnością na raka piersi cechują się kraje o najwyższym poziomie rozwoju społecznego.[20] Liczba zgonów kobiet w roku 2020, za które odpowiedzialny był rak piersi wynosi aż 685 000.[20] Co ciekawe, przeważająca większość z tych zgonów, bo aż 2/3, została odnotowana w krajach słabo rozwiniętych, pomimo - jak wspomniane zostało powyżej - większej zachorowalności wśród krajów wysoko rozwiniętych.[20] Dodatkowo, regiony wysoko rozwinięte osiągały wskaźnik przeżywalności w odstępnie 5 lat od zachorowania na poziomie ponad 80%.[20]



Ryc. 3 Najczęstsze nowotwory będące przyczyną zgonów w populacji kobiet.[13,15]

Czynniki ryzyka

Kancerogeneza jest procesem możliwym do wystąpienia w każdym narządzie, tkance czy komórce, co prowadzi do patologicznych zmian skutkujących nowotworem.[21] W rozwoju nowotworu kluczową rolę odgrywają głównie takie mechanizmy, jak nieograniczona zdolność do podziałów komórkowych, zahamowanie apoptozy, zwiększona angiogeneza, a także oporność na sygnały antywzrostowe i uruchamianie własnych sygnałów wzrostowych.[22] Mechanizm powstawania nowotworów, który to warunkowany jest głównie czynnikami genetycznymi i środowiskowymi, jest skomplikowanym oraz wieloczynnikowym zjawiskiem.[21] Jeśli chodzi o raka piersi, minione trzy dekady charakteryzowały się zwiększoną zapadalnością i śmiertelnością, co jest skutkiem skuteczniejszego wykrywania czy rejestrowania raka, a także wprowadzenia zmian w profilach czynników ryzyka.[21] Czynniki ryzyka raka piersi stanowią dużą grupę, którą podzielić możemy na czynniki modyfikowalne i niemodyfikowalne.[21]

Non-Modifiable Factors	Modifiable Factors
Female sex	Hormonal replacement therapy
Older age	Diethylstilbestrol
Family history (of breast or ovarian cancer)	Physical activity
Genetic mutations	Overweight/obesity
Race/ethnicity	Alcohol intake
Pregnancy and breastfeeding	Smoking
Menstrual period and menopause	Insufficient vitamin supplementation
Density of breast tissue	Excessive exposure to artificial light
Previous history of breast cancer	Intake of processed food
Non-cancerous breast diseases	Exposure to chemicals
Previous radiation therapy	Other drugs

Ryc. 4 Modyfikowalne i niemodyfikowalne czynniki ryzyka raka piersi.[21]

Czynniki niemodyfikowalne

Wiek

Drugim, zaraz po płci, najważniejszym czynnikiem ryzyka dla raka piersi jest wiek.[23] U kobiet, ryzyko zachorowania na raka piersi w ciągu całego życia wynosi obecnie 1/8.[24] Pacjentki, których wiek przekraczał 65 lat stanowiły ponad 40% zachorowań, co więcej, grupa ta odpowiada za 60% wszystkich zgonów z powodu raka piersi.[24] W dodatku, kobiety w wieku powyżej 50 lat odpowiadały za około 78% nowych przypadków raka piersi i 87% zgonów związanych z rakiem piersi w 2011 r. w Stanach Zjednoczonych.[25] Szacowane ryzyko zachorowania na raka piersi przed 49 rokiem życia wynosi 1/53, wzrasta ono jednak w przedziale wiekowym 50-59 lat do 1/43, zaś w najstarszym przedziale wiekowym 60-69 lat wynosi już 1/23.[24] Szczyt ryzyka zachorowania na raka piersi wynosi 1/15 i charakterystyczny jest on dla grupy kobiet, które przekroczyły 70 rok życia.[24] Według prognoz, w niedalekiej przyszłości (do roku 2023) liczba chorych na raka piersi w podeszłym wieku ma wzrosnąć, co skorelowane jest z faktem starzenia się społeczeństwa, gdyż ponad 20% populacji będzie miało powyżej 65 lat.[26] Co ciekawe, częstość występowania tego nowotworu diametralnie wzrosła u młodych kobiet, co sprawiło, iż rak piersi jest najczęściej diagnozowaną postacią nowotworu u pań poniżej 40 roku życia.[27] Warto również zwrócić uwagę na fakt, iż guzy piersi u młodych kobiet mają gorsze rokowanie, przybierają one większe rozmiary, występują w bardziej zaawansowanych stadiach i cechują się gorszą przeżywalnością.[27,28] W przypadku kobiet "należących" do AYA's -Adolescence and Young Adults- rozpoznanie raka piersi we wczesnym stadium wiąże się z dużo większą śmiertelnością (ryzyko śmierci jest większe o 39%) niż gdy ma to miejsce u starszych kobiet.[29] Dodatkowo, w przypadku tej grupy, przeżywalność jest odwrotnie proporcjonalna do wieku, a najniższe wskaźniki przeżywalności dotyczą kobiet diagnozowanych w najmłodszym wieku.[29] Wprowadzenie programów wczesnego wykrywania raka zwiększyło wykrywalność we wszystkich grupach wiekowych, zaś dzięki programom badań przesiewowych zauważono mniejszą śmiertelność, przy czym największe korzyści zaobserwowano wśród kobiet w przedziale 50-70 lat, dlatego istotne jest zwrócenie uwagi na korelację między wiekiem w momencie rozpoznania, a przeżyciem nowotworu piersi.[24,27].

Płeć żeńska

Rozpatrując występowanie raka piersi w zależności od płci, można jasno zauważyć, iż nowotwór ten jest rozpoznawany w przeważającej mierze u kobiet, gdyż mężczyźni stanowią mniej niż 1% wszystkich zarejestrowanych raków piersi.[30] Mimo, iż częstość występowania raka piersi u mężczyzn jest znikoma, to w ciągu ostatnich trzech dekad można zauważyć znaczny wzrost zachorowalności właśnie u przedstawicieli płci męskiej. [31,32] Przypadek ten jest trudny do wyjaśnienia, można jednak spekulować, iż jest to wynik znacznej poprawy jakości życia i postępu cywilizacyjnego, a co za tym idzie, nadmiernej otyłości i dłuższego życia u mężczyzn.[32] Tak znaczna różnica występowania nowotworu piersi u obu płci wiąże się ze wzmożoną stymulacją hormonalną, która jest charakterystyczna dla płci żeńskiej.[21] Kobięce piersi, w przeciwieństwie do piersi mężczyzn, są wysoce wrażliwe na działanie i wahania takich hormonów jak progesteron czy estrogen, z czego dodatkowo poziom tego drugiego u mężczyzn jest znacznie niższy.[21] Poziom obecnych we krwi androgenów i estrogenów wpływa pozytywnie na zwiększone ryzyko raka piersi.[33] W związku z rzadkim występowaniem tego nowotworu u przedstawicieli płci męskiej, w momencie rozpoznania jest ona w bardziej zaawansowanym stadium, niż u kobiet.[21] Średni wiek rozpoznania inwazyjnego raka piersi u mężczyzn wynosi 68 lat.[34] Istotnymi czynnikami, które

predysponują do większego ryzyka raka piersi u mężczyzn są: starszy wiek, mutacje BRCA2/BRCA1 (z czego mutacja genu BRCA2 jest najczęstszym czynnikiem ryzyka tej choroby wśród mężczyzn), podwyższony poziom estrogenów, zespół Klinefeltera, wywiad rodzinny w kierunku raka piersi oraz ekspozycja na promieniowanie.[35]

Table 1. Key Differences between Breast Cancer in Men and in Women.*

Factor	Men	Women
Risk of breast cancer (%)		
General population ²	<1	12
Carrier of BRCA1 mutation ^{3,4}	1	65
Carrier of BRCA2 mutation ^{3,4}	7	45
Clinical presentation		
Median age at diagnosis (yr) ⁵	67	62
Median tumor diameter (mm) ⁶	20	15
Nodal involvement (% of patients) ⁶	42	33
Pathological characteristics (%)		
Invasive lobular subtype ⁵	1	12
Estrogen-receptor-positive ^{2,7}	99	83
HER2-positive ^{2,7}	9	17
Androgen-receptor-positive ^{7,8}	97	61
Somatic mutations ⁹	Mutations in DNA-repair genes more likely in men	Loss of 16q and mutations in PIK3CA and TP53 more likely in women
Subtypes (%) ^{2,7}		
HR-positive, HER2-negative	90	71
HR-positive, HER2-positive	9	12
HR-negative, HER2-positive	<1	5
HR-negative, HER2-negative	<1	12
5-Yr overall survival (%) ⁶		
Stage I	87	90
Stage II	74	82
Stage III	57	57
Stage IV	16	19
Treatment		
Genetic counseling ¹⁰	All patients	Selected patients
Adjuvant endocrine therapy ¹¹	Tamoxifen	Tamoxifen, aromatase inhibitor, ovarian suppression (premenopausal)

* HER2 denotes human epidermal growth factor receptor 2, and HR hormone receptor.

Ryc. 5 Kluczowe różnice między rakiem piersi u mężczyzn i kobiet.[35]

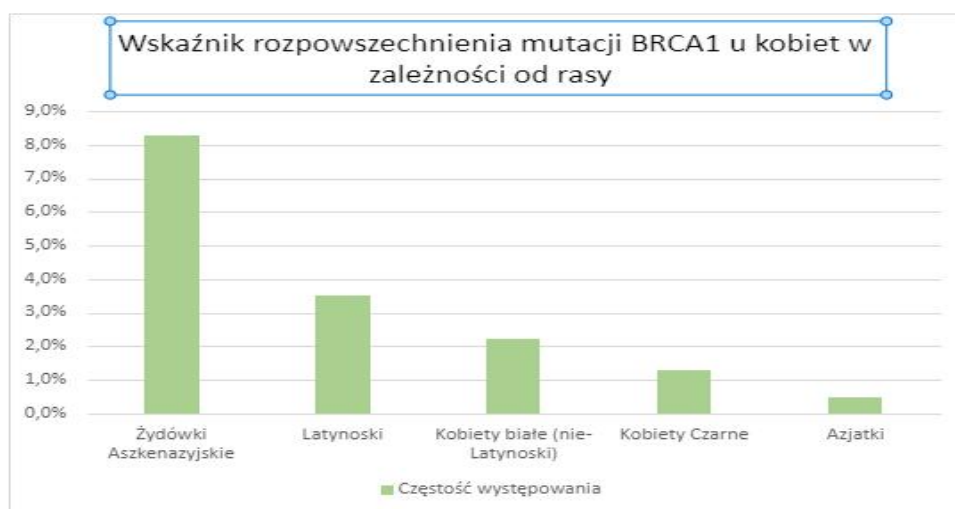
Pochodzenie rasowe i etniczne

Kobiety zapadające na raka piersi różnią się między sobą pochodzeniem rasowym oraz etnicznym.[21] Zjawisko to jest powszechne, jednak dokładne czynniki i mechanizmy warunkujące występowanie tej sytuacji nie zostały do końca poznane.[15,21] Do możliwych czynników ryzyka warunkujących powyższe zjawisko możemy zaliczyć: status społeczno-ekonomiczny, późne stadium raka piersi w momencie rozpoznania, biologiczne i genetyczne różnice w nowotworach oraz zróżnicowany dostęp do opieki zdrowotnej.[15] Wskaźniki zachorowalności na raka piersi u kobiet różnią się w zależności od zakątku świata.[36] Powszechnie rak piersi częściej występował wśród kobiet rasy białej, niż u przedstawicielek rasy czarnej.[15] Kobiety zamieszkujące Amerykę Północną oraz północne regiony Europy są zdecydowanie bardziej narażone na występowanie raka piersi, niż kobiety zamieszkujące Azję i Afrykę.[36] Pośrednie ryzyko występowania tego nowotworu charakteryzuje kobiety

zamieszkujące południowe regiony Europy oraz Amerykę Południową i Środkową.[36] Choć początkowo zachorowalność na raka piersi była niższa dla kobiet rasy czarnej, obecnie obserwuje się zjawisko, polegające na wyrównaniu odsetka zachorowania wśród przedstawicielek rasy czarnej i białej.[15] W Stanach Zjednoczonych kobiety rasy białej, nie będące Latynoskami mają najwyższe ryzyko zachorowania na raka piersi zarówno in situ, jak i inwazyjnego.[36] Przeciwnie kobiety rasy białej będące Latynoskami oraz pochodzenia azjatyckiego, u których te wskaźniki są zauważalnie niższe.[36] Kobiety rasy czarnej, mimo iż charakteryzują się najniższą zachorowalnością na raka piersi, to wskaźnik śmiertelności wśród tej grupy kobiet jest najwyższy w Stanach Zjednoczonych.[36]

Wywiad rodzinny i czynniki genetyczne

Wywiad rodzinny to kolejny ważny, a zarazem budzący niepokój wśród kobiet czynnik ryzyka rozwoju raka piersi.[37] Kompleksowość tego czynnika ryzyka zależy przede wszystkim od występowania w rodzinie osób chorych na raka piersi, a także wieku, w którym zostali oni zdiagnozowani.[38] W przypadku, gdy w rodzinie kobiety występują bliscy krewni, którzy zachorowali na raka piersi w młodym wieku, a także jeśli ma ona wielu krewnych chorujących na ten nowotwór, to ryzyko zachorowania będzie większe.[38] Co więcej, około 13-19% kobiet u których zdiagnozowano raka piersi ma chorą krewną pierwszego stopnia, w porównaniu do 8-12% kobiet bez raka piersi.[39,40] Warto również wspomnieć, iż ryzyko zachorowania będzie zwiększone, gdy chorzy krewni będą poniżej 50 roku życia.[21] Uważa się, iż liczba przypadków dziedzicznego raka piersi wynosi 5-10%.[41] Choć wiadomo, iż kilka mutacji genetycznych odpowiada za zwiększone ryzyko raka piersi, to jednak możemy wyróżnić mutacje dwóch głównych genów o wysokiej penetracji-BRCA1 oraz BRCA2.[21] Inne geny, których mutacje również charakteryzują się wysoką penetracją to kolejno: TP53, CDH1, PTEN i STK11.[21] Co ciekawe, nosicielki tychże mutacji są bardziej narażone nie tylko na raka piersi, lecz również występuje u nich zwiększone ryzyko wystąpienia raka jajnika.[21] Na podstawie polskich badań, które zostały przeprowadzone w ostatnim czasie można przypuszczać, iż mutacje w genie XRCC2 są skorelowane ze zwiększonym ryzykiem nowotworu piersi.[21] Jeśli chodzi o ryzyko wystąpienia raka piersi u kobiet z mutacją BRCA1 lub BRCA2 to wynosi ono aż 75% w ciągu całego życia.[42] Interesujące jest, iż występują prawdopodobnie modyfikatory penetracji genów BRCA1 i BRCA2, np.: w zależności od regionu geograficznego.[42] Rozpowszechnienie mutacji tych genów, zależne od pochodzenia etnicznego i rasy zostało przedstawione na ryc. 6.[38]



Ryc. 6 Wskaźniki rozpowszechnienia mutacji BRCA1 w zależności od rasy.[38]

Warto zwrócić uwagę na fakt, że 55-56% kobiet, które odziedziczyły mutację BRCA1 oraz ok. 45% kobiet, które odziedziczyły mutację BRCA2, przed 70 rokiem życia zachoruje na raka piersi.[38] Dodatkowo, w porównaniu z kobietami, które nie są nosicielkami tych genów, nosicielki są bardziej narażone na rozwój drugiego nowotworu piersi po tej samej lub przeciwnej stronie.[38]

Ciąża i karmienie piersią

Badania pokazują, iż karmienie piersią może chronić przed wystąpieniem nowotworu piersi, co więcej - sugeruje się, że gdyby zachowania rozrodcze u kobiet z krajów rozwiniętych były podobne do zachowań kobiet z krajów rozwijających się, to częstość występowania raka piersi w krajach rozwiniętych uległaby znacznemu zmniejszeniu.[43] Należy jednak zwrócić uwagę, że karmienie piersią obniża ryzyko wystąpienia luminalnego, a także potrójnie ujemnego raka piersi, w przeciwieństwie do raka HER2-dodatniego.[43] Karmienie piersią pełni również ochronną rolę dla nosicielek mutacji BRCA1, zaś ochronny wpływ nie został udowodniony w przypadku obecności mutacji BRCA2.[44] Okres ciąży wykazuje bezpośredni wpływ na wiele aspektów funkcjonowania organizmu kobiety m.in.: metabolizm, profile ekspresji genów i dynamikę proliferacji MEC w odpowiedzi na hormony.[45] Intensywne oddziaływanie tych czynników wpływa w istotnym stopniu na zachorowanie na raka piersi.[45] W porównaniu do nieródek, wczesna ciąża -tj. przed 20 rokiem życia- zmniejsza prawdopodobieństwo zachorowania na raka piersi o około 50%, a kolejne ciąży wydłużają ochronę przed nowotworem o około 10%.[45] Efekt ochronny ciąży nie dotyczy kobiet, które zostały matkami po raz pierwszy w wieku 30-34 lat, co więcej ryzyko zachorowania na nowotwór piersi wzrasta u kobiet, których pierwsza ciąża nastąpiła po 35 roku życia.[45] Co ciekawe, ogólne ryzyko zachorowania na raka piersi wzrasta po porodzie niezależnie od liczby ciąży, rasy czy wieku.[46]

Wnioski

Rak piersi należy do jednej z najważniejszych chorób nowotworowych występujących u przedstawicielek płci żeńskiej. Z upływem czasu dokumentujemy coraz więcej przypadków zachorowania na ten nowotwór, co spowodowało, iż obecnie rak piersi jest najczęściej występującym nowotworem u kobiet na całym świecie. Czynnikiem wpływającym na taką sytuację jest niezmiernie wiele. Oprócz wpływu na rozwój tego nowotworu zarówno czynników modyfikowalnych jak i niemodyfikowalnych, niezmiernie istotne znaczenie ma poprawa diagnostyki, co pozwala na wykrywanie nowotworu piersi w bardzo wczesnym stadium oraz prowadzenie skutecznego leczenia. Co ważne, należy podejmować kolejne inicjatywy badające wpływ przeróżnych czynników na rozwój tego nowotworu, aby lepiej poznać jego etiologię oraz wpływ środowiska na jego rozwój.

Wkład autorski

Konceptualizacja, M.D.; metodologia, M.D.; walidacja, M.D.; analiza formalna, M.D., P.O., M.A.Z., A.H., K.C., J.W-S., K.T., A.Hapon., K.K.; dochodzenie, M.D., P.O.; pisanie - oryginalne przygotowanie projektu, M.D., P.O.; pisanie - recenzja i redakcja, M.D., P.O.; nadzór, M.D., P.O., M.A.Z., A.H., K.C., J.W-S., K.T., A.Hapon., K.K.

Wszyscy autorzy przeczytali i zgodzili się na opublikowaną wersję manuskryptu.

Finansowanie

Badania te nie otrzymały żadnego zewnętrznego finansowania.

Oświadczenie instytucjonalnej komisji rewizyjnej

Nie dotyczy.

Oświadczenie o świadomej zgodzie

Nie dotyczy.

Oświadczenie o dostępności danych

Nie dotyczy.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów

Bibliografia:

1. Torre LA, Sauer AM, Chen MS, Kagawa-Singer M, Jemal A, Siegel RL. Cancer statistics for Asian Americans, native hawaiians, and pacific islanders, 2016: converging incidence in males and females. *Cancer J Clin.* 2016;66:182–202.
2. Aronson K, Miller A, Woolcott C, Sterns E, McCreedy D, Lickley L, et al. Breast adipose tissue concentrations of polychlorinated biphenyls and other organochlorines and breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Prev Biomarkers.* 2000;9:55–63.
3. Stark G, Grandel S, Spilker G. Tissue suction of the male and female breast. *Aesth Plast Surg.* 1992;16:317–324.
4. Akram M, Iqbal M, Daniyal M, Khan AU. Awareness and current knowledge of breast cancer. *Biol Res.* 2017 Oct 2;50(1):33. doi: 10.1186/s40659-017-0140-9. PMID: 28969709; PMCID: PMC5625777.
5. Thomsen S, Tatman D. Physiological and pathological factors of human breast disease that can influence optical diagnosis. *Ann N Y Acad Sci.* 1998 Feb 9;838:171-93. doi: 10.1111/j.1749-6632.1998.tb08197.x. PMID: 9511805.
6. Harold Ellis, Vishy Mahadevan, Anatomy and physiology of the breast, Surgery (Oxford), Volume 31, Issue 1, 2013, Pages 11-14, ISSN 02639319, doi.org/10.1016/j.mpsur.2012.10.018.
7. Torre L.A., Islami F., Siegel R.L., Ward E.M., Jemal A. Global cancer in women: Burden and trends. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2017;26:444–457. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-16-0858.
8. Brayboy LM, Oulhen N, Long S, Voigt N, Raker C, Wessel GM. Multidrug resistance transporter-1 and breast cancer resistance protein protect against ovarian toxicity, and are essential in ovarian physiology. *Reprod Toxicol.* 2017 Apr;69:121-131. doi: 10.1016/j.reprotox.2017.02.002. Epub 2017 Feb 12. PMID: 28216407; PMCID: PMC5568689.
9. Hunter, C.P. (2000), Epidemiology, stage at diagnosis, and tumor biology of breast carcinoma in multiracial and multiethnic populations. *Cancer*, 88: 1193-1202.
10. Mammary gland. Vector illustration showing cross section of female breast with the names of the constituent parts isolated on white background. <https://stock.adobe.com/pl/images/mammary-gland-vector-illustration-showing-cross-section-of-female-breast-with-the-names-of-the-constituent-parts-isolated-on-white-background/300610754>

11. Ductal carcinoma of the breast. DCIS and IDC. Vector illustration showing cross section of female breast and lactiferous duct with different cancer stage. <https://stock.adobe.com/pl/images/ductal-carcinoma-of-the-breast-dcis-and-idc-vector-illustration-showing-cross-section-of-female-breast-and-lactiferous-duct-with-different-cancer-stage/303574494>
12. Zakhari S, Hoek JB. Alcohol and breast cancer: reconciling epidemiological and molecular data. *Adv Exp Med Biol.* 2015;815:7-39. doi: 10.1007/978-3-319-09614-8_2. PMID: 25427899.
13. Edwards BK, Noone AM, Mariotto AB, Simard EP, Boscoe FP, Henley SJ, Jemal A, Cho H, Anderson RN, Kohler BA, Ehemann CR, Ward EM. Annual Report to the Nation on the status of cancer, 1975-2010, featuring prevalence of comorbidity and impact on survival among persons with lung, colorectal, breast, or prostate cancer. *Cancer.* 2014 May 1;120(9):1290-314. doi: 10.1002/cncr.28509. Epub 2013 Dec 16. PMID: 24343171; PMCID: PMC3999205.
14. Zavala VA, Serrano-Gomez SJ, Dutil J, Fejerman L. Genetic Epidemiology of Breast Cancer in Latin America. *Genes (Basel).* 2019 Feb 18;10(2):153. doi: 10.3390/genes10020153. PMID: 30781715; PMCID: PMC6410045.
15. Yedjou CG, Sims JN, Miele L, Noubissi F, Lowe L, Fonseca DD, Alo RA, Payton M, Tchounwou PB. Health and Racial Disparity in Breast Cancer. *Adv Exp Med Biol.* 2019;1152:31-49. doi: 10.1007/978-3-030-20301-6_3. PMID: 31456178; PMCID: PMC6941147.
16. Biancovilli P, Makszin L, Amer F, Csongor A. Celebrities and Breast Cancer: A Multidimensional Quali-Quantitative Analysis of News Stories Shared on Social Media. *Int J Environ Res Public Health.* 2022 Aug 5;19(15):9676. doi: 10.3390/ijerph19159676. PMID: 35955028; PMCID: PMC9368231.
17. Roginski M, Sifaki-Pistolla D, Stomby A, Velivasaki G, Faresjö T, Lionis C, Faresjö Å. Paradoxes of breast cancer incidence and mortality in two corners of Europe. *BMC Cancer.* 2022 Nov 2;22(1):1123. doi: 10.1186/s12885-022-10243-w. PMID: 36319987; PMCID: PMC9628067.
18. Stachs A, Stubert J, Reimer T, Hartmann S. Benign Breast Disease in Women. *Dtsch Arztebl Int.* 2019 Aug 9;116(33-34):565-574. doi: 10.3238/arztebl.2019.0565. PMID: 31554551; PMCID: PMC6794703.
19. Shoemaker ML, White MC, Wu M, Weir HK, Romieu I. Differences in breast cancer incidence among young women aged 20-49 years by stage and tumor characteristics, age, race, and ethnicity, 2004-2013. *Breast Cancer Res Treat.* 2018 Jun;169(3):595-606. doi: 10.1007/s10549-018-4699-9. Epub 2018 Feb 14. PMID: 29445940; PMCID: PMC5955792.
20. Wilkinson L, Gathani T. Understanding breast cancer as a global health concern. *Br J Radiol.* 2022 Feb 1;95(1130):20211033. doi: 10.1259/bjr.20211033. Epub 2021 Dec 14. PMID: 34905391; PMCID: PMC8822551.
21. Łukasiewicz S, Czezelewski M, Forma A, Baj J, Sitarz R, Stanisławek A. Breast Cancer-Epidemiology, Risk Factors, Classification, Prognostic Markers, and Current Treatment Strategies-An Updated Review. *Cancers (Basel).* 2021 Aug 25;13(17):4287. doi: 10.3390/cancers13174287. PMID: 34503097; PMCID: PMC8428369.
22. Douglas Hanahan, Robert A Weinberg, The Hallmarks of Cancer, *Cell*, Volume 100, Issue 1, 2000, Pages 57-70, ISSN 0092-8674, doi.org/10.1016/S0092-8674(00)81683-9.
23. Thakur, Purnima, et al. "Breast cancer risk factor evaluation in a Western Himalayan state: A case-control study and comparison with the Western World." *South Asian journal of cancer* 6.03 (2017): 106-109.
24. McGuire, A.; Brown, J.A.L.; Malone, C.; McLaughlin, R.; Kerin, M.J. Effects of Age on the Detection and Management of Breast Cancer. *Cancers* 2015, 7, 908-929. doi.org/10.3390/cancers7020815

25. DeSantis C, Siegel R, Bandi P, Jemal A. Breast cancer statistics, 2011. *CA Cancer J Clin*. 2011 Nov-Dec;61(6):409-18. doi: 10.3322/caac.20134. Epub 2011 Oct 3. PMID: 21969133.
26. Yancik R. Cancer burden in the aged: an epidemiologic and demographic overview. *Cancer*. 1997 Oct 1;80(7):1273-83. PMID: 9317180.
27. Chen HL, Zhou MQ, Tian W, Meng KX, He HF. Effect of Age on Breast Cancer Patient Prognoses: A Population-Based Study Using the SEER 18 Database. *PLoS One*. 2016 Oct 31;11(10):e0165409. doi: 10.1371/journal.pone.0165409. PMID: 27798652; PMCID: PMC5087840.
28. Momenimovahed Z, Salehiniya H. Epidemiological characteristics of and risk factors for breast cancer in the world. *Breast Cancer (Dove Med Press)*. 2019 Apr 10;11:151-164. doi: 10.2147/BCTT.S176070. PMID: 31040712; PMCID: PMC6462164.
29. Johnson RH, Anders CK, Litton JK, Ruddy KJ, Bleyer A. Breast cancer in adolescents and young adults. *Pediatr Blood Cancer*. 2018 Dec;65(12):e27397. doi: 10.1002/pbc.27397. Epub 2018 Aug 28. PMID: 30156052; PMCID: PMC6192832.
30. Gnerlich JL, Deshpande AD, Jeffe DB, Seelam S, Kimbuende E, Margenthaler JA. Poorer survival outcomes for male breast cancer compared with female breast cancer may be attributable to in-stage migration. *Ann Surg Oncol*. 2011 Jul;18(7):1837-44. doi: 10.1245/s10434-010-1468-3. Epub 2010 Dec 14. PMID: 21484520; PMCID: PMC3277785.
31. Stang A, Thomssen C. Decline in breast cancer incidence in the United States: what about male breast cancer? *Breast Cancer Res Treat*. 2008 Dec;112(3):595-6. doi: 10.1007/s10549-007-9882-3. Epub 2008 Jan 5. PMID: 18176840
32. Speirs V, Shaaban AM. The rising incidence of male breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2009 May;115(2):429-30. doi: 10.1007/s10549-008-0053-y. Epub 2008 May 14. PMID: 18478326.
33. Key, T. J., et al. "Endogenous Hormones and Breast Cancer Collaborative Group. Sex hormones and risk of breast cancer in premenopausal women: a collaborative reanalysis of individual participant data from seven prospective studies." *Lancet Oncol* 14.10 (2013): 1009-1019.
34. Gucalp, Ayca, et al. "Male breast cancer: a disease distinct from female breast cancer." *Breast cancer research and treatment* 173 (2019): 37-48.
35. Giordano, Sharon H. "Breast cancer in men." *New England Journal of Medicine* 378.24 (2018): 2311-2320.
36. Bernstein, L. Epidemiology of Endocrine-Related Risk Factors for Breast Cancer. *J. Mammary Gland. Biol. Neoplasia* 2002, 7, 3–15.
37. van Driel C, Oosterwijk J, Meijers-Heijboer E, Van Asperen C, Zeijlmans van Emmichoven I, de Vries J et al (2016) Psychological factors associated with the intention to choose for riskreducing mastectomy in family cancer clinic attendees. *The Breast* 30:66–72
38. Yedjou CG, Sims JN, Miele L, Noubissi F, Lowe L, Fonseca DD, Alo RA, Payton M, Tchounwou PB. Health and Racial Disparity in Breast Cancer. *Adv Exp Med Biol*. 2019;1152:31-49. doi: 10.1007/978-3-030-20301-6_3. PMID: 31456178; PMCID: PMC6941147.
39. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58,209 women with breast cancer and 101,986 women without the disease. *Lancet*. 2001; 358:1389–99.
40. Tice JA, Miglioretti DL, Li CS, Vachon CM, Gard CC, Kerlikowske K. Breast Density and Benign Breast Disease: Risk Assessment to Identify Women at High Risk of Breast Cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2015

41. Bogdanova N, Helbig S, Dörk T. Hereditary breast cancer: ever more pieces to the polygenic puzzle. *Hered Cancer Clin Pract*. 2013 Sep 11;11(1):12. doi: 10.1186/1897-4287-11-12. PMID: 24025454; PMCID: PMC3851033.
42. Narod SA, Salmena L. BRCA1 and BRCA2 mutations and breast cancer. *Discov Med*. 2011 Nov;12(66):445-53. PMID: 22127115.
43. Migliavacca Zucchetti, B., Peccatori, F.A., Codacci-Pisanelli, G. (2020). Pregnancy and Lactation: Risk or Protective Factors for Breast Cancer?. In: Alipour, S., Omranipour, R. (eds) *Diseases of the Breast during Pregnancy and Lactation. Advances in Experimental Medicine and Biology*, vol 1252. Springer, Cham. doi.org/10.1007/978-3-030-41596-9_27.
44. Kotsopoulos, J., Lubinski, J., Salmena, L. et al. Breastfeeding and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Breast Cancer Res* 14, R42 (2012). Doi.org/10.1186/bcr3138.
45. Slepicka PF, Cyrill SL, Dos Santos CO. Pregnancy and Breast Cancer: Pathways to Understand Risk and Prevention. *Trends Mol Med*. 2019 Oct;25(10):866-881. doi: 10.1016/j.molmed.2019.06.003. Epub 2019 Aug 2. PMID: 31383623.
46. Sun, Xuezheng, et al. "Association of Parity and Time since Last Birth with Breast Cancer Prognosis by Intrinsic SubtypeBreast Cancer Prognosis and Parity." *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 25.1 (2016): 60-67.