

Współczesne poglądy na etiopatogenezę raka sutka

badania epidemiologiczne, biochemiczne i molekularne

The modern views on etiopathogenesis of breast cancer
– epidemiological, biochemical and molecular investigations

prof. dr hab. med., prof. h.c. Paulin Moszczyński, mgr farm. Anna Moszczyńska-Serafin
Tarnowska Szkoła Wyższa

PDF TEXT www.lekwpolsce.pl

Oddano do publikacji: 17.12.2014

Słowa kluczowe: receptory hormonalne, CA15-5, HER-2, otyłość, żywienie, konsumpcja alkoholu, BRCA, biopsja.

Streszczenie: W okresie od roku 1980 do 2010 globalna zapadalność na raka piersi wzrosła z 641 000 przypadków w roku 1980 do 1 643 000 przypadków w roku 2010, co odpowiada rocznemu przyrostowi o 3,1%. W tym samym czasie roczna liczba zgonów z powodu raka piersi zwiększyła się z 250 000 do 425 000 w 2010 r., w tej grupie było 68 000 kobiet w wieku 15-49 lat. Artykuł omawia dowody na związek żywienia, przewlekłego używania doustnych środków antykoncepcyjnych, konsumpcji alkoholu, aktywności fizycznej z rozwojem raka piersi. Przedstawiono dane z zakresu histologii, biochemii oraz badań molekularno-genetycznych, które mają wpływ na rozwój raka sutka.

Key words: hormonal receptors, CA 15-5, HER-2, obesity, feeding, alcohol use, BRCA, biopsy.

Abstract: Global breast cancer incidence increased from 641 000 cases in 1980 to 1 643 000 cases in 2010, an annual rate of increase of 3,1%. Breast cancer killed 425 000 women in 2010, of whom 68 000 were aged 15-49 years. The paper describes the evidence linking nutrition, long-term oral contraceptive use, alcohol use, physical activity and body size to breast cancer recurrence. It presents the current evidence for origin of breast cancer by different approaches such as histology, biochemistry and molecular – gene-expression analysis.

Wprowadzenie

Samodzielne badanie piersi powinno być rutyną dla wszystkich kobiet. Sygnałem alarmowym jest stwierdzenie guzka.

Inne prócz guzka objawy mogące budzić zaniepokojenie, wskazując na podejrzenie raka piersi (zmiany, których wcześniej nie było, a utrzymują się przez co najmniej dwa cykle), to:

- brodawka bardzo sterczy lub następuje jej „wessanie”
- kształt piersi i ich wielkość ulegają zmianie (piersi są nierówne w stosunku do siebie, kiedy unosi się ramiona)
- wyciek płynu z brodawki, często krwisty
- skóra sutka gruba, czerwona i twarda – „objaw pomarańczowej skórki”
- powiększenie węzłów chłonnych pachowych

- żyły pod skórą stają się bardziej widoczne i poszerzone
- obrzęk ramienia.

Zgodnie z danymi z bazy GLOBOCAN, każdego roku na świecie odnotowuje się ponad milion nowych przypadków raka piersi, a więcej niż 400 tys. kobiet umiera corocznie z powodu tego nowotworu. Od roku 1980 do 2010 globalna zapadalność na raka piersi wzrosła z 641 000 zachorowań w roku 1980 do 1 643 000 w roku 2010 – co odpowiada rocznemu przyrostowi o 3,1%. W tym samym czasie roczna liczba zgonów z powodu raka piersi zwiększyła się z 250 000 do 425 000 – wzrost zgonów wolniejszy niż wzrost zapadalności świadczy o częściowym sukcesie działań profilaktycznych i leczniczych.

W Polsce nowotwory złośliwe są pierwszą przyczyną zgonu kobiet w wieku poniżej 65 lat. Rak piersi jest najczęstszym nowotworem kobiecym (blisko 22% wszystkich zachorowań na nowotwory złośliwe) oraz główną wśród nowotworów przyczyną zgonów kobiet. Choć w ostatnich latach odnotowano w tym względzie pewną stabilizację, częstotliwość występowania w Polsce raka piersi ma tendencję *wzrostową*. Szczyt zapadalności na raka piersi w naszym kraju dotyczy kobiet w wieku 50-70 lat. W 2005 r. w Polsce odnotowano 13 385 nowych przypadków raka piersi oraz 5112 spowodowanych przez ten nowotwór zgonów. Odpowiadało to standaryzowanemu współczynnikowi zapadalności równemu 44,5/100 000 i wynoszącemu 14,9/100 000 standaryzowanemu współczynnikowi umieralności. W 2008 r. liczba zachorowań na raka piersi wzrosła do 15 000, a w 2025 r. przewiduje się, że wyniesie ok. 21 000.

Estrogeny [12]

Powszechnie wiadomo, że przyczyny rozwoju raka sutka wynikają z interakcji pomiędzy czynnikami: genetycznymi, hormonalnymi i środowiskowymi.

Czynnikiem potwierdzającym wpływ czynności dokrewnej jajników na występowanie raka gruczołu piersiowego jest prawie 100-krotnie wyższa zapadalność na ten nowotwór kobiet niż mężczyzn oraz niewystępowanie nowotworu u kobiet z dysgenезją gonad. W przypadku tego rodzaju wady gruczoły płciowe nie funkcjonują i są zbudowane głównie z tkanki łącznej.

Ryzyko wystąpienia raka sutka jest zwiększone w sytuacji wydłużonej ekspozycji na hormony jajnika. W związku z tym wczesna miesiączka – przed 12. r.ż. i późna menopauza – po 55. r.ż. stanowią czynniki ryzyka wystąpienia raka sutka. Teza ta jest potwierdzona tym, że u kobiet po chirurgicznej menopauzie przed 45. r.ż. ryzyko wystąpienia raka sutka jest 2-5 razy niższe.

Należy jednak podkreślić, że to głównie lokalne procesy biochemiczne zaangażowane w powstawanie estrogenów w guzie odgrywają kluczową rolę w rozwoju i postępie choroby nowotworowej sutka. Estrogeny syntetyzowane miejscowo wykazują biologiczną aktywność prawdopodobnie tylko w miejscu powstania, a mechanizmy kontrolujące ich produkcję podlegają w zasadniczym stopniu regulacji parakrynej lub/i autokrynej. Biosyntezę estrogenów katalizuje mikrosomalny enzym aromataza P450. W początkowej fazie rozwoju nowotworu fibroblasty i adipocyty otaczające guz produkują estrogeny, które następnie pobudzają komórki nowotworowe do syntezy cytokin (IL-6, IL-11) i czynników wzrostu: TNF, LIF (*leukemia inhibitory factor*) i OSM (onkostatyna M). Czynniki te

stymulują dalszy rozwój i wzrost guza. W regulacji syntezy estrogenów w sutku odgrywa rolę cAMP.

Receptory hormonalne [3,8,12,16]

Estrogeny dostają się do wnętrza komórki na drodze dyfuzji, gdzie łączą się z receptorem estrogenowym. Wykryto dwa receptory estrogenowe: α (ER α) i β (ER β).

ER α obecne są w macicy i wątrobie, a ER β występują w gruczole krokowym, w jajniku, płucach, nerkach i przewodzie pokarmowym. W gruczole piersiowym i w ośrodkowym układzie nerwowym stwierdzono oba typy receptorów.

Połączenie estrogenu ze swoistym receptorem stymuluje także syntezę receptora progesteronowego, występującego w dwóch postaciach: PR-A i PR-B. Odsetek pierwotnych raków ER-dodatnich wynosi 40-80%, a PR-dodatnich – 35-85%.

Klasyfikacja raków sutka na podstawie obecności receptorów hormonalnych to 4 fenotypy:

1. raki ER+/PR+/
2. raki ER+/PR-/
3. raki ER-/PR+/
4. raki ER-/PR-/.

Ocena ekspresji receptorów pozwala prognozować skuteczność leczenia hormonalnego. Im wyższa zawartość ER i PR, tym bardziej efektywna hormonoterapia.

Należy jednak podkreślić, że część raków piersi ER-pozytywnych nie reaguje na leczenie antyestrogenami. Zjawisko to może być efektem mutacji genu ER, która prowadzi do powstawania zmienionych strukturalnie postaci białka receptorowego [8]. Występowanie ekspresji ER i PR jest związane z typem histologicznym raka piersi. W rakach rdzeniastych, apokrylnych i metaplastycznych

ekspresję receptora estrogenowego stwierdza się rzadko.

Z kolei raki zrazikowe i cewkowe cechuje duża częstość występowania receptora estrogenowego i progesteronowego. Występowanie receptora estrogenowego pozostaje w odwrotnym związku z wielkością guza pierwotnego. Zdania na temat wartości stanu receptorów estrogenowych i progesteronowych jako czynników rokowniczych są podzielone. Występowanie ekspresji receptorów ER i PR jest związane z mniej agresywnym przebiegiem klinicznym raka piersi.

Do oceny zawartości receptorów estrogenowego i progesteronowego w komórkach raka piersi wykorzystuje się testy:

- immunoenzymatyczny
- immunocytochemiczny.

W przypadku stosowania metody biochemicznej badanie wykonywane jest w świeżej tkance nowotworowej. Wynik otrzymujemy w postaci liczby określającej zawartość receptora podaną w fentomolach w jednym miligramie białka cytozolu. Zgodnie z kryteriami EORTC za receptorowo dodatnie uważa się takie raki, w których zawartość receptora estrogenowego wynosi co najmniej 10 fmol/mg białka cytozolu; wartości w granicach 0-9 fentomoli/mg białka cytozolu wskazują na raki receptorowo negatywne.

W przypadku metody immunohistochemicznej oznaczenie wykonywane jest w skrawkach parafinowych, a wynik podawany jako odsetek komórek, w których stwierdzono obecność receptorów. Oznaczenie zawartości receptorów metodą immunohistochemiczną może być wykonane również w preparatach mrożonych. W metodzie immunohistochemicznej za dodatnie receptorowo uważa się te raki, w których stwierdzono zabarwienie w co najmniej 10% komórek.

Masa ciała

Wiele danych dowodzi, że masa ciała jest czynnikiem ryzyka zapadalności i śmiertelności z powodu raka sutka niezależnie od grupy etnicznej. Obserwowano także pięciokrotnie większe ryzyko rozwoju raka w drugim sutku u kobiet z BMI ≥ 30 , bez receptorów estrogenowych. Nie wszystkie jednak badania wskazują na zależność zapadalności na raka piersi od masy ciała. Analizowano pod tym kątem Afroamerykanki, kobiety rasy kaukaskiej oraz Japonki żyjące w USA, Hawajki i Latynoski [2]. W kohorcie 30 020 osób otyłych stwierdzono zwiększone ryzyko zachorowania dla 12 typów nowotworów, zwłaszcza dla nowotworów endokrynologicznych. Należy podkreślić, że badanie to wykazało zjawisko przeciwnie, a mianowicie zmniejszone ryzyko dla raka sutka [7]. Niektórzy badacze sugerują, że większe znaczenie ma rozmieszczenie tłuszczu. Tylko nadmiar tkanki tłuszczowej w powłokach brzusznych ma związek ze zwiększoną zachorowalnością na raka gruczołu piersiowego.

Poszukiwano także zależności pomiędzy hormonami wytwarzanymi w tkance tłuszczowej a rozwojem raka sutka. Badania 53 kobiet operowanych z powodu raka sutka ujawniły wzrost zawartości stężenia adiponektyny w tkance nowotworowej w porównaniu z tkanką zdrowego gruczołu sutkowego i obniżone stężenia adiponektyny we krwi kobiet z rakiem sutka [14,18].

Aktywność fizyczna

Aktywność fizyczna wpływa na bilans energetyczny oraz stężenia hormonów we krwi. Intensywny trening może prowadzić do przerw w cyklach miesięczkowych, zmniejszając całkowitą ekspozycję tkanki gruczołu piersiowego na estrogeny i w ten sposób ograniczając ryzy-

ko karcynogenezy. Bilans energetyczny może również wpływać na ryzyko rozwoju raka sutka – ograniczenie podaży kalorii zmniejsza to ryzyko.

Dotychczasowe badania nie pozwalają sformułować precyzyjnych zaleceń dotyczących formy i intensywności ćwiczeń fizycznych odpowiednich dla zmniejszenia ryzyka zachorowania na raka sutka. Przedstawiono wyniki badania przeprowadzonego w Norwegii w grupie 25 624 kobiet w wieku 20-54 lat, które dwukrotnie w odstępie 3 lat poddano badaniom ankietowym określającym stopień ich aktywności fizycznej, związany z wykonywaną pracą oraz uprawianiem sportu. Stwierdzono, że regularne uprawianie sportu zmniejsza ryzyko zachorowania na raka sutka w porównaniu z siedzącym trybem życia. Efekt ten był wyraźniejszy wśród kobiet przed menopauzą. Najmniejsze ryzyko rozwoju raka sutka stwierdzono u kobiet szczupłych (BMI $< 22,8$), wykonujących ćwiczenia fizyczne co najmniej przez 4 godziny w tygodniu [19].

Żywność

Pokaźna grupa badań epidemiologicznych dotyczy sposobu żywienia. Ryzyko raka piersi jest większe u kobiet, które spożywają więcej tłuszczów nasyconych, a mniejsze u tych, które spożywają w większych ilościach jednonienasycone kwasy tłuszczowe (kwasy $\Omega-9$). W przypadku kwasów tłuszczowych wielonienasyconych obserwuje się wzrost ryzyka zachorowania na raka gruczołu sutkowego wraz ze zwiększaniem konsumpcji kwasów z rodziny $\Omega-6$.

Odwrotne działanie wykazują natomiast kwasy tłuszczowe wielonienasycone $\Omega-3$. Badania epidemiologiczne Chinek wykazały, że konsumpcja owoców i warzyw (zielono-

listne jarzyny, pomidory, marchew, arbuzy, banany) zmniejsza zapadalność na raka sutka [23].

Istnieją badania dotyczące wpływu insuliny oraz insulinopodobnego czynnika wzrostu (*insulin-like growth factor* – IGF) na rozwój raka piersi. Insulina pobudza sekrecję IGF i ten efekt może być podstawowym czynnikiem sprzyjającym kancerogenezie, ponieważ IGF bierze udział w wielu procesach dotyczących wzrostu i podziałów komórkowych.

Receptory dla IGF znajdują się zarówno w prawidłowych komórkach nabłonkowych, jak i komórkach nowotworowych. Ich aktywacja hamuje apoptozę komórkową. Zatem IGF może pobudzać kancerogenezę poprzez modyfikujący wpływ na mechanizm programowanej śmierci komórek. Wysokie stężenie IGF przyczynia się również do nasilenia ilości podziałów komórkowych, co może sprzyjać występowaniu mutacji molekularnych. Na stężenie IGF w surowicy krwi w istotny sposób wpływa dieta. Wykazano, że częste spożycie przekąsek zawierających przetworzone węglowodany o wysokim IG (indeks glikemiczny) zwiększa względne ryzyko raka 1,3 razy. Wśród kobiet po menopauzie stwierdzono 1,5 razy większe względne ryzyko raka w grupie osób konsumujących produkty o wysokim IG.

Badacze szwedzcy analizowali grupę 55 987 kobiet przez 12 lat celem stwierdzenia związku przyczynowego pomiędzy zachowaniem na raka sutka i zawartością kadmu w pożywieniu. Kadm gromadzi się w roślinach uprawnych. Głównym jego źródłem w diecie są produkty zbożowe i warzywa. Gdy trafia do organizmu, gromadzi się w wątrobie i nerkach (nawet przy ekspozycji na niskie stężenia) i bardzo wolno jest wydalany. Zarejestrowano 1626 przypadków raka sutka ER(+) i 290 raka sutka ER(-). Większa ekspozycja na kadm drogą pokarmową była związana z 21% wzro-

stem ryzyka raka piersi. Wśród kobiet szczupłych i o prawidłowej masie ciała ryzyko było jeszcze większe i wynosiło 27% [21].

Alkohol, kawa

Podczas badania Nurses' Health Study stwierdzono, że w grupie pań, które nigdy nie piły alkoholu częstość zachorowania na raka piersi oceniono na 281 przypadków na 100 tys. kobiet na rok. Liczba ta rosła do 333 wśród kobiet pijących tygodniowo 3-6 kieliszków wina (lub odpowiednią ilość innych napojów alkoholowych, jak piwo czy napoje spirytusowe) oraz do 413 wśród pijących ponad 19 kieliszków wina w tygodniu. Picie w młodszy lub późniejszy wiek jednakowo wpływało na ryzyko raka piersi. Okazało się też, że na wzrost ryzyka raka piersi wpływała nie częstość sięgania po alkohol, ale sposób picia – spożywanie dużych ilości alkoholu w krótkim czasie, np. w weekend. Istnieją dane wskazujące na możliwość zwiększenia ryzyka zachorowania nawet o 50-70% przy przeciętnej dziennej dawce 100% etanolu rzędu 24 g.

Umiarkowane picie czerwonego wina może zmniejszać ryzyko raka piersi, chociaż panuje pogląd, że alkohol zwiększa stężenie estrogenów i przez to sprzyja rozwojowi komórek nowotworowych. Badania przeprowadzone w Cedars-Sinai Medical Center w Los Angeles wykazały, że substancje obecne w skórcie i nasionach czerwonych winogron nie podnoszą, a wręcz nieco obniżają poziom estrogenów. 36 kobiet piło przez dwa miesiące codziennie po ok. 227 g Cabernet, Sauvignon lub Chardonnay. Celem obserwacji było sprawdzenie, czy czerwone wino naśladuje działanie inhibitorów aromatazy, które blokują wydzielanie estrogenów i są stosowane w leczeniu raka piersi. Stwierdzono, że wino czerwone ma takie działanie.

Badania National Institutes of Health-AARP Diet and Health Study kohort obejmujących 198 404 kobiet w wieku 50-71 lat wykazały, że picie kawy nie miało wpływu na karcynogenezę raka sutka.

Inne czynniki ryzyka

Współczesna medycyna kładzie duży nacisk na zapobieganie chorobom poprzez ocenę ryzyka dla indywidualnego pacjenta i wdrażanie stosownych metod profilaktycznych.

W Stanach Zjednoczonych do oceny ryzyka wystąpienia raka piersi u kobiet zastosowano skalę *Gaila*. Skala ta pozwala na oszacowanie ryzyka wystąpienia raka piersi po uwzględnieniu czynników zwiększających prawdopodobieństwo zachorowania. Należą do nich: wiek, czas wystąpienia *menarche*, wiek pierwszego porodu, historia rodzinnego występowania raka piersi i liczba biopsji piersi. Natomiast obustronne lub jednostronne usunięcie jajników, późne wystąpienie pierwszego krwawienia miesięczkowego, donoszona ciąża (przed 20. r.ż.), karmienie piersią, ćwiczenia fizyczne (szczególnie u młodych kobiet), ciężka praca fizyczna zmniejszają prawdopodobieństwo zachorowania. Z przeglądu piśmiennictwa wynika, że kobiety, które karmiły piersią, cechowały się mniejszym ryzykiem zachorowania. Zmniejszenie ryzyka zachorowania na raka piersi wynosiło 4,3% na każdy rok karmienia piersią. Dane z 2004 r. przedstawiają wyniki, które sugerują, że u kobiet cechujących się obecnością mutacji genu BRCA1, ochronny wpływ karmienia piersią może być jeszcze silniejszy. Inne obserwacje sugerują, że karmienie piersią dłużej niż 3 miesiące wiąże się ze zmniejszeniem ryzyka zachorowania na raka piersi o 16%.

Przyjęto kilka hipotez wyjaśniających ochronne działanie karmienia piersią na ryzyko zachorowania:

- laktacja może zmniejszać poziom kancerogenów w gruczole sutkowym
- cykle bezowulacyjne powodują zmiany hormonalne, np. stężenie estradiolu jest niewielkie i nie występują krwawienia miesięczkowe
- podczas karmienia ssanie wpływa na czynność osi podwzgórze-przysadka.

Ryzyko związane z naświetlaniem promieniowaniem jonizującym obejmującym klatkę piersiową jest udokumentowane. Zależy od dawki promieniowania, upływu czasu po naświetlaniu i od wieku. Kobiety naświetlane przed 30. r.ż., czyli zanim gruczoł piersiowy ostatecznie się ukształtuje, są obarczone większym ryzykiem wystąpienia raka. Nie wykazano, aby niskie dawki promieniowania stosowane w mammografii wpływały w jakikolwiek sposób na zapadalność na raka piersi [22].

Stosowanie doustnych leków antykoncepcyjnych i hormonalnej terapii zastępczej są przedmiotem wielu kontrowersji w aspekcie ich wpływu na rozwój raka piersi. Badania 405 kobiet z rakiem sutka wykazały, że przewlekłe stosowanie doustnych środków antykoncepcyjnych przez ponad 7 lat zwiększa nieznacznie, ale statystycznie istotnie ($p < 0.02$) ryzyko zachorowania kobiet BRCA-dodatnich oraz kobiet z rodzinnym wywiadem raka jajnika, sutka i jelita grubego [9].

U kobiet po menopauzie zażywających *doustne bisfosfoniany* z powodu osteoporozy występuje mniejsze ryzyko zachorowania na raka piersi. Badania zaprezentowane na kongresie raka piersi w San Antonio w 2009 r. wykazały, iż bisfosfoniany redukują ryzyko nowotworu nawet o 30%. Zaobserwowano mniejszą zachorowalność na inwazyjnego raka piersi, zwłaszcza z ekspresją receptorów hormonalnych, ale jednocześnie wzrost przypadków raka in situ. Raki inwazyjne,

które rozwijały się u kobiet biorących bisfosfoniary, miały lepsze czynniki prognostyczne niż u kobiet niepobierających tych leków. Ponieważ jednak były to badania retrospektywne, potrzebne są dalsze dane, aby wyciągnąć z nich wnioski i zmienić zalecenia. Jest zbyt wcześnie na zalecanie wszystkim kobietom po menopauzie doustnych bisfosfoniarów w celu zapobiegania rakowi gruczołu piersiowego.

Markery nowotworowe [3,6,12,16]

Nowoczesne badania w zakresie biologii molekularnej i genetyki wskazują na możliwość poszerzenia spektrum parametrów mogących mieć wpływ na diagnostykę, leczenie i rokowanie w raku sutka. Należy do nich *receptor dla naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) kodowany przez onkogen HER 2 (human epidermal growth factor receptor 2)* [17]. Białko to ma ciężar właściwy 185-kD i należy do grupy receptorów o aktywności kinazy tyrozyny. Nadmierna ekspresja tego receptora jest związana ze złym rokowaniem. Oznaczenie HER-2 ma znaczenie w leczeniu raka sutka monoklonalnym przeciwciałem (trastuzumab). W przypadku stosowania trastuzumabu odsetek remisji wynosi 38% [12].

Innym biomarkerem jest *receptor kodowany przez gen c-erbB2*. Nadmierna ekspresja tego receptora również związana jest z gorszym rokowaniem. Czynniki prognostycznymi są także wskaźniki proliferacji, np. liczba komórek w fazie S, zawartość DNA w komórkach raka, białko kodowane przez gen p53. Mutacja i nadmierna ekspresja tego genu związana jest ze złym rokowaniem.

W raku przerzutowym znaczenie predykcyjne mają proteazy – *aktywator plazminogenu typu urokinazy (u PAI) oraz jego inhibitor*. Stężenie CRP > 3 mg/L u kobiet z inwazyjnym

rakiem sutka zwiększało 1,7 razy ryzyko zgonu w odniesieniu do przypadków, kiedy CRP było < 1 mg/L[1].

Spośród biomarkerów stosowanych w diagnostyce raka sutka mniej lub bardziej powszechne są:

- białko CA15-3 (stężenie o granicznych wartościach 30 ÷ 40 jedn/ml jest prawidłowe)
- CA 27.29, antygen raka piersi MCA (wartość dopuszczalna 11-17 jedn/ml)
- antygen kanceroembrionalny (CEA) i cytokeratyny (TPA, TPS i CA 21.1).

Z tego powodu, iż w większości przypadków ich stężenie świadczy o zaawansowanej chorobie, są bardziej użyteczne w przypadkach wznowy niż w zmianach o charakterze pierwotnym. Obecne dane nie są wystarczające, aby zarekomendować stosowanie CA 15-3 i CA 27.29 w badaniach przesiewowych, diagnostyce i ocenie stopnia zaawansowania raka sutka. Istnieje kilka dobrze zaprojektowanych badań, które wykazały, że zwiększenie poziomów CA 25-3 lub CA 27.29 po leczeniu pierwotnym i/lub uzupełniającym może pomóc przewidywać przyszłe nawroty choroby na średnio 5 do 6 miesięcy przed pojawieniem się innych objawów lub wyników innych badań.

Markerem ryzyka jest *mammograficzna gęstość sutka*. Technika ta odzwierciedla zawartość tkanki gruczołowej i tkanki łącznej w piersi. Gęste sutki zawierają większe ilości obu tych tkanek w utkaniu. U kobiet, u których stwierdzono mammograficznie gęste gruczoł piersiowy występuje 4-5 razy większe ryzyko raka piersi w porównaniu z grupą kobiet bez tej cechy. Istnieją różne skale oceny gęstości sutków. Powszechnie stosowaną skalą jest *skala wg American College of Radiology*. Podobnie jak klasyfikacja Wolfe'a, operuje 4-stopniową oceną gęstości sutka.

Mutacje genetyczne [4,12,13,16]

Rodzinne występowanie raka piersi najczęściej związane jest z mutacjami genów BRCA1 i BRCA2 (nazwa genów od *Breast Cancer* – rak piersi) odpowiedzialnych za naprawę DNA, dlatego należą one do grupy genów *caretaker*. Geny są duże, zawierają wiele eksonów. Nowotwór rozwija się, gdy obydwa allele są zmutowane. Prawidłowe kopie tych genów biorą udział w kontroli podziałów komórkowych (prolifracji), w tym komórek nabłonka gruczołowego wyściełającego przewody mleczne oraz komórek nabłonka pokrywającego powierzchnię jajnika (geny supresorowe transformacji nowotworowej).

Stwierdzono, że mutacje w genie BRCA1 odpowiadają za ok. 45% dziedzicznych form raka piersi w rodzinach, w których wystąpiły tylko przypadki nowotworów piersi i za 75% nowotworów piersi w rodzinach, w których występowały także nowotwory jajników. Dziedziczenie mutacji w tym genie zwiększa ryzyko zachorowania na raka piersi do 59% przed 50. r.ż. i do 82% przed 70 r.ż.

Mutacje w genie BRCA2 zwiększają ryzyko zachorowania na raka piersi do 85%. W komórkach pozbawionych BRCA2 dochodzi do poważnych zaburzeń w systemie naprawy złamań DNA. Naprawa DNA w obrębie pojedynczej nici DNA w miejscu złamania wymaga udziału białka RAD51. Wśród 480 kobiet pochodzących z rodzin z dziedziczną postacią raka piersi i jajnika stwierdzono 6 różnych mutacji genu RAD51C o wysokiej penetracji. Żadnej z tych mutacji nie obserwowano natomiast u 620 kobiet pochodzących z rodzin, w których występowały tylko przypadki raka piersi, ani u 2912 zdrowych pacjentek z grupy kontrolnej. Dane powyższe wskazują na potrzebę analizy genu RAD51C w przypadku rodzinnego występowania raka

piersi i jajników, bez towarzyszących mutacji BRCA1 lub BRCA2.

Wykryto 35 podejrzanych genów supresyjnych oraz zespół 3 genów o wysokiej korelacji w stosunku do wczesnych stadiów raka piersi. Na szczególną uwagę zasługuje *ludzki gen supresorowy p53*. Mutacja obecna w tym genie jest najczęstszym defektem genetycznym stwierdzonym w ponad połowie wszystkich typów nowotworów. W obserwacji średnio 7,9-letniej śmiertelność oraz ryzyko powstania przerzutów odległych były podobne w grupie nosicielek mutacji BRCA1 i u chorych bez tej mutacji. W analizie jednoczynnikowej posiadanie mutacji BRCA2 wiązało się ze wzrostem ryzyka powstania przerzutów nowotworowych. Po uwzględnieniu dodatkowych czynników, jak wiek, stopień zaawansowania choroby, wrażliwość na leczenie hormonalne, wiek, w momencie diagnozy różnice nie były istotne statystycznie. Wydaje się zatem, że chore z mutacjami BRCA1 i BRCA2 mają rokowanie podobne do pozostałych pacjentek z rakiem piersi.

Istnieje natomiast prawdopodobieństwo, że mutacje BRCA1 i 2 upośledzają naprawę DNA w komórkach mięśnia sercowego, co utrudnia powrót do zdrowia po zawale serca. Myszy z mutacją BRCA1 cechowała trzy do pięciu razy wyższa śmiertelność po zawale serca.

Diagnostyka inwazyjna [15]

Po ok. 40 latach stosowania BAC (biopsja aspiracyjna cienkoigłowa) w diagnostyce pierwotnych raków piersi jest zastępowana przez BG (biopsja gruboigłowa) w celu nie tylko przedoperacyjnego rozpoznania raka, ale również dla uzyskania informacji o czynnikach predykcyjnych, ważnych z punktu widzenia terapii celowanej.

Mastektomia

Mastektomię prewencyjną wykonuje się u tych kobiet, u których w badaniach genetycznych stwierdzono mutację genów odpowiedzialnych za rozwój nowotworu piersi i które same jednoznacznie wyraziły chęć wykonania mastektomii zapobiegawczej. Prewencyjna amputacja piersi może w znaczący sposób (nawet 90%) obniżyć możliwość wystąpienia raka piersi. Nie ma jednak pewności, że kobieta, która poddała się zabiegowi, nie zachoruje. Tkanka gruczołu sutkowego obecna jest w obrębie klatki piersiowej oraz może się znajdować w dole pachowym, powyżej mostka, w brzuchu. Ponieważ lekarz nie jest w stanie usunąć całej tkanki, nowotwór może rozwinąć się w pozostałościach utkania gruczołu piersiowego.

Ostatnio dokonano analizy mającej odpowiedzieć na pytanie, czy korzystne jest wycięcie układu chłonnego w raku sutka. Oceniono wyselekcjonowaną grupę chorych na naciekającego raka sutka w klinicznym stadium zaawansowania T1-2NOMO, u których na podstawie biopsji węzła wartowniczego stwierdzono przerzuty. Wycięcie układu chłonnego pachy w porównaniu z niestosowaniem żadnego leczenia ukierunkowanego na węzły chłonne pachowe wiązało się z takim samym odsetkiem wznów miejscowych i regionalnych [5].

Addendum: szczepionka

Szczepionkę PANVAC (*poxviral-based vaccine therapy targeting CEA and MUC1*) opracowano na bazie poksovirusa, do którego materiału genetycznego wstawiono geny kodujące białko MUC-1, białko CEA oraz trzy cząsteczki, które stymulują limfocyty T. MUC-1 (mucyna) jest białkiem powierzchniowym komórek

nabłonkowych, obecnych np. w płucach, jelitach, żołądka, gruczole mlekowym. Występuje w nadmiarze na komórkach wielu nowotworów złośliwych. Białko CEA określone jako antygen rakowo- płodowy również jest produkowane przez komórki nabłonków. Jego stężenie w surowicy krwi rośnie w przypadku raka jelita i odbytu, guzów płuc oraz piersi. Wykonano badania u 26 kobiet z rakiem piersi lub jajnika, który dał przerzuty do innych tkanek. Wszystkie pacjentki poddawano wcześniej wielu metodom leczenia, przy czym 21 z nich przeszło co najmniej trzy rodzaje chemioterapii. Co miesiąc wstrzykiwano im szczepionkę. Średni czas przeżycia 12 kobiet z rakiem piersi otrzymujących preparat wyniósł 13,7 miesiąca, a czas do progresji choroby – średnio 2,5 miesiąca. U czterech kobiet obserwowano stabilizację choroby [11]. Preparat znajduje się w trakcie badań klinicznych.

Piśmiennictwo:

1. Allin K.H. and Nordestgaard B.G.: Elevated C-reactive protein in the diagnosis, prognosis, and cause of cancer. *Crit. Rev.Clin. Lab. Sci.* 2011, 48, 155-70.
2. Cnroy S.M. i wsp.: Obesity and breast cancer survival in ethnically diverse postmenopausal women: the Multiethnic Cohort Study Breast Cancer. *Res Treat.* 2011, 129, 565-74.
3. Cuzik J. i wsp.: Prognostic value of a combined estrogen receptor, progesterone receptor, ki-67, and human epidermal growth factor receptor 2 immunohistochemical score and comparison with the genomic health recurrence score in early breast cancer. *J. Clin Oncol.* 2011, 10, 4273-8.
4. Gadzicki D. i wsp.: Genetic testing for familial/hereditary breast cancer-comparison of guidelines and recommendations from the UK, France, the Netherlands and Germany. *J.Community Genet.* 2011, 2, 53-69.
5. Giuliano A.E. i wsp.: Locoregional recurrence after sentinel lymph node dissection with or without axillary dissection in patients with sentinel lymph node metastases: the American College of Surgeons Oncology Group Z0011 randomized trial. *The American College of Surgeons Oncology Group Z0011 Randomized Trial. Ann. Surg.*, 2010, 252, 426-433.
6. Hamidullah-Changkija B. and Konwar R. Role of interleukin-10 in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2011, Nov 5. [Epub ahead of print].
7. Hemminki K. i wsp.: Obesity and familial obesity and risk of cancer. *Eur. J. Cancer Prev.* 2011, 20, 438-43.
8. Hussein M.R. i wsp.: Alterations of estrogen receptors, progesterone receptors and c-erbB2 oncogene protein expression in ductal carcinomas of the breast. *Cell. Biol. Int.* 2008, 32, 698-707.

9. Iatrakis G. i wsp.: The role of oral contraception use in the occurrence of breast cancer. A retrospective study of 405 patients. *Clin. Exp. Obstet/ Gynecol.* 2011, 38, 225-7.
10. Leo A.D. i wsp.: Meta-analysis Study Group. HER2 and TOP2A as predictive markers for anthracycline-containing chemotherapy regimens as adjuvant treatment of breast cancer: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol.* 2011, 12,1134-1142.
11. Mohebtash M. i wsp.: A Pilot Study of MUC-1/CEA/TRI-COM Poxviral-Based Vaccine in Patients with Metastatic Breast and Ovarian Cancer. *Clin. Cancer Res.* 2011, 15, 7164-73.
12. Piekarski J.: Receptory estrogenowe i progesteronowe w raku piersi– współczesny stan wiedzy.Współ. Onkol.2005, 9, 371-379.
13. Reis-Filho J.S, and Pusztai L.: Gene expression profiling in breast cancer: classification, prognostication, and prediction. *Lancet.* 2011, 378,1812-23.
14. Somnez B. i wsp.: Is there any correlation among adiponectin levels in serum, tumor tissue and normal tissue of the same patients with breast cancer? *J. Buon.* 2011,16,227-32.
15. Stachura J.: Zasady pobierania i oceny materiału pochodzącego z biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej, biopsji gruboigłowej, biopsji chirurgicznych oraz radykalnej operacji sutka. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Patologów, Polskiego Towarzystwa Onkologicznego, Towarzystwa Chirurgów Polskich i Polskiego Towarzystwa Radiologicznego . *Medycyna Praktyczna Chirurgia* 2000,106, 21-31.
16. Strehl J.D. I wsp.: Invasive Breast Cancer: Recognition of Molecular Subtypes. *Breast Care [Basel].* 2011;6(4):258-264.
17. Solbach C, i wsp.: Anti-epidermal growth factor receptor-antibody therapy for treatment of breast cancer. *Int. J. Cancer.* 2002, 101, 390-4.
18. Somnez B. i wsp.: Is there any correlation among adiponectin levels in serum, tumor tissue and normal tissue of the same patients with breast cancer? *J. Buon.* 2011,16,227-32].
19. Thune I. i wsp. Physical activity and the risk of breast cancer. *New England J. Med.,* 1997, 336, 1269-1275.
20. Tutt A. i wsp.: Oral poly[ADP-ribose] polymerase inhibitor olaparib in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and advanced breast cancer: a proof-of-concept trial. *Lancet,* 2010, 376, 235-244.
21. Wolk A. i wsp. Dietary cadmium exposure and risk of postmenopausal breast cancer: a population-based prospective cohort study. *Cancer Res.* 2012 ,15,72,1459-66.
22. Zahl P.H.i wsp.: Natural history of breast cancers detected in the Swedish mammography screening programme: a cohort study. *Lancet Oncol.* 2011, 12,1118-24.
23. Zhanq C.X. i wsp. Greater vegetable and fruit intake is associated with a lower risk of breast cancer among Chinese women.*Int. J. Cancer* 2009, 125, 181-8.

Całość piśmiennictwa (ogółem 52 pozycje) u Autorów

prof. dr hab. med. Paulin Moszczyński
paaaulin@wp.pl