

Górnośląska Wyższa Szkoła Przedsiębiorczości
im. Karola Goduli w Chorzowie

Wydział: Nowej Ekonomii i Gospodarki Kreatywnej
Kierunek: Terapia artystyczna
Specjalność: Naturoterapia

Agata Zych-Łukasik

nr albumu 8649

**PROFILAKTYKA RAKA PIERSI –
AKTUALIZACJA WYTYCZNYCH W ŚWIETLE
NAJNOWSZYCH BADAŃ NAUKOWYCH**

Praca licencjacka
napisana w Departamencie
Terapii Artystycznej
i Naturalnej
pod kierunkiem
lek. Rafała Barona

Akceptuję pracę do sprawdzenia przez system antyplagiatowy

podpis promotora i data

Akceptuję pracę do egzaminu dyplomowego

podpis promotora i data

Chorzów, 2019

Imię i nazwisko: Agata Zych-Łukasik
Wydział: Nowej Ekonomii i Gospodarki Kreatywnej
Kierunek: Terapia artystyczna
Specjalność: Naturoterapia

OŚWIADCZENIE

Świadoma(y) odpowiedzialności prawnej oświadczam, że złożona praca licencjacka na temat Profilaktyka raka piersi została przeze mnie napisana samodzielnie.

Równocześnie oświadczam, że praca ta nie narusza praw autorskich innych osób w rozumieniu ustawy z dnia 4 lutego 1994 roku o prawie autorskim i prawach pokrewnych (Dz.U.2006, nr 90, poz. 631 z późn. zm.) oraz dóbr osobistych chronionych prawem cywilnym.

Ponadto niniejsza praca nie zawiera informacji i danych uzyskanych w sposób nielegalny i nie była wcześniej przedmiotem innych procedur związanych z uzyskaniem dyplomów lub tytułów zawodowych szkoły wyższej.

Wyrażam zgodę na przetwarzanie moich danych osobowych oraz nieodpłatne udostępnienie mojej pracy w celu oceny samodzielności jej przygotowania przez system elektronicznego porównywania tekstów oraz przechowywania jej w bazie danych tego systemu.

Oświadczam także, że wersja pracy znajdująca się na przedłożonej przeze mnie płycie CD jest zgodna z wydrukiem komputerowym pracy.

Nadto oświadczam, iż przestrzegając postanowień regulaminu zarządzania prawami autorskimi, prawami pokrewnymi, prawami własności przemysłowej oraz komercjalizacji

w Górnośląskiej Wyższej Szkole Przedsiębiorczości im. Karola Goduli w Chorzowie, potwierdzam iż wszelkie autorskie prawa majątkowe do utworów stworzonych w toku studiów (w tym w szczególności w zakresie prac zaliczeniowych, projektowych), z chwilą ich ustalenia przysługują Uczelni na poniżej wskazanych zasadach:

I. Uczelni przysługuje prawo do korzystania z Utworów na następujących polach eksploatacji:

- a) w zakresie utrwalania i zwielokrotniania utworu – wytwarzanie określoną techniką egzemplarzy utworu, w tym techniką drukarską, reprograficzną, zapisu magnetycznego oraz techniką cyfrową;
- b) w zakresie obrotu oryginałem albo egzemplarzami, na których utwór utrwalono – wprowadzanie do obrotu, użyczenie lub najem oryginału albo egzemplarzy;
- c) w zakresie rozpowszechniania utworu w sposób inny niż określony w pkt b – publiczne wykonanie, wystawienie, wyświetlenie, odtworzenie oraz nadawanie i reemitowanie, a także publiczne udostępnianie utworu w taki sposób, aby każdy mógł mieć do niego dostęp w miejscu i w czasie przez siebie wybranym. Uczelnia jest upoważniona do dokonywania zmian w utworze.

II. Autorskie prawa majątkowe do programów komputerowych przysługują Uczelni na zasadach określonych w Ustawie o prawie autorskim i prawach pokrewnych. W tym w szczególności Uczelni przysługuje uprawnienie do korzystania z programu komputerowego na następujących polach eksploatacji:

- a) trwałego lub czasowego zwielokrotnienia programu komputerowego w całości lub w części jakimikolwiek środkami i w jakiegokolwiek formie; w zakresie, w którym dla wprowadzania, wyświetlania, stosowania, przekazywania i przechowywania programu komputerowego niezbędne jest jego zwielokrotnienie, czynności te wymagają zgody uprawnionego;
- b) tłumaczenia, przystosowywania, zmiany układu lub jakichkolwiek innych zmian w programie komputerowym, z zachowaniem praw osoby, która tych zmian dokonała;
- c) rozpowszechniania, w tym użyczenia lub najmu, programu komputerowego lub jego kopii.

III. Utworów, co do których autorskie prawa majątkowe przysługują w jakiegokolwiek części Uczelni nie wolno wykorzystywać, bez jej zgody, w działalności zawodowej lub zarobkowej poza Uczelnią.

.....

Podpis autora pracy

Spis treści

Spis treści	1
WSTĘP	5
ROZDZIAŁ I. PODSTAWY FIZJOLOGII, ANATOMII I PATOMORFOLOGII NOWOTWORU PIERSI	9
I.1. Anatomia i fizjologia gruczołu sutkowego.....	9
I.2. Czynniki ryzyka.....	12
I.2.1. Płeć	12
I.2.2. Wiek	12
I.2.3. Wzrost.....	13
I.2.4. Masa urodzeniowa	14
I.2.5. Pierwsza miesiączka	15
I.2.6. Pierwszy poród	16
I.2.7. Historia rodzinna	17
I.2.8. Osobista historia choroby	18
I.2.9. Rasa i pochodzenie etniczne.....	20
I.2.10. Żydowskie dziedzictwo aszkenazyjskie	21
I.2.11. Mutacja genu BRCA1 lub BRCA2	21
I.2.12. Gęstość piersi.....	22
I.2.13. Gęstość kości	23
I.2.14. Antykoncepcja	23
I.2.15. Hormonalna terapia zastępcza	24
I.2.16. Menopauza	26
I.2.17. Masa ciała po menopauzie.....	26
I.2.18. Alkohol	28
I.2.19. Ekspozycja na światło nocą i praca zmianowa.....	29
I.2.20. Ekspozycja na promieniowanie z obrazowań medycznych	29
I.2.21. Hiperplazja	30

I.2.22. Rak zrazikowy <i>in situ</i> (LCIS).....	30
I.2.23. Poziom androgenu we krwi	31
I.2.24. Poziom hormonów IGF-1	32
I.2.25. Poziom hormonów prolaktynowych.....	32
I.2.26. Poziom estrogenu we krwi po menopauzie	32
I.3. Klasyfikacja nowotworów piersi'	33
I.3.1. Nieinwazyjny rak przewodowy sutka	33
I.3.2. Inwazyjny (naciekający) rak przewodowy sutka	34
I.3.3. Inwazyjny (naciekający) rak zrazikowy sutka	36
I.3.4. Zapalny rak piersi	36
I.3.5. Nieinwazyjny rak zrazikowy sutka	36
I.3.6. Molekularne podtypy raka piersi.....	37
I.3.7. Rak Pageta	37
I.3.8. Guzy liściaste.....	38
I.3.9. Przerzutowy rak piersi	38
I.4. Objawy nowotworu piersi	38
I.4.1. Objawy inwazyjnego raka piersi to:	39
I.4.2. Objawy raka przewodowego	39
I.4.3. Objawy raka zrazikowego	39
I.4.4. Objawy zapalnego raka piersi	39
I.4.5. Objawy raka przerzutowego.....	40
I.4.6. Objawy raka brodawkowego	41
I.4.7. Objawy raka trójjemnego	41
I.5. Metody leczenia nowotworów piersi.....	41
I.5.1. Chirurgia.....	41
I.5.2. Radioterapia.....	43
I.5.3. Chemioterapia.....	43

I.5.4. Terapia hormonalna.....	43
I.5.5. Terapia celowana.....	44
ROZDZIAŁ II. DETERMINANTY PROFILAKTYKI RAKA PIERSI.....	46
II.1. Dieta.....	46
II.1.1. Warzywa i owoce.....	47
II.1.2. Mięso.....	65
II.1.3. Mleko i produkty mleczne.....	67
II.1.4. Tłuszcze.....	69
II.1.5. Cukry.....	75
II.2. Sen.....	77
II.3. Masa ciała i aktywność fizyczna.....	82
II.3.1. Wskaźnik BMI.....	84
II.3.2. Aktywność fizyczna.....	87
II.3.3. Spożycie kalorii.....	90
II.4. Chemia i pestycydy.....	90
II.3.1. Kosmetyki i produkty higieny osobistej.....	91
II.3.2. Pestycydy.....	104
II.3.3. Pozostałe chemikalia w życiu codziennym.....	106
II.5. Używki.....	110
II.5.1. Dym tytoniowy.....	110
II.5.2. Alkohol.....	112
II.5.3. Kofeina.....	114
II.6. Hormony.....	116
II.6.1. Doustne środki antykoncepcyjne.....	116
II.6.2. Hormonalna terapia zastępcza.....	119
II.7. Jod.....	121
II.8. Witamina D.....	129

II.9. Karmienie piersią	134
II.10. Biustonosz	139
II.11. Mammografia	144
ROZDZIAŁ III. METODOLOGIA.....	152
III.1. Cel pracy	152
III.2. Materiały i metody zdobywania informacji oraz weryfikacja ich wiarygodności	156
III.3. Charakterystyka narzędzi i ocena ograniczeń.....	161
III.1. Metaanaliza.....	162
III.2. Badania randomizowane z grupą kontrolną.....	163
III.3. Badania kohortowe	163
III.4. Badania kliniczno-kontrolne.....	163
III.5. Serie przypadków lub raporty.....	163
III.6. Opinie redakcji medycznych i ekspertów	164
ZAKOŃCZENIE	172
ODNOŚNIKI DO BADAŃ NAUKOWYCH.....	183
SPIS RYSUNKÓW I TABEL	239
SPIS ZAŁĄCZNIKÓW	240
BIBLIOGRAFIA	241
STRESZCZENIE.....	244

WSTĘP

Przedmiotem niniejszej pracy jest szczegółowe omówienie elementów mających udowodniony w literaturze medycznej wpływ na prawidłową profilaktykę w zakresie zachorowalności na nowotwory piersi. Praca jest poświęcona problematyce związanej z tym tematem pod kątem opublikowanych dotychczas badań naukowych na całym świecie a jej celem było poszerzenie wiedzy czytelnika na ten temat oraz zaprojektowanie broszury informacyjnej zawierającej wszystkie niezbędne informacje w skróconej formie, wraz z szybkim dostępem do zawartych w niej publikacji naukowych. Metody badawcze polegały na przeszukaniu bazy PubMed pod kątem wybranego tematu w celu wyłuskania dowodów naukowych na poparcie zawartych w pracy informacji dotyczących profilaktyki raka piersi.

W pierwszym rozdziale pracy znajdują się podstawowe informacje dotyczące anatomii i fizjologii gruczołu sutkowego, jest tam też mowa o czynnikach predysponujących do rozwoju raka piersi, objawach i patomorfologii guza oraz jego wykrywaniu i sposobach leczenia. W drugim rozdziale można zapoznać się z wszystkimi potwierdzonymi naukowo elementami profilaktyki raka piersi od tych najbardziej znanych takich jak np. karmienie piersią do tych mniej popularnych jak wpływ niedoborów jodu na powstawanie choroby. Trzeci rozdział analizuje ustalenia jak tematyka profilaktyki raka piersi funkcjonuje w świadomości przeciętnej kobiety oraz prezentuje metody wykorzystywanych w poszukiwaniu informacji zawartych w pracy. Można się z niego dowiedzieć również na co zwracać uwagę podczas przeglądania publikacji naukowych poszerzających dostępną wiedzę na ten temat oraz jak omijać bezużyteczne treści pojawiające się w sieci.

* * *

Po dziesięcioleciach postępu w ulepszaniu diagnostyki, precyzyjniejszych metodach leczenia, głębszym zrozumieniu genetycznych czynników ryzyka i silniejszych mechanizmów wsparcia, rak piersi nadal pozostaje najczęstszym nowotworem u kobiet, a co najistotniejsze ogólna częstość jego występowania ma się podwoić do roku 2040¹ i występować częściej u młodszych kobiet. Na taki stan rzeczy

¹ Maddams J. i in., *Projections of cancer prevalence in the United Kingdom, 2010-2040*, Br J Cancer, 2012, 107(7):1195-202

ma wpływ niemało czynników, które są ściśle związane z charakterem czasów, w jakich przyszło żyć współczesnym kobietom.

Dzisiejsze kobiety żyją dłużej niż kiedykolwiek wcześniej - średnio o prawie 30 lat - niż przed stu laty i chociaż jest to dobra wiadomość dla nich samych, to już nie taka dobra dla ich piersi. Starzenie się jest najistotniejszym czynnikiem ryzyka raka piersi, im kobieta starsza, tym bardziej jej geny narażone są na rozwój nowych, szkodliwych mutacji i mniej zdolne do naprawy uszkodzeń genetycznych, a kiedy ważne geny przestają normalnie funkcjonować, to pojawia się duże prawdopodobieństwo wystąpienia w jej organizmie nieprawidłowego wzrostu komórek, jakimi są komórki nowotworowe.

Dojrzewanie i rozwój piersi zaczynają się dziś dużo wcześniej niż niegdyś a im szybciej pojawi się u młodej kobiety pierwsza miesiączka, tym większe jest jej ryzyko zachorowania na raka piersi w późniejszym okresie życia. Obecnie niektóre dziewczęta rozpoczynają dojrzewanie już w wieku 7 lat, co jest niepokojącym trendem choćby z powodu wcześniejszej ekspozycji na działanie estrogenów².

W obecnych czasach więcej kobiet opóźnia zajście w pierwszą ciążę (średnia liczba ciąż zmniejsza się każdego roku o około 1%) lub gdy już w nią zachodzi, nie jest ona pełno terminowa a te czynniki stanowią naturalną ochronę przed nowotworem piersi, ponieważ powodują dojrzewanie komórek piersi. Dojrzałe komórki są bowiem mniej narażone na nieprawidłowy wzrost i generowanie nowotworu.

Coraz mniej kobiet karmi piersią i coraz więcej kobiet karmiących skraca czasookres tego procesu. Karmienie piersią jeszcze bardziej zmniejsza ryzyko zachorowania na raka piersi, zmuszając komórki piersi do jeszcze większej dojrzałości. Podobnie jak w przypadku ciąży, karmienie piersią powoduje również zmiany genetyczne, które chronią przed rakiem piersi.

Więcej nastolatek i kobiet przyjmuje pigułki antykoncepcyjne, z których część może przyczyniać się do zwiększenia ryzyka. Podobnie jest z hormonalną terapią zastępczą zmniejszającą objawy menopauzy, która powoduje umiarkowany wzrost ryzyka. Im dłużej przyjmowane są leki hormonalne, tym większe jest ryzyko zachorowania na raka piersi w przyszłości.

Znacząca liczba kobiet i dziewcząt ma dziś dodatkowo nadwagę lub jest otyła. Otyłość jest epidemią współczesnego życia i uznanym czynnikiem ryzyka raka piersi.

² patrz: **I.2.5. Pierwsza miesiączka**

Jednocześnie coraz więcej kobiet i dziewcząt jest nieaktywnych fizycznie. Pracując długie godziny w pozycji siedzącej, relaksując się przed TV, surfując po sieci i do większości miejsc docierając samochodem oraz nie ćwicząc regularnie, nieświadomie wzmacniają możliwość pojawienia się choroby.

Wzrosło też spożycie alkoholu wśród kobiet a większe ilości spożywanego alkoholu zarówno zakłócają rozkład estrogenu w organizmie, jak i zwiększają jego produkcję. Mogą również sprawić, że receptory estrogenowe wewnątrz komórek piersi będą bardziej na niego wrażliwe. U dziewcząt spożycie alkoholu wiąże się z wyższym odsetkiem łagodnych zmian piersi niż u dziewcząt, które nie piją. Niektóre z tych zmian nienowotworowych wiąże się z większym ryzykiem raka piersi w późniejszym życiu. Sytuacja wygląda identycznie w kwestii palenia przez kobiety tytoniu. Wiele z nich wciąż pali, a to powoduje podwójne kłopoty, zarówno przez powodowanie uszkodzeń komórek, jak i upośledzenie procesu leczenia.

Coraz więcej kobiet ma dziś znacznie zaniżony poziom witaminy D we krwi, a jak wykazują badania, może to zwiększać ryzyko zachorowania na raka piersi, głównie dlatego, że witamina D pomaga regulować prawidłowy wzrost komórek piersi.

Wiele kobiet jest dodatkowo zestresowanych i pozbawionych zdrowego snu. Współczesne życie jest wyczerpujące i wymagające. Codzienne obowiązki związane z chodzeniem do pracy/szkoły, prowadzeniem gospodarstwa domowego, opieką nad dziećmi oraz aktywnością społeczną przedłużają dni i skracają noce, co w efekcie prowadzi do zaniedbań w zakresie higieny snu i ma niebagatelny wpływ na zdrowie. Stały stres i brak snu budzą też poważne obawy dotyczące ogólnego ryzyka zachorowania na raka piersi. Stres prowadzi do wysokiego poziomu kortyzolu (hormonu stresu) we krwi, a to może mieć negatywny wpływ na zdolność układu odpornościowego do prawidłowego funkcjonowania i ochrony komórek przed urazami. Aby funkcjonować prawidłowo, potrzebna jest dbałość o wysoką jakość snu i silny system immunologiczny.

Dzisiejsze kobiety są bardziej narażone na większą emisję wszelkich zanieczyszczeń z otoczenia. Powszechne stosowanie chemikaliów we współczesnym świecie radykalnie zmieniło skład chemiczny środowiska wewnątrz i na zewnątrz ludzkiego organizmu i chociaż wpływ tych substancji chemicznych na zdrowie piersi został tylko częściowo zbadany, to zebrane dowody budzą poważne obawy. Niektóre zanieczyszczenia mogą bezpośrednio uszkadzać geny, inne naśladować estrogen lub

zaburzać naturalną równowagę hormonalną, co może prowadzić do nieprawidłowego wzrostu komórek piersi.

Nowe realia współczesnego życia nieco przerażają. To właśnie teraz, bardziej niż kiedykolwiek, należałoby skoncentrować wysiłki na poszukiwaniu sposobów na zmniejszenie ryzyka zachorowania na raka piersi, a że oczywistym jest stwierdzenie *lepiej³ jest zapobiegać niż leczyć*, poświęcenie uwagi prawidłowej prewencji zdaje się mieć dzisiaj szczególne znaczenie. Najlepszą bowiem terapią nowotworu piersi jest profilaktyka pierwotna, która obejmuje promocję zdrowia i zmniejszenie ryzyka choroby w populacji ogólnej, tak aby nowotwory inwazyjne nie miały szansy się rozwinąć.

Oczywiście istnieje ten rodzaj czynników, na które nie można mieć wpływu, takie jak przeszłość, historia rodziny, bagaż genetyczny oraz fakt starzenia się, ale niezależnie od przeszłości, organizm ludzki ma wielką zdolność *wybaczenia* i naturalnej regeneracji, dlatego wykorzystując własne możliwości do modyfikowania złych nawyków, oparte na podstawowej wiedzy na temat prawidłowej profilaktyki raka piersi, można bez trudu przedsięwziąć podstawowe środki zapobiegawcze maksymalnie minimalizujące ryzyko powstania nowotworu piersi w przyszłości. Wiąże się to czasami z radykalną zmianą stylu życia i bezustannym dokonywaniem prawidłowych wyborów obejmujących opisane w poniższej pracy aspekty, ale można je wprowadzić od zaraz zadając sobie jedynie pytanie: czy warto? Przekonajmy się..

³ łatwiej, taniej, przyjemniej

ROZDZIAŁ I. PODSTAWY FIZJOLOGII, ANATOMII

I PATOMORFOLOGII NOWOTWORU PIERSI

I.1. Anatomia i fizjologia gruczołu sutkowego⁴

Piersi, znane również jako gruczoły sutkowe, istnieją zarówno u mężczyzn, jak i u kobiet, ale zwykle powiększają się tylko u kobiet. Piersi zaczynają rozwijać się w okresie płodowym około 7 tygodnia ciąży i przechodzą do stadium początkowego w 12 tygodniu. Powstają one z ektodermalnego grzbietu sutkowego, który biegnie od pachy do pachwiny, często nazywanego linią brodawki sutkowej. Pomiedzy 13 a 20 tygodniem nabłonkowe pąki rozgałęziają się i tworzą kanaliki, tworząc 16-20 głównych przewodów znajdujących się w dorosłej piersi. Czasami po urodzeniu dziecko może wytwarzać niewielką ilość mleka. Wynika to z wysokiego poziomu hormonów lutealnych i łożyskowych przechodzących przez łożysko i wchodzących w krążenie płodowe podczas późnego etapu ciąży, stymulując w ten sposób piersi płodu. Po porodzie układy krążenia płodu i matki są rozdzielane, co powoduje gwałtowny spadek liczby hormonów płciowych we krwi dziecka, podczas gdy jego przysadka nadal wydziela prolaktynę. Poziom prolaktyny dziecka następnie zmniejsza się, a wydzieliny wysychają, co jest normalnym zdarzeniem fizjologicznym.

Kobiece piersi zaczynają zmieniać się w okresie dojrzewania. Przysadka mózgowa zaczyna wytwarzać gonadotropiny, hormon folikulotropowy (FSH) i hormon luteinizujący (LH). Gdy poziom tych hormonów wzrasta, pęcherzyki w jajniku zaczynają wytwarzać estrogen, który jest odpowiedzialny za pierwsze etapy rozwoju piersi. W wieku około 10 lat tkanka gruczołu mlekowego za sutkiem powiększa się, tworząc charakterystyczny obrzęk określany jako pączek piersi, który często może być asymetryczny. Estrogen indukuje (wywołuje) również rozwój tkanki łącznej i wzrost naczyń, który jest niezbędny do wspomaganie układu przewodowego. Tkanka łączna z kolei stymuluje odkładanie się tłuszczu. Po rozpoczęciu cykli owulacji zwiększona produkcja progesteronu równoważy wydajność estrogenu i powoduje dojrzewanie tkanki gruczołowej⁵.

Piersi znajdują się po obu stronach mostka między drugim a szóstym żebrzem, na wysokości głównego mięśnia piersiowego. Kształt piersi jest półkulisty z ogonem tkanki rozciągającej się w pachę, zwanej *ogonem Spence'a*. Są one stabilizowane przez

⁴ Harmer V., *Breast cancer nursing care and management*, Blackwell Publishing Ltd, 2011

⁵ Hughes LE, Mansel RE, Webster DJT, *Benign Disorders and Disease of the Breast: Concepts and Clinical Management*, London: W.B. Saunders, 2000

więzadło wieszadłowe zwane *więzadłem Cooper'a*. Rozmiar piersi będzie różny w zależności od stadium rozwoju i wieku, a także będzie różnić się u poszczególnych osób. Często jedna pierś jest nieco większa od drugiej.

Centralnie na każdej piersi znajduje się kompleks brodawek sutkowych. Obszar otoczki jest kolistym obszarem o średnicy około 2,5 cm, którego kolor zmienia się od jasno-różowego u kobiet o jasnej karnacji, do ciemnobrązowego u ciemnoskórych kobiet i ciemniej w czasie ciąży. Na powierzchni otoczki znajdują się liczne, małe wypukłości zwane *guzkami Montgomery'ego* (zmodyfikowane gruczoły łojowe), których celem jest nawilżanie brodawki podczas laktacji. Sutek znajduje się pośrodku otoczki i ma około 6 mm długości. Powierzchnia *smoczka* jest perforowana otworami przewodów mlecznych. Kompleks brodawek sutkowych jest bogaty we włókna mięśni gładkich, które są odpowiedzialne za erekcję sutków.

Pierś składa się z tkanki włóknistej, gruczołowej i tłuszczowej i jest pokryta skórą. Włókniste pasy dzielą tkankę gruczołową na około 16-20 płatów. Wewnątrz każdego płata znajduje się system do produkcji mleka. Płat obejmuje do 40 płatków, które zawierają 10-100 pęcherzyków, będących komórkami wydzielającymi mleko. Są one połączone z kanalikami mlecznymi, które z kolei łączą się z kanałem mlecznym, wyłożonym komórkami nabłonkowymi. Przewód mleczny biegnie w kierunku brodawki sutkowej, a gdy zbliża się do niej, rozszerza się, tworząc bańkę, która działa jak zbiornik do przechowywania mleka. Przewód mleczny otwiera się na powierzchnię brodawki. Tkanka gruczołowa piersi jest otoczona tłuszczem, dlatego rozmiar piersi może zmieniać się w razie utraty masy ciała.

Dopływ krwi do piersi pochodzi z tętnicy pachowej i wewnętrznej tętnicy piersiowej. Drenaż żylny przechodzi przez odpowiednie naczynia do wewnętrznych żył piersiowych i pachowych. Unerwienie piersi pochodzi głównie z nerwów czuciowych somatycznych i nerwów autonomicznych towarzyszących naczyniom krwionośnym. Najbardziej wrażliwą częścią piersi jest kompleks brodawek sutkowych dostarczany przez somatyczne nerwy czuciowe. Reszta piersi jest unerwiona autonomicznie. Somatyczne zaopatrzenie czuciowe jest obsługiwane głównie przez nerwy nadkomorowe i boczne odgałęzienia nerwu międzyżebrowego piersiowego. Przyśrodkową część piersi unerwia przednia gałąź nerwów międzyżebrowych, które przenikają do mięśnia piersiowego, aby potem dotrzeć do skóry. Górną, zewnętrzną ćwiartkę piersi unerwia nerw międzyżebrowo-ramienny.

Płyn limfatyczny z zewnętrznych ćwiartek każdej piersi przepływa do węzłów chłonnych pachowych podłużnych wzdłuż łańcucha, który rozpoczyna się w przednich węzłach pachowych i przechodzi do grup węzłów środkowych i wierzchołkowych. Płyn chłonny z przyśrodkowych ćwiartek drenażuje w kierunku mostka przez węzły podskórne. Główny drenaż limfatyczny piersi jest związany z pachą, a węzły pachowe są pierwszym miejscem, w którym rozprzestrzeni się rak piersi. Węzły pachowe są podzielone na trzy poziomy:

- poziom I - węzły leżą poprzecznie do bocznej granicy mięśnia piersiowego mniejszego
- poziom II - węzły leżą za mięśniami piersiowymi mniejszymi
- poziom III - węzły znajdują się przyśrodkowo względem przyśrodkowej granicy mięśnia piersiowego mniejszego

Podczas cyklu menstruacyjnego piersi ulegają cyklicznym zmianom ze względu na zmieniające się poziomy hormonalne prolaktyny, która kontroluje wydzielanie hormonów jajnikowych, estrogenu i progesteronu. Hormony te powodują powiększenie tkanki i przewodów piersi. Pierś może zmienić rozmiar i konsystencję oraz stać się delikatna i guzowata, zwykle 10-14 dni przed miesiączką. Objawy te ustępują po menstruacji.

Zmiany w piersi są często pierwszymi objawami ciąży. Kobieta może narzekać na tkliwość i wzrost ich rozmiaru. Żyły stają się bardziej widoczne, gdy zwiększa się do nich dopływ krwi, a sutki ciemnieją. Zmiany te spowodowane są najpierw estrogenem i progesteronem, a następnie hormonami wytwarzanymi przez łożysko. Estrogen pobudza kompleks sutek-aureola, powodując jego przyciemnienie, progesteron powoduje proliferację (silny rozrost) pęcherzyków w przygotowaniu do produkcji mleka. W miarę powiększania się łożyska wydziela on ludzki laktogen łożyskowy, który działa równolegle z estrogenem i progesteronem stymulując podwzgórze do wydzielania hormonu uwalniającego prolaktynę. Hormon ten pobudza przedni płat przysadki do wydzielania większej ilości prolaktyny, a to jest odpowiedzialne za produkcję mleka. Po 12 tygodniach przejrzysty wodny płyn, znany jako siara, jest wydzielany przez piersi i uwalniany przez sutek. Jego główną funkcją jest oczyszczanie kanałów mlecznych i kanalików z martwych komórek nabłonkowych w celu umożliwienia swobodnego przepływu mleka.

Po urodzeniu i wydaleniu łożyska dochodzi do zmiany poziomu hormonów estrogeny i progesteronu, co powoduje uwalnianie prolaktyny z przedniego płata przysadki. Estrogen hamuje działanie prolaktyny, więc dopiero około 3 dni później mleko wydostaje się na zewnątrz. W międzyczasie dziecko odżywia się siarą, która ma niską zawartość tłuszczu i zawiera witaminę A, białko i minerały.

Gdy aktywność jajników ustaje w okresie menopauzy, powodując spadek estrogeny i progesteronu, tkanka gruczołowa w piersiach ulega atrofii (zanika), a jej miejsce zajmuje tłuszcz. Piersi wydają się bardziej miękkie i stają się bardziej obwisłe.

I.2. Czynniki ryzyka

Przyczyny rozwoju nowotworów piersi nie są jeszcze do końca poznane, jednak na podstawie ukierunkowanych badań udało się już w miarę precyzyjnie zidentyfikować czynniki zwiększające prawdopodobieństwo ich powstawania. Pozwala to na ocenę możliwości potencjalnego pojawienia się raka piersi u poszczególnych osób. Zakwalifikowanie określonej osoby do grupy podwyższonego ryzyka nie oznacza automatycznie stuprocentową pewność, że choroba się pojawi, jednak stanowi powód do podejmowania odpowiednich działań profilaktycznych, obejmujących zmianę lub eliminację niekorzystnych elementów, na jakie składa się szeroko rozumiany styl życia pacjenta. Analogicznie, brak czynników ryzyka nie gwarantuje, że nowotwór piersi się nie pojawi.

Poniżej wymienione zostały wszystkie - niewzbudzające kontrowersji w środowisku naukowo-badawczym - faktory determinujące wzrost ryzyka zachorowalności na nowotwór piersi u kobiet.

I.2.1. Płeć

Bycie kobietą jest oczywistym czynnikiem ryzyka raka piersi. Chociaż mężczyźni mogą również zachorować na ten typ nowotworu, to jest to jednak około 100 razy częstsze u kobiet⁶. Wzrost piersi u mężczyzn jest bowiem dużo mniej złożony niż u kobiet i wynika też z mniejszej ilości tkanki z jakiej są zbudowane.

I.2.2. Wiek

Im kobieta jest starsza, tym staje się bardziej prawdopodobne, że zachoruje na raka piersi. Częstość występowania raka piersi u kobiet poniżej 40-tego roku życia jest

⁶ Noone AM. i in. SEER Fast Stats, 1975-2015, *Age-adjusted SEER incidence rates, 2010-2015*, National Cancer Institute, Bethesda, 2018, <https://aww.su/LeFDS>

niska (mniej niż 5%)⁷. Statystyki pogarszają się po 40-stce, a najwyższa zachorowalność występuje u kobiet w wieku powyżej lat 60⁸. W krajach europejskich nowotwór piersi był najczęściej diagnozowany u kobiet w przedziale wieku 50-69 lat, co prawdopodobnie związane jest z faktem, że kobiety objęte są w tym wieku programem profilaktycznym. Obecnie jednak powiększa się liczba młodszych kobiet z diagnozą tej choroby^{9,10,11}. Dla porównania w Stanach Zjednoczonych mediana wieku rozpoznania raka piersi u kobiet wynosi 62¹². Mediana różni się w zależności od rasy i pochodzenia etnicznego: kobiety czarne są diagnozowane w młodszym wieku (59 lat) niż kobiety białe (63 lata).

Przyglądając się przeżywalności: najwyższa w Europie dotyczy kobiet w przedziale wieku 45-54 lata, następnie 55-64 lata i 15-44 lata. W Polsce natomiast statystyki te wyglądają nieco inaczej: najwyższa przeżywalność występuje w przedziale 15-44 lata, następnie 45-54 lata oraz 55-64 lata. Najniższa przeżywalność tak w Europie jak i w Polsce dotyczy kobiet najstarszych, w wieku 75 lat i powyżej.

W każdej grupie wiekowej względna, pięcioletnia przeżywalność kobiet w naszym kraju jest niższa w porównaniu do średniej w Europie^{13,14}. Sytuacja ta może wiązać się m.in. ze zbyt późnym rozpoznaniem choroby, trudniejszą dostępnością do leczenia i opieki onkologicznej oraz słabszą jakościowo formą monitorowania stanu zdrowia kobiet po ukończonym leczeniu.

I.2.3. Wzrost

Badania wykazują, że wyższe kobiety posiadają zwiększone ryzyko zachorowalności na nowotwór piersi^{15,16,17,18,19,20,21,22,23,24,25}. Łączna analiza danych

⁷ American Cancer Society, *Breast Cancer Facts and Figures 2017-2018*, Atlanta, GA: American Cancer Society, 2017

⁸ <https://aww.su/kuGni>

⁹ Tkaczuk-Włach J. i in., *Rak piersi - znaczenie profilaktyki pierwotnej i wtórnej*, Prz Menopauzalny, 2012, 11(4)343-347

¹⁰ Wojciechowska U. i in., *Nowotwory złośliwe w Polsce w 2014 roku*, Centrum Onkologii - Instytut Marii Skłodowskiej Curie, Warszawa 2016

¹¹ Krajowy Rejestr Nowotworów, <https://aww.su/THsxx>

¹² Noone AM. i in. SEER Fast Stats, 1975-2015, *Age-adjusted SEER incidence rates, 2010-2015*, National Cancer Institute, Bethesda, 2018, <https://aww.su/LeFDS>

¹³ Steliarova-Foucher E. i in., *European cancer observatory: cancer incidence, mortality, prevalence and survival in Europe*, Version 1.0, European Network of Cancer Registries, International Agency for Research on Cancer, 2012, <https://aww.su/GokrU>

¹⁴ Smaga A. i in., *Rak piersi w Polsce – leczenie to inwestycja*, Sequence HC Partners, Warszawa 2014

¹⁵ Willett WC. i in., Chapter 18: *Nongenetic Factors in the Causation of Breast Cancer*, In: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK, *Diseases of the Breast*, 5th edition, Lippincott Williams&Wilkins, 2014

¹⁶ Brandt PA. i in., *Pooled analysis of prospective cohort studies on height, weight, and breast cancer risk*, Am J Epidemiol, 2000, 152:514-27

z 7 prospektywnych badań wykazała, że kobietom powyżej 160 cm ryzyko wzrasta o 10-20% w porównaniu do kobiet poniżej tego wzrostu²⁶. Może być to związane z gwałtownym wzrostem kobiety w młodości, ponieważ takie eksplozje wzrostowe związane są z wyższymi poziomami hormonów i szybkim powiększaniem się komórek, co jak widać może mieć swoje konsekwencje w późniejszym okresie życia. W jednym z badań stwierdzono, że kobiety, które rosły szybciej w wieku 8-14 lat, narażone są na wyższe ryzyko raka piersi niż ich niższe rówieśniczki²⁷.

I.2.4. Masa urodzeniowa

Badania pokazują, że kobiety z wyższą masą urodzeniową (waga kobiety w momencie jej przyjścia na świat) mają zwiększone ryzyko raka piersi (szczególnie przed meno-pauzą)^{28,29,30,31,32}. Wyższa masa urodzeniowa nie wydaje się być związana z wyższymi poziomami estrogenu w wieku dorosłym^{33,34,35}, jednak może być ona

¹⁷ Kabat GC. i in., *Risk of breast, endometrial, colorectal, and renal cancers in postmenopausal women in association with a body shape index and other anthropometric measures*, *Cancer Causes Control*, 2015, 26(2):219-29

¹⁸ Green J. i in., *Height and cancer incidence in the Million Women Study: prospective cohort, and meta-analysis of prospective studies of height and total cancer risk*, *Lancet Oncol*, 2011, 12(8):785-94

¹⁹ Mellekjær L. i in., *Leg length, sitting height and postmenopausal breast cancer risk*, *Br J Cancer*, 2012, 107(1):165-8

²⁰ Kabat GC. i in., *Adult height in relation to risk of cancer in a cohort of Canadian women*, *Int J Cancer*, 2013, 132(5):1125-32

²¹ Kabat GC. i in., *Adult stature and risk of cancer at different anatomic sites in a cohort of postmenopausal women*, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2013, 22(8):1353-1363

²² Ritte R. i in., *Height, age at menarche and risk of hormone receptor -positive and -negative breast cancer: a cohort study*, *Int J Cancer*, 2013, 132(11):2619-29

²³ Wirén S. i in., *Pooled cohort study on height and risk of cancer and cancer death*, *Cancer Causes Control*, 2014, 25(2):151-9

²⁴ Zhang B. i in., *Height and breast cancer risk: evidence from prospective studies and Mendelian randomization*, *J Natl Cancer Inst*, 2015, 107(11)

²⁵ Al-Ajmi K. i in., *Risk of breast cancer in the UK biobank female cohort and its relationship to anthropometric and reproductive factors*, *PLoS One*, 2018, 13(7):e0201097

²⁶ Brandt PA. i in., *Pooled analysis of prospective cohort studies on height, weight, and breast cancer risk*, *Am J Epidemiol*, 2000, 152:514-27

²⁷ Ahlgren M. i in., *Growth patterns and the risk of breast cancer in women*, *N Engl J Med*, 2004, 351(16):1619-26

²⁸ Ahlgren M. i in., *Growth patterns and the risk of breast cancer in women*, *N Engl J Med*, 2004, 351(16):1619-26

²⁹ Michels KB. i in., *Role of birthweight in the etiology of breast cancer*, *Int J Cancer*, 2006, 119(9):2007-25

³⁰ Xue F. i in., *Intrauterine factors and risk of breast cancer: a systematic review and meta-analysis of current evidence*, *Lancet Oncol*, 2007, 8(12):1088-100

³¹ Park SK. i in., *Intrauterine environments and breast cancer risk: meta-analysis and systematic review*, *Breast Cancer Res*, 2008, 10(1):R8

³² Xue F. i in., *Body fatness throughout the life course and the incidence of premenopausal breast cancer*, *Int J Epidemiol*, 2016, 45(4):1103-1112

³³ Andersen ZJ. i in., *Birth weight, childhood body mass index, and height in relation to mammographic density and breast cancer: a register-based cohort study*, *Breast Cancer Res*, 2014, 16(1):R4

³⁴ Yang TO. i in., *Birth weight and adult cancer incidence: large prospective study and meta-analysis*, *Ann Oncol*, 2014, 25(9):1836-43

³⁵ Akinyemiju TF. i in., *Early life growth, socioeconomic status, and mammographic breast density in an urban US birth cohort*, *Ann Epidemiol*, 2016, 26(8):540-545

wskaźnikiem czynników związanych ze wzrostem, które wpływają na ryzyko raka piersi^{36,37,38}.

I.2.5. Pierwsza miesiączka

Rozpoczęcie miesiączkowania w bardzo młodym wieku wiąże się z niewielkim wzrostem ryzyka raka piersi^{39,40,41,42,43,44}. Kobiety, które zaczęły miesiączkować przed 12 rokiem życia, mają o około 20% większe ryzyko zachorowania na raka piersi w porównaniu do tych, u których okres pojawił się po 14 roku życia⁴⁵. Łączna analiza danych z ponad 100 badań obejmujących kobiety rozpoczynające miesiączkowanie w jeszcze młodszym wieku wskazuje, że ryzyko wzrasta o 5%⁴⁶, jest to prawdopodobnie spowodowane (przynajmniej częściowo) ilością estrogenów, na który narażona jest kobieta w całym swoim życiu. Wyższa ekspozycja estrogenowa wiąże się ze zwiększeniem ryzyka raka piersi⁴⁷ a im wcześniej kobieta zaczyna miesiączkować, tym dłużej jej tkanka piersiowa jest narażona na działanie estrogenów uwalnianych podczas cyklu miesiączkowego.

³⁶ Yang TO. i in., *Birth weight and adult cancer incidence: large prospective study and meta-analysis*, *Ann Oncol*, 2014, 25(9):1836-43

³⁷ Tworoger SS. i in., *Birthweight and body size throughout life in relation to sex hormones and prolactin concentrations in premenopausal women*, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2006, 15(12):2494-501

³⁸ Spracklen CN. i in., *Birth weight and subsequent risk of cancer*, *Cancer Epidemiol*, 2014, 38(5):538-43

³⁹ Willett WC. i in., Chapter 18: *Nongenetic Factors in the Causation of Breast Cancer*, In: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK, *Diseases of the Breast*, 5th edition, Lippincott Williams & Wilkins, 2014

⁴⁰ Ritte R. i in., *Reproductive factors and risk of hormone receptor positive and negative breast cancer: a cohort study*, *BMC Cancer*, 2013, 13:584

⁴¹ Harris JR. i in., *Breast cancer (I)*, *N Engl J Med*, 1992, 327:319-28

⁴² Kelsey JL. i in., *Epidemiology and prevention of breast cancer*, *Annu Rev Public Health*, 1996, 17:47-67

⁴³ Reeves GK. i in., *Reproductive factors and specific histological types of breast cancer: prospective study and meta-analysis*, *Br J Cancer*, 2009, 100(3):538-44

⁴⁴ Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer, *Menarche, menopause, and breast cancer risk: individual participant meta-analysis, including 118 964 women with breast cancer from 117 epidemiological studies*, *Lancet Oncol*, 2012, 13(11):1141-51

⁴⁵ Kelsey JL. i in., *Epidemiology and prevention of breast cancer*, *Annu Rev Public Health*, 1996, 17:47-67

⁴⁶ Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer, *Menarche, menopause, and breast cancer risk: individual participant meta-analysis, including 118 964 women with breast cancer from 117 epidemiological studies*, *Lancet Oncol*, 2012, 13(11):1141-51

⁴⁷ Key TJ. i in., *Circulating sex hormones and breast cancer risk factors in postmenopausal women: reanalysis of 13 studies*, *Br J Cancer*, 2011, 105(5):709-22

I.2.6. Pierwszy poród

Związek między posiadaniem dzieci a ryzykiem zachorowania na raka piersi jest złożony i wiąże się z jednej strony z wiekiem, w którym kobieta rodzi pierwsze dziecko, a z drugiej strony z liczbą samych porodów oraz długością czasu jaki je dzieli. Pierwsza ciąża ma podwójny wpływ na ryzyko raka piersi. Zwiększa ryzyko krótkoterminowe, a następnie obniża ryzyko długoterminowe. Wpływ tych czynników na ryzyko raka piersi zależy od wieku kobiety^{48,49,50,51,52}. Zwiększa się ono o około 10 lat po pierwszym porodzie a następnie spada dla kobiet, które nie mają dzieci⁵³. Im kobieta jest młodsza, kiedy rodzi swoje pierwsze dziecko, tym szybciej uzyskuje *ochronny efekt ciąży*^{54,55,56}. Kobiety, które rodzą pierwsze dziecko w późniejszym wieku, są bardziej narażone na raka piersi w porównaniu do kobiet, które rodzą pierwsze dziecko w młodszym wieku^{57,58,59,60,61,62,63}. Na przykład kobiety, które rodzą po raz pierwszy po 35 roku życia, są o około 40% bardziej podatne na raka piersi niż

⁴⁸ Ewertz M. i in., *Age at first birth, parity and risk of breast cancer: a meta-analysis of 8 studies from the Nordic countries*, Int J Cancer, 1990, 46(4):597-603

⁴⁹ Lambe M. i in., *Transient increase in the risk of breast cancer after giving birth*, N Engl J Med., 1994, 331(1):5-9

⁵⁰ Rosner B. i in., *Reproductive risk factors in a prospective study of breast cancer: the Nurses' Health Study*, Am J Epidemiol, 1994, 139(8):819-35

⁵¹ Colditz GA. i in., *Cumulative risk of breast cancer to age 70 years according to risk factor status: data from the Nurses' Health Study*, Am J Epidemiol, 2000, 152(10):950-64

⁵² Nelson HD. i in., *Risk factors for breast cancer for women aged 40 to 49 years: a systematic review and meta-analysis*, Ann Intern Med., 2012, 156(9):635-48

⁵³ Rosner B. i in., *Reproductive risk factors in a prospective study of breast cancer: the Nurses' Health Study*, Am J Epidemiol, 1994, 139(8):819-35

⁵⁴ Rosner B. i in., *Reproductive risk factors in a prospective study of breast cancer: the Nurses' Health Study*, Am J Epidemiol, 1994, 139(8):819-35

⁵⁵ Colditz GA. i in., *Cumulative risk of breast cancer to age 70 years according to risk factor status: data from the Nurses' Health Study*, Am J Epidemiol, 2000, 152(10):950-64

⁵⁶ Nelson HD. i in., *Risk factors for breast cancer for women aged 40 to 49 years: a systematic review and meta-analysis*, Ann Intern Med., 2012, 156(9):635-48

⁵⁷ Ewertz M. i in., *Age at first birth, parity and risk of breast cancer: a meta-analysis of 8 studies from the Nordic countries*, Int J Cancer, 1990, 46(4):597-603

⁵⁸ Lambe M. i in., *Transient increase in the risk of breast cancer after giving birth*, N Engl J Med., 1994, 331(1):5-9

⁵⁹ Rosner B. i in., *Reproductive risk factors in a prospective study of breast cancer: the Nurses' Health Study*, Am J Epidemiol, 1994, 139(8):819-35

⁶⁰ Colditz GA. i in., *Cumulative risk of breast cancer to age 70 years according to risk factor status: data from the Nurses' Health Study*, Am J Epidemiol, 2000, 152(10):950-64

⁶¹ Nelson HD. i in., *Risk factors for breast cancer for women aged 40 to 49 years: a systematic review and meta-analysis*, Ann Intern Med., 2012, 156(9):635-48

⁶² Willett WC. i in., Chapter 18: *Nongenetic Factors in the Causation of Breast Cancer*, In: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK, *Diseases of the Breast*, 5th edition, Lippincott Williams&Wilkins, 2014

⁶³ Mullooly M. i in., *Epidemiologic risk factors for in situ and invasive breast cancers among postmenopausal women in the National Institutes of Health-AARP Diet and Health Study*, Am J Epidemiol, 2017, 186(12):1329-1340

kobiety, które rodzą pierwsze dziecko przed 20 rokiem życia⁶⁴. W przypadku tych kobiet zwiększone ryzyko związane z pierwszą ciążą nigdy nie jest w pełni zrównoważone długotrwałym działaniem ochronnym⁶⁵.

Dodatkowo, im więcej porodów kobieta przeżyła, tym bardziej zmniejsza ona swoje ryzyko zachorowania na nowotwór piersi^{66,67,68,69,70,71}. Po pierwszym dziecku każdy kolejny poród już tylko je obniża. Kobiety, których porody znajdują się w niewielkiej odległości czasowej względem siebie, mogą odnieść więcej korzyści niż kobiety, które rodziły z długimi przerwami. Kobiety, które nigdy nie rodziły, mają nieco wyższe ryzyko zachorowania na nowotwór piersi niż kobiety, które urodziły więcej niż jedno dziecko⁷². Jednak kobiety w wieku powyżej 35 lat, które rodzą tylko raz, mają nieco wyższe ryzyko w porównaniu do kobiet, które nigdy nie rodziły⁷³.

I.2.7. Historia rodzinna

Większość kobiet z rakiem piersi nie ma rodzinnej historii choroby. Około 13-16% zdiagnozowanych kobiet ma krewnego pierwszego stopnia (matkę, siostrę lub córkę) z tym nowotworem⁷⁴, co zwiększa jej ryzyko zachorowalności około 2 razy w porównaniu z kobietą bez podobnej historii rodzinnej^{75,76,77,78}. Jeśli ma więcej niż

⁶⁴ Ewertz M. i in., *Age at first birth, parity and risk of breast cancer: a meta-analysis of 8 studies from the Nordic countries*, Int J Cancer, 1990, 46(4):597-603

⁶⁵ Rosner B. i in., *Reproductive risk factors in a prospective study of breast cancer: the Nurses' Health Study*, Am J Epidemiol, 1994, 139(8):819-35

⁶⁶ Ewertz M. i in., *Age at first birth, parity and risk of breast cancer: a meta-analysis of 8 studies from the Nordic countries*, Int J Cancer, 1990, 46(4):597-603

⁶⁷ Lambe M. i in., *Transient increase in the risk of breast cancer after giving birth*, N Engl J Med., 1994, 331(1):5-9

⁶⁸ Rosner B. i in., *Reproductive risk factors in a prospective study of breast cancer: the Nurses' Health Study*, Am J Epidemiol, 1994, 139(8):819-35

⁶⁹ Colditz GA. i in., *Cumulative risk of breast cancer to age 70 years according to risk factor status: data from the Nurses' Health Study*, Am J Epidemiol, 2000, 152(10):950-64

⁷⁰ Nelson HD. i in., *Risk factors for breast cancer for women aged 40 to 49 years: a systematic review and meta-analysis*, Ann Intern Med., 2012, 156(9):635-48

⁷¹ Willett WC. i in., Chapter 18: *Nongenetic Factors in the Causation of Breast Cancer*, In: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK, *Diseases of the Breast*, 5th edition, Lippincott Williams&Wilkins, 2014

⁷² Willett WC. i in., Chapter 18: *Nongenetic Factors in the Causation of Breast Cancer*, In: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK, *Diseases of the Breast*, 5th edition, Lippincott Williams&Wilkins, 2014

⁷³ Colditz GA. i in., *Cumulative risk of breast cancer to age 70 years according to risk factor status: data from the Nurses' Health Study*, Am J Epidemiol, 2000, 152(10):950-64

⁷⁴ 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

⁷⁵ Pharoah PDP. i in., *Family history and the risk of breast cancer: a systematic review and meta-analysis*, Int J Cancer, 1997, 71(5):800-9

⁷⁶ Kharazmi E. i in., *Effect of multiplicity, laterality, and age at onset of breast cancer on familial risk of breast cancer: a nationwide prospective cohort study*, Breast Cancer Res Treat, 2014, 144(1):185-92

jedną krewną pierwszego stopnia z historią raka piersi, jej ryzyko jest około 2-4 razy większe, a im młodsza była krewna, kiedy rozpoznano u niego chorobę, tym większa jest szansa, że kobieta zachoruje na raka piersi^{79,80,81}. Na przykład kobieta, której matka została zdiagnozowana z rakiem piersi przed 40 rokiem życia, ma około 2 razy większe ryzyko od kobiety bez podobnej historii choroby⁸². Dla kobiety, której matka została zdiagnozowana w starszym wieku, wzrost ryzyka nie jest tak wysoki. Ryzyko raka piersi związane z wywiadem rodzinnym może być spowodowane wrodzonymi mutacjami genów lub współdzielonymi czynnikami stylu życia (lub innymi cechami rodziny).

I.2.8. Osobista historia choroby

Kobiety, u których zdiagnozowano raka piersi, mają większe ryzyko zachorowania na nowy nowotwór niż kobiety, które nigdy na niego nie chorowały^{83,84,85,86}. Nowy rak piersi nazywany jest drugim pierwotnym, w przeciwieństwie do nawrotu, który jest ponowieniem pierwszego raka piersi. Drugi nowotwór pierwotny jest nowym rakiem niezwiązanym z pierwszym. Około 5% kobiet ponownie zachoruje na nowotwór piersi w ciągu 8 lat od wstępnych diagnoz, a po około 25 latach u 14% kobiet zostanie zdiagnozowany drugi rak. Kobiety, u których pierwszy rak piersi był pozbawiony receptorów hormonalnych, mogą mieć większe ryzyko drugiego pierwotnego raka piersi w porównaniu do tych, u których pierwszy rak piersi był dodatni pod względem receptorów hormonalnych^{87,88,89,90,91}.

⁷⁷ Shiyanbola OO. i in., *Emerging trends in family history of breast cancer and associated risk*, Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2017, 26(12):1753-1760

⁷⁸ Braithwaite D. i in., *Family history and breast cancer risk among older women in the Breast Cancer Surveillance Consortium cohort*, JAMA Intern Med, 2018, 178(4):494-501

⁷⁹ National Cancer Institute, *Genetics of breast and gynecologic cancers (PDQ®) - health professional version*, 2018, <https://aww.su/Zh9qy>

⁸⁰ Kharazmi E. i in., *Effect of multiplicity, laterality, and age at onset of breast cancer on familial risk of breast cancer: a nationwide prospective cohort study*, Breast Cancer Res Treat, 2014, 144(1):185-92

⁸¹ Shiyanbola OO. i in., *Emerging trends in family history of breast cancer and associated risk*, Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2017, 26(12):1753-1760

⁸² Willett WC. i in., Chapter 18: *Nongenetic Factors in the Causation of Breast Cancer*, In: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK, *Diseases of the Breast*, 5th edition, Lippincott Williams&Wilkins, 2014

⁸³ Gao X. i in., *Risk of second primary cancer in the contralateral breast in women treated for early-stage breast cancer: a population-based study*, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2003, 56(4):1038-45

⁸⁴ Trentham-Dietz A. i in., *Breast cancer risk factors and second primary malignancies among women with breast cancer*, Breast Cancer Res Treat, 2007, 105(2):195-207

⁸⁵ Lee JM. i in., *Five-year risk of interval-invasive second breast cancer*, J Natl Cancer Inst, 2015, 107(7)

⁸⁶ Ricceri F. i in., *Risk of second primary malignancies in women with breast cancer: Results from the European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC)*, Int J Cancer, 2015, 137(4):940-8

⁸⁷ Bakken K. i in., *Menopausal hormone therapy and breast cancer risk: impact of different treatments. The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition*, Int J Cancer, 2011, 128(1):144-56

Dodatkowo około 40-50% przypadków nielezonego przewodowego, nieinwazyjnego raka piersi (DCIS) może przekształcić się w formę inwazyjną⁹². Nawet po wyleczeniu DCIS nadal istnieje małe ryzyko nawrotu samego DCIS oraz inwazyjnego raka piersi^{93,94,95,96,97}.

Kobiety, które chorowały na ziarnicę złośliwą w dzieciństwie lub we wczesnej dorosłości, są również około 5-12 razy bardziej narażone na raka piersi niż kobiety, które nie miały z tą chorobą styczności⁹⁸, a 50-latki mają na to około 35% szans⁹⁹. Ryzyko wydaje się być też większe u kobiet leczonych metodą radioterapii w porównaniu do osób leczonych samą chemioterapią^{100,101,102}. U kobiet z rakiem jajnika również ryzyko jest zwiększone¹⁰³, tak jak u tych, które odziedziczyły mutację genów BRCA1 lub BRCA2¹⁰⁴, czy chorowały już na inny rodzaj nowotworu (rak

⁸⁸ Kurian AW. i in., *Second primary breast cancer occurrence according to hormone receptor status*, J Natl Cancer Inst, 2009, 101(15):1058-65

⁸⁹ Bessonova L. i in., *Risk of a second breast cancer associated with hormone-receptor and HER2/neu status of the first breast cancer*, Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2011, 20(2):389-96

⁹⁰ Saltzman BS. i in., *Estrogen receptor, progesterone receptor, and HER2-neu expression in first primary breast cancers and risk of second primary contralateral breast cancer*, Breast Cancer Res Treat, 2012, 135(3):849-55

⁹¹ Reiner AS. i in., *Hormone receptor status of a first primary breast cancer predicts contralateral breast cancer risk in the WECARE study population*, 2017, Breast Cancer Res. 19(1):83

⁹² Van Zee KJ. i in., *Chapter 23: Ductal carcinoma in situ and microinvasive carcinoma*, in Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK. *Diseases of the Breast, 5th edition*, 2014, Lippincott Williams and Wilkins

⁹³ Falk RS. i in., *Second events following ductal carcinoma in situ of the breast: a register-based cohort study*, Breast Cancer Res Treat, 2011, 129(3):929-38

⁹⁴ Wärnberg F. i in., *Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery for ductal carcinoma in situ: 20 years follow-up in the randomized SweDCIS Trial*, 2014, J Clin Oncol. 32(32):3613-8

⁹⁵ Shah C. i in., *Management of ductal carcinoma in situ of the breast: a review*, JAMA Oncol, 2016, 2(8):1083-8

⁹⁶ Miller ME. i in., *Contralateral breast cancer risk in women with ductal carcinoma in situ: is it high enough to justify bilateral mastectomy?*, Ann Surg Oncol, 2017, 24(10):2889-2897

⁹⁷ Hodgson DC. i in., *Long-term solid cancer risk among 5-year survivors of Hodgkin's lymphoma*, J Clin Oncol, 2007, 25(12):1489-97

⁹⁸ Ibrahim EM. i in., *Risk of second breast cancer in female Hodgkin's lymphoma survivors: a meta-analysis*, 2012, BMC Cancer. 12:197

⁹⁹ Moskowitz CS. i in., *Breast cancer after chest radiation therapy for childhood cancer*, J Clin Oncol, 2014, 32(21):2217-23

¹⁰⁰ Hodgson DC. i in., *Long-term solid cancer risk among 5-year survivors of Hodgkin's lymphoma*, J Clin Oncol, 2007, 25(12):1489-97

¹⁰¹ Yaffe MJ. i in., *Risk of radiation-induced breast cancer from mammographic screening*, Radiology, 2011, 258(1):98-105

¹⁰² Schaapveld M. i in., *Second cancer risk up to 40 years after treatment for Hodgkin's lymphoma*, N Engl J Med, 2015, 373(26):2499-511

¹⁰³ National Cancer Institute, *Genetics of breast and gynecologic cancers (PDQ®) - health professional version*, 2018, <https://aww.su/SLDUj>

¹⁰⁴ Malone KE. i in., *Prevalence and predictors of BRCA1 and BRCA2 mutations in a population-based study of breast cancer in white and black American women ages 35 to 64 years*, Cancer Res, 2006, 66(16):8297-308

okreżnicy, tarczycy lub macicy) powiązanego z rzadkim zespołem genetycznym^{105,106,107}.

I.2.9. Rasa i pochodzenie etniczne

Białe i czarne kobiety mają ogółem największą częstotliwość występowania nowotworu piersi, najniższą natomiast amerykańskie Indianki¹⁰⁸. Ryzyko zachorowania różni się więc w zależności od rasy i grupy etnicznej a za jedną z przyczyn takiego stanu uznaje się różnice w częstotliwość występowania niektórych czynników ryzyka w poszczególnych grupach¹⁰⁹. Na przykład, białe kobiety w porównaniu z latynoskimi czy czarnymi częściej mają dzieci w późniejszym wieku i mają ich mniej^{110,111,112,113,114,115,116,117}, częściej stosują hormonalną terapię menopauzalną i rzadziej karmią piersią¹¹⁸.

Istnieją jednak różnice, gdy pod uwagę zostaje wzięty wiek kobiety¹¹⁹. Wśród kobiet poniżej 40 roku życia, czarne kobiety mają wyższe wskaźniki raka piersi w porównaniu do kobiet białych. Pomiędzy 65 a 84 rokiem życia kobiety rasy białej mają wyższy odsetek przypadków raka piersi niż kobiety rasy czarnej. Rozważano przyczyny tych różnic. Mogą one obejmować częstotliwość występowania niektórych czynników

¹⁰⁵ Domchek SM. i in., *Chapter 17: Genetic Testing and Management of Patients with Hereditary Breast Cancer*, 5th edition, Lippincott Williams & Wilkins, 2014

¹⁰⁶ Koivisto-Korander R. i in., *Second primary malignancies among women with uterine sarcoma*, *Gynecol Oncol*, 2012, 126(1):30-5

¹⁰⁷ Song F. i in., *Risk of a second primary cancer after non-melanoma skin cancer in white men and women: a prospective cohort study*, *PLoS Med*, 2013, 10(4):e1001433

¹⁰⁸ Howlader N. i in., Table 4.18. *Age-adjusted rates and trends by race/ethnicity*, National Cancer Institute. Bethesda, MD. Accessed on August 16, 2018, <https://aww.su/eQzgC>

¹⁰⁹ Willett WC. i in., Chapter 18: *Nongenetic Factors in the Causation of Breast Cancer*, In: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK, *Diseases of the Breast*, 5th edition, Lippincott Williams&Wilkins, 2014

¹¹⁰ Willett WC. i in., Chapter 18: *Nongenetic Factors in the Causation of Breast Cancer*, In: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK, *Diseases of the Breast*, 5th edition, Lippincott Williams&Wilkins, 2014

¹¹¹ Chlebowski RT. i in., *Ethnicity and breast cancer: factors influencing differences in incidence and outcome*, *J Natl Cancer Inst*, 2005, 16;97(6):439-48

¹¹² American Cancer Society, *Cancer Facts & Figures for Hispanics/Latinos: 2018-2020*, Atlanta, GA: 2018

¹¹³ American Cancer Society, *Cancer Facts & Figures for African Americans: 2016-2018*, Atlanta, GA: 2016

¹¹⁴ Warner ET. i in., *Estrogen receptor positive tumors: do reproductive factors explain differences in incidence between black and white women?*, 2013, *Cancer Causes Control*. 24(4):731-9

¹¹⁵ Haiman CA. i in., *Ethnic differences in ovulatory function in nulliparous women*, *Br J Cancer*, 2002, 86:367-71

¹¹⁶ Wu T. i in., *Ethnic differences in the presence of secondary sex characteristics and menarche among US girls: the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994*, *Pediatrics*, 2002, 110:752-7

¹¹⁷ Anderson SE. i in., *Relative weight and race influence average age at menarche: results from two nationally representative surveys of US girls studied 25 years apart*, *Pediatrics*, 2003, 111:844-50

¹¹⁸ American Cancer Society, *Cancer Facts & Figures for Hispanics/Latinos: 2018-2020*, Atlanta, GA: 2018

¹¹⁹ American Cancer Society, *Breast Cancer Facts and Figures 2017-2018*, Atlanta, GA: American Cancer Society, 2017

reprodukcyjnych i tych związanych ze stylem życia, a także różnice w biologii nowotworu.

I.2.10. Żydowskie dziedzictwo aszkenazyjskie

W Stanach Zjednoczonych ryzyko zachorowania na raka piersi jest nieco wyższe wśród żydowskich kobiet¹²⁰. Prawdopodobnie wynika to z dużej częstości występowania mutacji genów BRCA1 i BRCA2 u kobiet właśnie żydowskiego pochodzenia wschodnioeuropejskiego (Żydów aszkenazyjskich). Geny BRCA1 i BRCA2 są rzadkie w populacji ogólnej a najbardziej związane z ryzykiem raka piersi (w Stanach Zjednoczonych około 1 na 400 osób w populacji ogólnej ma mutację BRCA1/2, a wśród kobiet z aszkenazyjskich Żydów około 1 na 40¹²¹). U kobiet z mutacją genu BRCA1 lub BRCA2 występuje zwiększone ryzyko raka piersi^{122,123,124}.

I.2.11. Mutacja genu BRCA1 lub BRCA2

Jak wspomniano powyżej BRCA1 i BRCA2 (geny BRCA1 i 2) są najbardziej znanymi genami związanymi z ryzykiem raka piersi. Każdy posiada te geny, ale niektórzy dziedziczą mutacje w jednym lub obu z nich, co zwiększa ryzyko nowotworu. BRCA1/2 i inne odziedziczone mutacje genów mogą być przekazywane przez którekolwiek z rodziców i mogą wpływać na ryzyko zachorowania na raka zarówno u kobiet jak i u mężczyzn. Ryzyko związane z różnymi typami dziedzicznych mutacji genów może się diametralnie różnić. Niektóre nieznacznie zwiększają ryzyko raka piersi, podczas gdy inne (takie jak mutacje BRCA1/2) znacząco. Na przykład w wieku 70 lat kobiety z mutacją BRCA1 mają 55-65% szans na zachorowanie na raka piersi, z mutacją BRCA2 około 45% szans a kobiety w populacji ogólnej tylko około 8%. Oznacza to, że w grupie 100 kobiet bez mutacji BRCA1/2, około 8 zachoruje na raka piersi w wieku 70 lat, podczas gdy w grupie 100 kobiet z mutacją BRCA1/2, około 45-65 zachoruje na raka piersi w wieku 70 lat.

Te zagrożenia nie dotyczą wszystkich, ponieważ wiele kobiet z mutacją BRCA1/2 nigdy nie zachoruje na raka piersi^{125,126,127}. Kobiety z mutacją BRCA1 mają zwiększone

¹²⁰ Egan KM. i in., *Jewish religion and risk of breast cancer*, Lancet, 1996, 347: 1645-6

¹²¹ National Cancer Institute, *Genetics of breast and gynecologic cancers (PDQ®) - health professional version*, 2018, <https://aww.su/SLDUj>

¹²² Struwing JP. i in., *The risk of cancer associated with specific mutations of BRCA1 and BRCA2 among Ashkenazi Jews*, N Engl J Med, 1997, 336: 1401-8

¹²³ Chen S. i in., *Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance*, J Clin Oncol, 2007, 25(11):1329-33

¹²⁴ Antoniou AC. i in., *The BOADICEA model of genetic susceptibility to breast and ovarian cancers: updates and extensions*, Br J Cancer, 2008, 98(8):1457-66

¹²⁵ Struwing JP. i in., *The risk of cancer associated with specific mutations of BRCA1 and BRCA2 among Ashkenazi Jews*, N Engl J Med, 1997, 336: 1401-8

¹²⁶ Chen S. i in., *Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance*, J Clin Oncol, 2007, 25(11):1329-33

ryzyko potrójnego negatywnego raka piersi (tendencje do występowania nowotworów piersi, które są potrójnie ujemne), nosicielki BRCA2 natomiast do dodatniego pod względem receptora estrogenowego^{128,129}.

Mutacja BRCA1/2 może zwiększać również ryzyko drugiego, pierwotnego raka piersi^{130,131,132,133,134,135}. Guzy te występują zwykle w przeciwległych piersiach, a nie w tej samej piersi co pierwszy rak. W przypadku nosicieli BRCA1/2 prawdopodobieństwo wystąpienia nowotworu kontrlateralnego (przeciwnostronnego) po 10 latach od rozpoznania pierwszego nowotworu wynosi około 10-30% w porównaniu z około 5-10% u osób, które przeżyły raka piersi bez mutacji BRCA1/2. Ryzyko wystąpienia drugiego pierwotnego raka piersi z drugiej strony wynosi około 40-70% u nosicielek BRCA1/2.

I.2.12. Gęstość piersi

Gęstość piersi jest wskaźnikiem używanym w opisie zdjęć mammograficznych. Porównuje stosunek zajmowanego obszaru piersi przez gęstszą tkankę łączną oraz tłuszcz. Wysoka gęstość piersi oznacza więc większą ilość tkanki łącznej w porównaniu z tłuszczem i odwrotnie. Kobiety z wysoką gęstością piersi są 4-5 razy bardziej narażone na raka piersi niż kobiety o niskiej gęstości piersi^{136,137}.

¹²⁷ Antoniou AC. i in., *The BOADICEA model of genetic susceptibility to breast and ovarian cancers: updates and extensions*, Br J Cancer, 2008, 98(8):1457-66

¹²⁸ Atchley DP. i in., *Clinical and pathologic characteristics of patients with BRCA-positive and BRCA-negative breast cancer*. J Clin Oncol. 26(26):4282-8, 2008

¹²⁹ Comen E. i in., *Relative contributions of BRCA1 and BRCA2 mutations to "triple-negative" breast cancer in Ashkenazi women*, Breast Cancer Res Treat, 2011, 129(1):185-90

¹³⁰ Metcalfe K. i in., *Contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers*, J Clin Oncol, 2004, 22(12):2328-35

¹³¹ Graeser MK. i in., *Contralateral breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers*, J Clin Oncol, 2009, 27(35):5887-92

¹³² Malone KE. i in., *Population-based study of the risk of second primary contralateral breast cancer associated with carrying a mutation in BRCA1 or BRCA2*, J Clin Oncol, 2010, 28(14):2404-10

¹³³ Domchek SM. i in., *Chapter 17: Genetic Testing and Management of Patients with Hereditary Breast Cancer*, 5th edition, Lippincott Williams & Wilkins, 2014

¹³⁴ Metcalfe K. i in., *Contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers*, J Clin Oncol, 2004, 22(12):2328-35

¹³⁵ van den Broek AJ. i in., *Impact of age at primary breast cancer on contralateral breast cancer risk in BRCA1/2 mutation carriers*, J Clin Oncol, 2016, 34(5):409-18

¹³⁶ Boyd NF. i in., *Mammographic density and the risk and detection of breast cancer*, N Engl J Med, 2007, 356(3):227-36

¹³⁷ Yaghjian L. i in., *Mammographic breast density and subsequent risk of breast cancer in postmenopausal women according to tumor characteristics*, J Natl Cancer Inst, 2011, 103(15):1179-89

I.2.13. Gęstość kości

Kobiety z dużą gęstością kości są narażone na zwiększone ryzyko raka piersi^{138,139,140,141,142}. Metaanaliza, która łączyła wyniki 10 badań wykazała, że kobiety z wysoką gęstością kości miały około 60-80% wyższe ryzyko w porównaniu z kobietami o niskiej gęstości. Przeciwnie, wysoka gęstość kości jest wskaźnikiem poziomu estrogenów w organizmie (im więcej estrogeny wytwarza kobieta w swoim życiu, tym więcej ma masy kostnej), a te jak już wiadomo wiążą się ze zwiększonym ryzykiem powstania nowotworu. Chociaż kobiety z wyższą gęstością kości mogą mieć wyższe ryzyko raka piersi w porównaniu do innych kobiet, to są jednocześnie mniej narażone na pojawienie się osteoporozy¹⁴³.

I.2.14. Antykoncepcja

Stosowanie pigułek antykoncepcyjnych zwiększa ryzyko raka piersi^{144,145,146,147,148}. Badania pokazują, że u kobiet przyjmujących tabletki antykoncepcyjne ryzyko raka piersi jest o 20-30% wyższe niż u kobiet, które nigdy nie stosowały pigułek. Gdy kobieta przestaje je przyjmować, ryzyko zaczyna się zmniejszać, a z biegiem czasu powraca do poziomu, jaki istnieje u kobiet, które nigdy nie przyjmowały pigułek^{149,150}.

¹³⁸ Zhang Y. i in., *Bone mass and the risk of breast cancer among postmenopausal women*, N Engl J Med, 1997, 336:611-7

¹³⁹ Zmuda JM. i in., *Bone mass and breast cancer risk in older women: differences by stage at diagnosis*, J Natl Cancer Inst, 2001, 336: 611-7

¹⁴⁰ Chen Z. i in., *Hip bone density predicts breast cancer risk independently of Gail score: results from the Women's Health Initiative*, Cancer, 2008, 113(5):907-15

¹⁴¹ Grenier D. i in., *Bone mineral density and risk of postmenopausal breast cancer*, Breast Cancer Res Treat, 2011, 126(3):679-86

¹⁴² Qu X. i in., *Bone mineral density and risk of breast cancer in postmenopausal women*, Breast Cancer Res Treat, 2013, 138(1):261-71

¹⁴³ Kerlikowske K. i in., *Are breast density and bone mineral density independent risk factors for breast cancer?*, J Natl Cancer Inst, 2005, 97(5):368-74

¹⁴⁴ Willett WC. i in., *Chapter 18: Nongenetic Factors in the Causation of Breast Cancer*, In: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK, *Diseases of the Breast*, 5th edition, Lippincott Williams&Wilkins, 2014

¹⁴⁵ Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer, *Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53,297 women with breast cancer and 100,239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies*, Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer, Lancet, 1996, 347:1713-27

¹⁴⁶ Hankinson SE. i in., *A prospective study of oral contraceptive use and risk of breast cancer*, Cancer Causes Control, 1997, 8:65-72

¹⁴⁷ Gierisch JM. i in., *Oral contraceptive use and risk of breast, cervical, colorectal, and endometrial cancers: a systematic review*, Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2013, 22(11):1931-43

¹⁴⁸ Mørch LS. i in., *Contemporary hormonal contraception and the risk of breast cancer*, N Engl J Med, 2017, 377(23):2228-2239

¹⁴⁹ Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer, *Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53,297 women with breast cancer and 100,239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies*, Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer, Lancet, 1996, 347:1713-27

Podobnie jak tabletki antykoncepcyjne, niektóre inne środki antykoncepcyjne zawierają (lub uwalniają) hormony: niektóre sam progestagen a niektóre estrogeny i progestyny. Wyniki dotyczące wkładek wewnątrzmacicznych i raka piersi są niejednoznaczne. Niektóre pokazują, że te wkładki nie mają wpływu na ryzyko raka piersi^{151,152}, inne wykazują, że zwiększają ryzyko o około 20% (podobnie jak pigułki antykoncepcyjne)¹⁵³.

Jeszcze inne ustalenia sugerują, że wcześniejsze stosowanie wkładek hormonalnych uwalniających hormony może zwiększać ryzyko raka piersi po menopauzie¹⁵⁴.

Plaster antykoncepcyjny i pierścień dopochwowy wydają się nie zwiększać ryzyka raka piersi¹⁵⁵. Jednak dane na ten temat są obecnie ograniczone.

I.2.15. Hormonalna terapia zastępcza

W przeszłości wiele kobiet stosowało hormonalną terapię menopauzalną (MHT), aby złagodzić uderzenia gorąca i inne objawy menopauzy. MHT jest również znana jako terapia hormonalna po menopauzie i hormonalna terapia zastępcza. Chociaż MHT jest zatwierdzona do krótkotrwałego łagodzenia objawów menopauzy, zaleca się kobietom stosowanie najniższej dawki przez jak najkrótszy czas¹⁵⁶. Obecnie istnieją 2 główne typy MHT: estrogen z progestagenem oraz sam estrogen.

Sam estrogen zwiększa ryzyko raka macicy, dlatego jest stosowany wyłącznie przez kobiety po radykalnej histerektomii (usunięcie macicy). Kobiety, które nadal mają macicę, zwykle stosują estrogen i progestynę. Estrogen z progestagenem zwiększa ryzyko zarówno raka piersi jak i śmierci, której staje się przyczyną^{157,158,159,160,161,162}.

¹⁵⁰ Mørch LS. i in., *Contemporary hormonal contraception and the risk of breast cancer*, N Engl J Med, 2017, 377(23):2228-2239

¹⁵¹ Curtis KM. i in., *Neoplasia with use of intrauterine devices*, Contraception, 2007, 75(6 Suppl):S60-9

¹⁵² Dinger J. i in., *Levonorgestrel-releasing and copper intrauterine devices and the risk of breast cancer*, Contraception, 2011, 83(3):211-7

¹⁵³ Mørch LS. i in., *Contemporary hormonal contraception and the risk of breast cancer*, N Engl J Med, 2017, 377(23):2228-2239

¹⁵⁴ Pukkala E. i in., *Use of exogenous hormones and the risk of breast cancer: results from self-reported survey data with validity assessment*, Cancer Causes Control, 2016, 27(2):249-58

¹⁵⁵ Mørch LS. i in., *Contemporary hormonal contraception and the risk of breast cancer*, N Engl J Med, 2017, 377(23):2228-2239

¹⁵⁶ Colditz GA. i in., *The use of estrogens and progestins and the risk of breast cancer in postmenopausal women*, N Engl J Med, 1995, 332: 1589-93

¹⁵⁷ Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer, *Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer*, Lancet, 1997, 350: 1047-59

¹⁵⁸ Colditz GA. i in., *The use of estrogens and progestins and the risk of breast cancer in postmenopausal women*, N Engl J Med, 1995, 332: 1589-93

¹⁵⁹ Schairer C. i in., *Menopausal estrogen and estrogen-progestin replacement therapy and breast cancer risk*, JAMA, 2000, 283:485-91

Niektóre, duże badania wskazują, że kobiety stosujące estrogen z progestagenem przez 5 lub więcej lat (i nadal go przyjmując) podwajają swoje ryzyko wystąpienia raka piersi^{163,164}. Kiedy natomiast przestają przyjmować MHT ryzyko zaczyna spadać, a po około 5-10 latach powraca do poziomu, jaki istnieje u kobiet, które nigdy nie stosowały MHT^{165,166,167,168}.

Estrogen z progestagenem może mieć dodatkowo inne skutki uboczne. Wyniki dużego randomizowanego badania klinicznego *Women's Health Initiative*, wykazały, że przyjmowanie estrogenu i progestyny przez ponad 5 lat przyniosło więcej szkód niż korzyści. Wyniki pokazują również, że stosowanie estrogenu i progestyny zwiększa ryzyko innych schorzeń, takich jak pogorszenie funkcji poznawczych (u kobiet w wieku powyżej 65 lat) i nietrzymanie moczu¹⁶⁹.

Niektóre publikacje sugerują, że również sam estrogen zwiększa ryzyko raka piersi o około 30%, jednak *Women's Health Initiative* wykazała mniejsze ryzyko wystąpienia raka sutka z samym estrogenem w porównaniu do placebo po średnio 7 latach stosowania. W tym badaniu większość kobiet zaczęła używać estrogenu wiele lat po menopauzie, a nie w czasie menopauzy. Tak więc wpływ samych estrogenów MHT na ryzyko raka piersi może być różny w zależności od tego, kiedy po raz pierwszy zostanie użyty.

¹⁶⁰ Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators, *Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial*, JAMA, 2002, 288(3):321-33

¹⁶¹ Beral V., *Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study*, Lancet, 2003, 362:419-27

¹⁶² Bakken K. i in., *Menopausal hormone therapy and breast cancer risk: impact of different treatments. The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition*, Int J Cancer, 2011, 128(1):144-56

¹⁶³ Beral V., *Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study*, Lancet, 2003, 362:419-27

¹⁶⁴ Bakken K. i in., *Menopausal hormone therapy and breast cancer risk: impact of different treatments. The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition*, Int J Cancer, 2011, 128(1):144-56

¹⁶⁵ Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer, *Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer*, Lancet, 1997, 350: 1047-59

¹⁶⁶ Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators, *Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial*, JAMA, 2002, 288(3):321-33

¹⁶⁷ Beral V., *Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study*, Lancet, 2003, 362:419-27

¹⁶⁸ Chlebowski RT. i in., *Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative Randomized Trial*, JAMA, 2003, 289:3243-53

¹⁶⁹ Manson JE. i in., *Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative Randomized Trials*, JAMA, 2013, 310(13):1353-1368

Podobnie jak *Women's Health Initiative*, badanie zdrowia pielęgniarek nie wykazało zwiększonej podatności na raka piersi u kobiet, które stosowały sam estrogen przez mniej niż 10 lat, jednak po 20 latach ryzyko zaczęło rosnać¹⁷⁰ (szczególnie u szczupłych kobiet¹⁷¹). Badacze nadal obserwują kobiety w tych badaniach, aby lepiej zrozumieć, w jaki sposób sam estrogen może wpływać na ryzyko raka piersi.

I.2.16. Menopauza

Im później kobieta przechodzi menopauzę, tym dłużej jej tkanka piersiowa jest narażona na działanie estrogenów uwalnianych podczas miesiączki, co zwiększa ryzyko powstawania nowotworu piersi^{172,173,174}. Chodzi o całkowitą ekspozycję estrogenową w przeciągu całego życia¹⁷⁵. Na przykład kobiety, które przechodzą menopauzę po 55 roku życia, mają o 30% wyższe ryzyko zachorowania od pozostałych.

I.2.17. Masa ciała po menopauzie

Wskaźnik masy ciała (BMI) obejmuje miarę wzrostu i wagi i jest używany do wykazania, czy dana osoba posiada *zdrową wagę*, czy też odbiega ona od obowiązującej normy. Wiele badań łączy BMI z ryzykiem raka piersi. Jednak BMI wpływa na nie inaczej przed i po menopauzie.

U kobiet z nadwagą lub otyłych przed menopauzą ryzyko zachorowania na raka piersi jest o 20-40% niższe niż u osób szczupłych^{176,177,178,179,180}, mimo to należy unikać przyrostu masy ciała. Większość nowotworów piersi występuje po menopauzie. U kobiet z nadwagą lub otyłych po menopauzie ryzyko raka piersi jest o 30-60%

¹⁷⁰ Chen WY. i in., *Unopposed estrogen therapy and risk of invasive breast cancer*, Arch Intern Med, 2006, 166(9):1027-1032

¹⁷¹ Brinton LA. i in., *Menopausal hormone therapy and breast cancer risk in the NIH-AARP Diet and Health Study Cohort*, Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2008, 17(11):3150-60

¹⁷² Willett WC. i in., *Chapter 18: Nongenetic Factors in the Causation of Breast Cancer*, In: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK, *Diseases of the Breast*, 5th edition, Lippincott Williams & Wilkins, 2014

¹⁷³ Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer, *Menarche, menopause, and breast cancer risk: individual participant meta-analysis, including 118 964 women with breast cancer from 117 epidemiological studies*, Lancet Oncol, 2012, 13(11):1141-51

¹⁷⁴ Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer, *Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer*, Lancet, 1997, 350: 1047-59

¹⁷⁵ Key TJ. i in., *Circulating sex hormones and breast cancer risk factors in postmenopausal women: reanalysis of 13 studies*, Br J Cancer, 2011, 105(5):709-22

¹⁷⁶ Nelson HD. i in., *Risk factors for breast cancer for women aged 40 to 49 years: a systematic review and meta-analysis*, Ann Intern Med., 2012, 156(9):635-48

¹⁷⁷ Huang Z. i in., *Dual effects of weight and weight gain on breast cancer risk*, JAMA, 1997, 278:1407-11

¹⁷⁸ van den Brandt PA. i in., *Pooled analysis of prospective cohort studies on height, weight, and breast cancer risk*, Am J Epidemiol, 2000, 152:514-27

¹⁷⁹ Reeves GK. i in., *Cancer incidence and mortality in relation to body mass index in the Million Women Study: cohort study*, BMJ, 2007, 335(7630):1134

¹⁸⁰ Schoemaker MJ. i in., *Association of body mass index and age with subsequent breast cancer risk in premenopausal women*, JAMA Oncol, 2018, 4(11):e181771

większe niż u osób szczupłych. Metaanaliza łącząca wyniki 4 badań wykazała, że otyłe kobiety w okresie postmeno-pauzalnym miały o 70% większe ryzyko zachorowania na raka piersi z receptorami estrogenu, w porównaniu do osób szczupłych. Jednak te cięższe kobiety nie miały zwiększonego ryzyka raka piersi z ujemnym receptorem estrogenu¹⁸¹.

Przed menopauzą większość estrogenów w organizmie produkowanych jest w jajnikach a po menopauzie pochodzą one głównie z tkanki tłuszczowej. Tkanka tłuszczowa zawiera enzym zwany aromatazą, który przekształca hormony zwane androgenami (wytwarzanymi głównie w nadnerczach) do estrogenów. Tak więc, cięższe kobiety mają wyższy poziom estrogenu we krwi niż kobiety szczuplejsze¹⁸².

Dodatkowo kobiety z wyższą masą ciała mają zwykle wyższy poziom insuliny w organizmie¹⁸³ a to także zwiększa ryzyko, w tym u kobiet z cukrzycą typu 2^{184,185,186}. U kobiet przed menopauzą możliwe powiązanie między stężeniem insuliny a ryzykiem raka piersi jest mniej jasne^{187,188}.

Zwiększenie masy ciała w okresie dorosłości zwiększa ryzyko raka piersi przed i po menopauzie^{189,190,191,192}. Utrata masy ciała po menopauzie może pomóc zmniejszyć ryzyko raka piersi^{193,194}. W jednym z dużych badań stwierdzono, że kobiety, które

¹⁸¹ Suzuki R. i in., *Body weight and incidence of breast cancer defined by estrogen and progesterone receptor status--a meta-analysis*, Int J Cancer, 2009, 124(3):698-712

¹⁸² Key TJ. i in., *Circulating sex hormones and breast cancer risk factors in postmenopausal women: reanalysis of 13 studies*, Br J Cancer, 2011, 105(5):709-22

¹⁸³ Hvidtfeldt UA. i in., *Quantifying mediating effects of endogenous estrogen and insulin in the relation between obesity, alcohol consumption, and breast cancer*, Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2012, 21(7):1203-12

¹⁸⁴ Michels KB. i in., *Type 2 diabetes and subsequent incidence of breast cancer in the Nurses' Health Study*, Diabetes Care, 2003, 26(6):1752-8

¹⁸⁵ Boyle P. i in., *Diabetes and breast cancer risk: a meta-analysis*, Br J Cancer, 2012, 107(9):1608-17

¹⁸⁶ De Bruijn KM. i in., *Systematic review and meta-analysis of the association between diabetes mellitus and incidence and mortality in breast and colorectal cancer*, Br J Surg, 2013, 100(11):1421-9

¹⁸⁷ Del Giudice ME i in., *Insulin and related factors in premenopausal breast cancer risk*, Breast Cancer Res Treat, 1998, 47:111-20

¹⁸⁸ Eliassen AH. i in., *Circulating insulin and c-peptide levels and risk of breast cancer among predominately premenopausal women* Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2007, 16(1):161-4, 2007

¹⁸⁹ Eliassen AH. i in., *Adult weight change and risk of postmenopausal breast cancer*, JAMA, 2006, 296(2):193-201

¹⁹⁰ Vrieling A. i in., *Adult weight gain in relation to breast cancer risk by estrogen and progesterone receptor status: a meta-analysis*, Breast Cancer Res Treat, 2010, 123(3):641-9

¹⁹¹ Emaus MJ. i in., *Weight change in middle adulthood and breast cancer risk in the EPIC-PANACEA study*, Int J Cancer, 2014, 135(12):2887-99

¹⁹² Rosner B. i in., *Short-term weight gain and breast cancer risk by hormone receptor classification among pre- and postmenopausal women*, Breast Cancer Res Treat, 2015, 150(3):643-53

¹⁹³ Eliassen AH. i in., *Adult weight change and risk of postmenopausal breast cancer*, JAMA, 2006, 296(2):193-201

¹⁹⁴ Hardefeldt PJ. i in., *Physical activity and weight loss reduce the risk of breast cancer: a meta-analysis of 139 prospective and retrospective studies*, Clin Breast Cancer, 2018, 18(4):e601-e612

straciły 2-5 kg po menopauzie, miały o ponad 20% niższe ryzyko zachorowania na raka piersi w porównaniu do kobiet, których waga się nie zmieniła¹⁹⁵, chociaż nie wszystkie badania wykazały tę korzyść¹⁹⁶.

Niektóre odkrycia pokazują, że kobiety, które przybierają dodatkowy ciężar wokół swoich środkowych sekcji ciała (otyłość brzuszna, jabłkowata), w przeciwieństwie do tych, które przybierają w udach i biodrach (otyłość gruszkowata), mają małe do umiarkowanego zwiększone ryzyko raka piersi^{197,198,199,200}.

BMI szacuje wagę ciała, ale ma pewne ograniczenia. Na przykład nie obejmuje pomiarów tkanki tłuszczowej i mięśniowej w ciele. Tak więc, osoba z dużą ilością mięśni i małą ilością tłuszczu może mieć takie samo BMI jak osoba z dużą ilością tłuszczu i małą ilością mięśni. Skład ciała, w tym ilość tłuszczu w stosunku do ilości mięśni w ciele człowieka można zmierzyć za pomocą tomografii komputerowej. Skład ciała może stanowić ważną miarę w badaniach dotyczących masy ciała i raka piersi²⁰¹.

I.2.18. Alkohol

Wiele publikacji naukowych wskazuje na to, że picie alkoholu zwiększa ryzyko raka piersi. Łączna analiza danych z 53 badań wskazuje na wzrost o około 7%, a kobiety, które spożywają 2-3 napoje alkoholowe dziennie, mają o 20% wyższe ryzyko zachorowania na raka piersi niż kobiety, które alkoholu nie piją wcale²⁰². Alkohol zmienia sposób, w jaki ciało metabolizuje estrogen (przetwarza go biochemicznie), a picie może spowodować wzrost jego poziomu we krwi. Stwierdzono bowiem, że poziom estrogenu jest wyższy u kobiet pijących alkohol niż u osób, które nie piją, co z kolei zwiększa ryzyko raka piersi²⁰³.

¹⁹⁵ Eliassen AH. i in., *Adult weight change and risk of postmenopausal breast cancer*, JAMA, 2006, 296(2):193-201

¹⁹⁶ Teras LR. i in., *Weight loss and postmenopausal breast cancer in a prospective cohort of overweight and obese US women*, Cancer Causes Control, 2011, 22(4):573-9

¹⁹⁷ Harris HR. i in., *Body fat distribution and risk of premenopausal breast cancer in the Nurses' Health Study II*, J Natl Cancer Inst, 2011, 103(3):273-8

¹⁹⁸ Kabat GC. i in., *Risk of breast, endometrial, colorectal, and renal cancers in postmenopausal women in association with a body shape index and other anthropometric measures*, Cancer Causes Control, 2015 26(2):219-29

¹⁹⁹ Harding JL. i in., *Comparison of anthropometric measures as predictors of cancer incidence: A pooled collaborative analysis of 11 Australian cohorts*, Int J Cancer, 2015, 137(7):1699-708

²⁰⁰ White AJ. i in., *Overall and central adiposity and breast cancer risk in the Sister Study*, Cancer, 2015, 15;121(20):3700-8

²⁰¹ Caan BJ. i in., *Association of muscle and adiposity measured by computed tomography with survival in patients with nonmetastatic breast cancer*, JAMA Oncol, 2018, 4(6):798-804

²⁰² Hamajima N. i in., *Alcohol, tobacco and breast cancer - collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58,515 women with breast cancer and 95,067 women without the disease*, Br J Cancer, 2002, 87(11):1234-45

²⁰³ Key TJ. i in., *Circulating sex hormones and breast cancer risk factors in postmenopausal women: reanalysis of 13 studies*, Br J Cancer, 2011, 105(5):709-22

Wprawdzie - o czym warto wiedzieć - picie niskiej i umiarkowanej ilości alkoholu może zmniejszyć ryzyko chorób serca, wysokiego ciśnienia krwi i śmierci^{204,205,206}, jednak spożywanie więcej niż 1 drinka dziennie (kobiety) i więcej niż 2 drinki dziennie (mężczyźni) nie przynosi żadnych korzyści zdrowotnych, a tylko poważne zagrożenie dla zdrowia²⁰⁷.

I.2.19. Ekspozycja na światło nocą i praca zmianowa

Niektóre badania pokazują, że kobiety, które pracują na nocnych zmianach przez wiele lat, są narażone na większe ryzyko raka piersi^{208,209,210}. Jedną z możliwych przyczyn jest ich narażenie na światło w nocy, które zakłóca produkcję melatoniny, hormonu pomagającego kontrolować cykl snu i jednocześnie silnego antyoksydantu. Obniżenie poziomu melatoniny może również zwiększyć produkcję estrogenów, który zwiększa ryzyko raka piersi²¹¹. Niektóre wyniki sugerują, że kobiety z niższymi poziomami melatoniny mogą mieć wyższe ryzyko raka piersi niż kobiety z jej wyższymi poziomami²¹².

I.2.20. Ekspozycja na promieniowanie z obrazowań medycznych

Narażenie na duże ilości promieniowania we wczesnym okresie życia, takie jak radioterapia okolicy klatki piersiowej w przypadku raka u dzieci, zwiększa ryzyko raka piersi^{213,214,215,216}. Kobiety leczone radioterapią w okolicy klatki piersiowej z powodu

²⁰⁴ Fuchs CS. i in., *Alcohol consumption and mortality among women*, N Engl J Med, 1995, 332(19):1245-50

²⁰⁵ Forman JP. i in., *Diet and lifestyle risk factors associated with incident hypertension in women*, JAMA, 2009, 302(4):401-11

²⁰⁶ Dam MK. i in., *Five year change in alcohol intake and risk of breast cancer and coronary heart disease among postmenopausal women: prospective cohort study*, BMJ, 2016, 353:i2314

²⁰⁷ Kushi LH. i in., *American Cancer Society Guidelines on nutrition and physical activity for cancer prevention: reducing the risk of cancer with healthy food choices and physical activity*, CA Cancer J Clin, 2012, 62(1):30-67

²⁰⁸ Jia Y. i in., *Does night work increase the risk of breast cancer? A systematic review and meta-analysis of epidemiological studies*, Cancer Epidemiol, 2013, 37(3):197-206

²⁰⁹ Wegrzyn LR. i in., *Rotating Night-Shift Work and the Risk of Breast Cancer in the Nurses' Health Studies*, Am J Epidemiol, 2017, 186(5):532-540

²¹⁰ Yuan X. i in., *Night shift work increases the risks of multiple primary cancers in women: a systematic review and meta-analysis of 61 articles*, Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2018, 27(1):25-40

²¹¹ Key TJ. i in., *Circulating sex hormones and breast cancer risk factors in postmenopausal women: reanalysis of 13 studies*, Br J Cancer, 2011, 105(5):709-22

²¹² Devore EE. i in., *Urinary melatonin in relation to postmenopausal breast cancer risk according to melatonin 1 receptor status*, Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2017, 26(3):413-419

²¹³ Ibrahim EM. i in., *Risk of second breast cancer in female Hodgkin's lymphoma survivors: a meta-analysis*, BMC Cancer, 2012, 12:197

²¹⁴ Moskowitz CS. i in., *Breast cancer after chest radiation therapy for childhood cancer*, J Clin Oncol, 2014, 32(21):2217-23

²¹⁵ Guibout C. i in., *Malignant breast tumors after radiotherapy for a first cancer during childhood*, J Clin Oncol, 2005, 23(1):197-204

choroby Hodgkina (chłoniak Hodgkina) w młodym wieku mają 3-7 razy większe ryzyko raka piersi niż kobiety z ziarnicą złośliwą, które nie były leczone radioterapią²¹⁷.

I.2.21. Hiperplazja

Łagodne choroby sutka są zaburzeniami nienowotworowymi. Niektóre z tych stanów zwiększają możliwość zachorowania na raka piersi, a inne nie. Aby ocenić ryzyko, łagodne stany piersi klasyfikuje się jako: nieproliferacyjne (bez szybkiego rozrostu komórek) i proliferacyjne (z komórkami szybko rozrastającymi się). Te pierwsze, łagodne stany piersi (takie jak np. cysty) nie zwiększają ryzyka raka piersi, natomiast stany proliferacyjne nie są wprawdzie nowotworowe, ale już to ryzyko podnoszą.

Najczęstszym rodzajem proliferatywnego stanu piersi jest hiperplazja zwykła (występująca częściej) i nietypowa hiperplazja (występująca rzadziej). W zwykłej hiperplazji komórki proliferujące (dzielące się) wyglądają pod mikroskopem normalnie. Kobiety ze zwykłą hiperplazją mają około 2 razy większe ryzyko zachorowania na raka^{218,219}. W nietypowym rozroście proliferujące komórki charakteryzuje atypowy rozrost i u kobiet nim dotkniętych, ryzyko wzrasta już do około 3-5 razy^{220,221,222}. Jedno z badań wykazało, że kobiety, u których zdiagnozowano atypowy rozrost, miały około 29% szans na zachorowanie na raka piersi w ciągu 25 lat²²³.

I.2.22. Rak zrazikowy *in situ* (LCIS)

Płatki piersi są małymi okrągłymi woreczkami, które produkują mleko do karmienia piersią. Kiedy wewnątrz zrazików rosną atypowe komórki, ale nie rozprzestrzeniają się w pobliskiej tkance lub poza nią, stan ten nazywany jest rakiem zrazikowym *in situ* (LCIS). Termin *in situ* oznacza *na miejscu*. Pomimo, że nazwa LCIS obejmuje słowo *rak*, nie jest to inwazyjna forma nowotworu. Większość

²¹⁶ Inskip PD. i in., *Radiation-related new primary solid cancers in the Childhood Cancer Survivor Study: comparative radiation dose response and modification of treatment effects*, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2016, 94(4):800-7, 2016

²¹⁷ Ibrahim EM. i in., *Risk of second breast cancer in female Hodgkin's lymphoma survivors: a meta-analysis*, BMC Cancer, 2012, 12:197

²¹⁸ Dyrstad SW. i in., *Breast cancer risk associated with benign breast disease: systematic review and meta-analysis*, Breast Cancer Res Treat, 2015, 149(3):569-75

²¹⁹ Menes TS. i in., *Subsequent breast cancer risk following diagnosis of atypical ductal hyperplasia on needle biopsy*, JAMA Oncol, 2017, 3(1):36-41

²²⁰ Hartmann LC. i in., *Benign breast disease and the risk of breast cancer*, N Engl J Med, 2005, 353(3):229-37

²²¹ Dyrstad SW. i in., *Breast cancer risk associated with benign breast disease: systematic review and meta-analysis*, Breast Cancer Res Treat, 2015, 149(3):569-75

²²² Menes TS. i in., *Subsequent breast cancer risk following diagnosis of atypical ductal hyperplasia on needle biopsy*, JAMA Oncol, 2017, 3(1):36-41

²²³ Hartmann LC. i in., *Understanding the premalignant potential of atypical hyperplasia through its natural history: a longitudinal cohort study*, Cancer Prev Res (Phila), 2014, 7(2):211-7

przypadków LCIS występuje przed menopauzą. Średni wiek rozpoznania wynosi 44-46 lat²²⁴. LCIS zwiększa ryzyko inwazyjnego raka piersi: w porównaniu z kobietami bez LCIS, osoby z LCIS są 7-11 razy bardziej narażone na jego rozwój w obu piersiach²²⁵. Kobiety, u których zdiagnozowano LCIS, oszacowano: 11% szans na rozwój raka piersi do 10 lat i 20% szans na rozwój raka piersi w ciągu lat 20²²⁶. W przeszłości LCIS nie był uważany za prekursora raka piersi, jednak niektóre badania pokazują, że jest jednak inaczej^{227,228,229,230}.

I.2.23. Poziom androgeny we krwi

Androgeny (takie jak testosteron) są naturalnymi hormonami spełniającymi ważną rolę w rozwoju seksualnym zarówno mężczyzn jak i kobiet. U kobiet niewielkie ilości androgenów są wytwarzane przez jajniki i nadnercza. Wyższe poziomy androgenów we krwi mogą być związane ze zwiększonym ryzykiem raka piersi u kobiet^{231,232,233,234}. Większość badań nad androgenami i ryzykiem raka piersi dotyczyło testosteronu androgenowego. Łączna analiza danych z 5 badań wykazała, że wyższe poziomy testosteronu we krwi mogą też nieznacznie zwiększać ryzyko raka piersi przed menopauzą.

²²⁴ Sabel MS. i in., *Atypia and lobular carcinoma in situ: high-risk lesions of the breast*. In: Chagpar AB, Chen W, eds. UpToDate. Waltham, MA, UpToDate, 2018

²²⁵ King TA. i in., *Chapter 22: Lobular Carcinoma In Situ: Biology and Management*, in Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK. *Diseases of the Breast*, 5th edition, Lippincott Williams & Wilkins, 2014

²²⁶ Wong SM. i in., *Population-based analysis of breast cancer incidence and survival outcomes in women diagnosed with lobular carcinoma in situ*, *Ann Surg Oncol*, 2017, 24(9):2509-2517

²²⁷ King TA. i in., *Chapter 22: Lobular Carcinoma In Situ: Biology and Management*, in Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK. *Diseases of the Breast*, 5th edition, Lippincott Williams&Wilkins, 2014

²²⁸ Bagaria SP. i in., *The florid subtype of lobular carcinoma in situ: marker or precursor for invasive lobular carcinoma?*, *Ann Surg Oncol*, 2011, 18(7):1845-51

²²⁹ Shah-Khan MG. i in., *Long-term follow-up of lobular neoplasia (atypical lobular hyperplasia/lobular carcinoma in situ) diagnosed on core needle biopsy*, *Ann Surg Oncol*, 2012, 19(10):3131-8

²³⁰ Jean-Louis CJ. i in., *The pathologic finding of combined lobular carcinoma in situ and invasive lobular cancer may indicate more than just a high-risk marker role of lobular carcinoma in situ*, *Am Surg*, 2017, 83(5):482-485

²³¹ Zeleniuch-Jacquotte A. i in., *Postmenopausal levels of oestrogen, androgen, and SHBG and breast cancer: long-term results of a prospective study*, *Br J Cancer*, 2004, 90(1):153-9

²³² Kaaks R. i in., *Postmenopausal serum androgens, oestrogens and breast cancer risk: the European prospective investigation into cancer and nutrition*, *Endocr Relat Cancer*, 2005, 12(4):1071-82

²³³ Zhang X. i in., *Postmenopausal plasma sex hormone levels and breast cancer risk over 20 years of follow-up*, *Breast Cancer Res Treat*, 2013, 137(3):883-92

²³⁴ 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*, 2013, 14(10):1009-19

I.2.24. Poziom hormonów IGF-1

Insulinopodobny czynnik wzrostu 1 (IGF-1) jest naturalnym hormonem, który odgrywa rolę we wzroście i rozwoju. Badania wykazały, że wyższy poziom IGF-1 we krwi może zwiększać ryzyko raka piersi^{235,236,237,238}.

I.2.25. Poziom hormonów prolaktynowych

Prolaktyna jest hormonem produkowanym głównie w przysadce mózgowej (małym gruczole w pobliżu mózgu). Odgrywa ona rolę w rozwoju piersi i produkcji mleka podczas karmienia piersią. U kobiet z podwyższonym poziomem prolaktyny we krwi może występować większe ryzyko raka piersi niż u kobiet z niższym poziomem^{239,240}. Pomiar poziomu prolaktyny we krwi może pewnego dnia pomóc w oszacowaniu ryzyka raka piersi^{241,242}.

I.2.26. Poziom estrogenu we krwi po menopauzie

Estrogeny to naturalne hormony regulujące rozwój seksualny i inne funkcje organizmu. Jak już wspomniano²⁴³, przed menopauzą większość estrogenów produkują jajniki, natomiast po menopauzie pochodzą one już tylko z tkanki tłuszczowej, tak więc wyższa waga oznacza więcej tkanki tłuszczowej i wyższy poziom estrogenu. Większe ilości estrogenu we krwi wiążą się ze zwiększonym ryzykiem raka piersi u kobiet po menopauzie^{244,245,246,247}.

²³⁵ Renehan AG. i in., *Insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF binding protein-3, and cancer risk: systematic review and meta-regression analysis*, Lancet, 2004, 363(9418):1346-7

²³⁶ Schernhammer ES. i in., *Circulating levels of insulin-like growth factors, their binding proteins, and breast cancer risk*, Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2005, 14(3):699-704

²³⁷ Key TJ. i in., *Insulin-like growth factor 1 (IGF1), IGF binding protein 3 (IGFBP3), and breast cancer risk: pooled individual data analysis of 17 prospective studies*, Lancet Oncol, 2010, 11(6):530-42

²³⁸ Kaaks R. i in., *Insulin-like growth factor I and risk of breast cancer by age and hormone receptor status-A prospective study within the EPIC cohort*, Int J Cancer, 2014, 134(11):2683-90

²³⁹ Tworoger SS. i in., *A prospective study of plasma prolactin concentrations and risk of premenopausal and postmenopausal breast cancer*, J Clin Oncol, 2007, 25(12):1482-8

²⁴⁰ Tikk K. i in., *Circulating prolactin and breast cancer risk among pre- and postmenopausal women in the EPIC cohort*, Ann Oncol, 2014, 25(7):1422-8

²⁴¹ Tworoger SS. i in., *Inclusion of endogenous hormone levels in risk prediction models of postmenopausal breast cancer*, J Clin Oncol, 2014, 32(28):3111-7

²⁴² Zhang X. i in., *Addition of a polygenic risk score, mammographic density, and endogenous hormones to existing breast cancer risk prediction models: A nested case-control study*, PLoS Med, 2018, 15(9):e1002644

²⁴³ patrz: **I.2.17. Masa ciała po menopauzie**

²⁴⁴ Key TJ. i in., *Circulating sex hormones and breast cancer risk factors in postmenopausal women: reanalysis of 13 studies*, Br J Cancer, 2011, 105(5):709-22

²⁴⁵ Zeleniuch-Jacquotte A. i in., *Postmenopausal levels of oestrogen, androgen, and SHBG and breast cancer: long-term results of a prospective study*, Br J Cancer, 2004, 90(1):153-9

²⁴⁶ Kaaks R. i in., *Postmenopausal serum androgens, oestrogens and breast cancer risk: the European prospective investigation into cancer and nutrition*, Endocr Relat Cancer, 2005, 12(4):1071-82

²⁴⁷ Zhang X. i in., *Postmenopausal plasma sex hormone levels and breast cancer risk over 20 years of follow-up*, Breast Cancer Res Treat, 2013, 137(3):883-92

Badania u kobiet przed menopauzą stanowią wyzwanie, ponieważ poziomy estrogenów różnią się w cyklu menstruacyjnym (na przykład we wczesnej fazie cyklu menstruacyjnego (pęcherzykowego) poziomy estrogenu są znacznie niższe niż w fazie późnej (lutealnej)).

Łączna analiza danych z 7 badań wykazała, że wyższe poziomy estrogenu we krwi mogą nieznacznie zwiększać ryzyko raka piersi przed menopauzą²⁴⁸.

I.3. Klasyfikacja nowotworów piersi^{249,250}

Rak piersi jest niejednorodną chorobą i może rozpoczynać się w różnych obszarach piersi - przewodach mlecznych, zrazikach (komórkach odpowiedzialnych za produkcję mleka) lub, w niektórych przypadkach, w tkankach pomiędzy nimi. Nowotwory piersi klasyfikuje się ze względu na miejsce ich występowania, sposób przenoszenia się, wrażliwość na hormony oraz ze względu na ekspresję genów. Zmiany nowotworowe mogą być nieinwazyjne, inwazyjne (gdy dochodzi do przemieszczenia tkanek) i przerzutowe a także wewnętrzne i molekularne.

I.3.1. Nieinwazyjny rak przewodowy sutka

(Ductal Carcinoma In Situ - DCIS)

Rak przewodowy sutka jest nowotworem nieinwazyjnym. *Ductal* oznacza, że zaczyna się wewnątrz przewodów mlecznych, *carcinoma* odnosi się do dowolnego nowotworu, który zaczyna się w skórze lub innych tkankach (w tym w tkance piersi), które pokrywają lub wyściełają narządy wewnętrzne, a *in situ* oznacza w swoim oryginalnym miejscu. DCIS nazywany jest nieinwazyjnym, ponieważ nie rozprzestrzenia się poza przewód mleczny do żadnej zdrowej, otaczającej tkanki piersi. DCIS nie zagraża życiu, ale posiadanie go może zwiększyć ryzyko rozwoju inwazyjnego raka piersi w przyszłości, a także ryzyko raka powracającego. Większość nawrotów występuje w ciągu 5 do 10 lat od początkowej diagnozy a szanse nawrotu wynoszą poniżej 30%. Kobiety, które poddają się lumpektomii (zabiegowi oszczędzającemu piersi) w przypadku DCIS bez radioterapii, mają około 25%-30% szans na nawrót w pewnym momencie w przyszłości.

²⁴⁸ 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*, 2013, 14(10):1009-19

²⁴⁹ Ganesh N. i in., *Various types and management of breast cancer: an overview*, *J Adv Pharm Technol Res*, 2010, 1(2): 109-126

²⁵⁰ <https://aww.su/wOdsp>

I.3.2. Inwazyjny (naciekający) rak przewodowy sutka

(Invasive Ductual Carcinoma - IDC)

Naciekający rak przewodowy jest postacią inwazyjną i najczęściej występującym typem raka piersi. Około 80% wszystkich nowotworów piersi to właśnie inwazyjne raki przewodowe. *Invasive* oznacza, że rak rozprzestrzenia się na otaczające tkanki piersi a *ductal*, że podobnie jak DCIS rozpoczął się w przewodach mlecznych. *Carcinoma*, analogicznie jak powyżej, odnosi się do dowolnego nowotworu, który zaczyna się w skórze lub innych tkankach pokrywających narządy wewnętrzne. Oznacza to w praktyce, że nowotwór przebił ścianę przewodu mlecznego i zaczął atakować tkankę piersi. Z czasem inwazyjny rak przewodowy może rozprzestrzeniać się na węzły chłonne i ewentualnie na inne obszary ciała. Chociaż inwazyjny rak przewodowy może wystąpić u kobiet w każdym wieku, jest bardziej powszechny w miarę ich starzenia się. Według *American Cancer Society*, około dwie trzecie kobiet ma 55 lub więcej lat, gdy diagnozuje się u nich inwazyjnego raka piersi. Wyróżniamy kilka rodzajów nowotworu typu IDC:

I.3.2.1. Cewkowy rak piersi (*Tubular Carcinoma of the Breast* – typu IDC)

Rak cewkowy piersi jest zwykle małym (około 1 cm lub mniej), podtypem inwazyjnego raka przewodowego, który składa się z rurkowatych struktur komórek wyglądających nieco podobnie do zdrowych mających tendencję do powolnego wzrostu. Dokładne liczby nie są znane, ale badania sugerują, że raki cewkowe mogą stanowić od prawie 8% do 27% wszystkich nowotworów piersi. Badania sugerują również, że średni wiek rozpoznania raka kanalikowego to wczesne lata 50-te, chociaż u kobiet można go zdiagnozować w każdym wieku. Mimo że rak kanalikowy jest inwazyjnym rakiem piersi, wydaje się być mniej agresywnym typem, który dobrze reaguje na leczenie. Prawdopodobnie nie rozprzestrzenia się poza piersią i uważa się, że ma bardzo dobre rokowania.

I.3.2.2. Rdzeniasty rak piersi

***(Medullary Carcinoma of the Breast* – typu IDC)**

Rak rdzeniasty piersi jest rzadkim podtypem inwazyjnego raka przewodowego, stanowiąc około 3-5% wszystkich przypadków raka piersi. Nazywa się go rakiem rdzeniastym, ponieważ guz jest miękką, mięsistą masą przypominającą część mózgu zwaną rdzeniem. Rak rdzeniasty może wystąpić w każdym wieku, ale zwykle dotyczy kobiet pomiędzy 40 a 50 rokiem życia. Komórki raka rdzeniastego wyglądają zazwyczaj jak agresywne, wysoce nieprawidłowe

komórki nowotworowe, ale nie zachowują się tak jak one. Rak rdzeniasty nie rośnie szybko i zazwyczaj nie rozprzestrzenia się poza pierś do węzłów chłonnych. Z tego powodu zazwyczaj łatwiej jest go leczyć niż inne rodzaje raka piersi.

I.3.2.3. Śluzowy rak piersi (*Mucinous Carcinoma of the Breast* – typu IDC)

Śluzowy rak piersi - czasami nazywany rakiem koloidalnym - jest rzadką postacią inwazyjnego raka przewodowego. W tym typie nowotworu guz składa się z nieprawidłowych komórek, które *plywają w kałużach* mucyny, kluczowego składnika śluzowatej, śliskiej substancji zwanej śluzem. Zazwyczaj śluz wydzielany jest przez większość wewnętrznej powierzchni ciała (przewód pokarmowy, płuca, wątroba) a także przez wiele rodzajów komórek nowotworowych (w tym większość komórek raka piersi). W raku śluzowym mucyna staje się częścią guza i otacza komórki raka piersi. Badania sugerują, że tylko około 2-3% inwazyjnych nowotworów piersi jest *czystym* (jedynym występującym w guzie) rakiem śluzowym. Około 5% inwazyjnych nowotworów piersi wydaje się mieć w sobie składnik śluzowy, podobnie jak inne typy komórek nowotworowych. Chociaż rak śluzówki można zdiagnozować w każdym wieku, ma on tendencję do ujawniania się u kobiet po menopauzie. Mimo że rak śluzówki jest inwazyjnym rakiem piersi, jest to typ mniej agresywny, który dobrze reaguje na leczenie. Śluzowy rak jest mniej podatny na rozprzestrzenianie się do węzłów chłonnych niż inne typy raka piersi.

I.3.2.4. Brodawkowaty rak piersi

(*Papillary Carcinoma of the Breast* – typu IDC)

Inwazyjne raki brodawkowate piersi są rzadkie i stanowią mniej niż 1-2% inwazyjnych nowotworów piersi. W większości przypadków nowotwory tego typu są diagnozowane u starszych kobiet, które przeszły już menopauzę. Inwazyjny rak brodawkowaty zwykle ma dobrze zdefiniowaną granicę a jego komórki tworzą brodawki skierowane do środka przewodu. Osiągając 2 stopień (w skali od 1 do 3) komórki tego nowotworu wyglądają i zachowują się nieco jak zdrowe komórki piersi, a wchodząc w 3 stopień opisuje się je jako bardzo nieprawidłowe i szybko rosnące. W większości przypadków inwazyjnego raka brodawkowatego obecny jest również nieinwazyjny rak przewodowy sutka (DCIS).

I.3.2.5. Sitowaty rak piersi (*Cribriiform Carcinoma of the Breast* – typu IDC)

W inwazyjnym raku sitowatym komórki nowotworowe atakują zrąb (tkanki łączne piersi) w formacjach pomiędzy przewodami i zrazikami. W obrębie guza między komórkami nowotworowymi znajdują się charakterystyczne dziury, które przypominają ser szwajcarski. W około 5-6% inwazyjnych nowotworów piersi, niektóre części guza można uznać za sitowate.

I.3.3. Inwazyjny (naciekający) rak zrazikowy sutka

(Invasive Lobular Carcinoma - ILC)

Inwazyjny rak zrazikowy, czasami nazywany naciekającym rakiem zrazikowym, jest drugim najczęstszym typem raka piersi po inwazyjnym raku przewodowym. Około 10% wszystkich inwazyjnych nowotworów piersi to inwazyjne raki zrazikowe. *Invasive* oznacza, że rak rozprzestrzenia się na otaczające tkanki piersi, *lobular*, że rak zaczął się w zrazikach wytwarzających mleko, które opróżniają się do przewodów przenoszących mleko do sutka. Oznacza to, że jest to nowotwór, który przebił ścianę zrazika i zaczął atakować tkanki piersi. Z czasem inwazyjny rak zrazikowy może rozprzestrzeniać się na węzły chłonne i ewentualnie na inne obszary ciała. Chociaż inwazyjny rak zrazikowy może wystąpić u kobiet w każdym wieku, jest bardziej powszechny w miarę starzenia się kobiet. ILC ma tendencję do występowania w późniejszym okresie życia niż inwazyjny rak przewodowy (wczesne lata 60).

I.3.4. Zapalny rak piersi (*Inflammatory breast cancer - IBC*)

Zapalny rak piersi jest rzadką i agresywną postacią nowotworu. Zwykle zaczyna się od zaczerwienienia, bolesności i obrzęku piersi, towarzyszy mu gorączka oraz podwyższona liczba białych krwinek. IBC ma tendencję do szybkiego wzrostu i rozprzestrzeniania się, a objawy nasilają się w ciągu kilku dni lub nawet godzin. Mikroskopowo można zwykle stwierdzić nacieki raka przewodowego. Choroba dotyczy zwykle kobiet otyłych kobiet po menopauzie.

I.3.5. Nieinwazyjny (nienaciekający) rak zrazikowy sutka

(Lobular Carcinoma In Situ - LCIS)

Nieinwazyjny rak zrazikowy to obszar nieprawidłowego wzrostu komórek, który zwiększa ryzyko rozwoju inwazyjnego raka piersi w późniejszym życiu. Zrazikowy oznacza, że nieprawidłowe komórki zaczynają rosnąć w zrazikach, gruczołach produkujących mleko na końcu przewodów piersiowych. LCIS nie jest *prawdziwym* rakiem piersi a stanowi jedynie wskazówkę, że zaistniało większe niż przeciętne ryzyko zachorowania na raka piersi w przyszłości. Z tego powodu niektórzy eksperci preferują

termin *zrazikowa neoplazja* zamiast *rak zrazikowy*, gdyż neoplazja jest jedynie zbiorem nieprawidłowych komórek. LCIS zwykle diagnozuje się przed menopauzą, najczęściej w wieku od 40 do 50 lat. Mniej niż 10% kobiet ze zdiagnozowanym LCIS przeszło już menopauzę.

I.3.6. Molekularne podtypy raka piersi

Istnieje pięć głównych wewnętrznych lub molekularnych podtypów raka piersi opartych na genach:

- **Luminalny A** jest pozytywny dla receptora hormonalnego (estrogenowego i/lub progesteronowego), negatywny dla HER2 (receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2) i ma niski poziom białka Ki-67 (marker komórkowej proliferacji), co pomaga kontrolować szybkość wzrostu komórek nowotworowych. Nowotwory luminalne A mają tendencję do powolnego wzrostu i mają najlepsze rokowanie.
- **Luminalny B** jest pozytywny dla receptora hormonalnego i ujemny dla HER2 lub HER2 z wysokim poziomem Ki-67. Nowotwory luminalne B rosną nieco szybciej niż nowotwory luminalne A i ich rokowanie jest nieco gorsze.
- **Trójujemny (przewodowy)** jest negatywny dla receptora hormonalnego i negatywny dla HER2. Ten typ nowotworu występuje częściej u kobiet z mutacjami genu BRCA1.
- **HER2 dodatni (nieluminalny)** jest negatywny dla receptora hormonalnego i HER2 dodatni, nowotwory wzbogacone w HER2 mają tendencję do szybszego wzrostu niż nowotwory luminescencyjne i mogą mieć gorsze rokowanie, ale często są skutecznie leczone celowanymi terapiami ukierunkowanymi na białko HER2.
- **Normal-like** jest podobny do luminalnego A, co pomaga kontrolować, jak szybko komórki rakowe rosną, mimo, że ten rodzaj nowotworu ma dobre rokowanie, jest o no nieco gorsze niż rokowanie dla raka luminalnego A

I.3.7. Rak Pageta

Nowotwór Pageta jest rzadką postacią raka piersi, w której komórki nowotworowe zbierają się w sutku lub wokół niego. Nowotwór zazwyczaj atakuje najpierw przewody sutka, a następnie rozprzestrzenia się na powierzchnię brodawki sutkowej i otoczki. Sutek i otoczka często stają się łuskowate, czerwone, swędzące i podrażnione. Świadomość objawów jest ważna, biorąc pod uwagę, że ponad 97% osób

z rakiem Pageta ma także DCIS lub nowotwór inwazyjny gdzieś indziej w piersi. Niepokojące zmiany w brodawce i otoczce są często pierwszym objawem obecności raka piersi. Choroba zwykle rozwija się po 50. roku życia.

I.3.8. Guzy liściaste

Guzy liściaste piersi są rzadkie i stanowią mniej niż 1% wszystkich guzów piersi. Nazwa odnosi się do tego faktu, że komórki nowotworowe rosną w kształcie liścia. Guzy liściaste mają tendencję do szybkiego wzrostu, ale rzadko rozprzestrzeniają się poza piersi.

Chociaż większość tych guzów jest łagodnych, niektóre są złośliwe, a niektóre mają charakter graniczny (między nienowotworowymi a nowotworowymi). Wszystkie mają tendencję do szybkiego wzrostu i wymagają operacji w celu zmniejszenia ryzyka nawrotu (nawrót miejscowy). Guzy liściaste mogą wystąpić w każdym wieku, ale mają tendencję do rozwoju, gdy kobieta skończy 40 lat.

I.3.9. Przerzutowy rak piersi

Przerzutowy rak piersi to rak piersi, który rozprzestrzenił się na inną część ciała, najczęściej wątrobę, mózg, kości lub płuca. Komórki nowotworowe mogą bowiem oderwać się od pierwotnego guza i przemieszczać się do innych części ciała przez krwiobieg lub układ limfatyczny, który jest dużą siecią węzłów i naczyń usuwającą bakterie, wirusy i inne zanieczyszczenia z komórek.

Rak piersi może powrócić w innej części ciała po miesiącach lub latach od pierwotnej diagnozy i leczenia. Prawie 30% kobiet ze zdiagnozowanym rakiem piersi we wczesnym stadium będzie miało chorobę przerzutową. Niektórzy ludzie mają raka piersi z przerzutami, kiedy po raz pierwszy zdiagnozowano u nich raka piersi (zwanego przerzutem *de novo*). Oznacza to, że rak piersi nie został wykryty, zanim rozprzestrzenił się na inną część ciała.

I.4. Objawy nowotworu piersi²⁵¹

Najbardziej rozpoznawanym objawem raka piersi jest guz w tkance piersi. Wraz z różnymi rodzajami raka piersi pojawia się dodatkowo wiele powiązanych z tą chorobą objawów. Na przykład IDC, który tworzy się w kanałach mlecznych, może powodować wyraźny guzek piersi, który można wyczuć pod palcami. ILC, który tworzy się

²⁵¹ <https://aww.su/xethM>

w gruczołach produkujących mleko, może powodować pogrubienie w piersiach. Niektóre typowe objawy raka piersi obejmują:

- zmiany skórne, takie jak obrzęk, zaczerwienienie lub inne widoczne różnice w jednej lub obu piersiach
- zwiększenie rozmiaru lub zmiana kształtu piersi
- zmiany w wyglądzie jednego lub obu sutków
- ogólny ból w dowolnej części piersi
- guzki odczuwalne na piersi lub wewnątrz niej

I.4.1. Objawy inwazyjnego raka piersi to:

- guzki lub nagromadzenia w piersi
- ból piersi lub sutków
- podrażnione lub swędzące piersi
- obrzęk całej piersi lub jej części, nawet jeśli nie odczuwa się guza
- chowanie się sutków (obracanie do wewnątrz)
- odbarwianie brodawek
- zmiana koloru piersi
- zwiększenie rozmiaru lub kształtu piersi (w krótkim okresie czasu)
- złuszczenie lub łuszczenie się skóry sutków
- grudki lub zgrubienie piersi
- zaczerwienienie lub wgłębienia w skórze (skóra pomarańczowa)
- guzek lub obrzęk w węzłach chłonnych pod pachami

I.4.2. Objawy raka przewodowego

DCIS przebiega bezobjawowo. Rzadko można wyczuć guzek w piersi lub zauważyć zmiany w sutkach. Większość przypadków DCIS wykrywa się za pomocą mammografii.

I.4.3. Objawy raka zrazikowego

LCIS nie powoduje objawów i nie można go zobaczyć na mammogramie. Wykrywalny jest podczas biopsji piersi, komórki piersi będą wyglądać wtedy atypowo pod mikroskopem.

I.4.4. Objawy zapalnego raka piersi

W przeciwieństwie do innych nowotworów sutka, IBC rzadko powoduje grudki w piersi i może nie pojawić się na mammogramie. Do objawów zapalnych raka piersi należą:

- czerwona, opuchnięta, swędząca pierś, delikatna w dotyku
- powierzchnia piersi może przybrać wygląd prążkowany lub bruzdowany, podobny do skórki pomarańczowej
- zwiększony ciężar, pieczenie lub ból w jednej piersi
- jedna pierś jest wyraźnie większa od drugiej
- odwrócone brodawki (skierowane do wewnątrz)
- obrzęk węzłów chłonnych pod pachą i/lub nad obojczykiem

W przeciwieństwie do innych nowotworów piersi, zapalny rak piersi zwykle nie powoduje wyraźnego guza w piersiach. Dlatego samobadanie piersi, kliniczny test piersi lub nawet mammografia mogą nie wykryć zapalnego raka piersi. Ultradźwięki również mogą go ominąć. Jednak zmiany na powierzchni piersi wywołane zapalnym rakiem piersi można zobaczyć gołym okiem. Objawy zapalnego raka piersi mogą się szybko rozwijać, a choroba może postępować błyskawicznie. Nagłe zmiany tekstury lub wyglądu piersi powinny być natychmiast zgłaszane lekarzowi.

I.4.5. Objawy raka przerzutowego

Objawy raka piersi z przerzutami zależą od części ciała, w której nowotwór rozprzestrzenił się. Czasami choroba przerzutowa nie powoduje żadnych objawów ale:

- jeśli dotyczy piersi lub klatki piersiowej, objawy mogą obejmować ból, zniekształcenie brodawek sutkowych lub guzek czy zgrubienie w piersi lub pod pachą
- jeśli rak dotknie kości objawy mogą obejmować ból, złamania, zaparcia lub obniżoną czujność z powodu wysokiego stężenia wapnia
- w przypadku zaburzeń czynności płuc objawy mogą obejmować duszność lub trudności w oddychaniu, kaszel, ból w ścianie klatki piersiowej lub skrajne zmęczenie
- jeśli zajęta jest wątroba objawy mogą obejmować nudności, ekstremalne zmęczenie, zwiększony obwód brzucha, obrzęk stóp i dłoni z powodu gromadzenia się płynów i żółknięcia lub swędzenia skóry
- kiedy rak dotyczy mózgu lub rdzenia kręgowego, objawem może być ból, splątanie, utratę pamięci, ból głowy, niewyraźne lub podwójne widzenie, trudności w mówieniu, trudności w poruszaniu się lub drgawki

I.4.6. Objawy raka brodawkowego

Rak brodawkowy najczęściej jest wykrywany jako torbiel lub guzek o wielkości od 2-3 cm, który może być odczuwany ręką podczas samobadania piersi. Około 50% brodawkowych raków występuje pod brodawką, powodując krwawienie z brodawek sutkowych.

I.4.7. Objawy raka trójujemnego

Chociaż potrójnie ujemny rak piersi nie różni się od innych nowotworów piersi, ma kilka unikalnych cech, w tym:

- status receptora - testy wykrywające receptory dla estrogenu, progesteronu i HER2 będą negatywne, co oznacza, że terapia hormonalna - tradycyjne leczenie raka piersi - nie będzie skuteczna
- agresywność - ma większą tendencja do rozprzestrzeniania się i nawracania po leczeniu w porównaniu z innymi rodzajami raka piersi, ryzyko to zmniejsza się po kilku pierwszych latach po leczeniu
- rodzaj komórek - komórki raka sutka przypominają komórki podstawne wyściełające przewody piersiowe

I.5. Metody leczenia nowotworów piersi²⁵²

Istnieją różne rodzaje leczenia pacjentów z rakiem piersi. Niektóre zabiegi są standardowe (obecnie stosowane leczenie), a niektóre są testowane w badaniach klinicznych. Badanie kliniczne leczenia jest badaniem prowadzonym w celu poprawy obecnych metod leczenia lub uzyskania informacji na temat nowych metod leczenia. Gdy badania kliniczne wykażą, że nowe leczenie jest lepsze niż standardowe, może stać się ono obowiązującym. Niektóre badania kliniczne są dostępne tylko dla pacjentów, którzy nie rozpoczęli leczenia.

Medycyna oferuje obecnie pięć rodzajów standardowego leczenia:

I.5.1. Chirurgia

Większość pacjentów z rakiem piersi poddawana jest operacji chirurgicznego usunięcia nowotworu. Następuje biopsja węzła wartowniczego, która polega na usunięciu go podczas operacji. Jest nim pierwszy węzeł chłonny, który otrzymuje drenaż limfatyczny z pierwotnego guza i do którego rak może się z niego rozprzestrzenić. W pobliżu guza wstrzykuje się substancję radioaktywną i/lub niebieski

²⁵² <https://aww.su/T546A>

barwnik, który przepływa przez przewody limfatyczne do węzłów chłonnych. Węzły, które wykazują największą aktywność podczas nagromadzenia się największej ilości barwnika, uznawane są za węzły wartownicze i usuwane. Patolog przygląda się tkance pod mikroskopem w poszukiwaniu komórek rakowych. Jeśli nie zostaną znalezione, usunięcie większej liczby węzłów chłonnych może nie być konieczne. Czasami wartowniczy węzeł chłonny znajduje się w więcej niż jednej grupie węzłów. Po biopsji chirurg usuwa guz za pomocą operacji oszczędzającej piersi lub mastektomii (zabieg amputacji piersi). Jeśli znaleziono komórki nowotworowe więcej węzłów chłonnych zostanie usuniętych przez osobne nacięcia.

Rodzaje operacji obejmują:

I.5.1.1. Operacja oszczędzająca piersi (lumpektomia) to operacja usunięcia nowotworu i niektórych normalnych tkanek wokół niego, ale nie samej piersi. Część okładziny ściany klatki piersiowej można również usunąć, jeśli rak znajduje się w pobliżu. Ten rodzaj zabiegu chirurgicznego można również nazwać lumpektomią, częściową mastektomią, mastektomią segmentarną lub kwadrantektomią.

I.5.1.2. Mastektomia prosta to operacja usunięcia całej piersi wraz z nowotworem. Niektóre węzły chłonne pod pachą można usunąć i sprawdzić pod kątem raka. Można to zrobić w tym samym czasie co operacja piersi lub później poprzez osobne nacięcia.

I.5.1.3. Zmodyfikowana radykalna mastektomia to operacja usunięcia całej piersi

wraz z rakiem, wielu węzłów chłonnych pod pachą, wyściółki mięśni klatki piersiowej, a czasami części mięśni ściany klatki piersiowej. Przed operacją w celu usunięcia guza może być podawana chemioterapia, zmniejsza ona guz i ilość tkanki, która musi zostać usunięta podczas zabiegu. Leczenie przed operacją nazywa się terapią przedoperacyjną lub terapią neoadjuwantową. Po usunięciu przez lekarza całego nowotworu, który został wykryty w czasie zabiegu, niektórzy pacjenci mogą otrzymać radioterapię, chemioterapię, terapię celowaną lub terapię hormonalną po zabiegu, aby zabić wszelkie pozostałe komórki rakowe. Leczenie po operacji, aby zmniejszyć ryzyko powrotu nowotworu, nazywane jest terapią pooperacyjną lub terapią uzupełniającą.

Jeśli pacjentka ma mieć mastektomię, można rozważyć rekonstrukcję piersi (operacja odbudowy kształtu piersi po mastektomii). Rekonstrukcja może być wykonana w czasie

mastektomii lub po pewnym czasie. Zrekonstruowana pierś może być wykonana z własnej tkanki pacjenta lub za pomocą implantów wypełnionych solą fizjologiczną lub żelem silikonowym.

I.5.2. Radioterapia

Radioterapia to leczenie raka, w którym wykorzystuje się wysokoenergetyczne promieniowanie rentgenowskie lub inne rodzaje promieniowania w celu zabicia komórek nowotworowych lub uniemożliwienia ich wzrostu. Istnieją dwa rodzaje radioterapii:

- radioterapia zewnętrzna wykorzystująca maszynę znajdującą się na zewnątrz ciała, aby wysłać promieniowanie w kierunku raka
- radioterapia wewnętrzna wykorzystuje substancję radioaktywną zamkniętą w igłach lub cewnikach umieszczonych bezpośrednio w guzie lub w jego pobliżu

Sposób podawania radioterapii zależy od rodzaju i stadium leczonego nowotworu. Zewnętrzna radioterapia jest stosowana w leczeniu raka piersi. Wewnętrzna radioterapia jest stosowana do łagodzenia bólu kości spowodowanego przez raka piersi, który rozprzestrzenił się na kości.

I.5.3. Chemioterapia

Chemioterapia to terapia, w której stosuje się leki w celu zatrzymania wzrostu komórek nowotworowych, albo przez zabicie komórek, albo przez powstrzymanie ich przed podziałem. Gdy chemioterapia jest przyjmowana doustnie lub wstrzykiwana dożylnie lub domięśniowo, leki przedostają się do krwiobiegu i mogą dotrzeć do komórek nowotworowych w całym organizmie (chemioterapia ogólnoustrojowa). Gdy chemioterapia jest umieszczana bezpośrednio w płynie mózgowo-rdzeniowym, narządzie lub jamie ciała, takiej jak brzuch, leki wpływają głównie na komórki nowotworowe w tych obszarach (chemioterapia regionalna). Sposób podawania chemioterapii zależy od rodzaju i stadium leczonego nowotworu. W leczeniu raka piersi stosowana jest chemioterapia ogólnoustrojowa.

I.5.4. Terapia hormonalna

Terapia hormonalna to takie leczenie raka, które usuwa hormony lub blokuje ich działanie powstrzymując wzrost komórek nowotworowych. Hormony są substancjami wytwarzanymi przez gruczoły w ciele i krążą w krwiobiegu a niektóre z nich mogą powodować wzrost nowotworów. Jeśli testy wykażą, że komórki nowotworowe mają

możliwość przyłączać się z pomocą receptora do hormonów, wtedy w celu zmniejszenia ich produkcji, lub ich zablokowania stosuje się terapię hormonalną.

I.5.5. Terapia celowana

Terapia celowana to rodzaj leczenia, w którym stosuje się leki lub inne substancje do identyfikacji i atakowania określonych komórek nowotworowych bez szkody dla komórek zdrowych. Przeciwciała monoklonalne, inhibitory kinazy tyrozynowej, inhibitory kinaz zależnych od cyklin, inhibitory ssaków rapamycyny (mTOR) i inhibitory PARP są typami terapii celowanych stosowanych w leczeniu raka piersi.

Terapia przeciwciałem monoklonalnym jest leczeniem nowotworu, w którym wykorzystuje się przeciwciała wytworzone w laboratorium, z jednego rodzaju komórek układu odpornościowego. Te przeciwciała mogą identyfikować substancje na komórkach nowotworowych lub normalne substancje, które mogą pomóc w rozwoju komórek nowotworowych. Przeciwciała przyczepiają się do nich i zabijają komórki rakowe, blokują ich wzrost lub uniemożliwiają ich rozprzestrzenianie się. Przeciwciała monoklonalne podaje się przez infuzję (wlew dożylny, podskórny lub doodbytniczy). Mogą być stosowane samodzielnie lub do przenoszenia leków, toksyn lub materiałów radioaktywnych bezpośrednio do komórek nowotworowych. Przeciwciała monoklonalne można stosować w połączeniu z chemioterapią jako terapią uzupełniającą.

Niektóre metody leczenia raka piersi mogą powodować działania niepożądane, które utrzymują się lub pojawiają się miesiące lub lata po zakończeniu leczenia. Są to tak zwane późne efekty uboczne. Późne efekty radioterapii przy nowotworze piersi nie są powszechne, ale mogą obejmować:

- zapalenie płuc, zwłaszcza gdy jednocześnie podaje się chemioterapię
- obrzęk limfatyczny ramienia, zwłaszcza gdy radioterapia jest podawana po rozwarstwieniu węzłów chłonnych
- u kobiet w wieku poniżej 45 lat, które poddawane są radioterapii ściany klatki piersiowej po mastektomii, może wystąpić wyższe ryzyko zachorowania na raka piersi w drugiej piersi

Późne skutki chemioterapii zależą od stosowanych leków:

- niewydolność serca
- zakrzepy
- przedwczesna menopauza
- drugi nowotwór, taki jak np. białaczka

Późne efekty terapii celowanej mogą obejmować problemy z sercem, takie jak niewydolność serca.

ROZDZIAŁ II. DETERMINANTY PROFILAKTYKI RAKA PIERSI

II.1. Dieta

Chociaż nie ma jednego pokarmu ani sposobu odżywiania się, które mogłyby zapobiegać lub powodować raka piersi, dieta jest obszarem, w którym indywidualne wybory mogą zmienić całkiem sporo^{253,254,255}. Rak piersi jest złożoną chorobą o wielu czynnikach, których części (np. wiek, historia rodziny, genetyka i płeć) nie można kontrolować. Istnieją jednak takie, na które można mieć wpływ w tym palenie tytoniu, aktywność fizyczna, utrzymywanie prawidłowej wagi i dieta. Niektórzy badacze utrzymują, że dieta może być odpowiedzialna za 30-40% wszystkich nowotworów.

Rak piersi może rozpocząć się w różnych miejscach, rozwijać się na różne sposoby i wymagać różnego rodzaju leczenia. Tak jak niektóre nowotwory lepiej reagują na określone metody leczenia, tak inne dobrze reagują na określone pokarmy.

Owoce i warzywa są nie tylko podstawą zdrowej diety, ale mogą również pomóc w zapobieganiu rakowi piersi. Za pokarmy, które mogą pomóc w zapobieganiu rozwojowi lub progresji raka piersi uważa się:

- szeroką gamę kolorowych owoców i warzyw
- pokarmy bogate w błonnik, takie jak produkty pełnoziarniste, fasola i rośliny strączkowe
- produkty na bazie soi
- orzeszki ziemne, włoskie i migdały²⁵⁶
- pokarmy bogate w witaminę D
- żywność, zwłaszcza przyprawy, o właściwościach przeciwzapalnych

Prawidłowe odżywianie może zmniejszać ryzyko występowania raka piersi i jego progresji lub nawrotu. W toku jest wiele badań, które pomogą w przyszłości lepiej zrozumieć, w jaki sposób dieta i rak są ze sobą powiązane, wiadomo jednak, że zdrowe odżywianie zmniejsza ryzyko chorób przewlekłych, takich jak cukrzyca, otyłość, nadciśnienie i choroby serca, a także poprawia ogólną jakość życia.

²⁵³ Cui X. i in., *Dietary patterns and breast cancer risk in the shanghai breast cancer study*, Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2007, 16(7):1443-8

²⁵⁴ Fiolet T. i in., *Consumption of ultra-processed foods and cancer risk: results from NutriNet-Santé prospective cohort*, BMJ, 2018, 360:k322

²⁵⁵ Malczyk E. i in., *Nutritional risk factors for developing breast cancer*, Probl Hig Epidemiol, 2015, 96(1):67-76

²⁵⁶ Rodríguez-Sánchez IP. i in., *The protective effect of peanut, walnut, and almond consumption on the development of breast cancer*, Gynecol Obstet Invest, 2015, 80(2):89-92

II.1.1. Warzywa i owoce

Dożywotnie zaangażowanie w dietę na bazie roślin może obniżyć ryzyko zachorowania na raka piersi u kobiet, a także zmniejszyć ryzyko jego nawrotu. Dieta oparta na roślinach składa się głównie z owoców, warzyw, fasoli/roślin strączkowych, orzechów/nasion i produktów pełnoziarnistych. Duże badanie kohortowe z udziałem ponad 91tys. kobiet wykazało, że dieta oparta na roślinach wiąże się z 15% zmniejszeniem ryzyka zachorowania na raka piersi, a efekt ten jest jeszcze bardziej znaczący w przypadku guzów z ujemnym receptorem estrogenowym i nowotworów z ujemnym receptorem progesteronowym²⁵⁷. Podobnie, przestrzeganie śródziemnomorskiego schematu dietetycznego: warzyw, ryb i oliwy z oliwek, roślin strączkowych i owoców było niezależnie związane ze zmniejszonym ryzykiem raka piersi^{258,259}.

Owoce i warzywa zawierają witaminy, minerały, błonnik i różne składniki odżywcze zwalczające raka (karotenoidy, likopen, indole, izoflawony, flawonole). Żywy, intensywny kolor jest jednym ze wskaźników zawartości fitoskładników. Istnieje obszerna dokumentacja badawcza i spójne dowody, że dieta bogata w owoce i warzywa związana jest ze spadkiem ryzyka wystąpienia wielu nowotworów i chociaż wyniki dla nowotworu piersi nie są jeszcze ostateczne, to na pewno należy uznać je za obiecujące^{260,261,262,263,264,265,266,267,268,269,270,271,272,273,274,275,276,277,278,279,280,281,282,283,284,}

²⁵⁷ Link LB. i in., *Dietary patterns and breast cancer risk in the California Teachers Study cohort*, Am J Clin Nutr, 2013, 98(6):1524-1532

²⁵⁸ Demetriou CA. i in., *The mediterranean dietary pattern and breast cancer risk in Greek-Cypriot women: a case-control study*, BMC Cancer, 2012, 12:113

²⁵⁹ Turati F. i in., *Mediterranean Diet and Breast Cancer Risk*, Nutrients, 2018, 10(3)

²⁶⁰ Gaudet MM. i in., *Fruits, vegetables, and micronutrients in relation to breast cancer modified by menopause and hormone receptor status*, Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2004, 13(9):1485-1494

²⁶¹ World Cancer Research Fund, *Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective*, Washington, DC: American Institute for Cancer Research, 2007

²⁶² Riboli E. i in., *Epidemiologic evidence of the protective effect of fruit and vegetables on cancer risk*, Am J Clin Nutr, 2003, 78(3 Suppl):559S-569S

²⁶³ Hirose K. i in., *Dietary patterns and the risk of breast cancer in Japanese women*, Cancer Sci, 2007, 98(9):1431-1438

²⁶⁴ Do MH. i in., *Fruits, vegetables, soy foods and breast cancer in pre- and postmenopausal Korean women: a case-control study*, Int J Vitam Nutr Res, 2007, 77(2):130-141

²⁶⁵ Zhang S. i in., *Dietary carotenoids and vitamins A, C, and E and risk of breast cancer*, J Natl Cancer Inst, 1999, 91(6):547-556

²⁶⁶ Freudenheim JL. i in., *Premenopausal breast cancer risk and intake of vegetables, fruits, and related nutrients*, J Natl Cancer Inst, 1996, 88(6):340-348

²⁶⁷ La Vecchia C. i in., *Vegetables, fruit, antioxidants and cancer: a review of Italian studies*, Eur J Nutr, 2001, 40(6):261-267

²⁶⁸ Sant M. i in., *Salad vegetables dietary pattern protects against HER-2- positive breast cancer: a prospective Italian study*, Int J Cancer, 2007, 121(4):911-914

²⁶⁹ Pierce JP. i in., *Greater survival after breast cancer in physically active women with high vegetable-fruit intake regardless of obesity*, J Clin Oncol, 2007, 25(17):2345-2351

²⁷⁰ Lima FE. i in., *Diet and cancer in Northeast Brazil: evaluation of eating habits and food group consumption in relation to breast cancer*, Cad Saude Publica, 2008, 24(4):820-828

^{285,286,287}. Metaanaliza 17 badań wykazała, że wysokie spożycie warzyw jest związane z 25% zmniejszeniem ryzyka raka piersi²⁸⁸. Podczas gdy określone warzywa (np. marchew i warzywa kapustowate) mogą być ochronne dla wszystkich typów raka piersi, a całkowite spożycie warzyw wiąże się ze zmniejszeniem ryzyka jedynie dla typów raka sutka ER/PR²⁸⁹. Mimo, iż nie zaobserwowano związku między spożyciem owoców i warzyw a nawrotem raka piersi²⁹⁰ osoby, które przeżyły raka piersi, znacząco zmniejszyły śmiertelność, stosując dietę niskotłuszczową, bogatą w warzywa, owoce i błonnik²⁹¹. Spożycie warzyw jest też odwrotnie powiązane z poziomami

²⁷¹ Kooshki A. i in., *Study of fruit and vegetable intake in breast cancer patients in the city of Sabzevar*, Electron Physician, 2016, 8(9):3011-3014

²⁷² Baglietto L. i in., *Dietary patterns and risk of breast cancer*, Br J Cancer, 2011, 104(3):524-531

²⁷³ Tajaddini A. i in., *Dietary resistant starch contained foods and breast cancer risk: a case-control study in northwest of Iran*, Asian Pac J Cancer Prev, 2015, 16(10):4185-92

²⁷⁴ Bao P-P. i in., *Fruit, vegetable, and animal food intake and breast cancer risk by hormone receptor status*, Nutr Cancer, 2012, 64(6):806-819

²⁷⁵ Do MH. i in., *Intake of fruits, vegetables, and soy foods in relation to breast cancer risk in Korean women: a case-control study*, Nutr Cancer, 2007, 57(1):20-7

²⁷⁶ Cook MT. i in., *Luteolin inhibits progesterin-dependent angiogenesis, stem cell-like characteristics, and growth of human breast cancer xenografts*, Springerplus, 2015, 4:444

²⁷⁷ Butler LM. i in., *A vegetable-fruit-soy dietary pattern protects against breast cancer among postmenopausal Singapore Chinese women*, Am J Clin Nutr, 2010, 91(4):1013-1019

²⁷⁸ Farvid MS. i in., *Fruit and vegetable consumption in adolescence and early adulthood and risk of breast cancer: population based cohort study*, BMJ, 2016, 353:i2343

²⁷⁹ Kruk J., *Association between vegetable, fruit and carbohydrate intake and breast cancer risk in relation to physical activity*, Asian Pac J Cancer Prev, 2014, 15(11):4429-4436

²⁸⁰ Fung TT. i in., *Intake of specific fruits and vegetables in relation to risk of estrogen receptor-negative breast cancer among postmenopausal women*, Breast Cancer Res Treat, 2013, 138(3):925-930

²⁸¹ Liu X-O. i in., *Association between dietary factors and breast cancer risk among Chinese females: systematic review and meta-analysis*, Asian Pac J Cancer Prev, 2014, 15(3):1291-1298

²⁸² Hui C. i in., *Flavonoids, flavonoid subclasses and breast cancer risk: a meta-analysis of epidemiologic studies*, PLoS One, 2013, 8(1):e54318

²⁸³ Masala G. i in., *Fruit and vegetables consumption and breast cancer risk: the EPIC Italy study*, Breast Cancer Res Treat, 2012, 132(3):1127-1136

²⁸⁴ Yu H. i in., *Vegetables, but not pickled vegetables, are negatively associated with the risk of breast cancer*, Nutr Cancer, 2010, 62(4):443-453

²⁸⁵ Zhang C-X. i in., *Greater vegetable and fruit intake is associated with a lower risk of breast cancer among Chinese women*, Int J Cancer, 2009, 125(1):181-188

²⁸⁶ Sangrajrang S. i in., *Obesity, diet and physical inactivity and risk of breast cancer in Thai women*, Asian Pac J Cancer Prev, 2013, 14(11):7023-7027

²⁸⁷ Cottet V. i in., *Postmenopausal breast cancer risk and dietary patterns in the E3N-EPIC prospective cohort study*, Am J Epidemiol, 2009, 15;170(10):1257-67

²⁸⁸ Gandini S. i in., *Meta-analysis of studies on breast cancer risk and diet: the role of fruit and vegetable consumption and the intake of associated micronutrients*, Eur. J. Cancer, 2000, 36:636-646

²⁸⁹ Boggs DA. i in., *Fruit and vegetable intake in relation to risk of breast cancer in the Black Women's Health Study*, Am J Epidemiol, 2010, 172(11):1268-1279

²⁹⁰ Pierce JP. i in., *Influence of a diet very high in vegetables, fruit, and fiber and low in fat on prognosis following treatment for breast cancer: the Women's Healthy Eating and Living (WHEL) randomized trial*, JAMA, 2007, 298(3):289-298

²⁹¹ McEligot AJ. i in., *Dietary fat, fiber, vegetable, and micronutrients are associated with overall survival in postmenopausal women diagnosed with breast cancer*, Nutr Cancer, 2006, 55(2):132-140

insulinopodobnego czynnika wzrostu (IGF-I), który jest bezpośrednio związany z rakiem piersi ²⁹².

Wymienione powyżej zalety diety roślinnej są ściśle związane z naturalnymi właściwościami warzyw i owoców, dlatego istotnym czynnikiem warunkującym możliwość ich pełnego wykorzystania jest zwrócenie uwagi na formę i sposób, w jaki były uprawiane. Jako, że uprawy konwencjonalne polegają na wykorzystywaniu m.in. środków ochrony roślin pochodzenia biologicznego i chemicznego, okazuje się, że zdrowszą i lepszą jakościowo alternatywą są organiczne owoce i warzywa z upraw ekologicznych. Dowiedziono, że zawierają one w sobie mniej pestycydów i niższe jest w nich ich stężenie ogółem, dlatego charakteryzują się mniejszą toksycznością niż owoce i warzywa uprawiane w tradycyjny sposób. Chociaż potrzebne są dalsze badania, najnowsze dane wskazują na znaczny wzrost antyoksydantów w żywności ekologicznej i uprawianej w sposób zrównoważony ^{293,294,295,296,297,298} (np. ekstrakt z ekologicznych truskawek ma wyższą zawartość aktywności antyproliferacyjnej dla komórek raka sutka ²⁹⁹).

Wyniki niektórych badań ^{300,301,302} (choć nie wszystkich ³⁰³) sugerują, że narażenie środowiskowe na pozostałości pestycydów może przyczynić się do wieloczynnikowej patogenezы raka piersi. W badaniu kobiet mieszkających na Long Island w stanie Nowy

²⁹² Norat T. i in., *Diet, serum insulin-like growth factor-I and IGF-binding protein-3 in European women*, Eur J Clin Nutr, 2007, 61(1):91-98

²⁹³ Lombardi-Boccia G. i in., *Nutrients and antioxidant molecules in yellow plums (Prunus domestica L.) from conventional and organic productions: a comparative study*, J Agric Food Chem, 2004, 52(1):90-94

²⁹⁴ Grindler-Pedersen L. i in., *Effect of diets based on foods from conventional versus organic production on intake and excretion of flavonoids and markers of antioxidative defense in humans*, J Agric Food Chem, 2003, 51(19):5671-5676

²⁹⁵ Asami DK. i in., *Comparison of the total phenolic and ascorbic acid content of freeze-dried and air-dried marionberry, strawberry, and corn grown using conventional, organic, and sustainable agricultural practices*, J Agric Food Chem, 2003, 51(5):1237-1241

²⁹⁶ Baxter GJ. i in., *Salicylic acid in soups prepared from organically and non-organically grown vegetables*, Eur J Nutr, 2001, 40(6):289-292

²⁹⁷ Ferreres F. i in., *Phenolic compounds in external leaves of tronchuda cabbage (Brassica oleracea L. var. costata DC)*, J Agric Food Chem, 2005, 53(8):2901-2907

²⁹⁸ Kazimierzczak R. i in., *Beetroot (Beta vulgaris L.) and naturally fermented beetroot juices from organic and conventional production: metabolomics, antioxidant levels and anticancer activity*, J Sci Food Agric, 2014, 94(13):2618-29

²⁹⁹ Olsson ME. i in., *Antioxidant levels and inhibition of cancer cell proliferation in vitro by extracts from organically and conventionally cultivated strawberries*, J Agric Food Chem, 2006, 54(4):1248-1255

³⁰⁰ Ferreres F. i in., *Phenolic compounds in external leaves of tronchuda cabbage (Brassica oleracea L. var. costata DC)*, J Agric Food Chem, 2005, 53(8):2901-2907

³⁰¹ Li JY. i in., *[Serum organochlorines pesticides level of non-occupational exposure women and risk of breast cancer: a case-control study] [Article in Chinese]*, Wei Sheng Yan Jiu, 2006, 35(4):391-394

³⁰² Wong PS. i in., *Promotion of breast cancer by beta-hexachlorocyclohexane in MCF10AT1 cells and MMTV-neu mice*, BMC Cancer, 2007, 7:130

³⁰³ Khanjani N. i in., *Systematic review and meta-analysis of cyclodiene insecticides and breast cancer*, J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev, 2007, 25(1):23-52

Jork ryzyko raka piersi było związane np. z regularnym stosowaniem pestycydów w gospodarstwach domowych³⁰⁴.

Wybór produktów ekologicznych pomoże zmniejszyć poziom narażenia na pestycydy i najprawdopodobniej zwiększy spożycie fitoskładników i chociaż mycie i obieranie nieorganicznych owoców lub warzyw może pomóc w zmniejszeniu pozostałości pestycydów, nie wyeliminuje ich do końca. Jeśli dostępność lub koszt produktów ekologicznych stanowi barierę, można unikać tych owoców i warzyw, które mają najwyższą zawartość pozostałości pestycydów: jabłka, brzoskwinie, nektaryny, truskawki, winogrona, seler, szpinak, słodka papryka, ogórki, pomidory koktajlowe, zielony groszek, ziemniaki, na rzecz tych zanieczyszczonych najmniej: awokado, słodka kukurydza, ananas, kapusta, cebula, szparagi, mango, papaja, kiwi, bakłażan, grejpfrut.

Ze zmniejszającym się ryzykiem zachorowania na raka piersi związane są w szczególności warzywa kapustowate^{305,306,307,308,309,310,311,312}, które korzystnie zmieniają metabolizm estrogenu^{313,314}. Kilka dodatkowych badań sugeruje, że związki występujące w tych warzywach (izotiocyjaniiny), mają działanie hamujące na komórki raka piersi^{315,316,317,318} i zmniejszają ich proliferację³¹⁹. W warzywach kapustowatych

³⁰⁴ Teitelbaum SL. i in., *Reported residential pesticide use and breast cancer risk on Long Island*, New York, Am J Epidemiol, 2007, 165(6):643-651

³⁰⁵ Boggs DA. i in., *Fruit and vegetable intake in relation to risk of breast cancer in the Black Women's Health Study*, Am J Epidemiol, 2010, 172(11):1268-1279

³⁰⁶ Abdull Razis AF. i in., *Cruciferous vegetables: dietary phytochemicals for cancer prevention*, Asian Pac J Cancer Prev, 2013, 14(3):1565-1570

³⁰⁷ Suzuki R. i in., *Fruit and vegetable intake and breast cancer risk defined by estrogen and progesterone receptor status: the Japan Public Health Center-based Prospective Study*, Cancer Causes Control, 2013, 24(12):2117-2128

³⁰⁸ Ambrosone CB. i in., *Breast cancer risk in premenopausal women is inversely associated with consumption of broccoli, a source of isothiocyanates, but is not modified by GST genotype*, J Nutr, 2004, 134(5):1134-1138

³⁰⁹ Terry P. i in., *Brassica vegetables and breast cancer risk*, JAMA, 2001, 285(23):2975-2977

³¹⁰ Brandi G. i in., *Mechanisms of action and antiproliferative properties of Brassica oleracea juice in human breast cancer cell lines*, J Nutr, 2005, 135(6):1503-1509

³¹¹ Lee SA. i in., *Cruciferous vegetables, the GSTP1 Ile105Val genetic polymorphism, and breast cancer risk*, Am J Clin Nutr, 2008, 87(3):753-760

³¹² Liu X. i in., *Cruciferous vegetables intake is inversely associated with risk of breast cancer: a meta-analysis*, Breast, 2013, 22(3):309-313

³¹³ Bradlow HL. i in., *Multifunctional aspects of the action of indole-3-carbinol as an antitumor agent*, Ann N Y Acad Sci, 1999, 889:204-213

³¹⁴ Fowke JH. i in., *Brassica vegetable consumption shifts estrogen metabolism in healthy postmenopausal women*, Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2000, 9(8):773-779

³¹⁵ Kim S-H. i in., *Dietary chemopreventative benzyl isothiocyanate inhibits breast cancer stem cells in vitro and in vivo*, Cancer Prev Res (Phila), 2013, 6(8):782-790

³¹⁶ Jackson SJ. i in., *Sulforaphane: a naturally occurring mammary carcinoma mitotic inhibitor, which disrupts tubulin polymerization*, Carcinogenesis, 2004, 25(2):219-227

³¹⁷ Tseng E. i in., *Dietary Organic Isothiocyanates Are Cytotoxic in Human Breast Cancer MCF-7 and Mammary Epithelial MCF-12A Cell Lines*, Exp Biol Med (Maywood), 2004, 229(8):835-842

występuje też związek organiczny o nazwie indol-3-karbinol (I3C), który wykazuje właściwości przeciwnowotworowe i antyproliferacyjne w komórkach nowotworowych piersi³²⁰. I3C może też hamować wzrost naczyń krwionośnych, których guz potrzebuje do rozrostu³²¹ i indukować apoptozę (śmierć komórki) komórek raka sutka^{322,323}. Dieta bogata w I3C może mieć też działanie wzmacniające funkcje immunologiczne³²⁴.

Charakterystyczną cechą produktów roślinnych jest również fakt, że są bogate w błonnik pokarmowy i chociaż badania nad tym składnikiem i jego wpływem na raka piersi są obecnie niejednoznaczne, kilka z nich sugeruje, że może on pomóc w ochronie przed tą chorobą^{325,326,327,328,329}. Błonnik wspomaga układ trawienny i regularnie eliminuje odpady, pomaga organizmowi pozbyć się toksyn i ogranicza szkody, które mogą wyrządzić³³⁰. Dzięki niemu zwiększa się masa kałowa oraz skraca się czas pasażu jelitowego, co zmniejsza szansę oddziaływania mutagenów kałowych na nabłonek jelitowy³³¹ a wiązanie się błonnika z kwasami żółciowymi zmniejsza proliferacji komórek nowotworowych³³². Ponadto dieta wysokobłonnikowa działa na rzecz

³¹⁸ Pledgie-Tracy A. i in., *Sulforaphane induces cell type-specific apoptosis in human breast cancer cell lines*, Mol Cancer Ther, 2007, 6(3):1013-1021

³¹⁹ Jo EH. i in., *Efficacy of sulforaphane is mediated by p38 MAP kinase and caspase-7 activations in ER-positive and COX-2-expressed human breast cancer cells*, Eur J Cancer Prev, 2007, 16(6):505-510

³²⁰ Chatterji U. i in., *Indole-3-carbinol stimulates transcription of the interferon gamma receptor 1 gene and augments interferon responsiveness in human breast cancer cells*, Carcinogenesis, 2004, 25(7):1119-1128

³²¹ Wu HT. i in., *Inhibition of Cell Proliferation and in Vitro Markers of Angiogenesis by Indole-3-carbinol, a Major Indole Metabolite Present in Cruciferous Vegetables*, J Agric Food Chem, 2005, 53(13):5164-5169

³²² Ge X. i in., *Induction of apoptosis in MCF-7 cells by indol-3-carbinol is independent of p53 and bax*, Anticancer Res, 1999, 19(4B):3199-3203

³²³ Cover CM. i in., *Indole-3-carbinol and tamoxifen cooperate to arrest the cell cycle of MCF-7 human breast cancer cells*, Cancer Res, 1999, 59(6):1244-1251

³²⁴ Brignall MS., *Prevention and treatment of cancer with indole-3-carbinol*, Altern Med Rev, 2001, 6(6):580-589

³²⁵ Cade JE. i in., *Dietary fibre and risk of breast cancer in the UK Women's Cohort Study*, Int J Epidemiol, 2007, 36:431-8

³²⁶ Park Y. i in., *Dietary fiber intake and risk of breast cancer in postmenopausal women: the National Institutes of Health-AARP Diet and Health Study*, Am J Clin Nutr, 2009, 90:664-71

³²⁷ Mattisson I. i in., *Intakes of plant foods, fibre and fat and risk of breast cancer - a prospective study in the Malmo Diet and Cancer cohort*, Br J Cancer, 2004, 90:122-7

³²⁸ Dong JY. i in., *Dietary fiber intake and risk of breast cancer: a meta-analysis of prospective cohort studies*, Am J Clin Nutr, 2011, 94:900-5

³²⁹ Touillaud MS. i in., *Dietary lignan intake and postmenopausal breast cancer risk by estrogen and progesterone receptor status*, J Natl Cancer Inst, 2007, 99:475-86

³³⁰ Harris PJ. i in., *The effects of soluble-fiber polysaccharides on the adsorption of a hydrophobic carcinogen to an insoluble dietary fiber*, Nutr Cancer 1993, 19(1):43-54

³³¹ Slavin JL, *Mechanisms for the impact of whole grain foods on cancer risk*, J Am Coll Nutr, 2000, 19(3 Suppl):300S-307S

³³² Slavin J, *Why whole grains are protective: biological mechanisms*, Proc Nutr Soc, 2003, 62(1):129-134

obniżenia poziomu hormonów, które mogą być zaangażowane w progresję raka piersi^{333,334,335,336,337}.

Dieta wysokobłonnikowa wiąże się również z mniejszą otyłością (czynnik ryzyka dla postmenopauzalnego raka piersi) oraz może obniżać ryzyko zachorowania na raka poprzez zmniejszenie stanu zapalnego. Osoby, które przeżyły raka piersi i spożywały >15,5g nierozpuszczalnego błonnika pokarmowego dziennie, miały o 49% mniejsze prawdopodobieństwo podwyższonego stężenia białka C-reaktywnego (CRP - biomarkera oceniającego stan zapalny)³³⁸.

Metaanaliza 10 dużych prospektywnych badań kohortowych i ponad 16tys. przypadków wykazała, że każde 10g przyrostu błonnika w diecie dziennie powoduje spadek ryzyka wystąpienia raka piersi o 7%³³⁹. W badaniu pow. 11tys. przypadków raka piersi ryzyko było odwrotnie proporcjonalne do całkowitego spożycia błonnika pokarmowego i błonnika z warzyw³⁴⁰. Dieta wysokobłonnikowa wiązała się z mniejszym ryzykiem raka piersi zarówno u kobiet przed, jak i po menopauzie³⁴¹.

Udowodniono, że błonnik pokarmowy z różnych źródeł żywności ma różne działanie ochronne. Jedno z badań wykazało, że zwiększenie spożycia jagód i brzoskwiń o 1-2 porcje na tydzień jest czynnikiem ochronnym w porównaniu z brakiem spożywania tych samych pokarmów³⁴². Jako kolejny przykład: wysokie spożycie lignanów roślinnych

³³³ Slavin JL, *Mechanisms for the impact of whole grain foods on cancer risk*, J Am Coll Nutr, 2000, 19(3 Suppl):300S-307S

³³⁴ Stoll BA., *Can supplementary dietary fibre suppress breast cancer growth?*, Br J Cancer, 1996, 73(5):557-559

³³⁵ Bagga D. i in., *Effects of a very low fat, high fiber diet on serum hormones and menstrual function. Implications for breast cancer prevention*, Cancer, 1995, 76(12):2491-2946

³³⁶ Rock CL. i in., *Effects of a high-fiber, low-fat diet intervention on serum concentrations of reproductive steroid hormones in women with a history of breast cancer*, J Clin Oncol, 2004, 22(12):2379-2387

³³⁷ Wayne SJ. i in., *Dietary fiber is associated with serum sex hormones and insulin-related peptides in postmenopausal breast cancer survivors*, Breast Cancer Res Treat, 2008, 112(1):149-58

³³⁸ Villaseñor A. i in., *Dietary fiber is associated with circulating concentrations of C-reactive protein in breast cancer survivors: the HEAL study*, Breast Cancer Res Treat, 2011, 129(2):485-494

³³⁹ Dong JY. i in., *Dietary fiber intake and risk of breast cancer: a meta-analysis of prospective cohort studies*, Am J Clin Nutr, 2011, 94:900-5

³⁴⁰ Ferrari P. i in., *Dietary fiber intake and risk of hormonal receptor-defined breast cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition study*, Am J Clin Nutr, 2013, 97(2):344-353

³⁴¹ Sulaiman S. i in., *Dietary carbohydrate, fiber and sugar and risk of breast cancer according to menopausal status in Malaysia*, Asian Pac J Cancer Prev, 2014, 15(14):5959-5964

³⁴² Fung TT. i in., *Intake of specific fruits and vegetables in relation to risk of estrogen receptor-negative breast cancer among postmenopausal women*, Breast Cancer Res Treat, 2013, 138(3):925-30

i enterolignanów (prócz lariciresinolu), jest związane ze zmniejszonym ryzykiem raka piersi³⁴³.

W badaniu z udziałem kobiet z pierwotnym rakiem piersi stwierdzono istotne odwrotne powiązanie (ryzyko zmniejszone o 69%) między ryzykiem występowania błonnika pokarmowego a rakiem piersi³⁴⁴. Ogólnie, badania kliniczno-kontrolne wykazały, że im większe jest spożycie błonnika, tym mniejsza jest częstość występowania raka piersi^{345,346,347,348,349,350}. Dane z badań prospektywnych są mieszane, przedstawiając efekty ochronne^{351,352,353} lub nie zaobserwowano żadnego efektu^{354,355}.

Pełne ziarna i rośliny strączkowe zawierają także przeciwutleniacze, które mogą pomóc w zapobieganiu wielu chorobom. Spożywanie większej ilości roślin strączkowych bogatych w błonnik, takich jak soczewica, wiązało się również ze zmniejszonym ryzykiem raka piersi. W 2012 roku stwierdzono, że spożycie roślin strączkowych jest odwrotnie powiązane z rakiem piersi³⁵⁶. Kobiety, które jadły fasolę i soczewicę co najmniej dwa razy w tygodniu, miały o 24% mniejsze ryzyko zachorowania na raka piersi niż kobiety, które zjadały je mniej niż raz na miesiąc³⁵⁷.

³⁴³ Touillaud MS. i in., *Dietary lignan intake and postmenopausal breast cancer risk by estrogen and progesterone receptor status*, J Natl Cancer Inst, 2007, 99:475–86

³⁴⁴ Zhang CX. i in., *Effect of dietary fiber intake on breast cancer risk according to estrogen and progesterone receptor status*, Eur J Clin Nutr, 2011, 65(8):929-936

³⁴⁵ Freudenheim JL. i in., *Premenopausal breast cancer risk and intake of vegetables, fruits, and related nutrients*, J Natl Cancer Inst, 1996, 88(6):340-348

³⁴⁶ Li Q. i in., *Dietary fiber intake and risk of breast cancer by menopausal and estrogen receptor status*, Eur J Nutr, 2013, 52(1):217-223

³⁴⁷ Howe GR. in., *Dietary factors and risk of breast cancer: combined analysis of 12 case-control studies*, J Natl Cancer Inst, 1990, 82:561-569

³⁴⁸ De Stefani E. i in., *Dietary fiber and risk of breast cancer: a case-control study in Uruguay*, Nutr Cancer, 1997, 28:14-19

³⁴⁹ La Vecchia C. i in., *Fibers and breast cancer risk*, Nutr Cancer, 1997, 28:264-269

³⁵⁰ Challier B. i in., *Garlic, onion and cereal fibre as protective factors for breast cancer: a French case-control study*, Eur J Epidemiol, 1998, 14: 737-747

³⁵¹ Mattisson I. i in., *Intakes of plant foods, fibre and fat and risk of breast cancer - a prospective study in the Malmo Diet and Cancer cohort*, Br J Cancer, 2004, 90:122–7

³⁵² Rohan TE. i in., *Dietary fiber, vitamins A, C, and E, and risk of breast cancer: a cohort study*, Cancer Causes Control, 1993, 4:29-37

³⁵³ Aune D. i in., *Dietary fiber and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis of prospective studies*, Ann Oncol, 2012, 23(6):1394-1402

³⁵⁴ Terry P. i in., *No association among total dietary fiber, fiber fractions, and risk of breast cancer*, Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2002, 11(11):1507-1508

³⁵⁵ Cho E. i in., *Premenopausal dietary carbohydrate, glycemic index, glycemic load, and fiber in relation to risk of breast cancer*, Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2003, 12(11 Pt 1):1153-1158

³⁵⁶ Bao PP. i in., *Fruit, vegetable, and animal food intake and breast cancer risk by hormone receptor status*, Nutr Cancer, 2012, 64(6):806-819

³⁵⁷ Adebamowo CA. i in., *Dietary flavonols and flavonol-rich foods intake and the risk of breast cancer*, Int J Cancer, 2005, 114(4):628-633

Produkty roślinne bogate w błonnik pokarmowy to:

- owoce: jabłko, banan, jeżyna, jagoda, suszone figi, grejpfrut, winogrona, kiwi, pomarańcza, gruszka, śliwka
- warzywa: karczoch, burak, brokuł, brukselka, marchew, jarmuż, fasola czarna i czerwona, groch zielony, szpinak
- inne: amarant, jęczmień, zboża otrębowe, brązowy ryż, kasza bulgur, owsianka, orzeszki ziemne, komosa ryżowa

Warzywa i owoce obfitują także w antyoksydanty, które zapobiegają uszkodzeniom oksydacyjnym komórek ciała. Badania wskazują na związek między uszkodzeniami wywołanymi przez utleniacze a rakotwórczością w obrębie piersi. Przykładami przeciwutleniaczy są witaminy A, C i E, selen, likopen i beta-karoten. Na ogół promuje się antyoksydanty pozyskiwane z diety bardziej niż zażywane w postaci suplementów, jednak w kanadyjskim badaniu kliniczno-kontrolnym stwierdzono, że w porównaniu z pełnym brakiem suplementacji kobiety, które przyjmowały witaminy C, E, beta-karoten i cynk przez ponad 10 lat, uzyskiwały efekt ochronny przed rozwojem raka piersi³⁵⁸.

Jednym z markerów spożywania dużej ilości warzyw i owoców jest stężenie karotenoidów w osoczu lub krwi. Ich wysoka kondensacja wiąże się z obniżonym ryzykiem zachorowania na raka piersi^{359,360,361} i odwrotnie³⁶². Karotenoidy pełnią bowiem rolę ochronną m.in. w nowotworze piersi właśnie^{363,364,365,366} (a ich źródła

³⁵⁸ Pan SY. i in., *Antioxidants and breast cancer risk- a population-based case-control study in Canada*, BMC Cancer, 2011, 11:372

³⁵⁹ Rock CL. i in., *Plasma carotenoids and recurrence-free survival in women with a history of breast cancer*, J Clin Oncol, 2005, 23:6631-6638

³⁶⁰ Wang L. i in., *Specific carotenoid intake is inversely associated with the risk of breast cancer among Chinese women*, Br J Nutr, 2014, 111(9):1686-1695

³⁶¹ Zhang X. i in., *Carotenoid intakes and risk of breast cancer defined by estrogen receptor and progesterone receptor status: a pooled analysis of 18 prospective cohort studies*, Am J Clin Nutr, 2012, 95(3):713-725

³⁶² Shannon J. i in., *Food and botanical groupings and risk of breast cancer: a case-control study in Shanghai, China*, Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2005, 14(1):81-90

³⁶³ Ito Y. i in., *A study on serum carotenoid levels in breast cancer patients of Indian women in Chennai (Madras), India*, J Epidemiol, 1999, 9(5):306-314

³⁶⁴ Tibaduiza EC. i in., *Excentric cleavage products of beta-carotene inhibit estrogen receptor positive and negative breast tumor cell growth in vitro and inhibit activator protein-1-mediated transcriptional activation*, J Nutr, 2002, 132(6):1368-1375

³⁶⁵ Huang JP. i in., *Dietary carotenoids and risk of breast cancer in Chinese women*, Asia Pac J Clin Nutr, 2007, 16 Suppl 1:437-442

³⁶⁶ Cui Y. i in., *Selected antioxidants and risk of hormone receptor-defined invasive breast cancers among postmenopausal women in the Women's Health Initiative Observational Study*, Am J Clin Nutr, 2008, 87(4):1009-1018

dietetyczne znacznie bardziej niż uzupełniające (suplementy)^{367,368,369}). Spożycie karotenoidów jest również istotnie powiązane ze zmniejszoną śmiertelnością osób, które przeżyły raka piersi^{370,371}. Jednym z 600 karotenoidów, które mogą być częściowo przekształcone w organizmie w witaminę A, jest beta-karoten. W różnych badaniach poziom beta-karotenu w surowicy był niższy wśród porównywanych pacjentek z rakiem piersi i zdrowych^{372,373,374,375,376,377,378,379}. Badania komórkowe wskazują, że karotenoidy mogą hamować produkcję komórek raka piersi^{380,381,382,383}.

Selen, jako przeciwutleniacz usuwa wolne rodniki i tłumi uszkodzenia spowodowane utlenianiem, jest też niezbędny dla prawidłowego funkcjonowania układu odpornościowego. Dowody wskazują na to, że selen może zmniejszać ryzyko raka piersi^{384,385,386,387,388,389,390,391} hamując proliferację komórek i indukując

³⁶⁷ Negri E. i in., *Intake of selected micronutrients and the risk of breast cancer*, Int J Cancer, 1996, 65(2):140-144

³⁶⁸ Schuurman AG. i in., *A prospective cohort study on intake of retinol, vitamins C and E, and carotenoids and prostate cancer risk (Netherlands)*, Cancer Causes Control, 2002, 13(6):573-582

³⁶⁹ Hennekens CH. i in., *Lack of effect of long-term supplementation with beta carotene on the incidence of malignant neoplasms and cardiovascular disease*, New Engl J Med, 1996, 334(18):1145-1149

³⁷⁰ McEligot AJ. i in., *Dietary fat, fiber, vegetable, and micronutrients are associated with overall survival in postmenopausal women diagnosed with breast cancer*, Nutr Cancer, 2006, 55(2):132-140

³⁷¹ Rock CL. i in., *Longitudinal biological exposure to carotenoids is associated with breast cancer-free survival in the Women's Healthy Eating and Living Study*, Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2009, 18(2):486-94

³⁷² Nkondjock A. i in., *Intake of specific carotenoids and essential fatty acids and breast cancer risk in Montreal, Canada*, Am J Clin Nutr, 2004, 79(5):857-864

³⁷³ Kim MK. i in., *Breast cancer, serum antioxidant vitamins, and p53 protein overexpression*, Nutr Cancer, 2002, 43(2):159-166

³⁷⁴ Sato R. i in., *Prospective study of carotenoids, tocopherols, and retinoid concentrations and the risk of breast cancer*, Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2002, 11(5):451-457

³⁷⁵ Ching S. i in., *Serum levels of micronutrients, antioxidants and total antioxidant status predict risk of breast cancer in a case control study*, J Nutr, 2002, 132(2):303-306

³⁷⁶ Toniolo P. i in., *Serum carotenoids and breast cancer*, Am J Epidemiol, 2001, 153(12):1142-1147

³⁷⁷ Aune D. i in., *Dietary compared with blood concentrations of carotenoids and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis of prospective studies*, Am J Clin Nutr, 2012, 96(2):356-373

³⁷⁸ Eliassen AH. i in., *Circulating carotenoids and risk of breast cancer: pooled analysis of eight prospective studies*, J Natl Cancer Inst, 2012, 104(24):1905-1916

³⁷⁹ Pouchieu C. i in., *Plasma carotenoids and retinol and overall and breast cancer risk: a nested case-control study*, Nutr Cancer, 2014, 66(6):980-988

³⁸⁰ Li Z. i in., *[The effects of carotenoids on the proliferation of human breast cancer cell and gene expression of bcl-2][Article in Chinese]*, Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi, 2002, 36(4):254-257

³⁸¹ Prakash P. i in., *In vitro inhibition of proliferation of estrogen-dependent and estrogen-independent human breast cancer cells treated with carotenoids or retinoids*, J Nutr, 2001, 131(5):1574-1580

³⁸² Gloria NF. i in., *Lycopene and beta-carotene induce cell-cycle arrest and apoptosis in human breast cancer cell lines*, Anticancer Res, 2014, 34(3):1377-1386

³⁸³ Li Z. i in., *[Effect of beta-carotene on gene expression of breast cancer cells] [Article in Chinese]*, Ai Zheng, 2003, 22(4):380-384

³⁸⁴ Chidambaram N. i in., *Influence of selenium on glutathione and some associated enzymes in rats with mammary tumor induced by 7,12-dimethylbenz(a)anthracene*, Mol Cell Biochem, 1996, 156(2):101-107

³⁸⁵ Vadgama JV. i in., *Effect of selenium in combination with Adriamycin or Taxol on several different cancer cells*, Anticancer Res, 2000, 20(3A):1391-1414

apoptozę³⁹² oraz zmieniając receptory estrogenowe³⁹³. Jedno z badań wykazało nie tylko, że stężenie selenu w paznokciach u stóp jest niższe u pacjentek z rakiem piersi po menopauzie w porównaniu do zdrowych pacjentek (choć tu różnice nie osiągnęły istotności statystycznej) ale także, że stężenie hormonu tarczycy - trójjodotyroniny (T3) w osoczu jest podobnie dodatnio związane z selenem w paznokciach³⁹⁴. Dodatkowo połączenie selenu i jodu (typowe dla japońskiej diety), działa synergistycznie w zmniejszaniu ryzyka raka piersi³⁹⁵. Wiadomo, że jod odgrywa ważną rolę w funkcjonowaniu tarczycy. Zatem stan selenu może wpływać zarówno na status hormonu tarczycy, jak i dostępność jodu.

Selen jest także prekursorem systemu przeciwutleniającego glutationu (GSH), który jest głównym mechanizmem ochronnym komórki i kluczowym czynnikiem w rozwoju odpowiedzi immunologicznej komórek odpornościowych³⁹⁶. Badania sugerują, że stosunek selenu do glutationu jest niższy u pacjentów z rakiem piersi³⁹⁷.

Rodzaj selenu ma tutaj kluczowe znaczenie. Selen w postaci selenometioniny lub kwasu metyseleninowego może zmniejszać/opóźniać przerzuty raka piersi, podczas gdy selenin sodu wydaje się nasilać wzrost raka³⁹⁸.

Silnym przeciwutleniaczem, który wykazuje aktywność hamującą wzrost w kilku liniach komórek nowotworowych jest kurkumina, żółty pigment i aktywny

³⁸⁶ Lee SO. i in., *Selenium disrupts estrogen signaling by altering estrogen receptor expression and ligand binding in human breast cancer cells*, Cancer Res, 2005, 65(8):3487-3492

³⁸⁷ Liu JZ. i in., *Inhibition of 7,12-dimethylbenz(a)anthracene-induced mammary tumors and DNA adducts by dietary selenite*, Cancer Res, 1991, 51(17):4613-4617

³⁸⁸ El-Bayoumy K. i in., *Mechanisms of mammary cancer chemoprevention by organoselenium compounds*, Mutat Res, 2004, 551(1-2):181-197

³⁸⁹ Li S. i in., *Doxorubicin and selenium cooperatively induce fas signaling in the absence of Fas/Fas ligand interaction*, Anticancer Res, 2007, 27(5A):3075-3082

³⁹⁰ Harris HR. i in., *Selenium intake and breast cancer mortality in a cohort of Swedish women*, Breast Cancer Res Treat, 2012, 134(3):1269-1277

³⁹¹ Suzana S. i in., *Relationship between selenium and breast cancer: a case-control study in the Klang Valley*, Singapore Med J, 2009, 50(3):265-269

³⁹² de Miranda JX. i in., *Effects of selenium compounds on proliferation and epigenetic marks of breast cancer cells*, J Trace Elem Med Biol, 2014

³⁹³ Lee SO. i in., *Selenium disrupts estrogen signaling by altering estrogen receptor expression and ligand binding in human breast cancer cells*, Cancer Res, 2005, 65(8):3487-3492

³⁹⁴ Strain JJ. i in., *Thyroid hormones and selenium status in breast cancer*, Nutr Cancer, 1997, 27(1):48-52

³⁹⁵ Cann SA. i in., *Hypothesis: iodine, selenium and the development of breast cancer*, Cancer Causes Control, 2000, 11(2):121-127

³⁹⁶ Bounous G. i in., *The antioxidant system*, Anticancer Res, 2003, 23(2B):1411-1415

³⁹⁷ Chidambaram N. i in., *Influence of selenium on glutathione and some associated enzymes in rats with mammary tumor induced by 7,12-dimethylbenz(a)anthracene*, Mol Cell Biochem, 1996, 156(2):101-107

³⁹⁸ Chen Y-C. i in., *Dietary selenium supplementation modifies breast tumor growth and metastasis*, Int J Cancer, 2013, 133(9):2054-2064

składnik kurkumy i wielu curry^{399,400,401,402,403,404,405}. W tym tetrahydrokurkumina (jeden z głównych metabolitów kurkuminy), wykazuje znaczne hamowanie wzrostu komórek raka piersi⁴⁰⁶. Dowody sugerują, że kurkumina może hamować inicjację, promocję i przerzuty nowotworów⁴⁰⁷. Ponadto kurkumina sprzyja detoksykacji w wątrobie i wykazuje działanie przeciwzapalne^{408,409}.

Kolejnym antyoksydantem jest witamina C. Badania oceniające jej wpływ na ryzyko zachorowania raka piersi są mieszane - około połowa z nich potwierdza jej ochronną funkcję^{410,411,412,413,414,415}, podczas gdy druga połowa sugeruje brak związku^{416,417,418,419,420,421,422}. Jednak niskie stężenie witaminy C w osoczu wiąże się

³⁹⁹ Choudhuri T. i in., *Curcumin selectively induces apoptosis in deregulated cyclin D1-expressed cells at G2 phase of cell cycle in a p53-dependent manner*, J Biol Chem, 2005, 280(20):20059-20068

⁴⁰⁰ Mehta K. i in., *Antiproliferative effect of curcumin (diferuloylmethane) against human breast tumor cell lines*, Anticancer Drugs, 1997, 8(5):470-481

⁴⁰¹ Aggarwal BB. i in., *Curcumin suppresses the paclitaxel-induced nuclear factor-kappaB pathway in breast cancer cells and inhibits lung metastasis of human breast cancer in nude mice*, Clin Cancer Res, 2005, 11(20):7490-7498

⁴⁰² Shao ZM. i in., *Curcumin exerts multiple suppressive effects on human breast carcinoma cells*, Int J Cancer, 2002, 98(2):234-240

⁴⁰³ Jiang M. i in., *Curcumin induces cell death and restores tamoxifen sensitivity in the antiestrogen-resistant breast cancer cell lines MCF-7/LCC2 and MCF-7/LCC9*, Molecules, 2013, 18(1):701-720

⁴⁰⁴ Liu D. i in., *The effect of curcumin on breast cancer cells*, J Breast Cancer, 2013, 16(2):133-137

⁴⁰⁵ Masuelli L. i in., *Curcumin induces apoptosis in breast cancer cell lines and delays the growth of mammary tumors in neu transgenic mice*, J Biol Regul Homeost Agents, 2013, 27(1):105-119

⁴⁰⁶ Kang N. i in., *Tetrahydrocurcumin induces G2/M cell cycle arrest and apoptosis involving p38 MAPK activation in human breast cancer cells*, Food Chem Toxicol, 2014, 67:193-200

⁴⁰⁷ Huang MT. i in., *Effect of dietary curcumin and dibenzoylmethane on formation of 7,12-dimethylbenz[a]anthracene-induced mammary tumors and lymphomas/leukemias in Sencar mice*, Carcinogenesis, 1998, 19(9):1697-1700

⁴⁰⁸ Wallace JM., *Nutritional and botanical modulation of the inflammatory cascade--eicosanoids, cyclooxygenases, and lipoxygenases--as an adjunct in cancer therapy*, Integr Cancer Ther, 2002, 1(1):7-37

⁴⁰⁹ Ramsewak RS. i in., *Cytotoxicity, antioxidant and anti-inflammatory activities of curcumins I-III from Curcuma longa*, Phytomedicine, 2000, 7(4):303-308

⁴¹⁰ Zhang S. i in., *Dietary carotenoids and vitamins A, C, and E and risk of breast cancer*, J Natl Cancer Inst, 1999, 91(6):547-556

⁴¹¹ McEligot AJ. i in., *Dietary fat, fiber, vegetable, and micronutrients are associated with overall survival in postmenopausal women diagnosed with breast cancer*, Nutr Cancer, 2006, 55(2):132-140

⁴¹² Levi F. i in., *Dietary intake of selected micronutrients and breast-cancer risk*, Int J Cancer, 2001, 91(2):260-263

⁴¹³ Hong SW. i in., *Ascorbate (vitamin C) induces cell death through the apoptosis-inducing factor in human breast cancer cells*, Oncol Rep, 2007, 18(4):811-815

⁴¹⁴ Harris HR. i in., *Vitamin C and survival among women with breast cancer: a meta-analysis*, Eur J Cancer, 2014, 50(7):1223-1231

⁴¹⁵ Michels KB. i in., *Dietary antioxidant vitamins, retinol, and breast cancer incidence in a cohort of Swedish women*, Int J Cancer, 2001, 91(4):563-567

⁴¹⁶ Zhang SM., *Role of vitamins in the risk, prevention, and treatment of breast cancer*, Curr Opin Obstet Gynecol, 2004, 16(1):19-25

⁴¹⁷ Bohlke K. i in., *Vitamins A, C and E and the risk of breast cancer: results from a case-control study in Greece*, Br J Cancer, 1999, 79(1):23-29

⁴¹⁸ Nissen SB. i in., *Intake of vitamins A, C, and E from diet and supplements and breast cancer in postmenopausal women*, Cancer Causes Control, 2003, 14(8):695-704

z większym ryzykiem raka piersi⁴²³ a dożylna terapia wysokimi dawkami witaminy C prowadzi do obniżenia wartości biomarkera zapalenia CRP⁴²⁴ a także jednoczesne podawanie witamin C (500 mg na dobę) i E (400 jm na dobę) wraz z chemioterapią zmniejsza uszkodzenia DNA i może być przydatne w ochronie przed jej skutkami ubocznymi⁴²⁵. Co ciekawe leczenie wysokimi dawkami witaminy C zapewnia co najmniej 16-krotny wzrost oczekiwanej długości życia⁴²⁶.

Witamina E również działa jako przeciwutleniacz komórkowy i dodatkowo jako środek przeciwproliferacyjny. Składa się z tokoferoli i tokotrienoli. Niektóre badania wskazują, że tokotrienole są składnikami witaminy E odpowiedzialnymi za hamowanie wzrostu w ludzkich komórkach raka piersi⁴²⁷. Nie ma tu jednak całkowitej spójności, ponieważ dane z większości prospektywnych badań nie wykazały ochronnego związku między witaminą E a ryzykiem raka piersi⁴²⁸, jednocześnie podczas gdy suplementacja witaminą E nie wydaje się zapewniać ochrony przed rakiem piersi⁴²⁹, przyjmowanie witaminy E przez ponad trzy lata wiązało się ze skromnym działaniem ochronnym⁴³⁰. Ponadto badacze zgłaszali zmniejszone ryzyko nawrotu i śmiertelności związane z długotrwałym stosowaniem suplementów witaminy E⁴³¹.

⁴¹⁹ Verhoeven DT. i in., *Vitamins C and E, retinol, beta-carotene and dietary fibre in relation to breast cancer risk: a prospective cohort study*, Br J Cancer, 1997, 75(1):149-155

⁴²⁰ Kushi LH. i in., *Intake of vitamins A, C, and E and postmenopausal breast cancer. The Iowa Women's Health Study*, Am J Epidemiol, 1996, 144(2):165-174

⁴²¹ Negri E. i in., *Intake of selected micronutrients and the risk of breast cancer*, Int J Cancer, 1996, 65(2):140-144

⁴²² Singh P. i in., *Association between breast cancer and vitamin C, vitamin E and selenium levels: results of a case-control study in India*, Asian Pac J Cancer Prev, 2005, 6(2):177-180

⁴²³ Fleischauer AT. i in., *Antioxidant supplements and risk of breast cancer recurrence and breast cancer-related mortality among postmenopausal women*, Nutr Cancer 2003, 46(1):15-22

⁴²⁴ Suhail N. i in., *Effect of vitamins C and E on antioxidant status of breast-cancer patients undergoing chemotherapy*, J Clin Pharm Ther, 2012, 37(1):22-26

⁴²⁵ Nesaretnam K. i in., *Tocotrienol-rich fraction from palm oil and gene expression in human breast cancer cells*, Ann NY Acad Sci, 2004, 1031:143-157

⁴²⁶ Hoffer A., Pauling L., *Hardin Jones biostatistical analysis of mortality data for cohorts of cancer patients with a large fraction surviving at the termination of the study and a comparison of survival times of cancer patients receiving large regular oral doses of vitamin C and other nutrients with similar patients not receiving those doses*, J Orthomol Med, 1990, 5:143-154

⁴²⁷ Dorjgochoo T. i in., *Vitamin supplement use and risk for breast cancer: the Shanghai Breast Cancer Study*, Breast Cancer Res Treat, 2008, 111(2):269-278

⁴²⁸ Zhang SM., *Role of vitamins in the risk, prevention, and treatment of breast cancer*, Curr Opin Obstet Gynecol, 2004, 16(1):19-25

⁴²⁹ Thomson CA. i in., *Diet and biomarkers of oxidative damage in women previously treated for breast cancer*, Nutr Cancer, 2005, 51(2):146-154

⁴³⁰ Harris HR. i in., *Vitamin C intake and breast cancer mortality in a cohort of Swedish women*, Br J Cancer, 2013, 109(1):257-264

⁴³¹ Peralta EA. i in., *Vitamin E Increases Biomarkers of Estrogen Stimulation When Taken With Tamoxifen*, J Surg Res, 2009, 153(1):143-7

Resweratrol jest polifenolem (występującym głównie w skórkach czerwonych winogron) o znanych właściwościach przeciwutleniających i przeciwzapalnych, a także silnym lekiem chemoprewencyjnym i przeciwnowotworowym^{432,433,434,435,436,437}. Najnowsze dane wskazują, że resweratrol i glukany mają znaczący efekt synergistyczny na funkcje immunologiczne⁴³⁸. Nawet przy niskich stężeniach fitoestrogeny, takie jak resweratrol, działają antyproliferacyjnie na komórki raka piersi jednocześnie mając zdolność do utrzymania prawidłowego przeżycia komórek piersi⁴³⁹.

Jednym z owoców, który ma szczególne znaczenie w kontekście profilaktyki i leczenia nowotworu piersi jest granat. Zarówno olej z nasion, sok^{440,441} czy ekstrakt ze skórki granatu mają udokumentowane w badaniach laboratoryjnych właściwości tłumiące działanie ludzkich komórek raka piersi⁴⁴². Olej z nasion granatu i sfermentowany sok blokują dopływ tlenu do komórek rakowych, spowalniając ich wzrost⁴⁴³ i doprowadzając do ich śmierci^{444,445}. Polifenole sfermentowanego soku z tego owocu wydają się mieć nawet dwukrotnie większy efekt antyproliferacyjny niż z soku świeżego⁴⁴⁶. Łuska granatu, bogata w elagitaniny, również wykazuje silną aktywność hamującą rozrost wobec linii komórkowych raka piersi oraz hamuje

⁴³² Alkhalaf M. i in., *Resveratrol-induced apoptosis in human breast cancer cells is mediated primarily through the caspase-3-dependent pathway*, Arch Med Res, 2008, 39(2):162-168

⁴³³ Garvin S. i in., *Resveratrol induces apoptosis and inhibits angiogenesis in human breast cancer xenografts in vivo*, Cancer Lett, 2006, 231(1):113-122

⁴³⁴ Whitsett T. i in., *Resveratrol, but not EGCG, in the diet suppresses DMBA-induced mammary cancer in rats*, J Carcinog, 2006, 5:15

⁴³⁵ Tang FY. i in., *Resveratrol inhibits migration and invasion of human breast-cancer cells*, Mol Nutr Food Res, 2008, 52(6):683-691

⁴³⁶ Singh B. i in., *Resveratrol inhibits estrogen-induced breast carcinogenesis through induction of NRF2-mediated protective pathways*, Carcinogenesis, 2014, 35(8):1872-1880

⁴³⁷ Vyas S. i in., *Resveratrol regulates insulin-like growth factor-II in breast cancer cells*, Endocrinology, 2005, 146(10):4224-4233

⁴³⁸ Vetvicka V. i in., *Glucan and resveratrol complex--possible synergistic effects on immune system*, Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub, 2007, 151(1):41-46

⁴³⁹ Chen F-P. i in., *Phytoestrogens induce differential effects on both normal and malignant human breast cells in vitro*, Climacteric, 2014, 1-26

⁴⁴⁰ Kapoor R. i in., *Effects of Pomegranate Juice on Hormonal Biomarkers of Breast Cancer Risk*, Nutr Cancer, 2015, 67(7):1113-9

⁴⁴¹ Adhami VM. i in., *Cancer chemoprevention by pomegranate: laboratory and clinical evidence*, Nutr Cancer, 2009, 61(6):811-5

⁴⁴² van Elswijk DA. i in., *Rapid dereplication of estrogenic compounds in pomegranate (Punica granatum) using on-line biochemical detection coupled to mass spectrometry*, Phytochemistry, 2004, 65(2):233-241

⁴⁴³ Grossmann ME. i in., *Punicic acid is an omega-5 fatty acid capable of inhibiting breast cancer proliferation*, Int J Oncol, 2010, 36(2):421-6

⁴⁴⁴ Toi M. i in., *Preliminary studies on the anti-angiogenic potential of pomegranate fractions in vitro and in vivo*, Angiogenesis, 2003, 6(2):121-128

⁴⁴⁵ Adams LS. i in., *Pomegranate ellagitannin-derived compounds exhibit antiproliferative and antiaromatase activity in breast cancer cells in vitro*, Cancer Prev Res (Phila), 2010, 3(1):108-13

⁴⁴⁶ Kim ND. i in., *Chemopreventive and adjuvant therapeutic potential of pomegranate (Punica granatum) for human breast cancer*, Breast Cancer Res Treat, 2002, 71(3):203-217

oksydacyjne uszkodzenia DNA⁴⁴⁷. Sok z granatów lub kombinacja jego składników (luteolina, kwas elagowy, kwas punikowy) zwiększa adhezję (łączenie się) komórek rakowych zmniejszając ich migrację, pozostawiając jednocześnie zdrowe komórki nienaruszone⁴⁴⁸. Ponadto, jedno badanie sugeruje, że olej z nasion granatu może mieć największą aktywność profilaktyczną (87% redukcji zmian chorobowych) w porównaniu z sokiem ze sfermentowanego granatu (42%)⁴⁴⁹. Ekstrakt ze skórki granatu ma także ważne działanie przeciwutleniające i wykazano, że hamuje ludzkie komórki raka piersi, co może mieć znaczenie w leczeniu raka piersi^{450,451,452}.

Kolejnymi istotnymi owocami są jagody i borówki. Przeciwnowotworowe działanie jagód odbywa się za pośrednictwem wielu mechanizmów. Wyciągi z jagód blokują złośliwą transformację zdrowych komórek⁴⁵³ a jagodowe ekstrakty hamują angiogenezę (wzrost naczyń krwionośnych guza) szybko rosnących nowotworów^{454,455}. Składniki borówki przywracają normalne programowanie i indukują apoptozę w komórkach różnych nowotworów, hamując ich szybki wzrost^{456,457,458,459,460}. Zatrzymują też nadmierną proliferację, przywracając normalną sygnalizację

⁴⁴⁷ Aqil F. i in., *Anti-proliferative activity and protection against oxidative DNA damage by punicalagin isolated from pomegranate husk*, Food Res Int, 2012, 49(1):345-353

⁴⁴⁸ Rocha A. i in., *Pomegranate juice and specific components inhibit cell and molecular processes critical for metastasis of breast cancer*, Breast Cancer Res Treat, 2012, 136(3):647-658

⁴⁴⁹ Mehta R. i in., *Breast cancer chemopreventive properties of pomegranate (Punica granatum) fruit extracts in a mouse mammary organ culture*, Eur J Cancer Prev, 2004, 13(4):345-348

⁴⁵⁰ Dai Z. i in., *Pomegranate extract inhibits the proliferation and viability of MMTV-Wnt-1 mouse mammary cancer stem cells in vitro*, Oncol Rep, 2010, 24(4):1087-1091

⁴⁵¹ Dikmen M. i in., *The antioxidant potency of Punica granatum L. Fruit peel reduces cell proliferation and induces apoptosis on breast cancer*, J Med Food, 2011, 14(12):1638-1646

⁴⁵² Shirode AB. i in., *Antiproliferative effects of pomegranate extract in MCF-7 breast cancer cells are associated with reduced DNA repair gene expression and induction of double strand breaks*, Mol Carcinog, 2014, 53(6):458-470

⁴⁵³ Aiyer HS. i in., *Prevention of oxidative DNA damage by bioactive berry components*, Nutr Cancer, 2008, 60 Suppl 1:36-42

⁴⁵⁴ Gordillo G. i in., *Oral administration of blueberry inhibits angiogenic tumor growth and enhances survival of mice with endothelial cell neoplasm*, Antioxid Redox Signal, 2009, 11(1):47-58

⁴⁵⁵ Liu Y. i in., *Blueberry anthocyanins: protection against ageing and light-induced damage in retinal pigment epithelial cells*, Br J Nutr, 2011, 12:1-12

⁴⁵⁶ Katsube N. i in., *Induction of apoptosis in cancer cells by Bilberry (Vaccinium myrtillus) and the anthocyanins*, J Agric Food Chem, 2003, 51(1):68-75

⁴⁵⁷ Yi W. i in., *Phenolic compounds from blueberries can inhibit colon cancer cell proliferation and induce apoptosis*, J Agric Food Chem, 2005, 53(18):7320-9

⁴⁵⁸ Seeram NP. i in., *Blackberry, black raspberry, blueberry, cranberry, red raspberry, and strawberry extracts inhibit growth and stimulate apoptosis of human cancer cells in vitro*, J Agric Food Chem, 2006, 54(25):9329-39

⁴⁵⁹ Srivastava A. i in., *Effect of anthocyanin fractions from selected cultivars of Georgia-grown blueberries on apoptosis and phase II enzymes*, J Agric Food Chem, 2007, 55(8):3180-5

⁴⁶⁰ Alosi JA. i in., *Pterostilbene inhibits breast cancer in vitro through mitochondrial depolarization and induction of caspase-dependent apoptosis*, J Surg Res, 2010, 161(2):195-201

komórkową^{461,462}. W eksperymentalnej linii komórkowej raka piersi borówka znacząco zmniejszyła proliferację komórek raka piersi⁴⁶³.

Nowotwory wytwarzają metaloproteinazy macierzy, które umożliwiają im przerzuty. Ekstrakty z jagód blokują ten proces, hamując w ten sposób inwazję raka⁴⁶⁴.

W jednym eksperymencie opublikowanym w 2011 roku ekstrakt z jagód podawano myszom z rakiem piersi. W porównaniu z grupą kontrolną objętość guza była o 75% niższa u myszy karmionych ekstraktem z jagód. Ponadto u myszy karmionych ekstraktem z borówki rozwinęło się 70% mniej przerzutów do wątroby i 25% mniej przerzutów do węzłów chłonnych w porównaniu z grupą kontrolną⁴⁶⁵.

Spore znaczenie w profilaktyce nowotworu piersi ma również lnu, który może blokować wzrost guza, hamować jego angiogenezę i wzmacniać układ odpornościowy⁴⁶⁶. Spożycie 5-10g lnu przez 7 tygodni znacząco zmniejsza stężenie estradiolu we krwi⁴⁶⁷ oraz zwiększa działanie tamoksifenu (syntetyczny lek o działaniu antyestrogenowym, stosowany głównie w terapii raka sutka)⁴⁶⁸. Siemię lniane jest największym źródłem lignanów (fitoestrogenów)^{469,470}, które wydają się wiązać z estrogenem obniżając jego poziom w ustroju, co jest jednym z mechanizmów ochronnych lnu w nowotworze piersi^{471,472}. Lignany wydają się modulować rozwój

⁴⁶¹ Adams LS. i in., *Blueberry phytochemicals inhibit growth and metastatic potential of MDA-MB-231 breast cancer cells through modulation of the phosphatidylinositol 3-kinase pathway*, *Cancer Res*, 2010, 70(9):3594-605

⁴⁶² Nguyen V. i in., *Cytotoxic effects of bilberry extract on MCF7-GFP-tubulin breast cancer cells*, *J Med Food*, 2010, 13(2):278-85

⁴⁶³ Faria A. i in., *Blueberry anthocyanins and pyruvic acid adducts: anticancer properties in breast cancer cell lines*, *Phytother Res*, 2010, 24(12):1862-9

⁴⁶⁴ Matchett MD. i in., *Blueberry flavonoids inhibit matrix metalloproteinase activity in DU145 human prostate cancer cells*, *Biochem Cell Biol*, 2005, 83(5):637-43

⁴⁶⁵ Adams LS. I in., *Whole blueberry powder modulates the growth and metastasis of MDA-MB-231 triple negative breast tumors in nude mice*, *J Nutr*, 2011, 141(10):1805-12

⁴⁶⁶ Dabrosin C. i in., *Flaxseed inhibits metastasis and decreases extracellular vascular endothelial growth factor in human breast cancer xenografts*, *Cancer Letters*, 2002, 185(1):31-37

⁴⁶⁷ Hutchins AM. i in., *Flaxseed consumption influences endogenous hormone concentrations in postmenopausal women*, *Nutr Cancer*, 2001, 39(1):58-65

⁴⁶⁸ Chen J. i in., *Flaxseed alone or in combination with tamoxifen inhibits MCF-7 breast tumor growth in ovariectomized athymic mice with high circulating levels of estrogen*, *Exp Biol Med (Maywood)*, 2007, 232(8):1071-1080

⁴⁶⁹ Thompson LU. i in., *Dietary flaxseed alters tumor biological markers in postmenopausal breast cancer*, *Clin Cancer Res*, 2005, 11(10):3828-3835

⁴⁷⁰ Chen J. i in., *Dietary flaxseed inhibits human breast cancer growth and metastasis and downregulates expression of insulin-like growth factor and epidermal growth factor receptor*, *Nutr Cancer*, 2002, 43(2):187-192

⁴⁷¹ Haggans CJ. i in., *Effect of flaxseed consumption on urinary estrogen metabolites in postmenopausal women*, *Nutr Cancer*, 1999, 33(2):188-195

⁴⁷² Haggans CJ. i in., *The effect of flaxseed and wheat bran consumption on urinary estrogen metabolites in premenopausal women*, *Cancer Epidemiol, Biomarkers Prev*, 2000, 9(7):719-725

komórek raka piersi i znacząco hamować ich wzrost⁴⁷³. Ponadto w niedawnym badaniu pilotażowym zaobserwowano niższą gęstość piersi przy większym spożyciu lignanów⁴⁷⁴ (jak już wspomniano, gęste piersi są jednym z czynników ryzyka raka piersi) oraz w badaniach *in vitro* i na ludziach wykazano, że len zmniejsza proliferację komórek raka piersi⁴⁷⁵. Spożywanie siemienia lnianego lub lnianego, co najmniej raz w tygodniu, wiązało się z ~20% zmniejszeniem ryzyka raka piersi⁴⁷⁶.

Soja to kolejna roślina, o której należy wspomnieć. Spożycie soi powiązane jest ze zmniejszoną częstotliwością występowania chorób serca^{477,478,479}, ochroną przed osteoporozą^{480,481} i niektórymi typami nowotworów, w tym rakiem piersi^{482,483,484}.

Chociaż istnieje spór dotyczący soi i raka piersi, wyniki badań są przeważnie neutralne^{485,486,487,488}, jeśli nie ochronne^{489,490,491,492,493,494,495,496,497,498,499,500,501,502}.

⁴⁷³ Lehraiki A. i in., *Extraction of lignans from flaxseed and evaluation of their biological effects on breast cancer MCF-7 and MDA-MB-231 cell lines*, J Med Food, 2010, 13(4):834-841

⁴⁷⁴ Nagel G. i in., *Dietary phytoestrogen intake and mammographic density -- results of a pilot study*, Eur J Med Res, 2005, 10(9):389-394

⁴⁷⁵ Flower G. i in., *Flax and Breast Cancer: A Systematic Review*, Integr Cancer Ther, 2013, 13(3):181-192

⁴⁷⁶ Lowcock EC. i in., *Consumption of flaxseed, a rich source of lignans, is associated with reduced breast cancer risk*, Cancer Causes Control, 2013, 24(4):813-816

⁴⁷⁷ Jenkins DJ. i in., *Soy consumption and phytoestrogens: effect on serum prostate specific antigen when blood lipids and oxidized low-density lipoprotein are reduced in hyperlipidemic men*, J Urol, 2003, 169(2):507-511

⁴⁷⁸ McCarty MF., *Vegan proteins may reduce risk of cancer, obesity, and cardiovascular disease by promoting increased glucagon activity*, Med Hypotheses, 1999, 53(6):459-485

⁴⁷⁹ Arliss RM. i in., *Do soy isoflavones lower cholesterol, inhibit atherosclerosis, and play a role in cancer prevention?*, Holistic Nurs Pract, 2002, 16(5):40-48

⁴⁸⁰ Setchell KD. i in., *Dietary phytoestrogens and their effect on bone: evidence from in vitro and in vivo, human observational, and dietary intervention studies*, Am J Clin Nutr, 2003, 78(3 Suppl):593S-609S

⁴⁸¹ Ho S.C.. i in., *Soy protein consumption and bone mass in early postmenopausal Chinese women*, Osteo Intl, 2003, 14(10):835-842

⁴⁸² Wu AH. i in., *Tofu and risk of breast cancer in Asian- Americans*, Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 1996, 5(11):901-906

⁴⁸³ Hirose K. i in., *Soybean products and reduction of breast cancer risk: a case-control study in Japan*, Br J Cancer, 2005, 93(1):15-22

⁴⁸⁴ Zhu Y. i in., *Relationship between soy food intake and breast cancer in China*, Asian Pac J Cancer Prev, 2011, 12(11):2837-2840

⁴⁸⁵ Travis RC. i in., *A prospective study of vegetarianism and isoflavone intake in relation to breast cancer risk in British women*, Int J Cancer, 2008, 122(3):705-710

⁴⁸⁶ Caan BJ. i in., *Soy food consumption and breast cancer prognosis*, Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2011, 20(5):854-858

⁴⁸⁷ Chen M. i in., *Association between soy isoflavone intake and breast cancer risk for pre- and postmenopausal women: a meta-analysis of epidemiological studies*, PLoS One, 2014, 9(2):e89288

⁴⁸⁸ Wu AH. i in., *Tamoxifen, soy, and lifestyle factors in Asian American women with breast cancer*, J Clin Oncol, 2007, 25(21):3024-3030

⁴⁸⁹ Do MH. i in., *Fruits, vegetables, soy foods and breast cancer in pre- and postmenopausal Korean women: a case-control study*, Int J Vitam Nutr Res, 2007, 77(2):130-141

⁴⁹⁰ Iwasaki M. i in., *Japan Public Health Center-based prospective study group. Plasma isoflavone level and subsequent risk of breast cancer among Japanese women: a nested case-control study from the Japan Public Health Center-based prospective study group*, J Clin Oncol, 2008, 26(10):1677-1683

⁴⁹¹ Ho SY. i in., *Soy consumption and mortality in Hong Kong: proxy-reported case-control study of all older adult deaths in 1998*, Prev Med., 2006, 43(1):20-6

Większość krótkoterminowych badań na temat soi wykazuje zmniejszenie endogenego poziomu estrogenów w związku z jej przyjmowaniem, a zatem prawdopodobnie ochronę przed rakiem piersi. Sprzeczne dane dotyczą wpływu izoflawonów sojowych i wzrostu guza piersi, choć wydaje się, że ekspozycja na nie w okresie dzieciństwa i dojrzewania u kobiet oraz przed początkiem dojrzewania u zwierząt zmniejsza ryzyko zachorowania na raka piersi w późniejszym okresie życia⁵⁰³. Na niespójność wyników może mieć wpływ rodzaj spożywanej soi, wykazano bowiem, że jej przetwarzanie potęguje wzrost guza u myszy w przypadku postmenopauzalnego raka sutka i raka piersi⁵⁰⁴. Różnica w obserwowanym wzroście guza może być związana z metabolizmem izoflawonów i jego biodostępnością, ale potrzebne są dalsze badania⁵⁰⁵. Niemniej jednak badania te sugerują, że spożywanie soi wydaje się nie mieć żadnego negatywnego wpływu^{506,507}.

Odnotowuje się jednocześnie zmniejszenie śmiertelności z powodu raka piersi przy spożywaniu izoflawonów sojowych^{508,509} a wegańskie źródła białka, takie jak soja, wydają się zmniejszać krążącą aktywność IGF-I, co może utrudniać indukcję raka^{510,511}.

⁴⁹² Wu AH. i in., *Epidemiology of soy exposures and breast cancer risk*, Br J Cancer, 2008, 98(1):9-14

⁴⁹³ Chi F. i in., *Post-diagnosis soy food intake and breast cancer survival: a meta-analysis of cohort studies*, Asian Pac J Cancer Prev, 2013, 14(4):2407-2412

⁴⁹⁴ Kang H-B. i in., *Study on soy isoflavone consumption and risk of breast cancer and survival*, Asian Pac J Cancer Prev, 2012, 13(3):995-998

⁴⁹⁵ Nagata C. i in., *Soy intake and breast cancer risk: an evaluation based on a systematic review of epidemiologic evidence among the Japanese population*, Jpn J Clin Oncol, 2014, 44(3):282-295

⁴⁹⁶ Nechuta SJ. i in., *Soy food intake after diagnosis of breast cancer and survival: an in-depth analysis of combined evidence from cohort studies of US and Chinese women*, Am J Clin Nutr, 2012, 96(1):123-132

⁴⁹⁷ Shu XO. i in., *Soy food intake and breast cancer survival*, JAMA, 2009, 302(22):2437-2443

⁴⁹⁸ Wada K. i in., *Soy isoflavone intake and breast cancer risk in Japan: from the Takayama study*, Int J Cancer, 2013, 133(4):952-960

⁴⁹⁹ Mai Z. i in., *Genistein sensitizes inhibitory effect of tamoxifen on the growth of estrogen receptor-positive and HER2-overexpressing human breast cancer cells*, Mol Carcinog, 2007, 46(7):534-542

⁵⁰⁰ Messina M., *Soy and Health Update: Evaluation of the Clinical and Epidemiologic Literature*, Nutrients, 2016, 24;8(12)

⁵⁰¹ Lee SA. i in., *Adolescent and adult soy food intake and breast cancer risk: results from the Shanghai Women's Health Study*, Am J Clin Nutr, 2009, 89(6):1920-6

⁵⁰² Kim MK. i in., *Dietary intake of soy protein and tofu in association with breast cancer risk based on a case-control study*, Nutr Cancer, 2000, 60(5):568-76

⁵⁰³ Warri A. i in., *The role of early life genistein exposures in modifying breast cancer risk*, Br J Cancer, 2008, 98(9):1485-1493

⁵⁰⁴ Allred CD. i in., *Soy processing influences growth of estrogen-dependent breast cancer tumors*, Carcinogenesis, 2004, 25:1649-1657

⁵⁰⁵ Allred CD. i in., *Soy processing affects metabolism and disposition of dietary isoflavones in ovariectomized BALB/c mice*, J Agric Food Chem, 2005, 53(22):8542-8550

⁵⁰⁶ Boyapati SM. i in., *Soyfood intake and breast cancer survival: a followup of the Shanghai Breast Cancer Study*, Breast Cancer Res Treat, 2005, 92(1):11-17

⁵⁰⁷ Nishio K. i in., *Consumption of soy foods and the risk of breast cancer: findings from the Japan Collaborative Cohort (JACC) Study*, Cancer Causes Control, 2007, 18(8):801-808

⁵⁰⁸ Zhang Y-F. i in., *Positive effects of soy isoflavone food on survival of breast cancer patients in China*, Asian Pac J Cancer Prev, 2012, 13(2):479-482

Wymieniając korzyści, jakie płyną z diety roślinnej w profilaktyce raka piersi nie można zapomnieć też o zielonej herbacie. Występują w niej polifenole (flawonoidy) zapewniające jej właściwości przeciwutleniające i przeciwnowotworowe⁵¹², blokujące powstawanie rakotwórczych nitrozoamin⁵¹³, zapobiegające uszkodzeniom DNA⁵¹⁴, hamujące wzrost guza i indukujące apoptozę^{515,516} oraz zwiększające odpowiedź immunologiczną⁵¹⁷.

Istnieje znaczna ilość dowodów *in vitro* i *in vivo* sugerujących, że polifenole mają również działanie chemoprewencyjne przeciwko różnym nowotworom^{518,519} oraz takich, które wskazujących na obniżanie się ryzyka zachorowania na raka piersi przy regularnej konsumpcji zielonej herbaty^{520,521,522,523,524}. Wykazano, że jeden z polifenoli występujący w zielonej herbacie (katechina EGCG) hamuje proliferację komórek ludzkiego raka piersi, zmniejsza inwazję guza i przerzuty oraz zapobiega nawrotom raka piersi we wczesnych stadiach^{525,526,527,528,529,530}. Badania sugerują, że chociaż

⁵⁰⁹ Zhang FF. i in., *Dietary isoflavone intake and all-cause mortality in breast cancer survivors: The Breast Cancer Family Registry*, Cancer, 2017, 123(11):2070-2079

⁵¹⁰ Sanderson M. i in., *Insulin-like growth factor-I, soy protein intake, and breast cancer risk*, Nutr Cancer, 2004, 50(1):8-15

⁵¹¹ Takata Y. i in., *Serum insulin-like growth factor-I levels among women in Hawaii and Japan with different levels of tofu intake*, Nutr Cancer, 2006, 56(2):136-142

⁵¹² Sartippour MR. i in., *cDNA microarray analysis of endothelial cells in response to green tea reveals a suppressive phenotype*, Int J Oncol, 2004, 25(1):193-202

⁵¹³ Takabayashi F. i in., *Effect of green tea catechins on oxidative DNA damage of hamster pancreas and liver induced by N-Nitrosobis(2-oxopropyl)amine and/or oxidized soybean oil*, Biofactors, 2004, 21(1-4):335-337

⁵¹⁴ Gleis M. i in., *The main catechin of green tea, (-)-epigallocatechin-3-gallate (EGCG), reduces bleomycin-induced DNA damage in human leucocytes*, Toxicol In Vitro, 2006, 20(3):295-300

⁵¹⁵ Mittal A. i in., *EGCG down-regulates telomerase in human breast carcinoma MCF-7 cells, leading to suppression of cell viability and induction of apoptosis*, Int J Oncol, 2004, 24(3):703-710

⁵¹⁶ Thangapazham RL. i in., *Green tea polyphenol and epigallocatechin gallate induce apoptosis and inhibit invasion in human breast cancer cells*, Cancer Biol Ther, 2007, 6(12):1938-1943

⁵¹⁷ Crespy V. i in., *A review of the health effects of green tea catechins in in vivo animal models*, J Nutr, 2004, 134(12 Suppl):3431S-3440S

⁵¹⁸ Wu AH. i in., *Tea intake, COMT genotype, and breast cancer in Asian-American women*, Cancer Res, 2003, 63(21):7526-7529

⁵¹⁹ Baliga MS. i in., *Growth inhibitory and antimetastatic effect of green tea polyphenols on metastasis-specific mouse mammary carcinoma 4T1 cells in vitro and in vivo systems*, Clin Cancer Res, 2005, 11(5):1918-1927

⁵²⁰ Sun CL. i in., *Green tea, black tea and breast cancer risk: a meta-analysis of epidemiological studies*, Carcinogenesis, 2006, 27(7):1310-1315

⁵²¹ Seely D. i in., *The effects of green tea consumption on incidence of breast cancer and recurrence of breast cancer: a systematic review and meta-analysis*, Integr Cancer Ther, 2005, 4(2):144-155

⁵²² Wu AH. i in., *Green tea and risk of breast cancer in Asian Americans*, Int J Cancer, 2003, 106(4):574-579

⁵²³ Zhang M. i in., *Green tea and the prevention of breast cancer: a case-control study in Southeast China*, Carcinogenesis, 2007, 28(5):1074-1078

⁵²⁴ Shrubsole MJ. i in., *Drinking green tea modestly reduces breast cancer risk*, J Nutr, 2009, 139(2):310-316

⁵²⁵ Inoue M. i in., *Regular consumption of green tea and the risk of breast cancer recurrence: follow-up study from the Hospital-based Epidemiologic Research Program at Aichi Cancer Center (HERPACC)*, Japan, Cancer Lett, 2001, 167(2):175-182

zielona herbata znacząco zmniejsza masę guza nowotworowego, to gdy połączy się ją z fitoskładnikami soi, masa guza spada jeszcze bardziej⁵³¹. Podobnie kolejny synergiczny efekt - tym razem na tłumienie wzrostu i inwazyjności przerzutowych nowotworów piersi - zaobserwowano w połączeniu zielonej herbaty i ekstraktów grzybowych *Ganoderma lucidum*⁵³². Ponadto zielona herbata zwiększa hamujący wpływ tamoksyfenu na proliferację komórek raka sutka ER+^{533,534}.

Istnieją jednocześnie połączone badania 35tys. japońskich kobiet, które nie potwierdzają wpływu zielonej herbaty na ryzyko raka piersi⁵³⁵, dlatego konieczne są dalsze prace nad tym tematem w celu uzyskania rozstrzygających dowodów.

II.1.2. Mięso

Z najświeższych badań wynika, że konsumpcja mięsa i tłuszczu zwierzęcego zwiększa ryzyko raka piersi^{536,537,538,539,540,541,542}. W badaniu obejmującym ponad 35tys. kobiet stało się tak zarówno u kobiet przed menopauzą, jak i po menopauzie⁵⁴³. Taki

⁵²⁶ Fujiki H. i in., *Mechanistic findings of green tea as cancer preventive for humans*, Proc Soc Exp Biol Med, 1999, 220(4):225-228

⁵²⁷ Nakachi K. i in., *Influence of drinking green tea on breast cancer malignancy among Japanese patients*, Jpn J Cancer Res, 1998, 89(3):254-261

⁵²⁸ Zhang G. i in., *Anti-cancer activities of tea epigallocatechin-3-gallate in breast cancer patients under radiotherapy*, Curr Mol Med., 2012, 12(2):163-76

⁵²⁹ Lambert JD. i in., *Mechanisms of cancer prevention by tea constituents*, J Nutr, 2003, 133(10):3262S-3267S

⁵³⁰ Zaveri NT., *Green tea and its polyphenolic catechins: medicinal uses in cancer and noncancer applications*, Life Sci, 2006, 78(18):2073-80

⁵³¹ Zhou JR. i in., *Combined inhibition of estrogen-dependent human breast carcinoma by soy and tea bioactive components in mice*, Int J Cancer, 2004, 108(1):8-14

⁵³² Thyagarajan A. i in., *Combined effect of green tea and Ganoderma lucidum on invasive behavior of breast cancer cells*, Int J Oncol, 2007, 30(4):963-969

⁵³³ Sartippour MR. i in., *The combination of green tea and tamoxifen is effective against breast cancer*, Carcinogenesis, 2006, 27(12):2424-2433

⁵³⁴ Zeng L. i in., *Effects of physiological levels of the green tea extract epigallocatechin-3-gallate on breast cancer cells*, Front Endocrinol (Lausanne), 2014, 5:61

⁵³⁵ Suzuki Y. i in., *Green tea and the risk of breast cancer: pooled analysis of two prospective studies in Japan*, Br J Cancer, 2004, 90(7):1361-1363

⁵³⁶ Sangrajang S. i in., *Obesity, diet and physical inactivity and risk of breast cancer in Thai women*, Asian Pac J Cancer Prev, 2013, 14(11):7023-7027

⁵³⁷ Farvid MS. i in., *Premenopausal dietary fat in relation to pre- and post-menopausal breast cancer*, Breast Cancer Res Treat, 2014, 145(1):255-265

⁵³⁸ Kruk J. i in., *Dietary fat and physical activity in relation to breast cancer among Polish women*, Asian Pac J Cancer Prev, 2013, 14(4):2495-2502

⁵³⁹ Bao P-P. i in., *Fruit, vegetable, and animal food intake and breast cancer risk by hormone receptor status*, Nutr Cancer, 2012, 64(6):806-819

⁵⁴⁰ Jordan I. i in., *Dietary patterns and breast cancer risk among women in northern Tanzania: a case-control study*, Eur J Nutr, 2013, 52(3):905-915

⁵⁴¹ Fu Z. i in., *Well-done meat intake and meat-derived mutagen exposures in relation to breast cancer risk: the Nashville Breast Health Study*, Breast Cancer Res Treat, 2011, 129(3):919-928

⁵⁴² Di Pietro PF. i in., *Breast cancer in southern Brazil: association with past dietary intake*, Nutr Hosp, 2007, 22(5):565-572

⁵⁴³ Taylor EF. i in., *Meat consumption and risk of breast cancer in the UK Women's Cohort Study*, Br J Cancer, 2007, 96(7):1139-1146

stan rzeczy dotyczy szczególnie mięsa przetworzonego⁵⁴⁴ i smażonego^{545,546,547,548}. Aminokwasy, kreatyna i prekursorzy polisacharydów, które są naturalnymi składnikami mięsa przekształcają się bowiem podczas gotowania w wysokiej temperaturze w genotoksyny (aminy heterocykliczne (HCA) i wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne (PAH)). Wiadomo już, że HCA powodują raka u zwierząt laboratoryjnych^{549,550,551}. Badania na ludziach w większości^{552,553,554,555} (choć nie wszystkie^{556,557}) sugerują istotny związek między HCA a rakiem piersi. Na działanie rakotwórcze HCA wpływają różne czynniki dietetyczne⁵⁵⁸. Połączenie wysokotłuszczowej diety lub kofeiny z HCA poprawia ich karcynogenezę (nowotworzenie), którą natomiast hamują: DHA, sprzężony kwas linolowy (CLA), izoflawony, siarczki diallilu (występujące np. w czosnku, cebuli), katechiny zielonej herbaty⁵⁵⁹, probiotyki, gamma-tokoferol. Najważniejszymi zmiennymi przyczyniającymi się do powstawania HCA są: temperatura gotowania (>150°C), czas gotowania (>2 minuty) i metoda przygotowywania (smażenie, pieczenie w piekarniku, grillowanie). Ponadto na stężenie HCA może wpływać rodzaj gotowanego białka

⁵⁴⁴ Farvid MS. i in., *Consumption of red and processed meat and breast cancer incidence: A systematic review and meta-analysis of prospective studies*, Int J Cancer, 2018, 143(11):2787-2799

⁵⁴⁵ Lima FE. i in., *Diet and cancer in Northeast Brazil: evaluation of eating habits and food group consumption in relation to breast cancer*, Cad Saude Publica, 2008, 24(4):820-828

⁵⁴⁶ Zheng W. i in., *Well-done meat intake and the risk of breast cancer*, J Natl Cancer Inst, 1998, 90(22):1724-1729

⁵⁴⁷ Wu J. i in., *Dietary Protein Sources and Incidence of Breast Cancer: A Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Studies*, Nutrients, 2016, 8(11)

⁵⁴⁸ Anderson JJ. i in., *Red and processed meat consumption and breast cancer: UK Biobank cohort study and meta-analysis*, Eur J Cancer, 2018, 90:73-82

⁵⁴⁹ Vikse R. i in., *[Heterocyclic amines in cooked meat] [Article in Norwegian]*, Tidsskrift for den Norske Laegeforening, 1999, 119(1):45-49

⁵⁵⁰ Felton JS. i in., *Human exposure to heterocyclic amine food mutagens/ carcinogens: relevance to breast cancer*, Environ Mol Mutagen, 2002, 39(2-3):112-118

⁵⁵¹ Lauber SN. i in., *The cooked meat-derived mammary carcinogen 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b]pyridine promotes invasive behaviour of breast cancer cells*, Toxicology, 2011, 279(1-3):139-145

⁵⁵² Zheng W. i in., *Well-done meat intake and the risk of breast cancer*, J Natl Cancer Inst, 1998, 90(22):1724-1729

⁵⁵³ Ferguson LR., *Meat consumption, cancer risk and population groups within New Zealand*, Mutation Res, 2002, 506-507:215-224

⁵⁵⁴ De Stefani E. i in., *Meat intake, heterocyclic amines, and risk of breast cancer: a case-control study in Uruguay*, Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 1997, 6(8):573-581

⁵⁵⁵ Tao P. i in., *[A case-control study on association of SULT1A1 polymorphism, smoked meat intake with breast cancer risk]*, Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi, 2012, 46(9):831-835

⁵⁵⁶ Delfino RJ. i in., *Breast cancer, heterocyclic aromatic amines from meat and N-acetyltransferase 2 genotype*, Carcinogenesis, 2000, 21(4):607-615

⁵⁵⁷ Ambrosone CB. i in., *Breast cancer risk, meat consumption and N-acetyltransferase (NAT2) genetic polymorphisms*, Int J Cancer, 1998, 75(6):825-830

⁵⁵⁸ Sugimura T. i in., *Heterocyclic amines: Mutagens/carcinogens produced during cooking of meat and fish*, Cancer Sci, 2004, 95(4):290-299

⁵⁵⁹ Choudhary S. i in., *Intervention of human breast cell carcinogenesis chronically induced by 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b]pyridine*, Carcinogenesis, 2012, 33(4):876-885

(np. kurczak ma ponad 100 razy więcej HCA niż łosoś a londyński stek ponad 600 razy więcej).

II.1.3. Mleko i produkty mleczne

Najwyższe wskaźniki zachorowalności na raka piersi są w Europie Północnej (Finlandia, Szwecja i Holandia), Wielkiej Brytanii, Stanach Zjednoczonych i Kanadzie, we wszystkich krajach, w których mleko krowie jest pokarmem codziennym. Częste spożywanie mleka pełnego stanowi czynnik ryzyka raka płuc, pęcherza moczowego, szyjki macicy i piersi⁵⁶⁰. Co ciekawe, pacjenci z rakiem piersi mają dwukrotnie wyższe spożycie witaminy D (zazwyczaj dodawanej do mleka) w porównaniu z grupą kontrolną wolną od raka⁵⁶¹.

Teoria badaczy z *Princeton University* wskazuje, że problem żywieniowy z mleczarstwem polega na zawartości hormonów i czynników wzrostu, w szczególności na estrogenie, IGF-1 i bGH (hormon wzrostu bydła) i to właśnie one mogą być zaangażowane we wzrost komórek raka piersi⁵⁶². Wiele badań epidemiologicznych wykazało dodatnią korelację między ryzykiem raka piersi a spożyciem mleka i produktów mlecznych^{563,564,565,566,567,568}. W norweskim badaniu obejmującym ponad 25tys. kobiet te, które spożywały trzy szklanki mleka dziennie miały prawie trzy razy większe ryzyko zachorowania na raka piersi niż osoby, które wypityły pół szklanki lub mniej⁵⁶⁹. Japońskie badania na szczurach wykazały, że mleko i jogurt wspomagają rozwój guzów piersi, podobnie jak margaryna⁵⁷⁰.

Według La Vecchia i Pampallona, którzy stwierdzili istotnie dodatnią korelację między umieralnością na raka piersi a spożyciem mięsa i mleka, to mleko i sery były jedynymi

⁵⁶⁰ Mettlin CJ. i in., *Patterns of milk consumption and risk of cancer*, Nutr Cancer. 1990;13(1-2):89-99

⁵⁶¹ Simard A. i in., *Vitamin D deficiency and cancer of the breast: an unprovocative ecological hypothesis*, Can J Public Health, 1991, 82(5):300-3

⁵⁶² Outwater JL. i in., *Dairy products and breast cancer: the IGF-I, estrogen, and bGH hypothesis*, Med Hypotheses, 1997, 48(6):453-61

⁵⁶³ Rose DP. i in., *International comparisons of mortality rates for cancer of the breast, ovary, prostate, and colon, and per capita food consumption*, Cancer, 1986, 58:2363-71

⁵⁶⁴ Talamini R. i in., *Social factors, diet and breast cancer in a northern Italian population*, Br J Cancer, 1984, 49:723-9

⁵⁶⁵ La Vecchia C. i in., *Age at first birth, dietary practices and breast cancer mortality in various Italian regions*, Oncology, 1986, 43:1-6

⁵⁶⁶ Boyd NF. i in., *A meta-analysis of studies of dietary fat and breast cancer risk*, Br J Cancer, 1993, 68:627-36

⁵⁶⁷ Levi F. i in., *Dietary factors and breast cancer risk in Vaud, Switzerland*, Nutr Cancer, 1993, 19:327-35

⁵⁶⁸ Gaard M. i in., *Dietary fat and the risk of breast cancer: a prospective study of 25,892 Norwegian women*, Int J Cancer, 1995, 63:13-17

⁵⁶⁹ Gaard M. i in., *Dietary fat and the risk of breast cancer: a prospective study of 25,892 Norwegian women*, Int J Cancer, 1995, 63:13-17

⁵⁷⁰ Yanagi S. i in., *Comparative effects of milk, yogurt, butter, and margarine on mammary tumorigenesis induced by 7,12-dimethylbenz(a)anthracene in rats*, Cancer Detect Prev, 1994, 18(6):415-20

zmiennymi żywieniowymi, które pozostały istotnie dodatnie po skorygowaniu korelacji z wiekiem kobiet w momencie narodzin ich pierwszych dzieci i zmiennych ekonomicznych. Ponieważ tłuszcz żywieniowy od dawna uważany jest za główny czynnik ryzyka raka piersi, szczególną uwagę zwrócono na wysoką zawartość tłuszczu w mleku. Tłuszcz mleczny nie może jednak uwzględniać całego ryzyka raka piersi związanego ze spożyciem mleka. W rzeczywistości spożycie pełnego mleka stale spada od lat 50. XX wieku i zostało zastąpione mlekiem o obniżonej zawartości tłuszczu, jednak częstość występowania raka piersi wzrosła na całym świecie w ciągu ostatnich 50 lat⁵⁷¹.

Estrogeny i progesteron są promotorami raka piersi ze względu na ich fizjologiczne role stymulujące gruczoł sutkowy⁵⁷² a głównymi źródłami estrogenów pochodzenia zwierzęcego w diecie człowieka są mleko i produkty mleczne, które stanowią 60-80% spożywanych estrogenów⁵⁷³. Większość mleka przeznaczonego do spożycia przez ludzi uzyskuje się z jałówek w drugiej połowie ciąży, gdy poziom estrogenów u krów jest wyraźnie podwyższony⁵⁷⁴. Remesar⁵⁷⁵ obliczył spożycie estrogenu w standardowej diecie człowieka i odkrył, że 46,6% pochodzi z produktów mlecznych.

Niedawno potwierdzono, że dostępne w handlu mleko niskotłuszczowe sprzyja rozwojowi nowotworów sutka u szczurów⁵⁷⁶. Niektóre badania na ludziach wykazały również, że spożycie mleka zwiększa poziom krążącego estrogenu.

Południowoafrykańscy czarni mężczyźni, którzy przeszli z diety wegetariańskiej na dietę zachodnią z mlekiem, masłem i mięsem, wykazywali wzrost poziomu krążącego estrogenu we krwi⁵⁷⁷.

Zależność między spożyciem mleka a stężeniem estrogenów w osoczu jest również poparta faktem, że azjatyckie kobiety, których spożycie mleka i produktów mlecznych

⁵⁷¹ Leung GM. i in., *Trends in breast cancer incidence in Hong Kong between 1973 and 1999: an age-period-cohort analysis*, Br J Cancer, 2002, 87:982-8

⁵⁷² Toniolo PG. i in., *A prospective study of endogenous estrogens and breast cancer in postmenopausal women*, J Natl Cancer Inst, 1995, 87:190-7

⁵⁷³ Hartmann S. i in., *Natural occurrence of steroid hormones in food*, Food Chem, 1998, 62:7-20

⁵⁷⁴ Ganmaa D. i in., *Is milk responsible for male reproductive disorders?*, Med Hypoth, 2001, 57:510-4

⁵⁷⁵ Remesar X. i in., *Estrone in food: a factor influencing the development of obesity?*, Eur J Nutr, 1999, 38:247-53

⁵⁷⁶ Qin LQ. i in., *Low-Fat Milk Promotes the Development of 7,12-Dimethylbenz(a)anthracene (DMBA)-Induced Mammary Tumors in Rats*, Int J Cancer, 2004, 110:491-6

⁵⁷⁷ Hill P. i in., *Environmental factors, hormone status, and prostatic cancer*, Prev Med, 1980, 9:657-66

jest niskie, mają niższe stężenia estrogenów w osoczu niż u kobiet rasy białej, których spożycie produktów mlecznych jest zdecydowanie wyższe⁵⁷⁸.

Oprócz estrogenów mleko zawiera również insulinopodobny czynnik wzrostu I (IGF-I) w stężeniach nanomolowych⁵⁷⁹. IGF-I odgrywa rolę we wzroście i występowaniu patologii nowotworowej⁵⁸⁰ poprzez regulację wzrostu komórek nowotworowych i stymuluje proliferację ludzkiej linii komórkowej raka piersi MCF-7⁵⁸¹. Ponadto estrogen i IGF-I mają wzajemnie korzystne działania na proliferację komórek raka piersi. W badaniu na ludziach stężenie IGF-I w osoczu wzrosło o 10%, gdy osoby zdrowe spożywały mleko krowie⁵⁸². Faktycznie potwierdzono, że spożycie komercyjnego mleka pasteryzowanego ciepłem w temperaturze 125-130°C zwiększa poziom IGF-1 w osoczu u szczurów⁵⁸³.

II.1.4. Tłuszcze

W wielu badaniach zbadano związek tłuszczu i ryzyka raka piersi, ale wyniki pozostają jak dotąd niespójne. Opracowanie *The Women's Intervention Nutrition Study* (WINS) wykazało, że zmniejszone spożycie tłuszczu poprawia przeżycie bez nawrotu o 24% u kobiet po menopauzie z rakiem piersi w porównaniu z kobietami stosującymi standardową dietę⁵⁸⁴. Ryzyko nawrotu u kobiet z rakiem sutka - zmniejszyło się o 42%. Później, Europejskie Badanie Prospektywne w Żywieniu i Raku (EPIC), doniosły, że jedzenie diety bogatej w tłuszcze znacznie zwiększa ryzyko raka piersi⁵⁸⁵. Podczas gdy badanie *Nurses Health Study* wykazało, że całkowite spożycie tłuszczu nie było związane z ryzykiem raka piersi⁵⁸⁶ a przegląd systematyczny i metaanaliza wykazały, że jest dokładnie odwrotnie⁵⁸⁷. Potencjalne podwyższone ryzyko raka może częściowo

⁵⁷⁸ Bernstein L. i in., *Endogenous hormones and breast cancer risk*, Epidemiol Rev, 1993, 15:48-65

⁵⁷⁹ Outwater JL. i in., *Dairy products and breast cancer: the IGF-I, estrogen, and bGH hypothesis*, Med Hypotheses, 1997, 48(6):453-61

⁵⁸⁰ Holly JM. i in., *Growth hormone, IGF-I and cancer. Less intervention to avoid cancer? More intervention to prevent cancer?*, J Endocrinol, 1999, 162:321-30

⁵⁸¹ Macaulay VM., *Insulin-like growth factors and cancer*, Br J Cancer, 1992, 65:311-20

⁵⁸² Heaney RP. i in., *Dietary changes favorably affect bone remodeling in older adults*, J Am Diet Ass, 1999, 99:1228-33

⁵⁸³ Qin LQ. i in., *Low-Fat Milk Promotes the Development of 7,12- Dimethylbenz(a)anthracene (DMBA)-Induced Mammary Tumors in Rats*, Int J Cancer, 2004, 110:491-6

⁵⁸⁴ Chlebowski RT. i in., *Dietary fat reduction and breast cancer outcome: interim efficacy results from the Women's Intervention Nutrition Study*, J Natl Cancer Inst, 2006, 98(24):1767-1776

⁵⁸⁵ Schulz M. i in., *Identification of a dietary pattern characterized by high-fat food choices associated with increased risk of breast cancer: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Potsdam Study*, Br J Nutr, 2008, 100(5):942-6

⁵⁸⁶ Farvid MS. i in., *Pre-menopausal dietary fat in relation to pre- and post-menopausal breast cancer*, Breast Cancer Res Treat, 2014, 145(1):255-265

⁵⁸⁷ Liu X-O. i in., *Association between dietary factors and breast cancer risk among Chinese females: systematic review and meta-analysis*, Asian Pac J Cancer Prev, 2014, 15(3):1291-1298

wynikać z faktu, że dieta wysokotłuszczowa stymuluje wzrost poziomu estrogenów, co jest związane ze wzrostem raka piersi. Badanie młodych kobiet wykazało, że niewielkie obniżenie spożycia tłuszczu w okresie dojrzewania skutkowało istotnie niższym stężeniem hormonów płciowych⁵⁸⁸. Konieczne są więc dalsze badania w celu ustalenia, czy w rzeczywistości te niższe poziomy prowadzą do zmniejszenia ryzyka raka piersi. Najważniejszy jest jednak fakt, że badania wskazują, że rodzaj tłuszczu może mieć tutaj decydujące znaczenie.

II.1.4.1. Tłuszcze nasycone

Wyniki badań w tym zakresie są nadal niejednoznaczne. Podczas gdy kilka prac naukowych wskazuje na pozytywny związek między spożyciem tłuszczów nasyconych z mięsa i produktów mlecznych (źródła zwierzęce) a rakiem^{589,590,591,592}, część z nich dowodzi, że ich spożycie powoduje, że ryzyko nowotworu piersi rośnie^{593,594,595,596}.

Całkowite spożycie nasyconych kwasów tłuszczowych było istotnie związane z ryzykiem raka piersi w badaniach kohortowych u kobiet po menopauzie, ale nie u kobiet przed menopauzą⁵⁹⁷. Metaanaliza wykazała 19% wzrost ryzyka raka piersi z większym spożyciem tłuszczów nasyconych⁵⁹⁸. Jeszcze inne badania nie wykazały istotnego związku między tłuszczami nasyconymi a rakiem piersi^{599,600,601}.

⁵⁸⁸ Dorgan JF. i in., *Diet and sex hormones in girls: findings from a randomized controlled clinical trial*, J Natl Cancer Inst, 2003, 95(2):132-141

⁵⁸⁹ Nothlings U. i in., *Meat and fat intake as risk factors for pancreatic cancer: the multiethnic cohort study*, J Natl Cancer Inst, 2005, 97(19):1458-1465

⁵⁹⁰ Qiu JL. i in., *Nutritional factors and gastric cancer in Zhoushan Islands, China*, World J Gastroenterol, 2005, 11(28):4311-4316

⁵⁹¹ Gonzalez CA. i in., *[The European prospective investigation about cancer and nutrition (EPIC)] [Article in Spanish]*, Rev Esp Salud Publica, 2004, 78(2):167-176

⁵⁹² Alothaimen A. i in., *Dietary fat and breast cancer in Saudi Arabia: a case-control study*, East Mediterr Health J, 2004, 10(6):879-886

⁵⁹³ Farvid MS. i in., *Premenopausal dietary fat in relation to pre- and post-menopausal breast cancer*, Breast Cancer Res Treat, 2014, 145(1):255-265

⁵⁹⁴ Jordan I. i in., *Dietary patterns and breast cancer risk among women in northern Tanzania: a case-control study*, Eur J Nutr, 2013, 52(3):905-915

⁵⁹⁵ Kroenke CH. i in., *High- and low-fat dairy intake, recurrence, and mortality after breast cancer diagnosis*, J Natl Cancer Inst, 2013, 105(9):616-623

⁵⁹⁶ Makarew N. i in., *Dietary fat in breast cancer survival*, Annu Rev Nutr, 2013, 33:319-348

⁵⁹⁷ Saadatian-Elahi M. i in., *Biomarkers of dietary fatty acid intake and the risk of breast cancer: a meta-analysis*, Int J Cancer, 2004, 111(4):584-591

⁵⁹⁸ Boyd NF. i in., *Dietary fat and breast cancer risk revisited: a meta-analysis of the published literature*, Br J Cancer, 2003, 89(9):1672-1685

⁵⁹⁹ Gago-Dominguez M. i in., *Opposing effects of dietary n-3 and n-6 fatty acids on mammary carcinogenesis: The Singapore Chinese Health Study*, Br J Cancer, 2003, 89(9):1686-1692

⁶⁰⁰ Holmes MD. i in., *Association of dietary intake of fat and fatty acids with risk of breast cancer*, JAMA, 1999, 281(10):914-920

II.1.4.2. Kwasy tłuszczowe trans

Wstępne badania wskazują, że te tłuszcze trans mogą być związane ze zwiększonym ryzykiem raka^{602,603,604,605,606,607}. Mogą one zaburzać układ hormonalny, który reguluje gojenie, prowadzą do zniszczenia wadliwych błon i sprzyjają rozwojowi raka. W jednym badaniu odnotowano 40% wzrost ryzyka raka piersi u kobiet po menopauzie, które miały wyższe poziomy kwasów tłuszczowych trans⁶⁰⁸.

II.1.4.3. Kwasy tłuszczowe omega-9

Większość badań wskazuje na związek neutralny lub nieznaczny efekt ochronny^{609,610,611} między tymi tłuszczami a ryzykiem raka piersi. Kilka badań kontrolnych wykazało, że spożycie oliwy z oliwek, bogatej w tłuszcze omega-9, spowodowało 13-34% zmniejszenie ryzyka raka piersi^{612,613,614,615,616,617,618}. Wyniki te zostały dodatkowo poparte przez metaanalizę pokazującą, że osoby

⁶⁰¹ Wolk A. i in., *A prospective study of association of monounsaturated fat and other types of fat with risk of breast cancer*, Arch Intern Med, 1998, 158(1):41-45

⁶⁰² Makarem N. i in., *Dietary fat in breast cancer survival*, Annu Rev Nutr, 2013, 33:319-348

⁶⁰³ Bakker N. i in., *Adipose fatty acids and cancers of the breast, prostate and colon: an ecological study*, EURAMIC Study Group, Int J Cancer, 1997, 72(4):587-591

⁶⁰⁴ Slattery ML. i in., *Trans-fatty acids and colon cancer*, Nutr Cancer, 2001, 39(2):170-175

⁶⁰⁵ Voorrips LE. i in., *Intake of conjugated linoleic acid, fat, and other fatty acids in relation to postmenopausal breast cancer: the Netherlands Cohort Study on Diet and Cancer*, Am J Clin Nutr, 2002, 76(4):873-882

⁶⁰⁶ Chajès V. i in., *Association between serum trans- monounsaturated fatty acids and breast cancer risk in the E3N-EPIC Study*, Am J Epidemiol, 2008, 167(11):1312-1320

⁶⁰⁷ Rissanen H. i in., *Serum fatty acids and breast cancer incidence*, Nutr Cancer, 2003, 45(2):168-175

⁶⁰⁸ Kohlmeier L. i in., *Adipose tissue trans fatty acids and breast cancer in the European Community Multicenter Study on Antioxidants, Myocardial Infarction, and Breast Cancer*, Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 1997, 6(9):705-710

⁶⁰⁹ Bartsch H. i in., *Dietary polyunsaturated fatty acids and cancers of the breast and colorectum: emerging evidence for their role as risk modifiers*, Carcinogenesis, 1999, 20(12):2209-2218

⁶¹⁰ Solanas M. i in., *Effects of a high olive oil diet on the clinical behavior and histopathological features of rat DMBA-induced mammary tumors compared with a high corn oil diet*, Int J Oncol, 2002, 21(4):745-753

⁶¹¹ García-Segovia P. i in., *Olive oil consumption and risk of breast cancer in the Canary Islands: a population-based case-control study*, Public Health Nutr, 2006, 9(1A):163-167

⁶¹² Martin-Moreno JM. i in., *Dietary fat, olive oil intake and breast cancer risk*, Int J Cancer, 1994, 58(6):774-780

⁶¹³ la Vecchia C. i in., *Olive oil, other dietary fats, and the risk of breast cancer (Italy)*, Cancer Causes Control, 1995, 6(6):545-550

⁶¹⁴ Trichopoulou A. i in., *Consumption of olive oil and specific food groups in relation to breast cancer risk in Greece*, J Natl Cancer Inst, 1995, 87(2):110-116

⁶¹⁵ Wakai K. i in., *Dietary intakes of fat and fatty acids and risk of breast cancer: a prospective study in Japan*, Cancer Sci, 2005, 96(9):590-599

⁶¹⁶ Caygill CP. i in., *Fat, fish, fish oil and cancer*, Br J Cancer, 1996, 74(1):159-164

⁶¹⁷ Maillard V. i in., *N-3 and N-6 fatty acids in breast adipose tissue and relative risk of breast cancer in a case-control study in Tours, France*, Int J Cancer, 2002, 98(1):78-83

⁶¹⁸ Psaltopoulou T. i in., *Olive oil intake is inversely related to cancer prevalence: a systematic review and a meta-analysis of 13,800 patients and 23,340 controls in 19 observational studies*, Lipids Health Dis, 2011, 10:127

z największą konsumpcją oliwy z oliwek mają 48% niższe ryzyko raka piersi w porównaniu z tymi z najniższym spożyciem⁶¹⁹. Chociaż jedno badanie prospektywne nie wykazało związku między spożyciem oliwy z oliwek a ryzykiem raka piersi⁶²⁰.

Wielonienasycone tłuszcze mają wyraźny wpływ stymulujący na karcynogenezę sutka, podczas gdy konsumpcja oliwy z oliwek z pierwszego tłoczenia ma głównie negatywny wpływ modulujący na rozwój raka piersi⁶²¹. Oleuropeina, główny polifenol oliwy z oliwek, ma działanie antyproliferacyjne. Stwierdzono, że leczenie komórek raka piersi oleuropeiną może pomóc w zapobieganiu przerzutom raka piersi⁶²². Oliwa z oliwek wywołuje apoptozę w niektórych komórkach nowotworowych dzięki oleuropeinie właśnie⁶²³.

II.1.4.4. Kwasy tłuszczowe omega-3 i omega-6

Pojawiają się liczne prace naukowe wspierające ochronne relacje między kwasami tłuszczowymi omega-3 (kwas alfa-linolenowy (ALA), kwas eikozapentanowy (EPA) i kwas dokozaheksanowy (DHA)) a ryzykiem raka piersi^{624,625,626,627,628,629,630,631,632,633,634,635}.

⁶¹⁹ Pelucchi C. i in., *Olive oil and cancer risk: an update of epidemiological findings through 2010*, *Curr Pharm Des*, 2011, 17(8):805-812

⁶²⁰ Buckland G. i in., *Olive oil intake and breast cancer risk in the Mediterranean countries of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition study*, *Int J Cancer*, 2012, 131(10):2465-2469

⁶²¹ Escrich E. i in., *Olive oil and other dietary lipids in breast cancer*, *Cancer Treat Res*, 2014, 159:289-309

⁶²² Hassan ZK. i in., *Oleuropein induces anti-metastatic effects in breast cancer*, *Asian Pac J Cancer Prev*, 2012, 13(9):4555-4559

⁶²³ Hassan ZK. i in., *Oleuropein induces apoptosis via the p53 pathway in breast cancer cells*, *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014, 14(11):6739-6742

⁶²⁴ Makarem N. i in., *Dietary fat in breast cancer survival*, *Annu Rev Nutr*, 2013, 33:319-348

⁶²⁵ Saadatian-Elahi M. i in., *Biomarkers of dietary fatty acid intake and the risk of breast cancer: a meta-analysis*, *Int J Cancer*, 2004, 111(4):584-591

⁶²⁶ Gago-Dominguez M. i in., *Opposing effects of dietary n-3 and n-6 fatty acids on mammary carcinogenesis: The Singapore Chinese Health Study*, *Br J Cancer*, 2003, 89(9):1686-1692

⁶²⁷ Wakai K. i in., *Dietary intakes of fat and fatty acids and risk of breast cancer: a prospective study in Japan*, *Cancer Sci*, 2005, 96(9):590-599

⁶²⁸ Caygill CP. i in., *Fat, fish, fish oil and cancer*, *Br J Cancer*, 1996, 74(1):159-164

⁶²⁹ Bagga D. i in., *Long-chain n-3-to-n-6 polyunsaturated fatty acid ratios in breast adipose tissue from women with and without breast cancer*, *Nutr Cancer*, 2002, 42(2):180-185

⁶³⁰ Hardman WE., *(n-3) fatty acids and cancer therapy*, *J Nutr*, 2004, 134(12 Suppl):3427S-3430S

⁶³¹ Kuriki K. i in., *Breast cancer risk and erythrocyte compositions of n-3 highly unsaturated fatty acids in Japanese*, *Int J Cancer*, 2007, 121(2):377-385

⁶³² Shannon J. i in., *Erythrocyte fatty acids and breast cancer risk: a case-control study in Shanghai, China*, *Am J Clin Nutr*, 2007, 85(4):1090-1097

⁶³³ Fabian CJ. i in., *Omega-3 fatty acids for breast cancer prevention and survivorship*, *Breast Cancer Res*, 2015, 4:17:62

⁶³⁴ Chung H. i in., *Omega-3 fatty acids reduce obesity-induced tumor progression independent of GPR120 in a mouse model of postmenopausal breast cancer*, *Oncogene*, 2014, 34(27):3504-13

⁶³⁵ Sczaniecka AK. i in., *Dietary intake of specific fatty acids and breast cancer risk among postmenopausal women in the VITAL cohort*, *Nutr Cancer*, 2012, 64(8):1131-1142

Badania te pokazują, że omega-3 hamują wzrost nowotworu piersi i przerzuty. Ponadto tłuszcze te przyczyniają się do podwyższenia odporności^{636,637,638,639,640}.

Wysokie spożycie tłustych ryb (bogatych w omega-3) było związane ze znacząco zmniejszonym ryzykiem raka piersi zarówno u kobiet przed menopauzą⁶⁴¹, jak i po menopauzie⁶⁴². Choć nie zaobserwowano ogólnego efektu między kwasami tłuszczowymi omega-3 a ryzykiem raka piersi, ich spożycie znacznie zmniejszało ryzyko raka piersi u otyłych kobiet⁶⁴³. W wieloczynnikowej analizie greckich kobiet podwyższone całkowite wielonienasycone kwasy tłuszczowe w tkance tłuszczowej piersi i omega-3 w tkance tłuszczowej pośladków były związane ze zmniejszonym ryzykiem raka piersi⁶⁴⁴. Spożycie ryb ogólnie wiąże się z ochronnym działaniem w kwestii nowotworu piersi^{645,646,647,648,649,650}.

Badania sugerują również, że wyższe spożycie kwasów tłuszczowych omega-3 jest związane ze zmniejszeniem stanu zapalnego i zmniejszeniem fizycznych aspektów zmęczenia wśród osób, które przeżyły raka piersi⁶⁵¹. Olej rybny może

⁶³⁶ Hardman WE., (*n-3*) fatty acids and cancer therapy, *J Nutr*, 2004, 134(12 Suppl):3427S-3430S

⁶³⁷ Larsson S.C. i in., *Dietary long-chain n-3 fatty acids for the prevention of cancer: a review of potential mechanisms*, *Am J Clin Nutr*, 2004, 79(6):935-945

⁶³⁸ Corsetto PA. i in., *Chemical-physical changes in cell membrane microdomains of breast cancer cells after omega-3 PUFA incorporation*, *Cell Biochem Biophys*, 2012, 64(1):45-59

⁶³⁹ Cao W. i in., *N-3 poly-unsaturated fatty acids shift estrogen signaling to inhibit human breast cancer cell growth*, *PLoS One*, 2012, 7(12):e52838

⁶⁴⁰ Rovito D. i in., *Omega-3 PUFA ethanolamides DHEA and EPEA induce autophagy through PPAR activation in MCF-7 breast cancer cells*, *J Cell Physiol*, 2013, 228(6):1314-1322

⁶⁴¹ Gao C-M. i in., *Intake of freshwater fish and associated Fatty acids and risk of breast cancer*, *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014, 15(18):7879-7884

⁶⁴² Kim J. i in., *Fatty fish and fish omega-3 fatty acid intakes decrease the breast cancer risk: a case-control study*, *BMC Cancer*, 2009, 9:216

⁶⁴³ Chajès V. i in., *W-3 and W-6 Polyunsaturated fatty acid intakes and the risk of breast cancer in Mexican women: impact of obesity status*, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2012, 21(2):319-326

⁶⁴⁴ De Bree E. i in., *Adipose tissue fatty acid composition in Greek patients with breast cancer versus those with benign breast tumors*, *Anticancer Res*, 2013, 33(4):1667-1672

⁶⁴⁵ Caygill CP. i in., *Fat, fish, fish oil and cancer*, *Br J Cancer*, 1996, 74(1):159-164

⁶⁴⁶ Bagga D. i in., *Long-chain n-3-to-n-6 polyunsaturated fatty acid ratios in breast adipose tissue from women with and without breast cancer*, *Nutr Cancer*, 2002, 42(2):180-185

⁶⁴⁷ Kuriki K. i in., *Breast cancer risk and erythrocyte compositions of n-3 highly unsaturated fatty acids in Japanese*, *Int J Cancer*, 2007, 121(2):377-385

⁶⁴⁸ Kim J. i in., *Fatty fish and fish omega-3 fatty acid intakes decrease the breast cancer risk: a case-control study*, *BMC Cancer*, 2009, 9:216

⁶⁴⁹ Zheng J-S. i in., *Intake of fish and marine n-3 polyunsaturated fatty acids and risk of breast cancer: meta-analysis of data from 21 independent prospective cohort studies*, *BMJ*, 2013, 346:f3706

⁶⁵⁰ Favero A. i in., *Diet and risk of breast cancer: major findings from an Italian case-control study*, *Biomed Pharmacother*, 1998, 52:109-115

⁶⁵¹ Alfano CM. i in., *Fatigue, inflammation, and W-3 and W-6 fatty acid intake among breast cancer survivors*, *J Clin Oncol*, 2012, 30(12):1280-1287

u takich osób zmniejszać także resorpcję kości⁶⁵². Dodatkowo w randomizowanym podwójnie ślepych badaniu kontrolowanym placebo, 70% pacjentek, które przyjmowały suplementy omega-3 podczas chemioterapii, nie rozwinęła się neuropatii obwodowej (w porównaniu z 40,7% w grupie placebo)⁶⁵³.

Odwrotnie wygląda natomiast sytuacja z kwasami omega-6 (kwas linolowy, który można przekształcić w kwas arachidonowy). Wysokie ich spożycie sprzyja rozwojowi guza piersi i przerzutom^{654,655,656,657}. Metaanaliza 3 badań kohortowych wykazała, że również kwas palmitynowy (rodzaj kwasu tłuszczowego omega-6), jest istotnie związany ze zwiększonym ryzykiem raka piersi⁶⁵⁸.

Bardzo interesujące odkrycie zgłoszono w prospektywnym badaniu, które nie wykazało ogólnego związku między kwasami tłuszczowymi omega-6 a ryzykiem raka piersi⁶⁵⁹, jednak spożycie tłuszczów omega-6 zwiększyło ryzyko u kobiet, które spożywały niewiele morskich kwasów tłuszczowych omega-3⁶⁶⁰. Efekt ten był jeszcze większy w przypadku zaawansowanego raka piersi. Naukowcy zasugerowali więc, że równowaga między tłuszczami omega-6 i omega-3 może mieć większe znaczenie niż ilość określonych kwasów tłuszczowych w diecie. Zostało to dodatkowo poparte innymi badaniami^{661,662,663,664}.

⁶⁵² Hutchins-Wiese HL. i in., *High-dose eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid supplementation reduces bone resorption in postmenopausal breast cancer survivors on aromatase inhibitors: a pilot study*, Nutr Cancer, 2014, 66(1):68-76

⁶⁵³ Ghoreishi Z. i in., *Omega-3 fatty acids are protective against paclitaxel-induced peripheral neuropathy: a randomized double-blind placebo controlled trial*, BMC Cancer, 2012, 12:355

⁶⁵⁴ Alothaimen A. i in., *Dietary fat and breast cancer in Saudi Arabia: a case-control study*, East Mediterr Health J, 2004, 10(6):879-886

⁶⁵⁵ Maillard V. i in., *N-3 and N-6 fatty acids in breast adipose tissue and relative risk of breast cancer in a case-control study in Tours, France*, Int J Cancer, 2002, 98(1):78-83

⁶⁵⁶ Bagga D. i in., *Long-chain n-3-to-n-6 polyunsaturated fatty acid ratios in breast adipose tissue from women with and without breast cancer*, Nutr Cancer, 2002, 42(2):180-185

⁶⁵⁷ Sonestedt E. i in., *Do both heterocyclic amines and omega-6 polyunsaturated fatty acids contribute to the incidence of breast cancer in postmenopausal women of the Malmö diet and cancer cohort?*, Int J Cancer, 2008, 123(7):1637-43

⁶⁵⁸ Saadatian-Elahi M. i in., *Biomarkers of dietary fatty acid intake and the risk of breast cancer: a meta-analysis*, Int J Cancer, 2004, 111(4):584-591

⁶⁵⁹ Gago-Dominguez M. i in., *Opposing effects of dietary n-3 and n-6 fatty acids on mammary carcinogenesis: The Singapore Chinese Health Study*, Br J Cancer, 2003, 89(9):1686-1692

⁶⁶⁰ Murff HJ. i in., *Dietary polyunsaturated fatty acids and breast cancer risk in Chinese women: a prospective cohort study*, Int J Cancer, 2011, 128(6):1434-1441

⁶⁶¹ Maillard V. i in., *N-3 and N-6 fatty acids in breast adipose tissue and relative risk of breast cancer in a case-control study in Tours, France*, Int J Cancer, 2002, 98(1):78-83

II.1.5. Cukry

Żywność o wysokiej zawartości cukru jest zazwyczaj wysoko przetworzona i rafinowana, ma niską wartość odżywczą, a także niską zawartość błonnika pokarmowego. Ponadto pokarmy te wydają się zwiększać poziom insuliny w surowicy i IGF-I⁶⁶⁵, co stymuluje wzrost komórek nowotworowych (duże ilości IGF zwiększają guzy sutka u myszy⁶⁶⁶). IGF może działać poprzez stymulowanie progresji cyklu komórkowego i zapobieganie przedwczesnej śmierci komórek^{667,668,669,670} oraz promować wzrost guza poprzez zwiększenie wydzielania steroidów⁶⁷¹. Badania wskazują na efekt synergistyczny między IGF-I i estrogenem⁶⁷² oraz IGF-I i opornością na insulinę w raku piersi, co znacznie zwiększa ryzyko nowotworu^{673,674} (szczególnie u kobiet przed menopauzą⁶⁷⁵). Ogólnie rzecz biorąc, wyniki te wskazują na to, że przewlekła zmiana metabolizmu glukozy/cukru jest związana z rozwojem raka piersi.

Sugeruje się, że obniżenie poziomu IGF-I może być jednym z czynników przyczyniających się do aktywności przeciwnowotworowej tamoksyfenu w terapii raka piersi⁶⁷⁶. Chociaż nie wszystkie badania się z tym zgadzają⁶⁷⁷, to jedno, kohortowe

⁶⁶² Bagga D. i in., *Long-chain n-3-to-n-6 polyunsaturated fatty acid ratios in breast adipose tissue from women with and without breast cancer*, Nutr Cancer, 2002, 42(2):180-185

⁶⁶³ Chajes V. i in., *Omega-6/omega-3 polyunsaturated fatty acid ratio and cancer*, World Rev Nutr Diet, 2003, 92:133-151

⁶⁶⁴ Simopoulos AP., *The importance of the omega-6/omega-3 fatty acid ratio in cardiovascular disease and other chronic diseases*, Exp Biol Med (Maywood), 2008, 233(6):674-688

⁶⁶⁵ Muti P. i in., *Fasting glucose is a risk factor for breast cancer: a prospective study*, Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2002, 11(11):1361-1368

⁶⁶⁶ Hadsell DL. i in., *IGF and insulin action in the mammary gland: lessons from transgenic and knockout models*, J Mammary Gland Biol Neoplasia, 2000, 5(1):19-30

⁶⁶⁷ McCance KL. i in., *Estrogen and insulin crosstalk: breast cancer risk implications*, Nurse Pract, 2003, 28(5):12-23

⁶⁶⁸ Shi R. i in., *IGF-I and breast cancer: a meta-analysis*, Int J Cancer, 2004, 111(3):418-423

⁶⁶⁹ Yu H. i in., *Role of the insulin-like growth factor family in cancer development and progression*, J Natl Cancer Inst, 2000, 92:1472-1489

⁶⁷⁰ Muti P., *The role of endogenous hormones in the etiology and prevention of breast cancer: the epidemiological evidence*, Ann N Y Acad Sci, 2004, 1028:273-282

⁶⁷¹ Osborne CK. i in., *Regulation of breast cancer growth by insulin-like growth factors*, J Steroid Biochem Mol Biol, 1990, 37(6):805-809

⁶⁷² Lee AV. i in., *Enhancement of insulin-like growth factor signaling in human breast cancer: estrogen regulation of insulin receptor substrate-1 expression in vitro and in vivo*, Mol Endocrinol, 1999, 13:787-796

⁶⁷³ Malin A. i in., *Evaluation of the synergistic effect of insulin resistance and insulin-like growth factors on the risk of breast carcinoma*, Cancer, 2004, 100(4):694-700

⁶⁷⁴ Duggan C. i in., *Associations of insulin-like growth factor and insulin-like growth factor binding protein-3 with mortality in women with breast cancer*, Int J Cancer, 2013, 132(5):1191-1200

⁶⁷⁵ Hankinson SE. i in., *Circulating concentrations of insulin-like growth factor-I and risk of breast cancer*, Lancet, 1998, 351(9113):1393-1396

⁶⁷⁶ Pollak M. i in., *Effect of tamoxifen on serum insulin like growth factor I levels in stage I breast cancer patients*, J Natl Cancer Inst, 1990, 82(21):1693-1697

wykazało, że wyższe poziomy insuliny znacznie zwiększyły ryzyko raka piersi zarówno u kobiet przed, jak i po menopauzie⁶⁷⁸. Ze zwiększonym ryzykiem raka piersi związany jest nie tylko wysoki poziom insuliny i zwiększone stężenie IGF-I, ale także otyłość brzuszna⁶⁷⁹. Generalnie u kobiet z nadwagą lub otyłością hiperinsulinemia może przyczyniać się do rozwoju raka piersi⁶⁸⁰. Ponadto otyłość i hiperinsulinemia na czczo są związane z gorszym rokowaniem u kobiet z rozpoznany rakiem piersi⁶⁸¹. Spożycie węglowodanów znacznie zwiększa więc ryzyko raka piersi^{682,683,684,685,686,687}, w tym sacharoza (cukier stołowy) - powoduje, że ryzyko jest największe⁶⁸⁸ i znacznie się zmniejsza dzięki wyższemu spożyciu błonnika. Ryzyko odległych przerzutów i zgonów z powodu raka piersi było istotnie wyższe u kobiet z wyższym poziomem glukozy na czczo w porównaniu z kobietami z poziomem najniższym⁶⁸⁹, związek śmiertelność z powodu raka piersi wygląda podobnie⁶⁹⁰. Ponadto spożycie słodkich pokarmów o wysokim indeksie glikemicznym (GI) i ładunku glikemicznym (GL) jest uważane za czynnik ryzyka raka piersi ze względu na ich wpływ na insulinę i IGF-I^{691,692,693,694,695}.

⁶⁷⁷ Eliassen AH. i in., *Circulating insulin and c-peptide levels and risk of breast cancer among predominantly premenopausal women*, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2007, 16(1):161-164

⁶⁷⁸ Lawlor DA. i in., *Hyperinsulinaemia and increased risk of breast cancer: findings from the British Women's Heart and Health Study*, *Cancer Causes Control*, 2004, 15(3):267-275

⁶⁷⁹ Stoll BA., *Biological mechanisms in breast cancer invasiveness: relevance to preventive interventions*, *Eur J Cancer Prev*, 2000, 9(2):73-79

⁶⁸⁰ Gonullu G. i in., *Relation between insulin resistance and serum concentrations of IL-6 and TNF-alpha in overweight or obese women with early stage breast cancer*, *Cytokine*, 2005, 31(4):264-269

⁶⁸¹ Goodwin PJ. i in., *Fasting insulin and outcome in early-stage breast cancer: results of a prospective cohort study*, *J Clin Oncol*, 2002, 20:42-51

⁶⁸² Sulaiman S. i in., *Dietary carbohydrate, fiber and sugar and risk of breast cancer according to menopausal status in Malaysia*, *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014, 15(14):5959-5964

⁶⁸³ Kruk J., *Association between Vegetable, Fruit and Carbohydrate Intake and Breast Cancer Risk in Relation to Physical Activity*, *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014, 15(11):4429-4436

⁶⁸⁴ Tavani A. i in., *Consumption of sweet foods and breast cancer risk in Italy*, *Ann Oncol*, 2006, 17(2):341-5

⁶⁸⁵ Duchaine CS. i in., *Consumption of sweet foods and mammographic breast density: a cross-sectional study*, *BMC Public Health*, 2014, 14:554

⁶⁸⁶ Bradshaw PT. i in., *Consumption of sweet foods and breast cancer risk: a case-control study of women on Long Island*, *New York, Cancer Causes Control*, 2009, 20(8):1509-1515

⁶⁸⁷ Seely S. i in., *Diet and breast cancer: the possible connection with sugar consumption*, *Med Hypotheses*, 1983, 11(3):319-27

⁶⁸⁸ Romieu I. i in., *Carbohydrates and the risk of breast cancer among Mexican women*, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2004, 13(8):1283-1289

⁶⁸⁹ Minicozzi P. i in., *High fasting blood glucose and obesity significantly and independently increase risk of breast cancer death in hormone receptor-positive disease*, *Eur J Cancer*, 2013, 49(18):3881-3888

⁶⁹⁰ Tavani A. i in., *Consumption of sweet foods and breast cancer risk in Italy*, *Ann Oncol*, 2006, 17(2):341-345

⁶⁹¹ Sieri S. i in., *Dietary glycemic index, glycemic load, and the risk of breast cancer in an Italian prospective cohort study*, *Am J Clin Nutr*, 2007, 86(4):1160-1166

⁶⁹² Lajous M. i in., *Carbohydrate intake, glycemic index, glycemic load, and risk of postmenopausal breast cancer in a prospective study of French women*, *Am J Clin Nutr*, 2008, 87(5):1384-1391

II.2. Sen

Istnieje mnóstwo dowodów, które łączą niewystarczającą ilość snu z niską jakością życia. Brak snu może mieć negatywny wpływ na nastrój, funkcje poznawcze i mózg. Według *Medical News Today*⁶⁹⁶ niedostatek snu może mieć głęboki wpływ na funkcje emocjonalne i zdolność normalnego myślenia u zdrowych osób, czego skutkiem są: zmniejszona skłonność do pozytywnego myślenia, złe samopoczucie, niższa inklinacja do rozwiązywania problemów, większa skłonność do myślenia zabobonnego i magicznego, nietolerancja i mniej empatii wobec innych oraz słaba kontrola impulsów. Deficyty snu prowadzą jednocześnie do rosnącego ryzyka chorób serca, cukrzycy, a nawet raka, w tym raka piersi⁶⁹⁷.

Za prawidłowy i odprężający sen odpowiedzialny jest hormon produkowany przez ludzkie ciało o nazwie melatonina. Pomaga on regulować temperaturę ciała, ciśnienie krwi⁶⁹⁸ i poziom innych hormonów, ale przede wszystkim reguluje 24-godzinny, wewnętrzny zegar biologiczny, tzw. rytm dobowy człowieka. Melatonina jest wytwarzana przez szyszynkę w mózgu, ale również w innych obszarach, takich jak oczy, szpik kostny i jelita^{699,700}.

Poziom melatoniny zaczyna wzrastać, gdy na zewnątrz jest ciemno, sygnalizując organizmowi, że nadszedł czas snu. Wiąże się także z receptorami w ciele i może pomóc mu się zrelaksować (np. z receptorami w mózgu, aby zmniejszyć aktywność nerwów). Odwrotnie, produkcję melatoniny hamuje przede wszystkim światło ale też stres⁷⁰¹, palenie tytoniu⁷⁰², narażanie się na nadmiar ekspozycję świetlną w nocy

⁶⁹³ Barclay AW. i in., *Glycemic index, glycemic load, and chronic disease risk--a meta-analysis of observational studies*, *Am J Clin Nutr*, 2008, 87(3):627-637

⁶⁹⁴ Larsson SC. i in., *Glycemic load, glycemic index and breast cancer risk in a prospective cohort of Swedish women*, *Int J Cancer*, 2009, 125(1):153-157

⁶⁹⁵ Sieri S. i in., *High glycemic diet and breast cancer occurrence in the Italian EPIC cohort*, *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2013, 23(7):628-634

⁶⁹⁶ <https://www.medicalnewstoday.com/articles/307334.php>

⁶⁹⁷ Malina C. i in., *[Sleep and breast cancer: is there a link?]*, *Gynecol Obstet Fertil*, 2013, 41(2):105-9

⁶⁹⁸ Smolensky MH. i in., *Role of sleep-wake cycle on blood pressure circadian rhythms and hypertension*, *Sleep Med*, 2007, 8(6):668-80

⁶⁹⁹ Jie Liu i in., *Melatonin Effects on Hard Tissues: Bone and Tooth*, *Int J Mol Sci*, 2013, 14(5): 10063–10074

⁷⁰⁰ Acuña-Castroviejo D. i in., *Extrapineal melatonin: sources, regulation, and potential functions*, *Cell Mol Life Sci*, 2011, 71(16):2997-3025

⁷⁰¹ Yasuhiro Ito. i in., *Relationships between Salivary Melatonin Levels, Quality of Sleep, and Stress in Young Japanese Females*, *Int J Tryptophan Res*, 2013, 6(Suppl 1): 75–85

⁷⁰² Ozguner F. i in., *Active smoking causes oxidative stress and decreases blood melatonin levels*, *Toxicol Ind Health*, 2005, 21(1-2):21-6

(w tym na światło niebieskie)⁷⁰³, brak dostatecznej ilości światła dziennego w ciągu dnia⁷⁰⁴, praca zmianowa i starzenie się.

Najnowsze badania ujawniają, że melatonina ma również właściwości przeciwnowotworowe^{705,706,707,708}. Jest to prawdopodobnie spowodowane wpływem melatoniny na estrogen. Około 70% nowotworów piersi jest wrażliwych na wzrost estrogenu⁷⁰⁹, oznacza to, że hormon ten stymuluje wzrost nowotworu. Wiele terapii raka piersi ma na celu zmniejszenie krążenia estrogenu lub zmniejszenie wrażliwości guza na hormon.

Melatonina ma naturalne działanie anty-estrogenowe. Ogranicza ilość enzymu, który zmienia estrogen w bardziej aktywną formę, jednocześnie pobudzając produkcję innego enzymu, który utrzymuje krążenie estrogenu w stanie nieaktywnym. Badania przeprowadzone na ludzkich komórkach raka piersi wykazały, że melatonina zmniejsza wrażliwość receptorów estrogenowych na powierzchni komórek raka sutka, co minimalizuje reakcję wzrostu komórek^{710,711}.

Korelację pomiędzy zwiększonym ryzykiem raka piersi a melatoniną naukowcy odkryli już w 2003 r. w Bostonie⁷¹², co potwierdzały kolejne badania. W 2012 r.⁷¹³ stwierdzono, że kobiety, u których następowały chroniczne braki w odpoczynku sennym, rozwinęły najbardziej agresywne nowotwory piersi. Mówiąc prościej, brak wystarczającej ilości snu powoduje, że kobiety są bardziej narażone na tę chorobę. Znaczenie snu u pacjentek z rakiem sutka zostało dodatkowo poparte, gdy naukowcy z *Michigan State University* ujawnili, że melatonina, wydaje się powstrzymywać rozwój

⁷⁰³ Rüdiger Hardeland, *Neurobiology, Pathophysiology, and Treatment of Melatonin Deficiency and Dysfunction*, ScientificWorldJournal, 2012, 2012: 640389

⁷⁰⁴ Harb F. i in., *Lack of exposure to natural light in the workspace is associated with physiological, sleep and depressive symptoms*, Chronobiol Int, 2015, 32(3):368-75

⁷⁰⁵ Cos S. i in., *Estrogen-signaling pathway: a link between breast cancer and melatonin oncogenic actions*, Cancer Detect Prev, 2006, 30(2):118-28

⁷⁰⁶ Reiter RJ. i in., *Melatonin, a Full Service Anti-Cancer Agent: Inhibition of Initiation, Progression and Metastasis*, Int J Mol Sci, 2017;18(4)

⁷⁰⁷ Kubatka P. i in., *Melatonin and breast cancer: Evidences from preclinical and human studies*, Crit Rev Oncol Hematol, 2018, 122:133-143

⁷⁰⁸ Cos S. i in., *Melatonin, experimental basis for a possible application in breast cancer prevention and treatment*, Histol Histopathol, 2000, 15(2):637-47

⁷⁰⁹ Mohibi S. i in., *Mouse models of estrogen receptor-positive breast cancer*, J Carcinog, 2011, 10:35

⁷¹⁰ Molis TM. i in., *Modulation of estrogen receptor mRNA expression by melatonin in MCF-7 human breast cancer cell*, Mol Endocrinol, 1994, 8(12):1681-90

⁷¹¹ Rato AG. i in., *Melatonin blocks the activation of estrogen receptor for DNA binding*, Faseb j., 1999, 13(8):857-68

⁷¹² Ruth C. Travis i in., *Melatonin and Breast Cancer: A Prospective Study*, Journal of the National Cancer Institute, 2004, Volume 96, Issue 6, p.475-482

⁷¹³ Thompson CL. i in., *Association of sleep duration and breast cancer OncotypeDX recurrence score*, Breast Cancer Res Treat, 2012, 134(3):1291-5

tych nowotworów. W rzeczywistości ponad 60%⁷¹⁴ kobiet z przerzutami lub bez przerzutów ma zdiagnozowaną bezsenność.

Niewielkie badanie⁷¹⁵ opublikowane w sierpniowym numerze *Breast Cancer Research and Treatment* sugeruje, że brak wystarczającej ilości snu może wiązać się z większym ryzykiem nawrotu choroby wczesnego stadium raka piersi z dodatnim receptorem estrogenu u kobiet po menopauzie. Wydaje się, że średnia ilość snu na noc nie wpływała na ryzyko nawrotu u kobiet przed menopauzą.

Według badań opublikowanych w 2015 r. w *Journal of Cancer*⁷¹⁶, w których badano ryzyko raka wywołanego zaburzeniami snu z wykorzystaniem ogólnokrajowych danych dotyczących populacji, ryzyko wystąpienia raka sutka było znacznie wyższe u pacjentek z bezsennością, z parasomnią i obturacyjnym bezdechem sennym.

W 2008 roku pojawił się pomysł, że włączone nocą światło może być związane z ryzykiem raka piersi. Zwrócili na to uwagę Itai Kloog i jego koledzy z Uniwersytetu w Hajfie. Wykorzystali nocne zdjęcia satelitarne wykonane przez NASA w celu oszacowania poziomów LAN (ekspozycji na światło nocą) w 147 społecznościach w Izraelu. Ryzyko raka piersi zależało od oświetlenia nocnego. Odkryli silny związek pomiędzy intensywnością LAN a częstością występowania raka piersi. Częstość występowania raka piersi w społecznościach ze średnim nocnym oświetleniem była o 37% wyższa niż w społecznościach o najniższej ilości światła, a w najbardziej oświetlonych społecznościach wartość ta była o 27% wyższa. Wykazali więc o 73% wyższą częstość występowania raka piersi w społecznościach narażonych na wysokie działanie LAN w porównaniu z tymi narażonymi na niskie jego działanie⁷¹⁷.

Kloog opublikował podobne wnioski dotyczące LAN na poziomie globalnym w roku 2010⁷¹⁸. Rybnikova potwierdziła te odkrycia w 2015 r., stwierdzając, że najsilniejsze związki między narażeniem na sztuczne światło w nocy a rakiem piersi występuje

⁷¹⁴ Savard J. i in., *Natural course of insomnia comorbid with cancer: an 18-month longitudinal study*, *J Clin Oncol*, 2011, 29(26):3580-6

⁷¹⁵ Cheryl L. i in., *Association of Sleep Duration and Breast Cancer OncotypeDX Recurrence Score*, *Breast Cancer Res Treat*, 2012, 134(3): 1291–1295

⁷¹⁶ Hui-Feng Fang i in., *Risk of Cancer in Patients with Insomnia, Parasomnia, and Obstructive Sleep Apnea: A Nationwide Nested Case-Control Study*, *J Cancer*, 2015, 6(11): 1140–1147

⁷¹⁷ Kloog I. i in., *Light at night co-distributes with incident breast but not lung cancer in the female population of Israel*, *Chronobiol Int*, 2008, 25(1):65-81

⁷¹⁸ Kloog I. i in., *Nighttime light level co-distributes with breast cancer incidence worldwide*, *Cancer Causes Control*, 2010, 21(12):2059-2068

w Europie Zachodniej, podczas gdy w Azji Południowo-Wschodniej i w krajach Zatoki Perskiej efekt był słabszy⁷¹⁹.

Aktualne dane z badań z Connecticut mówią nam, że społeczności, które są lepiej oświetlone w nocy, w Connecticut mają większą zachorowalność na raka piersi⁷²⁰. Naukowcy zgłosili istotne powiązanie między światłem w nocy a ryzykiem raka piersi. Kobiety żyjące na obszarach o największym oświetleniu miały o 63% większe ryzyko zachorowania na raka piersi niż kobiety żyjące na obszarach o najniższej ekspozycji na światło nocą.

W dokumencie opublikowanym w listopadzie 2016 r. - ponownie analizującym dane z Izraela - stwierdzono również silne powiązanie między rakiem a rakiem piersi i przedstawiono szacunkową wartość efektu dawki. Natężenie światła obliczono na podstawie długości drogi i natężenia światła i oszacowano, że to - powyżej 16 luksów wystarczyło, aby wpłynąć na poziom melatoniny i zachorowalność na raka piersi⁷²¹.

Okazuje się, że proste zmiany w stylu życia, które zmniejszają ekspozycję na światło w nocy, mogą mieć klinicznie znaczący wpływ na ryzyko raka piersi. Coś tak prostego jak zamykanie okiennic lub zasłanianie rolet przed snem może zmniejszyć ryzyko raka piersi o 18%. Ci, którzy używają lampy do czytania zamiast jaśniejszego oświetlenia wewnętrznego, zmniejszają ryzyko o 19%⁷²².

Silniejsza ekspozycja na sztuczne światło nocą dotyczy kobiet pracujących na zmianie, dlatego również tym aspektem ich życia zainteresowali się naukowcy w kontekście omawianego tematu. W kilku publikacjach naukowych, w których badano pracowników zmianowych, stwierdzono, że u kobiet, które pracują na nocnej zmianie lub mają większą ekspozycję na LAN, ryzyko zachorowania na raka piersi wzrasta^{723,724,725,726,727,728,729,730,731,732}. W dużej metaanalizie 16 prospektywnych badań

⁷¹⁹ Rybnikova N. i in., *Artificial light at night (ALAN) and breast cancer incidence worldwide: a revisit of earlier findings with analysis of current trends*, *Chronobiol Int*, 2015, 32(6):757-773

⁷²⁰ Portnov BA. i in., *Light at night and breast cancer incidence in Connecticut: An ecological study of age group effects*, *Sci Total Environ*, 2016, 572:1020-1024

⁷²¹ Keshet-Sitton A. i in., *Illuminating a risk for breast cancer: a preliminary ecological study on the association between streetlight and breast cancer*, *Integr Cancer Ther*, 2016, pii: 1534735416678983

⁷²² Keshet-Sitton A. i in., *Can Avoiding Light at Night Reduce the Risk of Breast Cancer?*, *Integr Cancer Ther*, 2016, 15(2):145-52

⁷²³ Schernhammer ES. i in., *Night work and risk of breast cancer*, *Epidemiology*, 2006, 17(1):108-111

⁷²⁴ Knutsson A. i in., *Breast cancer among shift workers: results of the WOLF longitudinal cohort study*, *Scand J Work Environ Health*, 2013, 39(2):170-177

⁷²⁵ Davis S. i in., *Night shift work, light at night, and risk of breast cancer*, *J Natl Cancer Inst*, 2001, 93(20):1557-62

⁷²⁶ Wang P. i in., *Night-shift work, sleep duration, daytime napping, and breast cancer risk*, *Sleep Med*, 2015, 16(4):462-468

kohortowych opublikowanych w 2015 r. odnotowano zwiększoną zachorowalność i śmiertelność na raka piersi z powodu kilkuletniej pracy na nocną zmianę⁷³³. Nie wszystkie badania są jednak zgodne. Kolejna metaanaliza przeprowadzona w Wielkiej Brytanii w 2016 r. opisała 10 badań i nie stwierdziła związku⁷³⁴. Te różnice w wynikach mogą być częściowo, jeśli nie w pełni wyjaśnione, z powodu różnic w rytmach okołodobowych, które odpowiadają za różną podatność na zakłócenia^{735,736}.

W niedawno opublikowanym francuskim badaniu kliniczno-kontrolnym ryzyko wystąpienia raka piersi ER+ i PR+ podwoiło się, a ryzyko zachorowania na nowotwory HER2+ niemal się potroiło u kobiet pracujących w nocy⁷³⁷. Jak się okazuje niewidome kobiety, ponieważ zużywają mniej oświetlenia elektrycznego, wykazują mniejsze ryzyko zachorowania na raka piersi⁷³⁸.

Dlaczego LAN zwiększa ryzyko raka piersi nadal nie jest w pełni wyjaśnione. Początkowo teorie skupiały się na supresji (tłumieniu) melatoniny i przesunięciach w estrogenie, ale ostatnio uwaga została zwrócona na rytmikę okołodobową i jej zakłócenia⁷³⁹. Ekspozycja na światło w nocy i zaburzenie melatoniny przyczynia się do niestabilności genetycznej⁷⁴⁰. Cykle okołodobowe regulują odpowiedź komórkową na uszkodzenia DNA i czas cyklu komórkowego, chociaż związki te są złożone i trudne do

⁷²⁷ Pronk A. i in., *Night-shift work and breast cancer risk in a cohort of Chinese women*, *Am J Epidemiol*, 2010, 171(9):953-9

⁷²⁸ Menegaux F. i in., *Night work and breast cancer: a population-based case-control study in France (the CECILE study)*, *Int J Cancer*, 2013, 132(4):924-31

⁷²⁹ Wegrzyn LR. i in., *Rotating Night-Shift Work and the Risk of Breast Cancer in the Nurses' Health Studies*, *Am J Epidemiol*, 2017, 186(5):532-540

⁷³⁰ Trudel-Fitzgerald C. i in., *Sleep and survival among women with breast cancer: 30 years of follow-up within the Nurses' Health Study*, *Br J Cancer*, 2017, 116(9):1239-1246

⁷³¹ Schernhammer ES. i in., *Rotating night shifts and risk of breast cancer in women participating in the nurses' health study*, *J Natl Cancer Inst*, 2001, 93(20):1563-8

⁷³² Johnni Hansen, *Light at Night, Shiftwork, and Breast Cancer Risk*, *Journal of the National Cancer Institute*, 2001, p. 1513–1515

⁷³³ Lin X. i in., *Night-shift work increases morbidity of breast cancer and all-cause mortality: a meta-analysis of 16 prospective cohort studies*, *Sleep Med*, 2015, 16(11):1381-1387

⁷³⁴ Travis RC. i in., *Night shift work and breast cancer incidence: three prospective studies and meta-analysis of published studies*, *J Natl Cancer Inst*, 2016, 108(12), pii: djw169

⁷³⁵ Monsees GM. i in., *Circadian genes and breast cancer susceptibility in rotating shift workers*, *Int J Cancer*, 2012, 131(11):2547-2552

⁷³⁶ Truong T. i in., *Breast cancer risk, nightwork, and circadian clock gene polymorphisms*, *Endocr Relat Cancer*, 2014, 21(4):629-638

⁷³⁷ Cordina-Duverger E. i in., *Night work and breast cancer risk defined by human epidermal growth factor receptor-2 (HER2) and hormone receptor status: A population-based case-control study in France*, *Chronobiol Int*, 2016, 33(6):783-787

⁷³⁸ Stevens RG., *Working against our endogenous circadian clock: Breast cancer and electric lighting in the modern world*, *Mutat Res*, 2009, 680(1-2):106-8

⁷³⁹ Takahashi JS. i in., *The genetics of mammalian circadian order and disorder: implications for physiology and disease*, *Nat Rev Genet*, 2008, 9(10):764-775

⁷⁴⁰ Belancio VP. *LINE-1 activity as molecular basis for genomic instability associated with light exposure at night*, *Mob Genet Elements*, 2015, 5(3):1-5

uogólnienia jako dobre lub złe^{741,742}. Bez względu na mechanizm, ekspozycję na światło w nocy wypada uznać za potencjalnie rakotwórcze zanieczyszczenie środowiska⁷⁴³

i należałoby zachęcać kobiety do minimalizowania narażania się na nie bez potrzeby. W ten sposób można by korzystniej wpływać na zachorowalność na raka piersi w większej populacji.

Dodatkowo, aby poprawić jakość snu u osób wykazujących problemy z zaśnięciem, a tym samym zmniejszyć ryzyko związane np. z rakiem piersi, eksperci zalecają interwencje behawioralne i alternatywne terapie. Joga, lekkie ćwiczenia, medytacja i uporządkowana terapia poznawczo-behawioralna okazują się być całkiem skuteczne. Dla tych, którym zasypianie nie sprawia większych problemów wystarczy świadomość, że higiena snu wiąże się nie tylko z regularnym przesypianiem 6-8 godzin na dobę, ale również z zachowaniem spójnego harmonogramu snu (wstawaniu o tej samej porze każdego dnia), ustanowieniem relaksujących rytuałów przed snem, utrzymaniem sypialni w chłodnej temperaturze i komfortowej atmosferze sprzyjającej relaksacji, ograniczeniem ekspozycji na światło w godzinach wieczornych i nocnych oraz nie spożywaniem posiłków przed snem a także unikaniem kofeiny i alkoholu już od późnego popołudnia.

II.3. Masa ciała i aktywność fizyczna

Nie jest tajemnicą, że prawidłowa masa ciała determinuje zarówno zdrowie jak i dobre samopoczucie. Wszystkie nieprawidłowości w jej obrębie potrafią więc w dłuższym okresie czasu doprowadzić do zaburzenia homeostazy organizmu. W dzisiejszych czasach najczęściej mamy do czynienia z otyłością. Jej częstość występowania na świecie, wzrosła gwałtownie w ostatnich dziesięcioleciach i jest silnie związana z chorobami metabolicznymi, takimi jak cukrzyca typu II, choroby sercowo-naczyniowe i kilka rodzajów nowotworów. Otyłość jest krytycznym stanem medycznym wynikającym z nieprawidłowo lub nadmiernie rozrośniętej tkanki tłuszczowej, powodującym problemy fizjologiczne i patologiczne. Badania epidemiologiczne wykazały ścisły związek między otyłością a rozwojem raka. Nadmiar tkanki tłuszczowej może przyczyniać się do rozwoju nowotworu złośliwego narządów,

⁷⁴¹ Sancar A. i in., *Circadian clock, cancer, and chemotherapy*, *Biochemistry*, 2015, 54(2):110-123

⁷⁴² Hunt T, Sassone-Corsi P. *Riding tandem: circadian clocks and the cell cycle*, *Cell*, 2007,129(3):461-464

⁷⁴³ Angela Spivey, *Light pollution: Light at Night and Breast Cancer Risk Worldwide*, *Environ Health Perspect*, 2010, 118(12): A525

takich jak śluzówka macicy, piersi, przełyk, wątroba, okrężnica i jajnik⁷⁴⁴. Nadmierna otyłość jest również głównym czynnikiem przyczyniającym się do rozwoju raka piersi. Dokonano przeglądu naukowego podsumowującego, że otyłość zwiększa o 35–40% ryzyko występowania i nawrotu nowotworu piersi oraz związanej z nim śmiertelności⁷⁴⁵ (szczególnie u kobiet po menopauzie⁷⁴⁶).

Stany zapalne w organizmie związane z otyłością są istotnym procesem w patogenezie raka⁷⁴⁷. Nadmierna akumulacja tłuszczu powoduje rozwój przewlekłego stanu zapalnego, jak również wydzielanie licznych czynnych białek (m.in. adipokin i cytokin prozapalnych), insuliny, receptora IGF-1 i IGF-1 (insulinopodobne czynniki wzrostu) oraz zwiększanie syntezy estrogenów, co przyczynia się do inwazji nowotworów^{748,749,750}. Zapalenie to ważny mechanizm łączący otyłość z jej powikłaniami metabolicznymi, takimi jak wspomniana już cukrzyca typu II, oporność na insulinę, miażdżycy tętnic i kilka nowotworów⁷⁵¹. Ponadto adipokiny (ściśle związane z otyłością), odgrywają swoją rolę w karcynogenezie a kluczowe znaczenie dla rozwoju nowotworu mają wzajemne relacje między cytokinami zapalnymi a czynnikami wzrostu w raku piersi⁷⁵². Innym możliwym mechanizmem raka piersi związanego z otyłością jest niedotlenienie tkanki tłuszczowej, co wpływa na wzrost i progresję raka piersi⁷⁵³.

Otyłości często towarzyszy też wyjątkowo wysoki poziom cholesterolu w osoczu krwi, który dodatkowo przyspiesza i nasila rozrost guza i jego agresywność⁷⁵⁴ a około 70–80% nowotworów piersi jest wrażliwych na estrogeny, a badania epidemiologiczne dowodzą, że kobiety otyłe mają znacznie wyższy poziom estrogenu i testosteronu niż

⁷⁴⁴ Louie SM. i in., *Mechanisms linking obesity and cancer*, *Biochim Biophys Acta*, 2013, 1831(10):1499-508

⁷⁴⁵ Jiralerspong S. i in., *Obesity and breast cancer prognosis: evidence, challenges, and opportunities*, *J Clin Oncol*, 2016, 34(35):4203-4216

⁷⁴⁶ Hershcopf RJ. i in., *Obesity, diet, endogenous estrogens, and the risk of hormone-sensitive cancer*, *Am J Clin Nutr*, 1987, 45(1 Suppl):283-9

⁷⁴⁷ Crespi E. i in., *Role of inflammation in obesity-related breast cancer*, *Curr. Opin. Pharmacol*, 2016, 31, 114–122

⁷⁴⁸ Law JH. i in., *Phosphorylated insulin-like growth factor-i/insulin receptor is present in all breast cancer subtypes and is related to poor survival*, *Cancer Res*, 2008, 68(24), 10238–10246

⁷⁴⁹ Gordon S. i in., *Alternative activation of macrophages: mechanism and functions*, *Immunity* 32, 2010, 593–604

⁷⁵⁰ Hsieh CC. i in., *Obesity enhances carcinogen 7,12-Dimethylbenz [a] anthracene-induced tumorigenesis in vitro and in vivo*, *Food Chem. Toxicol*, 2017, 110, 156–164

⁷⁵¹ Sundaram S. i in., *Obesity, metabolism and the microenvironment: links to cancer*, *J. Carcinog*, 2013, 12, 19

⁷⁵² Newman G. i in., *Leptin-cytokine crosstalk in breast cancer*, *Mol. Cell Endocrinol*, 2014, 382(1), 570–582

⁷⁵³ Rausch LK. i in., *The linkage between breast cancer, hypoxia, and adipose tissue*, *Front. Oncol*, 2017, 7, 211

⁷⁵⁴ Engin A., *Obesity-associated breast cancer: analysis of risk factors*, *Adv. Exp. Med. Biol*, 2017, 960, 571–606

kobiety o normalnej wadze⁷⁵⁵. Odkryto, że otyłość narusza gospodarkę hormonalną, nadprodukując estrogeny co sprzyja nowotworzeniu⁷⁵⁶.

II.3.1. Wskaźnik BMI

Do ustalenia czy człowiek wszedł już w stan otyłości, naukowcy zwykle używają skali znanej jako wskaźnik masy ciała (BMI). BMI oblicza się, dzieląc masę ciała (w kilogramach) przez wzrost do kwadratu (w metrach). BMI zapewnia dokładniejszą miarę otyłości niż sama waga, a dla większości ludzi jest to dość dobry wskaźnik otłuszczenia ciała.

W wielu badaniach wykazano, że u kobiet po menopauzie wyższe BMI wiąże się ze wzrostem ryzyka raka piersi^{757,758,759,760,761,762}. Badanie 2000 kobiet wykazało, że kobiety, które przybierają na wadze, szczególnie po 50 roku życia, tym samym znacznie zwiększają ryzyko raka piersi⁷⁶³. Z kolei kobiety (młode i w średnim wieku), które tracą na wadze, mogą zmniejszyć to ryzyko. U kobiet przed menopauzą natomiast stwierdzono, że nadwaga i otyłość są związane z 20% zmniejszeniem ryzyka nowotworów piersi⁷⁶⁴.

Dane epidemiologiczne sugerują istotny związek między masą ciała a postmenopauzalnym rakiem piersi w wielu^{765,766,767,768,769,770,771,772,773,774,775}, ale nie wszystkie^{776,777,778}.

⁷⁵⁵ McTiernan A. i in., *Adiposity and sex hormones in postmenopausal breast cancer survivors*, J. Clin. Oncol, 2003, 21(10), 1961–1966

⁷⁵⁶ Cuzick J., *Chemoprevention of breast cancer*, *Breast Cancer*, 2008, 15(1), 10–16

⁷⁵⁷ Renehan AG. i in., *Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies*, *Lancet*, 2008, 371(9612):569-578

⁷⁵⁸ Hirose K. i in., *Dietary patterns and the risk of breast cancer in Japanese women*, *Cancer Sci*, 2007, 98(9):1431-1438

⁷⁵⁹ Munsell MF. i in., *Body mass index and breast cancer risk according to postmenopausal estrogen-progestin use and hormone receptor status*, *Epidemiologic Reviews*, 2014, 36:114-136

⁷⁶⁰ Yumuk PF. i in., *Impact of body mass index on cancer development*, *J BUON*, 2008, 13(1):55-59

⁷⁶¹ Shi J. i in., *Body mass index and its change in adulthood and breast cancer risk in China*, *Asian Pac J Cancer Prev*, 2010, 11(5):1213-8

⁷⁶² Xia X. i in., *Body mass index and risk of breast cancer: a nonlinear dose-response meta-analysis of prospective studies*, *Sci Rep*, 2014, 4:7480

⁷⁶³ Eng SM. i in., *Body size changes in relation to postmenopausal breast cancer among women on Long Island*, New York, *Am J Epidemiol*, 2005, 162(3):229-237

⁷⁶⁴ Munsell MF. i in., *Body mass index and breast cancer risk according to postmenopausal estrogen-progestin use and hormone receptor status*, *Epidemiologic Reviews*, 2014, 36:114-136

⁷⁶⁵ Yu H. i in., *Role of the insulin-like growth factor family in cancer development and progression*, *J Natl Cancer Inst*, 2000, 92(18):1472-1489

⁷⁶⁶ Feigelson HS. i in., *Weight gain, body mass index, hormone replacement therapy, and postmenopausal breast cancer in a large prospective study*, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2004, 13(2):220-224

⁷⁶⁷ Sweeney C. i in., *Risk factors for breast cancer in elderly women*, *Am J Epidemiol*, 2004, 160(9):868-875

⁷⁶⁸ Carpenter CL. i in., *Effect of family history, obesity and exercise on breast cancer risk among postmenopausal women*, *Int J Cancer*, 2003, 106(1):96-102

⁷⁶⁹ Key TJ. i in., *Epidemiology of breast cancer*, *Lancet Oncol*, 2001, 2:133-140

Wysokie BMI jest związane nie tylko z przyrostem częstotliwości występowania nowotworu, ale i śmiertelności u kobiet z rakiem piersi po menopauzie^{779,780}. Otyłość wiąże się również z gorszą przeżywalnością^{781,782}. Wyniki systematycznego przeglądu wykazały też, że większy rozmiar talii zwiększa ryzyko raka piersi wśród kobiet przed menopauzą⁷⁸³. Badanie to potwierdza tezę, że otyłość brzuszna ma większe znaczenie niż otyłość ogólna w odniesieniu do ryzyka raka piersi. Jednak w przypadku kobiet po menopauzie duże badanie wykazało, że chociaż ogólna otyłość była istotnym czynnikiem ryzyka raka piersi, otyłość brzuszna nie wydaje się być związana ze zwiększonym ryzykiem⁷⁸⁴.

Wskaźnik BMI ma też wpływ na tendencje do pojawiania się i rozrostu guza. Kobiety w wieku przedmenopauzalnym o BMI \geq 25 mają do tego większe skłonności niż kobiety przed menopauzą o BMI $<$ 25⁷⁸⁵. BMI jest istotnie związany z większym rozmiarem guza w chwili rozpoznania i większym prawdopodobieństwem zajęcia nim

⁷⁷⁰ Msolly A. i in., *Association between body mass index and risk of breast cancer in Tunisian women*, Ann Saudi Med., 2011, 31(4):393-7

⁷⁷¹ Phipps AI. i in., *Breast density, body mass index, and risk of tumor marker-defined subtypes of breast cancer*, Ann Epidemiol, 2012, 22(5):340-8

⁷⁷² Cheraghi Z. i in., *Effect of body mass index on breast cancer during premenopausal and postmenopausal periods: a meta-analysis*, PLoS One, 2012, 7(12):e51446

⁷⁷³ Kawai M. i in., *Body mass index and survival after breast cancer diagnosis in Japanese women*, BMC Cancer, 2012, 12:149

⁷⁷⁴ Iwasaki M. i in., *Body size and risk for breast cancer in relation to estrogen and progesterone receptor status in Japan*, Ann Epidemiol, 2007, 17(4):304-312

⁷⁷⁵ Neuhaus ML. i in., *Overweight, obesity and postmenopausal invasive breast cancer risk*, JAMA Oncology, 2015, 1(5), 611–621

⁷⁷⁶ Berstad P. i in., *A case-control study of body mass index and breast cancer risk in white and African-American women*, Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2010, 19(6):1532-44

⁷⁷⁷ Biglia N. i in., *Body mass index (BMI) and breast cancer: impact on tumor histopathologic features, cancer subtypes and recurrence rate in pre and postmenopausal women*, Gynecol Endocrinol, 2013, 29(3):263-7

⁷⁷⁸ Cecchini RS. i in., *Body mass index and the risk for developing invasive breast cancer among high-risk women in NSABP P-1 and STAR breast cancer prevention trials*, Cancer Prev Res (Phila), 2012, 5(4):583-92

⁷⁷⁹ Reeves GK. i in., *Cancer incidence and mortality in relation to body mass index in the Million Women Study: cohort study*, BMJ, 2007, 335(7630):1134

⁷⁸⁰ Simopoulos AP., *The importance of the omega-6/omega-3 fatty acid ratio in cardiovascular disease and other chronic diseases*, Exp Biol Med (Maywood), 2008, 233(6):674-688

⁷⁸¹ de Azambuja E. i in., *The effect of body mass index on overall and disease-free survival in node-positive breast cancer patients treated with docetaxel and doxorubicin-containing adjuvant chemotherapy: the experience of the BIG 02-98 trial*, Breast Cancer Res Treat, 2010, 119(1):145-53

⁷⁸² Imkampe AK. i in., *Impact of a raised body mass index on breast cancer survival in relation to age and disease extent at diagnosis*, Breast J, 2010, 16(2):156-61

⁷⁸³ Harvie M. i in., *Central obesity and breast cancer risk: a systematic review*, Obes Rev, 2003, 4(3):157-173

⁷⁸⁴ Lahmann PH. i in., *Body size and breast cancer risk: findings from the European Prospective Investigation into Cancer And Nutrition (EPIC)*, Int J Cancer, 2004, 111(5):762-771

⁷⁸⁵ Petekkaya I. i in., *Association of breast cancer subtypes and body mass index*, Tumori, 2013, 99(2):129-33

węzłów chłonnych pachowych^{786,787}. Ponadto osoby, które przeżyły raka piersi, których BMI wynosiło ≥ 30 w czasie leczenia raka piersi, były około 3,6 razy bardziej narażone na wystąpienie obrzęku limfatycznego w 6 miesięcy po diagnozie niż osoby z BMI < 30 w czasie leczenia nowotworu⁷⁸⁸.

Nadwaga lub otyłość wiążą się z gorszym rokowaniem w większości badań, w których oceniano ryzyko wpływu masy ciała na rozwój raka piersi^{789,790,791,792,793,794,795,796}.

W badaniu kohortowym 1300 kobiet odnotowano wzrost nawrotu i zgonów z powodu zbyt wysokiej masy ciała u kobiet przed menopauzą i po menopauzie⁷⁹⁷. W innym badaniu, obejmującym ponad 1100 kobiet, BMI ≥ 23 było niezależnie związane ze złym rokowaniem w raku piersi z dodatnim receptorem hormonalnym⁷⁹⁸.

Wysoki BMI i rak piersi mogą być powiązane ze względu na zwiększony poziom estrogenów^{799,800,801,802,803}, podwyższonej insuliny⁸⁰⁴ i IGF, które mogą stymulować

⁷⁸⁶ Biglia N. i in., *Body mass index (BMI) and breast cancer: impact on tumor histopathologic features, cancer subtypes and recurrence rate in pre and postmenopausal women*, *Gynecol Endocrinol*, 2013, 29(3):263-7

⁷⁸⁷ Tao MH. i in., *Body mass and DNA promoter methylation in breast tumors in the Western New York Exposures and Breast Cancer Study*, *Am J Clin Nutr*, 2011, 94(3):831-8

⁷⁸⁸ Ridner SH. i in., *Body mass index and breast cancer treatment-related lymphedema*, *Support Care Cancer*, 2011, 19(6):853-7

⁷⁸⁹ Contiero P. i in., *Fasting blood glucose and long-term prognosis of non-metastatic breast cancer: a cohort study*, *Breast Cancer Res Treat*, 2013, 138(3):951-959

⁷⁹⁰ McTiernan A., *Obesity and cancer: the risks, science, and potential management strategies*, *Oncology (Williston Park)*, 2005, 19(7):871-881

⁷⁹¹ Dignam JJ. i in., *Effects of obesity and race on prognosis in lymph node-negative, estrogen receptor-negative breast cancer*, *Breast Cancer Res Treat*, 2005, 1-10

⁷⁹² Whitman MK. i in., *Body mass and mortality after breast cancer diagnosis*, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2005, 14(8):2009-2014

⁷⁹³ Berclaz G. i in., *Body mass index as a prognostic feature in operable breast cancer: the International Breast Cancer Study Group experience*, *Ann Oncol*, 2004, 15(6):875-884

⁷⁹⁴ Kroenke CH. i in., *Weight, weight gain, and survival after breast cancer diagnosis*, *J Clin Oncol*, 2005, 23(7):1370-1378

⁷⁹⁵ Ryu SY. i in., *Is body mass index the prognostic factor in breast cancer?: a meta-analysis*, *J Korean Med Sci*, 2001, 16(5):610-614

⁷⁹⁶ Loi S. i in., *Obesity and outcomes in premenopausal and postmenopausal breast cancer*, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2005, 14(7):1686-1691

⁷⁹⁷ Felton JS. i in., *Human exposure to heterocyclic amine food mutagens/ carcinogens: relevance to breast cancer*, *Environ Mol Mutagen*, 2002, 39(2-3):112-118

⁷⁹⁸ Xing P. i in., *Prognostic significance of body mass index in breast cancer patients with hormone receptor-positive tumours after curative surgery*, *Clin Invest Med.*, 2013, 36(6):E297-305

⁷⁹⁹ McTiernan A. i in., *Adiposity and sex hormones in postmenopausal breast cancer survivors*, *J. Clin. Oncol*, 2003, 21(10), 1961-1966

⁸⁰⁰ Hvidtfeldt UA. i in., *Quantifying mediating effects of endogenous estrogen and insulin in the relation between obesity, alcohol consumption, and breast cancer*, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2012, 21(7):1203-1212

⁸⁰¹ Baglietto L. i in., *Circulating steroid hormone concentrations in postmenopausal women in relation to body size and composition*, *Breast Cancer Res Treat*, 2008, 115(1):171-9

⁸⁰² Key TJ. i in., *Epidemiology of breast cancer*, *Lancet Oncol*, 2001, 2:133-140

⁸⁰³ Zahid H. i in., *Inflammation, dysregulated metabolism and aromatase in obesity and breast cancer*, *Curr. Opin. Pharmacol*, 2016, 31, 90-96

proliferację komórek^{805,806}. Najnowsze odkrycia wskazały, że uszkodzenie oksydacyjne, mierzone biomarkerami moczu, było znacznie większe u kobiet z wyższym BMI⁸⁰⁷.

Niedawno zbadano również ryzyko wystąpienia zaburzeń metabolicznych i fenotypów otyłości u pacjentów z rakiem piersi w wieku 35–74 lat⁸⁰⁸. Przeprowadzono wszechstronny przegląd zastosowania metaanalizy do BMI i raka piersi^{809,810}.

II.3.2. Aktywność fizyczna

Wpływ aktywności fizycznej na zmniejszenie ryzyka zachorowania na raka piersi jest znaczny, szczególnie u kobiet po menopauzie. Im więcej ćwiczeń fizycznych, tym osiągnęte korzyści są większe⁸¹¹, chociaż badania sugerują, że jakakolwiek aktywność fizyczna przynosi już pożądane efekty⁸¹². Szacuje się, że umiarkowane ćwiczenia fizyczne⁸¹³ (150 minut na tydzień) zmniejszają ryzyko raka piersi u kobiet po menopauzie o 20-30%⁸¹⁴.

Niski poziom wysiłku fizycznego wydaje się być więc istotnie związany z ryzykiem raka piersi^{815,816,817,818,819,820,821,822} tym samym, aktywność fizyczna wydaje się zmniejszać to ryzyko^{823,824,825,826,827,828,829,830,831}.

⁸⁰⁴ Hvidtfeldt UA. i in., Quantifying mediating effects of endogenous estrogen and insulin in the relation between obesity, alcohol consumption, and breast cancer, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2012, 21(7):1203-1212

⁸⁰⁵ Pollak M. i in., *Effect of tamoxifen on serum insulinlike growth factor I levels in stage I breast cancer patients*, *J Natl Cancer Inst*, 1990, 82(21):1693-1697

⁸⁰⁶ McTiernan A. i in., Adiposity and sex hormones in postmenopausal breast cancer survivors, *J. Clin. Oncol*, 2003, 21(10), 1961–1966

⁸⁰⁷ Thomson CA. i in., *Diet and biomarkers of oxidative damage in women previously treated for breast cancer*, *Nutr Cancer*, 2005, 51(2):146-154

⁸⁰⁸ Park YMM. i in., *The association between metabolic health, obesity phenotype and the risk of breast cancer*, *Int. J. Cancer*, 2017, 140(12), 2657–2666

⁸⁰⁹ Byers T. i in., *Body fatness as a cause of cancer: epidemiologic clues to biologic mechanisms*, *Endocr. Relat. Cancer*, 2015, 22(3), R125–R134

⁸¹⁰ Chen GC. i in., *Central obesity and risks of pre- and postmenopausal breast cancer: a dose-response meta-analysis of prospective studies*, *Obes. Rev*, 2016, 17(11), 1167–1177

⁸¹¹ Bernstein L. i in., *Physical exercise and reduced risk of breast cancer in young women*, *J Natl Cancer Inst*, 1994, 86(18):1403-8

⁸¹² Wu Y. i in., *Physical activity and risk of breast cancer: a meta-analysis of prospective studies*, *Breast Cancer Research and Treatment*, 2013, 137: 869-882

⁸¹³ Albanes D. i in., *Physical activity and risk of cancer in the NHANES I population*, *Am J Public Health*, 1989, 79(6):744-5

⁸¹⁴ Theriault C. i in., *Voluntary physical activity abolishes the proliferative tumor growth microenvironment created by adipose tissue in animals fed a high fat diet*, *Journal of Applied Physiology*, 2016, 121: 139–153

⁸¹⁵ Key TJ. i in., *Diet, nutrition and the prevention of cancer*, *Public Health Nutr*, 2004, 7(1A):187-200

⁸¹⁶ Carpenter CL. i in., *Effect of family history, obesity and exercise on breast cancer risk among postmenopausal women*, *Int J Cancer*, 2003, 106(1):96-102

⁸¹⁷ Cohen SS. i in., *Sedentary behavior, physical activity, and likelihood of breast cancer among Black and White women: a report from the Southern Community Cohort Study*, *Cancer Prev Res (Phila)*, 2013, 6(6):566-76

⁸¹⁸ Holmes MD. i in., *Physical activity and survival after breast cancer diagnosis*, *JAMA*, 2005, 293(20):2479-2486

Ćwiczenia pomagają zredukować tkankę tłuszczową, co obniża poziom estrogenu i innych hormonów, które komórki tłuszczowe uwalniają do krwiobiegu, a te mogą zwiększać ryzyko raka piersi⁸³². Ćwiczenia zmniejszają również stan zapalny, wzmacniają układ odpornościowy, obniżają oporność na insulinę i stres oksydacyjny, co pomaga zmniejszyć ryzyko zachorowania na raka⁸³³.

Duży przegląd 73 badań wykazał, że ryzyko raka piersi zmniejszyło się o 25% wśród kobiet aktywnych fizycznie w porównaniu z kobietami najmniej aktywnymi⁸³⁴. W badaniu *EPIC* stwierdzono, że wśród kobiet ze zdiagnozowanym rakiem piersi po 50 roku życia największy spadek ryzyka pojawiał się przy najwyższej aktywności, podczas gdy w przypadku nowotworów zdiagnozowanych przed osiągnięciem wieku 50 najsilniejszy związek stwierdzono dla umiarkowanej aktywności fizycznej⁸³⁵.

Afroamerykanki, które prowadziły energiczną aktywność fizyczną (≥ 2 godziny/tydzień w ciągu ostatniego roku), miały o 64% mniejsze ryzyko raka piersi w porównaniu

⁸¹⁹ McTiernan A. i in., *Recreational physical activity and the risk of breast cancer in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Cohort Study*, JAMA, 2003, 290:1331-1336

⁸²⁰ Patel AV. i in., *Recreational physical activity and risk of postmenopausal breast cancer in a large cohort of US women*, Cancer Causes Control, 2003, 14(6):519-529

⁸²¹ Monninkhof EM. i in., *TFPAC. Physical activity and breast cancer: a systematic review*, Epidemiology, 2007, 18(1):137-157

⁸²² Kobayashi LC. i in., *Moderate-to-vigorous intensity physical activity across the life course and risk of pre- and post-menopausal breast cancer*, Breast Cancer Res Treat, 2013, 139(3):851-61

⁸²³ Lynch BM. i in., *Physical activity and breast cancer prevention*, Recent Results Cancer Res, 2011, 186:13-42

⁸²⁴ Rinaldi S. i in., *Physical activity and risk of breast cancer overall and by hormone receptor status: the European prospective investigation into cancer and nutrition*, Int J Cancer, 2013, 132(7):1667-78

⁸²⁵ Sheppard VB. i in., *Physical activity reduces breast cancer risk in African American women*, Ethn Dis, 2011, 21(4):406-11

⁸²⁶ Friedenreich CM., *The role of physical activity in breast cancer etiology*, Semin Oncol, 2010, 37(3):297-302

⁸²⁷ Gonçalves AK. i in., *Effects of physical activity on breast cancer prevention: a systematic review*, J Phys Act Health, 2014, 11(2):445-54

⁸²⁸ Hildebrand JS. i in., *Recreational physical activity and leisure-time sitting in relation to postmenopausal breast cancer risk*, Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2013, 22(10):1906-12

⁸²⁹ Kawai M. i in., *Anthropometric factors, physical activity, and breast cancer risk in relation to hormone receptor and menopausal status in Japanese women: a case-control study*, Cancer Causes Control, 2013, 24(5):1033-44

⁸³⁰ Pronk A. i in., *Physical activity and breast cancer risk in Chinese women*, Br J Cancer, 2011, 105(9):1443-50

⁸³¹ Suzuki R. i in., *Leisure-time physical activity and breast cancer risk defined by estrogen and progesterone receptor status--the Japan Public Health Center-based Prospective Study*, Prev Med., 2011, 52(3-4):227-33

⁸³² Schmidt S. i in., *The integrative role of leptin, oestrogen and the insulin family in obesity-associated breast cancer: potential effects of exercise*, Obesity reviews, 2015, 16: 473-487

⁸³³ Warburton D. i in., *Reflections on Physical Activity and Health: What Should We Recommend?*, Canadian Journal of Cardiology, 2016, 32(4): 407-409

⁸³⁴ Lynch BM. i in., *Physical activity and breast cancer prevention*, Recent Results Cancer Res, 2011, 186:13-42

⁸³⁵ Rinaldi S. i in., *Physical activity and risk of breast cancer overall and by hormone receptor status: the European prospective investigation into cancer and nutrition*, Int J Cancer, 2013, 132(7):1667-78

z tymi, które nie brały udziału w żadnej intensywnej aktywności⁸³⁶. Chociaż w jednym badaniu większa aktywność fizyczna była związana ze zmniejszeniem ryzyka raka piersi tylko wśród białych kobiet (badanie to oceniało jedynie całkowitą aktywność, a nie jej intensywność)⁸³⁷.

Całkowita aktywność fizyczna w ciągu całego życia wiąże się ze zmniejszonym ryzykiem raka piersi^{838,839,840,841} i spadkiem śmiertelności związaną z zachorowaniem na raka^{842,843}. Zwiększona aktywność po rozpoznaniu choroby znacząco zmniejsza ryzyko zgonu z jej powodu oraz poprawia ogólne przeżycie^{844,845,846,847,848,849}, może też pomóc złagodzić zmęczenie związane z nowotworem podczas i po jego leczeniu^{850,851,852}

i poprawić jakość życia osób, które go przeżyły^{853,854,855}.

⁸³⁶ Sheppard VB. i in., *Physical activity reduces breast cancer risk in African American women*, Ethn Dis, 2011, 21(4):406-11

⁸³⁷ Cohen SS. i in., *Sedentary behavior, physical activity, and likelihood of breast cancer among Black and White women: a report from the Southern Community Cohort Study*, Cancer Prev Res (Phila), 2013, 6(6):566-76

⁸³⁸ Kruk J., *Lifetime physical activity and the risk of breast cancer: a case-control study*, Cancer Detect Prev, 2007, 31(1):18-28

⁸³⁹ Adams SA. i in., *Association of physical activity with hormone receptor status: the Shanghai Breast Cancer Study*, Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2006, 15(6):1170-1178

⁸⁴⁰ Lahmann PH. i in., *Physical activity and breast cancer risk: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition*, Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2007, 16(1):36-42

⁸⁴¹ Dieli-Conwright CM. i in., *Does hormone therapy counter the beneficial effects of physical activity on breast cancer risk in postmenopausal women?*, Cancer Causes Control, 2011, 22(3):515-22

⁸⁴² Cleveland RJ. i in., *Influence of prediagnostic recreational physical activity on survival from breast cancer*, Eur J Cancer Prev, 2012, 21(1):46-54

⁸⁴³ Tao MH. i in., *Association of prediagnostic physical activity with survival following breast cancer diagnosis: influence of TP53 mutation status*, Cancer Causes Control, 2013, 24(12):2177-86

⁸⁴⁴ Holick CN. i in., *Physical activity and survival after diagnosis of invasive breast cancer*, Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2008, 17(2):379-386

⁸⁴⁵ Zhong S. i in., *Association between physical activity and mortality in breast cancer: a meta-analysis of cohort studies*, Eur J Epidemiol, 2014, 29(6):391-404

⁸⁴⁶ Williams PT., *Significantly greater reduction in breast cancer mortality from post-diagnosis running than walking*, Int J Cancer, 2014, 135(5):1195-202

⁸⁴⁷ Irwin ML. i in., *Physical activity and survival in postmenopausal women with breast cancer: results from the women's health initiative*, Cancer Prev Res (Phila), 2011, 4(4):522-9

⁸⁴⁸ Abrahamson PE. i in., *Recreational physical activity and survival among young women with breast cancer*, Cancer, 2006, 107(8):1777-1785

⁸⁴⁹ Fong D. i in., *Physical activity for cancer survivors: meta-analysis of randomised controlled trial*, BMJ, 2012, 344:e70

⁸⁵⁰ Zheng W. i in., *Well-done meat intake and the risk of breast cancer*, J Natl Cancer Inst, 1998, 90(22):1724-1729

⁸⁵¹ Fu Z. i in., *Well-done meat intake and meat-derived mutagen exposures in relation to breast cancer risk: the Nashville Breast Health Study*, Breast Cancer Res Treat, 2011, 129(3):919-928

⁸⁵² Stagl JM. i in., *Postsurgical physical activity and fatigue-related daily interference in women with non-metastatic breast cancer*, Psychol Health, 2014, 29(2):177-98

⁸⁵³ Valenti M. i in., *Physical exercise and quality of life in breast cancer survivors*, Int J Med Sci, 2008, 5(1):24-28

⁸⁵⁴ Milne HM. i in., *Association between physical activity and quality of life among Western Australian breast cancer survivors*, Psychooncology, 2007, 16(12):1059-1068

Wzrost beztłuszczowej masy ciała (często osiągany poprzez aktywność fizyczną) jest związany z korzystną zmianą 2-hydroksyestronu w stosunku do 16-a-hydroksyestronu (który ma działanie kancerogenne) - biomarkera ryzyka raka piersi⁸⁵⁶. Aktywność umiarkowana do intensywnej wiąże się również z niższym poziomem glukozy na czczo⁸⁵⁷. Ponadto ćwiczenia o umiarkowanej intensywności zmniejszają zwiększone ryzyko raka piersi u kobiet z cukrzycą⁸⁵⁸.

II.3.3. Spożycie kalorii

Ryzyko raka piersi jest znacznie wyższe w krajach uprzemysłowionych niż w krajach rozwijających się, gdzie kobiety charakteryzują się niższym poborem energii i wyższymi wydatkami energetycznymi. Wykazano, że umiarkowane ograniczenie kaloryczne hamuje wzrost guza w modelach zwierzęcych zmniejszając utleniające uszkodzenia DNA⁸⁵⁹. Mechanizm ten może być związany ze spadkiem IGF-I obserwowanym przy ograniczeniu spożycia kalorii^{860,861}. Ponadto dowody wskazują, że dieta wysokokaloryczna może zwiększać poziom IGF-I⁸⁶².

II.4. Chemia i pestycydy

Na co dzień jesteśmy narażeni na liczne syntetyczne, potencjalnie szkodliwe chemikalia - od domowych środków czystości poczynając a na produktach spożywczych kończąc. Substancje te mogą wpływać niekorzystnie na ludzką gospodarkę hormonalną, przyczyniając się do wzrostu zachorowalności na raka piersi⁸⁶³. Na rynku Unii

⁸⁵⁵ Fontein DB. i in., *Age and the effect of physical activity on breast cancer survival: A systematic review*, Cancer Treat Rev, 2013, 39(8):958-65

⁸⁵⁶ Campbell KL. i in., *Effects of aerobic exercise training on estrogen metabolism in premenopausal women: a randomized controlled trial*, Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2007, 16(4):731-739

⁸⁵⁷ Lynch BM. i in., *Associations of objectively assessed physical activity and sedentary time with biomarkers of breast cancer risk in postmenopausal women: findings from NHANES (2003-2006)*, Breast Cancer Res Treat, 2011, 130(1):183-94

⁸⁵⁸ Torres-Mejía G. i im., *Moderate-intensity physical activity ameliorates the breast cancer risk in diabetic women*, Diabetes Care, 2012, 35(12):2500-2

⁸⁵⁹ Kritchevsky D., *Caloric restriction and experimental mammary carcinogenesis*, Breast Cancer Res Treat, 1997, 46(2-3):161-167

⁸⁶⁰ Sonntag WE. i in., *Pleiotropic effects of growth hormone and insulin-like growth factor (IGF)-1 on biological aging: inferences from moderate caloric-restricted animals*, The Journal of Gerontology, Series A, Biol Sci Med Sci, 1999, 54(12):B521-B538

⁸⁶¹ Meyer F. i in., *Dietary energy and nutrients in relation to preclinical prostate cancer*, Nutr Cancer, 1997, 29(2):120-126

⁸⁶² Yu H. i in., *Role of the insulin-like growth factor family in cancer development and progression*, J Natl Cancer Inst, 2000, 92(18):1472-1489

⁸⁶³ Wolff MS. i in., *Blood levels of organochlorine residues and risk of breast cancer*, J Natl Cancer Inst, 1993, 85(8):648-52

Europejskiej znajduje się około 143tys. zarejestrowanych substancji⁸⁶⁴. Większość z nich nie została przetestowana pod kątem własności hormonalnych⁸⁶⁵. Istnieje ponad 1300 substancji znanych lub podejrzewanych o takie niekorzystne działanie⁸⁶⁶. Niektóre z nich, takie jak np. polichlorowane bifenyle czy środek owadobójczy DDT zwiększają ryzyko raka piersi - inne (np. bisfenol A, parabeny i ftalany) są jedynie o to podejrzewane⁸⁶⁷. Badania pokazują, że prawie każdy człowiek w płynach i tkankach swojego ciała posiada różne szkodliwe chemikalia⁸⁶⁸. Unikanie narażania się na niektóre źródła, może pomóc w obniżeniu ich poziomu w organizmie⁸⁶⁹.

II.3.1. Kosmetyki i produkty higieny osobistej

UE ma niewątpliwie jedno z najlepiej dopracowanych regulacji dotyczących dopuszczenia do obrotu chemikaliów na świecie. Kosmetyki i produkty higieny osobistej sprzedawane w krajach UE muszą być produkowane zgodnie z tymi przepisami. Mimo to nadal mogą zawierać substancje chemiczne, o których wiadomo lub podejrzewa się je o to, że powodują niekorzystne skutki dla zdrowia, z potencjalnymi powiązaniem z nowotworem piersi⁸⁷⁰.

Kosmetyki zawierają szereg substancji chemicznych spełniających określone funkcje. Obejmują one: filtry UV, barwniki, utwardzacze, środki konserwujące (zapobiegające wzrostowi mikroorganizmów), kompozycje zapachowe (perfumy), przeciwutleniacze (pomagające zapobiegać uszkodzeniom skóry i polepszać stabilność produktu), środki zmiękczone skórę (nawilżające, poprzez zmniejszenie parowania), środki powierzchniowo-czynne stosowane jako środki spieniające i emulgatory (wspomagające mieszalność składników w oleju i wodzie).

W prawdzie dowolnie wybrany produkt na sklepowej półce zawiera dopuszczalną prawem ilość szkodliwych substancji, która formalnie nie powinna mieć wpływu na

⁸⁶⁴ Darbre PD. i in., *Environmental Oestrogens and Breast Cancer: Evidence for Combined Involvement of Dietary, Household and Cosmetic Xenoestrogens*, Anticancer Research, 2010, 30: 815-828

⁸⁶⁵ Kortenkamp A., *Breast cancer, oestrogens and environmental pollutants: a re-evaluation from a mixture perspective*, International Journal of Andrology, 2006, 29(1): 193-198

⁸⁶⁶ Myers S. i in., *Estrogenic and anti-estrogenic activity of off-the-shelf hair and skin care products*, Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology, 2015, 25(3): 271-277

⁸⁶⁷ Scranton A., *Beauty and its Beast. Unmasking the Impacts of toxic chemicals on salon workers*, Women's voices for Earth, November, 2014

⁸⁶⁸ Bradshaw L. i in., *Self-reported work-related symptoms in hairdressers*, Occupational Medicine, 2011 61: 328-334

⁸⁶⁹ Ormond G. i in., *Endocrine Disruptors in the Workplace, Hair Spray, Folate Supplementation, and Risk of Hypospadias: Case-control Study*, Environmental Health Perspectives, 2009, 117(2): 303-307

⁸⁷⁰ Konduracka E. i in., *Relationship between everyday use cosmetics and female breast cancer*, Polish Archives of Internal Medicine, 2014, 124 (5): 264-269

nasze zdrowie, jednak problem polega na tym, że liczba ta drastycznie wzrasta kiedy nastąpi kumulacja używanych produktów w ciągu dnia, tygodnia czy przez całe życie.

Według jednego z badań⁸⁷¹ amerykańskie kobiety używają średnio 12 produktów do higieny osobistej i/lub kosmetyków dziennie. Łącznie użyte produkty zawierały 168 różnych składników chemicznych a przecież produkty kosmetyczne stosuje się na ciele już od urodzenia. Badanie przeprowadzone niedawno we Francji⁸⁷² wykazało jeszcze większe wykorzystanie produktów kosmetycznych niż w Stanach Zjednoczonych, przy czym średnio 18 kosmetyków jest używanych codziennie przez dorosłe kobiety w ciąży, 16 przez dorosłe kobiety niebędące w ciąży, 8 przez dorosłych mężczyzn, 7 przez dziewczynki, 5 chłopców i 6 przez dzieci poniżej 3 roku życia.

Spośród wielu produktów używanych na co dzień duża liczba prawdopodobnie zawiera chemikalia, o których wiadomo, że są podejrzane lub są substancjami zaburzającymi gospodarkę hormonalną (EDC). Substancje te są wchłaniane przez skórę⁸⁷³, poprzez drogi oddechowe i pośrednio z otoczenia⁸⁷⁴. W związku z tym narażenie na składniki kosmetyków może nastąpić w wyniku spożycia skażonej żywności i wody, a także z wdychania i wchłaniania przez skórę.

EDC powszechnie stosowane w kosmetykach zostały zidentyfikowane w płynach ustrojowych człowieka, w tym w moczu (np. ftalany⁸⁷⁵, triklosan i parabeny⁸⁷⁶), mleku matki (np. filtry UV, parabeny i ftalany⁸⁷⁷) i krwi (np. ftalany⁸⁷⁸). Składniki, które ulegają bioakumulacji (gromadzą się w tkankach tłuszczowych) również - w tym w tkance piersi (np. aluminium⁸⁷⁹ i parabeny^{880,881}).

⁸⁷¹ <https://aww.su/ji8EW>

⁸⁷² Ficheux AS. i in., *Consumption of cosmetic products by the French population. First part: Frequency data*, Food and Chemical Toxicology, 2015, 78: 159-169

⁸⁷³ Bos JD. i in., *The 500 Dalton rule for the skin penetration of chemical compounds and drugs*, Experimental Dermatology, 2000, 9: 165-169

⁸⁷⁴ Grassi M. i in., *Endocrine disruptors compounds, pharmaceuticals and personal care products in urban wastewater: implications for agricultural reuse and their removal by adsorption process*, Environmental Science and Pollution Research International, 2011, 20(6): 3616-3628

⁸⁷⁵ Hartmann C. i in., *Human biomonitoring of phthalate exposure in Austrian children and adults and cumulative risk assessment*, International Journal of Hygiene and Environmental Health, 2015, 218(5): 489-99

⁸⁷⁶ Larsson K. i in., *Exposure determinants of phthalates, parabens, bisphenol A and triclosan in Swedish mothers and their children*, Environment International, 2014, 73: 323-33

⁸⁷⁷ Schlumpf M. i in., *Exposure patterns of UV filters, fragrances, parabens, phthalates, organochlor pesticides, PBDEs, and PCBs in human milk: Correlation of UV filters with use of cosmetics*, Chemosphere, 2010, 81: 1171-1183

⁸⁷⁸ Chen JA. i in., *Analysis of di-n-butyl phthalate and other organic pollutants in Chongqing women undergoing parturition*, Environmental Pollution, 2008, 156: 849-853

⁸⁷⁹ Exley C. i in., *Aluminium in human breast tissue*, Journal of Inorganic Biochemistry, 2007, 101: 1344-1346

Wiele składników kosmetyków zostało zakazanych na przestrzeni lat z powodu obaw o ich toksyczność. Na przykład niektóre składniki zapachowe, w tym kilka syntetycznych nitro pizm (stosowanych jako alternatywa dla pizma pochodzenia zwierzęcego), zostały zakazane przez UE^{882,883} ze względu na ich toksyczność, tendencję do bioakumulacji i ich wpływ na środowisko. Niedawno kilka ftalanów stosowanych jako substancje zapachowe, w tym ftalan bis(2-etyloheksylu), ftalan dibutyli i ftalan benzylobutyli, zostały zakazane do stosowania w kosmetykach i zabawkach dla dzieci⁸⁸⁴, po ich zaklasyfikowaniu jako substancje szkodliwe dla rozrodczości⁸⁸⁵. Jednakże wiele innych składników chemicznych powiązanych z nowotworem piersi i innych szkodliwych skutków dla zdrowia nadal jest stosowanych w kosmetykach i produktach do pielęgnacji ciała. Przykłady obejmują krótkołańcuchowe parabeny⁸⁸⁶ (stosowane jako konserwanty) i ftalany⁸⁸⁷ (stosowane jako substancje zapachowe).

Niektóre składniki używane w kosmetykach mogą zwiększać ryzyko raka piersi. Szczególne obawy budzą te EDC, które naśladują estrogeny. Estrogeny stymulują wzrost i proliferację komórek piersi. Mogą również przyczyniać się do proliferacji uszkodzonych komórek i wraz z ich metabolitami (produktami rozkładu metabolicznego), zwiększać prawdopodobieństwo mutacji, które mogą prowadzić do raka piersi⁸⁸⁸.

Niektóre substancje chemiczne występujące w kosmetykach zakłócają poziom estrogeny w organizmie i mogą prowadzić do zmian w tkance piersi (podobnych do tych powodowanych przez estrogeny), które wiązały się ze zwiększonym ryzykiem raka

⁸⁸⁰ Barr L. i in., *Measurement of paraben concentrations in human breast tissue at serial locations across the breast from axilla to sternum*, Journal of Applied Toxicology, 2012, 32(3): 219-232

⁸⁸¹ Sasco Aj., *Breast cancer and the environment*, Horm Res, 2003, 60 Suppl 3:50 [ramka, str. 8]

⁸⁸² European Parliament, [Council Directive of 27 July 1976 on the approximation of the laws of the Member States relating to cosmetic products](#), 1976, (76/768/EEC)

⁸⁸³ European Parliament, [Commission regulation \(EU\) No. 143/2011 of 17 February 2011 amending Annex XIV to regulation \(EC\) No 1907/2006 of the European parliament and of the Council on the registration, evaluation, authorisation and restriction of chemicals \('REACH'\)](#), 2011

⁸⁸⁴ ECHA, [Committee for Risk Assessment \(RAC\) Opinion on an Annex XV dossier proposing restrictions on four phthalates](#), ECHA/RAC/RES-O-0000001412-86-07/F, 2015

⁸⁸⁵ SSCP, [EU Scientific Committee on Consumer Products SCCP: Opinion on phthalates in cosmetic products](#), 2007

⁸⁸⁶ Cosmetic Ingredient Review Expert Panel (CIR), *Final amended report on the safety assessment of methylparaben, ethylparaben, propylparaben, isopropylparaben, butylparaben, isobutylparaben, and benzylparaben as used in cosmetic products*, International Journal of Toxicology, 2008, 27 (4): 1-82

⁸⁸⁷ Janjua NR. i in., *Systemic uptake of diethyl phthalate, dibutyl phthalate, and butyl paraben following whole-body topical application and reproductive and thyroid hormone levels in humans*, Environmental Science and Technology, 2007, 41(15): 5564-5570

⁸⁸⁸ Santen RJ. i in., *Estrogen metabolites and breast cancer*, Steroids, 2015, 99: 61-66

piersi⁸⁸⁹. Niektóre połączenia chemiczne mogą być szczególnie szkodliwe⁸⁹⁰. Wykazano również, że produkty jako całość (tj. cała kombinacja substancji chemicznych, a nie tylko pojedynczych składników) działają jak mimetyki (naśladowcy) estrogenu⁸⁹¹.

Badania pokazują również, że pracownicy salonów fryzjerskich i kosmetycznych, którzy codziennie używają liczne kosmetyki, mogą również cierpieć na wiele problemów zdrowotnych, w tym zwiększoną zapadalność na zapalenie skóry, astmę, chorobę Alzheimera, toczeń, nowotwory, w tym piersi rak, poronienie i wady wrodzone u ich dzieci⁸⁹². W Wielkiej Brytanii stwierdzono, że fryzjerzy odczuwają większe problemy z układem mięśniowo-szkieletowym i kaszlem⁸⁹³, a ekspozycja zawodowa matek na lakier do włosów zwiększa częstość występowania spodziectwa (nieprawidłowości w prąciu) u synów, 2,4-krotnie⁸⁹⁴. Stwierdzono również, że pracownicy salonów fryzjerskich i paznokci w Europie (w tym w Wielkiej Brytanii) są narażeni na zwiększone ryzyko niektórych nowotworów, w tym nieznacznie podwyższone ryzyko raka piersi, chociaż nie wszystkie badania wskazują na związek między pracą w salonie a ryzykiem raka piersi⁸⁹⁵.

Do najbardziej kontrowersyjnych składników kosmetycznych należą:

II.3.1.1. Sole glinu (aluminium)

Dowody naukowe łączące stosowanie antyperspirantów z rakiem piersi są niejednoznaczne. Jednak badania wyraźnie sugerują potrzebę zachowania szczególnej ostrożności. Sole glinu są aktywnymi składnikami stosowanymi w antyperspirantach. Powszechnie obejmują one chlorek glinu, chlorohydrat glinu i kompleksy glinowo-cyrkonowe chlorohydratu⁸⁹⁶. Mogą być wymienione w składnikach jako naturalne *sole mineralne*, *naturalne sole skalne* lub *ałun*

⁸⁸⁹ Darbre PD. i in., *Environmental Oestrogens and Breast Cancer: Evidence for Combined Involvement of Dietary, Household and Cosmetic Xenoestrogens*, Anticancer Research, 2010, 30: 815-828

⁸⁹⁰ Kortenkamp A., *Breast cancer, oestrogens and environmental pollutants: a re-evaluation from a mixture perspective*, International Journal of Andrology, 2006, 29(1): 193-198

⁸⁹¹ Myers S. i in., *Estrogenic and anti-estrogenic activity of off-the-shelf hair and skin care products*, Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology, 2015, 25(3): 271-277

⁸⁹² Scranton A., *Beauty and its Beast. Unmasking the Impacts of toxic chemicals on salon workers*, Women's voices for Earth, November, 2014

⁸⁹³ Bradshaw L. i in., *Self-reported work-related symptoms in hairdressers*, Occupational Medicine, 2011 61: 328-334

⁸⁹⁴ Ormond G. i in., *Endocrine Disruptors in the Workplace, Hair Spray, Folate Supplementation, and Risk of Hypospadias: Case-control Study*, Environmental Health Perspectives, 2009, 117(2): 303-307

⁸⁹⁵ Takkouche B. i in., *Risk of Cancer Among Hairdressers and Related Workers: A Meta-Analysis*, International Journal of Epidemiology, 2009, 38: 1512-1531

⁸⁹⁶ Laden K. and Felger C. B. *Antiperspirants and deodorants: cosmetic science and technology series volume 7*, Marcel Dekker, 1988, New York

potasowy (siarczan potasu i glinu). Związki glinu działają poprzez blokowanie przewodów potowych pod pachą (co zapobiega wydostawaniu się go na powierzchnię skóry) i zmniejszają tym samym wilgotność środowiska, w którym namnażają się bakterie (co jest przyczyną pojawiania się nieprzyjemnego zapachu).

Wykazano, że aluminium wchłania się przez nieuszkodzoną skórę po zastosowaniu antyperspirantu pod pachą⁸⁹⁷. W przypadku, kiedy skóra jest uszkodzona (np. podczas golenia) absorpcja aluminium zwiększa się sześciokrotnie⁸⁹⁸. UE opublikowała ostrzeżenie⁸⁹⁹, że środek przeciwpotny nie powinien być nakładany na uszkodzoną lub podrażnioną skórę, jednak w życiu codziennym golenie obszaru pod pachami często poprzedza nałożenie takiego środka.

Antyperspiranty są nakładane na obszar pod pachami i górną klatkę piersiową i pozostawia się je na skórze, umożliwiając ciągłą ekspozycję na sole glinu. Jest to region piersi, w którym rozpoczyna się większość nowotworów. Na przykład w Wielkiej Brytanii ponad 50% przypadków raka piersi zaczyna się w górnym zewnętrznym kwadrancie piersi w pobliżu pachy⁹⁰⁰. Aluminium kumuluje się w kilku ludzkich strukturach piersi, w tym w tkance sutków^{901,902} i torbieli piersi⁹⁰³ i jest go tam więcej niż w krwi.

Podczas gdy żadne badania nie wykazały bezpośredniego związku przyczynowego między rakiem piersi a glinem, ostatnia opinia kwestionuje przypisane bezpieczeństwo stosowania soli glinu w kosmetykach pod pachami^{904,905,906,907}.

⁸⁹⁷ Flarend R. i in., *A preliminary study of the dermal absorption of aluminium from antiperspirants using aluminium-26*, Food Chemical Toxicology, 2001, 39: 163-168

⁸⁹⁸ Pineau A. i in., *In vitro study of percutaneous absorption of aluminium from antiperspirants through human skin in the Franz diffusion cell*, Journal of Inorganic Biochemistry, 2012, 110: 21-26

⁸⁹⁹ [EU Cosmetics Directive 76/768/EEC](#)

⁹⁰⁰ Darbre PD. i in., *Environmental Oestrogens and Breast Cancer: Evidence for Combined Involvement of Dietary, Household and Cosmetic Xenoestrogens*, Anticancer Research, 2010, 30: 815-828

⁹⁰¹ Exley C. i in., *Aluminium in human breast tissue*, Journal of Inorganic Biochemistry, 2007, 101: 1344-1346

⁹⁰² House E. i in., *The aluminium content of breast tissue taken from women with breast cancer*, Journal of Trace Elements in Medicine and Biology, 2013, 27: 257-266

⁹⁰³ Mannello F. i in., *Concentration of aluminium in breast cyst fluids collected from women affected by gross cystic breast disease*, Journal of Applied Toxicology, 2009, 29(1): 1-6

⁹⁰⁴ Norwegian Scientific Committee for Food Safety, [Risk assessment of the exposure to aluminium through food and the use of cosmetic products in the Norwegian population](#), 2013

⁹⁰⁵ Bundesinstitut für Risikobewertung, [Aluminiumhaltige Antitranspirantien tragen zur Aufnahme von Aluminium bei](#), 2014

⁹⁰⁶ European Scientific Committee on Consumer Safety (SCCS), [Opinion on the safety of aluminium in cosmetic products SCCS/1525/14](#), 2014

Badania hodowli komórkowych wykazały, że komórki nabłonka sutka mogą przekształcić się w fenotyp rakowy po ekspozycji na chlorek glinu⁹⁰⁸, a ekspozycja ludzkich komórek raka sutka na chlorek glinu i chlorohydrat glinu może sprawić, że komórki będą bardziej ruchliwe^{909,910}.

Śmiertelność z powodu raka piersi jest związana głównie z rozprzestrzenianiem się nowotworu, co uzależnione jest od tempa rozwoju komórek rakowych. Dożywotnia ekspozycja na estrogen jest uznanym czynnikiem ryzyka dla raka piersi, a chlorek glinu i chlorohydrat glinu wykazują działanie metaloestrogenów, zdolnych do zakłócania działania estrogenu i w określonych warunkach, stymulując reakcje związane z naturalnym estrogenem^{911,912}. Niedawne badanie *in vitro*⁹¹³ wykazało, że długotrwałe narażenie na chlorek glinu w odpowiednich stężeniach⁹¹⁴ może spowodować, że komórki gruczołu mlekowego staną się nowotworowe i zdolne do tworzenia raka.

W trakcie oszacowywania przez naukowców ryzyka stosowania środków przeciwpotnych w raku piersi, okazało się, że pomimo braku jednoznacznych dowodów na takie połączenie, przeprowadzono niewystarczające badania w celu uzyskania wiarygodnych wyników⁹¹⁵. Niedawno opublikowana praca naukowa, w której oceniano zgłaszane przez samych pacjentów stosowanie produktów kosmetycznych pod pachami i diagnostykę raka piersi, wykazała związek między długotrwałym stosowaniem takich kosmetyków a rosnącym ryzykiem raka piersi. Ponadto samo ich stosowanie wiązało się z wyższymi stężeniami chlorku glinu w tkance piersi⁹¹⁶.

⁹⁰⁷ European Scientific Committee on Consumer Safety (SCCS), [Request for a scientific opinion: Submission II on the safety of Aluminium in cosmetic products](#), 2017

⁹⁰⁸ Sappino AP. i in., *Aluminium chloride promotes anchorage-independent growth in human mammary epithelial cells*, Journal of Applied Toxicology, 2012, 32: 233-243

⁹⁰⁹ Darbre PD. i in., *Effect of aluminium on migratory and invasive properties of MCF-7 human breast cancer cells in culture*, Journal of Inorganic Biochemistry, 2013, 128: 245-249

⁹¹⁰ Bakir A. i in., *Effect of aluminium on migration of oestrogen unresponsive MDA-MB-231 human breast cancer cells in culture*, Journal of Inorganic Biochemistry, 2015, 152: 180-185

⁹¹¹ Darbre PD., *Metalloestrogens: an emerging class of inorganic xenoestrogens with potential to add to the oestrogenic burden of the human breast*, Journal of Applied Toxicology, 2006, 26 (3): 191-197

⁹¹² Darbre PD., *Aluminium, antiperspirants and breast cancer*, J Inorg Biochem, 2005, 99(9):1912-9

⁹¹³ Mandriota SJ. i in., *Aluminium chloride promotes tumorigenesis and metastasis in normal murine mammary gland epithelial cells*, International Journal of Cancer, 2016, 139 (12): 2781–2790

⁹¹⁴ Darbre PD. i in., *Aluminium and breast cancer: Sources of exposure, tissue measurements and mechanisms of toxicological actions on breast biology*, Journal of Inorganic Biochemistry, 2013. 128: 257-61

⁹¹⁵ Allam MF., *Breast Cancer and Deodorants/Antiperspirants: a Systematic Review*, Central European Journal of Public Health, 2016, 24(3): 245-247

⁹¹⁶ Linhart C. i in., *Use of Underarm Cosmetic Products in Relation to Risk of Breast Cancer: A Case-Control Study*, EBioMedicine, 2017, 21 (2017) 79-85

W 2014 r. Komitet Naukowy ds. Bezpieczeństwa Konsumentów UE (SCCS) przeprowadził ocenę zawartości glinu w antyperspirantach i stwierdził, że nie ma dowodów na to, że zwiększają one to ryzyko, ale przyznał, że istnieją znaczne luki w danych naukowych, które utrudniają jego ocenę⁹¹⁷. Ocena ryzyka przeprowadzona przez inne agencje europejskie sugeruje, że aluminium w produktach kosmetycznych nie jest uważane za bezpieczne⁹¹⁸. SCCS dokonał przeglądu swojej oceny, a opinia została opublikowana w 2017 r⁹¹⁹.

Obawy dotyczące możliwego związku między antyperspirantami zawierającymi sole glinowe a rakiem piersi doprowadziły Szwajcarską Radę Narodową do rozważenia zakazu lub obowiązkowych etykiet ostrzegawczych na wszystkich antyperspirantach zawierających aluminium⁹²⁰.

II.3.1.2. Parabeny

Parabeny to chemiczne środki konserwujące, stosowane w celu zahamowania wzrostu bakterii i wydłużenia okresu przydatności do spożycia, znajdujące się niemal we wszystkich kosmetykach i produktach do pielęgnacji ciała (są powszechnie spotykane w makijażu, szamponie, balsamie, kremie do golenia, pastach do zębów, płynie do płukania jamy ustnej). UE dopuszcza również ich stosowanie w niektórych przetworzonych produktach spożywczych, wyrobach cukierniczych, suchych produktach mięsnych, przekąskach na bazie zbóż lub ziemniaków i orzechach powlekanych⁹²¹, a także w wielu dostępnych bez recepty i przepisywanych lekach farmaceutycznych (np. E214, E217, E218 i E219). Na ogół są one wymienione w składnikach takich jak paraben metylowy, paraben etylowy, paraben propylu i paraben butylu. Parabeny stały się powszechne w środowisku i znajdują się także w wodzie pitnej i rzecznej^{922,923,924}, glebie⁹²⁵, organizmach wodnych⁹²⁶ a także w domach i pomieszczeniach zamkniętych i powietrzu na zewnątrz⁹²⁷.

⁹¹⁷ European Scientific Committee on Consumer Safety (SCCS), [Opinion on the safety of aluminium in cosmetic products SCCS/1525/14](#), 2014

⁹¹⁸ Norwegian Scientific Committee for Food Safety, [Risk assessment of the exposure to aluminium through food and the use of cosmetic products in the Norwegian population](#), 2013

⁹¹⁹ ⁹¹⁹ European Scientific Committee on Consumer Safety (SCCS), [Request for a scientific opinion: Submission II on the safety of Aluminium in cosmetic products](#), 2017

⁹²⁰ SWI, 2017, [Should anti-perspirants bear warning labels?](#), Celia Luterbacher.

⁹²¹ Regulation (EU) No. 1129/2011

⁹²² Kasprzyk-Hordern B. i in., *The occurrence of pharmaceuticals, personal care products, endocrine disruptors and illicit drugs in surface water in South Wales*, UK. Water Research, 2008, 42: 3498– 3518

⁹²³ Stuart M. i in., *Review of risk from potential emerging contaminants in UK groundwater*, Sci Total Environ., 2012, 416: 1-21

Po spożyciu parabenów organizm gwałtownie je rozkłada i wydalą⁹²⁸. Do gromadzenia się ich w ciele⁹²⁹ przyczyniają się najprawdopodobniej parabeny stosowane na skórę w kosmetykach na noc. Badania wykazały ich obecność zarówno w ludzkiej krwi i moczu, jak i mleku matki i tkance piersiowej oraz w tkance łożyska, płynie owodniowym i krwi pępowinowej, co sugeruje, że mogą przenikać przez łożysko^{930,931,932}.

Parabeny to ksenoestrogeny lub substancje chemiczne, które mogą działać jak estrogen w ludzkim ciele i mogą być przez to związane z rakiem piersi^{933,934}. Badania naukowe sugerują, że parabeny i kwas parahydroksybenzoesowy mogą zakłócać funkcjonowanie naturalnego estrogenu. Wysokie poziomy estrogenu zwiększają ryzyko wystąpienia raka piersi⁹³⁵, głównie dlatego, że estrogen sprzyja szybkiemu podziałowi komórek, zwiększając prawdopodobieństwo pojawienia się mutacji, w tym tych, które prowadzą do raka piersi. W wysokich stężeniach⁹³⁶ parabeny mogą wywoływać podobne działania, jak te inicjowane

⁹²⁴ Carmona E. i in., *Occurrence of acidic pharmaceuticals and personal care products in Turia River Basin: from waste to drinking water*, Sci. Tot. Environ., 2014, 484:53-63

⁹²⁵ Viglino L. i in., *High throughput analysis of solid-bound endocrine disruptors by LDTD-APCI-MS/MS*, J. Environ. Monit., 2011, 13: 583-590

⁹²⁶ Xue J. i in., *Trophic magnification of parabens and their metabolites in a subtropical marine food web*, Environ. Sci. Technol., 2017, 51: 780–789

⁹²⁷ Rudel RA. i in., *Semivolatile endocrine-disrupting compounds in paired indoor and outdoor air in two northern California communities*, Environ. Sci. Technol., 2010, 44: 6583–6590

⁹²⁸ Pugazhendhi D. i in., *Oestrogenic activity of p-hydroxybenzoic acid (common metabolite of paraben esters) and methylparaben in human breast cancer cell lines*, J Appl. Toxicol, 2005, 25 (4):301-9

⁹²⁹ Engeli RT. i in., *Interference of paraben compounds with estrogen metabolism by inhibition of 17 β -hydroxysteroid dehydrogenases*, Int. J. Mol. Sci., 2017, 19:18(9)

⁹³⁰ Vela-Soria F. i in., *Simplified matrix solid phase dispersion procedure for the determination of parabens and benzophenone-ultraviolet filters in human placental tissue samples*, Journal of Chromatography, 2014, 1371: 39-47

⁹³¹ Fisher M. i in., *Paraben concentrations in maternal urine and breast milk and its association with personal care product use*, Environ Sci Technol., 2017, 51(7): 4009-4017

⁹³² Shekar S.i in., *Detection of phenolic endocrine disrupting chemicals (EDCs) from maternal blood plasma and amniotic fluid in Indian population*, General and Comparative Endocrinology, 2017, 241: 100–107

⁹³³ Darbre PD. i in., *Parabens can enable hallmarks and characteristics of cancer in human breast epithelial cells: a review of the literature with reference to new exposure data and regulatory status*, Journal Applied Toxicology, 2014, 34(9):925-938

⁹³⁴ Byford JR. i in., *Oestrogenic activity of parabens in MCF7 human breast cancer cells*, J Steroid Biochem Mol Biol, 2002, 80(1):49-60

⁹³⁵ Travis RC. i in., *Oestrogen exposure and breast cancer risk*, Breast Cancer Research, 2003, 5:(5)239-247

⁹³⁶ Barr L. i in., *Measurement of paraben concentrations in human breast tissue at serial locations across the breast from axilla to sternum*, Journal of Applied Toxicology, 2012, 32(3): 219-232

przez naturalnie występujący estrogen. To właśnie ta zdolność sugeruje, że parabeny mogą odgrywać rolę w ryzyku raka piersi⁹³⁷.

Obszerne badanie kobiet z rakiem piersi opublikowane w wydaniu czasopisma *Journal of Applied Technology* ze stycznia 2012 r.⁹³⁸ wykazało obecność parabenów w niemal 100 procentach wszystkich nowotworowych guzów sutka. Dowody te wyraźnie wiążą te chemikalia z nowotworami u kobiet. Naukowcy z *University of Reading* w Wielkiej Brytanii stwierdzili, że praktycznie wszystkie (99%) próbki tkanek pobranych od kobiet biorących udział w badaniu zawierały co najmniej jeden paraben, a 60% próbek zawierało nie mniej niż 5 parabenów.

Wyniki te potwierdzają doniesienia z roku 2004, kiedy to po przebadaniu 20 ludzkich guzów piersi za pomocą wysokociśnieniowej chromatografii cieczowej, stwierdzono, że parabeny znajdują się tam w znacznym stężeniu⁹³⁹.

Badania sugerują również, że parabeny mogą zwiększać rozprzestrzenianie się istniejącego raka piersi⁹⁴⁰. Choć efekty te zostały wyraźnie pokazane w kulturze komórkowej i testach na zwierzętach, naukowcy nie zgadzają się, jak istotne są te badania dla ludzi, ponieważ nie przeprowadzono badań dotyczących bezpośrednich skutków działania parabenów na ludzi.

Może to zwiększać ryzyko raka piersi, szczególnie w przypadku narażenia na parabeny podczas rozwoju tkanki piersiowej w okresie dojrzewania i w czasie ciąży⁹⁴¹.

II.3.1.3. Ftalany

Ftalany to grupa chemikaliów wykorzystywanych przede wszystkim do zmiękczenia i poprawy elastyczności i wytrzymałości tworzyw sztucznych. Niektóre ftalany są również stosowane jako rozpuszczalniki i stabilizatory. Ftalany znajdują się w szerokiej gamie produktów, w tym w tworzywach sztucznych, materiałach budowlanych, środkach czyszczących, środkach

⁹³⁷ Darbre PD. i in., *Parabens can enable hallmarks and characteristics of cancer in human breast epithelial cells: a review of the literature with reference to new exposure data and regulatory status*, *Journal Applied Toxicology*, 2014, 34(9):925-938

⁹³⁸ Barr L. i in., *Measurement of paraben concentrations in human breast tissue at serial locations across the breast from axilla to sternum*, *Journal of Applied Toxicology*, 2012, 32(3): 219-232

⁹³⁹ Darbre PD. i in., *Concentrations of parabens in human breast tumours*, *J Appl Toxicol*, 2004, 24(1):5-13

⁹⁴⁰ Pan S. i in., *Parabens and human epidermal growth factor receptor ligand cross-talk in Breast Cancer Cells*, *Environ. Health Perspect.*, 2016, 124 (5): 563–569

⁹⁴¹ Gopalakrishnan K. i in., *Changes in mammary histology and transcriptome profiles by low-dose exposure to environmental phenols at critical windows of development*, *Environmental Research*, 2017, 152: 233–243

owadobójczych, środkach farmaceutycznych, opakowaniach żywności⁹⁴², dekoracjach domowych, zabawkach dla dzieci ale również w produktach do pielęgnacji ciała (w szamponach, środkach nawilżających, perfumach, farbach i lakierach do włosów, tuszach i lakierach do paznokci).

Ponieważ ftalany są półlotne, obecne w powietrzu i kurzu w pomieszczeniach⁹⁴³, ekspozycja na nie następuje poprzez wdychanie, ale też połykanie, wchłanianie dożylne (wynikające z procedur medycznych do wstrzykiwań⁹⁴⁴) i wchłanianie przez skórę⁹⁴⁵.

Ftalany są substancjami zaburzającymi gospodarkę hormonalną, zakłócają działanie wielu hormonów w organizmie człowieka, w tym estrogenów i androgenów a także mogą mieć wpływ na zwiększone ryzyko pojawienia się nowotworu piersi⁹⁴⁶. Wykazano, że benzylotyoftalan (BBP) i ftalan dibutyli (DBP) są słabo estrogenne, wpływają na reakcje komórkowe wywołane przez estrogen i działają w połączeniu z estrogenami⁹⁴⁷, a zarówno BBP, DBP jak i ftalan diizodecyłowy (DiBP) wiążą się z receptorami androgenowymi⁹⁴⁸. Powodują też proliferację komórek, powstawanie nowotworów i złośliwą inwazję komórek raka sutka, które mają niewielką ilość lub brak receptorów hormonalnych, co wskazuje, że ftalany mają negatywny wpływ na zdrowie poza bezpośrednim wpływem na układy regulowane estrogenem⁹⁴⁹. Wysoki poziom ftalanu dietyli (DEP) powiązано z niepłodnością u mężczyzn, podczas gdy wysoki poziom DEP i DBP z niepłodnością u kobiet⁹⁵⁰. Narażenie na działanie ftalanu dimetyli (DMP) było związane z wczesnym rozwojem piersi

⁹⁴² Cirillo T. i in., *Children's exposure to Di(2-ethylhexyl)phthalate and dibutylphthalate plasticizers from school meals*, J Agr Food Chem, 2011, 59(19), 10532–10538

⁹⁴³ Rudel R. i in., *Methods to detect selected potential mammary carcinogens and endocrine disruptors in commercial and residential air and dust samples*, J Air Water Manag Assoc, 2001, 51, 499–513

⁹⁴⁴ Schettler T., *Human exposure to phthalates via consumer products*, Int J Androl, 2005, 29, 134–139

⁹⁴⁵ Janjua NR. i in., *Urinary excretion of phthalates and paraben after repeated whole-body topical application in humans*, Int J Androl, 2008, 31:118-130

⁹⁴⁶ López-Carrillo L. i in., *Exposure to phthalates and breast cancer risk in northern Mexico*, Environ Health Perspect, 2010, 118(4):539-44

⁹⁴⁷ Kang S.C., *DNA methylation of estrogen receptor α gene by phthalates*, J Toxicol Environ Health, 2005, 68:1995-2003

⁹⁴⁸ Fang, H., i in., *Study of 202 Natural, Synthetic, and Environmental Chemicals for Binding to the Androgen Receptor*, Chem Res Toxicol, 2003, 16(10), 1338–1358

⁹⁴⁹ Hsieh T. i in., *Phthalates induce proliferation and invasiveness of estrogen receptor-negative breast cancer through the AhR/HDAC6/c-Myc signaling pathway*, FASEB Journal, 2012, 26: 778–787

⁹⁵⁰ Tranfo G., i in., *Urinary phthalate monoesters concentration in couples with infertility problems*, Toxicology Letters, 2014, 13;213(1):15-20

u dziewczynek⁹⁵¹ a to wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zachorowania na raka piersi w późniejszym życiu⁹⁵².

BBP, DBP i ftalan dwu-2-etyloheksylu (DEHP) w badaniach laboratoryjnych zwiększają wzrost ludzkich komórek raka sutka⁹⁵³ i zmniejszają skuteczność tamoksyfenu, leku powszechnie stosowanego w leczeniu raka sutka⁹⁵⁴. Dodatkowo DBP, BBP i DEHP wpływają na układ androgeny i mogą powodować fizyczne nieprawidłowości w męskim potomstwie narażonych matek, takich jak niezstąpione jądra, zmniejszona odległość między odbytem a narządami płciowymi i inne efekty, które wskazywałoby na problem z prawidłowym rozwojem płodu i różnicowaniem płci^{955,956,957}.

II.3.1.4. Triklosan

Triklosan jest środkiem przeciwdrobnoustrojowym dodawanym do produktów gospodarstwa domowego i produktów przemysłowych w celu zapobiegania wzrostowi bakterii i grzybów. Często znajduje się w płynnych mydłach antybakteryjnych⁹⁵⁸, pastach do zębów i kosmetykach. Jest wykorzystywany również do produkcji ubrań, zabawek, desek do krojenia i innych produktów konsumenckich⁹⁵⁹. Dodatkowo triklosan wypłukiwany do kanalizacji⁹⁶⁰, po oczyszczaniu ścieków może gromadzić się w osadach ściekowych, które, jeśli zostaną użyte do nawożenia, mogą zostać wchłonięte przez rośliny, w tym rośliny uprawne^{961,962,963}.

⁹⁵¹ Chou Y. i in., *Phthalate exposure in girls during early puberty*, J Pediatr Endocrinol Metab, 2009, 22, 69–77

⁹⁵² Steingraber S., *The Falling Age of Puberty in U.S. Girls: What We Know, What we Need to Know*, San Francisco: Breast Cancer Fund, 2007

⁹⁵³ Kim IY., i in., *Phthalates inhibit tamoxifen-induced apoptosis in MCF-7 human breast cancer cells*, J Toxicol Environ Health, 2004, 67:2025-2035

⁹⁵⁴ Gwinn M., i in., *Gene expression profiling of di-n-butyl phthalate in normal human mammary epithelial cells*, J Environ Pathol Toxicol Oncol, 2007, 26, 51–61

⁹⁵⁵ Foster P., *Disruption of reproductive development in male rat offspring following in utero exposure to phthalate esters*, Int J Androl, 2005, 29, 140–147

⁹⁵⁶ Latini G., i in., *Phthalate exposure and male infertility*, Toxicol, 2006, 226:90-98

⁹⁵⁷ Swan S., i in., *Decrease in anogenital distance among male infants with prenatal phthalate exposure*, Environ Health Persp, 2005, 113, 1056–1061

⁹⁵⁸ Perencevich E. i in., *National and regional assessment of the antibacterial soap market: a step toward determining the impact of prevalent antibacterial soaps*, American Journal of Infection Control, 2001, 29(5), 281–283

⁹⁵⁹ Halden R., *On the Need and Speed of Regulating Triclosan and Triclocarban in the United States*, Environmental Science & Technology, 2014, 48(7), 3603–3611

⁹⁶⁰ Dann AB. i in., *Triclosan: environmental exposure, toxicity and mechanisms of action*, Journal of Applied Toxicology: JAT, 2011, 31(4), 285–311

⁹⁶¹ Halden R., *On the Need and Speed of Regulating Triclosan and Triclocarban in the United States*, Environmental Science & Technology, 2014, 48(7), 3603–3611

⁹⁶² Macherius A. i in., *Uptake of galaxolide, tonalide, and triclosan by carrot, barley, and meadow fescue plants*, Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2012, 60(32), 7785–7791

Struktura chemiczna triklosanu wykazuje uderzające podobieństwo do hormonów tarczycy⁹⁶⁴ i kilku znanych zaburzczy hormonalnych, w tym dietylostilbestrolu (DES) i bisfenolu A (BPA)⁹⁶⁵. Triklosan wymieniany jest na etykietach jako składnik aktywny, ponieważ jest uważany za pestycyd.

Ograniczone badania sugerują, że triklosan może być zarówno estrogeny, jak i antyestrogeny⁹⁶⁶. Ma także zdolność do bioakumulacji. Ostatnie opinie sugerują, że na niskich poziomach triklosan jest estrogeny, ponieważ zwiększa on wzrost komórek raka sutka, które są wrażliwe na estrogeny. Na wyższych poziomach triklosan hamuje wzrost tych komórek, co sugeruje, że większe ilości mogą mieć działanie antyestrogenne^{967,968,969}.

Wpływ triklosanu na komórki raka piersi *in vitro* może zależeć od dawki i obecności innych czynników, takich jak estradiol^{970,971,972}. Możliwe skutki zdrowotne obejmują również mniejszy obwód głowy przy porodzie⁹⁷³, wczesny rozwój piersi⁹⁷⁴, oporność na antybiotyki⁹⁷⁵ i alergię⁹⁷⁶. Triklosan może również zaburzać układ hormonalny poprzez podwyższenie poziomu hormonów tarczycy⁹⁷⁷. Wysokie poziomy hormonów tarczycy mogą podwyższać ryzyko raka piersi. Chociaż nie ustalono bezpośredniego związku, dysfunkcja tarczycy

⁹⁶³ Blackwell BR. i in., *Uptake of 17β-trenbolone and subsequent metabolite trendione by the pinto bean plant (Phaseolus vulgaris)*, *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 2012, 85, 110–114

⁹⁶⁴ Koeppe ES. i in., *Relationship between urinary triclosan and paraben concentrations and serum thyroid measures in NHANES 2007-2008*, *The Science of the Total Environment*, 2013, 445-446, 299–305

⁹⁶⁵ Ahn KC. i in., *In vitro biologic activities of the antimicrobials triclocarban, its analogs, and triclosan in bioassay screens: Receptor-based bioassay screens*, *Environ Health Persp*, 2008, 116(9), 1203–1210

⁹⁶⁶ Henry ND. i in., *Comparison of in vitro cytotoxicity, estrogenicity and anti-estrogenicity of triclosan, perfluorooctane sulfonate and perfluorooctanoic acid*, *Journal of Applied Toxicology*, 2013, 33(4), 265–272

⁹⁶⁷ Dinwiddie MT. i in., *Recent evidence regarding triclosan and cancer risk*, *International Journal of Environmental Research and Public Health* 11, 2015, 2209-2217

⁹⁶⁸ Yueh MF. i in., *Triclosan: A Widespread Environmental Toxicant with Many Biological Effects*, *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 2016, 56, 251–272

⁹⁶⁹ Ajao C. i in., *Mitochondrial toxicity of triclosan on mammalian cells*, *Toxicology Reports*, 2015, 2624-637

⁹⁷⁰ Gee RH. i in., *Oestrogenic and androgenic activity of triclosan in breast cancer cells*, *Journal of Applied Toxicology*, 2008, 28(1), 78–91

⁹⁷¹ Liu B. i in., *Triclosan inhibits enoyl-reductase of type I fatty acid synthase in vitro and is cytotoxic to MCF-7 and SKBr-3 breast cancer cells*, *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 2002, 49(3), 187–193

⁹⁷² Henry ND. i in., *Comparison of in vitro cytotoxicity, estrogenicity and anti-estrogenicity of triclosan, perfluorooctane sulfonate and perfluorooctanoic acid*, *Journal of Applied Toxicology*, 2013, 33(4), 265–272

⁹⁷³ Lassen TH. i in., *Prenatal Triclosan Exposure and Anthropometric Measures including Anogenital Distance in Danish Infants*, *Environmental Health Perspectives*, 2016, 124(8):1261-8

⁹⁷⁴ Wolff MS. i in., *Environmental phenols and pubertal development in girls*, *Environment International*, 2015, 84, 174–80

⁹⁷⁵ Schweizer HP., *Triclosan: a widely used biocide and its link to antibiotics*, *FEMS Microbiology Letters*, 2001, 202(1), 1–7

⁹⁷⁶ Bertelsen RJ. i in., *Triclosan exposure and allergic sensitization in Norwegian children*, *Allergy*, 2013, 68(1), 84–91

⁹⁷⁷ Koeppe ES. i in., *Relationship between urinary triclosan and paraben concentrations and serum thyroid measures in NHANES 2007-2008*, *The Science of the Total Environment*, 2013, 445-446, 299–305

występuje częściej u pacjentów z rakiem piersi w porównaniu do osób zdrowych⁹⁷⁸.

II.3.1.5. Filtry UV

Filtry UV są substancjami chemicznymi, których zadaniem jest odfiltrowywanie promieni UV-A i UV-B dostarczanych przez słońce. Są one dodawane do produktów kosmetycznych (głównie preparatów do opalania, ale też szamponów i farb do włosów, podkładów do makijażu, szminek, lakierów do paznokci oraz kremów i balsamów do ciała), aby pomóc w ochronie przed szkodliwymi promieniami ultrafioletowymi i zmniejszyć ryzyko zachorowania na raka skóry. Innym zadaniem filtrów jest zapobieganie blaknięciu i degradacji w wyniku ekspozycji na słońce. Typowe filtry obejmują benzofenon i jego pochodne (np. oksybenzon), homosalat, oktanolan i PABA.

Wiele chemikaliów stosowanych jako filtry UV w produktach do higieny osobistej może naśladować estrogen w ludzkim ciele i dlatego uważa się je za substancje zaburzające gospodarkę hormonalną⁹⁷⁹. Jak wykazały badania niektóre z nich przyczyniają się do zwiększenia wzrostu i proliferacji komórek raka piersi⁹⁸⁰. Inne badania wskazują, że ekspozycja na niektóre filtry UV może wpływać na tarczycę^{981,982,983}. Ludzie, którzy są najbardziej narażeni na potencjalne skutki zdrowotne filtrów UV to kobiety w ciąży, niemowlęta karmiące piersią oraz pracownicy rolni i krajobrazu, zwłaszcza ci, którzy regularnie używają pestycydów, ponieważ niektóre filtry UV mogą zwiększyć przepuszczalność skóry dla niektórych pestycydów^{984,985,986}.

⁹⁷⁸ Heublein S. i in., *Thyroid hormone receptors predict prognosis in BRCA1 associated breast cancer in opposing ways*, Plos ONE, 2015, 10(6), 1-19

⁹⁷⁹ Krause M. i in., *Sunscreens: are they beneficial for health? An overview of endocrine disrupting properties of UV-filters*, International journal of andrology, 2012, 35(3), 424-436

⁹⁸⁰ Schlumpf M. i in., *In vitro and in vivo estrogenicity of UV screens*, Environ Health Persp, 2001, 109, 239-244

⁹⁸¹ Astwood EB., *The chemical nature of compounds which inhibit the function of the thyroid gland*, JPET, 1943, vol. 78 no. 179-89

⁹⁸² Taurog A. i in., *The structural specificity of sulfanilamide-like compounds as inhibitors of the invitro conversion of inorganic iodide to thyroxine and diiodotyrosine by thyroid tissue*, J Biol Chem, 1945, 161:537-43

⁹⁸³ Taurog A., *Thyroid peroxidase and thyroxine biosynthesis*, Recent Prog Horm Res, 1970, 26:189-247

⁹⁸⁴ Kunz P. i in., *Muliple hormonal activities of UV filters and comparison of in vivo and in vitro estrogenic activity of ethyl-4-aminobenzoate in fish*, Aquatic Toxicology, 2006, 79(4):305-24

⁹⁸⁵ Mikamo E. i in., *Endocrine disruptors induce cytochrome P450 by affecting transcriptional regulation via pregame X receptor*, Toxicology and Applied Pharmacology, 2003, 193(1):66-72

⁹⁸⁶ Brand R. i in., *Transdermal absorption of the herbicide 2,4-dichlorophenoxyacetic acid is enhanced by both ethanol consumption and sunscreen application*, Food Chem Toxicol, 2007, 45(1):93-7

II.3.1.6. Syntetyczne piżmo w perfumach

Syntetyczne piżmo (na przykład galaoksolid i tonalid) często stosuje się w kosmetykach zapachowych, perfumach, płynie po goleniu, środkach piorących i zmiękczacach do tkanin. Są to EDC z możliwymi powiązaniem z rakiem piersi⁹⁸⁷. Wszystkie wykazują zdolność do bioakumulacji, niektóre są rakotwórcze⁹⁸⁸.

II.3.2. Pestycydy

Pestycydy i herbicydy są używane do zwalczania owadów i niechcianych roślin na polach uprawnych, w uprawach spożywczych i ogrodowych oraz w przydomowych ogródkach w celu niszczenia szkodników i chwastów. Chemikalia zawarte w pestycydach i herbicydach mogą być wdychane lub wchłaniane przez skórę przez tych, którzy pracują lub żyją w bliskim sąsiedztwie pól, a także mogą być spożywane, jeśli ich pozostałości pozostają na spryskiwanym produkcie spożywczym. Wiele z nich jest toksycznych⁹⁸⁹ i sklasyfikowanych jako rakotwórcze⁹⁹⁰. Niektóre z nich to EDC⁹⁹¹ z potencjalnymi powiązaniem z nowotworem piersi⁹⁹².

Pestycydem jest np. chlordan a herbicydem kwas 2,4,5-trichlorofenoksypropionowy (2,4,5-TP). Są one klasyfikowane jako prawdopodobne ludzkie czynniki rakotwórcze przez EPA i Międzynarodową Agencję Badań nad Rakiem (IARC). Chociaż oba zostały zakazane w latach 80. XX w., utrzymują się w środowisku i mogą pozostawać w tkance tłuszczowej przez długi czas^{993,994}. Kwas 2,4-dichlorofenoksyoctowy (2,4-D) (herbicyd stosowany do dzisiaj) jest zaburzacem endokrynologicznym, który ma zdolność naśladowania estrogeny. IARC klasyfikuje 2,4-D jako możliwy czynnik rakotwórczy dla ludzi⁹⁹⁵.

⁹⁸⁷ Bitsch N. i in., *Estrogenic activity of musk fragrances detected by the E-screen assay using human mcf-7 cells*, Archives of Environmental Contamination and Toxicology, 2002, 43: 257-264

⁹⁸⁸ SNSCCNFP, *Opinion of the scientific committee on cosmetic products and non-food products intended for consumers concerning musk xylene and musk ketone*, 2004

⁹⁸⁹ Meyer-Baron M. i in., *Meta-analysis on occupational exposure to pesticides – Neurobehavioral impact and dose-response relationships*, Environmental Research, 2015, 136: 234-245

⁹⁹⁰ Guyton KZ. i in., *Carcinogenicity of tetrachlorvinphos, parathion, malathion, diazinon, and glyphosate*, Lancet Oncology, 2015, 16(5):490-1

⁹⁹¹ Ewence A. i in., *An approach to the identification and regulation of endocrine disrupting pesticides*, Food and Chemical Toxicology, 2015, 78: 214-270

⁹⁹² Kjeldsen LS. i in., *Currently used pesticides and their mixtures affect the function of sex hormone receptors and aromatase enzyme activity*, Toxicology and Applied Pharmacology, 2012, 272(2): 453-464

⁹⁹³ <https://www3.epa.gov/airtoxics/hlthef/chlordan.html>

⁹⁹⁴ <https://safewater.zendesk.com/hc/en-us/sections/202346537>

⁹⁹⁵ Engel LS. i in., *Pesticide use and breast cancer risk among farmers' wives in the agricultural health study*, American Journal of Epidemiology, 2005, 161(2), 121-135

Pestycydy są zagrożeniami dla zawodowych rolników i ich rodzin. Jedno z badań wykazało, że połączone chemikalia (2,4-D, malation i chlordan) zawarte w pestycydach spowodowały wzrost zachorowalności na raka piersi u młodszych latynoskich robotników rolnych⁹⁹⁶. Inne badanie dowiodło, że żony pracowników rolnych, którzy korzystali z 2,4,5-TP i mieszkali w pobliżu terenów rolniczych, miały nieco podwyższone ryzyko raka piersi⁹⁹⁷. Natomiast w jednym z miast w Chile, które w latach 80-tych było wielokrotnie spryskiwane malationem, 30 lat później kobiety były 11 razy bardziej narażone na raka piersi niż kobiety w ogólnej populacji chilijskiej. Ich rak był również bardziej podatny na przerzuty⁹⁹⁸.

Dodatkowo badanie kobiet żyjących na Long Island z rakiem sutka ujawniło związek między śmiertelnością z powodu raka piersi a stężeniem chemicznych mieszanin pestycydów we krwi. Wszystkie przebadane kobiety miały wysoki poziom związków chloroorganicznych (DDT, DDE, chlordan i inne pestycydy⁹⁹⁹) we krwi oraz zwiększone wskaźniki śmiertelności, 5 i 15 lata później¹⁰⁰⁰. Narażenie na mieszaniny pestycydów może być bardziej toksyczne niż narażenie na poszczególne chemikalia¹⁰⁰¹. Dzieci są również szczególnie wrażliwe, ponieważ wciąż się rozwijają¹⁰⁰².

Jednym z najbardziej znanych aktywnych składników niektórych nieselektywnych – stosowanych na szeroką skalę - herbicydów jest organiczny związek chemiczny z grupy fosfonianów o nazwie glifosat. Został klasyfikowany przez IARC jako prawdopodobnie rakotwórczy dla ludzi¹⁰⁰³ i istnieją pewne dowody, że jest słabo estrogeny w wysokich stężeniach¹⁰⁰⁴.

⁹⁹⁶ Mills PK. i in., *Breast cancer risk in Hispanic agricultural workers in California*, International Journal of Occupational and Environmental Health, 2005, 11(2), 123-131

⁹⁹⁷ Engel LS. i in., *Pesticide use and breast cancer risk among farmers' wives in the agricultural health study*, American Journal of Epidemiology, 2005, 161(2), 121-135

⁹⁹⁸ Cabello G. i in., *Relation of Breast Cancer and Malathion Aerial Spraying in Arica, Chile*, International Journal of Morphology, 2013, 31(2), 640-645

⁹⁹⁹ Starek A., *Estrogens and organochlorine xenoestrogens and breast cancer risk*, Int J Occup Med Environ Health, 2003, 16(2):113-24

¹⁰⁰⁰ Parada H. i in., *Organochlorine insecticides DDT and chlordane in relation to survival following breast cancer*, International Journal of Cancer, 2016, 138(3), 565-575

¹⁰⁰¹ Boada LD. i in., *Complex organochlorine pesticide mixtures as determinant factor for breast cancer risk: a population-based case-control study in the Canary Islands (Spain)*, Environmental Health, 2012, 11(1), 1

¹⁰⁰² Alexander BH. i in., *Biomonitoring of 2, 4-dichlorophenoxyacetic acid exposure and dose in farm families*, Environmental Health Perspectives, 2007, 1:370-6

¹⁰⁰³ Guyton KZ. i in., *Carcinogenicity of tetrachlorvinphos, parathion, malathion, diazinon, and glyphosate*, Lancet Oncology, 2015, 16(5):490-1

¹⁰⁰⁴ Mesnage R. i in., *Evaluation of estrogen receptor alpha activation by glyphosate-based herbicide constituents*, Food and Chemical Toxicology, 2017, 108(Pt A):30-42

II.3.3. Pozostałe chemikalia w życiu codziennym

II.3.1.3.1. Politereftalan etylenu (PET)

PET służy do wytwarzania plastikowych butelek na wodę i soków, pojemników na żywność i odzieży (poliester). Choć te produkty są bezpieczne do krótkotrwałego użytkowania, po upałach lub długotrwałym przechowywaniu, pojemniki PET mogą uwalniać bardzo małe ilości antymonu ciężkiego¹⁰⁰⁵, podejrzanego czynnika rakotwórczego i EDC, które mogą być związane z rakiem piersi¹⁰⁰⁶.

II.3.1.3.2. Biosfenol A (BPA)

BPA jest syntetycznym estrogenem, który może zaburzać system hormonalny. Jest to niestabilny, lipofilowy (poszukujący tłuszczu) związek, który może kumulować się w produktach spożywczych, zwłaszcza gdy jest podgrzewany¹⁰⁰⁷ a produkty żywnościowe zanieczyszczone tą substancją są uważane za główne źródło ekspozycji na BPA^{1008,1009}. BPA jest powszechny w wielu produktach codziennego użytku, znajduje się w plastiku, białych wypełnieniach stomatologicznych, soczewkach, obudowach komputerów i telefonów komórkowych, płytach CD i niektórych termicznych paragonach a także żywicach epoksydowych używanych do pakowania puszek na żywność.

BPA pojawia się w organizmie po spożyciu produktów żywnościowych i napoi pakowanych w materiały zawierające BPA. Badania wykazały szybki wzrost poziomów BPA w moczu i w próbkach krwi pobranych od osób, które celowo zwiększyły swoje spożycie żywności i napojów zapakowanych w produkty zawierające BPA^{1010,1011}. Wykazano również, że BPA szybko wchłania się w skórę po krótkim kontakcie z przedmiotami takimi jak termiczne pokwitania

¹⁰⁰⁵ Westerhoff P. i in., *Antimony leaching from polyethylene terephthalate (PET) plastic used for bottled drinking water*, Water Research, 2008, 42(3) 551-556

¹⁰⁰⁶ Kotsopoulos J. i in., *Plasma micronutrients, trace elements, and breast cancer in BRCA1 mutation carriers: an exploratory study*, Cancer Causes Control, 2012, 23: 1065–1074

¹⁰⁰⁷ Brotons JA. i in., *Xenoestrogens released from lacquer coatings in food cans*, Environ Health Perspect, 1995, 103, 608-12

¹⁰⁰⁸ Lakind JS. i in., *Daily intake of bisphenol A and potential sources of exposure: 2005-2006 National Health and Nutrition Examination Survey*, J Expo Sci Environ Epidemiol, 2011, 21, 272-9

¹⁰⁰⁹ Vandenberg LN. i in., *Human exposure to bisphenol A (BPA)*, Reprod Toxicol, 2007, 24, 139-77

¹⁰¹⁰ Carwile JL. i in., *Polycarbonate bottle use and urinary bisphenol A concentrations*, Environ Health Perspect, 2009, 117:1368-72

¹⁰¹¹ Smith R, Lourie. *Slow Death by Rubber Duck: The Secret Danger of Everyday Things*. 2009. Counterpoint: Berkeley, CA

zawierające BPA¹⁰¹². Badanie przeprowadzone wśród 264 kobiet po menopauzie w Wisconsin wykazało, że ilość krążącego bisfenolu w surowicy była związana z większą gęstością mammograficzną piersi¹⁰¹³, która jest silnym czynnikiem ryzyka raka piersi.

BPA jest znanym EDC i wiąże się z wczesnym dojrzewaniem i rakiem piersi¹⁰¹⁴. BPA może zaburzać system hormonalny, szczególnie gdy ekspozycja występuje podczas rozwoju prenatalnego i niemowlęcego¹⁰¹⁵ (FDA zakazała BPA z butelek dla niemowląt i opakowań dla niemowląt). Kilka badań na szczurach i myszach wykazało, że prenatalna ekspozycja na BPA może prowadzić do nieprawidłowości w rozwoju tkanki gruczołu sutkowego. Aberracje te były obserwowalne w czasie ciąży i utrzymywały się w wieku dorosłym^{1016,1017,1018}.

Wiele badań z wykorzystaniem modeli szczurów i myszy mówi o tym, że nawet krótkie ekspozycje na dawki BPA podczas ciąży prowadzą do zmian w strukturze tkanki gruczołu sutkowego, które przewidują późniejszy rozwój nowotworów^{1019,1020,1021}. Ekspozycja prenatalna szczurów na BPA spowodowała wzrost przedrakowych uszkodzeń i nieprawidłowych grup komórkowych^{1022,1023} oraz zwiększoną liczbę guzów sutka po dorosłych

¹⁰¹² Vom Saal FS. i in., *Evidence that bisphenol a (BPA) can be accurately measured without contamination in human serum and urine and that BPA causes numerous hazards from multiple routes of exposure*, *Molec Cell Endocr*, 2014, 398:101-13

¹⁰¹³ Sprague BL. i in., *Circulating serum xenoestrogens and mammographic breast density*, *Breast Cancer Res*, 2013, 15(3):R45

¹⁰¹⁴ Jenkins S. i in., *Endocrine-active chemicals in mammary cancer causation and prevention*, *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 2012, 129(3-5): 191-200

¹⁰¹⁵ Doherty LF. i in., *In Utero Exposure to Diethylstilbestrol (DES) or Bisphenol-A (BPA) Increases EZH2 Expression in the Mammary Gland: An Epigenetic Mechanism Linking Endocrine Disruptors to Breast Cancer*, *Horm Cancer*, 2010, 1(3):146-55

¹⁰¹⁶ Vandenberg LN. i in., *Exposure to environmentally relevant doses of the xenoestrogen bisphenol-A alters development of the fetal mouse mammary gland*, *Endocrinology*, 2007, 148:116-27

¹⁰¹⁷ Vandenberg LN. i in., *Perinatal exposure to the xenoestrogen bisphenol-A induces mammary intraductal hyperplasias in adult CD-1 mice*, *Reprod Toxicol*, 2008, 26:210-19

¹⁰¹⁸ Betancourt AM. i in., *Proteomic analysis in mammary glands of rat offspring exposed in utero to bisphenol A*, *J Proteomics*, 2010, 73:1241-53

¹⁰¹⁹ Markey CM. i in., *In utero exposure to bisphenol A alters the development and tissue organization of the mouse mammary gland*, *Biol Reprod*, 2001, 65:1215-23

¹⁰²⁰ Maffini MV. i in., *Endocrine disruptors and reproductive health: the case of bisphenol-A*, *Mol Cell Endocrinol*, 2006, 254-255:179-86

¹⁰²¹ Muñoz-de-Toro M. i in., *Perinatal exposure to bisphenol-A alters peripubertal mammary gland development in mice*, *Endocrinology*, 2005, 146:4138-47

¹⁰²² Murray TJ. i in., *Induction of mammary gland ductal hyperplasias and carcinoma in situ following fetal bisphenol A exposure*, *Reprod Toxicol*, 2007, 23:383-90

¹⁰²³ Acevedo N. i in., *Perinatally administered bisphenol a as a potential mammary gland carcinogen in rats*, *Environ Health Perspect*, 2013, 121:1040-6

ekspozycjach na podprogowe dawki znanych czynników rakotwórczych^{1024,1025}. Niektóre dane sugerują, że w czasie między poczęciem a porodem, BPA zmienia zawartość i ekspresję kilku białek w niektórych komórkach, co ostatecznie modyfikuje ekspresję genów w gruczole sutkowym^{1026,1027} a dodatkowo gruczoły sutkowe myszy narażonych na BPA jako noworodki były bardziej wrażliwe na estrogen i progesteron w okresie dojrzewania^{1028,1029}. Jednocześnie ekspozycja prenatalna myszy na BPA może zmniejszać odpowiedzi immunologiczne, które zwykle są ukierunkowane na rozwój komórek nowotworowych¹⁰³⁰.

Narażenie na niskie poziomy BPA w normalnych i nowotworowych ludzkich komórkach sutkowych prowadziło do zmiany ekspresji genów, w tym śmierci komórek, szybkiego wzrostu tworzenia się komórek i inicjacji tworzenia raka^{1031,1032,1033}. W obecności BPA, wysoce agresywne nowotwory wyhodowano w komórkach z nienowotworowych piersi u kobiet, u których zdiagnozowano raka piersi¹⁰³⁴.

Na szczęście klirens (współczynnik oczyszczania) BPA jest dość szybki. Jedno z badań wykazało, że zaledwie trzydniowy okres ograniczania spożycia żywności w opakowaniach z BPA spowodował zmniejszenie jego stężenia w moczu o średnio 65%¹⁰³⁵.

¹⁰²⁴ Durando M. i in., *Prenatal bisphenol A exposure induces preneoplastic lesions in the mammary gland in Wistar rats*, Environ Health Perspect, 2007, 115:80-6

¹⁰²⁵ Jenkins S. i in., *Oral exposure to bisphenol a increases dimethylbenzanthracene-induced mammary cancer in rats*, Environ Health Perspect, 2009, 117:910-15

¹⁰²⁶ Wadia PR. I in., *Low-dose BPA exposure alters the mesenchymal and epithelial transcriptomes of the mouse fetal mammary gland*, PLoS ONE, 2013, 8:e63902

¹⁰²⁷ Ibrahim MAA. i in., *Effect of bisphenol A on morphology, apoptosis and proliferation in the resting mammary gland of the adult albino rat*, Int J Exp Pathol, 2016, 97:27-36

¹⁰²⁸ Wadia PR. i in., *Perinatal bisphenol A exposure increases estrogen sensitivity of the mammary gland in diverse mouse strains*, Environ Health Perspect, 2007, 115:592-8

¹⁰²⁹ Ayyanan A. i in., *Perinatal exposure to bisphenol a increases adult mammary gland progesterone response and cell number*, Mol Endocrinol, 2011, 25:1915-23

¹⁰³⁰ Fischer C. i in., *Bisphenol A (BPA) Exposure In Utero Leads to Immunoregulatory Cytokine Dysregulation in the Mouse Mammary Gland: A Potential Mechanism Programming Breast Cancer Risk*, Horm Cancer, 2016, 7:241-51

¹⁰³¹ Goodson WH. i in., *Activation of the mTOR pathway by low levels of xenoestrogens in breast epithelial cells from high-risk women*, Carcinogenesis, 2011, 32:1724-33

¹⁰³² Tilghman SL. i in., *Endocrine disruptor regulation of microRNA expression in breast carcinoma cells*, PLoS ONE, 2012, 7:e32754

¹⁰³³ Weng Y-I. i in., *Epigenetic influences of low-dose bisphenol A in primary human breast epithelial cells*, Toxicol Appl Pharmacol, 2010, 248:111-21

¹⁰³⁴ Dairkee SH. i in., *Bisphenol A induces a profile of tumor aggressiveness in high-risk cells from breast cancer patients*, Cancer Res, 2008, 68:2076-80

¹⁰³⁵ Rudel RA. i in., *Food packaging and bisphenol A and bis(2-ethylhexyl) phthalate exposure: findings from a dietary intervention*, Environ Health Perspect, 2011, 119:914-20

II.3.1.3.3. Rozpuszczalniki organiczne

Typowe rozpuszczalniki organiczne, w tym styren, chlorek metylenu i formaldehyd, są cieczami używanymi do rozpuszczania innych substancji. Są one stosowane przede wszystkim w procesach przemysłowych, w tym w produkcji komponentów komputerowych, gotowych metali, tarcicy, mebli, chemikaliów, tekstyliów i odzieży, a także w druku. Znajdują się również w towarach konsumpcyjnych, takich jak produkty czyszczące, produkty do higieny osobistej i pielęgnacji ciała. Mogą być również stosowane w kosmetologii, konserwacji samolotów i gaszenia pożarów.

Rozpuszczalniki organiczne mogą zakłócać poziom hormonów i powodować uszkodzenia komórek^{1036,1037}. Niektóre łatwo gromadzą się w tkance tłuszczowej piersi^{1038,1039}. Mogą również powodować uszkodzenie komórek, co może prowadzić do wzrostu liczby komórek rakowych. Tkanka piersi jest szczególnie wrażliwa na te skutki w czasie rozwoju piersi, na przykład podczas rozwoju prenatalnego, dojrzewania i ciąży¹⁰⁴⁰. Kobiety narażone na wysoki poziom tetrachlorku węgla miały wyższe ryzyko raka piersi w porównaniu z kobietami narażonymi na niskie poziomy¹⁰⁴¹. Ekspozycja na styren rozpuszczalników organicznych, tetrachlorek węgla i formaldehyd powodowała zwiększone ryzyko zachorowania na raka piersi¹⁰⁴².

Organiczny rozpuszczalnik z formaldehydem doprowadził do uszkodzenia DNA u narażonych myszy¹⁰⁴³. Formaldehyd także sprzyja tworzeniu się guza i jego wzrostowi¹⁰⁴⁴.

¹⁰³⁶ Ekenga C. i in., *Breast cancer risk after occupational solvent exposure: the influence of timing and setting*, Cancer Research, 2014, 74(11), 3076–3083

¹⁰³⁷ Labreche FP. i in., *Exposure to organic solvents and breast cancer in women: A hypothesis*, Am J Ind Med, 1997, 32:1-14

¹⁰³⁸ Wolff M., *Occupationally derived chemicals in breast milk*, Am J Ind Med, 1983, 4, 259–281

¹⁰³⁹ <https://aww.su/qHOrY>

¹⁰⁴⁰ Kráľová K. i in., *Impact of environmental contaminants on breast cancer*, Ecological Chemistry and Engineering, 2015, 2(1): 9-44

¹⁰⁴¹ Garcia E. i in., *Hazardous air pollutants and breast cancer risk in California teachers: a cohort study*, Environmental Health, 2015, 14:14

¹⁰⁴² Cantor K. i in., *Occupational exposures and female breast cancer mortality in the United States*, J Occup Environ Med, 1995. 37, 336–348

¹⁰⁴³ Speit G., *Evaluation of mutagenic effects of formaldehyde in vitro: Detection of crosslinks and mutations in mouse lymphoma cells*, Mutagenesis, 2002, 17(3), 183-187

¹⁰⁴⁴ Yoshida I., *Formaldehyde-induced histone H3 phosphorylation via JNK and the expression of proto-oncogenes*, Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis, 2014, 770, 9-18

Młode, niedojrzałe szczury, zostały wystawione na działanie mieszaniny organicznych rozpuszczalników i u tych narażonych na najwyższe stężenie rozpuszczalników rozwinął się guzy sutka¹⁰⁴⁵.

II.5. Używki

II.5.1. Dym tytoniowy

Dym tytoniowy jest mieszaniną gazów i chemikaliów, która zawiera wiele substancji chemicznych ściśle powiązanych z rakiem piersi¹⁰⁴⁶, takich jak benzen i chlorek winylu (oba oznaczone jako znane czynniki rakotwórcze przez Międzynarodową Agencję Badań nad Rakiem lub Narodowy Program Toksykologii^{1047,1048,1049}) oraz keton nitrozoaminowy 1,3-butadienowy, toluenowy i nikotynowy (NNK), który może powodować nowotwory sutka u zwierząt¹⁰⁵⁰. NNK jest specyficznym wobec tytoniu czynnikiem rakotwórczym, którego badania wykazały, że zwiększają proliferację komórek nowotworowych i transformację zdrowych komórek nabłonkowych sutka w komórki rakowe^{1051,1052,1053}.

Jedno z największych badań ujawniło zwiększone ryzyko zachorowania na raka piersi u kobiet, które rozpoczęły palenie w okresie dojrzewania, tych, które paliły przez co najmniej 5 lat przed pierwszą ciążą oraz tych, które zostały uznane za długotrwale lub dużo palące¹⁰⁵⁴. Potwierdziło to wcześniejsze badania, które sugerowały, że kobiety, które zaczęły palić jako nastolatki, również wykazywały zwiększone ryzyko raka piersi^{1055,1056,1057,1058,1059}. Jednak niedawna metaanaliza nie wykryła związku między

¹⁰⁴⁵ Wang F., *Chronic toxicity of a mixture of chlorinated alkanes and alkenes in ICR mice*, J Toxicol Environ Health, 2002, 65, 279–291

¹⁰⁴⁶ <https://aww.su/BofzE>

¹⁰⁴⁷ <https://aww.su/L1FOF>

¹⁰⁴⁸ <https://aww.su/3PzkQ>

¹⁰⁴⁹ <https://aww.su/19JMq>

¹⁰⁵⁰ Chen Z. i in., *Effects of tobacco-specific carcinogen 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone (NNK) on the activation of ERK1/2 MAP kinases and the proliferation of human mammary epithelial cells*, Environmental Toxicology and Pharmacology, 2006, 22(3), 283-291

¹⁰⁵¹ Mei J. i in., *Transformation of non-cancerous human breast epithelial cell line MCF10A by the tobacco-specific carcinogen NNK*, Breast Cancer Res Treat, 2003, 79, 95–105

¹⁰⁵² Chen Z. i in., *A Tobacco-specific carcinogen 4-(methylnitrosoamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone (NNK) activating ERK1/2 MAP kinases and stimulating proliferation of human mammary epithelial cells*, Chem Res Chin Univ, 2007, 23, 76–80

¹⁰⁵³ Siriwardhana N. i in., *Precancerous model of human breast epithelial cells induced by NNK for prevention*, Breast Cancer Res Treat, 2008, 109, 427–441

¹⁰⁵⁴ Reynolds P. i in., *Active smoking, household passive smoking, and breast cancer: Evidence from the California Teachers Study*, J Natl Cancer Inst, 2004, 96, 29-37

¹⁰⁵⁵ Band PR. i in., *Carcinogenic and endocrine disrupting effects of cigarette smoke and risk of breast cancer*, The Lancet, 2002, 360(9339):1044-9

¹⁰⁵⁶ Calle E. i in., *Cigarette smoking and risk of fatal breast cancer*, Am J Epidemiol, 1994, 139, 1001–1007

zapoczątkowaniem palenia przed pierwszą ciążą a ryzykiem raka piersi¹⁰⁶⁰. Konieczne są dalsze badania, aby zweryfikować te niespójne wyniki.

W wielu badaniach potwierdzono zwiększone ryzyko raka piersi ze względu na liczbę wypalonych papierosów, czas palenia i wiek rozpoczęcia palenia. Wyniki kanadyjskiego badania wykazały, że palenie tytoniu przez dłuższy czas i palenie wielu papierosów dziennie wiązało się z podwyższonym wskaźnikiem raka piersi¹⁰⁶¹. Badanie *Nurses Health Study* i *Women's Health Initiative* podobnie sugeruje, że dłuższy czas palenia, większe ilości wypalanych papierosów i młodszy wiek przy rozpoczynaniu palenia, są dodatnio powiązane z wyższym wskaźnikiem zapadalności na raka piersi^{1062,1063}.

Naukowcy z *National Cancer Center* w Japonii ogłosili zwiększone ryzyko raka piersi u kobiet przed menopauzą, zarówno jeśli chodzi o palenie aktywne, jak i bierne¹⁰⁶⁴. Jednak badania dostarczyły mieszanych danych na temat wpływu biernego palenia na ryzyko raka piersi. Na przykład, *California Teachers Study* nie ujawniło żadnego widocznego związku z biernym paleniem i zwiększonym ryzykiem raka piersi¹⁰⁶⁵, podczas gdy inne badania wykazały pozytywny związek między regularną ekspozycją na bierne palenie tytoniu i ryzykiem raka piersi^{1066,1067,1068}. *The Women's Health Initiative* mówi natomiast, że bierne palenie przez ponad 10 lat w dzieciństwie, 20 lub więcej lat w przypadku dorosłych w domu i 10 lat w przypadku dorosłych w miejscu

¹⁰⁵⁷ Gram I. i in., *Breast cancer among women who started smoking as teenagers*, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2005, 14, 61–66

¹⁰⁵⁸ Johnson KC. i in., *Passive and active smoking and breast cancer risk in Canada, 1994-1997*, The Canadian Cancer Registries Epidemiology Research Group, *Cancer Causes Control*, 2000, 11:211-221

¹⁰⁵⁹ Marcus P. i in., *The associations of adolescent cigarette smoking, alcoholic beverage consumption, environmental tobacco smoke, and ionizing radiation with subsequent breast cancer risk*, *Cancer Causes Control*, 2000, 11, 271–278

¹⁰⁶⁰ DeRoo LA. i in., *Smoking before the first term pregnancy and the risk of breast cancer: a meta-analysis*, *AM J Epidemiol*, 2011, 174, 390-402

¹⁰⁶¹ Cui Y. i in., *Cigarette smoking and breast cancer risk: update of a prospective cohort study*, *Breast Cancer Res Treat*, 2006, 100, 293

¹⁰⁶² Xue F. i in., *Cigarette smoking and the incidence of breast cancer*, *Arch Inter Med*, 2011, 171(2), 125–133

¹⁰⁶³ Luo J. i in., *Association of active and passive smoking with risk of breast cancer among postmenopausal women: a prospective cohort study*, *BMJ*, 2011, 342

¹⁰⁶⁴ Hanaoka T. i in., *Active and passive smoking and breast cancer risk in middle-aged Japanese women*, *Int J Cancer*, 2005, 114, 317–322

¹⁰⁶⁵ Reynolds P. i in., *Active smoking, household passive smoking, and breast cancer: Evidence from the California Teachers Study*, *J Natl Cancer Inst*, 2004, 96, 29-37

¹⁰⁶⁶ Johnson KC. i in., *Passive and active smoking and breast cancer risk in Canada, 1994-1997*, The Canadian Cancer Registries Epidemiology Research Group, *Cancer Causes Control*, 2000, 11:211-221

¹⁰⁶⁷ Johnson KC. i in., *Active smoking and secondhand smoke increase breast cancer risk: the report of the Canadian Expert Panel on Tobacco Smoke and Breast Cancer Risk*, *Tobacco control*, 2009, 20(1):e2

¹⁰⁶⁸ Morabia A. i in., *Relation of breast cancer to active and passive exposure to tobacco smoke*, *Am J Epidemiol*, 1996, 143, 918–928

pracy jest rzeczywiście związane ze zwiększonym ryzykiem raka piersi¹⁰⁶⁹. Aktualne dowody sugerują, że zarówno aktywne jak i bierne palenie papierosów może zwiększać ryzyko raka piersi, nawet jeśli kobiety narażone na bierne palenie otrzymują o wiele mniejszą dawkę czynników rakotwórczych niż czynni palacze^{1070,1071}.

Niektóre badania wskazują, że palenie tytoniu przed pierwszą ciążą w pełnym cyklu może zwiększać ryzyko późniejszej diagnozy raka piersi^{1072,1073}.

II.5.2. Alkohol

Najbardziej znanym dietetycznym czynnikiem ryzyka raka piersi jest alkohol. Dowody naukowe sugerują silny związek między alkoholem a rakiem piersi^{1074,1075,1076,1077,1078,1079,1080,1081}, szczególnie z rakiem piersi z receptorem estrogenowym¹⁰⁸². Istnieją dowody na to, że nawet bardzo niskie spożycie alkoholu (mniej niż jeden kieliszek dziennie) może zwiększyć ryzyko zachorowania na raka piersi^{1083,1084,1085,1086,1087,1088,1089,1090,1091,1092,1093,1094,1095,1096,1097,1098,1099,1100,1101,1102,1103}.

¹⁰⁶⁹ Luo J. i in., *Association of active and passive smoking with risk of breast cancer among postmenopausal women: a prospective cohort study*, *BMJ*, 2011, 342

¹⁰⁷⁰ Ambrosone C. i in., *Cigarette smoking, N-acetyltransferase 2 polymorphisms, and breast cancer risk*, *J Am Med Assoc*, 1996, 276, 1494–1501

¹⁰⁷¹ Morabia A. i in., *Relation of breast cancer to active and passive exposure to tobacco smoke*, *Am J Epidemiol*, 1996, 143, 918–928

¹⁰⁷² Cui Y. i in., *Cigarette smoking and breast cancer risk: update of a prospective cohort study*, *Breast Cancer Res Treat*, 2006, 100, 293

¹⁰⁷³ Xue F. i in., *Cigarette smoking and the incidence of breast cancer*, *Arch Inter Med*, 2011, 171(2), 125–133

¹⁰⁷³ Luo J. i in., *Association of active and passive smoking with risk of breast cancer among postmenopausal women: a prospective cohort study*, *BMJ*, 2011, 342

¹⁰⁷⁴ Shield KD. i in., *Alcohol use and Breast Cancer: A critical review*, *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 2016, 40(6): 1166-1181

¹⁰⁷⁵ <https://aww.su/QxMS8>

¹⁰⁷⁶ Kushi LH. i in., *American Cancer Society Guidelines on nutrition and physical activity for cancer prevention: reducing the risk of cancer with healthy food choices and physical activity*, *CA Cancer J Clin*, 2012, 62(1):30-67

¹⁰⁷⁷ Rohan TE. i in., *Alcohol consumption and risk of breast cancer: a cohort study*, *Cancer Causes Control*, 2000, 11:239–47

¹⁰⁷⁸ Poschl G. i in., *Alcohol and cancer: genetic and nutritional aspects*, *Proc Nutr Soc*, 2004, 63:65–71

¹⁰⁷⁹ Singletary KW. i in., *Alcohol and breast cancer: review of epidemiologic and experimental evidence and potential mechanisms*, *JAMA*, 2001, 286:2143–51

¹⁰⁸⁰ Smith-Warner SA. i in., *Alcohol and breast cancer in women: a pooled analysis of cohort studies*, *JAMA*, 1998, 279:535–40

¹⁰⁸¹ McDonald J.A. i in., *Alcohol Intake and Breast Cancer Risk: Weighing the Overall Evidence*, *Curr Breast Cancer Rep*, 2013, 5(3)

¹⁰⁸² Baglia ML. i in., *Alcohol Intake and Risk of Breast Cancer by Histologic Subtype and Estrogen Receptor Status Among Women Aged 55 to 74 Years*, *Hormones and Cancer*, 2017, 8(4):211-218

¹⁰⁸³ Choi Y. i in., *Light Alcohol Drinking and Risk of Cancer: A Meta-analysis of Cohort Studies*, *Cancer Research and Treatment*, 2017, 50(2):474-487

¹⁰⁸⁴ Horn-Ross PL. i in., *Patterns of alcohol consumption and breast cancer risk in the California Teachers Study cohort*, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2004, 13(3):405-411

¹⁰⁸⁵ Tjonneland A. i in., *Lifetime alcohol consumption and postmenopausal breast cancer rate in Denmark: a prospective cohort study*, *J Nutr*, 2004, 134(1):173-178

Łączna analiza danych z 53 badań stwierdza, że dla każdego spożytego napoju alkoholowego na dzień, względne ryzyko raka piersi wzrasta o około 7%. Kobiety, które spożywają 2-3 napoje alkoholowe dziennie, mają o 20% wyższe ryzyko zachorowania na raka piersi niż kobiety, które alkoholu nie piły¹¹⁰⁴.

Picie alkoholu zwiększa poziom estrogenów w surowicy^{1105,1106,1107,1108,1109}, co związane jest ze zwiększonym ryzykiem raka piersi^{1110,1111}. Metabolizm alkoholu

¹⁰⁸⁶ Petri AL. i in., *Alcohol intake, type of beverage, and risk of breast cancer in pre- and postmenopausal women*, *Alcohol Clin Exp Res*, 2004, 28(7):1084-1090

¹⁰⁸⁷ Key TJ. i in., *Diet, nutrition and the prevention of cancer*, *Public Health Nutr*, 2004, 7(1A):187-200

¹⁰⁸⁸ Berstad P. i in., *Alcohol intake and breast cancer risk among young women*, *Breast Cancer Res Treat*, 2008, 108(1):113-120

¹⁰⁸⁹ Suzuki R. i in., *Alcohol intake and risk of breast cancer defined by estrogen and progesterone receptor status--a meta-analysis of epidemiological studies*, *Int J Cancer*, 2008, 122(8):1832-1841

¹⁰⁹⁰ Visvanathan K. i in., *Alcohol dehydrogenase genetic polymorphisms, low-to-moderate alcohol consumption, and risk of breast cancer*, *Alcohol Clin Exp Res*, 2007, 31(3):467-476

¹⁰⁹¹ Zhang SM. i in., *Alcohol consumption and breast cancer risk in the Women's Health Study*, *Am J Epidemiol*, 2007, 165(6):667-676

¹⁰⁹² Wu AH. i in., *Alcohol and breast cancer risk among Asian-American women in Los Angeles County*, *Breast Cancer Res*, 2012, 14(6):R151

¹⁰⁹³ Chen WY. i in., *Moderate alcohol consumption during adult life, drinking patterns, and breast cancer risk*, *JAMA*, 2011, 306(17):1884-1890

¹⁰⁹⁴ Ellison RC. i in., *Exploring the relation of alcohol consumption to risk of breast cancer*, *Am J Epidemiol*, 2001, 154(8):740-747

¹⁰⁹⁵ Longnecker MP., *Alcoholic beverage consumption in relation to risk of breast cancer: meta-analysis and review*, *Cancer Causes Control*, 1994, 5(1):73-82

¹⁰⁹⁶ Bessaoud F. i in., *Patterns of Alcohol (Especially Wine) Consumption and Breast Cancer Risk: A Case-Control Study among a Population in Southern France*, *Ann Epidemiol*, 2008, 18(6):467-75

¹⁰⁹⁷ Liu Y. i in., *Alcohol intake between menarche and first pregnancy: a prospective study of breast cancer risk*, *J Natl Cancer Inst*, 2013, 105(20):1571-1578

¹⁰⁹⁸ Enger SM. i in., *Alcohol consumption and breast cancer oestrogen and progesterone receptor status*, *Br J Cancer*, 1999, 79(7-8):1308-1314

¹⁰⁹⁹ Seitz HK. i in., *Epidemiology and pathophysiology of alcohol and breast cancer: update 2012*, *Alcohol Alcohol*, 2012, 47(3), 204-212

¹¹⁰⁰ Holmberg L. i in., *Alcohol intake and breast cancer risk: effect of exposure from 15 years of age*, *Cancer Epidemiol, Biomarkers Prev*, 1995, 4(8),843-847

¹¹⁰¹ Longnecker MP. i in., *Risk of breast cancer in relation to lifetime alcohol consumption*, *J. Natl Cancer Inst*, 1995, 87(12),923-929

¹¹⁰² Swanson CA. i in., *Alcohol consumption and breast cancer risk among women under age 45 years*, *Epidemiology* 8(3), 1997, 231-237

¹¹⁰³ Allen NE. i in., *Moderate alcohol intake and cancer incidence in women*, *J Natl Cancer Inst*, 2009, 101(5):296-305

¹¹⁰⁴ Hamajima N. i in., *Alcohol, tobacco and breast cancer—collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58,515 women with breast cancer and 95,067 women without the disease*, *Br J Cancer*, 2002, 87(11):1234-45

¹¹⁰⁵ Dorgan JF. i in., *Serum hormones and the alcohol-breast cancer association in postmenopausal women*, *J Natl Cancer Inst*, 2001, 93:710-5

¹¹⁰⁶ Onland-Moret NC. i in., *Alcohol and endogenous sex steroid levels in postmenopausal women: a cross-sectional study*, *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90(3):1414-1419

¹¹⁰⁷ Holmes MD., *Does diet affect breast cancer risk?*, *Breast Cancer Res*, 2004, 6(4):170-178

¹¹⁰⁸ Maskarinec G. i in., *Alcohol and dietary fibre intakes affect circulating sex hormones among premenopausal women*, *Public Health Nutr*, 2006, 9(7):875-881

¹¹⁰⁹ Rinaldi S. i in., *Relationship of alcohol intake and sex steroid concentrations in blood in pre- and post-menopausal women: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition*, *Cancer Causes Control*, 2006, 17(8):1033-1043

(rozkład w organizmie) powoduje wytwarzanie się szkodliwych produktów przemiany materii (acetaldehyd i reaktywne formy tlenu), które mogą uszkadzać komórki^{1112,1113,1114}. Są one rakotwórcze i mogą kumulować się w tkance piersi¹¹¹⁵. Alkohol może też zmienić sposób, w jaki ciało kobiety metabolizuje estrogen może to spowodować wzrost poziomu estrogenu we krwi¹¹¹⁶. Poziom estrogenu jest wyższy u kobiet pijących alkohol niż u osób, które nie piją a te wyższe poziomy estrogenu mogą z kolei zwiększać ryzyko raka piersi¹¹¹⁷.

Uważa się, że niespójności w niektórych badaniach dotyczących związku między spożyciem alkoholu a ryzykiem raka piersi wynikają z małej skali związku wzorców niskiego spożycia i braku informacji o spożyciu alkoholu¹¹¹⁸.

II.5.3. Kofeina

Już w roku 1990 naukowcy norwescy donosili, na przykładzie obserwacji prawie 15tys. kobiet, że te, które piły przynajmniej pięć filiżanek kawy dziennie, doświadczały o 50% mniejszego ryzyka zachorowania na raka piersi w porównaniu do pijących mniej niż dwie filiżanki¹¹¹⁹. Potem badano związek pomiędzy spożyciem kofeiny (w kawie i/lub herbacie) a występowaniem raka piersi jeszcze w licznych badaniach epidemiologicznych^{1120,1121,1122,1123,1124,1125,1126,1127,1128,1129,1130,1131,1132,1133,1134,1135,1136,}

¹¹¹⁰ Travis RC. i in., *Oestrogen exposure and breast cancer risk*, Breast Cancer Research, 2003, 5: 239-247

¹¹¹¹ Ginsburg ES. i in., *Effects of alcohol ingestion on estrogens in postmenopausal women*, JAMA, 1996, 276(21):1747-51

¹¹¹² Dumitrescu RG. i in., *Understanding breast cancer risk – where do we stand in 2005?*, J Cell Mol Med, 2005, 9:208–21

¹¹¹³ Garro AJ. i in., *Alcohol and cancer*, Annu Rev Pharmacol Toxicol, 1990, 30:219–49

¹¹¹⁴ Homann N. i in., *High acetaldehyde levels in saliva after ethanol consumption: methodological aspects and pathogenetic implications*, Carcinogenesis, 1997, 18:1739–43

¹¹¹⁵ Shield KD. i in., *Alcohol use and Breast Cancer: A critical review*, Alcoholism, Clinical and Experimental Research, 2016, 40(6): 1166-1181

¹¹¹⁶ Ellingjord-Dale M. i in., *Alcohol, physical activity, smoking, and breast cancer subtypes in a large, nested case-control study from the Norwegian Breast Cancer Screening Program*, Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2017, 26(12):1736-1744

¹¹¹⁷ Key TJ. i in., *Circulating sex hormones and breast cancer risk factors in postmenopausal women: reanalysis of 13 studies*, Br J Cancer, 2011, 105(5):709-22

¹¹¹⁸ Coronado GD. i in., *Alcohol consumption and the risk of breast cancer*, Salud Publica Mex, 2011, 53:440–7

¹¹¹⁹ Vatten LJ. i in., *Coffee consumption and the risk of breast cancer. A prospective study of 14,593 Norwegian women*, Br J Cancer, 1990, 62(2):267-7

¹¹²⁰ Baker JA. i in., *Consumption of coffee, but not black tea, is associated with decreased risk of premenopausal breast cancer*, J Nutr, 2006, 136(1): p. 166-71

¹¹²¹ Boggs DA. i in., *Tea and coffee intake in relation to risk of breast cancer in the Black Women's Health Study*, Cancer Causes Control, 2010, 21(11): p. 1941-8

¹¹²² Fagherazzi G. i in., *No association between coffee, tea or caffeine consumption and breast cancer risk in a prospective cohort study*, Public Health Nutr, 2011, 14(7): p. 1315-20

¹¹²³ Ganmaa D. i in., *Coffee, tea, caffeine and risk of breast cancer: a 22-year follow-up*, Int J Cancer, 2008, 122(9): p. 2071-6

¹¹²⁴ Gierach GL. i in., *Coffee intake and breast cancer risk in the NIH-AARP diet and health study cohort*, Int J Cancer, 2012, 131(2): p. 452-60

^{1137,1138,1139,1140,1141}, jednak wyniki tych badań są w dużej mierze niespójne co można przypisać zróżnicowaniu wielkości próbek, rozróżnieniu w jaki sposób kofeina wpływa na raka piersi przed i po menopauzie, ocenie specyfiki napojów zawierających kofeinę lub wpływom rasowym czy kulturowym na nawyki żywieniowe.

Kilka grup badawczych odkryło odwrotne powiązania stwierdzające ochronny efekt kofeiny zarówno u kobiet w wieku poniżej lat 50 jak i u kobiet po menopauzie. Inne badania sugerują znowu brak istotnego związku a jeszcze inne wykazują zwiększone ryzyko rozwoju ogólnego raka piersi. Chociaż związek między spożyciem kofeiny a zachorowalnością na raka piersi nadal pozostaje niejasny, wydaje się, że istnieje spójniejsze stwierdzenie jego odwrotnej zależności u kobiet po menopauzie^{1142,1143}.

¹¹²⁵ Ishitani K. i in., *Caffeine consumption and the risk of breast cancer in a large prospective cohort of women*, Arch Intern Med, 2008, 168(18): p. 2022-31

¹¹²⁶ Michels KB. i in., *Coffee, tea, and caffeine consumption and breast cancer incidence in a cohort of Swedish women*, Ann Epidemiol, 2002, 12(1): p. 21-6

¹¹²⁷ Oh JK. i in., *Prospective study of breast cancer in relation to coffee, tea and caffeine in Sweden*, Int J Cancer, 2015, 137(8): p. 1979-89

¹¹²⁸ Pozner J. i in., *Association of tumor differentiation with caffeine and coffee intake in women with breast cancer*, Surgery, 1986, 100(3): p. 482-8

¹¹²⁹ Smith SJ. i in., *Alcohol, smoking, passive smoking and caffeine in relation to breast cancer risk in young women*, UK National Case-Control Study Group, Br J Cancer, 1994, 70(1): p. 112-9

¹¹³⁰ Wu AH. i in., *Green tea and risk of breast cancer in Asian Americans*, Int J Cancer, 2003, 106(4): p. 574-9

¹¹³¹ Kumar N. i in., *Tea consumption and risk of breast cancer*, Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2009, 18(1): p. 341-5

¹¹³² Folsom AR. i in., *No association between caffeine intake and postmenopausal breast cancer incidence in the Iowa Women's Health Study*, Am J Epidemiol, 1993, 138(6): p. 380-3

¹¹³³ Lowcock EC. in., *High coffee intake, but not caffeine, is associated with reduced estrogen receptor negative and postmenopausal breast cancer risk with no effect modification by CYP1A2 genotype*, Nutr Cancer, 2013, 65(3): p. 398-409

¹¹³⁴ Lubin F. i in., *Coffee and methylxanthines and breast cancer: a case-control study*, J Natl Cancer Inst, 1985, 74(3): p. 569-73

¹¹³⁵ Phelps HM. i in., *Caffeine ingestion and breast cancer. A negative correlation*, Cancer, 1988, 61(5): p. 1051-4

¹¹³⁶ Rosenberg L. i in., *Breast cancer and the consumption of coffee*, Am J Epidemiol, 1985, 122(3):391-9

¹¹³⁷ Tavani A. i in., *Coffee consumption and the risk of breast cancer*, Eur J Cancer Prev, 1998, 7(1): p. 77-82

¹¹³⁸ Bhoo-Pathy N. i in., *Coffee and tea consumption and risk of pre- and postmenopausal breast cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) cohort study*, Breast Cancer Res, 2015, 17:15

¹¹³⁹ Li J. i in., *Coffee consumption modifies risk of estrogen-receptor negative breast cancer*, Breast Cancer Res, 2011, 13(3):R49

¹¹⁴⁰ Yu X. i in., *Coffee consumption and risk of cancers: a meta-analysis of cohort studies*, BMC Cancer, 2011, 11:96

¹¹⁴¹ Nkondjock A., *Coffee consumption and the risk of cancer: an overview*, Cancer Lett, 2009, 277:121-5

¹¹⁴² Jiang W. i in., *Coffee and caffeine intake and breast cancer risk: an updated dose-response meta-analysis of 37 published studies*, Gynecol Oncol, 2013, 129(3):620-9

¹¹⁴³ Tang N. i in., *Coffee consumption and risk of breast cancer: a metaanalysis*, Am J Obstet Gynecol, 2009, 200(3): p. 290 e1-9

Spożycie kawy podwyższa również proporcję osoczowego 2-hydroksyestronu do 16-alpha-hydroksyestronu, a wielu naukowców uważa, że ta wyższa proporcja zmniejsza ryzyko raka piersi^{1144,1145}.

II.6. Hormony

II.6.1. Doustne środki antykoncepcyjne

Doustne środki antykoncepcyjne (DŚA) należą do leków najczęściej stosowanych przez kobiety w krajach rozwiniętych. Zawierają syntetyczne wersje żeńskich hormonów płciowych estradiol (estrogen) i progesteron. Organizm kobiety naturalnie zmienia poziomy tych hormonów w przygotowaniu do ciąży, a DŚA zapobiegają tym zmianom¹¹⁴⁶. Istnieją dwa rodzaje tych środków. Częściej przepisywane obejmuje kombinację syntetycznego estrogenu i progesteronu, podczas gdy drugie zawierają tylko progesteron¹¹⁴⁷.

Prawie wszystkie badania nad związkiem między DŚA a ryzykiem zachorowania na nowotwory pochodzą z badań obserwacyjnych, zarówno dużych prospektywnych badań kohortowych (szczególnie w odniesieniu do leków stosowanych do wczesnych lat 80-tych^{1148,1149,1150,1151,1152,1153,1154,1155,1156,1157,1158,1159}), jak i populacyjnych badań

¹¹⁴⁴ Nagata C. i in., *Association of coffee, green tea, and caffeine intakes with serum concentrations of estradiol and sex hormone-binding globulin in premenopausal Japanese women*, Nutr Cancer, 1998, 30(1):21-4

¹¹⁴⁵ Jernstrom H. i in., *Predictors of the plasma ratio of 2-hydroxyestrone to 16-alpha-hydroxyestrone among premenopausal, nulliparous women from four ethnic groups*, Carcinogenesis, 2003, 24(5):991-100

¹¹⁴⁶ Urban M. i in., *Injectable and oral contraceptive use and cancers of the breast, cervix, ovary, and endometrium in black South African women: case-control study*, Plos med, 2012, 9(3), e1001182

¹¹⁴⁷ Marchbanks PA. i in., *Oral contraceptives and the risk of breast cancer*, New England Journal of Medicine, 2002, 346(26), 2025–2032

¹¹⁴⁸ Lipnick RJ. i in., *Oral contraceptives and breast cancer. A prospective cohort study*, J. Am. Med. Assoc., 1986, 255: 58-61

¹¹⁴⁹ Romieu I. i in., *Prospective study of oral contraceptive use and risk of breast cancer in women*, J. Natl. Cancer Inst. (Bethesda), 1989, 81: 1313-1321

¹¹⁵⁰ Van Hoften C. i in., *Long-term oral contraceptive use increases breast cancer risk in women over 55 years of age: the DOM cohort*, Int. J. Cancer, 2000, 87: 591-594

¹¹⁵¹ Tryggvadottir L. i in., *Oral contraceptive use at a young age and the risk of breast cancer: an Icelandic, population-based cohort study of the effect of birth year*, Br. J. Cancer, 1997, 75: 139-143

¹¹⁵² Schuurman AG. i in., *Exogenous hormone use and the risk of postmenopausal breast cancer: results from The Netherlands Cohort Study*, Cancer Causes Control, 1995, 6: 416-424

¹¹⁵³ Vessey MP. i in., *Oral contraceptives and breast cancer: latest findings in a large cohort study*, Br. J. Cancer, 1989, 59: 613-617

¹¹⁵⁴ Mills PK. i in., *Prospective study of exogenous hormone use and breast cancer in Seventh-day Adventists*, Cancer (Phila.), 1989, 64: 591-597

¹¹⁵⁵ Beral V. i in., *Mortality associated with oral contraceptive use: 25 year follow up of cohort of 46,000 women from Royal College of General Practitioners' oral contraception study*, Br. Med. J., 1999, 318: 96-100

¹¹⁵⁶ Kay CR. i in., *Breast cancer and the pill: a further report from the Royal College of General Practitioners' oral contraception study*, Br. J. Cancer, 1988, 58: 675-680

¹¹⁵⁷ Hankinson SE. i in., *A prospective study of oral contraceptive use and risk of breast cancer (Nurses' Health Study United States)*, Cancer Causes Control, 1997, 8: 65-72

kliniczno-kontrolnych (głównie w odniesieniu do DŚA zawierających tylko progesteron^{1160,1161,1162}).

Dane z badań obserwacyjnych nie ustaliły ostatecznie, czy ekspozycja na DŚA powoduje (lub zapobiega) nowotworom, jednak dostarczyły spójnych dowodów na to, że ryzyko raka piersi i szyjki macicy zwiększa się u kobiet stosujących DŚA, podczas gdy ryzyko raka endometrium, jajnika i jelita grubego ulega obniżeniu^{1163,1164,1165}.

W kilku badaniach stwierdzono związek między stosowaniem DŚA a zwiększonym ryzykiem raka sutka^{1166,1167,1168,1169,1170,1171,1172,1173,1174}. Na te czynniki wpływają również zmienne, które obejmują wiek rozpoczęcia ich stosowania, długość użytkowania, skład genetyczny i rasa/pochodzenie etniczne^{1175,1176,1177}. Analiza danych

¹¹⁵⁸ CGHFBC, *Breast cancer and hormonal contraceptives: Collaborative reanalysis of individual data on 53,297 women with breast cancer and 100,239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies*, *Lancet*, 1996, 347, 1713–1727

¹¹⁵⁹ WHO, IARC Lyon, *IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risks to Humans*, Volume 72: France 1999, <https://aww.su/RobCV>

¹¹⁶⁰ Skegg DC. i in., *Progestogen-only oral contraceptives and risk of breast cancer in New Zealand*, *Cancer Causes Control*, 1996, 7: 513-519

¹¹⁶¹ Clavel F. i in., *Oral contraceptives and breast cancer: a French case-control study*, *Int. J. Epidemiol.*, 1991, 20: 32-38

¹¹⁶² *Oral contraceptive use and breast cancer risk in young women*, UK National Case-Control Study Group, *Lancet*, 1989, 1: 973-982, 1989

¹¹⁶³ Burkman R. i in., *Safety concerns and health benefits associated with oral contraception*, *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2004, 190(4 Suppl):S5–22

¹¹⁶⁴ Bassuk SS. i in., *Oral contraceptives and menopausal hormone therapy: relative and attributable risks of cardiovascular disease, cancer, and other health outcomes*, *Annals of Epidemiology*, 2015, 25(3):193-200

¹¹⁶⁵ Wentzensen N. i in., *The Pill's gestation: from birth control to cancer prevention*, *Lancet Oncology*, 2015, 16(9):1004-6

¹¹⁶⁶ White E. i in., *Breast Cancer Among Young U.S. Women in Relation to Oral Contraceptive Use*, *Journal of the National Cancer Institute*, 1994, 86(7): 505–514

¹¹⁶⁷ Sweeney C. i in., *Oral, injected and implanted contraceptives and breast cancer risk among US Hispanic and non-Hispanic white women*, *International Journal of Cancer*, 2007, 121(11), 2517–2523

¹¹⁶⁸ Kumle M. i in., *Use of oral contraceptives and breast cancer risk the Norwegian-Swedish women's lifestyle and Health Cohort Study*, *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 2002, 11(11), 1375–1381

¹¹⁶⁹ White E. i in., *Breast Cancer Among Young U.S. Women in Relation to Oral Contraceptive Use*, *Journal of the National Cancer Institute*, 1994, 86(7): 505–514

¹¹⁷⁰ Ursin G. i in., *Use of oral contraceptives and risk of breast cancer in young women*, *Breast Cancer Res Treat*, 1998, 50(2):175-84

¹¹⁷¹ Kahlenborn C. i in., *Oral contraceptive use as a risk factor for premenopausal breast cancer: a meta-analysis*, *Mayo Clin Proc*, 2006, 81(10):1290-302

¹¹⁷² Dolle JM. i in., *Risk factors for triple-negative breast cancer in women under the age of 45 years*, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2009, 18(4):1157-66

¹¹⁷³ Harlap S. i in., *Oral contraceptives, breast cancer, and lactation*, *Lancet*, 1989, 2(8672):1163-4

¹¹⁷⁴ Chlebowski RT. i in., *Estrogen Plus Progestin and Breast Cancer Incidence and Mortality in Postmenopausal Women*, *JAMA*, 2010, 304(15):1684-92

¹¹⁷⁵ Narod S. i in., *Oral Contraceptives and the Risk of Breast Cancer in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers*, *Journal of the National Cancer Institute*, 2002, 94(23): 1773–1779

¹¹⁷⁶ Rosenberg L. i in., *Oral contraceptive use and estrogen/progesterone receptor-negative breast cancer among African American women*, *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 2010, 19(8), 2073–2079

opartych na badaniach ponad 150tys kobiet, które uczestniczyły w 54 badaniach epidemiologicznych wykazała, że ogólnie kobiety, które kiedykolwiek stosowały DŚA, miały nieznaczny (7%) wzrost względnego ryzyka raka piersi w porównaniu z kobietami, które nigdy ich nie stosowały, natomiast kobiety, które stosują je obecnie, odnotowują 24% wzrost ryzyka, które nie rośnie wraz z przedłużającym się okresem ich używania¹¹⁷⁸.

Badania z 2010 roku przeprowadzone przez *Nurse's Health Study*, które objęły ponad 116tys pielęgniarek w wieku od 24 do 43 lat potwierdziły, że kobiety stosujące doustne środki antykoncepcyjne, odnotowują niewielki wzrost ryzyka^{1179,1180} a najbardziej widoczne jest ono u kobiet, które przyjmowały tzw. pigułkę trójfazową, w której dawka hormonów zmienia się w trzech etapach cyklu miesięcznego kobiety. Podwyższone ryzyko związane ze specyficznymi preparatami trójfazowymi odnotowano również w badaniu kliniczno-kontrolnym wykorzystującym w celu weryfikacji problemu elektroniczną dokumentację medyczną¹¹⁸¹. W 2017 r. natomiast duże prospektywne badanie duńskie wykazało rosnące ryzyko raka piersi związane z nowszymi preparatami doustnych środków antykoncepcyjnych¹¹⁸². Ogólnie rzecz biorąc, kobiety, które stosowały lub niedawno zaprzestały stosowania doustnych hormonalnych środków antykoncepcyjnych, miały około 20% wzrost względnego ryzyka raka piersi w porównaniu z kobietami, które nigdy nie stosowały DŚA. Wzrost ryzyka wahał się od 0% do 60%, w zależności od konkretnego rodzaju środka.

Jedno z badań wykazało, że kobiety w wieku poniżej 35 lat, które stosowały doustne środki antykoncepcyjne, częściej chorowały na raka piersi. Ponadto, ich typ nowotworu był bardziej prawdopodobny do rozpoznania na późniejszym etapie¹¹⁸³. W kilku badaniach zbadano ryzyko raka sutka u kobiet, które są nosicielami genów raka piersi

¹¹⁷⁷ Schneider HPG. i in., *IARC monographs program on carcinogenicity of combined hormonal contraceptives and menopausal therapy*, Climacteric, 2005, 8(4), 311–316

¹¹⁷⁸ CGHFBC, *Breast cancer and hormonal contraceptives: Collaborative reanalysis of individual data on 53,297 women with breast cancer and 100,239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies*, Lancet, 1996, 347, 1713–1727

¹¹⁷⁹ Hunter DJ. i in., *Oral contraceptive use and breast cancer: a prospective study of young women*, Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention, 2010, 19(10):2496–2502

¹¹⁸⁰ Bhupathiraju SN. i in., *Exogenous hormone use: Oral contraceptives, postmenopausal hormone therapy, and health outcomes in the Nurses' Health Study*, American Journal of Public Health, 2016, 106(9):1631–1637

¹¹⁸¹ Beaber EF. i in., *Recent oral contraceptive use by formulation and breast cancer risk among women 20 to 49 years of age*, Cancer Res, 2014, 74(15):4078–89

¹¹⁸² Mørch LS. i in., *Contemporary hormonal contraception and the risk of breast cancer*, New Engl J Med, 2017, 377(23):2228–39

¹¹⁸³ Jia X. i in., *Reproductive factors and hormone receptor status among very young (< 35 years) breast cancer patients*, Oncotarget, 2015, 6(27), 24571

BRCA1 i BRCA2. Mutacje w tych genach zwiększają podatność kobiet na raka piersi. U nosicieli BRCA1 i BRCA2 stosowanie doustnych środków antykoncepcyjnych dodatkowo zwiększa ryzyko raka piersi^{1184,1185,1186,1187}.

Ryzyko zmniejsza się po odstawieniu hormonów a po 10 latach od odstawienia nie obserwuje się go już wcale^{1188,1189}. Aby zminimalizować skutki zdrowotne, kobiety, które zdecydują się na stosowanie DŚA, powinny poczekać pięć lat po rozpoczęciu miesiączki i powinny używać ich jak najkrócej¹¹⁹⁰.

II.6.2. Hormonalna terapia zastępcza

W kilku badaniach stwierdzono zwiększone ryzyko raka piersi u kobiet stosujących hormonalną terapię zastępczą (HTZ)^{1191,1192,1193,1194}. *The Women's Health Initiative* (WHI) przerwało nawet jedno z takich badań kliniczno-obszaryjnych w 2002 r., ponieważ naukowcy zaobserwowali znaczny wzrost względnego ryzyka raka piersi¹¹⁹⁵. WHI wyjaśniła, że ryzyko było większe u kobiet przyjmujących mieszaną formułę estrogenowo-progestynową, natomiast zmniejszało się u kobiet przyjmujących HTZ zawierającą jedynie estrogen^{1196,1197}. Należy jednak mieć na uwadze, że opcja

¹¹⁸⁴ Narod S. i in., *Oral Contraceptives and the Risk of Breast Cancer in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers*, Journal of the National Cancer Institute, 2002, 94(23): 1773–1779

¹¹⁸⁵ Ghimire S. i in., *Oral contraceptives as a risk factor for developing breast cancer in breast cancer (BRCA) gene carrier female in-the 30–60 years age group: a meta analysis*, International Journal of Medical Research & Health Sciences, 2015, 4(1), 135-143

¹¹⁸⁶ Gaffield ME. i in., *Oral contraceptives and family history of breast cancer*, Contraception, 2009, 80(4), 372-380

¹¹⁸⁷ Michels KA. i in., *Modification of the associations between duration of oral contraceptive use and ovarian, endometrial, breast, and colorectal cancers*, JAMA Oncology, 2018, 4(4):516–21

¹¹⁸⁸ CGHFBC, *Breast cancer and hormonal contraceptives: Collaborative reanalysis of individual data on 53,297 women with breast cancer and 100,239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies*, Lancet, 1996, 347, 1713–1727

¹¹⁸⁹ Vessey M. i in., *Oral contraceptive use and cancer: Findings in a large cohort study*, Br J Cancer, 2006, 95, 385–389

¹¹⁹⁰ Schneyer R. i in., *Health outcomes associated with use of hormonal contraception: breast cancer*, Curr Opin Obstet Gynecol, 2018, 30(6):414–8

¹¹⁹¹ Park SB. i in., *A population-based cohort study of HRT use and breast cancer in Korea*, Asia Pac J Public Health, 2012, 24(2):415-22

¹¹⁹² Lai JN. i in., *Increased risk for invasive breast cancer associated with hormonal therapy: a nationwide random sample of 65,723 women followed from 1997 to 2008*, PLoS One, 2011, 6(10):e25183

¹¹⁹³ Bach PB., *Postmenopausal Hormone Therapy and Breast Cancer*, JAMA, 2010, 304(15):1719-1720

¹¹⁹⁴ Pritchard KI. i in., *Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: 14. The role of hormone replacement therapy in women with a previous diagnosis of breast cancer*, CMAJ, 2002, 166(8):1017-22

¹¹⁹⁵ Rossouw J. i in., *Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women*, J Am Med Assoc, 2002, 288, 321–333

¹¹⁹⁶ Anderson G. i in., *Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: The Women's Health Initiative randomized controlled study*, J Am Med Assoc, 2004, 291, 1701–1712

¹¹⁹⁷ Anderson GL. i in., *Conjugated equine oestrogen and breast cancer incidence and mortality in postmenopausal women with hysterectomy: extended follow-up of the Women's Health Initiative randomised placebo-controlled trial*, Lancet Oncol, 2012, 13(5), 476–486

estrogenowa może być oferowana wyłącznie kobietom, które wcześniej przeszły histerektomię chirurgiczną, ponieważ sam estrogen zwiększa ryzyko raka macicy. Podobnie szwedzcy naukowcy wstrzymali 5-letnie badania w 2003 r. już po 2 latach, ponieważ kobiety z rakiem piersi w przeszłości przyjmujące estrogenowo-progestynową HTZ miały istotny wzrost liczby nowych guzów w porównaniu z kobietami, które w inny sposób radziły sobie z objawami menopauzy¹¹⁹⁸. W 2003 r. naukowcy z *Million Women Study* w Wielkiej Brytanii poinformowali, że obecne stosowanie wszystkich rodzajów HTZ po menopauzie znacznie zwiększa ryzyko raka piersi^{1199,1200}. W rejestrze stanu Kalifornia i ankiecie przeprowadzonej przez *California Health Interview Survey* na prawie 3 milionach kobiet potwierdzono, że łączona HTZ zwiększa ryzyko zachorowania na raka piersi u kobiet po menopauzie i że zaprzestanie stosowania pigułek złożonych prowadzi do zmniejszenia ogólnego ryzyka. Zmniejszenie zachorowalności na raka piersi było najwyższe (22,6%) w grupach z największym spadkiem w stosowaniu HTZ, zmniejszając się do 13,9% w umiarkowanym stosowaniu HTZ, a najmniejsze (8,8%) przy najmniejszym spadku stosowania HTZ¹²⁰¹.

Duńczycy przebadali przez około 18 lat prawie 3tys. kobiet w wieku 50-64 lat i odkryli, że stosowanie HTZ w momencie rozpoczęcia badania wiązało się ze znacznym wzrostem późniejszego rozwoju ryzyka raka piersi. Dodatkowo ryzyko rosło jeszcze bardziej w przypadku spożywania alkoholu¹²⁰². Szwedzi natomiast przyglądali się skutkom przyjmowania HTZ przez 2 lata po leczeniu przerzutowego raka piersi. W porównaniu do osób, które przeżyły raka piersi i nie przyjmowały HTZ, osoby stosujące HTZ miały zwiększone ryzyko wystąpienia nowego przypadku raka piersi (nawrotu wcześniej zdiagnozowanego raka lub rozpoznania nowego). Pod koniec 5-letniej obserwacji nie było różnicy ani w ryzyku odległych przerzutów raka piersi, ani

¹¹⁹⁸ Holmberg L. i in., *HABITS (hormonal replacement therapy after breast cancer—is it safe?) trial stopped*, *Lancet*, 2004, 363, 453–455

¹¹⁹⁹ Beral V., *Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study*, *Lancet*, 2003, 362(9382), 419–427

¹²⁰⁰ Anderson GL. i in., *Conjugated equine oestrogen and breast cancer incidence and mortality in postmenopausal women with hysterectomy: extended follow-up of the Women's Health Initiative randomised placebo-controlled trial*, *Lancet Oncol*, 2012, 13(5), 476–486

¹²⁰¹ Robbins A. i in., *Regional changes in hormone therapy use and breast cancer incidence in California from 2001 to 2004*, *J Clin Oncol*, 2007, 25, 3437–3439

¹²⁰² Holm M. i in., *The Influence of Menopausal Hormone Therapy and Potential Lifestyle Interactions in Female Cancer Development—a Population-Based Prospective Study*, *Hormones and Cancer*, 2018, 9(4):254–64

w śmiertelności¹²⁰³. Pomimo iż jakościowe podsumowanie bezpieczeństwa stosowania HTZ po rozpoznaniu raka piersi wykazało, że szereg badań było nie najlepiej zaprojektowanych i czasami sprzecznych, naukowcy doszli do wniosku, że obecnie nie ma danych, które wskazywałyby na brak szkodliwości działania HTZ u kobiet leczonych z powodu raka piersi¹²⁰⁴.

W badaniu oceniającym możliwe interakcje między stosowaniem HTZ a rasą, masą ciała i gęstością piersi stwierdzono, że największe ryzyko zachorowania na raka piersi podczas stosowania HTZ występuje u kobiet białych, azjatyckich i latynoskich, ale nie u czarnych i zauważono, że nie istnieją interakcje pomiędzy stosowaniem HTZ a wskaźnikiem masy ciała lub gęstością piersi¹²⁰⁵.

II.7. Jod

W naturze jod jest stosunkowo rzadkim pierwiastkiem. Występuje w nadmiarze w oceanie, ale już jego obecność w glebie jest bardzo niska w wielu miejscach na świecie, szczególnie w krajach rozwiniętych. Jod jest niezbędny do życia i szczególnie ważny dla rozwoju mózgu u dzieci, sprawiając, że jego niedobór jest najważniejszą przyczyną możliwego do uniknięcia upośledzenia umysłowego. Odgrywa również kluczową rolę w prawidłowym funkcjonowaniu tarczycy. Dlatego najbardziej widocznym objawem niedoboru jodu są wole - brzydkie i bolesne powiększenia tarczycy, objawiające się obrzękiem szyi i krtani. Dzięki przemysłowej praktyce jodowania soli, wprowadzonej po raz pierwszy w latach dwudziestych, wole stały się rzadkością, niestety współcześnie, wielu producentów soli stołowej nie dodaje już do niej jodu w ilościach wystarczających do utrzymania optymalnego zdrowia. Dodatkowo zamiast jodku potasu, który chroni tarczycę przed uszkodzeniami i dostarcza jej prawidłowej formy jodu, stosuje się obecnie jodan potasu, który może powodować jej uszkodzenia¹²⁰⁶.

¹²⁰³ Holmberg L. i in., *Increased risk of recurrence after hormone replacement therapy in breast cancer survivors*, J Nat Cancer Inst, 2008, 100(7):475–82

¹²⁰⁴ Antoine C. i in., *Safety of hormone therapy after breast cancer: a qualitative systematic review*, Human Reprod, 2007, 22(2): 616-622

¹²⁰⁵ Hou N., *Hormone Replacement Therapy and Breast Cancer: Hererogeneous Risks by Race, Weight, and Breast Density*, Oxford Journals, 2013, 105 (18)

¹²⁰⁶ Milczarek M. i in., *Potassium iodide, but not potassium iodate, as a potential protective agent against oxidative damage to membrane lipids in porcine thyroid*, Thyroid Res, 2013, 6(1):10

Inne zaburzenia niedoboru jodu, są subtelniejsze ale mogą powodować większe szkody^{1207,1208}. Szacuje się, że problem ten dotyka od 800 milionów do 2 miliardów ludzi na całym świecie a zmniejszenie spożycia soli (chroniące przed wysokim ciśnieniem krwi i chorobami układu krążenia) prawdopodobnie doprowadzi do zwiększenia tych liczb^{1209,1210,1211}. Średni poziom jodu w moczu zmalał więc o ponad połowę w ciągu 20 lat¹²¹². Niebezpieczeństwo niskiego poziomu jodu w diecie dodatkowo komplikuje obniżona zdolność organizmu do jego wykorzystania, co jest wynikiem zanieczyszczenia wszechobecną toksyną środowiskową (grupa substancji chemicznych znanych jako halogenki wiąże się z receptorami wewnątrz komórek, które są przeznaczone dla jodu)^{1213,1214}.

Zalecana dzienna dawka (RDA) jodu w Polsce wynosi 0,15-0,29 mg (maks. 0,6mg) dla dorosłych (podczas gdy np. w USA 1,1 mg a Japonii 2,2 mg)¹²¹⁵, ale wytyczne te mogą być niewystarczające, aby rozwiązać określone problemy zdrowotne. Dienne dawki dla optymalnego zdrowia na poziomie 3-6 mg zostały wykorzystane (bez żadnych efektów ubocznych) w badaniach nad pacjentami z innymi chorobami związanymi z niedoborem jodu, takimi jak zespół policystycznych piersi¹²¹⁶. Wykazano również przeciwnowotworowe działanie jodu u ludzi, gdy jest on stosowany w dawkach powyżej 3 mg na dzień¹²¹⁷. Jod powoduje apoptozę, czyli zaprogramowaną śmierć komórki nowotworowej¹²¹⁸.

¹²⁰⁷ Dunn JT., *Seven deadly sins in confronting endemic iodine deficiency, and how to avoid them*, J Clin Endocrinol Metab, 1996, 81(4):1332-5

¹²⁰⁸ Darcan S. i in., *Consequences of iodine deficiency and preventive measures*, *Pediatr Endocrinol Rev*, 2003, Suppl 2:162-8

¹²⁰⁹ Zimmermann MB., *Iodine deficiency*, *Endocr Rev*, 2009, 30(4):376-408

¹²¹⁰ Szybinski Z. i in., *Iodine-deficiency prophylaxis and the restriction of salt consumption - a 21st century challenge*, *Endokrynol Pol*, 2010, 61(1):135-40

¹²¹¹ Triggiani V. i in., *Role of iodine, selenium and other micronutrients in thyroid function and disorders*, *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, 2009, 9(3):277-94

¹²¹² Hopton Cann SA., *Hypothesis: dietary iodine intake in the etiology of cardiovascular diseases*, *J Am Coll Nutr*, 2006, 25(1):1-11

¹²¹³ Greer MA. I in., *Health effects assessment for environmental perchlorate contamination: the dose response for inhibition of thyroidal radioiodine uptake in humans*, *Environ Health Perspect*, 2002, 110(9):927-37

¹²¹⁴ Abraham GE., *Iodine supplementation markedly increases urinary excretion of fluoride and bromide*, *Townsend Letter* 2003, 238:108-9

¹²¹⁵ Dangel T., *Żywnienie niskowęglowodanowe i suplementacja w ciąży*, Wydawnictwo Tomasz Dangel, 2016, str. 155

¹²¹⁶ Patrick L., *Iodine: deficiency and therapeutic considerations*, *Alt Med Rev*, 2008, 13:116-27

¹²¹⁷ Aceves C. i in., *The extrathyronine actions of iodine as antioxidant, apoptotic, and differentiation factor in various tissues*, *Thyroid*, 2013, 23(8):938-46

¹²¹⁸ Aceves C. i in., *Antineoplastic effect of iodine in mammary cancer: participation of 6-iodolactone (6-IL) and peroxisome proliferator-activated receptors (PPAR)*, *Mol Cancer*, 2009, 8: 33

W Meksyku grupa Carmen Aceves Velasco poinformowała, że jod jest bezpieczny, bez szkodliwego wpływu na funkcje tarczycy i działa antyproliferacyjnie na hodowle ludzkich komórek raka sutka^{1219,1220,1221}.

Naukowcy obliczyli już, że dzienne zapotrzebowanie tarczycy na jod wynosi 6 mg a pozostałych narządów (jajników, gruczołów sutkowych, endometrium i łożyska, przysadki, serca, płuc, ślinianek, błony śluzowej żołądka i jelita grubego, ciała rzęskowego oka, gruczołów łzowych, grasicy trzustki, nerek i nadnerczy, prostaty, jąder i pęcherza moczowego¹²²²) – 8 mg, co daje łącznie 14 mg/d¹²²³.

Dla porównania europejskiego RDA, przeciętne dzienne spożycie jodu w Japonii mieści się w zakresie od 5 do 13 mg jodu, bez szkodliwych skutków i z licznymi korzyściami^{1224,1225}.

Dr Funahashi odkrył, że powszechne w Japonii pokarmy z wodorostów zawierające wysoką zawartość jodu są bardziej korzystne niż chemioterapia na raka piersi. Odkrył, że podawanie płynu Lugola lub wodorostów *wakame* bogatych w jod szczerom leczonym rakotwórczym dimetylobenzantracenenem, hamowało rozwój guzów sutka. Wykazał, że apoptoza wywołana przez wodorosty w ludzkich komórkach raka piersi ma większą siłę działania niż popularny środek chemoterapeutyczny stosowany w leczeniu raka piersi.¹²²⁶ Japończycy zbadali również wpływ *Mekabu* (rodzaj wodorostów) na hodowlaną linię komórek ludzkiego raka sutka i udowodnili, że indukuje ono apoptozę poprzez aktywację kaspaz 3, 6 i 8 (enzymów uczestniczące w apoptozie)¹²²⁷. Wodorosty bogate w jod wykazują także działanie przeciwnowotworowe u szczurów na

¹²¹⁹ Anguiano B., *Uptake and gene expression with antitumoral doses of iodine in thyroid and mammary gland: evidence that chronic administration has no harmful effects*, *Thyroid*, 2007, 17(9):851-9

¹²²⁰ Arroyo-Helguera O, i in., *Uptake and antiproliferative effect of molecular iodine in the MCF-7 breast cancer cell line*, *Endocr Relat Cancer*, 2006, 13(4):1147-58

¹²²¹ Arroyo-Helguera O. i in., *Signaling pathways involved in the antiproliferative effect of molecular iodine in normal and tumoral breast cells: evidence that 6-iodolactone mediates apoptotic effects*, *Endocr Relat Cancer*, 2008, 15(4):1003-11

¹²²² Wolny M. i in., *Symporter sodowo-jodowy w fizjologii i w stanach chorobowych - aktualny stan wiedzy*, *Endokrynol Pol*, 2007, 58(6):512-21

¹²²³ Abraham GE. i in., *Orthoiodosupplementation: Iodine Sufficiency Of The Whole Human Body*, *The Original Internist*, 2002, 9:30-41

¹²²⁴ Cann SA., *Hypothesis: iodine, selenium and the development of breast cancer*, *Cancer Causes Control*, 2000, 11(2):121-7

¹²²⁵ Nagataki S., *Thyroid function in chronic excess iodide ingestion: comparison of thyroidal absolute iodine uptake and degradation of thyroxine in euthyroid Japanese subjects*, *J Clin Endocrinol Metab*, 1967, 27(5):638-47

¹²²⁶ Funahashi H. i in., *Seaweed prevents breast cancer?*, *Jpn J Cancer Res*, 2001, 92(5):483-7

¹²²⁷ Sekiya M. i in., *Intracellular signaling in the induction of apoptosis in a human breast cancer cell line by water extract of Mekabu*, *Int J Clin Oncol* 2005, 10:122-126

komórki ludzkiego raka piersi. Dodanie wodorostów do pokarmu szczurów opóźnia występowanie i zmniejsza liczbę szczurzych guzów sutka^{1228,1229}.

Japońskie doświadczenie rzuca nowe światło na znaczenie jodu, a nie tylko dla zdrowia tarczycy, ale także dla innych funkcji organizmu. W szczególności pojawiają się przekonujące dowody na temat roli jodu w utrzymaniu zdrowia piersi, co jest poważnym problemem dla milionów kobiet na całym świecie.

Zaburzenia niedoboru jodu mogą wywoływać objawy niedoczynności tarczycy nawet bez nieprawidłowości w laboratoryjnie wymierzonych poziomach jej hormonów. Najnowsze dowody sugerują, że niedobór jodu wiąże się z otyłością, zaburzeniami poznawczymi, zaburzeniami psychicznymi, fibromialgią i różnorodnymi nowotworami¹²³⁰. Paradoksalnie, kolejną poważną konsekwencją umiarkowanego niedoboru jodu u osób starszych jest nadczynność tarczycy, szczególnie u kobiet¹²³¹. Jest to wynik gwałtownie rosnących guzków gruczołu tarczowego, które nadmiernie produkują hormony, co może wywoływać arytmie serca, osteoporozę i zanik mięśni. Niedobory jodu mają również, jak już wspomniano, wpływ na zdrowie piersi. Pojawiają się przekonujące dane, które łączą niedobór tego pierwiastka z rakiem piersi i wysoką częstością występowania fibrocystycznej choroby piersi.

Ludzka tkanka piersi i ludzkie mleko zawierają wyższe stężenia jodu niż sama tarczyca, która zawiera zaledwie 30% jodu w organizmie^{1232,1233}. Tkanka piersiowa jest bogata w te same białka transportujące jod, które są wykorzystywane przez gruczoł tarczycy do pobierania jodu z krwi¹²³⁴. Ewolucyjne przyczyny tego są jasne: jod jest niezbędny dla rozwijającego się mózgu noworodka, więc ciało matki musi mieć bezpośredni środek dostarczania jodu do karmionego piersią¹²³⁵.

Jod odgrywa ważną rolę w zdrowiu kobiecej tkanki piersi¹²³⁶. W obecności związków chemicznych i enzymów się w niej znajdujących, jod wykazał silne działanie

¹²²⁸ Teas J. i in., *Dietary seaweed (Laminaria) and mammary carcinogenesis in rats*, Cancer Res, 1984, 44(7):2758-61

¹²²⁹ Funahashi H. i in., *Wakame seaweed suppresses the proliferation of 7,12-dimethylbenz(a)-anthracene-induced mammary tumors in rats*, Jpn J Cancer Res, 1999, 90(9):922-7

¹²³⁰ Verheesen RH., *Iodine deficiency, more than cretinism and goiter*, Med Hypotheses, 2008, 71(5):645-8

¹²³¹ Laurberg P. i in., *Thyroid disorders in mild iodine deficiency*, Thyroid, 2000, 10(11):951-63

¹²³² Patrick L., *Iodine: deficiency and therapeutic considerations*, Alt Med Rev, 2008, 13:116-27

¹²³³ Spitzweg C. i in., *Clinical review 132: the sodium iodide symporter and its potential role in cancer therapy*, J Clin Endocrinol Metab, 2001, 86(7):3327-35

¹²³⁴ Kilbane MT. i in., *Tissue iodine content and serum-mediated 125I uptake-blocking activity in breast cancer*, J Clin Endocrinol Metab, 2000, 85(3):1245-50

¹²³⁵ Patrick L., *Iodine: deficiency and therapeutic considerations*, Alt Med Rev, 2008, 13:116-27

¹²³⁶ Eskin BA., *Iodine and mammary cancer*, Advances in Experimental Medicine and Biology, 1977, 91:293-304

przeciwutleniające równoważne do witaminy C¹²³⁷ (notabene sama witamina C poprawia ewentualnie wadliwy mechanizm transportu komórkowego¹²³⁸). Niedobór jodu w tkankach piersi wykazuje chemiczne markery podwyższonej peroksydacji (utleniania) lipidów, jednego z pierwszych czynników rozwoju raka^{1239,1240,1241,1242,1243}. Tkanka piersi z niedoborem jodu wykazuje również zmiany w DNA i wzrost białek receptorowych estrogenu¹²⁴⁴. W połączeniu z niedoborem jodu, wzrost poziomu estrogenu we krwi, znacznie zwiększa ryzyko raka piersi u kobiet z niskim poziomem jodu¹²⁴⁵.

Jod pomaga również regulować poziom hormonu stresu - kortyzolu i przyczynia się do prawidłowej funkcji immunologicznej^{1246,1247}. Nieprawidłowy poziom kortyzolu i niedobór odporności są istotnymi czynnikami ryzyka wystąpienia raka piersi. Kobiety z fibrynowotworową chorobą piersi mogą również cierpieć z powodu podwyższonego poziomu kortyzolu^{1248,1249,1250,1251}. Wszystkie te czynniki biologiczne wyjaśniają dobrze

¹²³⁷ Smyth PP., *Role of iodine in antioxidant defence in thyroid and breast disease*, Biofactors, 2003, 19(3-4):121-30

¹²³⁸ Abraham GE. i in., *Evidence that the administration of vitamin C improves a defective cellular transport mechanism for iodine: a case report*, The Original Internist 2005, 12(3):125-30

¹²³⁹ Patrick L., *Iodine: deficiency and therapeutic considerations*, Alt Med Rev, 2008, 13:116-27

¹²⁴⁰ Venturi S. i in., *Role of iodine in evolution and carcinogenesis of thyroid, breast and stomach*, Adv Clin Path, 2000, 4(1):11-7

¹²⁴¹ Venturi S., *Is there a role for iodine in breast diseases?*, Breast, 2001, 10(5):379-82

¹²⁴² Stadel BV., *Dietary iodine and risk of breast, endometrial, and ovarian cancer*, Lancet, 1976, 1(7965):890-1

¹²⁴³ Many MC. i in., *Iodine induced cell damage in mouse hyperplastic thyroid is associated with lipid peroxidation*, Progress in thyroid research, New York, 1991, pp. 213-215

¹²⁴⁴ Eskin BA., *Iodine and mammary cancer*, Advances in Experimental Medicine and Biology, 1977, 91:293-304

¹²⁴⁵ Stadel BV., *Dietary iodine and risk of breast, endometrial, and ovarian cancer*, Lancet, 1976, 1(7965):890-1

¹²⁴⁶ Nolan LA. i in., *Chronic iodine deprivation attenuates stress-induced and diurnal variation in corticosterone secretion in female Wistar rats*, J Neuroendocrinol, 2000, 12(12):1149-59

¹²⁴⁷ Stolc V., *Stimulation of iodoproteins and thyroxine formation in human leukocytes by phagocytosis*, Biochem Biophys Res Commun, 1971, 45(1):159-66

¹²⁴⁸ Cohen M. i in., *Increased emotional distress in daughters of breast cancer patients is associated with decreased natural cytotoxic activity, elevated levels of stress hormones and decreased secretion of Th1 cytokines*, International Journal of Cancer, 2002, 100(3):347-54

¹²⁴⁹ Inaudi P. i in., *Plasma and cyst fluid levels of delta 5 and delta 4 steroid hormones in women with gross cystic breast disease*, Clin Endocrinol (Oxf), 1987, 27(6):643-8

¹²⁵⁰ James GD., i in., *The rate of urinary cortisol excretion at work is persistently elevated in women at familial risk for breast cancer*, Am J Hum Biol, 2008, 20(4):478-80

¹²⁵¹ Thornton LM. i in., *Immune, endocrine, and behavioral precursors to breast cancer recurrence: a case-control analysis*, Cancer Immunol Immunother, 2008, 57(10):1471-81

znany związek między niedoborem jodu a chorobą tarczycy, rakiem tarczycy¹²⁵² i rakiem piersi¹²⁵³, z których wszystkie dominują u kobiet po menopauzie^{1254,1255,1256}.

Badania nad leczeniem jodem w profilaktyce raka piersi są zachęcające. Jod podawany szczurom podatnym na raka zmniejsza częstość guza sutkowego prawie 2,5-krotnie¹²⁵⁷. Komórki raka piersi absorbują jod, co z kolei hamuje wzrost guza i powoduje śmierć komórek rakowych^{1258,1259}. Dodany do diety jod zmniejsza wielkość zarówno łagodnych jak i złośliwych nowotworów sutka, efekt częściowo związany jest z bezpośrednią redukcją peroksydacji lipidów w jodzie^{1260,1261}. Chociaż dawki jodu stosowane w tych badaniach są znaczne (5 mg dziennie), nie zaobserwowano toksycznego działania jodu, zarówno na czynności tarczycy, jak i w innych tkankach^{1262,1263,1264}. Odkrycie, że komórki przewodowe w piersiach, które najprawdopodobniej stają się nowotworowe, są wyposażone w pompę jodu, również nadaje wiarygodności hipotezie, że jod zapobiega rakowi piersi.¹²⁶⁵ Dalsze korzyści można uzyskać poprzez suplementację selenem, oprócz jodu selen jest niezbędnym kofaktorem w enzymach stosowanych w tkance tarczycy i piersi w celu optymalnego wykorzystania jodu w diecie^{1266,1267,1268}.

¹²⁵² Muller I. i in., *High prevalence of breast cancer in patients with benign thyroid diseases*, J Endocrinol Invest, 2011, 34(5):349-52

¹²⁵³ Giani C. i in., *Relationship between breast cancer and thyroid disease: relevance of autoimmune thyroid disorders in breast malignancy*, J Clin Endocrinol Metab, 1996, 81(3):990-4

¹²⁵⁴ Venturi S. i in., *Role of iodine in evolution and carcinogenesis of thyroid, breast and stomach*, Adv Clin Path, 2000, 4(1):11-7

¹²⁵⁵ Smyth PP., *The thyroid, iodine and breast cancer*, Breast Cancer Res, 2003, 5(5):235-8

¹²⁵⁶ Smyth PP., *Thyroid disease and breast cancer*, J Endocrinol Invest, 1993, 16(5):396-401

¹²⁵⁷ Garcia-Solis P. i in., *Inhibition of N-methyl-N-nitrosourea-induced mammary carcinogenesis by molecular iodine (I₂) but not by iodide (I⁻) treatment: Evidence that I₂ prevents cancer promotion*, Mol Cell Endocrinol, 2005, 236(1-2):49-57

¹²⁵⁸ Funahashi H. i in., *Suppressive effect of iodine on DMBA-induced breast tumor growth in the rat*, J Surg Oncol, 1996, 61(3):209-13

¹²⁵⁹ Shrivastava A., *Molecular iodine induces caspase-independent apoptosis in human breast carcinoma cells involving the mitochondria-mediated pathway*, J Biol Chem, 2006, 281(28):19762-71

¹²⁶⁰ Aceves C. i in., *Is iodine a gatekeeper of the integrity of the mammary gland?*, J Mammary Gland Biol Neoplasia, 2005, 10(2):189-96

¹²⁶¹ Garcia-Solis P. i in., *Inhibition of N-methyl-N-nitrosourea-induced mammary carcinogenesis by molecular iodine (I₂) but not by iodide (I⁻) treatment: Evidence that I₂ prevents cancer promotion*, Mol Cell Endocrinol, 2005, 236(1-2):49-57

¹²⁶² Patrick L., *Iodine: deficiency and therapeutic considerations*, Alt Med Rev, 2008, 13:116-27

¹²⁶³ Aceves C. i in., *Is iodine a gatekeeper of the integrity of the mammary gland?*, J Mammary Gland Biol Neoplasia, 2005, 10(2):189-96

¹²⁶⁴ Garcia-Solis P. i in., *Inhibition of N-methyl-N-nitrosourea-induced mammary carcinogenesis by molecular iodine (I₂) but not by iodide (I⁻) treatment: Evidence that I₂ prevents cancer promotion*, Mol Cell Endocrinol, 2005, 236(1-2):49-57

¹²⁶⁵ Russo J. i in., *Differentiation and breast cancer*, Medicina, 1997, 57(Suppl 2):81-91

¹²⁶⁶ Hopton Cann SA., *Hypothesis: dietary iodine intake in the etiology of cardiovascular disease*, J Am Coll Nutr, 2006, 25(1):1-11

Istnieje szereg dowodów na poparcie roli jodu, jako środka zapobiegającego procesom rakotwórczym. W modelu chemicznej kancerogenezy guzów sutka u szczurów otrzymujących jod o stężeniu 0,05% (przy jego nieograniczonym dostępie), częstość występowania guzów sutka była o 37,5% mniejsza u leczonych osobników w porównaniu z ich grupą kontrolną. Badanie zasugerowało, że bezpośredni wychwyty nieorganicznego jodu przez nowotwory sutka prowadzi do zahamowania wzrostu guza.¹²⁶⁹

Jod może również wpływać na wiązanie receptorów estrogenu z elementem wiążącym steroid. Wykorzystując komórki raka piersi (MCF-7) wykazano, że roztwór Lugola wpływa na 43 geny związane z wzrostem cyklu komórkowego, proliferacją i różnicowaniem¹²⁷⁰. Wiele z tych genów jest regulowanych dodatnio przez estrogeny, co sugeruje, że roztwór Lugola przeszkadza w tym działaniu i ma *antyestrogenowy* wpływ na ekspresję genów. Jest to zgodne z badaniem gryzoni z indukowanym nowotworem sutka, które wskazuje, że dodatek 0,1% jodku wywiera działanie przeciwnowotworowe, zapobiegając uszkodzeniom DNA¹²⁷¹.

Oprócz oczywistej roli w zapobieganiu rakowi piersi, zwiększone spożycie jodu może być ważne w łagodzeniu innej powszechnej, choć mniej śmiertelnej włóknisto-torbielowatej choroby piersi (mastopatii). Chociaż nieszkodliwa - jest niezwykle powszechna (występuje u co najmniej 9% wszystkich kobiet poddawanych biopsji, chociaż rzeczywista częstość jest prawdopodobnie znacznie wyższa¹²⁷²).

W 1966 r. rosyjscy naukowcy po raz pierwszy wykazali, że jod skutecznie łagodzi oznaki i objawy choroby włóknisto-torbielowatej. Leczono wtedy jodem 167 kobiet cierpiących na to zaburzenie, w okresie międzymiesiączkowym i uzyskano korzystne efekty w 71% przypadków¹²⁷³. Ghent i współpracownicy również odnotowali podobny wskaźnik skuteczności leczenia a ich raport z 1993 r. jest połączeniem trzech

¹²⁶⁷ Triggiani V. i in., *Role of iodine, selenium and other micronutrients in thyroid function and disorders*, *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, 2009, 9(3):277-94

¹²⁶⁸ Cann SA., *Hypothesis: iodine, selenium and the development of breast cancer*, *Cancer Causes Control*, 2000, 11(2):121-7

¹²⁶⁹ Kato N., *Suppressive effect of iodine preparations on proliferation of DMBA-induced breast cancer in rat*, *J Japan Soc Cancer Ther*, 1994, 29:582

¹²⁷⁰ Stoddard FR., *Iodine alters gene expression in the MCF7 breast cancer cell line: evidence for an anti-estrogen effect of iodine*, *Int J Med Sci*, 2008, 5(4):189-96

¹²⁷¹ Soriano O. i in., *Antineoplastic effect of iodine and iodide in dimethylbenz [a] anthracene-induced mammary tumors: association between lactoperoxidase and estrogen-adduct productio*, *Endocr Relat Cancer*, 2011, 18(4):529-39

¹²⁷² Goehring C. i in., *Epidemiology of benign breast disease, with special attention to histologic types*, *Epidemiol Rev*, 1997, 19(2):310-27

¹²⁷³ Vishniakova VV. i in., *[On the treatment of dyshormonal hyperplasia of mammary glands]*, *Vestn Akad Med Nauk SSSR*, 1966, 21(9):19.22

badan klinicznych: dwóch serii przypadków wykonanych w Kanadzie i jednej w Seattle. Kobiety obserwowano przez pół roku i stwierdzono, że otrzymują znaczną ulgę po doustnym podawaniu jodu w dawkach 3-6 mg, z czego 65% osiąga poprawę zgodnie z oceną własną i lekarzy¹²⁷⁴.

Dwa lata później *Mimetix Inc.* przeprowadził analizę statystyczną badania w Seattle, które obejmowało 92 kobiet i trwało 7 miesięcy. Firma przedłożyła raport specjalny pt. *Iodine's Efficacy and Safety* do FDA (amerykańska rządowa Agencja Żywności i Leków), w celu uzyskania zgody na przeprowadzenie większego badania klinicznego. Zatwierdzenie zostało odrzucone. Ten 38-stronicowy, dostępny w internecie raport pokazuje jednak, że jod wywiera wysoce statystycznie istotny, korzystny wpływ na chorobę włóknisto-torbielowatą: zmniejsza tkliwość piersi, ich guzkowatość, zwłóknienie, obrzmienie i liczbę makrocyst¹²⁷⁵.

Badania na zwierzętach wykazały, że fibrocystyczna choroba piersi może być indukowana przez pozbawienie tkanki jodu^{1276,1277,1278,1279,1280,1281}. Zmiany te można odwrócić za pomocą dawek jodu odpowiadających 5 mg na dobę u ludzi^{1282,1283}. W przypadku kobiet z bolesnymi piersiami towarzyszącymi chorobie fibrocystycznej, jodyna poprawiała objawy u ponad 50% kobiet, które zażywały 6 mg jodu przez 6 miesięcy¹²⁸⁴, a alga brązowa złagodziła ból i guzkowość u 94% kobiet¹²⁸⁵.

Na szczęście wszelkim zaburzeniom niedoboru jodu i związanym z tym niebezpieczeństwom zdrowotnym można zapobiec przez odpowiednie przyjmowanie jodu¹²⁸⁶.

¹²⁷⁴ Ghent WR. i in., *Iodine replacement in fibrocystic disease of the breast*, Can J Surg, 1993, 36(5):453-60

¹²⁷⁵ http://www.donaldmiller.com/Iodine_For_Fibrocystic_Disease_MX04.pdf

¹²⁷⁶ Triggiani V. i in., *Role of iodine, selenium and other micronutrients in thyroid function and disorders*, Endocr Metab Immune Disord Drug Targets, 2009, 9(3):277-94

¹²⁷⁷ Eskin BA., *Iodine and mammary cancer*, Adv Exp Med Biol, 1977, 91:293-304

¹²⁷⁸ Krouse TB. i in., *Age-related changes resembling fibrocystic disease in iodine-blocked rat breasts*, Arch Pathol Lab Med., 1979, 103(12):631-4

¹²⁷⁹ Hartmann C. i in., *Benign breast disease and the risk of breast cancer*, N Engl J Med., 2005, 353:229-237

¹²⁸⁰ Eskin BA., *Mammary gland dysplasia in iodine deficiency. Studies in rats.*, JAMA, 1967, 200:691-695

¹²⁸¹ Bernard A. i in., *Rat mammary gland atypia produced by iodine blockade with perchlorate*, Cancer Res, 1975, 35(9):2332-9

¹²⁸² Patrick L., *Iodine: deficiency and therapeutic considerations*, Alt Med Rev, 2008, 13:116-27

¹²⁸³ Eskin BA. i in., *Different tissue responses for iodine and iodide in rat thyroid and mammary glands*, Biol Trace Elem Res, 1995, 49(1):9-19

¹²⁸⁴ Kessler JH., *The effect of supraphysiologic levels of iodine on patients with cyclic mastalgia*, Breast J, 2004, 10:328-36

¹²⁸⁵ Bezpálov VG. i in., *[Investigation of the drug "Mamoclam" for the treatment of patients with fibroadenomatosis of the breast]*, Vopr Onkol, 2005, 51(2):236-41

¹²⁸⁶ Darcan S. i in., *Consequences of iodine deficiency and preventive measures*, Pediatr Endocrinol Rev, 2003, Suppl 2:162-8

Należy jednak pamiętać, że niektórzy ludzie przyjmujący jod zgłaszają pojawianie się nieprzyjemnych objawów powiązanych z detoksykacją bromu z krwioobiegu: letarg, depresja, *czarne myśli*, zaparcia, bóle nóg i bioder, trądzik czy wysypka to tylko niektóre z nich. Są one zwykle odwracalne w ciągu 24-48 godzin po krótkim odstawieniu jodu na czas swobodnego wymywania się bromku z organizmu, a następnie ponownym uruchomieniu suplementacji przy nieco niższej dawce. Objawy detoksykacji z powodzeniem łagodzi przyjmowanie naturalnej soli (morskiej, himalajskiej, celtańskiej) rozpuszczonej w wodzie, co przyspiesza detoksykację bromu przez nerki. Więcej o prawidłowej suplementacji jodem można dowiedzieć się analizując szczegółowy Protokół Jodowy¹²⁸⁷.

EDIT¹²⁸⁸: Pacjentki z rakiem piersi na kuracji jodowej żyją dłużej, wygląda na to, że dzięki temu w przyszłości znajdzie możliwość stosowania chemioterapii w dużo mniejszym zakresie¹²⁸⁹.

II.8. Witamina D

Witamina D to grupa rozpuszczalnych w tłuszczach sekosteroidów odpowiedzialnych za zwiększenie jelitowego wchłaniania wapnia, magnezu i fosforanów oraz wielu innych procesów biologicznych. Zarówno witamina D3 (cholekalcyferol) jak i D2 (ergokalcyferol) mogą być pozyskiwane z diety (D3 jest lepiej wchłaniana niż D2¹²⁹⁰) jak i z dodatkowej suplementacji, jednak głównym, naturalnym źródłem pozyskiwania witaminy D jest synteza cholekalcyferolu w skórze z cholesterolu poprzez reakcję chemiczną zależną od ekspozycji na słońce (szczególnie promieniowanie UVB).

Istnieje coraz więcej dowodów na to, że światło słoneczne zmniejsza ryzyko raka piersi i innych nowotworów¹²⁹¹. Ludzie, którzy mieszkają w bardziej słonecznych regionach świata, na niskich i średnich szerokościach geograficznych, mają niższą zapadalność na raka piersi i niższe wskaźniki śmiertelności niż osoby mieszkające na wyższych szerokościach geograficznych, w mniej słonecznych regionach^{1292,1293}. Na przykład

¹²⁸⁷ <https://jeffreydachmd.com/wp-content/uploads/2014/03/The-Guide-to-Supplementing-with-Iodine-Stephanie-Burst-ND.pdf>

¹²⁸⁸ z ostatniej chwili

¹²⁸⁹ Moreno-Vega A. i in., *Adjuvant Effect of Molecular Iodine in Conventional Chemotherapy for Breast Cancer. Randomized Pilot Study*, *Nutrients*, 2019 Jul 17, 11(7). pii: E1623

¹²⁹⁰ Heaney RP., *Vitamin D in Health and Disease*, *Clin J Am Soc Nephrol*, 2008, 3(5):1535-41

¹²⁹¹ Walentowicz-Sadłecka M. i in., *[The role of vitamin D in the carcinogenesis of breast and ovarian cancer]*, *Ginekol Pol*, 2013, 84(4):305-8

¹²⁹² Garland CF. i in., *Do sunlight and vitamin d reduce the likelihood of colon cancer?*, *Int J Epidemiol*, 1980, 9(3):227-31

w Stanach Zjednoczonych najniższe wskaźniki umieralności na raka piersi występują w Arizonie, Nowym Meksyku i Utah, a najwyższe wskaźniki w stanach Nowej Anglii¹²⁹⁴. Ponadto, ostatnie badanie przeprowadzone na myszach wykazało, że progresja nowotworów jelit została zmniejszona bardziej przez ekspozycję na promieniowanie UVB niż przez doustne spożycie witaminy D, nawet, gdy obie terapie zwiększyły poziom witaminy D o tę samą ilość¹²⁹⁵. Ryzyko można zmniejszyć nawet spędzając codziennie trochę czasu na słońcu w kostiumie kąpielowym, gdy cień jest krótszy od wzrostu, co zależy jest od pory dnia i roku¹²⁹⁶. Podobne badania przeprowadzono również w Australii, Chinach, Francji, krajach skandynawskich i Hiszpanii, wszystkie wykazały niższe wskaźniki raka piersi w regionach o większym nasłonecznieniu UVB¹²⁹⁷.

Zalecenia dietetyczne zakładają jednak zwykle, że witamina D powinna być przyjmowana doustnie, ponieważ ekspozycja na słońce w populacji jest zmienna, a bezpieczna ekspozycja na słońce jest niepewna ze względu na ryzyko raka skóry. Nie ustalono optymalnych poziomów witaminy D w surowicy, chociaż badania sugerują, że przywracanie poziomów do 30-80 ng/ml może być idealne^{1298,1299}. Wcześniejsze badania sugerowały 36-40 ng/ml¹³⁰⁰. Jednocześnie, przykładowo średni poziom witaminy D u ciężarnych wynosi niecałe 20 ng/ml¹³⁰¹.

Witamina D odgrywa znaczącą rolę w homeostazie i metabolizmie wapnia ale też zachodzi tu silny związek pomiędzy nią a chorobą nowotworową piersi^{1302,1303,1304,1305,1306,1307,1308,1309}, co dodatkowo potwierdza fakt, że kobiety z rakiem

¹²⁹³ Garland FC. i in., *Geographic variation in breast cancer mortality in the united states: A hypothesis involving exposure to solar radiation*, *Prev Med*, 1990, 19(6):614-22

¹²⁹⁴ Grant WB. i in., *The association of solar ultraviolet B (UVB) with reducing risk of cancer: multifactorial ecologic analysis of geographic variation in age-adjusted cancer mortality rates*, *Anticancer Res*, 2006, 26(4A): p. 2687-99

¹²⁹⁵ Rebel H. i in., *UV exposure inhibits intestinal tumor growth and progression to malignancy in intestine-specific Apc mutant mice kept on low vitamin D diet*, *Int J Cancer*, 2015, 136(2): p. 271-7

¹²⁹⁶ Engelsen O., *The relationship between ultraviolet radiation exposure and vitamin D status*, *Nutrients*, 2010, 2(5): p. 482-95

¹²⁹⁷ Moukayed M. i in., *Molecular link between vitamin D and cancer prevention*, *Nutrients*, 2013, 5(10): p. 3993-4021

¹²⁹⁸ Mohr SB. i in., *Meta-analysis of vitamin D sufficiency for improving survival of patients with breast cancer*, *Anticancer Res*, 2014, 34(3):1163-1166

¹²⁹⁹ Grant WB., *25-Hydroxyvitamin D and breast cancer, colorectal cancer, and colorectal adenomas: case-control versus nested case-control studies*, *Anticancer Res*, 2015, 35(2):1153-60

¹³⁰⁰ Bischoff-Ferrari HA. i in., *Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes*, *Am J Clin Nutr*, 2006, 84(1):18-28

¹³⁰¹ Czachorowska A., *Analiza poziomu witaminy D3 u kobiet w ciąży oraz jego konsekwencje dla płodu w świadomości pacjentek poradni ginekologiczno-położniczych*, Praca Licencjacka GWSP, 2018, str. 55

¹³⁰² Park S. i in., *Serum 25-hydroxyvitamin D deficiency and increased risk of breast cancer among Korean women: a case-control study*, *Breast Cancer Res Treat*, 2015, 152(1):147-154

piersi mają zwykle niski poziom witaminy D we krwi^{1310,1311}. Istnieją pozytywne badania kliniczne pokazujące, że witamina D przedłuża życie oraz pomaga w procesie patologicznym i pomimo iż potrzeba będzie jeszcze kilkudziesięciu lat, aby bezsprzecznie wykazać, czy witamina D zwiększa ogólne przeżycie raka, większość badań pokazuje, że pomaga ona zarówno w przeżyciu nowotworu, jak i w jego zapobieganiu. Przeprowadzono szereg badań, które wykazują znaczący spadek ryzyka zachorowania na raka piersi, gdy podnoszony zostaje poziom witaminy D w surowicy krwi: o do 30%^{1312,1313}, o ponad połowę^{1314,1315,1316,1317}, o ponad 60%^{1318,1319,1320,1321}, ponad 70%^{1322,1323,1324,1325,1326}, a nawet ponad 80%^{1327,1328}.

¹³⁰³ Tretli S. i in., *Serum levels of 25-hydroxyvitamin D and survival in Norwegian patients with cancer of breast, colon, lung, and lymphoma: a population-based study*, *Cancer Causes Control*, 2012, 23(2):363-70

¹³⁰⁴ Eliassen AH. i in., *Plasma 25-Hydroxyvitamin D and Risk of Breast Cancer in Women Followed over 20 Years*, *Cancer Res*, 2016, 76(18):5423-30

¹³⁰⁵ Jamshidinaeini Y. i in., *Vitamin D Status and Risk of Breast Cancer in Iranian Women: A Case-Control Study*, *J Am Coll Nutr*, 2016, 35(7):639-646

¹³⁰⁶ Atoum M. i in., *Vitamin D and Breast Cancer: Latest Evidence and Future Steps*, *Breast Cancer (Auckl)*, 2017, 11:1178223417749816

¹³⁰⁷ Grant WB., *A Review of the Evidence Supporting the Vitamin D-Cancer Prevention Hypothesis in 2017*, *Anticancer Res*, 2018, 38(2):1121-1136

¹³⁰⁸ Estébanez N. i in., *Vitamin D exposure and Risk of Breast Cancer: a meta-analysis*, *Sci Rep*, 2018, 8(1):9039

¹³⁰⁹ Afrozul H. I in., *Vitamin D and breast cancer: Indian perspective*, *Clinical Nutrition Experimental*, 2017

¹³¹⁰ Acevedo F. i in., *High prevalence of vitamin D deficiency in women with breast cancer: The first Chilean study*, *The Breast*, 2016, 29:39-43

¹³¹¹ Liu J. i in., *Serum/plasma 25-hydroxyvitamin D and risk of lung, breast and prostate cancer: a meta-analysis*, *Int J Clin Exp Med.*, 2016, 9(2):2728-2737

¹³¹² Giovannucci E., *Vitamin D and Cancer Incidence in the Harvard Cohorts*, *Ann Epidemiol*, 2009, 19(2):84-8

¹³¹³ Heaney RP., *Guidelines for optimizing design and analysis of clinical studies of nutrient effects*, *Nutr Rev*, 2014, 72(1): p. 48-54

¹³¹⁴ Bilinski K., *Association between 25-hydroxyvitamin D concentration and breast cancer risk in an Australian population: an observational case-control study*, *Breast Cancer Res Treat*, 2013, 137(2):599-607

¹³¹⁵ Abbas S. i in., *Plasma 25-hydroxyvitamin D and premenopausal breast cancer risk in a German case-control study*, *Int J Cancer*, 2009, 124:250-5

¹³¹⁶ Crew KD. i in., *Association between plasma 25-hydroxyvitamin D and breast cancer risk*, *Cancer Prev Res (Phila)*, 2009, 2(6):598-604

¹³¹⁷ Garland CF. i in., *Vitamin D and prevention of breast cancer: pooled analysis*, *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2007, 103:708-11

¹³¹⁸ Peppone LJ. i in., *The effect of various vitamin D supplementation regimens in breast cancer patients*, *Breast Cancer Res Treat*, 2011, 127(1):171-7

¹³¹⁹ Rejnmark L. i in., *Reduced prediagnostic 25-hydroxyvitamin D levels in women with breast cancer: a nested case-control study*, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2009, 18(10):2655-60

¹³²⁰ Abbas S. i in., *Serum 25-hydroxyvitamin D and risk of post-menopausal breast cancer - results of a large case-control study*, *Carcinogenesis*, 2008, 29(1):93-99

¹³²¹ Yao S. i in., *Association of serum level of vitamin D at diagnosis with breast cancer survival*, *JAMA Oncology*, 2017, 3(3):351-357

¹³²² Mohr SB. i in., *Serum 25-hydroxyvitamin D and breast cancer in the military: a case-control study utilizing pre-diagnostic serum*, *Cancer Causes Control*, 2013 Mar, 24(3):495-504

¹³²³ McDonnell SL. I in., *Serum 25-Hydroxyvitamin D concentrations ≥ 40 ng/ml are associated with $>65\%$ lower cancer risk: pooled analysis of randomized trial and prospective cohort study*, *PLoS One*, 2016, 6;11(4):e0152441

Kilkukrotnie wykazano też ochronną rolę witaminy D na karcynogenezę sutka w liniach komórkowych i modelach zwierzęcych^{1329,1330,1331}. Badanie kliniczno-kontrolne przeprowadzone w Chinach w 2013 roku dowiodło, że kobiety z najwyższym poziomem witaminy D wykazywały znaczny spadek ryzyka raka piersi, a każdy wzrost stężenia o 1 ng/ml mógł je obniżyć o kolejne 16%¹³³². Badania epidemiologiczne sugerują odwrotną zależność pomiędzy ekspozycją na słońce, poziomem witaminy D w surowicy i suplementacją witaminy D oraz ryzykiem rozwoju i/lub przeżycia raka^{1333,1334,1335}. Gęstość piersi, jako czynnik, który może zwiększać ryzyko raka piersi, był odwrotnie związany z przyjmowaniem witaminy D¹³³⁶.

Metaanaliza badań prospektywnych wykazała, że kobiety po menopauzie z niskim poziomem witaminy D miały wyższe ryzyko rozwoju raka piersi w porównaniu z kobietami po menopauzie z wysokim jej poziomem oraz, że przy wzroście poziomu o 5 ng/ml, witamina D była związana z 12% niższym ryzykiem raka piersi, z sugestywnym spłaszczeniem przy wyższych dawkach¹³³⁷.

¹³²⁴ Lappe JM. i in., *Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial*, Am J Clin Nutr, 2007, 85(6):1586-91

¹³²⁵ Yao S., *Pretreatment serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D and breast cancer prognostic characteristics: a case-control and a case-series study*, PLoS One, 2011, 6(2):e17251

¹³²⁶ Bolland MJ. i in., *Calcium and vitamin D supplements and health outcomes: a reanalysis of the Women's Health Initiative (WHI) limited-access data set*, Am J Clin Nutr, 2011, 94(4): p. 1144-9

¹³²⁷ Lowe LC. i in., *Plasma 25-hydroxy vitamin D concentrations, vitamin D receptor genotype and breast cancer risk in a UK Caucasian population*, Eur J Cancer, 2005, 41(8):1164-9

¹³²⁸ McDonnell SL. i in., *Breast cancer risk markedly lower with serum 25-hydroxyvitamin D concentrations ≥ 60 vs < 20 ng/ml (150 vs 50 nmol/L): Pooled analysis of two randomized trials and a prospective cohort*, PLoS One, 2018, 13(6):e0199265

¹³²⁹ Ooi LL. i in., *Vitamin D deficiency promotes human breast cancer growth in a murine model of bone metastasis*, Cancer Res, 2010, 70:1835-44

¹³³⁰ Colston KW. i in., *Mechanisms implicated in the growth regulatory effects of vitamin D in breast cancer*, Endocr Relat Cancer, 2002, 9:45-59

¹³³¹ Koli K. i in., *1alpha,25-dihydroxyvitamin D3 and its analogues down-regulate cell invasion-associated proteases in cultured malignant cells*, Cell Growth Differ, 2000, 11:221-9

¹³³² Chen P. i in., *Higher blood 25(OH)D level may reduce the breast cancer risk: evidence from a Chinese population based case-control study and meta-analysis of the observational studies*, PLoS One, 2013, 8:e49312

¹³³³ Ingraham BA. i in., *Molecular basis of the potential of vitamin D to prevent cancer*, Curr Med Res Opin, 2008, 24(1):139-149

¹³³⁴ Yousef FM. i in., *Vitamin D status and breast cancer in Saudi Arabian women: case-control study*, Am J Clin Nutr, 2013, 98(1):105-110

¹³³⁵ Blackmore KM. i in., *Vitamin D from dietary intake and sunlight exposure and the risk of hormone-receptor-defined breast cancer*, Am J Epidemiol, 2008, 168(8):915-24

¹³³⁶ Tseng M. i in., *Dietary intake and breast density in high-risk women: a cross-sectional study*, Breast Cancer Res, 2007, 9(5):R72

¹³³⁷ Bauer SR. i in., *Plasma vitamin D levels, menopause, and risk of breast cancer: dose-response meta-analysis of prospective studies*, Medicine (Baltimore), 2013, 92(3):123-131

W populacyjnym badaniu kliniczno-kontrolnym stosowanie suplementacji witaminą D było odwrotnie powiązane z rakiem piersi¹³³⁸. Większy rozmiar guza w momencie rozpoznania istotnie korelował z niższymi poziomami witaminy D w surowicy¹³³⁹. Ponadto kilka badań wykazało, że wysoki poziom witaminy D we krwi u pacjentek z rakiem piersi był istotnie związany z niższą śmiertelnością z powodu tej choroby^{1340,1341,1342,1343,1344}. Poziomy powyżej 30 ng/ml u pacjentów z rakiem piersi były związane ze znacząco niższą śmiertelnością¹³⁴⁵.

Badania z 2017 r. wykazały, że kobiety z wyższymi poziomami witaminy D znacznie łatwiej przechodziły chemioterapię w porównaniu z kobietami o jej niskim poziomie¹³⁴⁶ oraz, że niższy poziom witaminy D u kobiet z rakiem piersi jest związany ze zwiększonym stopniem nowotworu, bardziej miejscowo zaawansowaną chorobą przerzutową i większym atakiem choroby na węzły chłonne¹³⁴⁷. Kobiety z rakiem piersi HER(+) mają znacznie lepszy wskaźnik przeżycia bez nawrotu choroby, gdyby przyjmowały witaminę D¹³⁴⁸.

Jak donosił Holick, witamina D jest doskonałym środkiem przeciwnowotworowym. Pomaga zapobiegać i naprawiać milion mutacji na sekundę a także pozbyć się komórek już zmutowanych¹³⁴⁹. Pomaga kontrolować ich nieprawidłowy wzrost i zapobiegać proliferacji (gdy komórki rosną zbyt szybko)¹³⁵⁰,

¹³³⁸ Rollison DE. i in., *Vitamin D intake, vitamin D receptor polymorphisms, and breast cancer risk among women living in the southwestern U.S.*, *Breast Cancer Res Treat*, 2012, 132(2):683-691

¹³³⁹ Hatse S. i in., *Vitamin D status at breast cancer diagnosis: correlation with tumor characteristics, disease outcome, and genetic determinants of vitamin D insufficiency*, *Carcinogenesis*, 2012, 33(7):1319-1326

¹³⁴⁰ Kim Y., *Vitamin D intake, blood 25(OH)D levels, and breast cancer risk or mortality: a meta-analysis*, *Br J Cancer*, 2014, 110(11):2772-2784

¹³⁴¹ Mohr SB. i in., *Meta-analysis of vitamin D sufficiency for improving survival of patients with breast cancer*, *Anticancer Res*, 2014, 34(3):1163-1166

¹³⁴² Vrieling A. i in., *Circulating 25-hydroxyvitamin D and postmenopausal breast cancer survival: Influence of tumor characteristics and lifestyle factors?*, *Int J Cancer*, 2014, 134(12):2972-2983

¹³⁴³ Rose AA. i in., *Blood levels of vitamin D and early stage breast cancer prognosis: a systematic review and meta-analysis*, *Breast Cancer Res Treat*, 2013, 141(3):331-9

¹³⁴⁴ Lim ST. i in., *Association between alterations in the serum 25-hydroxyvitamin d status during follow-up and breast cancer patient prognosis*, *Asian Pac J Cancer Prev*, 2015, 16(6):2507-13

¹³⁴⁵ Maalmi H. i in., *Serum 25-hydroxyvitamin D levels and survival in colorectal and breast cancer patients: systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies*, *Eur J Cancer*, 2014, 50(8):1510-1521

¹³⁴⁶ Chilba A. i in., *Serum vitamin D levels affect pathologic complete response in patients undergoing neoadjuvant systemic therapy for operable breast cancer*, *Clin Breast Cancer*, 2018, 18(2):144-149

¹³⁴⁷ De Sousa Almeida-Filho B. i in., *Vitamin D deficiency is associated with poor breast cancer prognostic features in postmenopausal women*, *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2017, 174:284-289

¹³⁴⁸ Zeichner SB. i in., *Improved clinical outcomes associated with vitamin D supplementation during adjuvant chemotherapy in patients with HER2+ nonmetastatic breast cancer*, *Clin Breast Cancer*, 2015, 15(1):e1-11

¹³⁴⁹ Holick MF., *Vitamin D: its role in cancer prevention and treatment*, *Prog Biophys Mol Biol*, 2006, 92(1):49-5

¹³⁵⁰ Thorne J. i in., *The vitamin D receptor in cancer*, *Proc Nutr Soc*, 2008, 67(2):115-27

promuje apoptozę (sposób pozbywania się zmutowanych komórek przez organizm) i odgrywa kilka kluczowych ról w funkcjonowaniu układu odpornościowego. Ponadto witamina D jest przekształcana w hormon o nazwie kalcytriol, który ma potencjalne działanie przeciwnowotworowe^{1351,1352}, w tym antyproliferacyjne, przeciwinwazyjne i zapobiegające przerzutom, indukujące śmierć niektórych komórek nowotworowych i pobudzające je do zmiany w typy bardziej prawidłowe oraz zmniejszające stany zapalne i hamujące podaż krwi do guza.

Istnieją też prace naukowe, które nie potwierdzają roli witaminy D w rozwoju raka piersi^{1353,1354}. W dużym prospektywnym badaniu kohortowym nie zaobserwowano związku pomiędzy spożyciem witaminy D w diecie a ryzykiem raka piersi¹³⁵⁵. Związek ten może być specyficzny dla podtypu nowotworu, co świadczy o silniejszym wpływie witaminy D na bardziej agresywnego raka piersi, zwłaszcza u afrykańskich kobiet¹³⁵⁶.

II.9. Karmienie piersią

Już w latach osiemdziesiątych i dziewięćdziesiątych pojawiły się pierwsze badania naukowe, w których to próbowano ustalić, czy karmienie piersią rzeczywiście chroni kobietę przed chorobą nowotworową. Kładziono w nich nacisk głównie na nowotwory piersi (i - w mniejszym stopniu - nowotwory jajników). Wykazano wtedy, że karmienie piersią umiarkowanie chroni kobiety przed rakiem piersi^{1357,1358} (lub też rezultaty nie były jednoznaczne¹³⁵⁹) a wynikało to z faktu, że jedna część badań wykazała znaczną ochronę^{1360,1361,1362,1363}, podczas gdy druga - bardzo małą lub całkowity jej brak. Tę

¹³⁵¹ Feldman D. i in., *The role of vitamin D in reducing cancer risk and progression*, Nat Rev Cancer, 2014, 14(5):342-57

¹³⁵² Trump DL. i in., *Vitamin D compounds: clinical development as cancer therapy and prevention agents*, Anticancer Res, 2006, (4A):2551-6

¹³⁵³ Kuhn T. i in., *Plasma 25(OH)vitamin D and the risk of breast cancer in the european prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC): A nested case-control study*, Int J Cancer, 2013, 133:1689-700

¹³⁵⁴ Scarmo S. i in., *Circulating levels of 25-hydroxyvitamin D and risk of breast cancer: a nested case-control study*, Breast Cancer Res, 2013, 15:R15

¹³⁵⁵ Abbas S. i in., *Dietary intake of vitamin d and calcium and breast cancer risk in the European prospective investigation into cancer and nutrition*, Nutr Cancer, 2013, 65:178-87

¹³⁵⁶ Yao S. i in., *Associations between vitamin D deficiency and risk of aggressive breast cancer in African-American women*, J Steroid Biochem Mol Biol, 2012, 136:337-41

¹³⁵⁷ Kvale G. i in., *Lactation and cancer risk: is there a relation specific to breast cancer?*, J Epidemiol Community Health, 1988, 42(1): p. 30-7

¹³⁵⁸ Michels K.B. i in., *Prospective assessment of breastfeeding and breast cancer incidence among 89,887 women*, Lancet, 1996, 347(8999): p. 431-6

¹³⁵⁹ Byers T. i in., *Lactation and breast cancer. Evidence for a negative association in premenopausal women*, Am J Epidemiol, 1985, 121(5): p. 664-74

¹³⁶⁰ McTiernan A. i in., *Evidence for a protective effect of lactation on risk of breast cancer in young women. Results from a case-control study*, Am J Epidemiol, 1986, 124(3): p. 353-8

niespójność przypisuje się rozbieżnościom metodologicznym pomiędzy badaniami oraz faktem, że nie zawsze brano pod uwagę inne czynniki wpływające na ryzyko zachorowalności na raka, takie jak: wiek w pierwszej ciąży, historię rodzinną raka, liczbę dzieci czy palenie.

Nowsze badania pokazują jednak, że sekret prawdopodobnie leży bardziej w długości czasu karmienia piersią każdego kolejnego dziecka, a także w czasie trwania laktacji¹³⁶⁴. Wykazano jednak również mniejsze działanie ochronne u kobiet, które karmiły piersią przez bardzo krótki czas¹³⁶⁵.

Chociaż związek między czasem trwania karmienia piersią/laktacją a ryzykiem raka piersi jest dobrze udowodniony, biologiczne wyjaśnienie tego zjawiska jest nadal niejasne. Niektórzy badacze sugerują, że karmienie piersią ułatwia usuwanie z piersi estrogenów i/lub substancji rakotwórczych¹³⁶⁶, ale obecnie nie ma rozstrzygających badań na temat tych czynników. Nowsze analizy zmian zachodzących w piersi podczas laktacji ujawniły ścieżkę, która potencjalnie wyjaśnia tę ochronę. Komórki piersi, wyizolowane nieinwazyjnie z mleka matki i poddane analizie, wykazały zmiany w składzie komórkowym piersi w miarę postępu laktacji^{1367,1368}. Wydaje się, że zmiany te nie wpływają na podaż mleka, ale powodują zmniejszenie liczby komórek piersi, które mogą być wrażliwe na raka. Sugeruje to, że im dłużej kobieta karmi piersią, jej piersi zawierają coraz mniej komórek, które mogą przekształcić się w komórki rakowe, co może tłumaczyć zmniejszone ryzyko raka piersi związane z przedłużającym się karmieniem.

¹³⁶¹ Layde P.M. i in., *The independent associations of parity, age at first full term pregnancy, and duration of breastfeeding with the risk of breast cancer*, Cancer and Steroid Hormone Study Group, J Clin Epidemiol, 1989, 42(10): p. 963-73

¹³⁶² Yoo K.Y. i in., *Independent protective effect of lactation against breast cancer: a case-control study in Japan*, Am J Epidemiol, 1992, 135(7): p. 726-33

¹³⁶³ Newcomb P.A. i in., *Lactation and a reduced risk of premenopausal breast cancer*, N Engl J Med, 1994, 330(2): p. 81-7

¹³⁶⁴ Zheng T. i in., *Lactation reduces breast cancer risk in Shandong Province, China*, American Journal of Epidemiology, 2000, 152(12): p. 1129-35

¹³⁶⁵ Romieu I. i in., *Breast cancer and lactation history in Mexican women*, Am J Epidemiol, 1996, 143(6): p. 543-52

¹³⁶⁶ Lipworth L. i in., *History of breast-feeding in relation to breast cancer risk: a review of the epidemiologic literature*, J Natl Cancer Inst, 2000, 92(4): p. 302-12

¹³⁶⁷ Twigger A.J. i in., *Gene expression in breastmilk cells is associated with maternal and infant characteristics*, Sci Rep, 2015, 5(12933)

¹³⁶⁸ Hassiotou F. i in., *Expression of the pluripotency transcription factor OCT4 in the normal and aberrant mammary gland*, Front Oncol, 2013, 3: p. 79.

Ochronny wpływ długotrwałego karmienia na raka piersi u kobiet został wykazany na całym świecie¹³⁶⁹ wśród wielu grup etnicznych, co dodatkowo potwierdza ten fakt jednoznacznie. Wyniki badań przeprowadzone w Stanach Zjednoczonych¹³⁷⁰, Meksyku¹³⁷¹, Grecji¹³⁷², Niemczech¹³⁷³, Chinach¹³⁷⁴, Indiach¹³⁷⁵, Japonii¹³⁷⁶, Korei¹³⁷⁷ i innych krajach wykazały, że kobiety, które karmią piersią przez dłuższy czas, konsekwentnie zmniejszają ryzyko raka piersi. Ochrona ta wydaje się być większa u kobiet przed menopauzą, ale utrzymuje się również u kobiet po menopauzie nawet po 50 latach od pierwszej laktacji. Co ciekawe, ochronne działanie karmienia piersią wydaje się silniejsze, im dłużej kobieta karmi piersią swoje pierwsze dziecko, a także kumuluje się w związku z wydłużonym okresem laktacji w przypadku karmienia wielu dzieci, zapewniając większą ochronę przed rakiem.

W badaniach niemieckich ochrona kobiet przed rakiem piersi wydawała się bardziej widoczna w przypadku matek, które przeszły ciążę w pełnym wymiarze lub miały powyżej 25 lat kiedy po raz pierwszy karmiły piersią swoje dziecko¹³⁷⁸. Jest to sprzeczne z wcześniejszym badaniem, w którym stwierdzono, że kobiety poniżej dwudziestego roku życia, przy pierwszej laktacji zyskiwały lepszą ochronę¹³⁷⁹, podczas gdy badanie japońskich kobiet nie wykazało związku z wiekiem matki w pierwszej pełnej ciąży¹³⁸⁰. W związku z tym kwestia, czy wiek matki w pierwszej laktacji jest związany z ryzykiem raka piersi, pozostaje kontrowersyjna i uzasadnia dalsze badania.

¹³⁶⁹ Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer, *Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50302 women with breast cancer and 96973 women without the disease*, *Lancet*, 2002, 360(9328):187-95

¹³⁷⁰ Newcomb P.A. i in., *Lactation in relation to postmenopausal breast cancer*, *Am J Epidemiol*, 1999, 150(2): p. 174-82

¹³⁷¹ Romieu I. i in., *Breast cancer and lactation history in Mexican women*, *Am J Epidemiol*, 1996, 143(6): p. 543-52

¹³⁷² Katsouyanni K. i in., *A case-control study of lactation and cancer of the breast*, *Br J Cancer*, 1996, 73(6): p. 814-8

¹³⁷³ Chang-Claude J. i in., *Breastfeeding and breast cancer risk by age 50 among women in Germany*, *Cancer Causes Control*, 2000, 11(8): p. 687-95

¹³⁷⁴ Zheng T. i in., *Lactation reduces breast cancer risk in Shandong Province, China*, *American Journal of Epidemiology*, 2000, 152(12): p. 1129-35

¹³⁷⁵ Babita, Kumar N. i in., *Breastfeeding reduces breast cancer risk: a case-control study in north India*, *Int J Prev Med*, 2014, 5(6):791-5

¹³⁷⁶ Yoo K.Y. i in., *Independent protective effect of lactation against breast cancer: a case-control study in Japan*, *Am J Epidemiol*, 1992, 135(7): p. 726-33

¹³⁷⁷ Lee S.Y. i in., *Effect of lifetime lactation on breast cancer risk: a Korean women's cohort study*, *Int J Cancer*, 2003, 105(3): p. 390-3

¹³⁷⁸ Chang-Claude J. i in., *Breastfeeding and breast cancer risk by age 50 among women in Germany*, *Cancer Causes Control*, 2000, 11(8): p. 687-95

¹³⁷⁹ Newcomb P.A. i in., *Lactation and a reduced risk of premenopausal breast cancer*, *N Engl J Med*, 1994, 330(2): p. 81-7

¹³⁸⁰ Yoo K.Y. i in., *Independent protective effect of lactation against breast cancer: a case-control study in Japan*, *Am J Epidemiol*, 1992, 135(7): p. 726-33

Niemniej jednak zwiększona ochrona karmienia piersią dla kobiet z rakiem piersi w rodzinie pozostaje spójna¹³⁸¹.

Kilka lat temu Kotsopoulos i współpracownicy¹³⁸² badali dalej ochronną rolę karmienia piersią u kobiet, które były bardziej zagrożone rakiem piersi ze względu na obecność pewnych mutacji w ich genach. Karmienie piersią przez co najmniej rok zmniejszyło ryzyko raka piersi o 32% u kobiet z jedną z tych mutacji. Zgodnie z zależnym od dawki działaniem ochronnym karmienia piersią na raka piersi ochrona ta stała się jeszcze większa, gdy karmienie piersią miało miejsce przez dwa lub więcej lat.

Przegląd najnowszych prac naukowych również nie pozostawia żadnych wątpliwości co do zbawiennego wpływu karmienia piersią, zmniejszającego ryzyko zapadalności na nowotwór piersi:

¹³⁸¹ Stuebe A.M. i in., *Lactation and incidence of premenopausal breast cancer: a longitudinal study*, Arch Intern Med, 2009, 169(15): p. 1364-71

¹³⁸² Kotsopoulos J. i in., *Breastfeeding and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers*, Breast Cancer Res, 2012, 14(2): p. R42

1. rok 2015, *Związek między ryzykiem karmienia piersią a rakiem piersi: dane z metaanalizy*¹³⁸³ - wyniki metaanalizy sugerują, że karmienie piersią, w szczególności przez dłuższy czas, jest odwrotnie proporcjonalne do ryzyka zachorowania na raka piersi
2. rok 2015, *Karmienie piersią i ryzyko zachorowania na raka piersi według statusu receptora - systematyczny przegląd i metaanaliza*¹³⁸⁴ - ta metaanaliza bada związek między karmieniem piersią z zachorowalnością na raka za pomocą receptora estrogenu, progesteronu i naskórkowego czynnika wzrostu, żeby stwierdzić, że karmienie piersią jest odwrotnie proporcjonalne do ogólnego ryzyka zachorowania na raka piersi
3. rok 2017, *Tryb karmienia piersią i ryzyko zachorowania na raka piersi: Metaanaliza reakcji na dawkę*¹³⁸⁵ - badanie potwierdza, że wyłączenie karmienia piersią wśród rodzących kobiet zmniejsza ryzyko raka piersi w porównaniu z kobietami, które nie karmiły piersią w ogóle
4. rok 2017, *Karmienie piersią i redukcja ryzyka raka piersi: implikacje dla czarnych matek*¹³⁸⁶ - badanie (przeprowadzone na czarnoskórych kobietach, które mają niższe wskaźniki karmienia piersią i prawie dwa razy częściej zapadają na agresywny podtyp nowotworu, w porównaniu z białymi kobietami) sugeruje, że karmienie piersią może skutecznie chronić przed niektórymi rodzajami inwazyjnego raka piersi
5. rok 2017, *Karmienie piersią: czynnik reprodukcyjny, który jest w stanie zmniejszyć ryzyko wystąpienia raka sutka B u przedmenopauzalnych białych kobiet*¹³⁸⁷ - to badanie kliniczno-kontrolne potwierdza dowody na to, że karmienie piersią przez okres do 12 miesięcy silnie chroni przed zachorowaniem na raka sutka

Chociaż wiele czynników przyczynia się do rozwoju nowotworu piersi u kobiet, dowody zgromadzone przez wiele dziesięcioleci oraz w wielu krajach i grupach

¹³⁸³ Zhou Y. i in., *Association between breastfeeding and breast cancer risk: evidence from a meta-analysis*, *Breastfeed Med*, 2015, 10(3):175-82

¹³⁸⁴ Islami F. i in., *Breastfeeding and breast cancer risk by receptor status-a systematic review and meta-analysis*, *Ann Oncol*, 2015, 26(12):2398-407

¹³⁸⁵ Unar-Munguía M. i in., *Breastfeeding Mode and Risk of Breast Cancer: A Dose-Response Meta-Analysis*, *J Hum Lact*, 2017, 33(2):422-434

¹³⁸⁶ Anstey EH. i in., *Breastfeeding and Breast Cancer Risk Reduction: Implications for Black Mothers*, *Am J Prev Med*, 2017, 53(3S1):S40-S46

¹³⁸⁷ Giudici F. i in., *Breastfeeding: a reproductive factor able to reduce the risk of luminal B breast cancer in premenopausal White women*, *Eur J Cancer Prev*, 2017, 26(3):217-224

etnicznych wspierają długo utrzymujące się efekty karmienia piersią przez długi okres. Jest to szczególnie ważne w przypadku kobiet z historią raka piersi w rodzinie i które mogą praktykować karmienie piersią nie tylko jako naturalną metodę zapewniającą pożywienie swojemu dziecku, ale także jako sposób na zmniejszenie ryzyka wystąpienia raka piersi. Karmienie piersią jest fizjologiczną normą dla matki i dziecka, w związku z tym nie jest zaskakujące, że obie strony czerpią z tego znaczne korzyści w perspektywie krótko- i długoterminowej. Matki powinny być zachęcane do karmienia piersią swoich dzieci, ponieważ złożone składniki wydzielania ludzkiego mleka czynią je idealnym źródłem pożywienia dla niemowląt, a dowody kliniczne wykazały, że u kobiet karmiących piersią istnieje mniejsze ryzyko raka piersi.

II.10. Biustonosz

Większość kobiet nie ma pojęcia, że codzienne, wielogodzinne noszenie biustonosza może mieć spory wpływ na zwiększające się prawdopodobieństwo zachorowania na raka piersi. Powinno być to oczywiste, że ciasne staniki są zagrożeniem dla zdrowia, ponieważ badania naukowe publikowane na całym świecie udowadniają, że biustonosze są realną przyczyną nowotworu piersi, a kobiety odczuwają korzyści zdrowotne wynikające z nienoszenia ciasnej bielizny, jednak takie informacje nie przedostały się jeszcze wystarczająco skutecznie do opinii publicznej.

Biustonosze są szkodliwą częścią garderoby, ponieważ zwężają i odkształcają ciało poprzez nacisk, który przewlekłe upośledza krążenie, szczególnie krążenie dróg limfatycznych układu odpornościowego, co prowokuje nagromadzenie się płynu w piersiach, powodując powstawanie cyst i guzów¹³⁸⁸, ból i zatrucie tkanki (utrudnienie przepływu odcina drenaż limfatyczny, wskutek czego toksyczne substancje pozostają uwięzione w kobiecych piersiach). Innymi słowy, zastój limfatyczny w piersiach zmniejsza zdolność układu odpornościowego do zwalczania komórek nowotworowych. Dr. Michael Schacter, z *Center for Complimentary Medicine*, wyjaśnia to następująco: *Ponad 85% płynu chłonnego płynie z piersi do węzłów chłonnych pod pachami (...) Biustonosze i inne zewnętrzne ciasne ubrania mogą utrudniać ten przepływ (...) Charakter biustonosza, siła jego ucisku i czas noszenia będą miały wpływ na stopień blokady drenażu limfatycznego. Tak więc noszenie stanika może przyczynić się do*

¹³⁸⁸ De Vita V. i in., *Lymph stasis promotes tumor growth*, Journal of Dermatological Science, 2018, 90(3):366-367

rozwoju raka piersi w wyniku odcięcia drenażu limfatycznego, gdy toksyczne chemikalia zostają uwięzione w piersi¹³⁸⁹.

Na szczęście coraz więcej kobiet kwestionuje swoje zapotrzebowanie na biustonosze a tym samym konieczność akceptowania dyskomfortu i spowodowanych przez nie chorób. Bóle głowy, bóle pleców, uszkodzenie nerwów w dłoniach, głębokie bruzdy na barkach, obwisłe piersi, bóle piersi, torbiele i guzki oraz rak piersi, to tylko niektóre z problemów, które biustonosze powodują.

Pierwsze doniesienia badawcze na ten temat pojawiły się już w 1931 roku. Dr John Mayo, jeden z założycieli Kliniki Mayo, w artykule *Podatność na raka*¹³⁹⁰ opublikowanym dla *Annals of Surgery*, napisał: *Rak piersi występuje głównie u kobiet w cywilizowanych krajach rozwiniętych. Tam gdzie, kobiety nie są narażone na kompresowanie piersi lub ich podrażnianie przez ciasną odzież, jest to rzadkie.*

W roku 1991, naukowcy z Harvardu opublikowali w *European Journal of Cancer* pierwsze badanie¹³⁹¹, w którym rozpoznano związek między korzystaniem z biustonoszy a ryzykiem zachorowalności na raka piersi. Stwierdzili oni, że kobiety przed menopauzą, które nie nosiły biustonoszy mają o 50% niższe ryzyko zachorowania na raka piersi w porównaniu do użytkowniczek staników.

Powyższa praca została wykorzystana i kontynuowana przez antropologów medycznych, małżeństwo: Sydney' a Ross Singer i Somę Grismaijer, a jej wyniki opublikowano w ich książce w roku 1995, pt. *Dressed to Kill: The Link Between Breast Cancer and Bras*¹³⁹². Przebadali oni 5000 kobiet w latach 1991-1993 odkrywając, że panie wolne od biustonosza mają mniej więcej tę samą zapadalność na raka piersi co mężczyźni, podczas gdy im dłużej biustonosz był przez nienoszony i im był on ciaśniejszy, tym wyższa stała się częstość występowania nowotworu (do ponad 100 razy wyższa w przypadku użytkowniczek biustonosza 24/7¹³⁹³ w porównaniu do kobiet nieużywających biustonosza w ogóle).

Kolejne, chińskie badania z roku 2009 pt. *Czynniki ryzyka raka piersi u kobiet w Guangdong i środki zaradcze*¹³⁹⁴ potwierdzają te odkrycia: noszenie obcisłych biustonoszy przez długie godziny każdego dnia jest główną przyczyną raka piersi.

¹³⁸⁹ <https://aww.su/FPEWr>

¹³⁹⁰ William J. Mayo, *Susceptibility to cancer*, *Annals of Surgery*, 1931, 93(1): 16–19

¹³⁹¹ Hsieh CC, Trichopoulos D., *Breast size, handedness and breast cancer risk*, *Eur J Cancer*, 1991, 27(2):131-5

¹³⁹² Sydney R. S., Grismaijer S., *Dressed to Kill: The Link Between Breast Cancer and Bras*, Pahoa, 1995

¹³⁹³ 24 godziny na dobę

¹³⁹⁴ Zhang AQ. i in., *[Risk factors of breast cancer in women in Guangdong and the countermeasures]*, *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*, 2009, 29(7):1451-3

Dowiedziano w nich, że spanie bez biustonosza obniża ryzyko raka piersi u kobiet przed menopauzą nawet o 60%.

Następne badanie¹³⁹⁵ Departamentu Zdrowia Publicznego w Wenezueli, w 2011 roku wykazało, że biustonosze odgrywają główną rolę w fibrynotorycznej chorobie sutka i nowotworze piersi, oraz że wszelkie biustonosze, które pozostawiły wgłębienia lub czerwone ślady na ciele, stanowiły ryzyko (zwłaszcza fiszbiny i biustonosze typu *push-up*). 76% kobiet noszących fiszbiny miało nieprawidłowości w piersiach, a 75% noszących staniki przez ponad 12 godzin, miało zmiany sutkowe.

Rok 2012 ponownie zaktywował chińskich naukowców, którzy w swojej pracy pt. *Badanie kliniczno-kontrolne dotyczące czynników ryzyka raka piersi u kobiet w prowincji Zhejiang*¹³⁹⁶, potwierdzili odkrycia swoich poprzedników i dowiedli m.in., że stalowe fiszbiny i spanie w biustonoszu zwiększa ryzyko pojawienia się nowotworu piersi, sugerując, że w związku z faktem, że kobiecy biust jest jednym z największych gruczołów limfatycznych, musi być poddawany ćwiczeniom drenażowym, aby nowotworom zapobiec.

Dwa lata później, w 2014 roku, tym razem, szkoccy eksperci, jednego z wiodących w kraju szpitali onkologicznych, zasugerowali, że uszkodzenia skóry spowodowane goleniem pod pachami i blokowanie porów za pomocą dezodorantu może być przyczyną niektórych przypadków choroby, a także, że ciasne biustonosze, ze względu na swój ograniczający wpływ na tkankę piersiową i układ limfatyczny, mogą być potencjalną przyczyną nowotworu¹³⁹⁷. Stwierdzili dodatkowo, że niektóre chemikalia i dodatki, takie jak parabeny i sole glinu stosowane w kosmetykach, mogą być szkodliwe, ponieważ naśladują działanie hormonu estrogenowego, który jest w największym stopniu motorem napędowym częstszych przypadków raka.

Wszystkie z tych badań nie pozostały całkowicie bez echa w środowisku badawczym i pojawiła się próba ich podważenia oraz zaprzeczenia praktycznie każdemu z nich. *National Cancer Institute* opublikowało dane z własnego badania we wrześniu 2014 roku, które zostało przeprowadzone przez *The Fred Hutchinson Cancer*

¹³⁹⁵ Dr. Marcos Eduardo Quijada Stanovich, *Patologias mamarias generadas por el uso sostenido y seleccion incorrecta del brassier en pacientes que acuden a la consulta de mastologia*, Ginecologia y Obstetricia, Medicina Familiar y Atencion Primaria, 2011

¹³⁹⁶ Yao XY., Ni SS. i in., *[A case-control study on risk factors of female breast cancer in Zhejiang province]*, Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban, 2012, ;41(5):512-8

¹³⁹⁷ Aljarrah A., Miller WR., *Trends in the distribution of breast cancer over time in the southeast of Scotland and review of the literature*, *Ecancermedalscience*, 2014, 8:427

Research Center w Seattle¹³⁹⁸. Analizując 1500 kobiet z rakiem piersi, naukowcy stwierdzili, że nie ma absolutnie żadnego związku między tą chorobą a noszeniem biustonosza, niezależnie od wieku kobiety, długości i pory dnia noszenia biustonosza, w jakim wieku zaczyna się używanie biustonosza, styl biustonosza, a nawet rozmiaru piersi (wielkości miseczki). Oświadczyli po prostu, że używanie biustonosza nie ma żadnego wpływu na zachorowalność na raka piersi i całkowicie zignorowali wszystkie, dotychczasowe doniesienia naukowe na ten temat, jakby nigdy nic się nie istniało. Badacze z Hutchinson wspomnieli wprawdzie o publikacji z Harvardu¹³⁹⁹, ale określili je jako „wadliwe”, nie podając dokładnego wyjaśnienia, dlaczego i jak doszli do takiego wniosku.

Odnaleziono jednak wady oraz odkryto konflikt interesów w badaniu Hutchinsona:

- badanie to dotyczyło jedynie kobiet w wieku 55 lat i starszych, z których wszystkie nosiły staniki
- nie było grupy kontrolnej kobiet, które nie nosiły biustonoszy, z którymi porównywane byłyby dane a bez właściwego porównania z grupą kontrolną prawie niemożliwe jest przyjęcie jakichkolwiek założeń dotyczących zebranych danych
- *National Cancer Institute* Freda Hutchinsona otrzymuje corocznie pieniądze ze zbiórki pieniędzy pod nazwą *Bra Dash* (biegu na 5 km), podczas którego kobiety noszą różowe biustonosze na zewnątrz swoich ubrań, aby zebrać pieniądze na badania (zakładanie staników było więc źródłem zbierania pieniędzy dla tej instytucji)

Jak na ironię, badania faktycznie potwierdziły wszystkie wcześniejsze doniesienia dotyczące połączeń biustonosz-rak, ponieważ każda kobieta z rakiem w grupie Hutchinson całe życie nosiła biustonosz. Pomimo tej próby podważenia dotychczasowych prac badawczych, praca Singera i wszystkie wcześniejsze badania są nadal potwierdzane.

Zaraz w kolejnym roku 2015, badanie przeprowadzone w stolicy Kenii, na uniwersytecie *Aga Khan University* i w *Kenyatta National Hospital* i opublikowane

¹³⁹⁸ Lu Chen. i in., *Bra wearing not associated with breast cancer risk: a population based case-control study*, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.*, 2014, 23(10): 2181–2185

¹³⁹⁹ Hsieh CC., Trichopoulos D., *Breast size, handedness and breast cancer risk*, *Eur J Cancer*, 1991, 27(2):131-5

w *African Journal of Cancer*¹⁴⁰⁰ wykazało ponownie związek między rakiem a intensywnością noszenia biustonosza. Zespół kierowany przez prof. Nicholasa Othieno-Abinyi przebadał 684 kobiety i stwierdził, że te, które noszą biustonosz cały czas, nawet w łóżku, są bardziej narażone na zachorowanie na raka piersi niż te, które tego nie robią. Zespół odkrył, że intensywność używania biustonosza, zajęcia, miejsce zamieszkania, dieta, czas stosowania hormonalnych środków antykoncepcyjnych oraz wywiad rodzinny w kierunku raka piersi silnie wiązały się z występowalnością raka piersi.

W tym samym roku (2015) powstał dodatkowo systematyczny przegląd dotychczasowych prac i metaanaliza zatytułowana *Noszenie biustonosza i ryzyko raka piersi*¹⁴⁰¹. Jej autorzy postawili sobie za zadanie ocenę istniejących dowodów na związek między noszeniem biustonoszy a ryzykiem zachorowania na raka piersi. Do przeglądu włączono dwanaście badań kliniczno-kontrolnych a ich metaanaliza wykazała, że zakładanie biustonosza na noc jest związane z dwukrotnym wzrostem ryzyka pojawienia się nowotworu piersi.

W maju 2016 roku czasopismo *Advances in Oncology Research and Treatments* opublikowało brazylijskie badanie zatytułowane *Noszenie ciasnego stanika przez wiele godzin dziennie wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zachorowania na raka piersi*¹⁴⁰². Badanie to po raz kolejny wykazało istnienie związku pomiędzy wielogodzinnym noszeniem ciasnego stanika i ryzykiem zachorowalności na raka piersi u kobiet zarówno przed jak i po menopauzie. Zaobserwowano w nim, że częstość występowania raka była niemal 3 razy większa u pacjentek, które nosiły biustonosz przez ponad 16 godzin dziennie w porównaniu do tych, które nosiły stanik przez mniej niż 8 godzin dziennie.

Badanie to było pierwszym, które wykazało istnienie związku między używaniem ciasnego stanika oraz noszeniem go przez zwiększoną liczbę godzin i ryzykiem raka piersi u kobiet przed i po menopauzie. Poprzednie badania analizowały jedynie liczbę godzin noszenia stanika lub sprawdzały rozmiar miseczki biustonosza bez

¹⁴⁰⁰ A. Othieno-Abinya i in., *Comparative study of breast cancer risk factors at Kenyatta National Hospital and the Nairobi Hospital*, *African Journal of Cancer*, 2015, 7:41-46

¹⁴⁰¹ Winnie KW So, Dorothy NS Chan i in., *Brassiere wearing and breast cancer risk: A systematic review and meta-analysis*, *World Journal of Meta-Analysis*, 2015; 3(4): 193-205

¹⁴⁰² Salete Da Silva Rio. i in., *Wearing a Tight Bra for Many Hours a Day is Associated with Increased Risk of Breast Cancer*, *Advances in Oncology Research and Treatments*, 2016, 1: 105

bezpośredniego mierzenia jego dopasowania^{1403,1404}. Autorzy tego badania uważają, że jedna z tych zmiennych zależy od drugiej. Ponadto noszenie biustonosza przez długi czas było istotnym czynnikiem ryzyka, co jest zgodne z poprzednim badaniem, które wykazało, że kobiety przed menopauzą, które nie nosiły biustonosza, miały połowę ryzyka rozwoju choroby w porównaniu z tymi, którzy ją nosili¹⁴⁰⁵.

Zaobserwowano również, że kobiety z rakiem piersi miały szczególny zwyczaj częstego noszenia stanika do spania (~40%), w przeciwieństwie do osób bez tej choroby (~7%), co wcześniej zaobserwował już Yao¹⁴⁰⁶. Stwierdzono również, że otyłe pacjentki z nowotworem częściej zakładają biustonosz do spania (32%), niż zdrowe, otyłe pacjentki (~10%). Jedną z możliwych interpretacji tego związku jest to, że zwężenie spowodowane przez ciasny stanik przez długi czas przyczynia się do rozwoju choroby, a nie sama otyłość¹⁴⁰⁷.

W tle przedstawionych dowodów warto profilaktycznie zastosować się do poniższych wskazówek:

- skrócić czas noszenia biustonosza o kilka godzin na dobę
- nigdy nie zakładać biustonosza do spania
- w przypadku małych piersi, warto rozważyć noszenie kamizelek lub bluz z wbudowanym podparciem klatki piersiowej, zamiast zakładania tradycyjnego biustonosza
- jeśli stanik zostawia ślady na ciele, należy dokonać jego regulacji, ponieważ oznacza to, że jest zbyt ciasny
- kupować biustonosze bez fiszbin i/lub usuwać je w już posiadanych

II.11. Mammografia

Rocznie na raka piersi umiera około 6 tysięcy Polek i jest to nadal jeden z najczęstszych nowotworów złośliwych u kobiet. Chociaż wskaźniki przeżywalności raka piersi wzrosły w ostatnich dziesięcioleciach, opcje badań przesiewowych pozostają bardzo

¹⁴⁰³ Lu Chen i in., *Bra wearing not associated with breast cancer risk: a population based case-control study*, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.*, 2014, 23(10): 2181–2185

¹⁴⁰⁴ Hsieh CC, Trichopoulos D., *Breast size, handedness and breast cancer risk*, *Eur J Cancer*, 1991, 27(2):131-5

¹⁴⁰⁵ Hsieh CC, Trichopoulos D., *Breast size, handedness and breast cancer risk*, *Eur J Cancer*, 1991, 27(2):131-5

¹⁴⁰⁶ Yao XY, Ni SS i in., *[A case-control study on risk factors of female breast cancer in Zhejiang province]*, *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*, 2012, ;41(5):512-8

¹⁴⁰⁷ Xia X., Chen W. i in., *Body mass index and risk of breast cancer: a nonlinear dose-response meta-analysis of prospective studies*, *Sci Rep*, 2014, 4:7480

kontrowersyjną kwestią. Badania kliniczne dotyczące technologii przesiewowych w kierunku raka piersi, w tym mammografii, wykazały ogólnie sprzeczne wyniki. Obecnie nie wszyscy eksperci są zgodni co do tego, które procedury badań przesiewowych należy zalecić społeczeństwu, zwłaszcza młodszym kobietom, które nie ukończyły 50 lat.

W marcu 2019 roku, po raz pierwszy od ponad 20 lat, amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA) zaproponowała zmiany w kluczowych przepisach dotyczących jakości i bezpieczeństwa usług mammograficznych¹⁴⁰⁸. FDA przyznała, że choć mammografia jest być może najlepszym testem przesiewowym w profilaktyce raka piersi, nie znajduje ona wszystkich nowotworów piersi - zwłaszcza u pacjentek z dużą gęstością tkanki piersiowej, których liczbę szacuje się na ponad połowę wszystkich kobiet w wieku powyżej 40 lat.

Mammografię wykonuje się dziś z dwóch powodów:

- pomaga wykryć raka piersi
- pomaga potwierdzić diagnozę, jeśli inne badanie przesiewowe wykazało obecność komórek nowotworowych

Mammografy mogą owszem pomagać w wykrywaniu raka piersi w niektórych przypadkach, ale nie zapobiegają nowotworom ani ich nie leczą (w rzeczywistości może być odwrotnie^{1409,1410}) a np. angielskie statystyki śmiertelności nie wykazują nawet wpływu mammograficznych badań przesiewowych na umieralność na raka piersi¹⁴¹¹.

Obecnie dostępnych jest wiele różnych opinii na temat częstotliwości przeprowadzania badań przesiewowych, począwszy od wieku i potencjalnych zagrożeń wynikających z różnych opcji badań przesiewowych^{1412,1413}.

Amerykańska Grupa Zadaniowa ds. Usług Profilaktycznych (USPSTF) opublikowała w 2009 r. poprawione zalecenie, w którym zasugerowała, że kobiety w wieku 40 lat nie muszą koniecznie poddawać się corocznym mammografiom i powinny staranniej rozważyć ryzyko jakie one z sobą niosą, biorąc pod uwagę swoją sytuację osobistą.

¹⁴⁰⁸ <https://aww.su/P5j8Z>

¹⁴⁰⁹ Raftery J. i in., *Possible net harms of breast cancer screening: updated modelling of Forrest report*, BMJ, 2011, 343:d7627

¹⁴¹⁰ Mandelblatt J.S. i in., *Effects of mammography screening under different screening schedules: model estimates of potential benefits and harms*, Ann Intern Med, 2009, 151(10): 738–747

¹⁴¹¹ Mukhtar TK. i in., *Breast cancer mortality trends in England and the assessment of the effectiveness of mammography screening: population-based study*, J R Soc Med., 2013, 106(6):234-42

¹⁴¹² Gelmon KA. i in., *The mammography screening debate: time to move on*, The Lancet, 2002, 359(9310):904-5

¹⁴¹³ de Koning HJ., *Assessment of nationwide cancer-screening programmes*, Lancet, 2000, 355(9198):80-1

Zalecenie to jest sprzeczne z zaleceniami *American Cancer Society* (ACS) i innych autorytatywnych grup, co powoduje, że kobiety nie mają pewności, co robić, aby chronić się przed rakiem. Do tego dochodzi fakt, że obecnie nie ma wiarygodnych dowodów z dużych randomizowanych badań wspierających badania przesiewowe mammografii^{1414,1415,1416,1417}. Amerykańskie Kolegium Lekarzy również wydało zalecenia podobne do USPSTF, a Narodowa Koalicja Raka Piersi rutynowo ostrzegała kobiety przed ograniczeniami i potencjalnymi szkodami jakie wywołuje mammografia.

Jedną z przyczyn kontrowersji dotyczących mammografii jest to, że wiele badań przeprowadzonych w celu ustalenia jej zalet i wad przeprowadzono kilkadziesiąt lat temu, kiedy jakość urządzeń do obrazowania była znacznie gorsza. Próby kliniczne w celu określenia, czy mammografy są korzystne i bezpieczne, zostały przeprowadzone po raz pierwszy w latach 70. i od tego czasu były krytykowane za wiele wad i ograniczeń. Od tego czasu inne badania wykazały, że mammografia wydaje się być mniej dokładna u kobiet poniżej 50 roku życia¹⁴¹⁸. Mammografy są najdokładniejsze u kobiet po menopauzie, które mają więcej tkanki tłuszczowej, ale mniej u kobiet młodszych. Badania wykazały, że korzyści z mammografii są w większości ograniczone do kobiet w wieku od 55 do 69 lat, ale *nie ma żadnych statystycznie istotnych korzyści poza tym przedziałem wiekowym*¹⁴¹⁹.

Lancet donosi, że mammografie są bardzo niedokładne u młodszych kobiet¹⁴²⁰. Badania pokazują, że spośród 5% przeprowadzonych mammografii, od 20-93% uważa się za fałszywie pozytywne. Niedokładne diagnozy są dokonywane z powodu niejasnych odczytów w wyniku wysokiej gęstości piersi.

W 2001 r. *Instytut Cochrane* przeprowadził analizę w celu zbadania wyników badań przesiewowych mammografii i wskazał, że ogólne badania przesiewowe mogą być w rzeczywistości szkodliwe, ponieważ często prowadzą do nadmiernej

¹⁴¹⁴ Bailar JC 3rd., *Mammography: a contrary view*, *Ann Intern Med.*, 1976, 84(1):77-84

¹⁴¹⁵ Olsen O. i in., *Cochrane review on screening for breast cancer with mammography*, *Lancet*, 2001, 358(9290):1340-2

¹⁴¹⁶ Gray C., *US resistance to Canadian mammogram study not only about data*, *CMAJ*, 1993, 148(4):622-623

¹⁴¹⁷ Mayor S., *Row over breast cancer screening shows that scientists bring "some subjectivity into their work"*, *British Medical Journal*, 2001, 323(7319):956

¹⁴¹⁸ Berrington de González A. i in., *Mammographic screening before age 50 years in the UK: comparison of the radiation risks with the mortality benefits*, *Br J Cancer*, 2005, 93(5):590-6

¹⁴¹⁹ Nyström L. i in., *Long-term effects of mammography screening: updated overview of the Swedish randomized trials*, *Lancet*, 2002, 359(9310):909-19

¹⁴²⁰ Ohuchi N. i in., *Sensitivity and specificity of mammography and adjunctive ultrasonography to screen for breast cancer in the Japan Strategic Anti-cancer Randomized Trial (J-START): a randomised controlled trial*, *Lancet*, 2016, 387(10016):341-348

diagnozy^{1421,1422,1423,1424} i niepotrzebnego leczenia. Odkryli również, że wiele grup orzecznich i stron internetowych na rzecz mammografii akceptowało sponsoring z przemysłu mammograficznego bez ograniczeń. Powoduje to, że niektóre organizacje promują korzyści z mammografii bez ujawniania zagrożeń i wad¹⁴²⁵.

Rak przewodowy *in situ* (DCIS) jest rodzajem komórek nowotworowych obecnych u 10% wszystkich kobiet i u 15–60% kobiet w wieku 40 lat. Sam DCIS nie zagraża życiu, ale jego istnienie może zwiększyć ryzyko rozwoju inwazyjnego raka piersi w późniejszym okresie (choć z badań wynika, że aż 80% wszystkich przypadków DCIS nigdy nie stanie się rakowate¹⁴²⁶). Stwarza to duży problem dla lekarzy, ponieważ jeśli mammografia wykryje komórki DCIS w kobiecej piersi, nie do końca wiadomo jak na ten fakt zareagować i w jaki sposób odpowiednio kontrolować ich stan. Jest duże niebezpieczeństwo podejmowania wielu inwazyjnych i niebezpiecznych kroków w ramach planu leczenia nieprawidłowości w komórkach DCIS, nawet zanim jeszcze będą miały szansę się rozwinąć. Często tuż po wykryciu DCIS zaleca się rozpoczęcie leczenia przez pacjenta chirurgią, promieniowaniem, terapią hormonalną lub chemioterapią w celu powstrzymania rozwoju raka.

Od czasu wprowadzenia badań mammograficznych po raz pierwszy w latach 70., wykrywanie DCIS drastycznie wzrosło¹⁴²⁷. *National Cancer Institute* (NCI) podał, że częstość występowania DCIS w 2004 r. wynosiła 32,5 na 100tys. kobiet. Jest to znacznie więcej niż 5,8, które oszacowano w 1975 r.¹⁴²⁸ Niektórzy spekulują, że promieniowanie i presja, jakiej poddawane są kobiece piersi podczas mammografii^{1429,1430}, są odpowiedzialne za wysoki procent wzrostu DCIS, ale nawet jeśli nie, to istnieje poważna obawa przed nadmiernym rozpoznawaniem DCIS i powodowaniem negatywnych skutków ubocznych.

¹⁴²¹ Zahl PH. i in., *Overdiagnosis of breast cancer after 14 years of mammography screening*, Tidsskr Nor Laegeforen, 2012, 132(4):414-7

¹⁴²² Jørgensen KJ. I in., *Breast Cancer Screening in Denmark: A Cohort Study of Tumor Size and Overdiagnosis*, Ann Intern Med, 2017, 166(5):313-323

¹⁴²³ Zackrisson S. i in., *Rate of over-diagnosis of breast cancer 15 years after end of Malmö mammographic screening trial: follow-up study*, BMJ, 2006, 332(7543):689-92

¹⁴²⁴ Bleyer A. i in., *Effect of three decades of screening mammography on breast-cancer incidence*, N Engl J Med, 2012, 367(21):1998-2005

¹⁴²⁵ Jørgensen KJ. i in., *Presentation on websites of possible benefits and harms from screening for breast cancer: cross sectional study*, BMJ, 2004, 328(7432):148

¹⁴²⁶ Baum M., *Epidemiology Versus Scare Mongering: The Case for the Humane Interpretation of Statistics and Breast Cancer*, Breast J, 2000, 6(5):331-334

¹⁴²⁷ Jensen RA. i in., *Ductal carcinoma in situ of the breast: impact of pathology on therapeutic decisions*, Am J Surg Pathol, 2003, 27(6):828-31

¹⁴²⁸ <https://aww.su/Mixfk>

¹⁴²⁹ Watmough DJ. i in., *X-ray mammography and breast compression*, Lancet, 1992, 340(8811):122

¹⁴³⁰ van Netten JP. i in., *Physical trauma and breast cancer*, Lancet, 1994, 343(8903):978-9

Prawie wszystkie metody badań przesiewowych w kierunku raka (z wyjątkiem tych funkcjonalnych, takich jak termografia) identyfikują wolno rosnące zmiany chorobowe, które mogłyby nigdy nie stać się zagrożeniem dla życia, gdyby zostały pozostawione same sobie. Intrygujące i ważne badanie opublikowane w listopadowym wydaniu *Archives of Internal Medicine* sugeruje, że niektóre nowotwory piersi rzeczywiście ulegną remisji bez żadnego leczenia¹⁴³¹. Naukowcy odkryli, że kobiety, które regularnie korzystały z mammografii, miały o 22% więcej przypadków raka piersi. Naukowcy doszli do wniosku, że kobiety, które nie miały regularnych badań przesiewowych w kierunku raka piersi, prawdopodobnie miały taką samą liczbę przypadków raka piersi, ale ich ciała w jakiś sposób naturalnie rozwiązały te nieprawidłowości bez interwencji. Inni lekarze nie związani z badaniem przeanalizowali dane i zgodzili się, że wniosek ten ma sens.

Kolejnym potencjalnym zagrożeniem jest to, że tkanka piersi kobiet poniżej 40 roku życia (kobiety przed menopauzą) jest bardzo wrażliwa na promieniowanie a promieniowanie niską dawką zwiększa ryzyko raka piersi u kobiet wysokiego ryzyka^{1432,1433}. Mammografy narażają pacjentki na nawet 1000 razy większe promieniowanie niż podczas prześwietlenia klatki piersiowej. Stwierdzono, że promieniowanie jonizujące mutuje komórki¹⁴³⁴, a ciśnienie mechaniczne może rozprzestrzeniać te, które są już złośliwe¹⁴³⁵ (podobnie jak biopsje¹⁴³⁶). Ryzyko raka piersi wzrasta o 1% na każdą dodatkową jednostkę promieniowania. Departament Epidemiologii i Radiologii w *University Medical Center* w Groningen w Holandii odkrył, że wśród wszystkich kobiet wysokiego ryzyka średnie zwiększone ryzyko raka piersi z powodu narażenia na niskie dawki promieniowania było 1,5 raza większe niż u kobiet wysokiego ryzyka, które nie były na nie narażone. Kobiety wysokiego ryzyka wystawiane na promieniowanie przed 20 rokiem życia (z pięcioma lub więcej ekspozycjami) były 2,5 razy bardziej narażone na raka piersi niż te, które

¹⁴³¹ Zahl PH. i in., *The natural history of invasive breast cancers detected by screening mammography*, Arch Intern Med, 2008, 168(21):2311-6

¹⁴³² Jansen-van der Weide MC. i in., *Exposure to low-dose radiation and the risk of breast cancer among women with a familial or genetic predisposition: a meta-analysis*, Eur Radiol, 2010, 20(11):2547-56

¹⁴³³ Ma H. i in., *Low-dose medical radiation exposure and breast cancer risk in women under age 50 years overall and by estrogen and progesterone receptor status: results from a case-control and a case-case comparison*, Breast Cancer Res Treat, 2008, 109(1):77-90

¹⁴³⁴ Hanigan MH., *Possible role of mammography in increased incidence of breast cancer not considered*, Arch Intern Med, 2009, 169(10):998-9

¹⁴³⁵ Glasziou PP. i in., *Mammographic screening trials for women aged under 50. A quality assessment and meta-analysis*, Med J Aust, 1995, 162(12):625-9

¹⁴³⁶ Shyamala K. i in., *Risk of tumor cell seeding through biopsy and aspiration cytology*, J Int Soc Prev Community Dent, 2014, 4(1):5-11

promieniowania uniknęły¹⁴³⁷. Badania opublikowane przez *Harvard Medical School* stwierdzają dodatkowo, że na 1 jednostkę pochłoniętego promieniowania, ryzyko choroby serca u kobiety wzrasta o 7,4%^{1438,1439}.

Dodatkowo poziom stresu i przekonania pacjenta o własnym zdrowiu mogą mieć istotny wpływ na fakt czy choroba rzeczywiście i w jakim stopniu się rozwinie. Badania kliniczne przeprowadzone w ciągu ostatnich 30 lat dostarczyły mocnych dowodów na powiązania między przewlekłym stresem, depresją i izolacją społeczną a progresją raka¹⁴⁴⁰. Przypuszcza się, że wysoki poziom nadmiernego stresu, który występuje, gdy pacjent jest przekonany o tym, że ma raka może spowodować, że narodzi się w nim brak nadziei i choroba samoistnie zacznie postępować. W żadnym wypadku nie należy lekceważyć dużych ilości lęku i stresu, ponieważ badania wykazały, że dla niektórych osób optymizm i pozytywne nastawienie mogą w rzeczywistości poprawić jego stan zdrowotny i znacząco podwyższyć szansę na odzyskanie zdrowia¹⁴⁴¹. Samo myślenie o raku piersi i skupianie myśli na strachu przed nim może być wystarczające, aby wywołać chorobę, dlatego fałszywie dodatni wynik mammografii może być zwyczajnie szkodliwy^{1442,1443}. W 2009 w badaniu opublikowanym w *Cochrane Database Systematic Review* autorzy napisali¹⁴⁴⁴: *Badania przesiewowe doprowadziły do 30-procentowej nadmiernej diagnozy i nadmiernego leczenia i bezwzględnego wzrostu ryzyka o 0,5%. Oznacza to, że na każde 2000 kobiet poddanych badaniom przesiewowym przez 10 lat, jedna będzie miała przedłużone życie, a 10 zdrowych kobiet, które nie zostałyby zdiagnozowane, gdyby nie były sprawdzane, będą poddawane terapii antynowotworowej zupełnie niepotrzebnie.*

Badania mammograficzne wywołują wiele niepotrzebnych procedur, niepokoju i kosztów^{1445,1446}. W dużym szwedzkim badaniu stwierdzono, że 726 kobiet, które

¹⁴³⁷ <https://aww.su/gPL7a>

¹⁴³⁸ Brenner DJ. i in., *Risk and risk reduction of major coronary events associated with contemporary breast radiotherapy*, *JAMA Intern Med*, 2014, 174(1):158-60

¹⁴³⁹ Darby S.C. i in., *Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer*, *N Engl J Med.*, 2013, 368(11):987-98

¹⁴⁴⁰ Moreno-Smith M. i in., *Impact of stress on cancer metastasis*, *Future Oncol*, 2010, 6(12):1863-81

¹⁴⁴¹ Chittaranjan A., *Prayer and healing: A medical and scientific perspective on randomized controlled trials*, *Indian J Psychiatry*, 2009, 51(4): 247-253

¹⁴⁴² Brodersen J. i in., *Long-term psychosocial consequences of false-positive screening mammography*, *Ann Fam Med.*, 2013, 11(2):106-15

¹⁴⁴³ Chen CC. i in., *Adverse life events and breast cancer: case-control study*, *BMJ*, 1995, 311(7019):1527-30

¹⁴⁴⁴ Gøtzsche PC. i in., *Screening for breast cancer with mammography*, *Cochrane Database Syst Rev*, 2009, (4):CD001877

¹⁴⁴⁵ Wright CJ. i in., *Screening mammography and public health policy: the need for perspective*, *Lancet*, 346(8966):29-32

przeszły mammografię, zostało skierowanych do leczenia onkologicznego ale mniej więcej 70% tych kobiet było w rzeczywistości wolnych od raka¹⁴⁴⁷. Odsetek wyników fałszywie dodatnich był szczególnie wysoki u kobiet poniżej 50 roku życia. Okazało się, że 86% kobiet poniżej 50 roku życia, które skierowano na dalsze leczenie, nie ma nowotworu.

Inne analizy przeprowadzone przez *Nordic Cochrane Centre* z udziałem 800tys. kobiet nie wykazały statystycznie istotnego zmniejszenia śmiertelności z powodu raka piersi w pierwszych dziewięciu latach programu badań przesiewowych mammografii¹⁴⁴⁸.

Inne badanie przeprowadzone przez członków Towarzystwa Radiologicznego w Ameryce Północnej wykazało, że kobieta, która ma coroczne mammografie między 40 a 49 rokiem życia, ma około 30% szans na wykonanie fałszywie dodatniego mammografu¹⁴⁴⁹. Badania pokazują również, że aż 62% kobiet nie chce nawet brać pod uwagę wyników fałszywie dodatnich przy podejmowaniu decyzji o wyborze badań przesiewowych.

W kanadyjskim opracowaniu obejmującym 13 lat z udziałem ponad 39tys. kobiet stwierdzono, że mammografia nie powoduje zmniejszenia bezwzględnego wskaźnika zaawansowanego raka piersi i nie zmniejszają śmiertelności tylko w porównaniu z badaniem fizycznym. Naukowcy doszli do wniosku, że kobiety w wieku 50–59 lat uważają opcję corocznego badania fizycznego oraz regularnej samokontroli za alternatywę dla corocznych mammografii¹⁴⁵⁰. Do podobnych wniosków doszli naukowcy we wrześniu 2010 r.¹⁴⁵¹ badając skuteczność mammografii. Według nich mammografie wydają się zmniejszać śmiertelność z powodu raka o zaledwie 0,4 zgonu na 1000 kobiet – jest to ilość tak mała, że równie dobrze może wynosić 0.

Alternatywą dla kontrowersyjnej mammografii może stać się termografia. Jest to nowa, nieinwazyjna technologia, która nie wykorzystuje promieniowania lub kompresji do wykrywania raka piersi¹⁴⁵² - mierzy ciepło podczerwone z ciała i interpretuje

¹⁴⁴⁶ Mitra I., *Breast screening: the case for physical examination without mammography*, *Lancet*, 1994, 343(8893):342-4

¹⁴⁴⁷ Lidbrink E. i in., *Neglected aspects of false positive findings of mammography in breast cancer screening: analysis of false positive cases from the Stockholm trial*, *BMJ*, 1996, 312(7026):273-6

¹⁴⁴⁸ Gøtzsche PC. i in., *Is screening for breast cancer with mammography justifiable?*, *Lancet*, 2000, 355(9198):129-34

¹⁴⁴⁹ <https://aww.su/GzLlp>

¹⁴⁵⁰ Miller AB. i in., *Canadian National Breast Screening Study-2: 13-year results of a randomized trial in women aged 50-59 years*, *J Natl Cancer Inst*, 2000, 92(18):1490-9

¹⁴⁵¹ Kalager M. i in., *Effect of screening mammography on breast-cancer mortality in Norway*, *N Engl J Med*, 2010, 363(13):1203-10

¹⁴⁵² Gautherie M. i in., *Breast thermography and cancer risk prediction*, *Cancer*, 1980, 45(1):51-6

informacje na obrazach, które mogą być śledzone w poszukiwaniu zmian (rak „rozgrzewa” skórę sąsiadującą z guzem, głównie z powodu zwiększonego przepływu krwi i metabolizmu¹⁴⁵³). Gęstość piersi również nie wpływa na jej wyniki, co oznacza, że jest dokładna także u młodszych kobiet. Jest bezbolesna, łatwa do przeprowadzenia, może być wykonywana u kobiet w ciąży, tańsza niż mammografia i może być równie skuteczna i dokładniejsza¹⁴⁵⁴.

Korzystając z termografii, lekarze mogą wykryć guzy nowotworowe we wczesnych stadiach, oferując pacjentom największą szansę na wyzdrowienie. Termografia może wykryć nowotwory nawet o 8-10 lat wcześniej niż mammografia. W jednym z badań termografem wykryto połowę wszystkich wczesnych nowotworów, podczas gdy z pomocą mammografii zidentyfikowano tylko 10%¹⁴⁵⁵.

Oczywiście profilaktyka i zapobieganie nadal pozostają kluczowe.

¹⁴⁵³ Lawson RN. I in., *Breast Cancer and Body Temperature*, Can Med Assoc J, 1963, 88(2):68-70

¹⁴⁵⁴ Arora N. i in., *Effectiveness of a noninvasive digital infrared thermal imaging system in the detection of breast cancer*, Am J Surg, 2008, 196(4):523-6

¹⁴⁵⁵ Thomassin L i in., *Detection of subclinical breast cancers by infrared thermography*, in *Recent Advances in Medical Thermology (Proceedings of the Third International Congress of Thermology)*, New York: Plenum Press, 1984, 575-9

ROZDZIAŁ III. METODOLOGIA

III.1. Cel pracy

Celem pracy jest analiza i prezentacja dowodów naukowych powiązanych z czynnikami, mającymi wpływ na zapobieganie nowotworom piersi, zarówno tymi popularnymi - opisywanymi w każdej ulotce, którą można znaleźć w większości przychodni czy omawianymi w massmediach - jak i tymi mniej znanymi, które z jakichś przyczyny nie miały szansy stać się jak dotąd uznanymi *celebrytami*. Do tego celu wykorzystano głównie internetową bazę danych PubMed, zapewniającą bezpłatny dostęp do prac badawczych z zakresu nauk przyrodniczych i biomedycznych, w dziedzinach takich jak: medycyna, farmacja, pielęgniarstwo, stomatologia, weterynaria, systemy opieki zdrowotnej i nauki przedkliniczne, uważaną za najważniejsze narzędzie medycznej informacji naukowej, w której każdy dobry lekarz powinien być świetnie zorientowany.

Wszystkie tematy poruszone w niniejszej pracy zawierają odnośniki do tychże zasobów oficjalnej literatury medycznej aby mogły one towarzyszyć w podróży poznawczej potencjalnego czytelnika. Każda informacja w pracy została rygorystycznie sprawdzona i udokumentowana. Wszystko po to, aby w pełni ujawnić wszelkie, aktualne wiadomości na temat możliwości obniżania ryzyka zachorowania na raka piersi, w celu pomocy kobietom w podejmowania przez nie świadomych wyborów dotyczących procedur profilaktycznych i zachęceniu ich do rozważenia wszystkich możliwych opcji. Śledzenie aktualnych badań - szczególnie w przypadku bezpośredniego zetknięcia się z nowotworem - może nie tylko dostarczyć przydatnych danych, ale także pomóc nabrać zaufania do własnych przekonań czy potencjalnych decyzji. Można się samemu tego łatwo nauczyć i z pewnością warto, ponieważ luki w znajomości podejmowanego tematu są największą przeszkodą w dokonywaniu świadomych wyborów. Tylko odkrywając mniej znane statystyki, pacjentki mogą z rozmysłem zdecydować, które metody prewencji, diagnozowania czy leczenia są dla nich najlepsze.

* * *

Medycyna konwencjonalna odnosi pewne sukcesy statystyczne w przypadku niektórych nowotworów, takich jak rak jądra czy nowotwory krwi. Niestety, kiedy mowa o raku piersi główny nurt medyczny ma słabe osiągnięcia, a samej profilaktyce już nawet nie poświęca się szczególnej uwagi. Nie oferuje się też alternatywnych

sposobów podejścia do całego procesu diagnozowania i leczenia raka piersi, dlatego kobiety zainteresowane tematem - na ogół już świadome zalet i wad standardowego leczenia - powinny zacząć zadawać pytania, konsultując zdobyte wcześniej informacje ze swoim lekarzem. Często pacjenci nie mówią swoim terapeutom o ewentualnych wątpliwościach i nie dzielą się z nim dodatkowo zdobytą wiedzą ze strachu przed odebraniem takiego postępowania, jako kwestionowanie ich kompetencji, ale kiedy stawką jest życie i jego jakość, osobiście przyglądając się faktom (które bronią się przecież same), można stać się autorytetem dla siebie samego i przestać odczuwać wspomniany lęk.

Większość lekarzy jest zbyt zajęta leczeniem pacjentów aby znaleźć czas na śledzenie i ocenę najnowszej literatury. Chirurg piersi może przyjmować 30 pacjentek dziennie, a to jest 60 piersi do zbadania, notatek do odnotowania i sporo personelu do nadzorowania. Potem są konferencje, praca w szpitalu, rozmowy telefoniczne i życie prywatne poza gabinetem. Ponadto, jeśli lekarz posiadałby wiedzę o najnowszych *odkryciach* w swojej specjalności, być może musiałaby zmienić sposób, w jaki zwykł praktykować, a przeciętny lekarz chce jednak dopasować się do standardów praktykowanych przez swoich kolegów, a nie wyróżniać się w dążeniu do innowacji. Wyróżnianie się oznacza kłopoty. Zasadniczo lekarze boją się, że pacjent może umrzeć pod ich opieką, kiedy nie zastosują się do oficjalnych procedur. Boją się zarzutów o odstępnie od standardu opieki medycznej, ponieważ dopóki procedury zostają zachowane a przypadek okaże się mimo wszystko śmiertelny, są całkowicie bezpieczni. Jednocześnie rzeczywiste badania są dostępne *on-line* dopiero od piętnastu lat. Więc kiedy niektórzy lekarze rozpoczęli studia, takiego dostępu do najnowszej wiedzy jeszcze nie było a i pacjenci nie byli w stanie dowiedzieć i nauczyć się tego, co teraz. Sposobem na odróżnienie dobrego lekarza od funkcjonariusza medycznego jest ocena, w jaki sposób traktuje informacje, które pacjent przynosi mu do konsultacji. W prawdziwym świecie tylko pacjent ma prawdziwą motywację do czytania i zadawania pytań, ponieważ od tego zależy jego życie.

Najsilniejszy doping pojawia się najczęściej jednak dopiero wtedy, kiedy już została postawiona nieprzyjemna diagnoza. Do czasu, dopóki kobiety nie zetkną się namacalnie z chorobą, mają niepokojącą tendencję do bagatelizowania tematu w myśl przekonania, że ich to *na pewno nie spotka*, więc sprawa ich nie dotyczy. Pomimo ogólnie znanego faktu, że nowotwory piersi są ówczynie najczęściej występującym

nowotworem złośliwym u kobiet zarówno w Polsce¹⁴⁵⁶, jak i na świecie¹⁴⁵⁷ (szczególnie w krajach wysoko rozwiniętych) i wciąż obserwuje się na nie stały przyrost zachorowań, poziom wiedzy na temat samej choroby jak i możliwościom jej zapobiegania nadal pozostawia wiele do życzenia a przecież znajomość czynników ryzyka potrafi ustrzec przed nowotworem.

W jednym z polskich badań z 2016 roku ponad połowa respondentek w wieku okołomenopauzalnym wykazywała średni poziom ogólnej wiedzy na ten temat, podczas gdy poziom wysoki zaobserwowano tylko u 40% badanych¹⁴⁵⁸. W innym - ¾ polskich kobiet przyznało, że nie ma wystarczających informacji na temat profilaktyki nowotworu piersi, a dotyczyło to szczególnie kobiet młodych, poniżej 20 roku życia, podczas gdy respondentki w wieku powyżej 50 lat rzadziej o tym wspominały¹⁴⁵⁹. Naukowcy na całym świecie uzyskali równie niskie i niepokojące wyniki. Badania w Malezji wykazały, że 71% kobiet ma niewielką wiedzę na temat czynników ryzyka raka piersi¹⁴⁶⁰, a podobne obserwacje poczyniono wśród kobiet w Indiach¹⁴⁶¹, Europie Zachodniej¹⁴⁶², USA¹⁴⁶³ oraz wśród Indian amerykańskich¹⁴⁶⁴ i Afroamerykanek¹⁴⁶⁵. Tylko 38% kobiet we wczesnym stadium choroby nowotworowej miało średni poziom wiedzy¹⁴⁶⁶. Co ciekawe, odpowiednią wiedzę na temat raka piersi wykazało tylko niecałe 60% pielęgniarek w badaniu Lemlem'a¹⁴⁶⁷ oraz 25,1% w badaniu Azubuike'a i Okwuokei'a¹⁴⁶⁸. Badania własne autorów wykazały, że kobiety z wykształceniem

¹⁴⁵⁶ <https://aww.su/BH8Ut>

¹⁴⁵⁷ Kielbratowska B., Warjas D., Preis K., Pankrac Z., *Zagrożenia nowotworem gruczołu piersiowego. Pielęgniarstwo a edukacja zdrowotna*, Wydawnictwo Uniwersytetu Rzeszowskiego, Rzeszów, 2010, str. 54-63

¹⁴⁵⁸ Bogusz R., *Level and conditioning of knowledge about breast cancer displayed by women in perimenopausal age*, *Ann Agric Environ Med*, 2016, 23(2):324-8

¹⁴⁵⁹ Paździor A. i in., *Women's knowledge about breast cancer prevention*, *Now Lek*, 2011, 80: 419-422

¹⁴⁶⁰ Subramanian P. i in., *Breast Cancer Knowledge and Screening Behaviour among Women with a Positive Family History: A Cross Sectional Study*, *Asian Pac J Cancer Prev*, 2013, 14 (11): 6783-6790

¹⁴⁶¹ Sharma R. i in., *Cancer related knowledge and behavior among women across various socioeconomic strata: A study from Delhi, India*, *South Asian J Cancer*, 2013, 2(2): 66-9

¹⁴⁶² McMennamin M. i in., *A survey of breast cancer awareness and knowledge in a western population: lot of light but little illumination*, *Eur J Cancer*, 2005, 41: 393-7

¹⁴⁶³ Consedine NS. i in., *Obesity and awareness of obesity as risk factors for breast cancer in six ethnic groups*, *Obs Res*, 2004, 12: 1680-9

¹⁴⁶⁴ Sadler GR. i in., *Asian India women: Knowledge, attitudes and behaviors toward breast cancer early detection*, *Pub Health Nursing*, 2001, 18: 357-63

¹⁴⁶⁵ Claire EL. i in., *A systematic review of barriers to early presentation and diagnosis with breast cancer among black women*, *BMJ Open*, 2014, 4(2): e004076

¹⁴⁶⁶ El-Shinawi M. i in., *Assessing the level of breast cancer awareness among recently diagnosed patients in Ain Shams*, *Breast*, 2013, 22(6): 1210-4

¹⁴⁶⁷ Lemlem SB. i in., *Assessment of Knowledge of Breast Cancer and Screening Methods among Nurses in University Hospitals in Addis Ababa*, Ethiopia, 2011, ISRN Oncol, 2013, 470981

¹⁴⁶⁸ Azubuike SO, Okwuokei SO., *Knowledge, Attitude and Practices of Women Towards Breast Cancer in Benin City*, Nigeria *Ann Med Health Sci Res*, 2013, 3(2): 155-160

akademickim i mieszkające na obszarach wiejskich mają wyższy poziom ogólnej wiedzy na temat raka piersi. Nie zaobserwowano związku między poziomem wiedzy a wiekiem, sytuacją finansową lub stanem zdrowia. Liczne badania wskazują też na wpływ edukacji¹⁴⁶⁹. Oprócz edukacji, innymi istotnymi czynnikami, które zwiększają wiedzę na temat raka piersi, są: wiek, stan cywilny, poziom dochodu, rodzaj ubezpieczenia i posiadanie członka rodziny cierpiącego na chorobę nowotworową¹⁴⁷⁰. Związków tych nie zaobserwowano wśród ludności polskiej¹⁴⁷¹.

Respondentki najczęściej wskazywały na predyspozycje rodzinne, stosowanie antykoncepcji hormonalnej, wiek i płeć. Mniej kobiet wiedziało o takich czynnikach ryzyka, jak otyłość, późna menopauza czy późna pierwsza ciąża. O predyspozycjach genetycznych wspomina 74,8% badanych, o wieku - 58,8% i terapii hormonalnej - 35,9%. Jednak około połowa kobiet nie wie, że późna menopauza i bezdzietność są bardziej niebezpiecznymi czynnikami niż terapia hormonalna¹⁴⁷². Ponadto niewiele kobiet identyfikuje otyłość jako czynnik ryzyka raka piersi¹⁴⁷³.

Polki najczęściej wymieniają: geny (62,8%), palenie (29,7%), niezdrową dietę (22,3%), leki hormonalne (17,3%), zanieczyszczenie środowiska i stres (po 13,2%), a także picie alkoholu (23,1%). W badaniach Wołoskiego i Wróblewskiej 41% respondentek wskazuje na dziedziczność, a tylko 3% na wiek i jedynie 1% na nadmierne spożycie tłuszczu zwierzęcego i alkoholu. Tylko ponad połowa populacji prawidłowo identyfikuje wszystkie wyżej wymienione czynniki jako zwiększające ryzyko raka piersi¹⁴⁷⁴. W badaniu Najdahor czynniki genetyczne wymienia - 78%, wiek - 52%, antykoncepcję - 27%, otyłość i bezdzietność - 21%¹⁴⁷⁵. W kolejnym, znajomość

¹⁴⁶⁹ Gosein MA. i in., *Breast Cancer and Mammography: Knowledge, Attitudes, Practices and Patient Satisfaction Post-mammography at the San Fernando General Hospital, Trinidad*, J Health Care Poor Underserved, 2014, 25(1): 142–60

¹⁴⁷⁰ Lemasters T. i in., *“Don’t Know” and Accuracy of Breast Cancer Risk Perceptions Among Appalachian Women Attending a Mobile Mammography Program: Implications for Educational Interventions and Patient Empowerment*, J Cancer Educ, 2014, 29(4):669-79

¹⁴⁷¹ Karczmarek-Borowska B. i in., *Knowledge of breast cancer among women living in rural areas*, Przegląd Medyczny Uniwersytetu Rzeszowskiego i Narodowego Instytutu Leków w Warszawie, Rzeszów, 2013, 3: 298–310

¹⁴⁷² Subramanian P. i in., *Breast Cancer Knowledge and Screening Behaviour among Women with a Positive Family History: A Cross Sectional Study*, Asian Pac J Cancer Prev, 2013, 14 (11): 6783–6790

¹⁴⁷³ Gosein MA. i in., *Breast Cancer and Mammography: Knowledge, Attitudes, Practices and Patient Satisfaction Post-mammography at the San Fernando General Hospital, Trinidad*. J Health Care Poor Underserved, 2014, 25(1): 142–60

¹⁴⁷⁴ Wołowski T. i in., *Assessment of knowledge of Gdansk students on the prevention of breast cancer*, Probl Hig Epidemiol, 2012, 93(2): 347–349

¹⁴⁷⁵ Najdyhor E. i in., *Wiedza kobiet i mężczyzn na temat profilaktyki raka piersi*, Ginekol Pol, 2013, 84: 116–125

faktorów rozkłada się następująco: palenie (31%), wiek (18%), antykoncepcja hormonalna (17%), promieniowanie jonizujące (15%) i nadmierna masa ciała (2%)¹⁴⁷⁶.

W relacji zachowań związanych ze zdrowiem taka mała wiedza na temat czynników ryzyka i postrzegania indywidualnego ryzyka może zarówno ograniczać wrażliwość na objawy raka piersi jak i prowadzić do mniej regularnych badań¹⁴⁷⁷. W prawdzie w kwestii diagnostyki prewencyjnej kobiety wymieniają: mammografię (92%), regularną samokontrolę piersi (81%), ultrasonografię (73%) i badanie piersi w gabinecie lekarskim (61%) ale najnowsze badania pokazują, że wiele kobiet jednak nie zdaje sobie sprawy z metod zapobiegania i wczesnego diagnozowania raka piersi^{1478,1479}.

Jak więc w obliczu tych faktów, wymagać od kobiet szczegółowej wiedzy na temat konieczności uzupełniania niedoborów jodu, znaczenia witaminy D czy potrzeby przyjrzenia się jakości własnego biustonosza, skoro o tym nawet nie wspominają tradycyjne broszury informacyjne? Jednocześnie w świetle nasilonej promocji badań mammograficznych, czyż nie wydaje się być retorycznym pytanie o świadomość jej potencjalnej szkodliwości?

III.2. Materiały i metody zdobywania informacji oraz weryfikacja ich wiarygodności

Głównym źródłem informacji zawartych w niniejszym opracowaniu jest szeroko rozumiany Internet. W sieci można dziś w bardzo krótkim czasie wyszukać już właściwie wszystko. Trudno nie wykorzystać tego tak łatwego w użyciu, ogólnie dostępnego i taniego narzędzia, skoro można je mieć o dowolnej porze tuż na wyciągnięcie ręki. Przy mnogości atutów jakimi charakteryzuje się ta technologia, nie można zapomnieć o jej podstawowej wadzie. Dzięki tak szerokiej dostępności i łatwości w jej wykorzystywaniu przez niezliczone ilości osób, chcąc poszerzać za jego pomocą swoją wiedzę w dowolnej dziedzinie, należy bezwzględnie wziąć pod uwagę, że wyszukiwane w tym celu treści mogą potencjalnie nie być najwyższej jakości, mogą nie być obiektywne, mogą wprowadzać w błąd czy nawet celowo mijać się z prawdą -

¹⁴⁷⁶ Cichońska M. i in., *Women's knowledge concerning breast tumour and cervical carcinoma prevention*, Acta Scientifica Academiae Ostroviensis, 2012, 1: 5–25

¹⁴⁷⁷ Pięta B. i in., *Life style and risk of development of breast and ovarian cancer*, Ann Agric Environ Med, 2012, 19(3): 379–384

¹⁴⁷⁸ Hasanthika M. I in., *Awareness of breast cancer among adolescent girls in Colombo, Sri Lanka: a school based study*, BMC Public Health, 2013, 13:1209

¹⁴⁷⁹ El-Shinawi M. i in., *Assessing the level of breast cancer awareness among recently diagnosed patients in Ain Shams*, Breast, 2013, 22(6): 1210–4

dlatego absolutnie konieczna jest ich stała i drobiazgowa weryfikacja, szczególnie jeśli wkracza się na tak delikatne tereny, jakimi są tematy związane z ludzkim zdrowiem. Bez podjęcia tej czynności ryzyko zdobycia i powielenia fałszywych treści jest niebezpiecznie wysokie. Filarem źródłowym niniejszej pracy stał się wspomniany już PubMed, który ze względu na charakter swoich publikacji oraz grupę docelową, dla której został dedykowany posiada wysoki poziom wiarygodności, weryfikowanej na kilku poziomach, ale wykorzystano tu również opracowania i artykuły nie będące częścią wspomnianej bazy danych, dlatego szczególna ostrożność w ich przekazywaniu okazała się absolutnie niezbędna.

Ocena jakości, dokładności i wiarygodności wszystkich treści została oparta o 4 podstawowe kryteria:

- autorstwo – identyfikacja autorów wybranej treści jest pierwszym, niezwykle ważnym krokiem w procesie weryfikacji; należało ustalić czy mają oni referencje związane z omawianym tematem i co czyni ich kompetentnymi do dostarczania wybranych informacji; na tym etapie istotne były również powiązania autorów oraz ich intencje, które swoiście wyznaczają rodzaj misji: informacyjnej lub komercyjnej; za stronę godną zaufania uznać można było taką, która pozwalała na kontakt (dane kontaktowe z adresem e-mail, lokalizacją geograficzną i numerem telefonu) z jej autorami w razie konieczności zadania dodatkowych pytań, podzielenia się opiniami lub wskazania ewentualnych rozbieżności
- finansowanie – ustalenie skąd pochodzi finansowanie strony internetowej, z której wywodzą się wybrane informacje, czy jest ona finansowana przez organizację rządową, fundację zdrowotną, grupę pracowników służby zdrowia czy firmę prywatną; sponsoring określa bowiem obiektywność i neutralność wyświetlanych treści a uprzedzenia i pieniądze idą w parze (uprzedzenia mogą być również niekomercyjne, dlatego autorzy prac naukowych powinni nie tylko zgłaszać powiązania finansowe, ale także wszelkie rzeczywiste lub domniemane konflikty interesów); w dzisiejszych czasach większość witryn wyświetla niektóre reklamy w celu finansowania operacji internetowych, zatem nie ma większego znaczenia, czy reklamy pojawiają się w ogóle, ale w jaki sposób są prezentowane; zaufana strona wyraźnie oddziela reklamy od tekstu naukowego i właściwie je oznacza; kiedy reklamy były osadzone w treści i zawierały link do

zamówienia materiałów promocyjnych lub produktów należało zachować szczególną ostrożność

- jakość treści – ważne było uzyskanie informacji o pochodzeniu wybranej treści, jej źródłach i odniesieniach, które powinny być bezwzględnie cytowane i dostępne, gdyby zaszła potrzeba ich głębszej analizy; odnośniki do oryginalnych artykułów lub ich streszczeń podnoszą wiarygodność strony, ponieważ pozwalają na błyskawiczną weryfikację znalezionych informacji; ważną kwestią do oceny był również sposób, w jaki treść strony jest wybierana do publikacji, przetwarzana i sprawdzana czy redagowana (np. przez ekspertów); ostatnią rzeczą z punktu widzenia oceny jakości treści było ustalenie częstotliwość aktualizacji zawartości; strona internetowa powinna być regularnie sprawdzana i aktualizowana a ostatnia data aktualizacji powinna być wyraźnie wyświetlona (o słabej konserwacji strony mogą świadczyć np. nieaktywne linki)
- prywatność - w erze ochrony prywatności zachowano ostrożne podejście do stron, które żądały danych osobowych w celu sprawdzenia zawartości, wymagały rejestracji lub członkostwa i nie wyjaśniały sposobów wykorzystania informacji użytkownika posiadając własną politykę prywatności

Na każdym etapie wyszukiwania informacji korzystano z umiejętności krytycznej oceny oraz analizowano każdą ze stron internetowych pod kątem 4 omówionych powyżej kryteriów, aby uniknąć skupiania się na materiałach, które mogły być przestarzałe lub wątpliwej jakości.

* * *

W rzeczywistości dzięki pojawieniu się Internetu ilość wiadomości związanych ze zdrowiem odnotowała bardzo gwałtowny przyrost. W przeszłości informacje te były ograniczone do uznania opinii lekarza prowadzącego. Dzisiaj już zarówno lekarze jak i pacjenci mają dostęp do większej ilości danych niż kiedykolwiek. Ten zmieniający się trend stał się jednak mieczem obosiecznym. Bardziej zaangażowany i poinformowany pacjent jest bez wątpienia pozytywną zmianą, ale źródła informacji w Internecie są jak już wspomniano zróżnicowane i w dużej mierze nieuregulowane, czego rezultatem jest czasem niespójność i niska jakości wieści docierających do surfującego w sieci pacjenta.

Przykładowo do treści online związane z medycyną komplementarną i alternatywną (CAM) należy podchodzić z większą ostrożnością. Jedno z badań wykazało, że 25% stron CAM przedstawiało informacje, które mogłyby wyrządzić fizyczne szkody, gdyby proponowane tam działania zostały przez czytelnika podjęte, a większość witryn CAM pomijała istotne ostrzeżenia, takie jak interakcje leków, przeciwwskazania i działania niepożądane. Jakość witryn CAM nie poprawiła się nawet wtedy, gdy spełniała trzy lub cztery standardy JAMA¹⁴⁸⁰ dotyczące jakości informacji¹⁴⁸¹. W jednym z badań dotyczących treści na temat raka piersi, na stronach internetowych zawierające treści CAM istniało 15 razy większe prawdopodobieństwo, że zawierają niedokładną zawartość w porównaniu z witrynami bez treści typu CAM¹⁴⁸².

Dzisiaj pacjenci nie tylko badają zdrowie online, 60% osób uważa, że to, co czytają, jest rzeczowe, a przynajmniej tak dobre, jak informacje, które otrzymuje od lekarza. W rzeczywistości istnieją dowody na to, że tylko 6% uważa, że informacjom na temat zdrowia, które zbierają w Internecie, brakuje rzetelności^{1483,1484}. Badania pokazują, że dokładność treści medycznych w sieci różni się znacznie w zależności od witryny. Na przykład wśród kobiet poszukujących informacji w Internecie o potencjalnych czynnikach teratogennych, 40% znalazło nieprawidłowe informacje, z których część była potencjalnie szkodliwa¹⁴⁸⁵.

Oprócz wymienionych powyżej kryteriów jakim należy poddać wstępną ocenę internetowej treści istnieją dodatkowe, sformalizowane narzędzia do tego typu działań:

- Discern (<http://www.discern.org.uk/>) - krótki kwestionariusz, zapewniający użytkownikom prawidłowy i niezawodny sposób oceny jakości informacji o możliwościach leczenia, w związku z interesującym ich problemem zdrowotnym¹⁴⁸⁶

¹⁴⁸⁰ patrz poniżej

¹⁴⁸¹ Walji M. i in., *Efficacy of quality criteria to identify potentially harmful information: a cross-sectional survey of complementary and alternative medicine web sites*, J Med Internet Res, 2004, 6(2):e21

¹⁴⁸² Bernstam EV. i in., *Commonly cited website quality criteria are not effective at identifying inaccurate online information about breast cancer*, Cancer, 2008, 112(6):1206-13

¹⁴⁸³ Neelapala P. i in., *Do gynaecology outpatients use the Internet to seek health information? A questionnaire survey*, J Eval Clin Pract, 2008, 14(2):300-304

¹⁴⁸⁴ Diaz JA. i in., *Patients' use of the Internet for medical information*, J Gen Intern Med, 2001, 17(3):180-185

¹⁴⁸⁵ Bernstam EV. i in., *Commonly cited website quality criteria are not effective at identifying inaccurate online information about breast cancer*, Cancer, 2008, 112(6):1206-1213

¹⁴⁸⁶ Charnock D. i in., *Discern: an instrument for judging the quality of written consumer health information on treatment choices*, J Epidemiol Community Health, 1999, 53(2):105-111

- HON (Health on the Net Foundation, <http://www.hon.ch/>) - niezależny, siedmioosobowy panel z Genewy, który ocenia dokładność medycznych stron internetowych w oparciu o określone zasady przewodnie; można uzyskać do niego dostęp na stronie witryny internetowej spełniającej odpowiednie kryteria, otrzymuje ona pieczęć zatwierdzającą (niestety nie wszystkie witryny opatrzone pieczęcią są zgodne z HON, a witryny, które nie noszą pieczęci, mogą być jednak kompletne i dokładne¹⁴⁸⁷)
- JAMA - standardy, do których powinni się stosować dostawcy informacji medycznych w Internecie, składają się z czterech elementów: rodowód (autorzy i ich powiązania oraz odpowiednie dane uwierzytelniające), atrybucja (jasne odniesienia i źródła dla wszystkich treści), odtajnienie (własność, sponsoring, reklama, gwarancja emisji, komercyjne źródła finansowania lub źródła wsparcia oraz wszelkie potencjalne konflikty interesów), a także obieg (daty wstępnych publikacji i aktualizacji treści)¹⁴⁸⁸; niektóre badania sugerują, że witryny z trzema lub czterema standardami częściej zawierają dokładne treści, ale istnieją również sugestie, że mogą nie zawsze wiarygodnie identyfikować niedokładne informacje¹⁴⁸⁹

Spójrzmy prawdzie w oczy: lekarze mają przewagę, jeśli chodzi o zdobywanie wartościowej wiedzy (pierwotne wykształcenie, sprawdzanie wytycznych towarzystw medycznych, wyszukiwanie faktów w bazach danych publikujących literaturę medyczną i przeglądy systematyczne, czy rozmowa z kolegami po fachu), ale w zasadzie jeśli tylko któreś z tych treści zostały opublikowane w Internecie, każdy może do nich dotrzeć aby uzupełnić podstawową wiedzę, i tylko przestrzeganie zasad pozwalających na prawidłowe weryfikowanie znalezionych informacji spowoduje, że odczytanie w zakresie zdrowia może się zdecydowanie poprawić. Umiejętność weryfikacji tekstów jest konieczna aby móc wykorzystać ich moc informacyjną.

Treści internetowe, również te z zakresu medycyny opartej na dowodach nie zastąpią konsultacji z lekarzem na temat aspektów diagnozy i leczenia, ale połączenie obu tych podejść do tematu wybranej choroby, może się w warunkach klinicznych okazać korzystną i zindywidualizowaną alternatywą. Trzeba jednak mieć pełną

¹⁴⁸⁷ Hardwick JC. i in., *Information contained in miscarriage-related websites and the predictive value of website scoring systems*, Eur J Gynecol Reprod Biol, 2003, 106(1):60-63

¹⁴⁸⁸ Silberg WM. i in., *Assessing, controlling, and assuring the quality of medical information on the Internet: Caveant lector et viewor - Let the reader and viewer beware*, JAMA, 1997, 277(15):1244-5

¹⁴⁸⁹ Meric F. i in., *Breast cancer on the world wide web: cross sectional survey of quality of information and popularity of websites*, BMJ, 2002, 324(7337):577-581

świadomość zagrożeń jakie występują w sieci i nauczyć się je konsekwentnie eliminować.

III.3. Charakterystyka narzędzi i ocena ograniczeń

Fundamentalnym źródłem dowodowym w powyższej pracy stała się wspomniana już ogólnodostępna wersja bazy Medline o nazwie PubMed (serwis tworzony przez *National Center for Biotechnology Information* w Narodowej Bibliotece Medycyny w USA), która zawiera prawie 30 milionów rekordów reprezentujących artykułów z literatury bimedycznej opublikowanych m.in. w czasopismach naukowych na całym świecie. Czasopisma te podlegają selekcji przez *Literature Selection Technical Review Committee*, która polega na ocenie poziomu naukowego znajdujących się w nich artykułów oraz edytorskiej staranności zgodnej z obowiązującymi zasadami dla takich żurnali. Nie jest to oczywiście jedyne z istniejących miejsc w sieci, w których takie badania można wyszukać, wiarygodnych wyszukiwarek jest więcej (np. NHS Evidence, TRIP database, Cochrane Library, Embase i in.), jednak PubMed okazał się być w tym przypadku użyty zdecydowanie najczęściej.

Dostęp do takiego ogromu badań naukowych, w usystematyzowanej postaci bibliograficznych baz danych stwarza z pewnością szeroki i stosunkowo rzetelny potencjał informacyjny, nie oznacza to jednak, że skala takiego przedsięwzięcia i automatyzacja niektórych procesów ich publikowania nie są pozbawione ograniczeń, z którymi trzeba się liczyć. Zwraca się uwagę na przewagę ilości nad jakością, wspomina się o braku ujednoliconych formatów poszczególnych rekordów utrudniającą analizy, lukach w piśmiennictwie i możliwościach popełniania błędów literowych przy wprowadzaniu danych, co utrudnia automatyczne wyszukiwanie wyników.¹⁴⁹⁰ Ale to tylko jedna strona medalu związana wyłącznie z funkcjonowaniem samej bazy danych... pozostaje jeszcze kwestia wiarygodności i rzetelności samych, usystematyzowanych tam materiałów, ale o tym za chwilę.

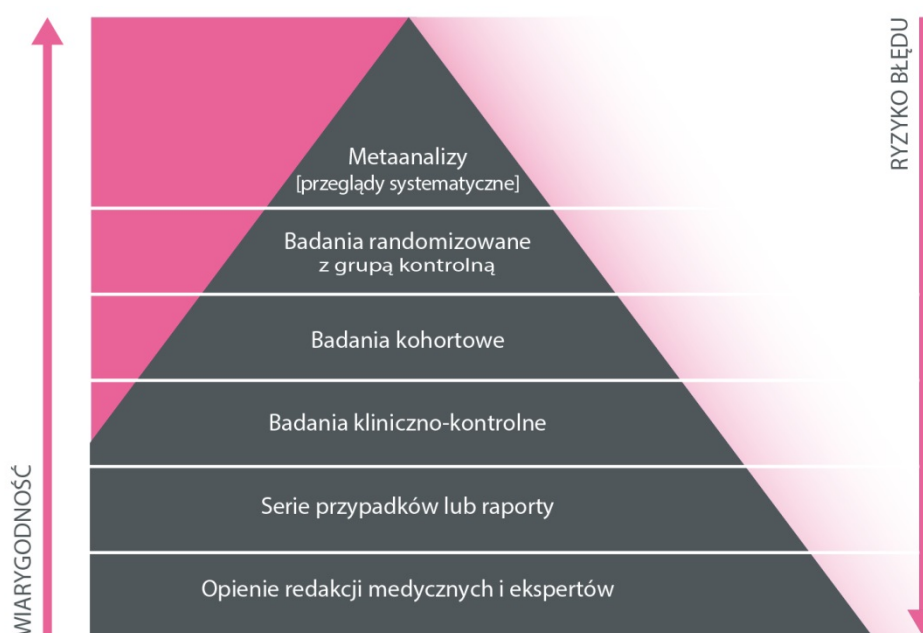
Systematyczne śledzenie najświeższej literatury medycznej jest jednym z paradygmatów ruchu EBM (*Evidence Based Medicine*¹⁴⁹¹), czyli *strategii zdobywania wiedzy opartej na poprawnie metodologicznie przeprowadzonych i aktualnych badaniach naukowych i jednocześnie potrzebnej w codziennej praktyce do*

¹⁴⁹⁰ Wessely S., *Peer review of grant applications: what do we know?*, Lancet, 1998, 352(9124):301-5

¹⁴⁹¹ medycyna oparta na dowodach, medycyna oparta na faktach

*podejmowania decyzji klinicznych w zakresie diagnostyki i leczenia*¹⁴⁹². Krótko mówiąc chodzi o to, aby integrować preferencje pacjentów z doświadczeniem lekarza i aktualnymi doniesieniami naukowymi¹⁴⁹³. Takie podejście kładzie nacisk m.in. na konieczność odróżnianie informacji bardziej od mniej wiarygodnych i wybieranie tych, które są dla pacjenta istotne, przy umiejętności rozumienia języka publikacji medycznych. Wymusza to również znajomość hierarchii dowodów naukowych, aby móc ocenić ich jakość. Piramida poniżej przedstawia różne poziomy wiarygodności i ich względną wagę¹⁴⁹⁴:

Rysunek 3.1.: Poziomy wiarygodności publikacji naukowych



Źródło: opracowanie własne

III.1. Metaanaliza

Jest szczególnym rodzajem systematycznego przeglądu, który koncentruje się na wyborze i analizie badań ilościowych. Przegląd systematyczny to rodzaj publikacji, która spełnia ściśle określone kryteria. Są one zwykle oparte na informacjach z badań klinicznych i badań obserwacyjnych. Oceny dokonuje się w oparciu o surowe wytyczne, a recenzje są regularnie aktualizowane. Są one zwykle uważane za jeden

¹⁴⁹² Paluchowski W J., *Diagnoza oparta na dowodach empirycznych – czy potrzebny jest „polski Buros”*, Roczniki Psychologiczne, 2010, 13(2), 7-27

¹⁴⁹³ Sackett DL. i in., *Evidence-based medicine: What it is and what it isn't?*, *British Medical Journal*, 1996, 312, 71-72.

¹⁴⁹⁴ <https://aww.su/bGjJY>

z najwyższych poziomów dowodów i zwykle dotyczą pytań dotyczących diagnozy i leczenia. Naukowcy przeprowadzający metaanalizę łączą wyniki kilku niezależnych badań i przeglądów, aby w miarę możliwości stworzyć syntezę. Publikacje te mają na celu pomoc w podjęciu decyzji dotyczących konkretnej terapii. Metaanaliza syntetyzuje duże ilości danych za pomocą badania statystycznego. Ten rodzaj analizy zapewnia pewną kontrolę między badaniami a uogólnionym zastosowaniem w populacji.

III.2. Badania randomizowane z grupą kontrolną

Randomizowane badanie kliniczne to takie, w którym uczestnicy są losowo przydzielani do grupy terapeutycznej lub kontrolnej. Ten losowy przydział pomaga zmniejszyć wszelkie możliwe odchylenie selekcji i sprawia, że jest ono wysoce wiarygodne. Posiadanie grupy kontrolnej, która nie otrzymuje żadnego leczenia (również placebo), w celu porównania z grupą leczoną, pozwala badaczom obserwować potencjalną skuteczność kuracji, gdy inne czynniki pozostają takie same. Badania randomizowane to badania ilościowe i często są to jedyne badania uwzględnione w przeglądach systematycznych.

III.3. Badania kohortowe

Są badaniem obserwacyjnym, które analizuje czynniki ryzyka i wyniki, podążając za grupą (kohortą), która ma wspólną cechę lub doświadczenie przez pewien okres czasu. Badania kohortowe mogą być retrospektywne (mogą spoglądać w dane, które już zostały zebrane) lub prospektywne (podążają za grupą w przyszłość, zbierając dane w trakcie procesu badawczego). Chociaż badania kohortowe są uważane za niższy poziom dowodów niż randomizowane badania kontrolowane, mogą być jedynym sposobem na etyczne badanie niektórych czynników.

III.4. Badania kliniczno-kontrolne

To retrospektywne badania obserwacyjne, wykorzystujące dane historyczne, które dotyczą pacjentów z tą samą jednostką chorobową. Obserwowane przypadki obejmują pacjentów chorych, podczas gdy panel kontrolny - nie. Ten rodzaj badania ocenia związek między chorobami a narażeniem się na nie, poprzez retrospektywne spojrzenie wstecz, aby zbadać, co może potencjalnie spowodować wybraną chorobę.

III.5. Serie przypadków lub raporty

Raport (opis przypadku) jest szczegółową relacją z diagnozy, leczenia, odpowiedzi na leczenie i obserwacji po leczeniu konkretnego pacjenta. Seria przypadków to grupa opisów przypadków obejmujących pacjentów, którzy otrzymali podobne leczenie. Opisy przypadków i serie przypadków zwykle zawierają informacje

demograficzne dotyczące pacjenta (pacjentów), na przykład wiek, płeć, pochodzenie etniczne.

III.6. Opinie redakcji medycznych i ekspertów

Są to dowody oparte na poglądach paneli ekspertów, publikowane w celu wypracowania powszechnej praktyki lekarskiej. Informacje podstawowe i ekspertyzy można znaleźć w podręcznikach lub książkach medycznych, które dostarczają podstawowych informacji na dany temat. Mogą być pomocne w zrozumieniu tematu i zaznajomieniu się z terminami z nim związanymi.

* * *

Szczególną rolę kontrolera prawdziwości i rzetelności zapisu wszelkich osiągnięć nauki w postaci zbiorów publikacji naukowych pełni prasa naukowa. Sto lat temu istniało ok. tysiąc takich periodyków, podczas gdy dziś liczba ta sięga trzydziestu pięciu tysięcy¹⁴⁹⁵, a co 7 lat ich ilość się podwaja¹⁴⁹⁶. Wszystkie z pojawiających się tytułów (nie tylko tych w obszarze medycyny) tworzy swoistą hierarchię prestiżu. Wysoką renomę można uzyskać dzięki kurateli profesjonalnych stowarzyszeń, autorytetowi redaktorów naczelnych czy trwałości publikacji w przestrzeni branżowej, ewentualnie wpływie na rozwój dyscypliny naukowej jaką reprezentuje. Na najwyższe pozycje w rankingu wysuwają się periodyki, które praktykują metodę specjalistycznej recenzji swoich tekstów. Polega to na tym, że artykuł przeznaczony do publikacji najpierw przedkładany jest do zaopiniowania pod względem poprawności metodologicznej i interpretacyjnej oraz oryginalności i istotności treści, niezależnym ekspertom z tej samej dziedziny nauki. Specjalne wymagania zwykle mogą dotyczyć również całego protokołu wykonania badania: planu analizy statystycznej, rejestracji przed włączeniem pierwszego pacjenta do testów czy dołączenia listy kontrolnej, która gwarantuje, że wszystkie niezbędne elementy zostały właściwie opisane. Niektóre z czasopism wymagają nawet dostarczenia surowych danych, aby dokonać niezależnej analizy we własnym zakresie. Z tym ostatnim związane są koszty i tylko nieliczne redakcje mogą sobie na to pozwolić.

Badaczom, którzy zamierzają opublikować wyniki swojej pracy w prestiżowym czasopiśmie, powyższe zasady zwykle są dobrze znane. W związku z tym na każdym

¹⁴⁹⁵ Krinsky S., *Nauka skorumpowana?*, PIW, Warszawa 2006, s. 244

¹⁴⁹⁶ Tsay MY. i in., *Bibliometric analysis of the literature of randomized controlled trials*, J Med Libr Assoc, 2005, 93(4):450-8

etapie badania czynią starania, aby sprostać tym wymaganiom i mimo iż znacznie trudniej zamieścić jest artykuł w prasie, która takiej recenzji dokonuje, fakt ten skutkuje wyższym uznaniem w środowisku naukowym. Dlatego pisma, w których wskaźnik odrzucenia prac do publikacji jest wysoki, uważane są za bardziej konkurencyjne. Jednak nawet w najlepszych czasopismach medycznych zdarza się, że publikowane są badania, których wiarygodność bywa kwestionowana, a wcześniej opisane procedury funkcjonują tylko teoretycznie...

W 2005 roku środowiskiem naukowym wstrząsnęło pewne ostre stwierdzenie: *większość opublikowanych wyników badań jest fałszywa*¹⁴⁹⁷ i nie pochodziło ono z ust teoretyka spiskowego czy fana pseudonauki. To tytuł artykułu napisanego przez legendarnego epidemiologa Stanforda Johna Ioannidisa. Artykuł, który stał się najczęściej cytowanym artykułem opublikowanym w czasopiśmie *PLoS Medicine*, charakteryzował w jaki sposób problemy zakorzenione w procesie badawczym w połączeniu ze sposobem, w jaki obecnie interpretujemy statystyki, mogą wpływać na fakt, że obecnie większość opublikowanych wyników prawdopodobnie będzie błędna. Okazuje się, że jest to koncepcja coraz lepiej rozumiana przez naukowców.

W 2009 roku, dr Marcia Angell z *Harvard Medical School* była redaktorem naczelną magazynu *The New England Journal of Medicine*, w którym przez dwadzieścia lat przyglądała się pracom naukowym przenikającym świat badań medycznych dorzuca kolejną opinię: *Po prostu nie można już dłużej wierzyć w większość badań klinicznych, jakie są publikowane, ani polegać na ocenie zaufanych lekarzy czy autorytatywnych wytycznych w medycynie*¹⁴⁹⁸.

Sześć lat później kolejny redaktor renomowanego czasopisma *The Lancet*, Richard Horton, wyraża się już nieco łagodniej: *Duża część literatury naukowej, być może połowa, może być po prostu nieprawdziwa*¹⁴⁹⁹, ale zgadza się z rozumowaniem Ioannidisa, obwiniając o to: *niewielkie rozmiary prób, nieistotne efekty, nieprawidłowe analizy eksploracyjne i rażące konflikty interesów, a także obsesja na punkcie poszukiwania modnych trendów o wątpliwym znaczeniu* i dodaje: *Nauka zwróciła się w stronę ciemności.*

¹⁴⁹⁷ Ioannidis JP., *Why most published research findings are false*, *PLoS Med*, 2005, 2(8):e124

¹⁴⁹⁸ <https://aww.su/OcHWK>

¹⁴⁹⁹ <https://aww.su/UixLM>

Mniej więcej w tym samym czasie, farmakolog i statystyk UCL David Colquhoun publikuje raport¹⁵⁰⁰ w *Royal Society's Open Science*, w którym popiera twierdzenie Ioannidisa mówiąc: *Jeśli, jak to często bywa, eksperymenty są słabe, przez większość czasu będziesz w błędzie*. Częstotliwość odkryć, które później okazały się błędne lub przesadzone, wyniosła 30% w najpopularniejszych najczęściej cytowanych, kontrolowanych badaniach w światowych czasopismach medycznych z najwyższej półki. W przypadku badań bez randomizacji liczba ta wzrasta do zaskakująco pięciu z sześciu¹⁵⁰¹.

W 2012 roku, kiedy firma farmaceutyczna Amgen próbuje sprawdzić *przełomowe* badania naukowe w temacie nowotworów - przed podjęciem próby wykorzystania ich do opracowania nowych leków przeciwnowotworowych - okazuje się, że 47 z 53 prac nie można odtworzyć¹⁵⁰². Kiedy Bayer zamierza przeprowadzić podobny projekt dotyczący badań nad lekami docelowymi, 65% wewnętrznych wyników eksperymentów jest niezgodna z opublikowanymi twierdzeniami¹⁵⁰³. Problem ten, jak się okazuje, nie dotyczy wyłącznie badań z dziedziny medycyny ale też innych nauk: społecznych¹⁵⁰⁴ czy psychologicznych¹⁵⁰⁵ i niezależnie od tego, jak by na to nie spojrzeć, fakty te są niezwykle niepokojące a ich zrozumienie jest niezbędne do tego, aby wiedzieć, kiedy poważnie potraktować doniesienia naukowe. Najważniejsze spostrzeżenia Ioannidisa w tym zakresie to:

- im mniejsze badanie, tym mniejsze prawdopodobieństwo, że ustalenia będą prawdziwe (małe badania mają znacznie większe szanse na uzyskanie statystycznie istotnych wyników, które w rzeczywistości są fałszywie dodatnie, dlatego należy zachować ostrożność)
- im mniej spektakularny efekt badań, tym mniejsze prawdopodobieństwo, że ustalenia będą prawdziwe
- im większa liczba i mniejszy wybór testowanych związków, tym mniejsze prawdopodobieństwo, że ustalenia będą prawdziwe

¹⁵⁰⁰ Colquhoun D., *An investigation of the false discovery rate and the misinterpretation of p-values*, R Soc Open Sci, 2014, 1(3):140216

¹⁵⁰¹ Ioannidis JP., *Contradicted and initially stronger effects in highly cited clinical research*, JAMA, 2005, 294(2):218-28

¹⁵⁰² <https://aww.su/4QV2P>

¹⁵⁰³ Mullard A., *Reliability of 'new drug target' claims called into question*, Nat Rev Drug Discov, 2011, 10(9):643-4

¹⁵⁰⁴ <https://aww.su/fb9NP>

¹⁵⁰⁵ <https://aww.su/iwX6q>

- im popularniejsza dziedzina naukowa, tym mniej prawdopodobne jest, że ustalenia będą prawdziwe (kiedy wielu badaczy pracuje nad tymi samymi problemami w tym samym czasie, łatwiej publikować fałszywe ustalenia i szybko je obalać)
- im większe interesy finansowe oraz uprzedzenia, tym mniejsze prawdopodobieństwo, że ustalenia będą prawdziwe

Oprócz względów formalno-proceduralnych do głosu dochodzą również te zwykłe, ludzkie, związane ze skłonnościami naukowców i badaczy do przywiązywania się do swoich ulubionych teorii, zwłaszcza kiedy zostali oni za nie gratyfikowani finansowo albo zdobyli publiczne uznanie. Z uwagi na swoją wiedzę, kwalifikacje i tytuły akademickie bywają często nadwrażliwi emocjonalnie i są w posiadaniu dość wybujałego ego, obejmującego pozycję władzy czy wpływu, co - szczególnie gdy pełnią dodatkowo funkcję recenzenta w renomowanych periodykach (o czym za chwilę) - może być przyczyną wyhamowywania tempa rozwoju nauki i rozumienia nowych odkryć. Istnieje wtedy ryzyko, że nie będą oni raczej wspierać innowacji lecz zechcą podtrzymać istniejące *status quo*, które zapewniło im zajmowaną pozycję. Sam twórca ruchu EBM, kanadyjski naukowiec David Sackett stwierdził, że *już nigdy nie będzie wykładał, pisał ani rozstrzygał na temat czegokolwiek związanego z opartą na dowodach praktyką kliniczną*¹⁵⁰⁶, ponieważ jego zdaniem eksperci nie dopuszczają nowych idei. Postuluje, aby wprowadzić wśród nich obowiązkową wymianę pokoleń i dodaje: *droga ku prawdzie jest utrudniona z powodu działań ekspertów*¹⁵⁰⁷.

Sam proces badawczy to jedno, problemy zagrażające finalnej wiarygodności badań naukowych mogą pojawić się również na etapie ich recenzowania przed publikacją. Tutaj do głosu dochodzą wspomniani eksperci. Są oni grupą wpływów, która ma tendencje do wspierania i promocji głównych dogmatów i politycznie poprawnych (bardzo często zyskowych) systemów przekonań, dzięki czemu mogą cieszyć się zarówno uznaniem jak i poparciem mediów, pomimo, że tym samym teoretycznie angażują się w potwierdzanie uprzedzeń. Kiedy opinia publiczna akceptuje ich narracje, wówczas badacze, których odkrycia odstają od ustalonych norm są wyszydzani i krytykowani, bez względu na to jak skrupulatne są ich metody badawcze i jak niepodważalne są ich wyniki. Podsumował to australijski socjolog, Brian Martin: *Pewne rodzaje innowacji są mile widziane w nauce, jeśli wpasowują się w ustalone ramy*

¹⁵⁰⁶ *Experts: off with their heads*, BMJ, 2000, 320(7244):A

¹⁵⁰⁷ Sackett DL., *The sins of expertness and a proposal for redemption*, BMJ, 2000, 320(7244):1283

*i nie zagrażają kluczowym interesom. W związku z powyższym nauka jest pod wieloma względami podobna do systemu dogmatów. Dysydenci nie są witani z otwartymi ramionami. Są lekceważeni, odrzucani, a czasami atakowani*¹⁵⁰⁸.

Recenzenci naukowcy, dysponujący ograniczoną ilością czasu, na ogół nie starają się odtwarzać eksperymentów i rzadko proszą o surowe dane, umożliwiające porównanie wniosków, a co najbardziej niepokojące: znane są też przypadki pojawiania się recenzji całkowicie sfabrykowanych. Na przykład magazyn *Nature*, w następstwie wewnętrznego śledztwa, które ujawniło rzeczywistą fałszywość recenzji naukowych, ogłosił w 2015 roku wycofanie 64 artykułów z 10 magazynów, a londyński *BioMed* wycofał kolejne 43 artykuły¹⁵⁰⁹. Nieco wcześniej, bo w 2013 roku, dziennikarz naukowy z Harvardu John Bohannon, ujawnił magazynowi *Science* w 2013 roku, że aby wykazać słabość akademickich kontroli jakości badań naukowych, z premedytacją doprowadził do opublikowania wadliwego badania w 158 wydawnictwach (z 255, do których aplikował), a ze 106, w których dokonano recenzji naukowej, 70% zaakceptowało jego pracę¹⁵¹⁰. W odpowiedzi na fałszywe recenzje niektórzy wydawcy skończyli z praktyką powoływania recenzentów na życzenie autora¹⁵¹¹. Jak mówi dr David Kaplan: *Recenzja naukowa znana jest z tego, że sprzyja uprzedzeniom, niekompetencji, nadmiernym wydatkom, nieefektywności i korupcji. Nadmiar publikacji dokumentuje braki jej systemu*¹⁵¹².

Ostatnim elementem układanki przedstawiającej rzeczywisty obraz świata badań naukowych, jest wpływ koncernów farmaceutycznych na wyniki tych badań. Nie jest tajemnicą, że wiele z nich jest finansowanych przez firmy farmaceutyczne i istnieje ogólna opinia, że takie finansowanie może potencjalnie zniekształcać finalne wyniki na korzyść nowego leku czy urządzenia, który koncern ma właśnie zamiar wprowadzić na rynek¹⁵¹³. Takie jednostki gospodarcze muszą zwiększać sprzedaż nowo opracowanych produktów, aby generować odpowiednie zyski, toteż w ich najlepszym interesie jest wspieranie badań, które sprzyjają ich celom korporacyjnym. Chociaż uzasadnienie to ma sens, niekoniecznie dowodzi, że finansowanie przez przemysł zawsze wpływa na wyniki podejmowanych testów, jednak istnieją dane potwierdzające fakt, że źródło

¹⁵⁰⁸ <https://aww.su/AI9FN>

¹⁵⁰⁹ <https://aww.su/CqeuG>

¹⁵¹⁰ <https://aww.su/7sApI>

¹⁵¹¹ <https://aww.su/ZSbIR>

¹⁵¹² <https://aww.su/tkRJT>

¹⁵¹³ Smith R., *Medical journals and pharmaceutical companies: Uneasy bedfellows*, BMJ, 2003, 326: 1202–1205

finansowania wydaje się korelować z wynikami badań klinicznych¹⁵¹⁴. Z tego też powodu większość wiodących czasopism medycznych wymaga teraz dokładnego opisu źródeł finansowania i wszelkich potencjalnych interesów finansowych, dzięki czemu czytelnicy artykułów mogą to wziąć pod uwagę podczas oceny wyników i wniosków z przeprowadzonego procesu klinicznego oraz wpływa to pozytywnie na postrzeganie lekarzy w odniesieniu do ważności danych w wybranym badaniu¹⁵¹⁵.

Obawy mogą dotyczyć również stroniczości publikacji w czasopismach czyli faktu, że redaktorzy i recenzenci czasopism mogą preferować artykuły, które wykazują pozytywne wyniki nowo oferowanych terapii swoich mocodawców a także przeprowadzać selektywne analizy danych z badań klinicznych, aby potencjalnie wyolbrzymić ich korzyści^{1516,1517,1518}. Może się to wiązać z faktem, że prawdopodobnie dane im będzie recenzować jedynie kawałek gigantycznej i sprytniej układanki marketingowej, wybrany w taki sposób aby przeszedł on proces recenzji ze względu na swoją wysoką jakość techniczną. Coraz częściej redaktorzy stają się tego świadomi i próbują się przeprowadzanym na sobie manipulacjom przeciwstawiać^{1519,1520}.

Istnieją mocne dowody na to, że firmy osiągają pożądane przez siebie wyniki, co jest szczególnie niepokojące, ponieważ finansowanie od $\frac{2}{3}$ do $\frac{3}{4}$ badań opublikowanych w głównych czasopismach (*Annals of Internal Medicine*, *JAMA*, *Lancet* i *New England Journal of Medicine*) pochodzi właśnie z przemysłu. W przypadku *BMJ* jest to tylko $\frac{1}{3}$ - być może częściowo dlatego, że czasopismo ma mniejszy wpływ niż inne w Ameryce Północnej, która odpowiada za połowę wszystkich przychodów firm farmaceutycznych, a częściowo dlatego, że czasopismo publikuje więcej badań randomizowanych (które zwykle nie są testami nowych leków)¹⁵²¹. Wydaje się, że firmy uzyskują pożądane przez siebie wyniki nie poprzez

¹⁵¹⁴ Ridker PM. I in., *Reported outcomes in major cardiovascular clinical trials funded by for-profit and not-for-profit organizations: 2000-2005*, *JAMA*, 2006, 295(19):2270-4

¹⁵¹⁵ Kesselheim AS. I in., *A randomized study of how physicians interpret research funding disclosures*, *N Engl J Med*, 2012, 367(12):1119-27

¹⁵¹⁶ Rochon PA. i in., *A study of manufacturer-supported trials of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of arthritis*, *Arch Intern Med*. 1994, 154: 157-163.

¹⁵¹⁷ Lexchin J. i in., *Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality*, *BMJ*, 2003, 326: 1167-1170.

¹⁵¹⁸ Wang MQ. i in., *Researcher Requests for Inappropriate Analysis and Reporting: A U.S. Survey of Consulting Biostatisticians*, *Ann Intern Med*, 2018, 169(8):554-558

¹⁵¹⁹ Davidoff F. i in., *Sponsorship, authorship, and accountability*, *Lancet*, 2001, 358: 854-856

¹⁵²⁰ De Angelis C. i in., *Clinical trial registration: A statement from the International Committee of Medical Journal Editors*, *Lancet*, 2004, 364: 911-912

¹⁵²¹ Egger M. i in., *Are randomised controlled trials in the *BMJ* different?*, *BMJ*, 2001, 323: 1253

manipulowanie nimi, ponieważ byłyby to możliwe do wykrycia w drodze oceny krzyżowej, ale raczej na wiele innych sposobów¹⁵²²:

- przeprowadzają testy swojego preparatu przeciwko leczeniu specyfiką, który z góry wiadomo, że jest gorszy lub przeciwko zaniżonej dawce leku konkurencyjnego
- przeprowadzają testy własnego leku przeciwko zbyt dużej dawce leku konkurencyjnego, tym samym *udowadniając*, mniejszą toksyczność swojego
- przeprowadzają zbyt małe próby, aby wykazać pożądane różnice w stosunku do leków konkurencyjnych
- przeprowadzają analizy podgrup i wybierają do publikacji te, które są dla nich korzystne
- przedstawiają wyniki, które najprawdopodobniej wywrą wrażenie (na przykład zmniejszenie ryzyka względnego, a nie bezwzględnego)

Następnie stosuje się różne strategie publikowania, aby zapewnić maksymalną ekspozycję pozytywnych wyników: albo tuszuje się wyniki negatywne¹⁵²³, albo publikuje się te pozytywne więcej niż jeden raz, często w dodatkach do czasopism, które są bardzo opłacalne dla wydawców, chociaż wątpliwej jakości^{1524,1525}. Strategie te zostały ujawnione w przypadku *Risperidonu*¹⁵²⁶ i *Odansetronu*¹⁵²⁷, ale ogromu pracy wymaga odkrycie, ile prób jest naprawdę niezależnych, a ile takich samych wyników publikuje się więcej niż to konieczne.

Czasem nauka sama się koryguje, wyniki są powielane za pomocą lepiej kontrolowanych testów czy metaanaliz i prawda wychodzi na jaw (to właśnie replikacje, metaanalizy i przeglądy systemowe są znacznie bardziej przydatne do przedstawienia dokładnego obrazu rzeczywistości niż oryginalne badania eksploracyjne), jednak problem prawdopodobnie całkowicie nie zniknie nigdy, więc do każdej naukowej nowinki należy mimo wszystko podchodzić z ostrożnością i krytyczną oceną oraz pamiętać, że dogłębne studiowanie tematu na wyżej opisanych zasadach

¹⁵²² Sackett DL. i in., *HARLOT plc: An amalgamation of the world's two oldest professions*, BMJ, 2003, 327: 1442–1445

¹⁵²³ Rennie D., *Thyroid storm*, JAMA, 1997, 277: 1238–1243

¹⁵²⁴ Rochon PA. i in., *Evaluating the quality of articles published in journal supplements compared with the quality of those published in the parent journal*, JAMA, 1994, 272: 108–113

¹⁵²⁵ Cho MK. i in., *The quality of drug studies published in symposium proceedings*, Ann Intern Med, 1996, 124:485–489

¹⁵²⁶ Huston P. i in., *Redundancy, disaggregation, and the integrity of medical research*, Lancet, 1996, 347:1024–1026

¹⁵²⁷ Tramèr MR. i in., *Impact of covert duplicate publication on meta-analysis: A case study*, BMJ, 1997, 315: 635–640

znacznie bardziej uprawdopodobni obraz rzeczywistości niż przyglądanie się pojedynczym pracom naukowym.

W życiu nie wszystko jest czarne albo białe. Istnieje wiele odcieni szarości. Mimo to ludzie często wydają sądy prosto z mostu, nie biorąc poprawki na to, że ktoś może się zwyczajnie pomylić¹⁵²⁸. Dlatego nie powinno - również w obszarze naukowym - mieć miejsca twierdzenie, że wszystko co zostało udowodnione naukowo jest prawdą, a czego dotąd nie udowodniono, z pewnością nie istnieje...

¹⁵²⁸ Buffon G., Perrone R., *Gigi Buffon. Numer 1*, Wydawnictwo SQN, 2014, str. 79

ZAKOŃCZENIE

Podsumowaniem tej pracy niech stanie się garść praktycznych wskazówek, które pozwolą w prosty sposób zapobiegać potencjalnemu pojawieniu się choroby nowotworowej piersi w przyszłości. Każda z tych wytycznych kieruje się zasadą *lepiej dmuchać na zimne*.

W pierwszej kolejności przyglądnij się swoim dotychczasowym nawykom. Upewnij się, że w pełni wykorzystujesz zalecenia swojego lekarza. Zastanów się, w jaki sposób twoje niemedyczne wybory mogą dodatkowo poprawić ogólny stan zdrowia i zmniejszać osobiste ryzyko zachorowania na raka piersi. Za każdym razem, gdy coś zjadasz, wypijasz lub korzystasz z różnych przedmiotów codziennego użytku czy innych produktów, masz możliwość dokonywania korzystnych zmian. Zamień złą rutynę w zdrowy styl życia!

Udoskonalaj swoją dietę

Jedz nieprzetworzone, organiczne i pełnoziarniste produkty. Trzymaj się niskotłuszczowej i wysokobłonnikowej diety i zmniejsz ilość spożywanego tłuszczu zwierzęcego, który może gromadzić pestycydy i inne zanieczyszczenia. W miarę możliwości unikaj produktów mlecznych, w szczególności żywności nieorganicznej. Jedz ekologiczne mięso z chowu na wolnym wybiegu. Nieorganiczne mięsa i mleko z supermarketu są nasycone hormonami wzrostu i pestycydami, które zwiększają ryzyko raka piersi. Postaw na różnorodność: drób, wieprzowina, jagnięcina, wołowina, mięso kozie lub dziczyzna. Unikaj produktów mięsnych zawierających azotynowe środki konserwujące, które tworzą w organizmie nitrozoaminy, bardzo silne rakotwórcze chemikalia.

Podjadaj ryby głębinowe i dzikie owoce morza (char, halibut, gardłosz atlantycki, okoń morski i tuńczyk, dzikie krewetki i homary), które są mniej zanieczyszczone pestycydami i innymi rakotwórczymi odpadami przemysłowymi niż ryby słodkowodne. Jedz je przynajmniej raz w tygodniu, mają niską zawartość tłuszczu i są dobrym źródłem kwasów tłuszczowych omega-3.

Zajadaj się warzywami (szczególnie kapustowatymi) i owocami oraz fasolą, orzechami, nasionami, nieprzetworzonymi produktami sojowymi i oliwą z oliwek, które są bogactwem flawonoidów, błonnika, witamin i minerałów, będących sprawdzonymi bojownikami w walce z rakiem. Używaj przypraw jako istotnego dodatku każdego

głównego dania dla większości swoich posiłków. Takie produkty są kluczowym źródłem składników odżywczych o stosunkowo niewielkiej liczbie kalorii. Wybieraj różnokolorowe produkty aby uzyskać pełne spektrum tych składników, których potrzebuje Twój organizm.

Wybór najzdrowszych produktów i ich staranne przygotowanie może mieć duże znaczenie. Wiele pestycydów i innych syntetycznych chemikaliów stosowanych w rolnictwie oraz w przetwórstwie żywności i opakowań trafia do twojego jedzenia. Mycie i obieranie owoców i warzyw pomaga zmniejszyć ilość pestycydów na zewnątrz, ale niektóre z nich mogą nadal pozostawać w ich środku. Kupowanie żywności ekologicznej może zmniejszyć narażenie na te chemikalia i chociaż są one zwykle droższe niż masowa, przetworzona żywność, warto się nad nimi pochylić. Jeśli możesz sobie pozwolić tylko na zakup kilku, wymień chociaż te, które konwencjonalnie uprawiane zawierają najwyższy poziom zanieczyszczeń. Acha, i codziennie pij zieloną herbatę, to zmniejsza ryzyko raka piersi nawet o połowę!

Czytaj etykiety

Nie daj się zwieść krzykliwym napisom na przodzie opakowania, mają one za zadanie zachęcić cię do kupna, ale bardzo często są mylące. Całkowicie je zignoruj. Przystudiuj natomiast listę składników (znajdującą się najczęściej z tyłu opakowania) wypisanych drobnym druczkiem, systematyzuje ona wszystkie składniki danego produktu według ilości jaka została zużyta do jego produkcji - od najwyższej do najniższej. Oznacza to, że pierwszy składnik był tym, którego producent używał najwięcej. Dobrą zasadą jest szybki rzut oka na pierwsze 3 składowe, ponieważ stanowią one największą część tego, co właśnie włożysz najpierw do koszyka w sklepie a potem skonsumujesz. Jeśli pierwszymi składnikami są rafinowane ziarna, cukier lub uwodornione tłuszcze, możesz z góry założyć, że produkt do zdrowych nie należy. Ponadto im dłuższa jest lista składników tym bardziej produkt jest przetworzony.

Chcąc zapoznać się z wartością odżywczą, trzeba zwrócić baczną uwagę na wielkość porcji dla jakiej ustalił to producent na swojej etykiecie dlatego, że jest ona zwykle mniejsza niż całość produktu w wybranym opakowaniu jednostkowym stojącym na sklepowej półce, trzeba ją więc odpowiednio przemnożyć.

Musisz też wiedzieć, że cukier - od którego staramy się stronić - jest ukrywany na etykietach pod całą masą przeróżnych nazw mu odpowiadających: słodzik kukurydziany, dekstran, melasa, maltoza, laktoza, fruktoza, glukoza, galaktoza,

etylomaltol, słód jęczmienny, sok z trzciny cukrowej, disacharydy, maltodekstryna oraz przeróżne syropy, takie jak słodowy, klonowy, owsiany, ryżowy, kukurydziany itp., z których syrop glukozowo-fruktozowy wydaje się być zdecydowanie najmniej przyjazny dla zdrowia^{1529,1530}. Producenci żywności wykorzystują te nazwy celowo, dodając do swoich produktów wiele różnych rodzajów cukru, aby ukryć w nim jego rzeczywistą ilość. Jeśli zauważysz którąkolwiek z tych nazw w najważniejszych miejscach na liście składników (lub kilka z nich jednocześnie) oznacza to, że produkt zawiera dużo cukru. Najlepszym sposobem na nienarażanie się na niezdrowe, sklepowe produkty jest całkowite unikanie przetworzonej żywności. W końcu pojedynczy surowiec, taki jak np. jabłko, nie potrzebuje listy składników.

Zwracaj uwagę na opakowania

Kupuj jedzenie świeże, mrożone, suszone, w workach lub szklanych słoikach. Ogranicz używanie żywności puszkowanej i pakowanej w tworzywa sztuczne, aby uniknąć narażania się na substancje chemiczne, które mogą uwalniać się z opakowania wprost do żywności. Jeśli już musisz ją kupić, jak najszybciej przepakuj ją w domu, najlepiej do szklanego naczynia.

Używaj bezpiecznych naczyń

Podczas gotowania, przechowywania, zamrażania, podgrzewania i serwowania żywności najlepiej jest używać metalowych pojemników, garnków i naczyń ze stali nierdzewnej, ceramiki, żeliwa i szkła. Nie używaj nieprzywierających garnków i patelni w bardzo wysokiej temperaturze, ponieważ mogą uwalniać szkodliwe substancje chemiczne wprost do przygotowywanej żywności. Unikaj gotowania lub podgrzewania potraw w plastiku, nawet jeśli jest oznaczony jako *bezpieczny do użytku w kuchence mikrofalowej*.

Gotuj prawdziwe jedzenie

Ogranicz użycie gotowej lub przetworzonej żywności. Staraj się zaopatrywać u lokalnych dostawców i małych producentów żywności dbających o ich jakość, oraz unikaj wielkich supermarketów. Zaopatrując się w dobre jakościowo, pełnoziarniste

¹⁵²⁹ Dufault R., *Mercury from chlor-alkali plants: measured concentrations in food product sugar*, Environ Health, 2009, 8:2

¹⁵³⁰ Goncalves MD. i in., *High-fructose corn syrup enhances intestinal tumor growth in mice*, Science, 2019, 363(6433):1345-1349

i surowe produkty znacznie więcej wiesz o każdym składniku samodzielnie przygotowując potrawy od podstaw. Pełnoziarniste produkty spożywcze są łatwiej przyswajalne i wolniej uwalniają energię podczas trawienia niż produkty wysoko przetworzone. Domowe potrawy zawierają zwykle więcej wartości odżywczych, mniejszą ilość kalorii i mniej dodatków. Przetworzone produkty spożywcze są często pełne tłuszczu, cukru, soli, wypełniaczy, szkodliwych dodatków i konserwantów a także często zawierają dużo kalorii. Ogranicz spożycie rafinowanego cukru i mąki, ponieważ powodują skoki cukru we krwi i podwyższają poziom hormonów, które mogą nadmiernie stymulować komórki piersi.

Gotowanie prawdziwego jedzenia w domu jest również okazją do promowania i podtrzymywania rodzinnego nawyku zdrowego odżywiania się i spożywania wspólnych posiłków. Dając przykład dzieciom, są one bardziej skłonne do konsumpcji dobrego jedzenia w swoim dorosłym życiu.

Wybierz zdrowe metody gotowania

Istnieje wiele sposobów przygotowywania żywności, która utrzymuje lub wzmacnia jej składniki odżywcze, w tym gotowanie, pieczenie, blanszowanie i gotowanie na parze. Grillowanie też jest także zdrową metodą obróbki cieplnej, o ile jedzenie się nie przypali. Unikaj głębokiego smażenia!

Osiągnij prawidłową wagę i trzymaj się jej

Utrzymuj zdrową wagę. Jeśli twoja waga jest prawidłowa, zrównoważona, zdrowa dieta i ćwiczenia pomogą ci ją utrzymać. Jeśli chcesz schudnąć, zapytaj lekarza lub doświadczonego dietetyka o bezpieczne sposoby modyfikacji swojej diety i zwiększ poziom aktywności fizycznej. Cięcie kalorii to najprostszy sposób na zrzucenie zbędnych kilogramów. Młode dziewczęta, które zachowują zdrową wagę i są aktywne fizycznie, są mniej narażone na wczesne dojrzewanie i częściej zachowują zdrowe nawyki jako dorosłe kobiety.

Unikaj pustych kalorii

Unikaj wysokokalorycznych pokarmów i napojów, które mają niewielką wartość odżywczą. Pomyśl o każdym posiłku i przekąsce jako o okazji do zdrowego odżywiania. Na przykład zamiast batonika z jabłkowego muesli z kilkoma składnikami

odżywczyymi i dużą ilością sztucznych substancji słodzących, ciesz się jabłkiem i garścią granoli.

Jedz niewielkie posiłki

Spożywanie trzech dużych posiłków dziennie często zapewnia zbyt wiele kalorii na raz. Może to wywołać szereg zmian w twoim ciele, które mogą zapoczątkować proces nowotworowy w piersiach. Spożywanie niewielkich ilości pokarmu przez cały dzień ogranicza nadmierną stymulację komórek piersi i zapewnia inne korzyści zdrowotne. Jest to również najlepszy sposób na zaspokojenie stałego zapotrzebowania organizmu na energię i pomoc w kontrolowaniu wagi.

Regularnie podejmuj aktywność fizyczną

Regularne, umiarkowane ćwiczenia są istotnym elementem jaki powinien na stałe zagościć w twoim życiu, zwłaszcza w czasie ciąży, a nawet kiedy jesteś już kobietą w sile wieku. Spróbuj przeznaczyć na nie co najmniej 3-4 godziny tygodniowo, a najlepiej 5-7. Rozważ pracę z certyfikowanym trenerem. Podejmuj różnorodne formy aktywności, aby dobrze się przy tym bawić i nie popaść w rutynę, co pomoże utrzymywać ich systematyczność w czasie. Wypróbowywanie nowych dyscyplin pomoże ci znaleźć zajęcia fizyczne, które najlepiej pasują do Twojego stylu życia i harmonogramu.

Ogranicz spożycie alkoholu i przestań palić

Ryzyko raka piersi wzrasta wraz z ilością spożywanego alkoholu. Najlepiej jest zmniejszyć zużycie do 5 lub mniej napojów alkoholowych na tydzień. Mniej znaczy więcej, ponieważ dodatkowo będzie ci łatwiej utrzymywać wagę i lepiej funkcjonować. Alkohol powoduje gwałtowny wzrost poziomu estrogenów. Poziom krążącego estrogenu prawie podwaja się po wypiciu zaledwie pół szklanki wina, ale na wino w umiarkowanych ilościach akurat możesz sobie pozwolić¹⁵³¹.

Jeśli palisz, przestań. Jeśli jesteś niepaląca, unikaj ludzi, którzy palą i trzymaj się z dala od zadymionych miejsc.

¹⁵³¹ Vachon CM. I in., *Association of diet and mammographic breast density in the Minnesota breast cancer family cohort*, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2000, 9(2):151-6

Rozważnie wybieraj produkty higieny osobistej¹⁵³²

Najlepiej kupować produkty bez zapachów, hormonów i konserwantów. Możesz również wykorzystać rozwiązania, które nie wymagają intensywnego korzystania z produktów komercyjnych. Na przykład zamiast ponownego nakładania partii kremu z filtrem przeciwsłonecznym w ciągu dnia, używaj odzieży chroniącej przed słońcem i kapelusza z szerokim rondem oraz unikaj najbardziej intensywnej ekspozycji na słońce między 10:00 a 14:00. Zamiast kremu nawilżającego z mnóstwem składników, które nawet trudno jest wymówić, wybierz masło kakaowe lub olej (wystarczająco dobry, żeby nadawał się do jedzenia), taki jak olej z oliwek lub olej kokosowy.

Jeśli to możliwe unikaj farbowania włosów, to długotrwały i bezpośredni kontakt chemikaliów ze skórą twojej głowy. Używaj kosmetyków bez parabenów, ftalanów, TEA, DEA i sztucznych filtrów przeciwsłonecznych.

Używaj ekologicznych produktów gospodarstwa domowego

Zastanów się nad ekologicznymi artykułami gospodarstwa domowego, które są bezpieczniejsze dla Ciebie i środowiska. Są też mniej toksyczne. Zaczynij korzystać ze starej, dobrej sody oczyszczonej i octu, przy okazji bardzo szybko odczujesz istotne korzyści finansowe.

Unikaj przyjmowania dodatkowych hormonów

Najlepiej unikać wystawiania organizmu na działanie dodatkowych hormonów, takich jak estrogen i progestyna, które są zawarte w pigułkach antykoncepcyjnych i w hormonalnej terapii zastępczej. Zastanów się nad rozwiązaniami niehormonalnymi. Jeśli terapia hormonami jest konieczna, ogranicz ryzyko, przyjmując ich najniższą dawkę przez możliwie najkrótszy czas.

Unikaj niektórych leków

Musisz pamiętać, że dietylostilboestrol¹⁵³³, statyny^{1534,1535,1536} (szczególnie jeśli masz mniej niż 55 lat¹⁵³⁷), leki na nadciśnienie, takie jak blokery kanału wapniowego

¹⁵³² <http://www.safecosmetics.org>

¹⁵³³ Kruse K. i in., *Clinical implications of DES*, Nurse Pract, 2003, 28(7 Pt 1):26-32,35

¹⁵³⁴ McDougall JA. i in., *Long-term statin use and risk of ductal and lobular breast cancer among women 55 to 74 years of age*, Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2013, 22(9):1529-37

¹⁵³⁵ Eaton M. i in., *Statins and breast cancer in postmenopausal women without hormone therapy*, Anticancer Res, 2009, 29(12):5143-8

(zwłaszcza jeśli przyjmują również leki estrogenowe¹⁵³⁸) czy trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne¹⁵³⁹ mogą zwiększać ryzyko zachorowania na raka piersi.

Sprawdź i uzupełniaj swój poziom witaminy D

Poproś lekarza o skierowanie na badania poziomu witaminy D i uzupełniaj jej ewentualne niedobory. Najlepszym źródłem witaminy D są: ekspozycja na słońce, suplementy witaminy D3 i tłuste ryby. W pierwszej kolejności wystaw - na maksymalnie 15 minut - na słońce co najmniej 40% swojego ciała w samo południe, nie smarując się żadnym kremem przeciwsłonecznym, w ten sposób w ten dzień zapewnisz sobie wystarczającą dawkę naturalnej witaminy D.

Wyrównaj niedobory jodu

Na raka piersi zapad rocznie 3 razy więcej kobiet w USA niż w Japonii, gdzie spożywa się zdecydowanie większą ilość jodu w codziennych posiłkach. Rak piersi nie jest rezultatem dysfunkcji tarczycy, lecz brakiem jodu w tkance piersi. Narażone na procesy nowotworowe komórki przewodowe są wyposażone w pompę jodową do wchłaniania tego pierwiastka, którego deficyty w organizmie mogą doprowadzić do rozwoju raka.

Zaczerpnij świeżego powietrza

Wykładziny, meble i materiały budowlane w domach i biurach uwalniają wiele niezdrowych chemikaliów. Otwieranie okien lub używanie wentylatorów czy klimatyzatorów utrzymuje powietrze w ruchu i sprawia, że staje się ono świeższe i czystsze. Najlepiej jednak spędzać jak najwięcej więcej czasu na świeżym powietrzu.

Nadmierna ekspozycja na pola elektromagnetyczne¹⁵⁴⁰

Ogranicz rozmowy przez telefon komórkowy do niezbędnego minimum (szczególnie kiedy ten ma słaby zasięg). Używaj słuchawek albo zestawu głośnomówiącego aby unikać przykładania telefonu do głowy. Kiedy tylko to możliwe wyłączaj w telefonie: Wi-Fi, dane komórkowe (3G/4G), Bluetooth i synchronizację danych. Wyłącz też router

¹⁵³⁶ Boudreau DM. i in., *Statin use and breast cancer risk in a large population-based setting*, Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2007, 16(3):416-21

¹⁵³⁷ Beck P. i in., *Statin use and the risk of breast cancer*, J Clin Epidemiol, 2003, 56(3):280-5

¹⁵³⁸ Fitzpatrick AL. i in., *Use of calcium channel blockers and breast carcinoma risk in postmenopausal women*, Cancer, 1997, 80(8):1438-4

¹⁵³⁹ Sharpe CR. i in., *The effects of tricyclic antidepressants on breast cancer risk*, Br J Cancer, 2002, 86(1):92-7

¹⁵⁴⁰ Caplan LS. i in., *Breast cancer and electromagnetic fields—a review*, Ann Epidemiol, 2000, 10(1):31-44

Wi-Fi, jeśli z niego nie korzystasz, zwłaszcza na noc a jeśli tylko masz możliwość korzystaj z Internetu przewodowego. Router powinien stać w takim miejscu w domu, w którym będziesz możliwość przebywania w odległości minimum 1,5 metra od niego. Telefon komórkowy to tylko jedno z urządzeń, które naraża cię na nadmierną ekspozycję na pole magnetyczne, rozejrzyj się wokoło, jest tego znacznie więcej w twoim otoczeniu..

Unikaj niepotrzebnego promieniowania

Radioterapię lub procedury diagnostyczne z zastosowaniem promieniowania należy stosować tylko w razie niezbędnej potrzeby. Kobiety w ciąży nie powinny być w ogóle narażone na tego typu promieniowanie. Należy unikać ekspozycji lub ograniczać ją u nastoletnich dziewcząt i młodych kobiet podczas procesu rozwoju piersi. Jeśli zlecono procedurę diagnostyczną, zapytaj, czy zamiast tego można na początek wykonać np. USG. Podczas zdjęć rentgenowskich należy zawsze nosić ołowianą osłonę ciała i szyi. Mammografia u dorosłych kobiet jest nadal uważana za bezpieczną, ale wzbudza kontrowersje, miej to więc na uwadze.

Śpij zdrowo

Dbaj każdej nocy o higienę swojego snu i odpoczywaj. Wszystkie komórki twojego ciała narażone są na doświadczanie wielu urazów w ciągu każdego dnia i jednocześnie twoje ciało ma wielką zdolność do leczenia tych uszkodzeń, regeneracji komórek i utrzymywaniu ich w takim stanie, że czujesz się dobrze. Ta odnowa jest procesem ciągłym, ale duża jej część i wewnętrzne porządkowanie zasobów odbywa się nocą. Dlatego ważne jest, aby spać wystarczająco długo, ograniczając zużycie kofeiny, utrzymując sypialnię w ciszy i ciemności, minimalizując drzemki w ciągu dnia, radząc sobie z chrapaniem i uderzeniami gorąca oraz unikając innych przerw. Jeśli jesteś pracownicą nocnej zmiany, przyjmuj suplementy melatoniny.

Zarządzaj swoim stresem

Napięcie emocjonalne może istotnie zaburzać jakość życia, a nawet wpływać na zdrowie twoich piersi. Strach przed rakiem piersi, depresją i lękiem może wyczerpać całą energię i powoli wykradać radość życia. Stosuj naturalne metody radzenia sobie ze stresem: słuchaj relaksacyjnej muzyki, weź kąpiel przy świecach, zafunduj sobie masaż, uprawiaj jogę lub medytuj. Pracuj nad sobą, doceniaj to co masz i ciesz się szczęściem

innych, uwalniaj się od zmartwień, utrzymuj kontakt z przyrodą, dzięki temu zapanujesz nad emocjami i staniesz się spokojniejsza.

Zarządzaj swoim stanem fizycznym

Dbaj o siebie każdego dnia by czuć się jak najlepiej. Tylko wtedy gdy czujesz się dobrze, całe twoje ciało funkcjonuje jak należy. Nawadniaj się, to pomoże twoim nerkom i jelitom funkcjonować płynnie i regularnie. Wzmocnij swoje kości zarówno wapniem, jak i witaminą D. Twój układ odpornościowy będzie działał znacznie lepiej, gdy od razu zajmiesz się każdym aktywnym problemem medycznym i wyleczysz obszary zapalne czy świeże rany. Na przykład coś tak prostego jak szczotkowanie i nitkowanie zębów pomaga zapobiegać zapaleniu dziąseł i innych tkanek w jamie ustnej.

Zwróć uwagę na swój biustonosz

Sprawdź czy jest dobrze dopasowany, nie jest za ciasny i czy fiszbin nie powodują bolesnych odcisków. Noszenie biustonosza przez ponad 12 godzin dziennie blokuje układ limfatyczny, powodując gromadzenie się toksyn, dlatego kiedy tylko masz okazję do oswobodzenia swoich piersi, zrób to!

Rozważ wcześniejszą ciążę

Decyzja o zajściu w ciążę może *rodzić się w bólach* i zależeć od wielu czynników: partner, czas, energia, bezpieczeństwo i zasoby, a przede wszystkim zdolność zajścia w ciążę. Kiedy masz w planach macierzyństwo, rozważ powiększenie swojej rodziny wcześniej niż później. Badania naukowe i badania populacyjne śledzące wpływ ciąży i karmienia piersią na ryzyko raka piersi zdecydowanie sugerują, że wcześniejsza ciąża i dłuższy okres karmienia piersią mogą pomóc zmniejszyć ryzyko raka piersi.

Zainteresuj się swoją historią osobistą i rodzinną

Uzyskaj informacje na temat każdego rodzaju raka u krewnych zarówno po stronie matki, jak i ojca. Sprawdź także wiek każdego krewnego w momencie rozpoznania raka. Pamiętaj, aby udostępnić te informacje swojemu lekarzowi i aktualizować je w dokumentacji medycznej, jeśli pojawią się nowe diagnozy raka. Jeśli miałaś biopsję piersi, zdobądź kopię raportu z patologii i przedyskutuj to ze swoim lekarzem. Niektóre

rodzaje nienowotworowych zmian piersi mogą zwiększyć ryzyko raka piersi w przyszłości.

Wpływaj na otaczającą cię rzeczywistość

Publiczna świadomość wielu pojedynczych jednostek odgrywa kluczową rolę we wprowadzaniu pozytywnych zmian w celu ochrony ludzi i planety, na skalę globalną. Rosnący popyt konsumencki powoduje, że dostępnych jest dziś o wiele więcej zdrowych produktów w sklepach niż jeszcze 10 lat temu. Wkładając do koszyka zdrowe produkty, czy domagając się towarów, które wymagają ekologicznych metod hodowli, produkcji, przygotowywania żywności, uzdatniania wody i rozwoju nowych produktów realnie wpływasz na zmiany w podaży w najbliższej przyszłości.

Uwierz w siebie.

Zacznij od razu i nie szukaj wymówek. Wypróbuj to, co jest dla ciebie najlepsze. Zmiana to podróż. Musisz gdzieś zacząć aby pewnego dnia zamieszkać w świecie wolnym od nowotworu piersi, przejmij inicjatywę. Niezależnie od tego, czy zdecydujesz się na początek na unikanie tworzyw sztucznych, czy przeorganizowanie wyborów żywieniowych, zakasaj rękawy i działaj. Niektóre zmiany mogą być łatwe do wykonania, inne mogą być na razie poza twoim zasięgiem ale możesz już teraz zrobić coś najlepiej jak potrafisz i poczuć się dobrze w tych wysiłkach. Jakiegokolwiek pierwszego kroku teraz nie podejmiesz, z pewnością będzie on krokiem we właściwym kierunku. Ten jeden, pierwszy poprowadzi do kolejnego, a ten do następnego i tak dalej... Masz moc tworzenia i doświadczania zmian ratujących życie. Zrób to dla siebie, swoich dzieci i wielu innych osób. A kiedy twoja wiedza pomoże ci już dokonać najzdrowszych wyborów, rozpowszechniaj ją i cały czas praktykuj, inni będą podążać za twoim przykładem.

Przeprowadzona w powyższej pracy analiza prac badawczych i badań naukowych udowodniła, iż wymienione tu wskazówki mogą w dużym stopniu i realnie wpłynąć nie tylko na zminimalizowanie ryzyka pojawienia się u kobiet nowotworu piersi ale także na poprawę stanu i jakości zdrowia w szerokim tego słowa znaczeniu.

* * *

...jeśli jednak rozpoznano już u siebie nowotwór piersi i za późno na profilaktykę miej na uwadze, że oprócz konwencjonalnych metod leczenia są jeszcze alternatywy komplementarne, które – mimo, że nie mówi się o tym na co dzień w telewizji, okazały się sukcesem, tu tylko kilka z nich, zalecanych przez amerykańską organizację charytatywną *People Against Cancer*¹⁵⁴¹:

- surowa, całkowicie nieprzetworzona dieta
- wykluczenie pokarmów słodzonych i tłustych oraz nabiału i pszenicy
- włączenie intensywnego programu suplementacji żywieniowej, w tym wysokie dawki witaminy C, beta-karotenu, kompleksu witamin z grupy B, selenu, cynku, koenzymu Q10, olei i witaminy B17 (z pestek moreli)
- intensywny program detoksykacji
- eliminacja rtęć z wypełnień z amalgamatowych
- lewatywy kawowe (pobudzą wątrobę do wydalania toksyn)
- krótkoterminowe leki blokujące hormony w wysokiej dawce
- dożylne wlewy z nadtlenu wodoru
- leczenie wysokimi dawkami witaminy C¹⁵⁴²
- terapia cieplna (hipertermia)
- infuzje letrilu (związku przeciwnowotworowego pochodzącego z pestek moreli) i /lub melatoniny (antyestrogen)
- terapia ozonowa
- pobudzanie układu odpornościowego ekstraktem z grasicy (THX/Thymex-L)
- wzmacnianie odporności niskimi dawkami interleukiny-2
- ...

...ale to już chyba temat na inną pracę dyplomową...

¹⁵⁴¹ <https://aww.su/OyIfG>

¹⁵⁴² Hoffer A., Pauling L., *Hardin Jones biostatistical analysis of mortality data for cohorts of cancer patients with a large fraction surviving at the termination of the study and a comparison of survival times of cancer patients receiving large regular oral doses of vitamin C and other nutrients with similar patients not receiving those doses*, J Orthomol Med, 1990, 5:143-154

ODNOŚNIKI DO BADAŃ NAUKOWYCH

Tabela 2.1.: Dieta - chronologiczny spis prac naukowych

Lp.	Tytuł	Rok	Link
1	Hill P. i in., <i>Environmental factors, hormone status, and prostatic cancer</i> , <i>Prev Med</i> , 1980, 9:657-66	1980	https://aww.su/vGKXV
2	Seely S. i in., <i>Diet and breast cancer: the possible connection with sugar consumption</i> , <i>Med Hypotheses</i> , 1983, 11(3):319-27	1983	https://aww.su/hOu1c
3	Talamini R. i in., <i>Social factors, diet and breast cancer in a northern Italian population</i> , <i>Br J Cancer</i> , 1984, 49:723-9	1984	https://aww.su/pPdIw
4	La Vecchia C. i in., <i>Age at first birth, dietary practices and breast cancer mortality in various Italian regions</i> , <i>Oncology</i> , 1986, 43:1-6	1986	https://aww.su/W5Nj2
5	Rose DP. i in., <i>International comparisons of mortality rates for cancer of the breast, ovary, prostate, and colon, and per capita food consumption</i> , <i>Cancer</i> , 1986, 58:2363-71	1986	https://aww.su/592qt
6	Howe GR. i in., <i>Dietary factors and risk of breast cancer: combined analysis of 12 case-control studies</i> , <i>J Natl Cancer Inst</i> , 1990, 82:561-569	1990	https://aww.su/zN0ZV
7	Mettlin CJ. i in., <i>Patterns of milk consumption and risk of cancer</i> , <i>Nutr Cancer</i> . 1990;13(1-2):89-99	1990	https://aww.su/ao276
8	Hoffer A., Pauling L., <i>Hardin Jones biostatistical analysis of mortality data for cohorts of cancer patients with a large fraction surviving at the termination of the study and a comparison of survival times of cancer patients receiving large regular oral doses of vitamin C and other nutrients with similar patients not receiving those doses</i> , <i>J Orthomol Med</i> , 1990, 5:143-154	1990	https://aww.su/9Nim4
9	Osborne CK. i in., <i>Regulation of breast cancer growth by insulin-like growth factors</i> , <i>J Steroid Biochem Mol Biol</i> , 1990, 37(6):805-809	1990	https://aww.su/9s5xp
10	Pollak M. i in., <i>Effect of tamoxifen on serum insulin like growth factor I levels in stage I breast cancer patients</i> , <i>J Natl Cancer Inst</i> , 1990, 82(21):1693-1697	1990	https://aww.su/MYU3y
11	Liu JZ. i in., <i>Inhibition of 7,12-dimethylbenz(a)anthracene-induced mammary tumors and DNA adducts by dietary selenite</i> , <i>Cancer Res</i> , 1991, 51(17):4613-4617	1991	https://aww.su/rIYk6
12	Simard A. i in., <i>Vitamin D deficiency and cancer of the breast: an unprovocative ecological hypothesis</i> , <i>Can J Public Health</i> , 1991, 82(5):300-3	1991	https://aww.su/lrGmx
13	Macaulay VM., <i>Insulin-like growth factors and cancer</i> , <i>Br J Cancer</i> , 1992, 65:311-20	1992	https://aww.su/Ww75v
14	Bernstein L. i in., <i>Endogenous hormones and breast cancer risk</i> , <i>Epidemiol Rev</i> , 1993, 15:48-65	1993	https://aww.su/uh623
15	Boyd NF. i in., <i>A meta-analysis of studies of dietary fat and breast cancer risk</i> , <i>Br J Cancer</i> , 1993, 68:627-36	1993	https://aww.su/nEm78
16	Harris PJ. i in., <i>The effects of soluble-fiber polysaccharides on the adsorption of a hydrophobic carcinogen to an insoluble dietary fiber</i> , <i>Nutr Cancer</i> 1993, 19(1):43-54	1993	https://aww.su/rCpIw
17	Levi F. i in., <i>Dietary factors and breast cancer risk in Vaud, Switzerland</i> , <i>Nutr Cancer</i> , 1993, 19:327-35	1993	https://aww.su/bwIKH
18	Rohan TE. i in., <i>Dietary fiber, vitamins A, C, and E, and risk of breast cancer: a cohort study</i> , <i>Cancer Causes Control</i> , 1993, 4:29-37	1993	https://aww.su/zKmc7
19	Martin-Moreno JM. i in., <i>Dietary fat, olive oil intake and breast cancer risk</i> , <i>Int J Cancer</i> , 1994, 58(6):774-780	1994	https://aww.su/lZzKQ

20	Yanagi S. i in., <i>Comparative effects of milk, yogurt, butter, and margarine on mammary tumorigenesis induced by 7,12-dimethylbenz(a)anthracene in rats</i> , <i>Cancer Detect Prev</i> , 1994, 18(6):415-20	1994	https://aww.su/WqdoY
21	Bagga D. i in., <i>Effects of a very low fat, high fiber diet on serum hormones and menstrual function. Implications for breast cancer prevention</i> , <i>Cancer</i> , 1995, 76(12):2491-2946	1995	https://aww.su/3jqj9
22	Gaard M. i in., <i>Dietary fat and the risk of breast cancer: a prospective study of 25,892 Norwegian women</i> , <i>Int J Cancer</i> , 1995, 63:13-17	1995	https://aww.su/cv3f4
23	la Vecchia C. i in., <i>Olive oil, other dietary fats, and the risk of breast cancer (Italy)</i> , <i>Cancer Causes Control</i> , 1995, 6(6):545-550	1995	https://aww.su/zl36g
24	Trichopoulou A. i in., <i>Consumption of olive oil and specific food groups in relation to breast cancer risk in Greece</i> , <i>J Natl Cancer Inst</i> , 1995, 87(2):110-116	1995	https://aww.su/HGOWx
25	Toniolo PG. i in., <i>A prospective study of endogenous estrogens and breast cancer in postmenopausal women</i> , <i>J Natl Cancer Inst</i> , 1995, 87:190-7	1995	https://aww.su/FNILg
26	Caygill CP. i in., <i>Fat, fish, fish oil and cancer</i> , <i>Br J Cancer</i> , 1996, 74(1):159-164	1996	https://aww.su/lOL4T
27	Chidambaram N. i in., <i>Influence of selenium on glutathione and some associated enzymes in rats with mammary tumor induced by 7,12-dimethylbenz(a)anthracene</i> , <i>Mol Cell Biochem</i> , 1996, 156(2):101-107	1996	https://aww.su/3ojYG
28	Freudenheim JL. i in., <i>Premenopausal breast cancer risk and intake of vegetables, fruits, and related nutrients</i> , <i>J Natl Cancer Inst</i> , 1996, 88(6):340-348	1996	https://aww.su/bMgOA
29	Hennekens CH. i in., <i>Lack of effect of long-term supplementation with beta carotene on the incidence of malignant neoplasms and cardiovascular disease</i> , <i>New Engl J Med</i> , 1996, 334(18):1145-1149	1996	https://aww.su/1nC5x
30	Negri E. i in., <i>Intake of selected micronutrients and the risk of breast cancer</i> , <i>Int J Cancer</i> , 1996, 65(2):140-144	1996	https://aww.su/tnwLS
31	Stoll BA., <i>Can supplementary dietary fibre suppress breast cancer growth?</i> , <i>Br J Cancer</i> , 1996, 73(5):557-559	1996	https://aww.su/Hy3SD
32	Wu AH. i in., <i>Tofu and risk of breast cancer in Asian-Americans</i> , <i>Cancer Epidemiol Biomarkers Prev</i> , 1996, 5(11):901-906	1996	https://aww.su/aAc2E
33	Bakker N. i in., <i>Adipose fatty acids and cancers of the breast, prostate and colon: an ecological study</i> , <i>EURAMIC Study Group</i> , <i>Int J Cancer</i> , 1997, 72(4):587-591	1997	https://aww.su/4fzm3
34	De Stefani E. i in., <i>Dietary fiber and risk of breast cancer: a case-control study in Uruguay</i> , <i>Nutr Cancer</i> , 1997, 28:14-19	1997	https://aww.su/Vv6y4
35	De Stefani E. i in., <i>Meat intake, heterocyclic amines, and risk of breast cancer: a case-control study in Uruguay</i> , <i>Cancer Epidemiol Biomarkers Prev</i> , 1997, 6(8):573-581	1997	https://aww.su/fg718
36	Kohlmeier L. i in., <i>Adipose tissue trans fatty acids and breast cancer in the European Community Multicenter Study on Antioxidants, Myocardial Infarction, and Breast Cancer</i> , <i>Cancer Epidemiol Biomarkers Prev</i> , 1997, 6(9):705-710	1997	https://aww.su/eN1Qm
37	La Vecchia C. i in., <i>Fibers and breast cancer risk</i> , <i>Nutr Cancer</i> , 1997, 28:264-269	1997	https://aww.su/DjMJK
38	Mehta K. i in., <i>Antiproliferative effect of curcumin (diferuloylmethane) against human breast tumor cell lines</i> , <i>Anticancer Drugs</i> , 1997, 8(5):470-481	1997	https://aww.su/K53MN

39	Outwater JL. i in., <i>Dairy products and breast cancer: the IGF-I, estrogen, and bGH hypothesis</i> , Med Hypotheses, 1997, 48(6):453-61	1997	https://aww.su/YHPTZ
40	Strain JJ. i in., <i>Thyroid hormones and selenium status in breast cancer</i> , Nutr Cancer, 1997, 27(1):48-52	1997	https://aww.su/MOUfv
41	Challier B. i in., <i>Garlic, onion and cereal fibre as protective factors for breast cancer: a French case-control study</i> , Eur J Epidemiol, 1998, 14: 737-747	1998	https://aww.su/Eove7
42	Favero A. i in., <i>Diet and risk of breast cancer: major findings from an Italian case-control study</i> , Biomed Pharmacother, 1998, 52:109-115	1998	https://aww.su/nX62d
43	Hankinson SE. i in., <i>Circulating concentrations of insulin-like growth factor-I and risk of breast cancer</i> , Lancet, 1998, 351(9113):1393-1396	1998	https://aww.su/XUjdu
44	Hartmann S. i in., <i>Natural occurrence of steroid hormones in food</i> , Food Chem, 1998, 62:7-20	1998	https://aww.su/CgiwP
45	Huang MT. i in., <i>Effect of dietary curcumin and dibenzoylmethane on formation of 7,12-dimethylbenz[a]anthracene-induced mammary tumors and lymphomas/leukemias in Sencar mice</i> , Carcinogenesis, 1998, 19(9):1697-1700	1998	https://aww.su/PLF48
46	Nakachi K. i in., <i>Influence of drinking green tea on breast cancer malignancy among Japanese patients</i> , Jpn J Cancer Res, 1998, 89(3):254-261	1998	https://aww.su/gYGwp
47	Wolk A. i in., <i>A prospective study of association of monounsaturated fat and other types of fat with risk of breast cancer</i> , Arch Intern Med, 1998, 158(1):41-45	1998	https://aww.su/fz3yA
48	Zheng W. i in., <i>Well-done meat intake and the risk of breast cancer</i> , J Natl Cancer Inst, 1998, 90(22):1724-1729	1998	https://aww.su/k0CK8
52	Bartsch H. i in., <i>Dietary polyunsaturated fatty acids and cancers of the breast and colorectum: emerging evidence for their role as risk modifiers</i> , Carcinogenesis, 1999, 20(12):2209-2218	1999	https://aww.su/kM2CQ
53	Bradlow HL. i in., <i>Multifunctional aspects of the action of indole-3-carbinol as an antitumor agent</i> , Ann N Y Acad Sci, 1999, 889:204-213	1999	https://aww.su/mZX7I
54	Cover CM. i in., <i>Indole-3-carbinol and tamoxifen cooperate to arrest the cell cycle of MCF-7 human breast cancer cells</i> , Cancer Res, 1999, 59(6):1244-1251	1999	https://aww.su/ZpKvG
55	Fujiki H. i in., <i>Mechanistic findings of green tea as cancer preventive for humans</i> , Proc Soc Exp Biol Med, 1999, 220(4):225-228	1999	https://aww.su/VzsMa
56	Ge X. i in., <i>Induction of apoptosis in MCF-7 cells by indole-3-carbinol is independent of p53 and bax</i> , Anticancer Res, 1999, 19(4B):3199-3203	1999	https://aww.su/Yj9Uk
57	Haggans CJ. i in., <i>Effect of flaxseed consumption on urinary estrogen metabolites in postmenopausal women</i> , Nutr Cancer, 1999, 33(2):188-195	1999	https://aww.su/zvMbi
58	Heaney RP. i in., <i>Dietary changes favorably affect bone remodeling in older adults</i> , J Am Diet Ass, 1999, 99:1228-33	1999	https://aww.su/xuD4q
59	Holly JM. i in., <i>Growth hormone, IGF-I and cancer. Less intervention to avoid cancer? More intervention to prevent cancer?</i> , J Endocrinol, 1999, 162:321- 30	1999	https://aww.su/2u9CU
60	Holmes MD. i in., <i>Association of dietary intake of fat and fatty acids with risk of breast cancer</i> , JAMA, 1999, 281(10):914-920	1999	https://aww.su/Zoxta

61	Ito Y. i in., <i>A study on serum carotenoid levels in breast cancer patients of Indian women in Chennai (Madras), India</i> , J Epidemiol, 1999, 9(5):306-314	1999	https://aww.su/hCVbB
62	Lee AV. i in., <i>Enhancement of insulin-like growth factor signaling in human breast cancer: estrogen regulation of insulin receptor substrate-1 expression in vitro and in vivo</i> , Mol Endocrinol, 1999, 13:787-796	1999	https://aww.su/C6R8i
63	Remesar X. i in., <i>Estrone in food: a factor influencing the development of obesity?</i> , Eur J Nutr, 1999, 38:247-53	1999	https://aww.su/IYirS
64	Vikse R. i in., [Heterocyclic amines in cooked meat] [Article in Norwegian], Tidsskrift for den Norske Laegeforening, 1999, 119(1):45-49	1999	https://aww.su/kTCPZ
65	Zhang S. i in., <i>Dietary carotenoids and vitamins A, C, and E and risk of breast cancer</i> , J Natl Cancer Inst, 1999, 91(6):547-556	1999	https://aww.su/KOvqt
66	Cann SA. i in., <i>Hypothesis: iodine, selenium and the development of breast cancer</i> , Cancer Causes Control, 2000, 11(2):121-127	2000	https://aww.su/wJQrR
67	Fowke JH. i in., <i>Brassica vegetable consumption shifts estrogen metabolism in healthy postmenopausal women</i> , Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2000, 9(8):773-779	2000	https://aww.su/KyG8r
68	Gandini S. i in., <i>Meta-analysis of studies on breast cancer risk and diet: the role of fruit and vegetable consumption and the intake of associated micronutrients</i> , Eur. J. Cancer, 2000, 36:636-646	2000	https://aww.su/qHn4W
69	Hadsell DL. i in., <i>IGF and insulin action in the mammary gland: lessons from transgenic and knockout models</i> , J Mammary Gland Biol Neoplasia, 2000, 5(1):19-30	2000	https://aww.su/arzw1
70	Haggans CJ. i in., <i>The effect of flaxseed and wheat bran consumption on urinary estrogen metabolites in premenopausal women</i> , Cancer Epidemiol, Biomarkers Prev, 2000, 9(7):719-725	2000	https://aww.su/UVxwj
71	Ramsewak RS. i in., <i>Cytotoxicity, antioxidant and anti-inflammatory activities of curcumins I-III from Curcuma longa</i> , Phytomedicine, 2000, 7(4):303-308	2000	https://aww.su/U17pk
72	Slavin JL, <i>Mechanisms for the impact of whole grain foods on cancer risk</i> , J Am Coll Nutr, 2000, 19(3 Suppl):300S-307S	2000	https://aww.su/y6f1i
73	Stoll BA., <i>Biological mechanisms in breast cancer invasiveness: relevance to preventive interventions</i> , Eur J Cancer Prev, 2000, 9(2):73-79	2000	https://aww.su/TnYpQ
74	Vadgama JV. i in., <i>Effect of selenium in combination with Adriamycin or Taxol on several different cancer cells</i> , Anticancer Res, 2000, 20(3A):1391-1414	2000	https://aww.su/ybIf2
75	Yu H. i in., <i>Role of the insulin-like growth factor family in cancer development and progression</i> , J Natl Cancer Inst, 2000, 92:1472-1489	2000	https://aww.su/e4FID
76	Baxter GJ. i in., <i>Salicylic acid in soups prepared from organically and non-organically grown vegetables</i> , Eur J Nutr, 2001, 40(6):289-292	2001	https://aww.su/0Z1yu
77	Brignall MS., <i>Prevention and treatment of cancer with indole-3-carbinol</i> , Altern Med Rev, 2001, 6(6):580-589	2001	https://aww.su/bOPac
78	Ganmaa D. i in., <i>Is milk responsible for male reproductive disorders?</i> , Med Hypoth, 2001, 57:510-4	2001	https://aww.su/Bgd87
79	Hutchins AM. i in., <i>Flaxseed consumption influences endogenous hormone concentrations in postmenopausal women</i> , Nutr Cancer, 2001, 39(1):58-65	2001	https://aww.su/tduvS

80	Inoue M. i in., <i>Regular consumption of green tea and the risk of breast cancer recurrence: follow-up study from the Hospital-based Epidemiologic Research Program at Aichi Cancer Center (HERPACC)</i> , Japan, <i>Cancer Lett</i> , 2001, 167(2):175-182	2001	https://aww.su/Ug1em
81	La Vecchia C. i in., <i>Vegetables, fruit, antioxidants and cancer: a review of Italian studies</i> , <i>Eur J Nutr</i> , 2001, 40(6):261-267	2001	https://aww.su/MWTA8
82	Levi F. i in., <i>Dietary intake of selected micronutrients and breast-cancer risk</i> , <i>Int J Cancer</i> , 2001, 91(2):260-263	2001	https://aww.su/ufVo8
83	Michels KB. i in., <i>Dietary antioxidant vitamins, retinol, and breast cancer incidence in a cohort of Swedish women</i> , <i>Int J Cancer</i> , 2001, 91(4):563-567	2001	https://aww.su/idRSY
84	Prakash P. i in., <i>In vitro inhibition of proliferation of estrogen-dependent and estrogen-independent human breast cancer cells treated with carotenoids or retinoids</i> , <i>J Nutr</i> , 2001, 131(5):1574-1580	2001	https://aww.su/0CHJt
85	Slattery ML. i in., <i>Trans-fatty acids and colon cancer</i> , <i>Nutr Cancer</i> , 2001, 39(2):170-175	2001	https://aww.su/RdTZ8
86	Terry P. i in., <i>Brassica vegetables and breast cancer risk</i> , <i>JAMA</i> , 2001, 285(23):2975-2977	2001	https://aww.su/uhqsb
87	Toniolo P. i in., <i>Serum carotenoids and breast cancer</i> , <i>Am J Epidemiol</i> , 2001, 153(12):1142-1147	2001	https://aww.su/exoum
88	Zhu Y. i in., <i>Relationship between soy food intake and breast cancer in China</i> , <i>Asian Pac J Cancer Prev</i> , 2011, 12(11):2837-2840	2001	https://aww.su/oW63L
89	Bagga D. i in., <i>Long-chain n-3-to-n-6 polyunsaturated fatty acid ratios in breast adipose tissue from women with and without breast cancer</i> , <i>Nutr Cancer</i> , 2002, 42(2):180-185	2002	https://aww.su/nhpNw
90	Chen J. i in., <i>Dietary flaxseed inhibits human breast cancer growth and metastasis and downregulates expression of insulin-like growth factor and epidermal growth factor receptor</i> , <i>Nutr Cancer</i> , 2002, 43(2):187-192	2002	https://aww.su/4aCNZ
91	Ching S. i in., <i>Serum levels of micronutrients, antioxidants and total antioxidant status predict risk of breast cancer in a case control study</i> , <i>J Nutr</i> , 2002, 132(2):303-306	2002	https://aww.su/ACXUN
92	Dabrosin C. i in., <i>Flaxseed inhibits metastasis and decreases extracellular vascular endothelial growth factor in human breast cancer xenografts</i> , <i>Cancer Letters</i> , 2002, 185(1):31-37	2002	https://aww.su/B7Spj
93	Felton JS. i in., <i>Human exposure to heterocyclic amine food mutagens/ carcinogens: relevance to breast cancer</i> , <i>Environ Mol Mutagen</i> , 2002, 39(2-3):112-118	2002	https://aww.su/G8vnQ
94	Ferguson LR., <i>Meat consumption, cancer risk and population groups within New Zealand</i> , <i>Mutation Res</i> , 2002, 506-507:215-224	2002	https://aww.su/PVDbU
95	Goodwin PJ. i in., <i>Fasting insulin and outcome in early-stage breast cancer: results of a prospective cohort study</i> , <i>J Clin Oncol</i> , 2002, 20:42-51	2002	https://aww.su/IP5Tf
96	Kim MK. i in., <i>Breast cancer, serum antioxidant vitamins, and p53 protein overexpression</i> , <i>Nutr Cancer</i> , 2002, 43(2):159-166	2002	https://aww.su/zWaV1
97	Kim ND. i in., <i>Chemopreventive and adjuvant therapeutic potential of pomegranate (Punica granatum) for human breast cancer</i> , <i>Breast Cancer Res Treat</i> , 2002, 71(3):203-217	2002	https://aww.su/i9yW3
98	Leung GM. i in., <i>Trends in breast cancer incidence in Hong Kong between 1973 and 1999: an age-period-cohort analysis</i> , <i>Br J Cancer</i> , 2002, 87:982-8	2002	https://aww.su/NiACE

99	Li Z. i in., [The effects of carotenoids on the proliferation of human breast cancer cell and gene expression of bcl-2][Article in Chinese], Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi, 2002, 36(4):254-257	2002	https://aww.su/RM95k
100	Maillard V. i in., N-3 and N-6 fatty acids in breast adipose tissue and relative risk of breast cancer in a case-control study in Tours, France, Int J Cancer, 2002, 98(1):78-83	2002	https://aww.su/ojvuX
101	Muti P. i in., Fasting glucose is a risk factor for breast cancer: a prospective study, Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2002, 11(11):1361-1368	2002	https://aww.su/fWmCl
102	Sato R. i in., Prospective study of carotenoids, tocopherols, and retinoid concentrations and the risk of breast cancer, Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2002, 11(5):451-457	2002	https://aww.su/21HcP
103	Schuurman AG. i in., A prospective cohort study on intake of retinol, vitamins C and E, and carotenoids and prostate cancer risk (Netherlands), Cancer Causes Control, 2002, 13(6):573-582	2002	https://aww.su/2re9c
104	Shao ZM. i in., Curcumin exerts multiple suppressive effects on human breast carcinoma cells, Int J Cancer, 2002, 98(2):234-240	2002	https://aww.su/DFVUt
105	Solanas M. i in., Effects of a high olive oil diet on the clinical behavior and histopathological features of rat DMBA-induced mammary tumors compared with a high corn oil diet, Int J Oncol, 2002, 21(4):745-753	2002	https://aww.su/xEkuS
106	Tibaduiza EC. i in., Excentric cleavage products of beta-carotene inhibit estrogen receptor positive and negative breast tumor cell growth in vitro and inhibit activator protein-1-mediated transcriptional activation, J Nutr, 2002, 132(6):1368-1375	2002	https://aww.su/aWDuJ
107	Voorrips LE. i in., Intake of conjugated linoleic acid, fat, and other fatty acids in relation to postmenopausal breast cancer: the Netherlands Cohort Study on Diet and Cancer, Am J Clin Nutr, 2002, 76(4):873-882	2002	https://aww.su/P4knZ
108	Wallace JM., Nutritional and botanical modulation of the inflammatory cascade--eicosanoids, cyclooxygenases, and lipoxygenases--as an adjunct in cancer therapy, Integr Cancer Ther, 2002, 1(1):7-37	2002	https://aww.su/flvjw
109	Asami DK. i in., Comparison of the total phenolic and ascorbic acid content of freeze-dried and air-dried marionberry, strawberry, and corn grown using conventional, organic, and sustainable agricultural practices, J Agric Food Chem, 2003, 51(5):1237-1241	2003	https://aww.su/XMIN8
110	Bounous G. i in., The antioxidant system, Anticancer Res, 2003, 23(2B):1411-1415	2003	https://aww.su/r9BS5
111	Boyd NF. i in., Dietary fat and breast cancer risk revisited: a meta-analysis of the published literature, Br J Cancer, 2003, 89(9):1672-1685	2003	https://aww.su/FZJPl
112	Chajes V. i in., Omega-6/omega-3 polyunsaturated fatty acid ratio and cancer, World Rev Nutr Diet, 2003, 92:133-151	2003	https://aww.su/DBPgf
113	Dorgan JF. i in., Diet and sex hormones in girls: findings from a randomized controlled clinical trial, J Natl Cancer Inst, 2003, 95(2):132-141	2003	https://aww.su/9h4Jx
114	Fleischauer AT. i in., Antioxidant supplements and risk of breast cancer recurrence and breast cancer-related mortality among postmenopausal women, Nutr Cancer 2003, 46(1):15-22	2003	https://aww.su/C4TSN

115	Gago-Dominguez M. i in., <i>Opposing effects of dietary n-3 and n-6 fatty acids on mammary carcinogenesis: The Singapore Chinese Health Study</i> , Br J Cancer, 2003, 89(9):1686-1692	2003	https://aww.su/Yd6zs
116	Grinder-Pedersen L. i in., <i>Effect of diets based on foods from conventional versus organic production on intake and excretion of flavonoids and markers of antioxidative defense in humans</i> , J Agric Food Chem, 2003, 51(19):5671-5676	2003	https://aww.su/cxrSj
117	Katsube N. i in., <i>Induction of apoptosis in cancer cells by Bilberry (Vaccinium myrtillus) and the anthocyanins</i> , J Agric Food Chem, 2003, 51(1):68-75	2003	https://aww.su/Fdf2s
118	Lambert JD. i in., <i>Mechanisms of cancer prevention by tea constituents</i> , J Nutr, 2003, 133(10):3262S-3267S	2003	https://aww.su/YSMVy
119	Li Z. i in., <i>[Effect of beta-carotene on gene expression of breast cancer cells] [Article in Chinese]</i> , Ai Zheng, 2003, 22(4):380-384	2003	https://aww.su/RQtOJ
120	McCance KL. i in., <i>Estrogen and insulin crosstalk: breast cancer risk implications</i> , Nurse Pract, 2003, 28(5):12-23	2003	https://aww.su/rHPCe
121	Riboli E. i in., <i>Epidemiologic evidence of the protective effect of fruit and vegetables on cancer risk</i> , Am J Clin Nutr, 2003, 78(3 Suppl):559S-569S	2003	https://aww.su/6vziY
122	Rissanen H. i in., <i>Serum fatty acids and breast cancer incidence</i> , Nutr Cancer, 2003, 45(2):168-175	2003	https://aww.su/sgH43
123	Slavin J, <i>Why whole grains are protective: biological mechanisms</i> , Proc Nutr Soc, 2003, 62(1):129-134	2003	https://aww.su/iW1T6
124	Toi M. i in., <i>Preliminary studies on the anti-angiogenic potential of pomegranate fractions in vitro and in vivo</i> , Angiogenesis, 2003, 6(2):121-128	2003	https://aww.su/BxOyz
125	Wu AH. i in., <i>Green tea and risk of breast cancer in Asian Americans</i> , Int J Cancer, 2003, 106(4):574-579	2003	https://aww.su/9Ebyl
126	Wu AH. i in., <i>Tea intake, COMT genotype, and breast cancer in Asian-American women</i> , Cancer Res, 2003, 63(21):7526-7529	2003	https://aww.su/3wYMC
127	Alothaimen A. i in., <i>Dietary fat and breast cancer in Saudi Arabia: a case- control study</i> , East Mediterr Health J, 2004, 10(6):879-886	2004	https://aww.su/MVPf5
128	Ambrosone CB. i in., <i>Breast cancer risk in premenopausal women is inversely associated with consumption of broccoli, a source of isothiocyanates, but is not modified by GST genotype</i> , J Nutr, 2004, 134(5):1134-1138	2004	https://aww.su/DW4YT
129	Chatterji U. i in., <i>Indole-3-carbinol stimulates transcription of the interferon gamma receptor 1 gene and augments interferon responsiveness in human breast cancer cells</i> , Carcinogenesis, 2004, 25(7):1119-1128	2004	https://aww.su/Z6kvL
130	Crespy V. i in., <i>A review of the health effects of green tea catechins in in vivo animal models</i> , J Nutr, 2004, 134(12 Suppl):3431S-3440S	2004	https://aww.su/oqEvb
131	El-Bayoumy K. i in., <i>Mechanisms of mammary cancer chemoprevention by organoselenium compounds</i> , Mutat Res, 2004, 551(1-2):181-197	2004	https://aww.su/WtLqD
132	Gaudet MM. i in. <i>Fruits, vegetables, and micronutrients in relation to breast cancer modified by menopause and hormone receptor status</i> , Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2004, 13(9):1485-1494	2004	https://aww.su/i1cf8
133	Gonzalez CA. i in., <i>[The European prospective investigation about cancer and nutrition (EPIC)] [Article in Spanish]</i> , Rev Esp Salud Publica, 2004, 78(2):167-176	2004	https://aww.su/9xvb1
134	Hardman WE., <i>(n-3) fatty acids and cancer therapy</i> , J Nutr, 2004, 134(12 Suppl):3427S-3430S	2004	https://aww.su/Xo8jv

135	Jackson SJ. i in., <i>Sulforaphane: a naturally occurring mammary carcinoma mitotic inhibitor, which disrupts tubulin polymerization</i> , <i>Carcinogenesis</i> , 2004, 25(2):219-227	2004	https://aww.su/tHU4n
136	Larsson S.C. i in., <i>Dietary long-chain n-3 fatty acids for the prevention of cancer: a review of potential mechanisms</i> , <i>Am J Clin Nutr</i> , 2004, 79(6):935-945	2004	https://aww.su/ojNPS
137	Lawlor DA. i in., <i>Hyperinsulinaemia and increased risk of breast cancer: findings from the British Women's Heart and Health Study</i> , <i>Cancer Causes Control</i> , 2004, 15(3):267-275	2004	https://aww.su/xe72l
138	Lombardi-Boccia G. i in., <i>Nutrients and antioxidant molecules in yellow plums (<i>Prunus domestica</i> L.) from conventional and organic productions: a comparative study</i> , <i>J Agric Food Chem</i> , 2004, 52(1):90-94	2004	https://aww.su/ods3n
139	Malin A. i in., <i>Evaluation of the synergistic effect of insulin resistance and insulin-like growth factors on the risk of breast carcinoma</i> , <i>Cancer</i> , 2004, 100(4):694-700	2004	https://aww.su/dWZrk
140	Mattisson I. i in., <i>Intakes of plant foods, fibre and fat and risk of breast cancer - a prospective study in the Malmo Diet and Cancer cohort</i> , <i>Br J Cancer</i> , 2004, 90:122-7	2004	https://aww.su/k8dw1
141	Mehta R. i in., <i>Breast cancer chemopreventive properties of pomegranate (<i>Punica granatum</i>) fruit extracts in a mouse mammary organ culture</i> , <i>Eur J Cancer Prev</i> , 2004, 13(4):345-348	2004	https://aww.su/75GIh
142	Mittal A. i in., <i>EGCG down-regulates telomerase in human breast carcinoma MCF-7 cells, leading to suppression of cell viability and induction of apoptosis</i> , <i>Int J Oncol</i> , 2004, 24(3):703-710	2004	https://aww.su/zmK2U
143	Muti P., <i>The role of endogenous hormones in the etiology and prevention of breast cancer: the epidemiological evidence</i> , <i>Ann N Y Acad Sci</i> , 2004, 1028:273-282	2004	https://aww.su/PUMTF
144	Nesaretnam K. i in., <i>Tocotrienol-rich fraction from palm oil and gene expression in human breast cancer cells</i> , <i>Ann NY Acad Sci</i> , 2004, 1031:143-157	2004	https://aww.su/elwJo
145	Nkondjock A. i in., <i>Intake of specific carotenoids and essential fatty acids and breast cancer risk in Montreal, Canada</i> , <i>Am J Clin Nutr</i> , 2004, 79(5):857-864	2004	https://aww.su/gNzmP
146	Qin LQ. i in., <i>Low-Fat Milk Promotes the Development of 7,12-Dimethylbenz(a)anthracene (DMBA)-Induced Mammary Tumors in Rats</i> , <i>Int J Cancer</i> , 2004, 110:491-6	2004	https://aww.su/djve3
147	Rock CL. i in., <i>Effects of a high-fiber, low-fat diet intervention on serum concentrations of reproductive steroid hormones in women with a history of breast cancer</i> , <i>J Clin Oncol</i> , 2004, 22(12):2379-2387	2004	https://aww.su/9d4zw
148	Romieu I. i in., <i>Carbohydrates and the risk of breast cancer among Mexican women</i> , <i>Cancer Epidemiol Biomarkers Prev</i> , 2004, 13(8):1283-1289	2004	https://aww.su/Nec3Q
149	Saadatian-Elahi M. i in., <i>Biomarkers of dietary fatty acid intake and the risk of breast cancer: a meta-analysis</i> , <i>Int J Cancer</i> , 2004, 111(4):584-591	2004	https://aww.su/XV87K
150	Sanderson M. i in., <i>Insulin-like growth factor-I, soy protein intake, and breast cancer risk</i> , <i>Nutr Cancer</i> , 2004, 50(1):8-15	2004	https://aww.su/xqSIC
151	Sartippour MR. i in., <i>cDNA microarray analysis of endothelial cells in response to green tea reveals a suppressive phenotype</i> , <i>Int J Oncol</i> , 2004, 25(1):193-202	2004	https://aww.su/wi70t
152	Shi R. i in., <i>IGF-I and breast cancer: a meta-analysis</i> , <i>Int J Cancer</i> , 2004, 111(3):418-423	2004	https://aww.su/cXQTM

153	Sugimura T. i in., <i>Heterocyclic amines: Mutagens/carcinogens produced during cooking of meat and fish</i> , <i>Cancer Sci</i> , 2004, 95(4):290-299	2004	https://aww.su/B6hxN
154	Takabayashi F. i in., <i>Effect of green tea catechins on oxidative DNA damage of hamster pancreas and liver induced by N-Nitrosobis(2-oxopropyl)amine and/or oxidized soybean oil</i> , <i>Biofactors</i> , 2004, 21(1-4):335-337	2004	https://aww.su/Gg4kM
155	Tseng E. i in., <i>Dietary Organic Isothiocyanates Are Cytotoxic in Human Breast Cancer MCF-7 and Mammary Epithelial MCF-12A Cell Lines</i> , <i>Exp Biol Med (Maywood)</i> , 2004, 229(8):835-842	2004	https://aww.su/y3SRq
156	van Elswijk DA. i in., <i>Rapid dereplication of estrogenic compounds in pomegranate (Punica granatum) using on-line biochemical detection coupled to mass spectrometry</i> , <i>Phytochemistry</i> , 2004, 65(2):233-241	2004	https://aww.su/P0C6B
157	Zhou JR. i in., <i>Combined inhibition of estrogen-dependent human breast carcinoma by soy and tea bioactive components in mice</i> , <i>Int J Cancer</i> , 2004, 108(1):8-14	2004	https://aww.su/i6xYV
158	Adebamowo CA. i in., <i>Dietary flavonols and flavonol-rich foods intake and the risk of breast cancer</i> , <i>Int J Cancer</i> , 2005, 114(4):628-633	2005	https://aww.su/pxfd8
159	Aggarwal BB. i in., <i>Curcumin suppresses the paclitaxel-induced nuclear factor-kappaB pathway in breast cancer cells and inhibits lung metastasis of human breast cancer in nude mice</i> , <i>Clin Cancer Res</i> , 2005, 11(20):7490-7498	2005	https://aww.su/NsgMx
160	Baliga MS. i in., <i>Growth inhibitory and antimetastatic effect of green tea polyphenols on metastasis- specific mouse mammary carcinoma 4T1 cells in vitro and in vivo systems</i> , <i>Clin Cancer Res</i> , 2005, 11(5):1918-1927	2005	https://aww.su/c0GzI
161	Boyapati SM. i in., <i>Soyfood intake and breast cancer survival: a followup of the Shanghai Breast Cancer Study</i> , <i>Breast Cancer Res Treat</i> , 2005, 92(1):11-17	2005	https://aww.su/q7syT
162	Brandi G. i in., <i>Mechanisms of action and antiproliferative properties of Brassica oleracea juice in human breast cancer cell lines</i> , <i>J Nutr</i> , 2005, 135(6):1503-1509	2005	https://aww.su/ye53U
163	Choudhuri T. i in., <i>Curcumin selectively induces apoptosis in deregulated cyclin D1-expressed cells at G2 phase of cell cycle in a p53-dependent manner</i> , <i>J Biol Chem</i> , 2005, 280(20):20059-20068	2005	https://aww.su/GbYEo
164	Ferreres F. i in., <i>Phenolic compounds in external leaves of tronchuda cabbage (Brassica oleracea L. var. costata DC)</i> , <i>J Agric Food Chem</i> , 2005, 53(8):2901-2907	2005	https://aww.su/uR3oT
165	Gonullu G. i in., <i>Relation between insulin resistance and serum concentrations of IL-6 and TNF-alpha in overweight or obese women with early stage breast cancer</i> , <i>Cytokine</i> , 2005, 31(4):264-269	2005	https://aww.su/kLwrJ
166	Hirose K. i in., <i>Soybean products and reduction of breast cancer risk: a case-control study in Japan</i> , <i>Br J Cancer</i> , 2005, 93(1):15-22	2005	https://aww.su/pUIQw
167	Lee SO. i in., <i>Selenium disrupts estrogen signaling by altering estrogen receptor expression and ligand binding in human breast cancer cells</i> , <i>Cancer Res</i> , 2005, 65(8):3487-3492	2005	https://aww.su/RKTV3
168	Matchett MD. i in., <i>Blueberry flavonoids inhibit matrix metalloproteinase activity in DU145 human prostate cancer cells</i> , <i>Biochem Cell Biol</i> , 2005, 83(5):637-43	2005	https://aww.su/AxNUW
169	Nagel G. i in., <i>Dietary phytoestrogen intake and mammographic density -- results of a pilot study</i> , <i>Eur J Med Res</i> , 2005, 10(9):389-394	2005	https://aww.su/ZTrJv

170	Nothlings U. i in., <i>Meat and fat intake as risk factors for pancreatic cancer: the multiethnic cohort study</i> , J Natl Cancer Inst, 2005, 97(19):1458-1465	2005	https://aww.su/MXrTh
171	Qiu JL. i in., <i>Nutritional factors and gastric cancer in Zhoushan Islands, China</i> , World J Gastroenterol, 2005, 11(28):4311-4316	2005	https://aww.su/hoY71
172	Rock CL. i in., <i>Plasma carotenoids and recurrence-free survival in women with a history of breast cancer</i> , J Clin Oncol, 2005, 23:6631-6638	2005	https://aww.su/8sNlq
173	Seely D. i in., <i>The effects of green tea consumption on incidence of breast cancer and recurrence of breast cancer: a systematic review and meta-analysis</i> , Integr Cancer Ther, 2005, 4(2):144-155	2005	https://aww.su/YdByu
174	Shannon J. i in., <i>Food and botanical groupings and risk of breast cancer: a case- control study in Shanghai, China</i> , Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2005, 14(1):81-90	2005	https://aww.su/relyp
175	Tavani A. i in., <i>Consumption of sweet foods and breast cancer risk in Italy</i> , Ann Oncol, 2006, 17(2):341-5	2005	https://aww.su/P6Zbn
176	Thompson LU. i in., <i>Dietary flaxseed alters tumor biological markers in postmenopausal breast cancer</i> , Clin Cancer Res, 2005, 11(10):3828-3835	2005	https://aww.su/WoDBf
177	Vyas S. i in., <i>Resveratrol regulates insulin-like growth factor-II in breast cancer cells</i> , Endocrinology, 2005, 146(10):4224-4233	2005	https://aww.su/x2b0S
178	Wakai K. i in., <i>Dietary intakes of fat and fatty acids and risk of breast cancer: a prospective study in Japan</i> , Cancer Sci, 2005, 96(9):590-599	2005	https://aww.su/xnUJV
179	Wu HT. i in., <i>Inhibition of Cell Proliferation and in Vitro Markers of Angiogenesis by Indole-3-carbinol, a Major Indole Metabolite Present in Cruciferous Vegetables</i> , J Agric Food Chem, 2005, 53(13):5164-5169	2005	https://aww.su/BOXgJ
180	Yi W. i in., <i>Phenolic compounds from blueberries can inhibit colon cancer cell proliferation and induce apoptosis</i> , J Agric Food Chem, 2005, 53(18):7320-9	2005	https://aww.su/1hkFA
181	Chlebowski RT. i in., <i>Dietary fat reduction and breast cancer outcome: interim efficacy results from the Women's Intervention Nutrition Study</i> , J Natl Cancer Inst, 2006, 98(24):1767-1776	2006	https://aww.su/owWaD
182	García-Segovia P. i in., <i>Olive oil consumption and risk of breast cancer in the Canary Islands: a population-based case-control study</i> , Public Health Nutr, 2006, 9(1A):163-167	2006	https://aww.su/weZBa
183	Garvin S. i in., <i>Resveratrol induces apoptosis and inhibits angiogenesis in human breast cancer xenografts in vivo</i> , Cancer Lett, 2006, 231(1):113-122	2006	https://aww.su/5ZC3e
184	Glei M. i in., <i>The main catechin of green tea, (-)-epigallocatechin-3-gallate (EGCG), reduces bleomycin-induced DNA damage in human leucocytes</i> , Toxicol In Vitro, 2006, 20(3):295-300	2006	https://aww.su/zgx8O
185	Ho SY. i in., <i>Soy consumption and mortality in Hong Kong: proxy-reported case-control study of all older adult deaths in 1998</i> , Prev Med., 2006, 43(1):20-6	2006	https://aww.su/ulgKA
186	Li JY. i in., <i>[Serum organochlorines pesticides level of non-occupational exposure women and risk of breast cancer: a case-control study] [Article in Chinese]</i> , Wei Sheng Yan Jiu, 2006, 35(4):391-394	2006	https://aww.su/LdxUk
187	McEligot AJ. i in., <i>Dietary fat, fiber, vegetable, and micronutrients are associated with overall survival in postmenopausal women diagnosed with breast cancer</i> , Nutr Cancer, 2006, 55(2):132-140	2006	https://aww.su/Not4Z

188	Olsson ME. i in., <i>Antioxidant levels and inhibition of cancer cell proliferation in vitro by extracts from organically and conventionally cultivated strawberries</i> , J Agric Food Chem, 2006, 54(4):1248-1255	2006	https://aww.su/qcihE
189	Sartippour MR. i in., <i>The combination of green tea and tamoxifen is effective against breast cancer</i> , Carcinogenesis, 2006, 27(12):2424-2433	2006	https://aww.su/Pc0Zb
190	Seeram NP. i in., <i>Blackberry, black raspberry, blueberry, cranberry, red raspberry, and strawberry extracts inhibit growth and stimulate apoptosis of human cancer cells in vitro</i> , J Agric Food Chem, 2006, 54(25):9329-39	2006	https://aww.su/O2rvf
191	Sun CL. i in., <i>Green tea, black tea and breast cancer risk: a meta-analysis of epidemiological studies</i> , Carcinogenesis, 2006, 27(7):1310-1315	2006	https://aww.su/Hqe0f
192	Takata Y. i in., <i>Serum insulin-like growth factor-I levels among women in Hawaii and Japan with different levels of tofu intake</i> , Nutr Cancer, 2006, 56(2):136-142	2006	https://aww.su/ZQ2JX
193	Tavani A. i in., <i>Consumption of sweet foods and breast cancer risk in Italy</i> , Ann Oncol, 2006, 17(2):341-345	2006	https://aww.su/tyljp
194	Whitsett T. i in., <i>Resveratrol, but not EGCG, in the diet suppresses DMBA-induced mammary cancer in rats</i> , J Carcinog, 2006, 5:15	2006	https://aww.su/7EbWZ
195	Zaveri NT., <i>Green tea and its polyphenolic catechins: medicinal uses in cancer and noncancer applications</i> , Life Sci, 2006, 78(18):2073-80	2006	https://aww.su/kVBD9
196	Cade JE. i in., <i>Dietary fibre and risk of breast cancer in the UK Women's Cohort Study</i> , Int J Epidemiol, 2007, 36:431-8	2007	https://aww.su/diehK
197	Chen J. i in., <i>Flaxseed alone or in combination with tamoxifen inhibits MCF-7 breast tumor growth in ovariectomized athymic mice with high circulating levels of estrogen</i> , Exp Biol Med (Maywood), 2007, 232(8):1071-1080	2007	https://aww.su/uZ9F5
198	Cui X. i in., <i>Dietary patterns and breast cancer risk in the shanghai breast cancer study</i> , Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2007, 16(7):1443-8	2007	https://aww.su/Td4YK
199	Di Pietro PF. i in., <i>Breast cancer in southern Brazil: association with past dietary intake</i> , Nutr Hosp, 2007, 22(5):565-572	2007	https://aww.su/Jsvjy
200	Do MH. i in., <i>Fruits, vegetables, soy foods and breast cancer in pre- and postmenopausal Korean women: a case-control study</i> , Int J Vitam Nutr Res, 2007, 77(2):130-141	2007	https://aww.su/NHQcl
201	Do MH. i in., <i>Intake of fruits, vegetables, and soy foods in relation to breast cancer risk in Korean women: a case-control study</i> , Nutr Cancer, 2007, 57(1):20-7	2007	https://aww.su/ESkcJ
202	Hirose K. i in., <i>Dietary patterns and the risk of breast cancer in Japanese women</i> , Cancer Sci, 2007, 98(9):1431-1438	2007	https://aww.su/OpMNg
203	Hong SW. i in., <i>Ascorbate (vitamin C) induces cell death through the apoptosis-inducing factor in human breast cancer cells</i> , Oncol Rep, 2007, 18(4):811-815	2007	https://aww.su/M27Nv
204	Huang JP. i in., <i>Dietary carotenoids and risk of breast cancer in Chinese women</i> , Asia Pac J Clin Nutr, 2007, 16 Suppl 1:437-442	2007	https://aww.su/WXK9i
205	Jo EH. i in., <i>Efficacy of sulforaphane is mediated by p38 MAP kinase and caspase-7 activations in ER-positive and COX-2-expressed human breast cancer cells</i> , Eur J Cancer Prev, 2007, 16(6):505-510	2007	https://aww.su/EvJRg

206	Kuriki K. i in., <i>Breast cancer risk and erythrocyte compositions of n-3 highly unsaturated fatty acids in Japanese</i> , Int J Cancer, 2007, 121(2):377-385	2007	https://aww.su/elyRf
207	Li S. i in., <i>Doxorubicin and selenium cooperatively induce fas signaling in the absence of Fas/Fas ligand interaction</i> , Anticancer Res, 2007, 27(5A):3075-3082	2007	https://aww.su/4ma8v
208	Mai Z. i in., <i>Genistein sensitizes inhibitory effect of tamoxifen on the growth of estrogen receptor- positive and HER2-overexpressing human breast cancer cells</i> , Mol Carcinog, 2007, 46(7):534-542	2007	https://aww.su/S8gns
209	Nishio K. i in., <i>Consumption of soy foods and the risk of breast cancer: findings from the Japan Collaborative Cohort (JACC) Study</i> , Cancer Causes Control, 2007, 18(8):801-808	2007	https://aww.su/xZ42m
210	Norat T. i in., <i>Diet, serum insulin-like growth factor-I and IGF- binding protein-3 in European women</i> , Eur J Clin Nutr, 2007, 61(1):91-98	2007	https://aww.su/0RXxh
211	Pierce JP. i in., <i>Greater survival after breast cancer in physically active women with high vegetable-fruit intake regardless of obesity</i> , J Clin Oncol, 2007, 25(17):2345-2351	2007	https://aww.su/7D5dS
212	Pierce JP. i in., <i>Influence of a diet very high in vegetables, fruit, and fiber and low in fat on prognosis following treatment for breast cancer: the Women's Healthy Eating and Living (WHEL) randomized trial</i> , JAMA, 2007, 298(3):289-298	2007	https://aww.su/gAbZI
213	Pledgie-Tracy A. i in., <i>Sulforaphane induces cell type-specific apoptosis in human breast cancer cell lines</i> , Mol Cancer Ther, 2007 6(3):1013-1021	2007	https://aww.su/JwDLu
214	Sant M. i in., <i>Salad vegetables dietary pattern protects against HER-2- positive breast cancer: a prospective Italian study</i> , Int J Cancer, 2007, 121(4):911-914	2007	https://aww.su/SYK3b
215	Shannon J. i in., <i>Erythrocyte fatty acids and breast cancer risk: a case-control study in Shanghai, China</i> , Am J Clin Nutr, 2007, 85(4):1090-1097	2007	https://aww.su/xAqBP
216	Sieri S. i in., <i>Dietary glycemic index, glycemic load, and the risk of breast cancer in an Italian prospective cohort study</i> , Am J Clin Nutr, 2007, 86(4):1160-1166	2007	https://aww.su/hD5kj
217	Srivastava A. i in., <i>Effect of anthocyanin fractions from selected cultivars of Georgia-grown blueberries on apoptosis and phase II enzymes</i> , J Agric Food Chem, 2007, 55(8):3180-5	2007	https://aww.su/Yd7zq
218	Taylor EF. i in., <i>Meat consumption and risk of breast cancer in the UK Women's Cohort Study</i> , Br J Cancer, 2007, 96(7):1139-1146	2007	https://aww.su/ziISu
219	Teitelbaum SL. i in., <i>Reported residential pesticide use and breast cancer risk on Long Island, New York</i> , Am J Epidemiol, 2007, 165(6):643-651	2007	https://aww.su/Qoebd
220	Thangapazham RL. i in., <i>Green tea polyphenol and epigallocatechin gallate induce apoptosis and inhibit invasion in human breast cancer cells</i> , Cancer Biol Ther, 2007, 6(12):1938-1943	2007	https://aww.su/y0GjX
221	Thyagarajan A. i in., <i>Combined effect of green tea and Ganoderma lucidum on invasive behavior of breast cancer cells</i> , Int J Oncol, 2007, 30(4):963-969	2007	https://aww.su/OLi91
222	Touillaud MS. i in., <i>Dietary lignan intake and postmenopausal breast cancer risk by estrogen and progesterone receptor status</i> , J Natl Cancer Inst, 2007, 99:475-86	2007	https://aww.su/S3Rps

223	Vetvicka V. i in., <i>Glucan and resveratrol complex--possible synergistic effects on immune system</i> , Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub, 2007, 151(1):41-46	2007	https://aww.su/uRjGO
224	Wayne SJ. i in., <i>Dietary fiber is associated with serum sex hormones and insulin-related peptides in postmenopausal breast cancer survivors</i> , Breast Cancer Res Treat, 2008, 112(1):149-58	2007	https://aww.su/PDqx2
225	Wong PS. i in., <i>Promotion of breast cancer by beta-hexachlorocyclohexane in MCF10AT1 cells and MMTV-neu mice</i> , BMC Cancer, 2007, 7:130	2007	https://aww.su/4xkA2
226	<i>World Cancer Research Fund, Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective</i> . Washington, DC: American Institute for Cancer Research, 2007	2007	https://aww.su/vtP9q
227	Zhang M. i in., <i>Green tea and the prevention of breast cancer: a case-control study in Southeast China</i> , Carcinogenesis, 2007, 28(5):1074-1078	2007	https://aww.su/3Gk6U
228	Aiyer HS. i in., <i>Prevention of oxidative DNA damage by bioactive berry components</i> , Nutr Cancer, 2008, 60 Suppl 1:36-42	2008	https://aww.su/pelcZ
229	Alkhalaf M. i in., <i>Resveratrol-induced apoptosis in human breast cancer cells is mediated primarily through the caspase-3-dependent pathway</i> , Arch Med Res, 2008, 39(2):162-168	2008	https://aww.su/4Tm87
230	Barclay AW. i in., <i>Glycemic index, glycemic load, and chronic disease risk--a meta-analysis of observational studies</i> , Am J Clin Nutr, 2008, 87(3):627-637	2008	https://aww.su/cI7GW
231	Chajès V. i in., <i>Association between serum trans-monounsaturated fatty acids and breast cancer risk in the E3N-EPIC Study</i> , Am J Epidemiol, 2008, 167(11):1312-1320	2008	https://aww.su/HwO3Z
232	Cui Y. i in., <i>Selected antioxidants and risk of hormone receptor-defined invasive breast cancers among postmenopausal women in the Women's Health Initiative Observational Study</i> , Am J Clin Nutr, 2008, 87(4):1009-1018	2008	https://aww.su/XGkOE
233	Dorjgochoo T. i in., <i>Vitamin supplement use and risk for breast cancer: the Shanghai Breast Cancer Study</i> , Breast Cancer Res Treat, 2008, 111(2):269-278	2008	https://aww.su/k1v2K
234	Iwasaki M. i in., <i>Japan Public Health Center-based prospective study group. Plasma isoflavone level and subsequent risk of breast cancer among Japanese women: a nested case-control study from the Japan Public Health Center-based prospective study group</i> , J Clin Oncol, 2008, 26(10):1677-1683	2008	https://aww.su/dMwRE
235	Kim MK. i in., <i>Dietary intake of soy protein and tofu in association with breast cancer risk based on a case-control study</i> , Nutr Cancer, 2008, 60(5):568-76	2008	https://aww.su/gk1rc
236	Lajous M. i in., <i>Carbohydrate intake, glycemic index, glycemic load, and risk of postmenopausal breast cancer in a prospective study of French women</i> , Am J Clin Nutr, 2008, 87(5):1384-1391	2008	https://aww.su/noh8v
237	Lee SA. i in., <i>Cruciferous vegetables, the GSTP1 Ile105Val genetic polymorphism, and breast cancer risk</i> , Am J Clin Nutr, 2008, 87(3):753-760	2008	https://aww.su/zrquQ
238	Lima FE. i in., <i>Diet and cancer in Northeast Brazil: evaluation of eating habits and food group consumption in relation to breast cancer</i> , Cad Saude Publica, 2008, 24(4):820-828	2008	https://aww.su/NcTLR

239	Lissowska J. i in., <i>Intake of fruits, and vegetables in relation to breast cancer risk by hormone receptor status</i> , Breast Cancer Res Treat, 2008, 107(1):113-117	2008	https://aww.su/jCkXL
240	Schulz M. i in., <i>Identification of a dietary pattern characterized by high-fat food choices associated with increased risk of breast cancer: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Potsdam Study</i> , Br J Nutr, 2008, 100(5):942-6	2008	https://aww.su/V485o
241	Simopoulos AP., <i>The importance of the omega-6/omega-3 fatty acid ratio in cardiovascular disease and other chronic diseases</i> , Exp Biol Med (Maywood), 2008, 233(6):674-688	2008	https://aww.su/hvbsA
242	Sonestedt E. i in., <i>Do both heterocyclic amines and omega-6 polyunsaturated fatty acids contribute to the incidence of breast cancer in postmenopausal women of the Malmö diet and cancer cohort?</i> , Int J Cancer, 2008, 123(7):1637-43	2008	https://aww.su/mEowj
243	Tang FY. i in., <i>Resveratrol inhibits migration and invasion of human breast-cancer cells</i> , Mol Nutr Food Res, 2008, 52(6):683-691	2008	https://aww.su/4Ui13
244	Warri A. i in., <i>The role of early life genistein exposures in modifying breast cancer risk</i> , Br J Cancer, 2008, 98(9):1485-1493	2008	https://aww.su/dODjx
245	Wu AH. i in., <i>Epidemiology of soy exposures and breast cancer risk</i> , Br J Cancer, 2008, 98(1):9-14	2008	https://aww.su/QyXcJ
246	Adhami VM. i in., <i>Cancer chemoprevention by pomegranate: laboratory and clinical evidence</i> , Nutr Cancer, 2009, 61(6):811-5	2009	https://aww.su/HJsCl
247	Bradshaw PT. i in., <i>Consumption of sweet foods and breast cancer risk: a case-control study of women on Long Island, New York</i> , Cancer Causes Control, 2009, 20(8):1509-1515	2009	https://aww.su/mhsa8
248	Cottet V. i in., <i>Postmenopausal breast cancer risk and dietary patterns in the E3N-EPIC prospective cohort study</i> , Am J Epidemiol, 2009, 15;170(10):1257-67	2009	https://aww.su/90fcH
249	Gordillo G. i in., <i>Oral administration of blueberry inhibits angiogenic tumor growth and enhances survival of mice with endothelial cell neoplasm</i> , Antioxid Redox Signal, 2009, 11(1):47-58	2009	https://aww.su/6FcIU
250	Kim J. i in., <i>Fatty fish and fish omega-3 fatty acid intakes decrease the breast cancer risk: a case-control study</i> , BMC Cancer, 2009, 9:216	2009	https://aww.su/nvmoX
251	Larsson SC. i in., <i>Glycemic load, glycemic index and breast cancer risk in a prospective cohort of Swedish women</i> , Int J Cancer, 2009, 125(1):153-157	2009	https://aww.su/Z1ySE
252	Lee SA. i in., <i>Adolescent and adult soy food intake and breast cancer risk: results from the Shanghai Women's Health Study</i> , Am J Clin Nutr, 2009, 89(6):1920-6	2009	https://aww.su/mb6F9
253	Park Y. i in., <i>Dietary fiber intake and risk of breast cancer in postmenopausal women: the National Institutes of Health-AARP Diet and Health Study</i> , Am J Clin Nutr, 2009, 90:664-71	2009	https://aww.su/yvOPJ
254	Peralta EA. i in., <i>Vitamin E Increases Biomarkers of Estrogen Stimulation When Taken With Tamoxifen</i> , J Surg Res, 2009, 153(1):143-7	2009	https://aww.su/fGHQS
255	Rock CL. i in., <i>Longitudinal biological exposure to carotenoids is associated with breast cancer-free survival in the Women's Healthy Eating and Living Study</i> , Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2009, 18(2):486-94	2009	https://aww.su/vrONd
256	Shrubsole MJ. i in., <i>Drinking green tea modestly reduces breast cancer risk</i> , J Nutr, 2009, 139(2):310-316	2009	https://aww.su/CYO8a
257	Shu XO. i in., <i>Soy food intake and breast cancer survival</i> , JAMA, 2009, 302(22):2437-2443	2009	https://aww.su/eR9HI

258	Suzana S. i in., <i>Relationship between selenium and breast cancer: a case-control study in the Klang Valley</i> , Singapore Med J, 2009, 50(3):265-269	2009	https://aww.su/OMqgJ
259	Wada K. i in., <i>Soy isoflavone intake and breast cancer risk in Japan: from the Takayama study</i> , Int J Cancer, 2013, 133(4):952-960	2009	https://aww.su/SgcwH
260	Zhang C-X. i in., <i>Greater vegetable and fruit intake is associated with a lower risk of breast cancer among Chinese women</i> , Int J Cancer, 2009, 125(1):181-188	2009	https://aww.su/S4JV1
261	Adams LS. i in., <i>Blueberry phytochemicals inhibit growth and metastatic potential of MDA-MB-231 breast cancer cells through modulation of the phosphatidylinositol 3-kinase pathway</i> , Cancer Res, 2010, 70(9):3594-605	2010	https://aww.su/MA0q6
262	Adams LS. i in., <i>Pomegranate ellagitannin-derived compounds exhibit antiproliferative and antiaromatase activity in breast cancer cells in vitro</i> , Cancer Prev Res (Phila), 2010, 3(1):108-13	2010	https://aww.su/tuSFT
263	Alosi JA. i in., <i>Pterostilbene inhibits breast cancer in vitro through mitochondrial depolarization and induction of caspase-dependent apoptosis</i> , J Surg Res, 2010, 161(2):195-201	2010	https://aww.su/F8DYG
264	Boggs DA. i in., <i>Fruit and vegetable intake in relation to risk of breast cancer in the Black Women's Health Study</i> , Am J Epidemiol, 2010, 172(11):1268-1279	2010	https://aww.su/fKJqu
265	Butler LM. i in., <i>A vegetable-fruit-soy dietary pattern protects against breast cancer among postmenopausal Singapore Chinese women</i> , Am J Clin Nutr, 2010, 91(4):1013-1019	2010	https://aww.su/geBRC
266	Dai Z. i in., <i>Pomegranate extract inhibits the proliferation and viability of MMTV-Wnt-1 mouse mammary cancer stem cells in vitro</i> , Oncol Rep, 2010, 24(4):1087-1091	2010	https://aww.su/g6Udo
267	Faria A. i in., <i>Blueberry anthocyanins and pyruvic acid adducts: anticancer properties in breast cancer cell lines</i> , Phytother Res, 2010, 24(12):1862-9	2010	https://aww.su/DcFw3
268	Grossmann ME. i in., <i>Punicic acid is an omega-5 fatty acid capable of inhibiting breast cancer proliferation</i> , Int J Oncol, 2010, 36(2):421-6	2010	https://aww.su/uRMSw
269	Lehraiki A. i in., <i>Extraction of lignans from flaxseed and evaluation of their biological effects on breast cancer MCF-7 and MDA-MB-231 cell lines</i> , J Med Food, 2010, 13(4):834-841	2010	https://aww.su/grqok
270	Mason JK. i in., <i>Flaxseed oil-trastuzumab interaction in breast cancer</i> , Food Chem Toxicol, 2010, 48(8-9):2223-6	2010	https://aww.su/wryxG
271	Nguyen V. i in., <i>Cytotoxic effects of bilberry extract on MCF7-GFP-tubulin breast cancer cells</i> , J Med Food, 2010, 13(2):278-85	2010	https://aww.su/IR3ME
272	Yu H. i in., <i>Vegetables, but not pickled vegetables, are negatively associated with the risk of breast cancer</i> , Nutr Cancer, 2010, 62(4):443-453	2010	https://aww.su/aNrg6
273	Adams LS. I in., <i>Whole blueberry powder modulates the growth and metastasis of MDA-MB-231 triple negative breast tumors in nude mice</i> , J Nutr, 2011, 141(10):1805-12	2011	https://aww.su/JOg64
274	Baglietto L. i in., <i>Dietary patterns and risk of breast cancer</i> , Br J Cancer, 2011, 104(3):524-531	2011	https://aww.su/mRfYc
275	Dikmen M. i in., <i>The antioxidant potency of Punica granatum L. Fruit peel reduces cell proliferation and induces apoptosis on breast cancer</i> , J Med Food, 2011, 14(12):1638-1646	2011	https://aww.su/EsNkm

276	Dong JY. i in., <i>Dietary fiber intake and risk of breast cancer: a meta-analysis of prospective cohort studies</i> , Am J Clin Nutr, 2011, 94:900–5	2011	https://aww.su/iOFNu
277	Fu Z. i in., <i>Well-done meat intake and meat-derived mutagen exposures in relation to breast cancer risk: the Nashville Breast Health Study</i> , Breast Cancer Res Treat, 2011, 129(3):919-928	2011	https://aww.su/6Ze1t
278	Lauber SN. i in., <i>The cooked meat-derived mammary carcinogen 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b]pyridine promotes invasive behaviour of breast cancer cells</i> , Toxicology, 2011, 279(1-3):139-145	2011	https://aww.su/BHCrU
279	Liu Y. i in., <i>Blueberry anthocyanins: protection against ageing and light-induced damage in retinal pigment epithelial cells</i> , Br J Nutr, 2011, 12:1-12	2011	https://aww.su/3dLkX
280	Murff HJ. i in., <i>Dietary polyunsaturated fatty acids and breast cancer risk in Chinese women: a prospective cohort study</i> , Int J Cancer, 2011, 128(6):1434-1441	2011	https://aww.su/C0cEI
281	Pan SY. i in., <i>Antioxidants and breast cancer risk- a population-based case-control study in Canada</i> , BMC Cancer, 2011, 11:372	2011	https://aww.su/DXldb
282	Pelucchi C. i in., <i>Olive oil and cancer risk: an update of epidemiological findings through 2010</i> , Curr Pharm Des, 2011, 17(8):805-812	2011	https://aww.su/ZIt3y
283	Psaltopoulou T. i in., <i>Olive oil intake is inversely related to cancer prevalence: a systematic review and a meta-analysis of 13,800 patients and 23,340 controls in 19 observational studies</i> , Lipids Health Dis, 2011, 10:127	2011	https://aww.su/o83Gb
284	Villaseñor A. i in., <i>Dietary fiber is associated with circulating concentrations of C-reactive protein in breast cancer survivors: the HEAL study</i> , Breast Cancer Res Treat, 2011, 129(2):485-494	2011	https://aww.su/R0dTC
285	Zhang CX. i in., <i>Effect of dietary fiber intake on breast cancer risk according to estrogen and progesterone receptor status</i> , Eur J Clin Nutr, 2011, 65(8):929-936	2011	https://aww.su/UwCFN
286	Cao W. i in., <i>N-3 poly-unsaturated fatty acids shift estrogen signaling to inhibit human breast cancer cell growth</i> , PLoS One, 2012, 7(12):e52838	2012	https://aww.su/zd0uG
287	Alfano CM. i in., <i>Fatigue, inflammation, and W-3 and W-6 fatty acid intake among breast cancer survivors</i> , J Clin Oncol, 2012, 30(12):1280-1287	2012	https://aww.su/1fKo3
288	Aqil F. i in., <i>Anti-proliferative activity and protection against oxidative DNA damage by punicalagin isolated from pomegranate husk</i> , Food Res Int, 2012, 49(1):345-353	2012	https://aww.su/fwcEG
289	Aune D. i in., <i>Dietary compared with blood concentrations of carotenoids and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis of prospective studies</i> , Am J Clin Nutr, 2012, 96(2):356-373	2012	https://aww.su/9wFUz
290	Aune D. i in., <i>Dietary fiber and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis of prospective studies</i> , Ann Oncol, 2012, 23(6):1394-1402	2012	https://aww.su/85V9e
291	Bao P-P. i in., <i>Fruit, vegetable, and animal food intake and breast cancer risk by hormone receptor status</i> , Nutr Cancer, 2012, 64(6):806-819	2012	https://aww.su/uQ3qG
292	Buckland G. i in., <i>Olive oil intake and breast cancer risk in the Mediterranean countries of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition study</i> , Int J Cancer, 2012, 131(10):2465-2469	2012	https://aww.su/2LavV

293	Chajès V. i in., <i>W-3 and W-6 Polyunsaturated fatty acid intakes and the risk of breast cancer in Mexican women: impact of obesity status</i> , <i>Cancer Epidemiol Biomarkers Prev</i> , 2012, 21(2):319-326	2012	https://aww.su/76FD4
294	Choudhary S. i in., <i>Intervention of human breast cell carcinogenesis chronically induced by 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b]pyridine</i> , <i>Carcinogenesis</i> , 2012, 33(4):876-885	2012	https://aww.su/4fyQw
295	Corsetto PA. i in., <i>Chemical-physical changes in cell membrane microdomains of breast cancer cells after omega-3 PUFA incorporation</i> , <i>Cell Biochem Biophys</i> , 2012, 64(1):45-59	2012	https://aww.su/oP3Cb
296	Demetriou CA. i in., <i>The mediterranean dietary pattern and breast cancer risk in Greek-Cypriot women: a case-control study</i> , <i>BMC Cancer</i> , 2012, 12:113	2012	https://aww.su/vF0w3
297	Eliassen AH. i in., <i>Circulating carotenoids and risk of breast cancer: pooled analysis of eight prospective studies</i> , <i>J Natl Cancer Inst</i> , 2012, 104(24):1905-1916	2012	https://aww.su/0aUW5
298	Ghoreishi Z. i in., <i>Omega-3 fatty acids are protective against paclitaxel-induced peripheral neuropathy: a randomized double-blind placebo controlled trial</i> , <i>BMC Cancer</i> , 2012, 12:355	2012	https://aww.su/4KCmM
299	Harris HR. i in., <i>Selenium intake and breast cancer mortality in a cohort of Swedish women</i> , <i>Breast Cancer Res Treat</i> , 2012, 134(3):1269-1277	2012	https://aww.su/AP0qO
300	Hassan ZK. i in., <i>Oleuropein induces anti-metastatic effects in breast cancer</i> , <i>Asian Pac J Cancer Prev</i> , 2012, 13(9):4555-4559	2012	https://aww.su/cy40r
301	Kang H-B. i in., <i>Study on soy isoflavone consumption and risk of breast cancer and survival</i> , <i>Asian Pac J Cancer Prev</i> , 2012, 13(3):995-998	2012	https://aww.su/QmPDR
302	Masala G. i in., <i>Fruit and vegetables consumption and breast cancer risk: the EPIC Italy study</i> , <i>Breast Cancer Res Treat</i> , 2012, 132(3):1127-1136	2012	https://aww.su/OVlps
303	Nechuta SJ. i in., <i>Soy food intake after diagnosis of breast cancer and survival: an in-depth analysis of combined evidence from cohort studies of US and Chinese women</i> , <i>Am J Clin Nutr</i> , 2012, 96(1):123-132	2012	https://aww.su/fYrFg
304	Rocha A. i in., <i>Pomegranate juice and specific components inhibit cell and molecular processes critical for metastasis of breast cancer</i> , <i>Breast Cancer Res Treat</i> , 2012, 136(3):647-658	2012	https://aww.su/tRZQo
305	Sczaniecka AK. i in., <i>Dietary intake of specific fatty acids and breast cancer risk among postmenopausal women in the VITAL cohort</i> , <i>Nutr Cancer</i> , 2012, 64(8):1131-1142	2012	https://aww.su/QA35L
306	Suhail N. i in., <i>Effect of vitamins C and E on antioxidant status of breast-cancer patients undergoing chemotherapy</i> , <i>J Clin Pharm Ther</i> , 2012, 37(1):22-26	2012	https://aww.su/l5Zg8
307	Tao P. i in., <i>[A case-control study on association of SULT1A1 polymorphism, smoked meat intake with breast cancer risk]</i> , <i>Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi</i> , 2012, 46(9):831-835	2012	https://aww.su/BJso5
308	Zhang G. i in., <i>Anti-cancer activities of tea epigallocatechin-3-gallate in breast cancer patients under radiotherapy</i> , <i>Curr Mol Med.</i> , 2012, 12(2):163-76	2012	https://aww.su/gRADP
309	Zhang X. i in., <i>Carotenoid intakes and risk of breast cancer defined by estrogen receptor and progesterone receptor status: a pooled analysis of 18 prospective cohort studies</i> , <i>Am J Clin Nutr</i> , 2012, 95(3):713-725	2012	https://aww.su/jqSwO

310	Zhang Y-F. i in., <i>Positive effects of soy isoflavone food on survival of breast cancer patients in China</i> , Asian Pac J Cancer Prev, 2012, 13(2):479-482	2012	https://aww.su/n1My4
311	Abdull Razis AF. i in., <i>Cruciferous vegetables: dietary phytochemicals for cancer prevention</i> , Asian Pac J Cancer Prev, 2013, 14(3):1565-1570	2013	https://aww.su/Ank7H
312	Chen Y-C. i in., <i>Dietary selenium supplementation modifies breast tumor growth and metastasis</i> , Int J Cancer, 2013, 133(9):2054-2064	2013	https://aww.su/fyIGQ
313	Chi F. i in., <i>Post-diagnosis soy food intake and breast cancer survival: a meta-analysis of cohort studies</i> , Asian Pac J Cancer Prev, 2013, 14(4):2407-2412	2013	https://aww.su/piaHG
314	De Bree E. i in., <i>Adipose tissue fatty acid composition in Greek patients with breast cancer versus those with benign breast tumors</i> , Anticancer Res, 2013, 33(4):1667-1672	2013	https://aww.su/RrgKq
315	Duggan C. i in., <i>Associations of insulin-like growth factor and insulin-like growth factor binding protein-3 with mortality in women with breast cancer</i> , Int J Cancer, 2013, 132(5):1191-1200	2013	https://aww.su/mcIkh
316	Ferrari P. i in., <i>Dietary fiber intake and risk of hormonal receptor-defined breast cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition study</i> , Am J Clin Nutr, 2013, 97(2):344-353	2013	https://aww.su/3aqFP
317	Flower G. i in., <i>Flax and Breast Cancer: A Systematic Review</i> , Integr Cancer Ther, 2013, 13(3):181-192	2013	https://aww.su/qB0Um
318	Fung TT. i in., <i>Intake of specific fruits and vegetables in relation to risk of estrogen receptor-negative breast cancer among postmenopausal women</i> , Breast Cancer Res Treat, 2013, 138(3):925-930	2013	https://aww.su/KeV01
319	Harris HR. i in., <i>Vitamin C intake and breast cancer mortality in a cohort of Swedish women</i> , Br J Cancer, 2013, 109(1):257-264	2013	https://aww.su/ujPKX
320	Hui C. i in., <i>Flavonoids, flavonoid subclasses and breast cancer risk: a meta-analysis of epidemiologic studies</i> , PLoS One, 2013, 8(1):e54318	2013	https://aww.su/RzicL
321	Jiang M. i in., <i>Curcumin induces cell death and restores tamoxifen sensitivity in the antiestrogen-resistant breast cancer cell lines MCF-7/LCC2 and MCF-7/LCC9</i> , Molecules, 2013, 18(1):701-720	2013	https://aww.su/Cat50
322	Jordan I. i in., <i>Dietary patterns and breast cancer risk among women in northern Tanzania: a case-control study</i> , Eur J Nutr, 2013, 52(3):905-915	2013	https://aww.su/bPse5
323	Kim S-H. i in., <i>Dietary chemopreventative benzyl isothiocyanate inhibits breast cancer stem cells in vitro and in vivo</i> , Cancer Prev Res (Phila), 2013, 6(8):782-790	2013	https://aww.su/ObDSQ
324	Kroenke CH. i in., <i>High- and low-fat dairy intake, recurrence, and mortality after breast cancer diagnosis</i> , J Natl Cancer Inst, 2013, 105(9):616-623	2013	https://aww.su/Icfp3
325	Kruk J. i in., <i>Dietary fat and physical activity in relation to breast cancer among Polish women</i> , Asian Pac J Cancer Prev, 2013, 14(4):2495-2502	2013	https://aww.su/f5Gm2
326	Li Q. i in., <i>Dietary fiber intake and risk of breast cancer by menopausal and estrogen receptor status</i> , Eur J Nutr, 2013, 52(1):217-223	2013	https://aww.su/Timnh
327	Link LB. i in., <i>Dietary patterns and breast cancer risk in the California Teachers Study cohort</i> , Am J Clin Nutr, 2013, 98(6):1524-1532	2013	https://aww.su/Z8V0s
328	Liu D. i in., <i>The effect of curcumin on breast cancer cells</i> , J Breast Cancer, 2013, 16(2):133-137	2013	https://aww.su/MqyTb

329	Liu X. i in., Cruciferous vegetables intake is inversely associated with risk of breast cancer: a meta-analysis, <i>Breast</i> , 2013, 22(3):309-313	2013	https://aww.su/NsgcO
330	Lowcock EC. i in., <i>Consumption of flaxseed, a rich source of lignans, is associated with reduced breast cancer risk</i> , <i>Cancer Causes Control</i> , 2013, 24(4):813-816	2013	https://aww.su/qnM1m
331	Makarem N. i in., <i>Dietary fat in breast cancer survival</i> , <i>Annu Rev Nutr</i> , 2013, 33:319-348	2013	https://aww.su/fIF1G
332	Masuelli L. i in., <i>Curcumin induces apoptosis in breast cancer cell lines and delays the growth of mammary tumors in neu transgenic mice</i> , <i>J Biol Regul Homeost Agents</i> , 2013, 27(1):105-119	2013	https://aww.su/ICc6Y
333	Miller JA. i in., <i>Human breast tissue disposition and bioactivity of limonene in women with early-stage breast cancer</i> , <i>Cancer Prev Res (Phila)</i> , 2013, 6(6):577-584	2013	https://aww.su/sGuQ6
334	Minicozzi P. i in., <i>High fasting blood glucose and obesity significantly and independently increase risk of breast cancer death in hormone receptor-positive disease</i> , <i>Eur J Cancer</i> , 2013, 49(18):3881-3888	2013	https://aww.su/e5vNz
335	Rovito D. i in., <i>Omega-3 PUFA ethanalamides DHEA and EPEA induce autophagy through PPAR activation in MCF-7 breast cancer cells</i> , <i>J Cell Physiol</i> , 2013, 228(6):1314-1322	2013	https://aww.su/3IRL8
336	Sangrajrang S. i in., <i>Obesity, diet and physical inactivity and risk of breast cancer in Thai women</i> , <i>Asian Pac J Cancer Prev</i> , 2013, 14(11):7023-7027	2013	https://aww.su/xjDy0
337	Sieri S. i in., <i>High glycemc diet and breast cancer occurrence in the Italian EPIC cohort</i> , <i>Nutr Metab Cardiovasc Dis</i> , 2013, 23(7):628-634	2013	https://aww.su/odVpl
338	Suzuki R. i in., <i>Fruit and vegetable intake and breast cancer risk defined by estrogen and progesterone receptor status: the Japan Public Health Center-based Prospective Study</i> , <i>Cancer Causes Control</i> , 2013, 24(12):2117-2128	2013	https://aww.su/4ev7l
339	Zheng J-S. i in., <i>Intake of fish and marine n-3 polyunsaturated fatty acids and risk of breast cancer: meta-analysis of data from 21 independent prospective cohort studies</i> , <i>BMJ</i> , 2013, 346:f3706	2013	https://aww.su/xdTYr
340	Chen F-P. i in., <i>Phytoestrogens induce differential effects on both normal and malignant human breast cells in vitro</i> , <i>Climacteric</i> , 2014, 1-26	2014	https://aww.su/fCYp4
341	Chung H. i in., <i>Omega-3 fatty acids reduce obesity-induced tumor progression independent of GPR120 in a mouse model of postmenopausal breast cancer</i> , <i>Oncogene</i> , 2014, 34(27):3504-13	2014	https://aww.su/FykwX
342	de Miranda JX. i in., <i>Effects of selenium compounds on proliferation and epigenetic marks of breast cancer cells</i> , <i>J Trace Elem Med Biol</i> , 2014	2014	https://aww.su/8SGIo
343	Duchaine CS. i in., <i>Consumption of sweet foods and mammographic breast density: a cross-sectional study</i> , <i>BMC Public Health</i> , 2014, 14:554	2014	https://aww.su/TYbrG
344	Escrich E. i in., <i>Olive oil and other dietary lipids in breast cancer</i> , <i>Cancer Treat Res</i> , 2014, 159:289-309	2014	https://aww.su/q0NXU
345	Farvid MS. i in., <i>Premenopausal dietary fat in relation to pre- and post-menopausal breast cancer</i> , <i>Breast Cancer Res Treat</i> , 2014, 145(1):255-265	2014	https://aww.su/2aFS0
346	Gao C-M. i in., <i>Intake of freshwater fish and associated Fatty acids and risk of breast cancer</i> , <i>Asian Pac J Cancer Prev</i> , 2014, 15(18):7879-7884	2014	https://aww.su/kpiNT

347	Gloria NF. i in., <i>Lycopene and beta-carotene induce cell-cycle arrest and apoptosis in human breast cancer cell lines</i> , <i>Anticancer Res</i> , 2014, 34(3):1377-1386	2014	https://aww.su/QHERO
348	Harris HR. i in., <i>Vitamin C and survival among women with breast cancer: a meta-analysis</i> , <i>Eur J Cancer</i> , 2014, 50(7):1223-1231	2014	https://aww.su/adxWc
349	Hassan ZK. i in., <i>Oleuropein induces apoptosis via the p53 pathway in breast cancer cells</i> , <i>Asian Pac J Cancer Prev</i> , 2014, 14(11):6739-6742	2014	https://aww.su/HiX8A
350	Hutchins-Wiese HL. i in., <i>High-dose eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid supplementation reduces bone resorption in postmenopausal breast cancer survivors on aromatase inhibitors: a pilot study</i> , <i>Nutr Cancer</i> , 2014, 66(1):68-76	2014	https://aww.su/FSpy5
351	Kang N. i in., <i>Tetrahydrocurcumin induces G2/M cell cycle arrest and apoptosis involving p38 MAPK activation in human breast cancer cells</i> , <i>Food Chem Toxicol</i> , 2014, 67:193-200	2014	https://aww.su/q8Eve
352	Kazimierczak R. i in., <i>Beetroot (Beta vulgaris L.) and naturally fermented beetroot juices from organic and conventional production: metabolomics, antioxidant levels and anticancer activity</i> , <i>J Sci Food Agric</i> , 2014, 94(13):2618-29	2014	https://aww.su/LDSui
353	Kruk J., <i>Association between Vegetable, Fruit and Carbohydrate Intake and Breast Cancer Risk in Relation to Physical Activity</i> , <i>Asian Pac J Cancer Prev</i> , 2014, 15(11):4429-4436	2014	https://aww.su/TKYLO
354	Liu X-O. i in., <i>Association between dietary factors and breast cancer risk among Chinese females: systematic review and meta-analysis</i> , <i>Asian Pac J Cancer Prev</i> , 2014, 15(3):1291-1298	2014	https://aww.su/Ls0cQ
355	Nagata C. i in., <i>Soy intake and breast cancer risk: an evaluation based on a systematic review of epidemiologic evidence among the Japanese population</i> , <i>Jpn J Clin Oncol</i> , 2014, 44(3):282-295	2014	https://aww.su/U2zvT
356	Pouchieu C. i in., <i>Plasma carotenoids and retinol and overall and breast cancer risk: a nested case-control study</i> , <i>Nutr Cancer</i> , 2014, 66(6):980-988	2014	https://aww.su/n6mDv
357	Shirode AB. i in., <i>Antiproliferative effects of pomegranate extract in MCF-7 breast cancer cells are associated with reduced DNA repair gene expression and induction of double strand breaks</i> , <i>Mol Carcinog</i> , 2014, 53(6):458-470	2014	https://aww.su/0Yyd1
358	Singh B. i in., <i>Resveratrol inhibits estrogen-induced breast carcinogenesis through induction of NRF2-mediated protective pathways</i> , <i>Carcinogenesis</i> , 2014, 35(8):1872-1880	2014	https://aww.su/NS2tM
359	Sulaiman S. i in., <i>Dietary carbohydrate, fiber and sugar and risk of breast cancer according to menopausal status in Malaysia</i> , <i>Asian Pac J Cancer Prev</i> , 2014, 15(14):5959-5964	2014	https://aww.su/fFbuI
360	Wang L. i in., <i>Specific carotenoid intake is inversely associated with the risk of breast cancer among Chinese women</i> , <i>Br J Nutr</i> , 2014, 111(9):1686-1695	2014	https://aww.su/MrCSc
361	Zeng L. i in., <i>Effects of physiological levels of the green tea extract epigallocatechin-3-gallate on breast cancer cells</i> , <i>Front Endocrinol (Lausanne)</i> , 2014, 5:61	2014	https://aww.su/yNLZI
362	Cook MT. i in., <i>Luteolin inhibits progesterin-dependent angiogenesis, stem cell-like characteristics, and growth of human breast cancer xenografts</i> , <i>Springerplus</i> , 2015, 4:444	2015	https://aww.su/50ko1

363	Fabian CJ. i in., <i>Omega-3 fatty acids for breast cancer prevention and survivorship</i> , Breast Cancer Res, 2015, 4;17:62	2015	https://aww.su/GFDjm
364	Kapoor R. i in., <i>Effects of Pomegranate Juice on Hormonal Biomarkers of Breast Cancer Risk</i> , Nutr Cancer, 2015, 67(7):1113-9	2015	https://aww.su/2OaWe
365	Malczyk E. i in., <i>Nutritional risk factors for developing breast cancer</i> , Probl Hig Epidemiol, 2015, 96(1):67-76	2015	https://aww.su/TYvjsx
366	Rodríguez-Sánchez IP. i in., <i>The protective effect of peanut, walnut, and almond consumption on the development of breast cancer</i> , Gynecol Obstet Invest, 2015, 80(2):89-92	2015	https://aww.su/dJ4mW
367	Tajaddini A. i in., <i>Dietary resistant starch contained foods and breast cancer risk: a case-control study in northwest of Iran</i> , Asian Pac J Cancer Prev, 2015, 16(10):4185-92	2015	https://aww.su/3RsSP
368	Farvid MS. i in., <i>Fruit and vegetable consumption in adolescence and early adulthood and risk of breast cancer: population based cohort study</i> , BMJ, 2016, 353:i2343	2016	https://aww.su/vY8bG
369	Kooshki A. i in., <i>Study of fruit and vegetable intake in breast cancer patients in the city of Sabzevar</i> , Electron Physician, 2016, 8(9):3011-3014	2016	https://aww.su/dPMEH
370	Messina M., <i>Soy and Health Update: Evaluation of the Clinical and Epidemiologic Literature</i> , Nutrients, 2016, 24;8(12)	2016	https://aww.su/LYqh3
371	Wu J. i in., <i>Dietary Protein Sources and Incidence of Breast Cancer: A Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Studies</i> , Nutrients, 2016, 8(11)	2016	https://aww.su/CH1B7
372	Zhang FF. i in., <i>Dietary isoflavone intake and all-cause mortality in breast cancer survivors: The Breast Cancer Family Registry</i> , Cancer, 2017, 123(11):2070-2079	2017	https://aww.su/bnLIP
373	Anderson JJ. i in., <i>Red and processed meat consumption and breast cancer: UK Biobank cohort study and meta-analysis</i> , Eur J Cancer, 2018, 90:73-82	2018	https://aww.su/mFr7N
374	Fiolet T. i in., <i>Consumption of ultra-processed foods and cancer risk: results from NutriNet-Santé prospective cohort</i> , BMJ, 2018, 360:k322	2018	https://aww.su/38N7G
375	Turati F. i in., <i>Mediterranean Diet and Breast Cancer Risk</i> , Nutrients, 2018, 10(3)	2018	https://aww.su/Vnpgq
376	Farvid MS. i in., <i>Consumption of red and processed meat and breast cancer incidence: A systematic review and meta-analysis of prospective studies</i> , Int J Cancer, 2018, 143(11):2787-2799	2018	https://aww.su/XpBIC

Tabela 2.2.: Sen - chronologiczny spis prac naukowych

Lp.	Tytuł	Rok	Link
1	Cos S. i in., <i>Melatonin and mammary pathological growth</i> , Front Neuroendocrinol, 2000, 21:133-70	2000	https://aww.su/itWRP
2	Schernhammer ES. i in., <i>Rotating night shifts and risk of breast cancer in women participating in the nurses' health study</i> , J Natl Cancer Inst, 2001, 93(20):1563-8	2001	https://aww.su/YPaQr
3	Davis S. i in., <i>Night shift work, light at night, and risk of breast cancer</i> , J Natl Cancer Inst, 2001, 93(20):1557-62	2001	http://aww.su/0Hkhy
4	Johnni Hansen, <i>Light at Night, Shiftwork, and Breast Cancer Risk</i> , Journal of the National Cancer Institute, 2001, p. 1513–1515	2001	http://aww.su/9NFHK
5	Ruth C. Travis i in., <i>Melatonin and Breast Cancer: A Prospective Study</i> , Journal of the National Cancer Institute, 2004, Volume 96, Issue 6, p.475–482	2004	http://aww.su/BpDXv
6	Cos S. i in., <i>Estrogen-signaling pathway: a link between breast cancer and melatonin oncostatic actions</i> , Cancer Detect Prev, 2006, 30(2):118-28	2006	http://aww.su/VkonY
7	Schernhammer ES. i in., <i>Night work and risk of breast cancer</i> , Epidemiology, 2006, 17(1):108-111	2006	http://aww.su/VfY2Q
8	Cos S. i in., <i>Melatonin inhibits the growth of DMBA-induced mammary tumors by decreasing the local biosynthesis of estrogens through the modulation of aromatase activity</i> , Int J Cancer, 2006, 118:274-8	2006	https://aww.su/ONyAV
9	Kloog I. i in., <i>Light at night co-distributes with incident breast but not lung cancer in the female population of Israel</i> , Chronobiol Int, 2008, 25(1):65-81	2008	http://aww.su/4T3Yc
10	Stevens RG., <i>Working against our endogenous circadian clock: Breast cancer and electric lighting in the modern world</i> , Mutat Res, 2009, 680(1-2):106-8	2009	http://aww.su/8zCLx
11	Pronk A. i in., <i>Night-shift work and breast cancer risk in a cohort of Chinese women</i> , Am J Epidemiol, 2010, 171(9):953-9	2010	http://aww.su/wuI0t
12	Kloog I. i in., <i>Nighttime light level co-distributes with breast cancer incidence worldwide</i> , Cancer Causes Control, 2010, 21(12):2059-2068	2010	http://aww.su/gPIQr
13	Savard J. i in., <i>Natural course of insomnia comorbid with cancer: an 18-month longitudinal study</i> , J Clin Oncol, 2011, 29(26):3580-6	2011	http://aww.su/8Iqv2
14	Blask DE. i in., <i>Circadian regulation of molecular, dietary, and metabolic signaling mechanisms of human breast cancer growth by the nocturnal melatonin signal and the consequences of its disruption by light at night</i> , J Pineal Res, 2011, 51:259-69	2011	https://aww.su/BDAax
15	Thompson CL. i in., <i>Association of sleep duration and breast cancer OncotypeDX recurrence score</i> , Breast Cancer Res Treat, 2012, 134(3):1291-5	2012	http://aww.su/QmJhR
16	Monsees GM. i in., <i>Circadian genes and breast cancer susceptibility in rotating shift workers</i> , Int J Cancer, 2012, 131(11):2547-2552	2012	http://aww.su/tn5uH
17	Hansen J. i in., <i>Case-control study of shift-work and breast cancer risk in Danish nurses: impact of shift systems</i> , Eur J Cancer, 2012, 48:1722-9	2012	https://aww.su/NurUD
18	Menegaux F. i in., <i>Night work and breast cancer: a population-based case-control study in France (the CECILE study)</i> , Int J Cancer, 2013, 132(4):924-31	2013	http://aww.su/u7szD
19	Malina C. i in., <i>[Sleep and breast cancer: is there a link?]</i> , Gynecol Obstet Fertil, 2013, 41(2):105-9	2013	http://aww.su/WOb1h

20	Jia Y. i in., <i>Does night work increase the risk of breast cancer? A systematic review and meta-analysis of epidemiological studies</i> , <i>Cancer Epidemiol</i> , 2013, 37(3):197-206	2013	https://aww.su/qIoYy
21	Knutsson A.i in., <i>Breast cancer among shift workers: results of the WOLF longitudinal cohort study</i> , <i>Scand J Work Environ Health</i> , 2013, 39(2):170-177	2013	http://aww.su/tQRyh
22	Wang XS. i in., <i>First-morning urinary melatonin and breast cancer risk in the Guernsey Study</i> , <i>Am J Epidemiol</i> , 2014, 179(5):584-93	2014	http://aww.su/ApjBC
23	Truong T. i in., <i>Breast cancer risk, nightwork, and circadian clock gene polymorphisms</i> , <i>Endocr Relat Cancer</i> , 2014, 21(4):629-638	2014	http://aww.su/ags42
24	Lin X. i in., <i>Night-shift work increases morbidity of breast cancer and all-cause mortality: a meta-analysis of 16 prospective cohort studies</i> , <i>Sleep Med</i> , 2015, 16(11):1381-1387	2015	http://aww.su/ZFUhX
25	Rybnikova N. i in., <i>Artificial light at night (ALAN) and breast cancer incidence worldwide: a revisit of earlier findings with analysis of current trends</i> , <i>Chronobiol Int</i> , 2015, 32(6):757-773	2015	http://aww.su/PeQSm
26	Wang P. i in., <i>Night-shift work, sleep duration, daytime napping, and breast cancer risk</i> , <i>Sleep Med</i> , 2015, 16(4):462-468	2015	http://aww.su/Rf4iY
27	Aronson K. i in., <i>Causes of breast cancer: could work at night really be a cause?</i> , <i>Breast Cancer Management</i> , 2015, 4:125-7	2015	https://aww.su/nuESa
28	He C. i in., <i>Circadian disrupting exposures and breast cancer risk: a meta-analysis</i> , <i>Int Arch Occup Environ Health</i> , 2015, 88:533-47	2015	https://aww.su/mOKLb
29	Papantoniou K. i in., <i>Breast cancer risk and night shift work in a case-control study in a Spanish population</i> , <i>European Journal of Epidemiology</i> , 2015, 24:1-2	2015	https://aww.su/GA29K
30	Portnov BA. i in., <i>Light at night and breast cancer incidence in Connecticut: An ecological study of age group effects</i> , <i>Sci Total Environ</i> , 2016, 572:1020-1024	2016	http://aww.su/etmZE
31	Cordina-Duverger E. i in., <i>Night work and breast cancer risk defined by human epidermal growth factor receptor-2 (HER2) and hormone receptor status: A population-based case-control study in France</i> , <i>Chronobiol Int</i> , 2016, 33(6):783-787	2016	http://aww.su/daNgx
32	Keshet-Sitton A. i in., <i>Illuminating a risk for breast cancer: a preliminary ecological study on the association between streetlight and breast cancer</i> , <i>Integr Cancer Ther</i> , 2016, pii: 1534735416678983	2016	http://aww.su/aypdO
33	Keshet-Sitton A. i in., <i>Can Avoiding Light at Night Reduce the Risk of Breast Cancer?</i> , <i>Integr Cancer Ther</i> , 2016, 15(2):145-52	2016	http://aww.su/rvypE
34	Travis RC. i in., <i>Night shift work and breast cancer incidence: three prospective studies and meta-analysis of published studies</i> , <i>J Natl Cancer Inst</i> , 2016, 108(12), pii: djw169	2016	http://aww.su/tZ0O6
35	Wegrzyn LR. i in., <i>Rotating Night-Shift Work and the Risk of Breast Cancer in the Nurses' Health Studies</i> , <i>Am J Epidemiol</i> , 2017, 186(5):532-540	2017	http://aww.su/G0lpT
36	Trudel-Fitzgerald C. i in., <i>Sleep and survival among women with breast cancer: 30 years of follow-up within the Nurses' Health Study</i> , <i>Br J Cancer</i> , 2017, 116(9):1239-1246	2017	http://aww.su/nmcBZ
37	Reiter RJ. i in., <i>Melatonin, a Full Service Anti-Cancer Agent: Inhibition of Initiation, Progression and Metastasis</i> ,	2017	http://aww.su/grpt3

	Int J Mol Sci, 2017;18(4)		
38	Kubatka P. i in., <i>Melatonin and breast cancer: Evidences from preclinical and human studies</i> , Crit Rev Oncol Hematol, 2018, 122:133-143	2018	http://aww.su/ZWEMC
39	Yuan X. i in., <i>Night shift work increases the risks of multiple primary cancers in women: a systematic review and meta-analysis of 61 articles</i> , Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2018, 27(1):25-40	2018	https://aww.su/vI5Px

Tabela 2.3.: Masa ciała i aktywność fizyczna - chronologiczny spis prac naukowych

Lp.	Tytuł	Rok	Link
1	Hershcopf RJ. i in., <i>Obesity, diet, endogenous estrogens, and the risk of hormone-sensitive cancer</i> , Am J Clin Nutr, 1987, 45(1 Suppl):283-9	1987	https://aww.su/MyaHV
2	Albanes D. i in., <i>Physical activity and risk of cancer in the NHANES I population</i> , Am J Public Health, 1989, 79(6):744-5	1989	https://aww.su/ndBob
	Bernstein L. i in., <i>Physical exercise and reduced risk of breast cancer in young women</i> , J Natl Cancer Inst, 1994, 86(18):1403-8	1994	https://aww.su/kXdqF
3	Kritchewsky D., <i>Caloric restriction and experimental mammary carcinogenesis</i> , Breast Cancer Res Treat, 1997, 46(2-3):161-167	1997	https://aww.su/7TOdU
4	Meyer F. i in., <i>Dietary energy and nutrients in relation to preclinical prostate cancer</i> , Nutr Cancer, 1997, 29(2):120-126	1997	https://aww.su/CK2gJ
5	Zheng W. i in., <i>Well-done meat intake and the risk of breast cancer</i> , J Natl Cancer Inst, 1998, 90(22):1724-1729	1998	https://aww.su/Xwp5l
6	Sonntag WE. i in., <i>Pleiotropic effects of growth hormone and insulin-like growth factor (IGF)-1 on biological aging: inferences from moderate caloric-restricted animals</i> , The Journal of Gerontology, Series A, Biol Sci Med Sci, 1999, 54(12):B521-B538	1999	https://aww.su/xlrOp
7	Yu H. i in., <i>Role of the insulin-like growth factor family in cancer development and progression</i> , J Natl Cancer Inst, 2000, 92(18):1472-1489	2000	https://aww.su/NpZ3I
8	Key TJ. i in., <i>Epidemiology of breast cancer</i> , Lancet Oncol, 2001, 2:133-140	2001	https://aww.su/IOWkN
9	Ryu SY. i in., <i>Is body mass index the prognostic factor in breast cancer?: a meta-analysis</i> , J Korean Med Sci, 2001, 16(5):610-614	2001	https://aww.su/tJpHV
10	Felton JS. i in., <i>Human exposure to heterocyclic amine food mutagens/ carcinogens: relevance to breast cancer</i> , Environ Mol Mutagen, 2002, 39(2-3):112-118	2002	https://aww.su/ySNwI
11	Carpenter CL. i in., <i>Effect of family history, obesity and exercise on breast cancer risk among postmenopausal women</i> , Int J Cancer, 2003, 106(1):96-102	2003	https://aww.su/qGzNd
12	Harvie M. i in., <i>Central obesity and breast cancer risk: a systematic review</i> , Obes Rev, 2003, 4(3):157-173	2003	https://aww.su/3cDox
13	McTiernan A. i in., <i>Adiposity and sex hormones in postmenopausal breast cancer survivors</i> , J. Clin. Oncol, 2003, 21(10), 1961-1966	2003	https://aww.su/tEwFb
14	McTiernan A. i in., <i>Recreational physical activity and the risk of breast cancer in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Cohort Study</i> , JAMA, 2003, 290:1331-1336	2003	https://aww.su/45hs3
15	Patel AV. i in., <i>Recreational physical activity and risk of postmenopausal breast cancer in a large cohort of US women</i> , Cancer Causes Control, 2003, 14(6):519-529	2003	https://aww.su/0d6xS
16	Berclaz G. i in., <i>Body mass index as a prognostic feature in operable breast cancer: the International Breast Cancer Study Group experience</i> , Annal Oncol, 2004, 15(6):875-884	2004	https://aww.su/D0nqE
17	Feigelson HS. i in., <i>Weight gain, body mass index, hormone replacement therapy, and postmenopausal breast cancer in a large prospective study</i> , Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2004, 13(2):220-224	2004	https://aww.su/FcyWD

18	Key TJ. i in., <i>Diet, nutrition and the prevention of cancer</i> , Public Health Nutr, 2004, 7(1A):187-200	2004	https://aww.su/K29fl
19	Sweeney C. i in., <i>Risk factors for breast cancer in elderly women</i> , Am J Epidemiol, 2004, 160(9):868-875	2004	https://aww.su/PjVtI
20	Dignam JJ. i in., <i>Effects of obesity and race on prognosis in lymph node-negative, estrogen receptor-negative breast cancer</i> , Breast Cancer Res Treat, 2005, 1-10	2005	https://aww.su/tn4uB
21	Eng SM. i in., <i>Body size changes in relation to postmenopausal breast cancer among women on Long Island</i> , New York, Am J Epidemiol, 2005, 162(3):229-237	2005	https://aww.su/FsCIw
22	Holmes MD. i in., <i>Physical activity and survival after breast cancer diagnosis</i> , JAMA, 2005, 293(20):2479-2486	2005	https://aww.su/z1DQV
23	Kroenke CH. i in., <i>Weight, weight gain, and survival after breast cancer diagnosis</i> , J Clin Oncol, 2005, 23(7):1370-1378	2005	https://aww.su/FV6UD
24	Loi S. i in., <i>Obesity and outcomes in premenopausal and postmenopausal breast cancer</i> , Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2005, 14(7):1686-1691	2005	https://aww.su/AHIMI
25	McTiernan A., <i>Obesity and cancer: the risks, science, and potential management strategies</i> , Oncology (Williston Park), 2005, 19(7):871-881	2005	https://aww.su/v62bz
26	Thomson CA. i in., <i>Diet and biomarkers of oxidative damage in women previously treated for breast cancer</i> , Nutr Cancer, 2005, 51(2):146-154	2005	https://aww.su/No5qf
27	Whiteman MK. i in., <i>Body mass and mortality after breast cancer diagnosis</i> , Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2005, 14(8):2009-2014	2005	https://aww.su/vfOdI
28	Abrahamson PE. i in., <i>Recreational physical activity and survival among young women with breast cancer</i> , Cancer, 2006, 107(8):1777-1785	2006	https://aww.su/vkLpx
29	Adams SA. i in., <i>Association of physical activity with hormone receptor status: the Shanghai Breast Cancer Study</i> , Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2006, 15(6):1170-1178	2006	https://aww.su/uHtpi
30	Campbell KL. i in., <i>Effects of aerobic exercise training on estrogen metabolism in premenopausal women: a randomized controlled trial</i> , Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2007, 16(4):731-739	2007	https://aww.su/S6kAt
31	Hirose K. i in., <i>Dietary patterns and the risk of breast cancer in Japanese women</i> , Cancer Sci, 2007, 98(9):1431-1438	2007	https://aww.su/yeb6J
32	Irwin ML. i in., <i>Physical activity, body mass index, and mammographic density in postmenopausal breast cancer survivors</i> , J Clin Oncol, 2007, 25(9):1061-1066	2007	https://aww.su/TyrEJ
33	Iwasaki M. i in., <i>Body size and risk for breast cancer in relation to estrogen and progesterone receptor status in Japan</i> , Ann Epidemiol, 2007, 17(4):304-312	2007	https://aww.su/0ZpXc
34	Kruk J., <i>Lifetime physical activity and the risk of breast cancer: a case-control study</i> , Cancer Detect Prev, 2007, 31(1):18-28	2007	https://aww.su/ziPoj
35	Lahmann PH. i in., <i>Physical activity and breast cancer risk: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition</i> , Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2007, 16(1):36-42	2007	https://aww.su/wS93q
36	Milne HM. i in., <i>Association between physical activity and quality of life among Western Australian breast cancer survivors</i> , Psychooncology, 2007, 16(12):1059-1068	2007	https://aww.su/L46Eq
37	Monninkhof EM. i in., <i>TFPAC. Physical activity and breast cancer: a systematic review</i> , Epidemiology, 2007, 18(1):137-157	2007	https://aww.su/lhUEp

38	Reeves GK. i in., <i>Cancer incidence and mortality in relation to body mass index in the Million Women Study: cohort study</i> , <i>BMJ</i> , 2007, 335(7630):1134	2007	https://aww.su/6rl2k
39	Baglietto L. i in., <i>Circulating steroid hormone concentrations in postmenopausal women in relation to body size and composition</i> , <i>Breast Cancer Res Treat</i> , 2008, 115(1):171-9	2008	https://aww.su/PZ1yL
40	Cuzick J., <i>Chemoprevention of breast cancer</i> , <i>Breast Cancer</i> , 2008, 15(1), 10–16	2008	https://aww.su/mU15k
41	Holick CN. i in., <i>Physical activity and survival after diagnosis of invasive breast cancer</i> , <i>Cancer Epidemiol Biomarkers Prev</i> , 2008, 17(2):379-386	2008	https://aww.su/1WOVx
42	Renehan AG. i in., <i>Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies</i> , <i>Lancet</i> , 2008, 371(9612):569-578	2008	https://aww.su/MqWzf
43	Simopoulos AP., <i>The importance of the omega-6/omega-3 fatty acid ratio in cardiovascular disease and other chronic diseases</i> , <i>Exp Biol Med (Maywood)</i> , 2008, 233(6):674-688	2008	https://aww.su/pta2L
44	Valenti M. i in., <i>Physical exercise and quality of life in breast cancer survivors</i> , <i>Int J Med Sci</i> , 2008, 5(1):24-28	2008	https://aww.su/u4aD8
45	Yumuk PF. i in., <i>Impact of body mass index on cancer development</i> , <i>J BUON</i> , 2008, 13(1):55-59	2008	https://aww.su/0mE5M
46	de Azambuja E. i in., <i>The effect of body mass index on overall and disease-free survival in node-positive breast cancer patients treated with docetaxel and doxorubicin-containing adjuvant chemotherapy: the experience of the BIG 02-98 trial</i> , <i>Breast Cancer Res Treat</i> , 2010, 119(1):145-53	2010	https://aww.su/Ow2Va
47	Friedenreich CM., <i>The role of physical activity in breast cancer etiology</i> , <i>Semin Oncol</i> , 2010, 37(3):297-302	2010	https://aww.su/OyLU3
48	Imkampe AK. i in., <i>Impact of a raised body mass index on breast cancer survival in relation to age and disease extent at diagnosis</i> , <i>Breast J</i> , 2010, 16(2):156-61	2010	https://aww.su/kjwul
49	Shi J. i in., <i>Body mass index and its change in adulthood and breast cancer risk in China</i> , <i>Asian Pac J Cancer Prev</i> , 2010, 11(5):1213-8	2010	https://aww.su/iLgan
50	Dieli-Conwright CM. i in., <i>Does hormone therapy counter the beneficial effects of physical activity on breast cancer risk in postmenopausal women?</i> , <i>Cancer Causes Control</i> , 2011, 22(3):515-22	2011	https://aww.su/CiyY6
51	Fu Z. i in., <i>Well-done meat intake and meat-derived mutagen exposures in relation to breast cancer risk: the Nashville Breast Health Study</i> , <i>Breast Cancer Res Treat</i> , 2011, 129(3):919-928	2011	https://aww.su/OFK3m
52	Irwin ML. i in., <i>Physical activity and survival in postmenopausal women with breast cancer: results from the women's health initiative</i> , <i>Cancer Prev Res (Phila)</i> , 2011, 4(4):522-9	2011	https://aww.su/t2CP5
53	Lynch BM. i in., <i>Associations of objectively assessed physical activity and sedentary time with biomarkers of breast cancer risk in postmenopausal women: findings from NHANES (2003-2006)</i> , <i>Breast Cancer Res Treat</i> , 2011, 130(1):183-94	2011	https://aww.su/3P18Z
54	Lynch BM. i in., <i>Physical activity and breast cancer prevention</i> , <i>Recent Results Cancer Res</i> , 2011, 186:13-42	2011	https://aww.su/WGfjJ
55	Msolly A. i in., <i>Association between body mass index and risk of breast cancer in Tunisian women</i> , <i>Ann Saudi Med.</i> , 2011, 31(4):393-7	2011	https://aww.su/dDve2

56	Pronk A. i in., <i>Physical activity and breast cancer risk in Chinese women</i> , Br J Cancer, 2011, 105(9):1443-50	2011	https://aww.su/1xm7h
57	Ridner SH. i in., <i>Body mass index and breast cancer treatment-related lymphedema</i> , Support Care Cancer, 2011, 19(6):853-7	2011	https://aww.su/6htE3
58	Sheppard VB. i in., <i>Physical activity reduces breast cancer risk in African American women</i> , Ethn Dis, 2011, 21(4):406-11	2011	https://aww.su/eS4xD
59	Suzuki R. i in., <i>Leisure-time physical activity and breast cancer risk defined by estrogen and progesterone receptor status--the Japan Public Health Center-based Prospective Study</i> , Prev Med., 2011, 52(3-4):227-33	2011	https://aww.su/AtUaQ
60	Tao MH. i in., <i>Body mass and DNA promoter methylation in breast tumors in the Western New York Exposures and Breast Cancer Study</i> , Am J Clin Nutr, 2011, 94(3):831-8	2011	https://aww.su/kWNnR
61	Fong D. i in., <i>Physical activity for cancer survivors: meta-analysis of randomised controlled trial</i> , BMJ, 2012, 344:e70	2012	https://aww.su/RZtES
62	Cheraghi Z. i in., <i>Effect of body mass index on breast cancer during premenopausal and postmenopausal periods: a meta-analysis</i> , PLoS One, 2012, 7(12):e51446	2012	https://aww.su/S02i3
63	Cleveland RJ. i in., <i>Influence of prediagnostic recreational physical activity on survival from breast cancer</i> , Eur J Cancer Prev, 2012, 21(1):46-54	2012	https://aww.su/nl4Bo
64	Hvidtfeldt UA. i in., <i>Quantifying mediating effects of endogenous estrogen and insulin in the relation between obesity, alcohol consumption, and breast cancer</i> , Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2012, 21(7):1203-1212	2012	https://aww.su/iMWG0
65	Kawai M. i in., <i>Body mass index and survival after breast cancer diagnosis in Japanese women</i> , BMC Cancer, 2012, 12:149	2012	https://aww.su/xPmKv
66	Phipps AI. i in., <i>Breast density, body mass index, and risk of tumor marker-defined subtypes of breast cancer</i> , Ann Epidemiol, 2012, 22(5):340-8	2012	https://aww.su/di9DB
67	Torres-Mejía G. i in., <i>Moderate-intensity physical activity ameliorates the breast cancer risk in diabetic women</i> , Diabetes Care, 2012, 35(12):2500-2	2012	https://aww.su/CtFMg
68	Cohen SS. i in., <i>Sedentary behavior, physical activity, and likelihood of breast cancer among Black and White women: a report from the Southern Community Cohort Study</i> , Cancer Prev Res (Phila), 2013, 6(6):566-76	2013	https://aww.su/XWORM
69	Contiero P. i in., <i>Fasting blood glucose and long-term prognosis of non-metastatic breast cancer: a cohort study</i> , Breast Cancer Res Treat, 2013, 138(3):951-959	2013	https://aww.su/TVXh3
70	Fontein DB. i in., <i>Age and the effect of physical activity on breast cancer survival: A systematic review</i> , Cancer Treat Rev, 2013, 39(8):958-65	2013	https://aww.su/GB8Pe
71	Hildebrand JS. i in., <i>Recreational physical activity and leisure-time sitting in relation to postmenopausal breast cancer risk</i> , Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2013, 22(10):1906-12	2013	https://aww.su/1eTxk
72	Kawai M. i in., <i>Anthropometric factors, physical activity, and breast cancer risk in relation to hormone receptor and menopausal status in Japanese women: a case-control study</i> , Cancer Causes Control, 2013, 24(5):1033-44	2013	https://aww.su/24md1
73	Kobayashi LC. i in., <i>Moderate-to-vigorous intensity physical activity across the life course and risk of pre- and postmenopausal breast cancer</i> , Breast Cancer Res Treat, 2013, 139(3):851-61	2013	https://aww.su/b4RwH
74	Louie SM. i in., <i>Mechanisms linking obesity and cancer</i> , Biochim Biophys Acta, 2013, 1831(10):1499-508	2013	https://aww.su/Lqpne

75	Petekaya I. i in., <i>Association of breast cancer subtypes and body mass index</i> , Tumori, 2013, 99(2):129-33	2013	https://aww.su/otDlu
76	Rinaldi S. i in., <i>Physical activity and risk of breast cancer overall and by hormone receptor status: the European prospective investigation into cancer and nutrition</i> , Int J Cancer, 2013, 132(7):1667-78	2013	https://aww.su/H9y2x
77	Sundaram S. i in., <i>Obesity, metabolism and the microenvironment: links to cancer</i> , J. Carcinog, 2013, 12, 19	2013	https://aww.su/1nzoB
78	Tao MH. i in., <i>Association of prediagnostic physical activity with survival following breast cancer diagnosis: influence of TP53 mutation status</i> , Cancer Causes Control, 2013, 24(12):2177-86	2013	https://aww.su/OrJsm
79	Wu Y. i in., <i>Physical activity and risk of breast cancer: a meta-analysis of prospective studies</i> , Breast Cancer Research and Treatment, 2013, 137: 869-882	2013	https://aww.su/2mlTS
80	Xing P. i in., <i>Prognostic significance of body mass index in breast cancer patients with hormone receptor-positive tumours after curative surgery</i> , Clin Invest Med., 2013, 36(6):E297-305	2013	https://aww.su/b0i4x
81	Gonçalves AK. i in., <i>Effects of physical activity on breast cancer prevention: a systematic review</i> , J Phys Act Health, 2014, 11(2):445-54	2014	https://aww.su/V2UEu
82	Munsell MF. i in., <i>Body mass index and breast cancer risk according to postmenopausal estrogen-progestin use and hormone receptor status</i> , Epidemiologic Reviews, 2014, 36:114-136	2014	https://aww.su/15g0P
83	Newman G. i in., <i>Leptin-cytokine crosstalk in breast cancer</i> , Mol. Cell Endocrinol, 2014, 382(1), 570–582	2014	https://aww.su/279Ty
84	Stagl JM. i in., <i>Postsurgical physical activity and fatigue-related daily interference in women with non-metastatic breast cancer</i> , Psychol Health, 2014, 29(2):177-98	2014	https://aww.su/7zuGX
85	Williams PT., <i>Significantly greater reduction in breast cancer mortality from post-diagnosis running than walking</i> , Int J Cancer, 2014, 135(5):1195-202	2014	https://aww.su/NHd4J
86	Xia X. i in., <i>Body mass index and risk of breast cancer: a nonlinear dose-response meta-analysis of prospective studies</i> , Sci Rep, 2014, 4:7480	2014	https://aww.su/Ap3ua
87	Zhong S. i in., <i>Association between physical activity and mortality in breast cancer: a meta-analysis of cohort studies</i> , Eur J Epidemiol, 2014, 29(6):391-404	2014	https://aww.su/SAxYp
88	Byers T. i in., <i>Body fatness as a cause of cancer: epidemiologic clues to biologic mechanisms</i> , Endocr. Relat. Cancer, 2015, 22(3), R125–R134	2015	https://aww.su/VWqRd
89	Neuhouser ML. i in., <i>Overweight, obesity and postmenopausal invasive breast cancer risk</i> , JAMA Oncology, 2015, 1(5), 611–621	2015	https://aww.su/pWunv
90	Schmidt S. i in., <i>The integrative role of leptin, oestrogen and the insulin family in obesity-associated breast cancer: potential effects of exercise</i> , Obesity reviews, 2015, 16: 473–487	2015	https://aww.su/Y12Ch
91	Chen GC. i in., <i>Central obesity and risks of pre- and postmenopausal breast cancer: a dose-response meta-analysis of prospective studies</i> , Obes. Rev, 2016, 17(11), 1167–1177	2016	https://aww.su/FthHC
92	Crespi E. i in., <i>Role of inflammation in obesity-related breast cancer</i> , Curr. Opin. Pharmacol, 2016, 31, 114–122	2016	https://aww.su/OvUaq
93	Jiralerspong S. i in., <i>Obesity and breast cancer prognosis: evidence, challenges, and opportunities</i> , J Clin Oncol, 2016, 34(35):4203-4216	2016	https://aww.su/XxGt5

94	Theriau C. i in., <i>Voluntary physical activity abolishes the proliferative tumor growth microenvironment created by adipose tissue in animals fed a high fat diet</i> , Journal of Applied Physiology, 2016, 121: 139–153	2016	https://aww.su/q2V13
95	Warburton D. i in., <i>Reflections on Physical Activity and Health: What Should We Recommend?</i> , Canadian Journal of Cardiology, 2016, 32(4): 407-409	2016	https://aww.su/MpTkH
96	Zahid H. i in., <i>Inflammation, dysregulated metabolism and aromatase in obesity and breast cancer</i> , Curr. Opin. Pharmacol, 2016, 31, 90–96	2016	https://aww.su/dwMIU
97	Engin A., <i>Obesity-associated breast cancer: analysis of risk factors</i> , Adv. Exp. Med. Biol, 2017, 960, 571–606	2016	https://aww.su/hljSU
98	Hsieh CC. i in., <i>Obesity enhances carcinogen 7,12-Dimethylbenz [a] anthracene-induced tumorigenesis in vitro and in vivo</i> , Food Chem. Toxicol, 2017, 110, 156–164	2017	https://aww.su/gVdxC
99	Park YMM. i in., <i>The association between metabolic health, obesity phenotype and the risk of breast cancer</i> , Int. J. Cancer, 2017, 140(12), 2657–2666	2017	https://aww.su/DwjAl

Tabela 2.4.: Chemia i pestycydy - chronologiczny spis prac naukowych

Lp.	Tytuł	Rok	Link
1	Wolff MS. i in., <i>Blood levels of organochlorine residues and risk of breast cancer</i> , J Natl Cancer Inst, 1993, 85(8):648-52	1993	https://aww.su/JUzmg
2	Cantor K. i in., <i>Occupational exposures and female breast cancer mortality in the United States</i> , J Occup Environ Med, 1995, 37, 336–348	1995	https://aww.su/AvHhS
3	Labreche FP. i in., <i>Exposure to organic solvents and breast cancer in women: A hypothesis</i> , Am J Ind Med, 1997, 32:1-14	1998	https://aww.su/QcjJN
4	Markey CM. i in., <i>In utero exposure to bisphenol A alters the development and tissue organization of the mouse mammary gland</i> , Biol Reprod, 2001, 65:1215-23	2001	https://aww.su/p48sH
5	Byford JR. i in., <i>Oestrogenic activity of parabens in MCF7 human breast cancer cells</i> , J Steroid Biochem Mol Biol, 2002, 80(1):49-60	2002	https://aww.su/8IbMc
6	Liu B. i in., <i>Triclosan inhibits enoyl-reductase of type I fatty acid synthase in vitro and is cytotoxic to MCF-7 and SKBr-3 breast cancer cells</i> , Cancer Chemotherapy and Pharmacology, 2002, 49(3), 187–193	2002	https://aww.su/W1sy7
7	Starek A., <i>Estrogens and organochlorine xenoestrogens and breast cancer risk</i> , Int J Occup Med Environ Health, 2003, 16(2):113-24	2003	https://aww.su/kWJl7
8	Travis RC. i in., <i>Oestrogen exposure and breast cancer risk</i> , Breast Cancer Research, 2003, 5: (5) 239-247	2003	https://aww.su/Wg1F6
9	Sasco Aj., <i>Breast cancer and the environment</i> , Horm Res, 2003, 60 Suppl 3:50 [ramka, str. 8]	2003	https://aww.su/NxtYJ
10	Darbre PD. i in., <i>Concentrations of parabens in human breast tumours</i> , J Appl Toxicol, 2004, 24(1):5-13	2004	https://aww.su/jWzIH
11	Kim IY., i in., <i>Phthalates inhibit tamoxifen-induced apoptosis in MCF-7 human breast cancer cells</i> , J Toxicol Environ Health, 2004, 67:2025-2035	2004	https://aww.su/ECSlV
12	Darbre PD., <i>Aluminium, antiperspirants and breast cancer</i> , J Inorg Biochem, 2005, 99(9):1912-9	2005	https://aww.su/EhNpb
13	Engel LS. i in., <i>Pesticide use and breast cancer risk among farmers' wives in the agricultural health study</i> , American Journal of Epidemiology, 2005, 161(2), 121-135	2005	https://aww.su/PyTLi
14	Muñoz-de-Toro M. i in., <i>Perinatal exposure to bisphenol-A alters peripubertal mammary gland development in mice</i> , Endocrinology, 2005, 146:4138-47	2005	https://aww.su/GwBR8
15	Mills PK. i in., <i>Breast cancer risk in Hispanic agricultural workers in California</i> , International Journal of Occupational and Environmental Health, 2005, 11(2), 123-131	2005	https://aww.su/C8apI
16	Pugazhendhi D. i in., <i>Oestrogenic activity of p-hydroxybenzoic acid (common metabolite of paraben esters) and methylparaben in human breast cancer cell lines</i> , J Appl. Toxicol, 2005, 25 (4):301-9	2005	https://aww.su/kervc
17	Kortenkamp A., <i>Breast cancer, oestrogens and environmental pollutants: a re-evaluation from a mixture perspective</i> , International Journal of Andrology, 2006, 29(1): 193-198	2006	https://aww.su/Ql4EK
18	Darbre PD., <i>Metalloestrogens: an emerging class of inorganic xenoestrogens with potential to add to the oestrogenic burden of the human breast</i> , Journal of Applied Toxicology, 2006, 26 (3): 191-197	2006	https://aww.su/tvZ9l
19	Exley C. i in., <i>Aluminium in human breast tissue</i> , Journal of Inorganic Biochemistry, 2007, 101: 1344-1346	2007	https://aww.su/NtpKS

20	Durando M. i in., <i>Prenatal bisphenol A exposure induces preneoplastic lesions in the mammary gland in Wistar rats</i> , Environ Health Perspect, 2007, 115:80-6	2007	https://aww.su/ne9yE
21	Wadia PR. i in., <i>Perinatal bisphenol A exposure increases estrogen sensitivity of the mammary gland in diverse mouse strains</i> , Environ Health Perspect, 2007, 115:592-8	2007	https://aww.su/qMhFd
22	M., i in., <i>Gene expression profiling of di-n-butyl phthalate in normal human mammary epithelial cells</i> , J Environ Pathol Toxicol Oncol, 2007, 26, 51–61	2007	https://aww.su/9OdQx
23	Vandenberg LN. i in., <i>Exposure to environmentally relevant doses of the xenoestrogen bisphenol-A alters development of the fetal mouse mammary gland</i> , Endocrinology, 2007, 148:116-27	2007	https://aww.su/LStiE
24	Murray TJ. i in., <i>Induction of mammary gland ductal hyperplasias and carcinoma in situ following fetal bisphenol A exposure</i> , Reprod Toxicol, 2007, 23:383-90	2007	https://aww.su/NkBzd
25	Vandenberg LN. i in., <i>Perinatal exposure to the xenoestrogen bisphenol-A induces mammary intraductal hyperplasias in adult CD-1 mice</i> , Reprod Toxicol, 2008, 26:210-19	2008	https://aww.su/oWQch
26	Gee RH. i in., <i>Oestrogenic and androgenic activity of triclosan in breast cancer cells</i> , Journal of Applied Toxicology, 2008, 28(1), 78–91	2008	https://aww.su/w8jvG
27	Dairkee SH. i in., <i>Bisphenol A induces a profile of tumor aggressiveness in high-risk cells from breast cancer patients</i> , Cancer Res, 2008, 68:2076-80	2008	https://aww.su/7OHbN
28	Mannello F. i in., <i>Concentration of aluminium in breast cyst fluids collected from women affected by gross cystic breast disease</i> , Journal of Applied Toxicology, 2009, 29(1): 1-6	2009	https://aww.su/4sZOK
29	Jenkins S. i in., <i>Oral exposure to bisphenol a increases dimethylbenzanthracene-induced mammary cancer in rats</i> , Environ Health Perspect, 2009, 117:910-15	2009	https://aww.su/RPOVJ
30	López-Carrillo L. i in., <i>Exposure to phthalates and breast cancer risk in northern Mexico</i> , Environ Health Perspect, 2010, 118(4):539-44	2010	https://aww.su/29MmU
31	Darbre PD. i in., <i>Environmental Oestrogens and Breast Cancer: Evidence for Combined Involvement of Dietary, Household and Cosmetic Xenoestrogens</i> , Anticancer Research, 2010, 30: 815-828	2010	https://aww.su/XbEhH
32	Betancourt AM. i in., <i>Proteomic analysis in mammary glands of rat offspring exposed in utero to bisphenol A</i> , J Proteomics, 2010, 73:1241-53	2010	https://aww.su/AS6pJ
33	Weng Y-I. i in., <i>Epigenetic influences of low-dose bisphenol A in primary human breast epithelial cells</i> , Toxicol Appl Pharmacol, 2010, 248:111-21	2010	https://aww.su/PVY9I
34	Doherty LF. i in., <i>In Utero Exposure to Diethylstilbestrol (DES) or Bisphenol-A (BPA) Increases EZH2 Expression in the Mammary Gland: An Epigenetic Mechanism Linking Endocrine Disruptors to Breast Cancer</i> , Horm Cancer, 2010, 1(3):146-55	2010	https://aww.su/KeH0a
35	Goodson WH. i in., <i>Activation of the mTOR pathway by low levels of xenoestrogens in breast epithelial cells from high-risk women</i> , Carcinogenesis, 2011, 32:1724-33	2011	https://aww.su/QHeMw
36	Kotsopoulos J. i in., <i>Plasma micronutrients, trace elements, and breast cancer in BRCA1 mutation carriers: an exploratory study</i> , Cancer Causes Control, 2012, 23: 1065–1074	2012	https://aww.su/yL8wj

37	Tilghman SL. i in., <i>Endocrine disruptor regulation of microRNA expression in breast carcinoma cells</i> , PLoS ONE, 2012, 7:e32754	2012	https://aww.su/NUdD9
38	Boada LD. i in., <i>Complex organochlorine pesticide mixtures as determinant factor for breast cancer risk: a population-based case-control study in the Canary Islands (Spain)</i> , Environmental Health, 2012, 11(1), 1	2012	https://aww.su/jnEAK
39	Jenkins S. i in., <i>Endocrine-active chemicals in mammary cancer causation and prevention</i> , Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology, 2012, 129(3-5): 191-200	2012	https://aww.su/sxfeo
40	Barr L. i in., <i>Measurement of paraben concentrations in human breast tissue at serial locations across the breast from axilla to sternum</i> , Journal of Applied Toxicology, 2012, 32(3): 219-232	2012	https://aww.su/8LOZW
41	Sappino AP. i in., <i>Aluminium chloride promotes anchorage-independent growth in human mammary epithelial cells</i> , Journal of Applied Toxicology, 2012, 32: 233-243	2012	https://aww.su/lcvMD
42	Hsieh T. i in., <i>Phthalates induce proliferation and invasiveness of estrogen receptor-negative breast cancer through the AhR/HDAC6/c-Myc signaling pathway</i> , FASEB Journal, 2012, 26: 778-787	2012	https://aww.su/mOizd
43	Acevedo N. i in., <i>Perinatally administered bisphenol a as a potential mammary gland carcinogen in rats</i> , Environ Health Perspect, 2013, 121:1040-6	2013	https://aww.su/kL3C1
44	Wadia PR. I in., <i>Low-dose BPA exposure alters the mesenchymal and epithelial transcriptomes of the mouse fetal mammary gland</i> , PLoS ONE, 2013, 8:e63902	2013	https://aww.su/iEJd7
45	House E. i in., <i>The aluminium content of breast tissue taken from women with breast cancer</i> , Journal of Trace Elements in Medicine and Biology, 2013, 27: 257-266	2013	https://aww.su/qSxzv
46	Cabello G. i in., <i>Relation of Breast Cancer and Malathion Aerial Spraying in Arica, Chile</i> , International Journal of Morphology, 2013, 31(2), 640-645	2013	https://aww.su/oTgrw
47	Sprague BL. i in., <i>Circulating serum xenoestrogens and mammographic breast density</i> , Breast Cancer Res, 2013, 15(3):R45	2013	https://aww.su/97WJL
48	Darbre PD. i in., <i>Aluminium and breast cancer: Sources of exposure, tissue measurements and mechanisms of toxicological actions on breast biology</i> , Journal of Inorganic Biochemistry, 2013. 128: 257-61	2013	https://aww.su/NU7tk
49	Darbre PD. i in., <i>Effect of aluminium on migratory and invasive properties of MCF-7 human breast cancer cells in culture</i> , Journal of Inorganic Biochemistry, 2013, 128: 245-249	2013	https://aww.su/6x1YJ
50	Darbre PD. i in., <i>Parabens can enable hallmarks and characteristics of cancer in human breast epithelial cells: a review of the literature with reference to new exposure data and regulatory status</i> , Journal Applied Toxicology, 2014, 34(9):925-938	2014	https://aww.su/q2pfB
51	Konduracka E. i in., <i>Relationship between everyday use cosmetics and female breast cancer</i> , Polish Archives of Internal Medicine, 2014, 124 (5): 264-269	2014	https://aww.su/nlwWr
52	Ekenga C. i in., <i>Breast cancer risk after occupational solvent exposure: the influence of timing and setting</i> , Cancer Research, 2014, 74(11), 3076-3083	2014	https://aww.su/gXJGc
53	Santen RJ. i in., <i>Estrogen metabolites and breast cancer</i> , Steroids, 2015, 99: 61-66	2015	https://aww.su/Y1ohs

54	Bakir A. i in., <i>Effect of aluminium on migration of oestrogen unresponsive MDA-MB-231 human breast cancer cells in culture</i> , Journal of Inorganic Biochemistry, 2015, 152: 180-185	2015	https://aww.su/5OuZr
55	Kráľová K. i in., <i>Impact of environmental contaminants on breast cancer</i> , Ecological Chemistry and Engineering, 2015, 2(1): 9-44	2015	https://aww.su/SdIBa
56	Garcia E. i in., <i>Hazardous air pollutants and breast cancer risk in California teachers: a cohort study</i> , Environmental Health, 2015, 14:14	2015	https://aww.su/BJHnR
57	Dinwiddie MT. i in., <i>Recent evidence regarding triclosan and cancer risk</i> , International Journal of Environmental Research and Public Health 11, 2015, 2209-2217	2015	https://aww.su/dqV9G
58	Mandriota SJ. i in., <i>Aluminium chloride promotes tumorigenesis and metastasis in normal murine mammary gland epithelial cells</i> , International Journal of Cancer, 2016, 139 (12): 2781–2790	2016	https://aww.su/uPGcr
59	Allam MF., <i>Breast Cancer and Deodorants/Antiperspirants: a Systematic Review</i> , Central European Journal of Public Health, 2016, 24(3): 245-247	2016	https://aww.su/2eIYQ
60	S. i in., <i>Parabens and human epidermal growth factor receptor ligand cross-talk in Breast Cancer Cells</i> , Environ. Health Perspect., 2016, 124 (5): 563–569	2016	https://aww.su/Ba0fi
61	Ibrahim MAA. i in., <i>Effect of bisphenol A on morphology, apoptosis and proliferation in the resting mammary gland of the adult albino rat</i> , Int J Exp Pathol, 2016, 97:27-36	2016	https://aww.su/9Jvaf
62	Fischer C. i in., <i>Bisphenol A (BPA) Exposure In Utero Leads to Immunoregulatory Cytokine Dysregulation in the Mouse Mammary Gland: A Potential Mechanism Programming Breast Cancer Risk</i> , Horm Cancer, 2016, 7:241-51	2016	https://aww.su/GPR59
63	Parada H. i in., <i>Organochlorine insecticides DDT and chlordane in relation to survival following breast cancer</i> , International Journal of Cancer, 2016, 138(3), 565-575	2016	https://aww.su/oL8pK
64	Linhart C. i in., <i>Use of Underarm Cosmetic Products in Relation to Risk of Breast Cancer: A Case-Control Study</i> , EBioMedicine, 2017, 21 (2017) 79-85	2017	https://aww.su/Xwk2r
65	Gopalakrishnan K. i in., <i>Changes in mammary histology and transcriptome profiles by low-dose exposure to environmental phenols at critical windows of development</i> , Environmental Research, 2017, 152: 233–243	2017	https://aww.su/tXceO

Tabela 2.5.: Używki - chronologiczny spis prac naukowych

Lp.	Tytuł	Rok	Link
1	Lubin F. i in., <i>Coffee and methylxanthines and breast cancer: a case-control study</i> , J Natl Cancer Inst, 1985, 74(3): p. 569-73	1985	https://aww.su/Yey3u
2	Rosenberg L. i in., <i>Breast cancer and the consumption of coffee</i> , Am J Epidemiol, 1985, 122(3):391-9	1985	https://aww.su/4YfmF
3	Pozner J. i in., <i>Association of tumor differentiation with caffeine and coffee intake in women with breast cancer</i> , Surgery, 1986, 100(3): p. 482-8	1986	https://aww.su/1VodF
4	Phelps HM. i in., <i>Caffeine ingestion and breast cancer. A negative correlation</i> , Cancer, 1988, 61(5): p. 1051-4	1988	https://aww.su/A7spG
5	Garro AJ. i in., <i>Alcohol and cancer</i> , Annu Rev Pharmacol Toxicol, 1990, 30:219-49	1990	https://aww.su/2kw15
6	Folsom AR. i in., <i>No association between caffeine intake and postmenopausal breast cancer incidence in the Iowa Women's Health Study</i> , Am J Epidemiol, 1993, 138(6): p. 380-3	1993	https://aww.su/NdanY
7	Vatten LJ. i in., <i>Coffee consumption and the risk of breast cancer. A prospective study of 14,593 Norwegian women</i> , Br J Cancer, 1990, 62(2):267-7	1990	https://aww.su/vufLs
8	Calle E. i in., <i>Cigarette smoking and risk of fatal breast cancer</i> , Am J Epidemiol, 1994, 139, 1001-1007	1994	https://aww.su/EkmWv
9	Longnecker MP., <i>Alcoholic beverage consumption in relation to risk of breast cancer: meta-analysis and review</i> , Cancer Causes Control, 1994, 5(1):73-82	1994	https://aww.su/5w9oF
10	Smith SJ. i in., <i>Alcohol, smoking, passive smoking and caffeine in relation to breast cancer risk in young women. UK National Case-Control Study Group</i> , Br J Cancer, 1994, 70(1): p. 112-9	1994	https://aww.su/4rvmU
11	Holmberg L. i in., <i>Alcohol intake and breast cancer risk: effect of exposure from 15 years of age</i> , Cancer Epidemiol, Biomarkers Prev, 1995, 4(8),843-847	1995	https://aww.su/OiIWw
12	Longnecker MP. i in., <i>Risk of breast cancer in relation to lifetime alcohol consumption</i> , J. Natl Cancer Inst, 1995, 87(12),923-929	1995	https://aww.su/zZP51
13	Ginsburg ES. i in., <i>Effects of alcohol ingestion on estrogens in postmenopausal women</i> , JAMA, 1996, 276(21):1747-51	1996	https://aww.su/taOhO
14	Ambrosone C. i in., <i>Cigarette smoking, N-acetyltransferase 2 polymorphisms, and breast cancer risk</i> , J Am Med Assoc, 1996, 276, 1494-1501	1996	https://aww.su/NqRso
15	Morabia A. i in., <i>Relation of breast cancer to active and passive exposure to tobacco smoke</i> , Am J Epidemiol, 1996, 143, 918-928	1996	https://aww.su/VnU3M
16	Homann N. i in., <i>High acetaldehyde levels in saliva after ethanol consumption: methodological aspects and pathogenetic implications</i> , Carcinogenesis, 1997, 18:1739-43	1997	https://aww.su/qK0DT
17	Swanson CA. i in., <i>Alcohol consumption and breast cancer risk among women under age 45 years</i> , Epidemiology 8(3), 1997, 231-237	1997	https://aww.su/VP0Jh
18	Nagata C. i in., <i>Association of coffee, green tea, and caffeine intakes with serum concentrations of estradiol and sex hormone-binding globulin in premenopausal Japanese women</i> , Nutr Cancer, 1998, 30(1):21-4	1998	https://aww.su/5PCMU
19	Smith-Warner SA. i in., <i>Alcohol and breast cancer in women: a pooled analysis of cohort studies</i> , JAMA, 1998, 279:535-40	1998	https://aww.su/bx7cE

20	Tavani A. i in., <i>Coffee consumption and the risk of breast cancer</i> , Eur J Cancer Prev, 1998, 7(1): p. 77-82	1998	https://aww.su/607F3
21	Enger SM. i in., <i>Alcohol consumption and breast cancer oestrogen and progesterone receptor status</i> , Br J Cancer, 1999, 79(7-8):1308-1314	1999	https://aww.su/mU5ZI
22	Johnson KC. i in., <i>Passive and active smoking and breast cancer risk in Canada, 1994-1997</i> , The Canadian Cancer Registries Epidemiology Research Group, Cancer Causes Control, 2000, 11:211-221	2000	https://aww.su/ISsgW
23	Marcus P. i in., <i>The associations of adolescent cigarette smoking, alcoholic beverage consumption, environmental tobacco smoke, and ionizing radiation with subsequent breast cancer risk</i> , Cancer Causes Control, 2000, 11, 271–278	2000	https://aww.su/RvKiF
24	Rohan TE. i in., <i>Alcohol consumption and risk of breast cancer: a cohort study</i> , Cancer Causes Control, 2000, 11:239–47	2000	https://aww.su/e4m5x
25	Dorgan JF. i in., <i>Serum hormones and the alcohol-breast cancer association in postmenopausal women</i> , J Natl Cancer Inst, 2001, 93:710–5	2001	https://aww.su/wLYFQ
26	Ellison RC. i in., <i>Exploring the relation of alcohol consumption to risk of breast cancer</i> , Am J Epidemiol, 2001, 154(8):740-747	2001	https://aww.su/OkY8P
27	Singletary KW. i in., <i>Alcohol and breast cancer: review of epidemiologic and experimental evidence and potential mechanisms</i> , JAMA, 2001, 286:2143–51	2001	https://aww.su/DckPU
28	Band PR. i in., <i>Carcinogenic and endocrine disrupting effects of cigarette smoke and risk of breast cancer</i> , The Lancet, 2002, 360(9339):1044-9	2002	https://aww.su/FwH5g
29	Hamajima N. i in., <i>Alcohol, tobacco and breast cancer—collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58,515 women with breast cancer and 95,067 women without the disease</i> , Br J Cancer, 2002, 87(11):1234-45	2002	https://aww.su/0Kz6b
30	Michels KB. i in., <i>Coffee, tea, and caffeine consumption and breast cancer incidence in a cohort of Swedish women</i> , Ann Epidemiol, 2002, 12(1): p. 21-6	2002	https://aww.su/3UVfw
31	Jernstrom H. i in., <i>Predictors of the plasma ratio of 2-hydroxyestrone to 16-alpha-hydroxyestrone among premenopausal, nulliparous women from four ethnic groups</i> , Carcinogenesis, 2003, 24(5):991-100	2003	https://aww.su/mn3LC
32	Mei J. i in., <i>Transformation of non-cancerous human breast epithelial cell line MCF10A by the tobacco-specific carcinogen NNK</i> , Breast Cancer Res Treat, 2003, 79, 95–105	2003	https://aww.su/3ExUn
33	Travis RC. i in., <i>Oestrogen exposure and breast cancer risk</i> , Breast Cancer Research, 2003, 5: 239-247	2003	https://aww.su/hdQOF
34	Wu AH. i in., <i>Green tea and risk of breast cancer in Asian Americans</i> , Int J Cancer, 2003, 106(4): p. 574-9	2003	https://aww.su/OOIgF
35	Holmes MD., <i>Does diet affect breast cancer risk?</i> , Breast Cancer Res, 2004, 6(4):170-178	2004	https://aww.su/bURtE
36	Horn-Ross PL. i in., <i>Patterns of alcohol consumption and breast cancer risk in the California Teachers Study cohort</i> , Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2004, 13(3):405-411	2004	https://aww.su/PaMwg
37	Key TJ. i in., <i>Diet, nutrition and the prevention of cancer</i> , Public Health Nutr, 2004, 7(1A):187-200	2004	https://aww.su/7sjtf
38	Petri AL. i in., <i>Alcohol intake, type of beverage, and risk of breast cancer in pre- and postmenopausal women</i> , Alcohol Clin Exp Res, 2004, 28(7):1084-1090	2004	https://aww.su/neLI7

39	Poschl G. i in., <i>Alcohol and cancer: genetic and nutritional aspects</i> , Proc Nutr Soc, 2004, 63:65–71	2004	https://aww.su/IRkvJ
40	Reynolds P. i in., <i>Active smoking, household passive smoking, and breast cancer: Evidence from the California Teachers Study</i> , J Natl Cancer Inst, 2004, 96, 29-37	2004	https://aww.su/zwGXg
41	Tjonneland A. i in., <i>Lifetime alcohol consumption and postmenopausal breast cancer rate in Denmark: a prospective cohort study</i> , J Nutr, 2004, 134(1):173-178	2004	https://aww.su/JdQsZ
42	Dumitrescu RG. i in., <i>Understanding breast cancer risk – where do we stand in 2005?</i> , J Cell Mol Med, 2005, 9:208–21	2005	https://aww.su/QT3Mj
43	Gram I. i in., <i>Breast cancer among women who started smoking as teenagers</i> , Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2005, 14, 61–66	2005	https://aww.su/mLi6v
44	Hanaoka T. i in., <i>Active and passive smoking and breast cancer risk in middle-aged Japanese women</i> , Int J Cancer, 2005, 114, 317–322	2005	https://aww.su/OtX0G
45	Onland-Moret NC. i in., <i>Alcohol and endogenous sex steroid levels in postmenopausal women: a cross-sectional study</i> , J Clin Endocrinol Metab, 2005, 90(3):1414-1419	2005	https://aww.su/8mHMT
46	Baker JA. i in., <i>Consumption of coffee, but not black tea, is associated with decreased risk of premenopausal breast cancer</i> , J Nutr, 2006, 136(1): p. 166-71	2006	https://aww.su/BJ2R6
47	Chen Z. i in., <i>Effects of tobacco-specific carcinogen 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone (NNK) on the activation of ERK1/2 MAP kinases and the proliferation of human mammary epithelial cells</i> , Environmental Toxicology and Pharmacology, 2006, 22(3), 283-291	2006	https://aww.su/XvOAc
48	Cui Y. i in., <i>Cigarette smoking and breast cancer risk: update of a prospective cohort study</i> , Breast Cancer Res Treat, 2006, 100, 293	2006	https://aww.su/Idkfh
49	Maskarinec G. i in., <i>Alcohol and dietary fibre intakes affect circulating sex hormones among premenopausal women</i> , Public Health Nutr, 2006, 9(7):875-881	2006	https://aww.su/okfGz
50	Rinaldi S. i in., <i>Relationship of alcohol intake and sex steroid concentrations in blood in pre- and post-menopausal women: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition</i> , Cancer Causes Control, 2006, 17(8):1033-1043	2006	https://aww.su/CNGqm
51	Chen Z. i in., <i>Tobacco-specific carcinogen 4-(methylnitrosoamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone (NNK) activating ERK1/2 MAP kinases and stimulating proliferation of human mammary epithelial cells</i> , Chem Res Chin Univ, 2007, 23, 76–80	2007	https://aww.su/LK1eH
52	Visvanathan K. i in., <i>Alcohol dehydrogenase genetic polymorphisms, low-to-moderate alcohol consumption, and risk of breast cancer</i> , Alcohol Clin Exp Res, 2007, 31(3):467-476	2007	https://aww.su/yO0X9
53	Zhang SM. i in., <i>Alcohol consumption and breast cancer risk in the Women’s Health Study</i> , Am J Epidemiol, 2007, 165(6):667-676	2007	https://aww.su/udfOs
54	Berstad P. i in., <i>Alcohol intake and breast cancer risk among young women</i> , Breast Cancer Res Treat, 2008, 108(1):113-120	2008	https://aww.su/7YwNd
55	Bessaoud F. i in., <i>Patterns of Alcohol (Especially Wine) Consumption and Breast Cancer Risk: A Case-Control Study among a Population in Southern France</i> , Ann Epidemiol, 2008, 18(6):467-75	2008	https://aww.su/1ViAZ

56	Ganmaa D. i in., <i>Coffee, tea, caffeine and risk of breast cancer: a 22-year follow-up</i> , Int J Cancer, 2008, 122(9): p. 2071-6	2008	https://aww.su/SX7ps
57	Ishitani K. i in., <i>Caffeine consumption and the risk of breast cancer in a large prospective cohort of women</i> , Arch Intern Med, 2008, 168(18): p. 2022-31	2008	https://aww.su/7Es2U
58	Siriwardhana N. i in., <i>Precancerous model of human breast epithelial cells induced by NNK for prevention</i> , Breast Cancer Res Treat, 2008, 109, 427–441	2008	https://aww.su/TCShW
59	Suzuki R. i in., <i>Alcohol intake and risk of breast cancer defined by estrogen and progesterone receptor status--a meta-analysis of epidemiological studies</i> , Int J Cancer, 2008, 122(8):1832-1841	2008	https://aww.su/cRpLn
60	Allen NE. i in., <i>Moderate alcohol intake and cancer incidence in women</i> , J Natl Cancer Inst, 2009, 101(5):296-305	2009	https://aww.su/i68bs
61	Johnson KC. i in., <i>Active smoking and secondhand smoke increase breast cancer risk: the report of the Canadian Expert Panel on Tobacco Smoke and Breast Cancer Risk</i> , Tobacco control, 2009, 20(1):e2	2009	https://aww.su/hkLO3
62	Kumar N. i in., <i>Tea consumption and risk of breast cancer</i> , Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2009, 18(1): p. 341-5	2009	https://aww.su/G2yiM
63	Nkondjock A., <i>Coffee consumption and the risk of cancer: an overview</i> , Cancer Lett, 2009, 277:121-5	2009	https://aww.su/fGAKI
64	Tang N. i in., <i>Coffee consumption and risk of breast cancer: a metaanalysis</i> , Am J Obstet Gynecol, 2009, 200(3): p. 290 e1-9	2009	https://aww.su/YSIH9
65	Boggs DA. i in., <i>Tea and coffee intake in relation to risk of breast cancer in the Black Women's Health Study</i> , Cancer Causes Control, 2010, 21(11): p. 1941-8	2010	https://aww.su/iag4Y
66	Chen WY. i in., <i>Moderate alcohol consumption during adult life, drinking patterns, and breast cancer risk</i> , JAMA, 2011, 306(17):1884-1890	2011	https://aww.su/Fzxv8
67	Coronado GD. i in., <i>Alcohol consumption and the risk of breast cancer</i> , Salud Publica Mex, 2011, 53:440–7	2011	https://aww.su/kw8Y2
68	DeRoo LA. i in., <i>Smoking before the first term pregnancy and the risk of breast cancer: a meta-analysis</i> , AM J Epidemiol, 2011, 174, 390-402	2011	https://aww.su/U8HSp
69	Fagherazzi G. i in., <i>No association between coffee, tea or caffeine consumption and breast cancer risk in a prospective cohort study</i> , Public Health Nutr, 2011, 14(7): p. 1315-20	2011	https://aww.su/Cx2Aq
70	Key TJ. i in., <i>Circulating sex hormones and breast cancer risk factors in postmenopausal women: reanalysis of 13 studies</i> , Br J Cancer, 2011, 105(5):709-22	2011	https://aww.su/D0itV
71	Li J. i in., <i>Coffee consumption modifies risk of estrogen-receptor negative breast cancer</i> , Breast Cancer Res, 2011, 13(3):R49	2011	https://aww.su/6stZg
72	Luo J. i in., <i>Association of active and passive smoking with risk of breast cancer among postmenopausal women: a prospective cohort study</i> , BMJ, 2011, 342	2011	https://aww.su/7tT4F
73	Xue F. i in., <i>Cigarette smoking and the incidence of breast cancer</i> , Arch Inter Med, 2011, 171(2), 125–133	2011	https://aww.su/tQEmi
74	Yu X. i in., <i>Coffee consumption and risk of cancers: a meta-analysis of cohort studies</i> , BMC Cancer, 2011, 11:96	2011	https://aww.su/kK8RB
75	Gierach GL. i in., <i>Coffee intake and breast cancer risk in the NIH-AARP diet and health study cohort</i> , Int J Cancer, 2012, 131(2): p. 452-60	2012	https://aww.su/HTxye

76	Kushi LH. i in., <i>American Cancer Society Guidelines on nutrition and physical activity for cancer prevention: reducing the risk of cancer with healthy food choices and physical activity</i> , CA Cancer J Clin, 2012, 62(1):30-67	2012	https://aww.su/rkd9c
77	Seitz HK. i in., <i>Epidemiology and pathophysiology of alcohol and breast cancer: update 2012</i> , Alcohol Alcohol, 2012, 47(3), 204–212	2012	https://aww.su/CVvnI
78	Wu AH. i in., <i>Alcohol and breast cancer risk among Asian-American women in Los Angeles County</i> , Breast Cancer Res, 2012, 14(6):R151	2012	https://aww.su/PubJz
79	Jiang W. i in., <i>Coffee and caffeine intake and breast cancer risk: an updated dose-response meta-analysis of 37 published studies</i> , Gynecol Oncol, 2013, 129(3):620-9	2013	https://aww.su/LiA9Z
80	Liu Y. i in., <i>Alcohol intake between menarche and first pregnancy: a prospective study of breast cancer risk</i> , J Natl Cancer Inst, 2013, 105(20):1571-1578	2013	https://aww.su/KNOya
81	Lowcock EC. in., <i>High coffee intake, but not caffeine, is associated with reduced estrogen receptor negative and postmenopausal breast cancer risk with no effect modification by CYP1A2 genotype</i> , Nutr Cancer, 2013, 65(3): p. 398-409	2013	https://aww.su/8Vdhq
82	McDonald J.A. i in., <i>Alcohol Intake and Breast Cancer Risk: Weighing the Overall Evidence</i> , Curr Breast Cancer Rep, 2013, 5(3)	2013	https://aww.su/R0K1O
83	Bhoo-Pathy N. i in., <i>Coffee and tea consumption and risk of pre- and postmenopausal breast cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) cohort study</i> , Breast Cancer Res, 2015, 17:15	2015	https://aww.su/kgYrG
84	Oh JK. i in., <i>Prospective study of breast cancer in relation to coffee, tea and caffeine in Sweden</i> , Int J Cancer, 2015, 137(8):1979-89	2015	https://aww.su/qNeXh
85	Shield KD. i in., <i>Alcohol use and Breast Cancer: A critical review</i> , Alcoholism, Clinical and Experimental Research, 2016, 40(6): 1166-1181	2016	https://aww.su/QmlYk
86	Baglia ML. i in., <i>Alcohol Intake and Risk of Breast Cancer by Histologic Subtype and Estrogen Receptor Status Among Women Aged 55 to 74 Years</i> , Hormones and Cancer, 2017, 8(4):211-218	2017	https://aww.su/g7vEn
87	Choi Y. i in., <i>Light Alcohol Drinking and Risk of Cancer: A Meta-analysis of Cohort Studies</i> , Cancer Research and Treatment, 2017, 50(2):474-487	2017	https://aww.su/I23FV
88	Ellingjord-Dale M. i in., <i>Alcohol, physical activity, smoking, and breast cancer subtypes in a large, nested case-control study from the Norwegian Breast Cancer Screening Program</i> , Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2017, 26(12):1736-1744	2017	https://aww.su/24Mbn

Tabela 2.6.: Hormony - chronologiczny spis prac naukowych

Lp.	Tytuł	Rok	Link
1	Lipnick RJ. i in., <i>Oral contraceptives and breast cancer. A prospective cohort study</i> , J. Am. Med. Assoc., 1986, 255: 58-61	1986	https://aww.su/GvCiK
2	Kay CR. i in., <i>Breast cancer and the pill: a further report from the Royal College of General Practitioners' oral contraception study</i> , Br. J. Cancer, 1988, 58: 675-680	1988	https://aww.su/WDuKk
3	Romieu I. i in., <i>Prospective study of oral contraceptive use and risk of breast cancer in women</i> , J. Natl. Cancer Inst. (Bethesda), 1989, 81: 1313-1321	1989	https://aww.su/mL4Z
4	Harlap S. i in., <i>Oral contraceptives, breast cancer, and lactation</i> , Lancet, 1989, 2(8672):1163-4	1989	https://aww.su/0qAgn
5	Mills PK. i in., <i>Prospective study of exogenous hormone use and breast cancer in Seventh-day Adventists</i> , Cancer (Phila.), 1989, 64: 591-597	1989	https://aww.su/dgQcq
6	Vessey MP. i in., <i>Oral contraceptives and breast cancer: latest findings in a large cohort study</i> , Br. J. Cancer, 1989, 59: 613-617	1989	https://aww.su/7yixL
7	<i>Oral contraceptive use and breast cancer risk in young women. UK National Case-Control Study Group</i> , Lancet, 1989, 1: 973-982, 1989	1989	https://aww.su/BCRvj
8	Clavel F. i in., <i>Oral contraceptives and breast cancer: a French case-control study</i> , Int. J. Epidemiol., 1991, 20: 32-38	1991	https://aww.su/FYWEM
9	White E. i in., <i>Breast Cancer Among Young U.S. Women in Relation to Oral Contraceptive Use</i> , Journal of the National Cancer Institute, 1994, 86(7): 505-514	1994	https://aww.su/1gWCI
10	Schuurman AG. i in., <i>Exogenous hormone use and the risk of postmenopausal breast cancer: results from The Netherlands Cohort Study</i> , Cancer Causes Control, 1995, 6: 416-424	1995	https://aww.su/5zImu
11	CGHFBC, <i>Breast cancer and hormonal contraceptives: Collaborative reanalysis of individual data on 53,297 women with breast cancer and 100,239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies</i> , Lancet, 1996, 347, 1713-1727	1996	https://aww.su/e9wbL
12	Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer, <i>Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53,297 women with breast cancer and 100,239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies</i> , Lancet, 1996, 347(9017):1713-1727	1996	https://aww.su/SU0ei
13	Skegg DC. i in., <i>Progestogen-only oral contraceptives and risk of breast cancer in New Zealand</i> , Cancer Causes Control, 1996, 7: 513-519	1996	https://aww.su/fBrqV
14	Tryggvadottir L. i in., <i>Oral contraceptive use at a young age and the risk of breast cancer: an Icelandic, population-based cohort study of the effect of birth year</i> , Br. J. Cancer, 1997, 75: 139-143	1997	https://aww.su/aoVNE
15	Hankinson SE. i in., <i>A prospective study of oral contraceptive use and risk of breast cancer (Nurses' Health Study United States)</i> , Cancer Causes Control, 1997, 8: 65-72	1997	https://aww.su/0Ing5
16	Ursin G. i in., <i>Use of oral contraceptives and risk of breast cancer in young women</i> , Breast Cancer Res Treat, 1998, 50(2):175-84	1998	https://aww.su/BKILt

17	Beral V. i in., <i>Mortality associated with oral contraceptive use: 25 year follow up of cohort of 46,000 women from Royal College of General Practitioners' oral contraception study</i> , Br. Med. J., 1999, 318: 96-100	1999	https://aww.su/bFtIR
18	Van Hoften C. i in., <i>Long-term oral contraceptive use increases breast cancer risk in women over 55 years of age: the DOM cohort</i> , Int. J. Cancer, 2000, 87: 591-594	2000	https://aww.su/fYXqc
19	Rossouw J. i in., <i>Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women</i> , J Am Med Assoc, 2002, 288, 321-333	2002	https://aww.su/iWReJ
20	Kumle M. i in., <i>Use of oral contraceptives and breast cancer risk the Norwegian-Swedish women's lifestyle and Health Cohort Study</i> , Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention, 2002, 11(11), 1375-1381	2002	https://aww.su/cQ75h
21	Marchbanks PA. i in., <i>Oral contraceptives and the risk of breast cancer</i> , New England Journal of Medicine, 2002, 346(26), 2025-2032	2002	https://aww.su/KuqkX
22	Narod S. i in., <i>Oral Contraceptives and the Risk of Breast Cancer in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers</i> , Journal of the National Cancer Institute, 2002, 94(23): 1773-1779	2002	https://aww.su/u4DBY
23	Pritchard KI. i in., <i>Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: 14. The role of hormone replacement therapy in women with a previous diagnosis of breast cancer</i> , CMAJ, 2002, 166(8):1017-22	2002	https://aww.su/hovtO
24	Beral V., <i>Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study</i> , Lancet, 2003, 362(9382), 419-427	2003	https://aww.su/IqLzx
25	Burkman R. i in., <i>Safety concerns and health benefits associated with oral contraception</i> , American Journal of Obstetrics and Gynecology, 2004, 190(4 Suppl):S5-22	2004	https://aww.su/T6sgW
26	Anderson G. i in., <i>Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: The Women's Health Initiative randomized controlled study</i> , J Am Med Assoc, 2004, 291, 1701-1712	2004	https://aww.su/dvDFV
27	Holmberg L. i in., <i>HABITS (hormonal replacement therapy after breast cancer—is it safe?) trial stopped</i> , Lancet, 2004, 363, 453-455	2004	https://aww.su/ehCRX
28	Schneider HPG. i in., <i>IARC monographs program on carcinogenicity of combined hormonal contraceptives and menopausal therapy</i> , Climacteric, 2005, 8(4), 311-316	2005	https://aww.su/38vgr
29	Kahlenborn C. i in., <i>Oral contraceptive use as a risk factor for premenopausal breast cancer: a meta-analysis</i> , Mayo Clin Proc, 2006, 81(10):1290-302	2006	https://aww.su/Y5Sub
30	Vessey M. i in., <i>Oral contraceptive use and cancer: Findings in a large cohort study</i> , Br J Cancer, 2006, 95, 385-389	2006	https://aww.su/DfBQy
31	Sweeney C. i in., <i>Oral, injected and implanted contraceptives and breast cancer risk among US Hispanic and non-Hispanic white women</i> , International Journal of Cancer, 2007, 121(11), 2517-2523	2007	https://aww.su/OWP0k
32	Antoine C. i in., <i>Safety of hormone therapy after breast cancer: a qualitative systematic review</i> , Human Reprod, 2007, 22(2): 616-622	2007	https://aww.su/Zv7Ae
33	Robbins A. i in., <i>Regional changes in hormone therapy use and breast cancer incidence in California from 2001 to 2004</i> , J Clin Oncol, 2007, 25, 3437-3439	2008	https://aww.su/GKdkZ
34	Holmberg L. i in., <i>Increased risk of recurrence after hormone replacement therapy in breast cancer survivors</i> , J Nat Cancer Inst, 2008, 100(7):475-82	2008	https://aww.su/eWj73

35	Dolle JM. i in., <i>Risk factors for triple-negative breast cancer in women under the age of 45 years</i> , Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2009, 18(4):1157-66	2009	https://aww.su/XQY3r
36	Gaffield ME. i in., <i>Oral contraceptives and family history of breast cancer</i> , Contraception, 2009, 80(4), 372-380	2009	https://aww.su/mMrTy
37	Rosenberg L. i in., <i>A case-control study of oral contraceptive use and incident breast cancer</i> , American journal of epidemiology, 2009, 169(4), 473-479	2009	https://aww.su/X9Jc5
38	Rosenberg L. i in., <i>Oral contraceptive use and estrogen/progesterone receptor-negative breast cancer among African American women</i> , Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention, 2010, 19(8), 2073-2079	2010	https://aww.su/Rt9fU
39	Chlebowski RT. i in., <i>Estrogen Plus Progestin and Breast Cancer Incidence and Mortality in Postmenopausal Women</i> , JAMA, 2010, 304(15):1684-92	2010	https://aww.su/3k9SZ
40	Bach PB., <i>Postmenopausal Hormone Therapy and Breast Cancer</i> , JAMA, 2010, 304(15):1719-1720	2010	https://aww.su/MouQG
41	Hunter DJ. i in., <i>Oral contraceptive use and breast cancer: a prospective study of young women</i> , Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention, 2010, 19(10):2496-2502	2010	https://aww.su/Wdc4Q
42	Lai JN. i in., <i>Increased risk for invasive breast cancer associated with hormonal therapy: a nation-wide random sample of 65,723 women followed from 1997 to 2008</i> , PLoS One, 2011, 6(10):e25183	2011	https://aww.su/7vFLo
43	Park SB. i in., <i>A population-based cohort study of HRT use and breast cancer in Korea</i> , Asia Pac J Public Health, 2012, 24(2):415-22	2011	https://aww.su/YOhIJ
44	Urban M. i in., <i>Injectable and oral contraceptive use and cancers of the breast, cervix, ovary, and endometrium in black South African women: case-control study</i> , Plos med, 2012, 9(3), e1001182	2012	https://aww.su/53w2T
45	Anderson GL. i in., <i>Conjugated equine oestrogen and breast cancer incidence and mortality in postmenopausal women with hysterectomy: extended follow-up of the Women's Health Initiative randomised placebo-controlled trial</i> , Lancet Oncol, 2012, 13(5), 476-486	2012	https://aww.su/jGHtZ
46	Hou N., <i>Hormone Replacement Therapy and Breast Cancer: Hererogeneous Risks by Race, Weight, and Breast Density</i> , Oxford Journals, 2013, 105 (18)	2013	https://aww.su/M5JSb
47	Beaber EF. i in., <i>Recent oral contraceptive use by formulation and breast cancer risk among women 20 to 49 years of age</i> , Cancer Res, 2014, 74(15):4078-89	2014	https://aww.su/l6kTp
48	Jia X. i in., <i>Reproductive factors and hormone receptor status among very young (< 35 years) breast cancer patients</i> , Oncotarget, 2015, 6(27), 24571	2015	https://aww.su/N8TYK
49	Ghimire S. i in., <i>Oral contraceptives as a risk factor for developing breast cancer in breast cancer (BRCA) gene carrier female in-the 30-60 years age group: a meta analysis</i> , International Journal of Medical Research & Health Sciences, 2015, 4(1), 135-143	2015	https://aww.su/P9JTo
50	Wentzensen N. i in., <i>The Pill's gestation: from birth control to cancer prevention</i> , Lancet Oncology, 2015, 16(9):1004-6	2015	https://aww.su/aDrSP
51	Bassuk SS. i in., <i>Oral contraceptives and menopausal hormone therapy: relative and attributable risks of cardiovascular disease, cancer, and other health outcomes</i> , Annals of Epidemiology, 2015, 25(3):193-200	2015	https://aww.su/i4eqG

52	Bhupathiraju SN. i in., <i>Exogenous hormone use: Oral contraceptives, postmenopausal hormone therapy, and health outcomes in the Nurses' Health Study</i> , American Journal of Public Health, 2016, 106(9):1631-1637	2016	https://aww.su/buEHk
53	Mørch LS. i in., <i>Contemporary hormonal contraception and the risk of breast cancer</i> , New Engl J Med, 2017, 377(23):2228–39	2017	https://aww.su/bZfNS
54	Michels KA. i in., <i>Modification of the associations between duration of oral contraceptive use and ovarian, endometrial, breast, and colorectal cancers</i> , JAMA Oncology, 2018, 4(4):516–21	2018	https://aww.su/CDSeL
55	Schneyer R. i in., <i>Health outcomes associated with use of hormonal contraception: breast cancer</i> , Curr Opin Obstet Gynecol, 2018, 30(6):414–8	2018	https://aww.su/izcBq
56	Holm M. i in., <i>The Influence of Menopausal Hormone Therapy and Potential Lifestyle Interactions in Female Cancer Development—a Population-Based Prospective Study</i> , Hormones and Cancer, 2018, 9(4):254–64	2018	https://aww.su/zofqG

Tabela 2.7.: Jod - chronologiczny spis prac naukowych

Lp.	Tytuł	Rok	Link
1	Vishniakova VV. i in., <i>[On the treatment of dys hormonal hyperplasia of mammary glands]</i> , Vestn Akad Med Nauk SSSR, 1966, 21(9):19.22	1966	http://aww.su/zfp1K
2	Nagataki S., <i>Thyroid function in chronic excess iodide ingestion: comparison of thyroidal absolute iodine uptake and degradation of thyroxine in euthyroid Japanese subjects</i> , J Clin Endocrinol Metab, 1967, 27(5):638-47	1967	http://aww.su/AsvB5
3	Eskin BA., <i>Mammary gland dysplasia in iodine deficiency. Studies in rats.</i> , JAMA, 1967, 200:691-695	1967	http://aww.su/EOhf6
4	Stolc V., <i>Stimulation of iodoproteins and thyroxine formation in human leukocytes by phagocytosis</i> , Biochem Biophys Res Commun, 1971, 45(1):159-66	1971	http://aww.su/4hIRz
5	Bernard A. i in., <i>Rat mammary gland atypia produced by iodine blockade with perchlorate</i> , Cancer Res, 1975, 35(9):2332-9	1975	http://aww.su/aVFRv
6	Stadel BV., <i>Dietary iodine and risk of breast, endometrial, and ovarian cancer</i> , Lancet, 1976, 1(7965):890-1	1976	http://aww.su/ERJ4G
7	Eskin BA., <i>Iodine and mammary cancer</i> , Advances in Experimental Medicine and Biology, 1977, 91:293-304	1977	http://aww.su/sIuJY
8	Krouse TB. i in., <i>Age-related changes resembling fibrocystic disease in iodine-blocked rat breasts</i> , Arch Pathol Lab Med., 1979, 103(12):631-4	1979	http://aww.su/BjNX8
9	Teas J. i in., <i>Dietary seaweed (Laminaria) and mammary carcinogenesis in rats</i> , Cancer Res, 1984, 44(7):2758-61	1984	http://aww.su/gWfa6
10	Ohshima M. i in., <i>Dietary iodine deficiency as a tumor promoter and carcinogen in male F344/NCr rats</i> , Cancer Research, 1986, 46(2):877-83	1986	http://aww.su/Tjzya
11	Many MC. i in., <i>Iodine induced cell damage in mouse hyperplastic thyroid is associated with lipid peroxidation</i> , Progress in thyroid research, New York, 1991, pp. 213–215	1991	
12	Smyth PP., <i>Thyroid disease and breast cancer</i> , J Endocrinol Invest, 1993, 16(5):396-401	1993	http://aww.su/zjn8F
13	Ghent WR. i in., <i>Iodine replacement in fibrocystic disease of the breast</i> , Can J Surg, 1993, 36(5):453-60	1993	http://aww.su/ZOjEf
14	Ghent WR. i in., <i>Diatomic iodine treatment for fibrocystic disease – Special Report of efficacy and safety results</i> , 1995	1995	http://aww.su/qCEoZ
15	Kato N., <i>Suppressive effect of iodine preparations on proliferation of DMBA-induced breast cancer in rat</i> , J Japan Soc Cancer Ther, 1994, 29:582	1994	http://aww.su/WSQ7h
16	Eskin BA. i in., <i>Different tissue responses for iodine and iodide in rat thyroid and mammary glands</i> , Biol Trace Elem Res, 1995, 49(1):9-19	1995	http://aww.su/4zYur
17	Giani C. i in., <i>Relationship between breast cancer and thyroid disease: relevance of autoimmune thyroid disorders in breast malignancy</i> , J Clin Endocrinol Metab, 1996, 81(3):990-4	1996	http://aww.su/1Yxwv
18	Funahashi H. i in., <i>Suppressive effect of iodine on DMBA-induced breast tumor growth in the rat</i> , J Surg Oncol, 1996, 61(3):209-13	1996	http://aww.su/WSQ7h
19	Russo J. i in., <i>Differentiation and breast cancer</i> , Medicina, 1997, 57(Suppl 2):81-91	1997	http://aww.su/OWrPE
20	Funahashi H. i in., <i>Wakame seaweed suppresses the proliferation of 7,12-dimethylbenz(a)-anthracene-induced mammary tumors in rats</i> , Jpn J Cancer Res, 1999, 90(9):922-7	1999	http://aww.su/8tnZA

21	Cann SA., <i>Hypothesis: iodine, selenium and the development of breast cancer</i> , Cancer Causes Control, 2000, 11(2):121-7	2000	http://aww.su/SsuQq
22	Kilbane MT. i in., <i>Tissue iodine content and serum-mediated 125I uptake-blocking activity in breast cancer</i> , J Clin Endocrinol Metab, 2000, 85(3):1245-50	2000	http://aww.su/5tBwk
23	Venturi S. i in., <i>Role of iodine in evolution and carcinogenesis of thyroid, breast and stomach</i> , Adv Clin Path, 2000, 4(1):11-7	2000	http://aww.su/GhpTr
24	Nolan LA. i in., <i>Chronic iodine deprivation attenuates stress-induced and diurnal variation in corticosterone secretion in female Wistar rats</i> , J Neuroendocrinol, 2000, 12(12):1149-59	2000	http://aww.su/BNQAP
25	Funahashi H. i in., <i>Seaweed prevents breast cancer?</i> , Jpn J Cancer Res, 2001, 92(5):483-7	2001	http://aww.su/j3vmi
26	Spitzweg C. i in., <i>Clinical review 132: the sodium iodide symporter and its potential role in cancer therapy</i> , J Clin Endocrinol Metab, 2001, 86(7):3327-35	2001	http://aww.su/c4xBn
27	Venturi S., <i>Is there a role for iodine in breast diseases?</i> , Breast, 2001, 10(5):379-82	2001	http://aww.su/g1pZr
28	Smyth PP., <i>Role of iodine in antioxidant defence in thyroid and breast disease</i> , Biofactors, 2003, 19(3-4):121-30	2003	http://aww.su/wV5Dq
29	Smyth PP., <i>The thyroid, iodine and breast cancer</i> , Breast Cancer Res, 2003, 5(5):235-8	2003	http://aww.su/Q8uP6
30	Kessler JH., <i>The effect of supraphysiologic levels of iodine on patients with cyclic mastalgia</i> , Breast J, 2004, 10:328-36	2004	http://aww.su/YJ5LT
31	Sekiya M. i in., <i>Intracellular signaling in the induction of apoptosis in a human breast cancer cell line by water extract of Mekabu</i> , Int J Clin Oncol 2005, 10:122-126	2005	http://aww.su/M8oFR
32	Aceves C. i in., <i>Is iodine a gatekeeper of the integrity of the mammary gland?</i> , J Mammary Gland Biol Neoplasia, 2005, 10(2):189-96	2005	http://aww.su/yuZhf
33	Garcia-Solis P, i in., <i>Inhibition of N-methyl-N-nitrosourea-induced mammary carcinogenesis by molecular iodine (I₂) but not by iodide (I⁻) treatment: Evidence that I₂ prevents cancer promotion</i> , Mol Cell Endocrinol, 2005, 236(1-2):49-57	2005	http://aww.su/MBmt5
34	Hoption Cann SA., <i>Hypothesis: dietary iodine intake in the etiology of cardiovascular diseases.</i> , J Am Coll Nutr, 2006, 25(1):1-11	2006	http://aww.su/hmNF2
35	Arroyo-Helguera O, i in., <i>Uptake and antiproliferative effect of molecular iodine in the MCF-7 breast cancer cell line</i> , Endocr Relat Cancer, 2006, 13(4):1147-58	2006	http://aww.su/79A5I
36	Shrivastava A., <i>Molecular iodine induces caspase-independent apoptosis in human breast carcinoma cells involving the mitochondria-mediated pathway</i> , J Biol Chem, 2006, 281(28):19762-71	2006	http://aww.su/Rn60I
37	Anguiano B., <i>Uptake and gene expression with antitumoral doses of iodine in thyroid and mammary gland: evidence that chronic administration has no harmful effects</i> , Thyroid, 2007, 17(9):851-9	2007	http://aww.su/DBbQc
38	Patrick L., <i>Iodine: deficiency and therapeutic considerations</i> , Alt Med Rev, 2008, 13:116-27	2008	http://aww.su/GtlLn
39	Arroyo-Helguera O. i in., <i>Signaling pathways involved in the antiproliferative effect of molecular iodine in normal and tumoral breast cells: evidence that 6-iodolactone mediates apoptotic effects</i> , Endocr Relat Cancer, 2008, 15(4):1003-11	2008	http://aww.su/32pWA

40	Stoddard FR., <i>Iodine alters gene expression in the MCF7 breast cancer cell line: evidence for an anti-estrogen effect of iodine</i> , Int J Med Sci, 2008, 5(4):189-96	2008	http://aww.su/cWC9N
41	Aceves C. i in., <i>Antineoplastic effect of iodine in mammary cancer: participation of 6-iodolactone (6-IL) and peroxisome proliferator-activated receptors (PPAR)</i> , Mol Cancer, 2009, 8: 33	2009	http://aww.su/LpbjU
42	Soriano O. i in., <i>Antineoplastic effect of iodine and iodide in dimethylbenz [a] anthracene-induced mammary tumors: association between lactoperoxidase and estrogen-adduct productio</i> , Endocr Relat Cancer, 2011, 18(4):529-39	2011	http://aww.su/JLXD0
43	Muller I. i in., <i>High prevalence of breast cancer in patients with benign thyroid diseases</i> , J Endocrinol Invest, 2011, 34(5):349-5	2011	http://aww.su/ULcRn
44	Aceves C. i in., <i>The extrathyronine actions of iodine as antioxidant, apoptotic, and differentiation factor in various tissues</i> , Thyroid., 2013, 23(8):938-46	2013	http://aww.su/vNzsE
45	Moreno-Vega A. i in., <i>Adjuvant Effect of Molecular Iodine in Conventional Chemotherapy for Breast Cancer. Randomized Pilot Study</i> , Nutrients, 2019 Jul 17, 11(7). pii: E1623	2019	https://aww.su/yRF4D

Tabela 2.8.: Witamina D - chronologiczny spis prac naukowych

Lp.	Tytuł	Rok	Link
1	Garland CF. i in., <i>Do sunlight and vitamin d reduce the likelihood of colon cancer?</i> , Int J Epidemiol, 1980, 9(3):227-31	1980	https://aww.su/SrLEx
2	Garland FC. i in., <i>Geographic variation in breast cancer mortality in the united states: A hypothesis involving exposure to solar radiation</i> , Prev Med, 1990, 19(6):614-22	1990	https://aww.su/QphXB
3	Koli K. i in., <i>1alpha,25-dihydroxyvitamin D3 and its analogues down-regulate cell invasion-associated proteases in cultured malignant cells</i> , Cell Growth Differ, 2000, 11:221-9	2000	https://aww.su/kH5yE
4	Colston KW. i in., <i>Mechanisms implicated in the growth regulatory effects of vitamin D in breast cancer</i> , Endocr Relat Cancer, 2002, 9:45-59	2002	https://aww.su/TIozu
5	Lowe LC. i in., <i>Plasma 25-hydroxy vitamin D concentrations, vitamin D receptor genotype and breast cancer risk in a UK Caucasian population</i> , Eur J Cancer, 2005, 41(8):1164-9	2005	https://aww.su/2dlMJ
6	Trump DL. i in., <i>Vitamin D compounds: clinical development as cancer therapy and prevention agents</i> , Anticancer Res, 2006, (4A):2551-6	2006	https://aww.su/I1um6
7	Holick MF., <i>Vitamin D: its role in cancer prevention and treatment</i> , Prog Biophys Mol Biol, 2006, 92(1):49-5	2006	https://aww.su/09wsH
8	Grant WB. i in., <i>The association of solar ultraviolet B (UVB) with reducing risk of cancer: multifactorial ecologic analysis of geographic variation in age-adjusted cancer mortality rates</i> , Anticancer Res, 2006, 26(4A): p. 2687-99	2006	https://aww.su/UhWF9
9	Garland CF. i in., <i>Vitamin D and prevention of breast cancer: pooled analysis</i> , J Steroid Biochem Mol Biol, 2007, 103:708-11	2007	https://aww.su/hvWVK
10	Tseng M. i in., <i>Dietary intake and breast density in high-risk women: a cross-sectional study</i> , Breast Cancer Res, 2007, 9(5):R72	2007	https://aww.su/LImwC
11	Lappe JM. i in., <i>Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial</i> , Am J Clin Nutr, 2007, 85(6):1586-91	2007	https://aww.su/Z8135
12	Ingraham BA. i in., <i>Molecular basis of the potential of vitamin D to prevent cancer</i> , Curr Med Res Opin, 2008, 24(1):139-149	2008	https://aww.su/yZJLP
13	Abbas S. i in., <i>Serum 25-hydroxyvitamin D and risk of post-menopausal breast cancer - results of a large case-control study</i> , Carcinogenesis, 2008, 29(1):93-99	2008	https://aww.su/c41UZ
14	Blackmore KM. i in., <i>Vitamin D from dietary intake and sunlight exposure and the risk of hormone-receptor-defined breast cancer</i> , Am J Epidemiol, 2008, 168(8):915-24	2008	https://aww.su/fkNQT
15	Thorne J. i in., <i>The vitamin D receptor in cancer</i> , Proc Nutr Soc, 2008, 67(2):115-27	2008	https://aww.su/GAZ5Q
16	Heaney RP., <i>Vitamin D in Health and Disease</i> , Clin J Am Soc Nephrol, 2008, 3(5):1535-41	2008	https://aww.su/mtgrX
17	Abbas S. i in., <i>Plasma 25-hydroxyvitamin D and premenopausal breast cancer risk in a German case-control study</i> , Int J Cancer, 2009, 124:250-5	2009	https://aww.su/IPDhz
18	Giovannucci E., <i>Vitamin D and Cancer Incidence in the Harvard Cohorts</i> , Ann Epidemiol, 2009, 19(2):84-8	2009	https://aww.su/zwaiq

19	Rejnmark L. i in., <i>Reduced prediagnostic 25-hydroxyvitamin D levels in women with breast cancer: a nested case-control study</i> , <i>Cancer Epidemiol Biomarkers Prev</i> , 2009, 18(10):2655-60	2009	https://aww.su/jMsQY
20	Crew KD. i in., <i>Association between plasma 25-hydroxyvitamin D and breast cancer risk</i> , <i>Cancer Prev Res (Phila)</i> , 2009, 2(6):598-604	2009	https://aww.su/yNJxS
21	Ooi LL. i in., <i>Vitamin D deficiency promotes human breast cancer growth in a murine model of bone metastasis</i> , <i>Cancer Res</i> , 2010, 70:1835-44	2010	https://aww.su/wK1XD
22	Engelsen O., <i>The relationship between ultraviolet radiation exposure and vitamin D status</i> , <i>Nutrients</i> , 2010, 2(5): p. 482-95	2010	https://aww.su/v8iM2
23	Bolland MJ. i in., <i>Calcium and vitamin D supplements and health outcomes: a reanalysis of the Women's Health Initiative (WHI) limited-access data set</i> , <i>Am J Clin Nutr</i> , 2011, 94(4): p. 1144-9	2011	https://aww.su/HYxaO
24	Yao S., <i>Pretreatment serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D and breast cancer prognostic characteristics: a case-control and a case-series study</i> , <i>PLoS One</i> , 2011, 6(2):e17251	2011	https://aww.su/D60wb
25	Peppone LJ. i in., <i>The effect of various vitamin D supplementation regimens in breast cancer patients</i> , <i>Breast Cancer Res Treat</i> , 2011, 127(1):171-7	2011	https://aww.su/o0IqY
26	Hatse S. i in., <i>Vitamin D status at breast cancer diagnosis: correlation with tumor characteristics, disease outcome, and genetic determinants of vitamin D insufficiency</i> , <i>Carcinogenesis</i> , 2012, 33(7):1319-1326	2012	https://aww.su/vsDJB
27	Yao S. i in., <i>Associations between vitamin D deficiency and risk of aggressive breast cancer in African-American women</i> , <i>J Steroid Biochem Mol Biol</i> , 2012, 136:337-41	2012	https://aww.su/IV7EH
28	Rollison DE. i in., <i>Vitamin D intake, vitamin D receptor polymorphisms, and breast cancer risk among women living in the southwestern U.S.</i> , <i>Breast Cancer Res Treat</i> , 2012, 132(2):683-691	2012	https://aww.su/Ve2FL
29	Tretli S. i in., <i>Serum levels of 25-hydroxyvitamin D and survival in Norwegian patients with cancer of breast, colon, lung, and lymphoma: a population-based study</i> , <i>Cancer Causes Control</i> , 2012, 23(2):363-70	2012	https://aww.su/eDmI6
30	Walentowicz-Sadlecka M. i in., <i>[The role of vitamin D in the carcinogenesis of breast and ovarian cancer]</i> , <i>Ginekol Pol</i> , 2013, 84(4):305-8	2013	https://aww.su/Z7a3W
31	Wang D. i in., <i>Serum 25-hydroxyvitamin D and breast cancer risk: a meta-analysis of prospective studies</i> , <i>Tumour Biol</i> , 2013, 34(6):3509-17	2013	https://aww.su/2Brnb
32	Rose AA. i in., <i>Blood levels of vitamin D and early stage breast cancer prognosis: a systematic review and meta-analysis</i> , <i>Breast Cancer Res Treat</i> , 2013, 141(3):331-9	2013	https://aww.su/KkWL3
33	Moukayed M. i in., <i>Molecular link between vitamin D and cancer prevention</i> , <i>Nutrients</i> , 2013, 5(10): p. 3993-4021	2013	https://aww.su/acgFK
34	Chen P. i in., <i>Higher blood 25(OH)D level may reduce the breast cancer risk: evidence from a Chinese population based case-control study and meta-analysis of the observational studies</i> , <i>PLoS One</i> , 2013, 8:e49312	2013	https://aww.su/8IRLs
35	Yousef FM. i in., <i>Vitamin D status and breast cancer in Saudi Arabian women: case-control study</i> , <i>Am J Clin Nutr</i> , 2013, 98(1):105-110	2013	https://aww.su/qeR4Q

36	Bilinski K., <i>Association between 25-hydroxyvitamin D concentration and breast cancer risk in an Australian population: an observational case-control study</i> , <i>Breast Cancer Res Treat</i> , 2013, 137(2):599-607	2013	https://aww.su/mNntY
37	Bauer SR. i in., <i>Plasma vitamin D levels, menopause, and risk of breast cancer: dose-response meta-analysis of prospective studies</i> , <i>Medicine (Baltimore)</i> , 2013, 92(3):123-131	2013	https://aww.su/jBn2i
38	Kuhn T. i in., <i>Plasma 25(OH)vitamin D and the risk of breast cancer in the european prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC): A nested case-control study</i> , <i>Int J Cancer</i> , 2013, 133:1689–700	2013	https://aww.su/gx7EG
39	Scarmo S. i in., <i>Circulating levels of 25-hydroxyvitamin D and risk of breast cancer: a nested case-control study</i> , <i>Breast Cancer Res</i> , 2013, 15:R15	2013	https://aww.su/hwI4T
40	Abbas S. i in., <i>Dietary intake of vitamin d and calcium and breast cancer risk in the European prospective investigation into cancer and nutrition</i> , <i>Nutr Cancer</i> , 2013, 65:178–87	2013	https://aww.su/8Y5Al
41	Mohr SB. i in., <i>Serum 25-hydroxyvitamin D and breast cancer in the military: a case-control study utilizing pre-diagnostic serum</i> , <i>Cancer Causes Control</i> , 2013 Mar, 24(3):495-504	2013	https://aww.su/RG87C
42	Kim Y., <i>Vitamin D intake, blood 25(OH)D levels, and breast cancer risk or mortality: a meta-analysis</i> , <i>Br J Cancer</i> , 2014, 110(11):2772-2784	2014	https://aww.su/rnMay
43	Mohr SB. i in., <i>Meta-analysis of vitamin D sufficiency for improving survival of patients with breast cancer</i> , <i>Anticancer Res</i> , 2014, 34(3):1163-1166	2014	https://aww.su/fgB2H
44	Vrieling A. i in., <i>Circulating 25-hydroxyvitamin D and postmenopausal breast cancer survival: Influence of tumor characteristics and lifestyle factors?</i> , <i>Int J Cancer</i> , 2014, 134(12):2972-2983	2014	https://aww.su/iWEa1
45	Maalmi H. i in., <i>Serum 25-hydroxyvitamin D levels and survival in colorectal and breast cancer patients: systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies</i> , <i>Eur J Cancer</i> , 2014, 50(8):1510-1521	2014	https://aww.su/uxBtH
46	Feldman D. i in., <i>The role of vitamin D in reducing cancer risk and progression</i> , <i>Nat Rev Cancer</i> , 2014, 14(5):342-57	2014	https://aww.su/RHNIY
47	Heaney RP., <i>Guidelines for optimizing design and analysis of clinical studies of nutrient effects</i> , <i>Nutr Rev</i> , 2014, 72(1): p. 48-54	2014	https://aww.su/B713p
48	Zeichner SB. i in., <i>Improved clinical outcomes associated with vitamin D supplementation during adjuvant chemotherapy in patients with HER2+ nonmetastatic breast cancer</i> , <i>Clin Breast Cancer</i> , 2015, 15(1):e1-11	2015	https://aww.su/ZvNMG
49	Lim ST. i in., <i>Association between alterations in the serum 25-hydroxyvitamin d status during follow-up and breast cancer patient prognosis</i> , <i>Asian Pac J Cancer Prev</i> , 2015, 16(6):2507-13	2015	https://aww.su/m1WX4
50	Grant WB., <i>25-Hydroxyvitamin D and breast cancer, colorectal cancer, and colorectal adenomas: case-control versus nested case-control studies</i> , <i>Anticancer Res</i> , 2015, 35(2):1153-60	2015	https://aww.su/OPMnD
51	Rebel H. i in., <i>UV exposure inhibits intestinal tumor growth and progression to malignancy in intestine-specific Apc mutant mice kept on low vitamin D diet</i> , <i>Int J Cancer</i> , 2015, 136(2): p. 271-7	2015	https://aww.su/RFXtP

52	Park S. i in., <i>Serum 25-hydroxyvitamin D deficiency and increased risk of breast cancer among Korean women: a case-control study</i> , Breast Cancer Res Treat, 2015, 152(1):147-154	2015	https://aww.su/yDOj8
53	Eliassen AH. i in., <i>Plasma 25-Hydroxyvitamin D and Risk of Breast Cancer in Women Followed over 20 Years</i> , Cancer Res, 2016, 76(18):5423-30	2016	https://aww.su/jCE5k
54	Jamshidinaeini Y. i in., <i>Vitamin D Status and Risk of Breast Cancer in Iranian Women: A Case-Control Study</i> , J Am Coll Nutr, 2016, 35(7):639-646	2016	https://aww.su/WSchp
55	McDonnell SL. I in., <i>Serum 25-Hydroxyvitamin D concentrations ≥ 40 ng/ml are associated with >65% lower cancer risk: pooled analysis of randomized trial and prospective cohort study</i> , PLoS One, 2016, 6;11(4):e0152441	2016	https://aww.su/CiXk
56	Acevedo F. i in., <i>High prevalence of vitamin D deficiency in women with breast cancer: The first Chilean study</i> , The Breast, 2016, 29:39-43	2016	https://aww.su/rLgPl
57	Liu J. i in., <i>Serum/plasma 25-hydroxyvitamin D and risk of lung, breast and prostate cancer: a meta-analysis</i> , Int J Clin Exp Med., 2016, 9(2):2728-2737	2016	https://aww.su/6YTpE
58	De Sousa Almeida-Filho B. i in., <i>Vitamin D deficiency is associated with poor breast cancer prognostic features in postmenopausal women</i> , J Steroid Biochem Mol Biol, 2017, 174:284-289	2017	https://aww.su/elhw3
59	Atoum M. i in., <i>Vitamin D and Breast Cancer: Latest Evidence and Future Steps</i> , Breast Cancer (Auckl), 2017, 11:1178223417749816	2017	https://aww.su/OR9Pv
60	Yao S. i in., <i>Association of serum level of vitamin D at diagnosis with breast cancer survival</i> , JAMA Oncology, 2017, 3(3):351-357	2017	https://aww.su/20Pzu
61	Afrozul H. I in., <i>Vitamin D and breast cancer: Indian perspective</i> , Clinical Nutrition Experimental, 2017	2017	https://aww.su/azQJ1
62	McDonnell SL. i in., <i>Breast cancer risk markedly lower with serum 25-hydroxyvitamin D concentrations ≥ 60 vs < 20 ng/ml (150 vs 50 nmol/L): Pooled analysis of two randomized trials and a prospective cohort</i> , PLoS One, 2018, 13(6):e0199265	2018	https://aww.su/GeENR
63	Grant WB., <i>A Review of the Evidence Supporting the Vitamin D-Cancer Prevention Hypothesis in 2017</i> , Anticancer Res, 2018, 38(2):1121-1136	2018	https://aww.su/D2BUN
64	Estébanez N. i in., <i>Vitamin D exposure and Risk of Breast Cancer: a meta-analysis</i> , Sci Rep, 2018, 8(1):9039	2018	https://aww.su/P98ec
65	Chilba A. i in., <i>Serum vitamin D levels affect pathologic complete response in patients undergoing neoadjuvant systemic therapy for operable breast cancer</i> , Clin Breast Cancer, 2018, 18(2):144-149	2018	https://aww.su/GrDwd

Tabela 2.9.: Karmienie piersią - chronologiczny spis prac naukowych

Lp.	Tytuł	Rok	Link
1	Byers T. i in., <i>Lactation and breast cancer. Evidence for a negative association in premenopausal women</i> , Am J Epidemiol, 1985, 121(5): p. 664-74	1985	http://aww.su/B4pPI
2	McTiernan A. i in., <i>Evidence for a protective effect of lactation on risk of breast cancer in young women. Results from a case-control study</i> , Am J Epidemiol, 1986, 124(3): p. 353-8	1986	http://aww.su/gQZ2l
3	Kvale G. i in., <i>Lactation and cancer risk: is there a relation specific to breast cancer?</i> , J Epidemiol Community Health, 1988, 42(1): p. 30-7	1988	http://aww.su/5tjeg
4	Layde P.M. i in., <i>The independent associations of parity, age at first full term pregnancy, and duration of breastfeeding with the risk of breast cancer</i> , Cancer and Steroid Hormone Study Group, J Clin Epidemiol, 1989, 42(10): p. 963-73	1989	http://aww.su/Kw84L
5	Yoo K.Y. i in., <i>Independent protective effect of lactation against breast cancer: a case-control study in Japan</i> , Am J Epidemiol, 1992, 135(7): p. 726-33	1992	http://aww.su/oIiqX
6	Newcomb P.A. i in., <i>Lactation and a reduced risk of premenopausal breast cancer</i> , N Engl J Med, 1994, 330(2): p. 81-7	1994	http://aww.su/H5QIU
7	Michels K.B. i in., <i>Prospective assessment of breastfeeding and breast cancer incidence among 89,887 women</i> , Lancet, 1996, 347(8999): p. 431-6	1996	http://aww.su/OakMI
8	Romieu I. i in., <i>Breast cancer and lactation history in Mexican women</i> , Am J Epidemiol, 1996, 143(6): p. 543-52	1996	http://aww.su/OYauz
9	Katsouyanni K. i in., <i>A case-control study of lactation and cancer of the breast</i> , Br J Cancer, 1996, 73(6): p. 814-8	1996	http://aww.su/1YZLK
10	Newcomb P.A. i in., <i>Lactation in relation to postmenopausal breast cancer</i> , Am J Epidemiol, 1999, 150(2): p. 174-82	1999	http://aww.su/oSZ28
11	Zheng T. i in., <i>Lactation reduces breast cancer risk in Shandong Province, China</i> , American Journal of Epidemiology, 2000, 152(12): p. 1129-35	2000	http://aww.su/s6Mqi
12	Chang-Claude J. i in., <i>Breastfeeding and breast cancer risk by age 50 among women in Germany</i> , Cancer Causes Control, 2000, 11(8): p. 687-95	2000	http://aww.su/0l3Zt
13	Lipworth L. i in., <i>History of breast-feeding in relation to breast cancer risk: a review of the epidemiologic literature</i> , J Natl Cancer Inst, 2000, 92(4): p. 302-12	2000	http://aww.su/Cyr6G
14	Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer, <i>Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50302 women with breast cancer and 96973 women without the disease</i> , Lancet, 2002, 360(9328):187-95	2002	http://aww.su/j5WPL
15	Lee S.Y. i in., <i>Effect of lifetime lactation on breast cancer risk: a Korean women's cohort study</i> , Int J Cancer, 2003, 105(3): p. 390-3	2003	http://aww.su/JNiS3
16	Ma H. i in., <i>Reproductive factors and breast cancer risk according to joint estrogen and progesterone receptor status: a meta-analysis of epidemiological studies</i> , Breast Cancer Res, 2006, 8(4):R43	2006	http://aww.su/qx2Ca
17	Stuebe A.M. i in., <i>Lactation and incidence of premenopausal breast cancer: a longitudinal study</i> , Arch Intern Med, 2009, 169(15): p. 1364-71	2009	http://aww.su/BMPyF

18	do Carmo França-Botelho A. i in., <i>Breastfeeding and its relationship with reduction of breast cancer: a review</i> , Asian Pac J Cancer Prev, 2012, 13(11):5327-32	2012	http://aww.su/OFerk
19	Kotsopoulos J. i in., <i>Breastfeeding and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers</i> , Breast Cancer Res, 2012, 14(2): p. R42	2012	http://aww.su/fd3bK
20	Babita, Kumar N. i in., <i>Breastfeeding reduces breast cancer risk: a case-control study in north India</i> , Int J Prev Med, 2014, 5(6):791-5	2014	http://aww.su/R1J3I
21	Zhou Y. i in., <i>Association between breastfeeding and breast cancer risk: evidence from a meta-analysis</i> , Breastfeed Med, 2015, 10(3):175-82	2015	http://aww.su/E7ydc
22	Islami F. i in., <i>Breastfeeding and breast cancer risk by receptor status-a systematic review and meta-analysis</i> , Ann Oncol, 2015, 26(12):2398-407	2015	http://aww.su/grWvZ
23	Unar-Munguía M. i in., <i>Breastfeeding Mode and Risk of Breast Cancer: A Dose-Response Meta-Analysis</i> , J Hum Lact, 2017, 33(2):422-434	2017	http://aww.su/Q9pqi
24	Anstey EH. i in., <i>Breastfeeding and Breast Cancer Risk Reduction: Implications for Black Mothers</i> , Am J Prev Med, 2017, 53(3S1):S40-S46	2017	http://aww.su/LUeiv
25	Giudici F. i in., <i>Breastfeeding: a reproductive factor able to reduce the risk of luminal B breast cancer in premenopausal White women</i> , Eur J Cancer Prev, 2017, 26(3):217-224	2017	http://aww.su/uEDZI

Tabela 2.10.: Biustonosz - chronologiczny spis prac naukowych

Lp.	Tytuł	Rok	Link
1	William J. Mayo, <i>Susceptibility to cancer</i> , Annals of Surgery, 1931, 93(1): 16–19	1931	http://aww.su/2u3OQ
2	Hsieh CC, Trichopoulos D., <i>Breast size, handedness and breast cancer risk</i> , Eur J Cancer, 1991, 27(2):131-5	1991	http://aww.su/j5wPt
3	Zhang AQ, Xia JH, Wang Q, Li WP, Xu J, Chen ZY, Yang JM, <i>[Risk factors of breast cancer in women in Guangdong and the countermeasures]</i> , Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao, 2009, 29(7):1451-3	2009	http://aww.su/YBzrF
4	Yao XY, Ni SS i inni, <i>[A case-control study on risk factors of female breast cancer in Zhejiang province]</i> , Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban, 2012, ;41(5):512-8	2012	http://aww.su/du0V9
5	Dr. Marcos Eduardo Quijada Stanovich, <i>Patologias mamarias generadas por el uso sostenido y seleccion incorrecta del brassier en pacientes que acuden a la consulta de mastologia, Ginecologia y Obstetricia , Medicina Familiar y Atencion Primaria</i> , 2011	2011	http://aww.su/fz8GS
6	Aljarrah A, Miller WR, <i>Trends in the distribution of breast cancer over time in the southeast of Scotland and review of the literature</i> , Ecancermedicalscience, 2014, 8:427	2014	http://aww.su/f6Png
7	A. Othieno-AbinyaEmail i inni, <i>Comparative study of breast cancer risk factors at Kenyatta National Hospital and the Nairobi Hospital</i> , African Journal of Cancer, 2015, 7:41-46	2015	http://aww.su/dYDhN
8	Winnie KW So, Dorothy NS Chan i inni, <i>Brassiere wearing and breast cancer risk: A systematic review and meta-analysis</i> , World Journal of Meta-Analysis, 2015; 3(4): 193-205	2015	http://aww.su/LCFiV
9	Salete Da Silva Rios i inni, <i>Wearing a Tight Bra for Many Hours a Day is Associated with Increased Risk of Breast Cancer</i> , Advances in Oncology Research and Treatments , 2016, 1: 105	2016	http://aww.su/CWXSH

Tabela 2.11.: Mammografia - chronologiczny spis prac naukowych

Lp.	Tytuł	Rok	Link
1	Lawson RN. I in., <i>Breast Cancer and Body Temperature</i> , Can Med Assoc J, 1963, 88(2):68-70	1963	https://aww.su/3qT1A
2	Bailar JC 3rd., <i>Mammography: a contrary view</i> , Ann Intern Med., 1976, 84(1):77-84	1976	https://aww.su/7Ykh5
3	Gautherie M. i in., <i>Breast thermography and cancer risk prediction</i> , Cancer, 1980, 45(1):51-6	1980	https://aww.su/qb0mY
4	Thomassin L i in., <i>Detection of subclinical breast cancers by infrared thermography, in Recent Advances in Medical Thermology (Proceedings of the Third International Congress of Thermology)</i> , New York: Plenum Press, 1984, 575-9	1984	https://aww.su/Y1w02
5	Watmough DJ. i in., <i>X-ray mammography and breast compression</i> , Lancet, 1992, 340(8811):122	1992	https://aww.su/r17T8
6	Gray C., <i>US resistance to Canadian mammogram study not only about data</i> , CMAJ, 1993, 148(4): 622-623	1993	https://aww.su/baL6y
7	Mittra I., <i>Breast screening: the case for physical examination without mammography</i> , Lancet, 1994, 343(8893):342-4	1994	https://aww.su/ZpCaI
8	van Netten JP. i in., <i>Physical trauma and breast cancer</i> , Lancet, 1994, 343(8903):978-9	1994	https://aww.su/IJDq6
9	Glasziou PP. i in., <i>Mammographic screening trials for women aged under 50. A quality assessment and meta-analysis</i> , Med J Aust, 1995, 162(12):625-9	1995	https://aww.su/pulCb
10	Chen CC. I in., <i>Adverse life events and breast cancer: case-control study</i> , BMJ, 1995, 311(7019):1527-30	1995	https://aww.su/HVZ7Q
11	Wright CJ. i in., <i>Screening mammography and public health policy: the need for perspective</i> , Lancet, 1995, 346(8966):29-32	1995	https://aww.su/heoUp
12	Lidbrink E. i in., <i>Neglected aspects of false positive findings of mammography in breast cancer screening: analysis of false positive cases from the Stockholm trial</i> , BMJ, 1996, 312(7026):273-6	1996	https://aww.su/oVnGy
13	de Koning HJ., <i>Assessment of nationwide cancer-screening programmes</i> , Lancet, 2000, 355(9198):80-1	2000	https://aww.su/Mm6c2
14	Gøtzsche PC. i in., <i>Is screening for breast cancer with mammography justifiable?</i> , Lancet, 2000, 355(9198):129-34	2000	https://aww.su/RXfdO
15	Miller A. i in., <i>Canadian National Breast Cancer Screening Study-2: 13-year results of a randomized trial in women aged 50-59 years</i> , Journal of the National Cancer Institute, 2000, 92(18):1490-9	2000	https://aww.su/loLNy
16	Mayor S., <i>Row over breast cancer screening shows that scientists bring "some subjectivity into their work"</i> , British Medical Journal, 2001, 323(7319):956	2000	https://aww.su/j2nJd
17	Baum M., <i>Epidemiology Versus Scare Mongering: The Case for the Humane Interpretation of Statistics and Breast Cancer</i> , Breast J, 2000, 6(5):331-334	2001	https://aww.su/1qjes
18	Olsen O. i in., <i>Cochrane review on screening for breast cancer with mammography</i> , Lancet, 2001, 358(9290):1340-2	2001	https://aww.su/hKdQu
19	Gelmon KA. i in., <i>The mammography screening debate: time to move on</i> , The Lancet, 2002, 359(9310):904-5 (komentarze)	2002	https://aww.su/mlOjU
20	Nyström L. i in., <i>Long-term effects of mammography screening: updated overview of the Swedish randomized trials</i> , Lancet, 2002, 359(9310):909-19	2002	https://aww.su/TSIJ7

21	Jensen RA. i in., <i>Ductal carcinoma in situ of the breast: impact of pathology on therapeutic decisions</i> , Am J Surg Pathol, 2003, 27(6):828-31	2003	https://aww.su/kQmLf
22	Jørgensen KJ. i in., <i>Presentation on websites of possible benefits and harms from screening for breast cancer: cross sectional study</i> , BMJ, 2004, 328(7432):148	2004	https://aww.su/soczF
23	Berrington de González A. i in., <i>Mammographic screening before age 50 years in the UK: comparison of the radiation risks with the mortality benefits</i> , Br J Cancer, 2005, 93(5):590-6	2005	https://aww.su/17WFH
24	Zackrisson S. i in., <i>Rate of over-diagnosis of breast cancer 15 years after end of Malmö mammographic screening trial: follow-up study</i> , BMJ, 2006, 332(7543):689-92	2006	https://aww.su/S4Zlp
25	Arora N. i in., <i>Effectiveness of a noninvasive digital infrared thermal imaging system in the detection of breast cancer</i> , Am J Surg, 2008, 196(4):523-6	2008	https://aww.su/jgBzR
26	Ma H. i in., <i>Low-dose medical radiation exposure and breast cancer risk in women under age 50 years overall and by estrogen and progesterone receptor status: results from a case-control and a case-case comparison</i> , Breast Cancer Res Treat, 2008, 109(1):77-90	2008	https://aww.su/geOY7
27	Zahl PH. i in., <i>The natural history of invasive breast cancers detected by screening mammography</i> , Arch Intern Med, 2008, 168(21):2311-6	2008	https://aww.su/lijY5
28	Chittaranjan A., <i>Prayer and healing: A medical and scientific perspective on randomized controlled trials</i> , Indian J Psychiatry, 2009, 51(4): 247–253	2009	https://aww.su/9KiC8
29	Gøtzsche PC. i in., <i>Screening for breast cancer with mammography</i> , Cochrane Database Syst Rev, 2009, (4):CD001877	2009	https://aww.su/eCwMd
30	Hanigan MH., <i>Possible role of mammography in increased incidence of breast cancer not considered</i> , Arch Intern Med, 2009, 169(10):998-9	2009	https://aww.su/lrqg4
31	Mandelblatt J.S. i in., <i>Effects of mammography screening under different screening schedules: model estimates of potential benefits and harms</i> , Ann Intern Med, 2009, 151(10): 738–747	2009	https://aww.su/IMmNn
32	Jansen-van der Weide MC. i in., <i>Exposure to low-dose radiation and the risk of breast cancer among women with a familial or genetic predisposition: a meta-analysis</i> , Eur Radiol, 2010, 20(11):2547-56	2010	https://aww.su/hYUrB
33	Kalager M. i in., <i>Effect of screening mammography on breast-cancer mortality in Norway</i> , N Engl J Med, 2010, 363(13):1203-10	2010	https://aww.su/NJ2ew
34	Moreno-Smith M. i in., <i>Impact of stress on cancer metastasis</i> , Future Oncol, 2010, 6(12):1863-81	2010	https://aww.su/L1H8Z
35	Raftery J. i in., <i>Possible net harms of breast cancer screening: updated modelling of Forrest report</i> , BMJ, 2011, 343:d7627	2011	https://aww.su/3Wg4S
36	Zahl PH. i in., <i>Overdiagnosis of breast cancer after 14 years of mammography screening</i> , Tidsskr Nor Laegeforen, 2012, 132(4):414-7	2012	https://aww.su/McBPS
37	Bleyer A. i in., <i>Effect of three decades of screening mammography on breast-cancer incidence</i> , N Engl J Med, 2012, 367(21):1998-2005	2012	https://aww.su/TRXdz
38	Darby S.C. i in., <i>Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer</i> , N Engl J Med., 2013, 368(11):987-98	2013	https://aww.su/OesRI

39	Brodersen J. i in., <i>Long-term psychosocial consequences of false-positive screening mammography</i> , Ann Fam Med., 2013, 11(2):106-15	2013	https://aww.su/R3Wt0
40	Mukhtar TK. i in., <i>Breast cancer mortality trends in England and the assessment of the effectiveness of mammography screening: population-based study</i> , J R Soc Med., 2013, 106(6):234-42	2013	https://aww.su/dzIQ
41	Brenner DJ.i in., <i>Risk and risk reduction of major coronary events associated with contemporary breast radiotherapy</i> , JAMA Intern Med, 2014, 174(1):158-60	2014	https://aww.su/wDnOL
42	Shyamala K. i in., <i>Risk of tumor cell seeding through biopsy and aspiration cytology</i> , J Int Soc Prev Community Dent, 2014, 4(1):5-11	2014	https://aww.su/T2EmJ
43	Ohuchi N. i in., <i>Sensitivity and specificity of mammography and adjunctive ultrasonography to screen for breast cancer in the Japan Strategic Anti-cancer Randomized Trial (J-START): a randomised controlled trial</i> , Lancet, 2016, 387(10016):341-348	2016	https://aww.su/zJq4g
44	Jørgensen KJ. I in., <i>Breast Cancer Screening in Denmark: A Cohort Study of Tumor Size and Overdiagnosis</i> , Ann Intern Med, 2017, 166(5):313-323	2017	https://aww.su/tWoUY

SPIS RYSUNKÓW I TABEL

Rysunek 3.1.: Poziomy wiarygodności publikacji naukowych.....	162
Tabela 2.1.: Dieta - chronologiczny spis prac naukowych.....	183
Tabela 2.2.: Sen - chronologiczny spis prac naukowych.....	204
Tabela 2.3.: Masa ciała i aktywność fizyczna - chronologiczny spis prac naukowych...	207
Tabela 2.4.: Chemia i pestycydy - chronologiczny spis prac naukowych.....	213
Tabela 2.5.: Używki - chronologiczny spis prac naukowych.....	217
Tabela 2.6.: Hormony - chronologiczny spis prac naukowych.....	222
Tabela 2.7.: Jod - chronologiczny spis prac naukowych.....	226
Tabela 2.8.: Witamina D - chronologiczny spis prac naukowych.....	229
Tabela 2.9.: Karmienie piersią - chronologiczny spis prac naukowych.....	233
Tabela 2.10.: Biustonosz - chronologiczny spis prac naukowych.....	235
Tabela 2.11.: Mammografia - chronologiczny spis prac naukowych.....	236

SPIS ZAŁĄCZNIKÓW

Załącznik nr. 1: Informacja dla klienta.....	247
Załącznik nr. 2: Broszura informacyjna.....	248

BIBLIOGRAFIA

1. Czachorowska A., *Analiza poziomu witaminy D3 u kobiet w ciąży oraz jego konsekwencje dla płodu w świadomości pacjentek poradni ginekologiczno-położniczych*, Praca Licencjacka GWSP, 2018
2. Dangel T., *Żywnienie niskowęglowodanowe i suplementacja w ciąży*, Wydawnictwo Tomasz Dangel, 2016
3. Farrow L., *Jod leczy*, Wydawnictwo Purana, 2017
4. Harmer V., *Breast cancer nursing care and management*, Blackwell Publishing Ltd, 2011
5. Hughes LE, Mansel RE, Webster DJT, *Benign Disorders and Disease of the Breast: Concepts and Clinical Management*, W.B. Saunders, 2000
6. Kielbratowska B., Warjas D., Preis K., Pankrac Z., *Zagrożenia nowotworem gruczołu piersiowego. Pielęgniarstwo a edukacja zdrowotna*, Wydawnictwo Uniwersytetu Rzeszowskiego, Rzeszów, 2010
7. Krimsky S., *Nauka skorumpowana?*, PIW, Warszawa 2006
8. Kumar V., Abbas A. K., *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease, Ninth Edition*, Elsevier Inc., 2005
9. Maslanky J., *Od lekarza do grabarza*, eco-MEDiCo.LTD, 2011
10. Ogden J., *Understanding Breast Cancer*, John Wiley & Sons Ltd, The Atrium, 2004
11. Singer S. R., *Get It Off! Understanding the Cause of Breast Pain, Cysts, and Cancer*, Iscd Pr, 2001
12. Singer S. R., *Dressed to Kill - Second Edition: The Link Between Breast Cancer and Bras*, Square One, 2017
13. Świątkowska K., *Mity medyczne, które mogą zabić*, Fronda, 2016

Zasoby internetowe (wykorzystywane systematycznie w okresie od X.2018 do IX.2019):

1. Academia, <https://www.academia.edu/>
2. American Academy of Sleep Medicine, <http://www.sleepeducation.org/>
3. American Cancer Society, <http://www.cancer.org/>
4. American Institute for Cancer Research, <http://www.aicr.org/>
5. Baishideng Publishing Group Inc, <https://www.wjgnet.com/>
6. Bra Free, <http://www.brafree.org/>

7. Breast Cancer Choices, <http://breastcancerchoices.org/>
8. Breast Cancer Conqueror, <https://breastcancerconqueror.com/>
9. Breast Cancer Network Australia, <https://www.bcna.org.au/>
10. Breast Cancer Prevention Partners, <https://www.bcphp.org/>
11. Breast Cancer Research, <https://breast-cancer-research.biomedcentral.com/>
12. Breast Cancer UK, <https://www.breastcanceruk.org.uk/>
13. Breast Notes, <http://breastnotes.com/>
14. Breastcancer.org, <https://www.breastcancer.org/>
15. Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention, <http://cebp.aacrjournals.org/>
16. Cancer Treatment Centers of America, <https://www.cancercenter.com/>
17. Cancer Tutor, <https://www.cancertutor.com/>
18. Collective Evolution, <https://www.collective-evolution.com/>
19. Consumer Lab, <http://www.consumerlab.com/>
20. Dr. Christiane Northrup, <https://www.drnorthrup.com/>
21. Dr. Diana Dyer, <http://www.cancerrd.com/>
22. Dr. Jeffrey Dach, <http://truemedmd.com/>
23. Dr. Joseph Mercola, <https://www.mercola.com/>
24. Dr. Josh Axe, <https://draxe.com/>
25. Eating Well, <http://www.eatingwell.com/>
26. ECIS - European Cancer Information System, <https://ecis.jrc.ec.europa.eu/>
27. Foods Matter, <https://www.foodsmatter.com/>
28. Fundacja Czyściutko, <http://www.pijewodezkranu.org/>
29. Future Medicine Ltd, <https://www.futuremedicine.com/>
30. Grassroots Health's, <https://grassrootshealth.net/>
31. GreenMedInfo, <http://www.greenmedinfo.com/>
32. Harvard Nutrition Source, <http://www.hsph.harvard.edu/nutritionsource/>
33. Health Pro, <https://www.healthpro.com.sg/>
34. Healthline Media, <https://www.healthline.com/>
35. International Milk Genomics Consortium, <http://milkgenomics.org/>
36. Iodine Research, <http://www.iodineresearch.com/>
37. Krajowy Rejestr Nowotworów, <http://onkologia.org.pl/>
38. Life Extension, <https://www.lifeextension.com/>
39. Lindane Education And Research Network, <http://www.lindane.org/>
40. Medical News Today, <https://www.medicalnewstoday.com/>

41. National Cancer Institute, <https://www.cancer.gov/>
42. Natural Medicine Journal, <https://www.naturalmedicinejournal.com/>
43. OMICS International, <https://www.omicsonline.org/>
44. Oncology Nutrition DPG, <https://www.oncologynutrition.org/>
45. Optimox, <http://www.optimox.com/>
46. Oxford University Press, <https://academic.oup.com/>
47. Portales Medicos, <http://www.portalesmedicos.com/>
48. PubMed, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
49. Radiology Info, <https://www.radiologyinfo.org/>
50. San Francisco Vegetarian Society, <http://www.sfvs.org/>
51. SciELO - Scientific Electronic Library Online, <https://scielo.conicyt.cl/>
52. Science Daily, <https://www.sciencedaily.com/>
53. Springer Nature Publishing AG, <https://www.nature.com/>
54. Susan G. Komen, <https://ww5.komen.org/>
55. The American Institute for Cancer Research, <http://www.aicr.org/>
56. The American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics, <http://jpet.aspetjournals.org/>
57. The Institute for Scientific Information on Coffee, <https://www.coffeeandhealth.org/>
58. The Iodine Project, <https://theiodineproject.webs.com/>
59. The Journal of the American Physicians and Surgeons, <http://www.jpands.org/>
60. The New England Journal of Medicine, <https://www.nejm.org/>
61. The Vegetarian Resource Group, <https://www.vrg.org/>
62. The World's Healthiest Foods, <http://www.whfoods.com/>
63. Thyroid Research, <https://thyroidresearchjournal.biomedcentral.com/>
64. UC San Diego Health, <https://health.ucsd.edu/>
65. University of California San Francisco, <http://cancer.ucsf.edu/>
66. US Food and Drug Administration, <https://www.fda.gov/>
67. Verywell Health, <https://www.verywellhealth.com/>
68. Vitamin D Council, <https://www.vitamindcouncil.org/>
69. Women's Voices for the Earth, <https://www.womensvoices.org/>

Górnośląska Wyższa Szkoła Przedsiębiorczości im. Karola Goduli w Chorzowie

Wydział: Nowej Ekonomii i Gospodarki Kreatywnej

Kierunek: Terapia artystyczna

Specjalność: Naturoterapia

Streszczenie pracy dyplomowej licencjackiej

TYTUŁ PRACY: *Profilaktyka raka piersi*

Autor: Agata Zych-Łukasik

Promotor: dr. Rafał Baron

Słowa kluczowe: rak, nowotwór, piersi, profilaktyka, prewencja, badania naukowe

Rak piersi jest masowo występującym nowotworem wśród kobiet na całym świecie. Jest też najczęściej diagnozowaną chorobą nowotworową wśród Polek i stanowi wśród nich najczęstszą przyczynę zgonów w ogóle. Równocześnie szeroka i kompletna wiedza na temat zapobiegania tej chorobie pozwala na uzyskanie stosunkowo dużej poprawy efektów zdrowotnych i społecznych. Praca poszerza i ugruntowuje wiedzę w zakresie czynników ryzyka (głównie tych związanych ze stylem życia) oraz profilaktyki nowotworu piersi a także szczegółowo omawia główne, poparte dowodami naukowymi, zasady skutecznej prewencji pierwotnej, tak aby przełamać niektóre stereotypy o możliwościach uniknięcia raka piersi oraz zachęcić kobiety nie tylko do zmiany swoich codziennych nawyków na rzecz zdrowego stylu życia ale także samodzielnego poszukiwania wartościowych informacji na temat zdrowia swojego i swoich najbliższych.

**The Karol Godula
Upper Silesian Academy of Entrepreneurship
in Chorzów**

Diploma Thesis Abstract

TITLE: *Breast cancer prevention*
Author: Agata Zych-Łukasik
Supervisor: dr. Rafał Baron
Key words: cancer, breasts, prevention, studies, research

Breast cancer is a mass cancer among women around the world. It is also the most frequently diagnosed cancer among Polish women and the most common cause of Polish women's death in general. Both extensive and comprehensive knowledge on the prevention of the disease will allow for relatively large improvements in health and social effects. This publication broadens and strengthens the knowledge on risk factors (mainly those related to a lifestyle) and prevention of breast cancer, it also discusses in details the main, supported by scientific evidence, principles of the effective primary prevention, so as to break stereotypes about the possibilities of avoiding breast cancer and encourage women not only to change their daily habits for a healthy lifestyle, but also to independently search for valuable information about their health and the health of their families.

Karol Godula
Oberschlesische Wirtschaftshochschule
in Chorzów

Zusammenfassung der Diplomarbeit für das Lizentiat

TITEL: *Prävention von Brustkrebs*

Verfasser: Agata Zych-Lukasik

Wissenschaftlicher Betreuer: dr. Rafał Baron

Schlüsselwörter: Krebs, Brüste, Brustkrebs, Prävention, Forschung

Brustkrebs ist eine massive Krebserkrankung bei Frauen auf der ganzen Welt. Es ist auch die am häufigsten diagnostizierte Krebserkrankung bei polnischen Frauen und die häufigste Todesursache im Allgemeinen. Gleichzeitig wird ein umfassendes und komplexes Wissen darüber, wie diese Krankheit vorgebeugt werden kann, zu einer relativ großen Verbesserung der gesundheitlichen und sozialen Auswirkungen führen. Die Arbeit erweitert und vertieft das Wissen über Risikofaktoren (hauptsächlich im Zusammenhang mit dem Lebensstil) und der Prävention von Brustkrebs sowie erörtert ausführlich die wichtigsten, durch wissenschaftliche Erkenntnisse gestützten Prinzipien der wirksamen Primärprävention. Damit soll sie einige Stereotype über die Möglichkeiten der Vermeidung von Brustkrebs überwinden und Frauen dazu ermutigen, ihre täglichen Gewohnheiten gegen einen gesunden Lebensstil zu ändern, aber auch um selbstständig nach wertvollen Informationen über Ihre Gesundheit und die Gesundheit ihrer Nächsten zu suchen.

INFORMACJA DLA KLIENTA

Inspiracją do zaprojektowania broszury informacyjnej dotyczącej profilaktyki raka piersi i do napisania niniejszej pracy stały się zwykle obserwacje z życia. Wiedza na temat profilaktyki publikowana i rozpowszechniana wśród kobiet zdrowych, oraz pacjentek oddziałów onkologicznych jest bardzo często niekompletna i nie uwzględnia wszystkich odkryć naukowych na ten temat, jest przekazywana w sposób schematyczny i z różnych względów nieaktualniana. I tak jak pierwszy rozdział pracy jest w dużej mierze merytorycznie zagadnieniem *constans*, tak już drugi wymaga ciągłych poszukiwań i dociekań zarówno ze strony autora jak i czytelników. Coś co dziś jest aktualną wiedzą medyczną, niekoniecznie musi nią być za rok czy dwa. Trzeci rozdział charakteryzuje metody pozyskiwania wartościowej wiedzy na temat m.in. tej choroby, sposobów jej zapobiegania czy diagnostyki z uwzględnieniem zasad bezpieczeństwa wobec ryzyka natrafienia na informacje marne jakościowo, wprowadzające w błąd czy fałszywe. Zachowując omówione tam środki ostrożności oraz będąc świadomym słabości niektórych form poszukiwania wiedzy i absolutnej uległości autorytetom można samemu stać się odkrywcą i realnie moderować jakością swojego zdrowia, minimalizując ryzyko pogarszania się swojego stanu zdrowia. Do tego właśnie namawiam...

Miłej lektury.

BROSZURA INFORMACYJNA



GORĄCE KRZESŁO

Orientacyjna gra towarzyska polegająca na ustawieniu krzeseł wokół wybranej przestrzeni, kierując je siedziskami na zewnątrz, w ilości mniejszej o 1 od liczby graczy, a następnie podjęciu przez zawodników próby zajęcia jednego z nich - w momencie wstrzymania muzyki, w rytm której toczy się zabawa. Gracz, któremu się to nie uda odpada z turnieju zabierając ze sobą jedno z krzeseł. Gra toczy się do momentu, kiedy w grze zostanie tylko jeden gracz i ten staje się zwycięzcą.



Górnoląska
Wyższa Szkoła
Przedsiębiorczości
*im. Karola Goduli
w Chorzowie*



OFICyna WYDAWNICZA GWSP

PROFILAKTYKA RAKA PIERSI
BROSZURA INFORMACYJNA

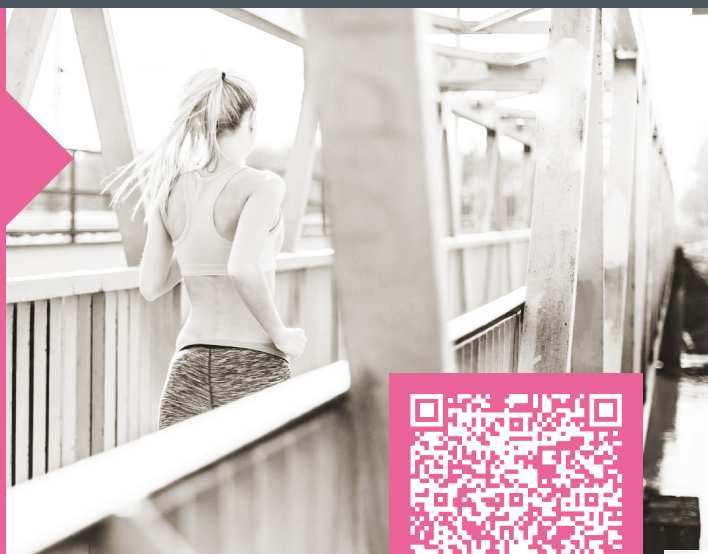


Unikaj stresu!

Kobiety przeżywające silny stres wykazują trzykrotnie wyższe ryzyko zachorowania na raka piersi. Brak miłości i szacunku do siebie, silne poczucie niezadowolenia ze swojego życia, tłumienie uczuć, konflikty zarówno wewnętrzne, jak i z otaczającym światem, frustracje, poczucie odrzucenia mogą nie tylko doprowadzić do rozwoju wielu schorzeń, ale też poważnie zaburzyć proces uzdrawiania. Pamiętaj, Twoje ciało i umysł stanowią nierozdzielny całość...

Zadbaj o sylwetkę!

Jednym z głównych sprawców rozwoju raka piersi jest nadmiar tłuszczów w diecie i otyłość. Nadwaga zwiększa ryzyko pojawienia się raka piersi. Każde dodatkowe 5 jednostek BMI ponad normę u kobiet po menopauzie powoduje jego przyrost o 12%. Utrata nadmiarowych kilogramów będzie Ci sprzyjać. U kobiet w wieku pomenopauzalnym, które nigdy nie stosowały hormonalnej terapii zastępczej, utrata co najmniej 10 kg obniża ryzyko raka piersi o ponad połowę w porównaniu do kobiet, które utrzymały mniej więcej taką samą wagę.



Ruszaj się jak najczęściej!

Ruch jest darmowym lekiem zmniejszającym stan zapalny i jest konieczny do wygenerowania ciśnienia w przewodach limfatycznych, w celu nie tylko dostarczenia limfy do węzłów chłonnych, ale także "przeciśnięcia" jej przez stawiające opór rdzenie tych węzłów.

Aktywność fizyczna, prawdopodobnie poprzez wpływ na wagę ciała, ale także na cykl miesięczny, jest czynnikiem ochronnym przed zachorowaniem na nowotwory złośliwe piersi. Codziennie przeznacz co najmniej godzinę na intensywny spacer lub ćwiczenia. Pozwoli to utrzymać Ci odpowiednie dotlenienie organizmu i metabolizm.

Pielęgnuj rytm swojego dnia!

Istnieje silny związek między nieprzespanymi nocami spędzonymi w pracy, a ryzykiem zachorowalności. Kobiety pracujące na nocnej zmianie są aż o 40% bardziej narażone na nowotwór.

Zależność między długotrwałą pracą w nocy, a zwiększoną zachorowalnością na tę chorobę może wynikać z wytwarzania przez ludzki organizm melatoniny - hormonu, który m.in. chroni przed rakiem. Udowodniono, że światło blokuje jej wytwarzanie. Nie każda kobieta może uniknąć pracy na nocnej zmianie, ale w ramach własnych możliwości nocą staraj się wysypiać.

Pozwoli Ci to cieszyć się zdrowiem i mieć świetne samopoczucie w ciągu dnia.





Badaj swój biust!

Regularnie badaj swoje piersi, by możliwie wcześnie wykryć wszelkie nieprawidłowości w obrębie gruczołu piersiowego.

Wcześnie wykryty nowotwór piersi może być całkowicie wyleczalny.

Jeśli w trakcie samobadania zauważyłaś u siebie guzek lub zgrubienie w piersi, poddaj się badaniom obrazowym: termografii i/ lub USG.

Zwróć uwagę na biustonosz!

Noszenie biustonosza minimum 14 godzin dziennie powoduje wzrost hormonu prolaktyny, która zmniejsza krążenie w tkance piersi.

Zmniejszenie krążenia może utrudniać naturalne usunięcie rakotwórczych płynów, które zostają uwięzione w piersi, w węzłach chłonnych i górnej części ciała w układzie limfatycznym.

Innym przykrym następstwem noszenia ciasnych biustonoszy jest podniesienie temperatury ciała i blokowanie wydzielania melatoniny. Melatonina to hormon, który zapewnia spokojny i prawidłowy sen, spowalnia procesy starzenia ciała; jest przeciwutleniaczem i wpływa na układ odpornościowy, jak również hamuje rozwój nowotworów.



Rozważ wcześniejszą ciążę!

Decyzja o zajściu w ciążę może "rodzić się w bólach" i często zależy od wielu czynników: partnera, czasu, energii, bezpieczeństwa i zasobów, a przede wszystkim zdolności zajścia w ciążę. Kiedy masz w planach macierzyństwo, rozważ powiększenie swojej rodziny wcześniej niż później.

Badania naukowe i badania populacyjne śledzące wpływ ciąży i karmienia piersią na ryzyko raka piersi zdecydowanie sugerują, że wcześniejsza ciąża i dłuższy okres karmienia piersią mogą pomóc zmniejszyć ryzyko raka piersi.

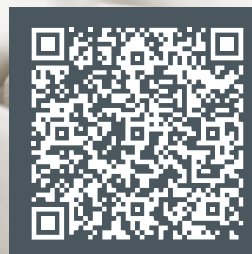
Karm piersią jeśli tylko możesz!

Jedną z najprostszych i zarazem skutecznych metod ochrony przed zachorowaniem na raka piersi jest karmienie piersią (nawet przez krótki czas), mimo iż bardziej znaczący wpływ ochronny ma sama ciąża.

Nie rezygnuj z tego przywileju.

Dopóki możesz trzymaj dziecko przy piersi i nie odstawiaj zbyt wcześnie.

Długie karmienie, nawet takie do drugiego roku życia dziecka, znacząco zmniejsza ryzyko nowotworu piersi.





Dieta to podstawa!

Przyczyną około jednej trzeciej przypadków choroby nowotworowej są błędy w odżywianiu. Dlatego zmień swoją dietę, by zmniejszyć ryzyko zachorowania.

Nie obawiaj się – nie będziesz musiała żywić się wyłącznie sałatą! Wprowadzaj zmiany stopniowo, a nawet nie zauważysz jak zaczniesz jeść zdrowo.

Oczywiście, jeżeli już zachorujesz, nic nie zastąpi leczenia. Właściwa jednak dieta pomoże Ci pokonać chorobę.

Owoce i warzywa

Włącz do menu jak największą ilość produktów bogatych w antyoksydanty. Zwalczają one niebezpieczne wolne rodniki uszkadzające komórki. Do najsilniejszych przeciwutleniaczy należą flawonoidy, witaminy C, E i A oraz selen. Najwięcej tych związków jest w warzywach i owocach. Kobiety spożywające co najmniej 5 razy w tygodniu warzywa i owoce mają średnio o 1/3 mniejsze ryzyko zachorowalności na raka piersi niż te, które spożywają te produkty 2 razy w tygodniu.

Ze wszystkich warzyw i owoców na największą uwagę, z punktu profilaktyki raka piersi, zasługują:

- **warzywa kapustowate (szczególnie brukselka)** - które produkują substancję o nazwie sulforaphane; hamującą rozwój raka piersi nawet w późnym stadium,
- **pomidory i arbuzy** - które zawierają likopen (antyoksydant o działaniu przeciwnowotworowym),
- **czosnek i cebula** - w których można znaleźć oligosacharydy, selen, flawonoidy i związki siarki oraz saponiny hamujące wzrost i podział komórek rakowych,
- **rośliny strączkowe** (głównie fasola i soczewica) - które zawierają duże ilości przeciwutleniaczy i błonnika,
- **seler naciowy** - zawierający naturalną luteolinę, która chroni przed nowotworami piersi nasilanymi przez progesteron, (syntetyczną formę naturalnego hormonu progesteronu),
- **owoce jagodowe** - które są źródłem m.in.: antocyjanów, flawonoidów i lignanów; posiadają także właściwości antyoksydacyjne,
- **granaty** i zawarta w nich substancja czynna (urolithin B), hamująca aktywność enzymu o nazwie aromataza, który to odpowiada za przemiany hormonalne w organizmie,
- **jabłka i kapary** bogate w kwercetynę, która zmniejsza rakotwór czy wpływ tytoniu,
- **banany** zaspokajające niedobory witaminy B6 i potasu, którego poziom w organizmie spada pod wpływem długotrwałego napięcia.

Cukier i sztuczne słodziki

Metabolizm nowotworów złośliwych jest uzależniony w znacznym stopniu od spożycia glukozy. Podwyższony poziom insuliny i glukozy we krwi może zwiększać ryzyko zachorowania na raka, a spożywanie dużej ilości cukru zwiększa gęstość tkanki piersi. Kobiety, u których tkanka ta jest gęsta, są w grupie zwiększonego ryzyka zachorowania. Sztuczne słodziki, takie jak: aspartam, sukraloza, sorbitol mają wpływ na tworzenie się komórek nowotworowych.

Mleko i nabiał

Produkty mleczne też mogą być przyczyną nowotworu. Kraje, w których spożycie nabiału jest najwyższe, mają najwyższy współczynnik ryzyka zachorowania na raka piersi. Regularne picie pełnego mleka nie tylko zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia raka piersi, ale również raka płuc, pęcherza i szyjki macicy. U kobiet, które piją trzy lub więcej szklanek mleka dziennie, ryzyko zachorowania na raka piersi wzrasta aż trzykrotnie. Winą za taki stan rzeczy obarcza się hormony obecne w nabiale. Nabiał jest dodatkowo główną przyczyną wytwarzania dużej ilości śluzu w organizmie, który jest pożywką dla bakterii.

Mięso i wędliny

Wędliny i smażone mięso również szkodzą Twoim piersiom. Te pierwsze zawierają azotany, które w organizmie mogą się przekształcać w substancje rakotwórcze: nitrozaminy. Z kolei wysoka temperatura podczas smażenia czy grillowania sprzyja tworzeniu się innych kancerogenów, m.in. benzopirenu. Staraj się więc ograniczyć spożycie wędlin, unikaj przetworzonego mięsa, a przygotowując je, zanurzaj je w marynacie (tworzy ona na powierzchni warstwę ochronną). Unikaj tłuszczu i smażenia.

Kwasy tłuszczowe

Kwasy tłuszczowe omega-3 (występujące m.in. w tłustych rybach, nierafinowanych tłuszczach, orzechach włoskich, brazylijskich, czy makadamia, nasionach chia) zawierają dwa składniki kwasów: EPA (kontroluje metabolizm estrogenów) i DHA, które zapobiegają wystąpieniu raka; hamują wzrost guzów nowotworowych i wzmacniają system odpornościowy. Terapie kwasami działają silnie antyzapalnie i rak ma małe szanse na rozwój przy ich wysokim poziomie. Zdrowy stosunek kwasów powinien wynosić dwie części omega-6 do jednej części omega-3. Kwasy omega-3 zawierają również niektóre oleje roślinne (np. rzepakowy, lniany) oraz siemię lniane. To ostatnie ma także lignany, które w organizmie przekształcają się w substancje o działaniu przeciwestrogenowym.

Jedz kilka orzechów dziennie przez całe życie, a zapobiegiesz wystąpieniu nowotworu piersi. Orzechy zmniejszają guza o połowę i hamują jego rozwój.

Zboża i błonnik

Dieta bogata w błonnik pochodzący z pełnych ziaren chroni przed wystąpieniem raka. Produkty pełnoziarniste stanowią ważną część prawidłowej diety, obfitują w błonnik pokarmowy, który nie tylko zmniejsza ryzyko rozwoju nowotworów, ale również cukrzycy i chorób układu krążenia. Błonnik pokarmowy reguluje pracę jelit, zapobiega zaparciom oraz usuwa potencjalne związki o charakterze kancerogennym.

Inne produkty - warte uwagi...

Kakao i herbata są bogate w kwercetynę, podobnie jak jabłka, kapary, a szczególnie **zielona herbata**, której jeden ze składników blokuje komórkom nowotworowym dostęp do naczyń krwionośnych.

Kurkuma zawiera substancję czynną o nazwie kurkumina, która oczyszcza organizm z substancji rakotwórczych, blokuje rozprzestrzenianie się komórek nowotworowych i doprowadza do ich samozniszczenia.

Orzechy włoskie zawierają kwasy tłuszczowe omega-3, a **brazylijskie** są najlepszym źródłem selenu blokującego wolne rodniki.

Czekolada redukuje poziom kortyzolu, a **melisa** uspokaja i ułatwia zasypianie - razem tworzą ochronę przed chronicznym stresem.

Owoc granatu ma szczególne znaczenie w kontekście profilaktyki i leczenia nowotworu piersi. Ekstrakt z jego skórki hamuje ludzkie komórki raka piersi.

Dbając o właściwą dietę troszczysz się jednocześnie o własną **florę jelitową**, która odgrywa ogromną rolę w twoim systemie obronnym i trawiennym. Spełnia ona ważną funkcję w powstrzymaniu komórek nowotworowych przed wzrostem, dzięki wspieraniu tegoż systemu. W sytuacji zachwiania flory jelitowej rak wykorzystuje niektóre mikroby, by powodować stan zapalny, dzięki któremu zdobywa paliwo do wzrostu. Właściwa równowaga flory nie pozwala rakowi na takie postępowanie, poza tym kontroluje w organizmie rozwój grzybów i pleśni. Dzięki prawidłowo ukształtowanej florze bakteryjnej mogą zostać wytworzone witaminy z grupy B i K, hormony. Wspomaga ona również przyswajanie naturalnych mikroelementów i zabija komórki rakowe. Pamiętaj: 80% systemu odpornościowego znajduje się w jelitach.

Z chemią stykasz się w obszarach, o których mogłaś nawet nie mieć pojęcia, że mogą mieć na Ciebie negatywne oddziaływanie. Substancje zawarte w odświeżaczach powietrza, płynach do mycia naczyń, czy płynach do płukania przedostają się do Twojego organizmu przez układ oddechowy lub skórę. Nieświadomie wchłaniasz więc substancje, które wprawdzie nie zaszkodzą ci po kilkukrotnym użyciu, ale za to stałe ich używanie powoduje odkładanie się w Tobie złogów kolejnych chemikaliów, co prowadzi do złego samopoczucia, bólów głowy, a także groźniejszych schorzeń. **Detergenty** to syntetyczne substancje aktywne, które zawierają związki chloru, fosforany, konserwanty oraz substancje zapachowe. Fosforany wywołują uczulenia i są silnymi alergenami. **Chlor** natomiast przenika przez skórę, wpływając na działanie układu nerwowego. Udowodniono, że kobiety korzystające z odświeżaczy powietrza czy środków zwalczających pleśń są bardziej zagrożone rakiem piersi (choć pleśń same w sobie są rakotwórcze, zatem na rozwój nowotworu u tych pań mógł wpłynąć również fakt zagrzybienia mieszkania). Z ryzykiem raka piersi koreluje również ilość stosowanych środków.

Podobnie wygląda sytuacja z kosmetykami do higieny osobistej i pielęgnacji ciała znajdujących się na rynku, w których znajduje się łącznie ponad 10 000 sztucznych substancji chemicznych mających kontakt z Twoją skórą. Większość z nich jest niebezpieczna i może zakłócić delikatną równowagę hormonalną organizmu. Najgroźniejsze są parabeny, ponieważ wykazują działanie podobne do estrogenów i mogą pobudzać wzrost raka piersi. Odkryto je w 99% komórek pobranych z raków piersi, a stężenia te były oznaczalne. Z rakiem piersi są związane również ftalany dietylu i niektóre składniki syntetycznego piżma, często występujące w perfumach. Wybierając kosmetyki musisz mieć na uwadze również poniższe substancje kancerogenne, jakie możesz napotkać w ich składzie i bezwzględnie się ich wystrzegać:

- EDTA (w kremach),
- formaldehyd (w lakierach do paznokci),

- glikole politylenowe (szampony, kremy, make-upy, pasty do zębów, spray'e do włosów),
- sole aluminium (dezodoranty, antyperspiranty),
- pochodne glikolu etylenowego, 1,4-dioksan (kremy, szampony, dezodoranty)
- DEA, TEA, MEA (płyny do kąpieli)
- siloksany (cienie, tusze do rzęs)
- chemiczne filtry UV (w kremach do opalania)

Dodatkowe dolegliwości (podrażnienia, alergie, zaburzenia wydzielania potu i łoju) mogą być powodowane przez SLS, SLES, amoniak i Resorcinol (w farbách do włosów), fluor (w pastach do zębów).

Nie pozwól przedostawać się różnym chemikaliom do swojego krwiobiegu i stosuj naturalne alternatywy dla niebezpiecznych kosmetyków i detergentów, czytaj składy produktów lub skorzystaj z ułatwiających wybór aplikacji (np. Cosmetic Scan).



Uważaj na chemię!

Uważaj na środki ochrony roślin!

Wiele stosowanych obecnie pestycydów i herbicydów rozregulowuje Twój metabolizm, uszkadza układ hormonalny i ma zarówno silne działanie rakotwórcze, jak i estrogenne. Stwarza to idealne warunki do rozwoju raka piersi.

Najlepszym sposobem jest unikanie kontaktu z pestycydami poprzez spożywanie wyłącznie żywności ekologicznej. Żywność organiczna zawiera znacznie więcej antyoksydantów (związków o działaniu przeciwnowotworowym) niż sądzono do tej pory, mniej natomiast kadmu (metal wiązany z powstawaniem raka piersi).



Unikaj AH i HTZ!

Antykoncepcja hormonalna (AH) i hormonalna terapia zastępcza (HTZ) u kobiet po menopauzie może nasilić ryzyko rozwoju raka piersi. Badania potwierdziły niewielki - ale niezależny od innych czynników - wzrost tego ryzyka. Wśród kobiet, które biorą progesteron z estrogenami ryzyko jest o ponad 50% większe w porównaniu z kobietami, które nigdy nie przyjmowały syntetycznych hormonów. Hormony powodują, że komórki piersi dzielą się szybciej, co czyni je bardziej podatnymi na działanie czynników rakotwórczych. Zanik ryzyka następuje 10 lat po zaprzestaniu stosowania środków.



Unikaj niektórych leków!

Musisz pamiętać, że dietylostilboestrol, statyny (szczególnie jeśli masz mniej niż 55 lat), leki na nadciśnienie, takie jak blokery kanału wapniowego (zwłaszcza, jeśli przyjmują również leki estrogenowe) czy trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne mogą zwiększać ryzyko zachorowania na raka piersi.



Ogranicz spożycie alkoholu!

Wzrost ryzyka zachorowania na raka piersi wśród kobiet nadużywających alkoholu dotyczy przypadków spożywania więcej niż 40g czystego alkoholu dziennie. Alkohol i estrogeny są metabolizowane w wątrobie. Komórki wątrobowe kobiet są zaś szczególnie wrażliwe na toksyczne działanie alkoholu, który przy długotrwałym nadużywaniu niszczy je, obniżając tym samym przetwarzanie estrogenów. W efekcie ich poziom we krwi wzrasta co zwiększa ryzyko pojawienia się nowotworu. Ogranicz spożycie alkoholu szczególnie wtedy, gdy jesteś obciążona wysokim ryzykiem zachorowania na raka piersi. Dobra wiadomość! Wino, które zawiera resweratrol - spożywane w umiarkowanych ilościach (maks. szklanka dziennie) wykazuje działanie ochronne.





Wyrównaj niedobory jodu!

Rak piersi jest jednym z przykładów dysfunkcji dotyczących organizmu cierpiący na deficyt jodu. Wg raportów w USA, na raka piersi zapada rocznie 3 razy więcej kobiet niż w Japonii, gdzie spożywa się znacznie większą ilość jodu.

Rak piersi nie jest rezultatem dysfunkcji tarczycy, lecz brakiem jodu w tkance piersi. Narażone na rakowacenie komórki przewodowe w piersi są wyposażone w jodową pompę do wchłaniania tego pierwiastka.

Wyrównaj niedobory wit. D3!

Niedobór witaminy D jest odpowiedzialny za zwiększone ryzyko raka piersi. Udowodniono związek pomiędzy jej wysokim stężeniem w organizmie (pochodzącym z diety i ekspozycji na słońce), a mniejszym ryzykiem tej choroby. Rak piersi występuje rzadziej u kobiet, które spędzają na słońcu przynajmniej godzinę dziennie. Słońce jest najlepszym źródłem tej witaminy, ale jej wytwarzanie w organizmie wymaga **rezygnacji z kremu z filtrem**. Jeśli dopiero rozpoczynasz opalanie, zażywaj kąpiele słonecznej w półcieniu.

Witaminę D możesz sobie dostarczyć też z jedzeniem (tłuste ryby, żółtka jajek, wątróbka) lub korzystając z suplementacji - przyjmując ją w dawce dobowej 2000 j.m. w profilaktyce raka piersi oraz innych chorób.



Przemyśl biopsję i mammografię!

Mammografy używają promieni jonizujących do stworzenia zdjęcia RTG, tym samym tkanka piersi zostaje narażona na rakotwórcze promieniowanie.

Fałszywe alarmy z powodu wykrycia guzów przez mammograf mogą powodować emocjonalne i finansowe skutki, a także zbędne zabiegi i inwazyjne biopsje.

Alternatywą jest bezpieczna, zaawansowana, cyfrowa termografia podczerwona, która może wykryć oznaki raka piersi nawet we wcześniejszym stadium niż mammografia. Pokazuje ona obraz wczesnych etapów angiogenezy, która polega na bezpośrednim dostarczaniu krwi do komórek nowotworowych, jeszcze przed rozrostem nowotworu. W razie zdiagnozowania nowotworu należy mieć na względzie również ryzyko jakie niesie ze sobą poddanie się ewentualnej biopsji, będącej nierzadko przyczyną dramatycznego wzrostu raka piersi u kobiet i gruczołu prostaty u mężczyzn.

Uwierz w siebie!

Zacznij od razu i nie szukaj wymówek. Wypróbuj to, co jest dla Ciebie najlepsze. Zmiana to podróż. Musisz gdzieś zacząć, aby pewnego dnia zamieszkać w świecie wolnym od nowotworu piersi. Przejmij inicjatywę. Niezależnie od tego, czy zdecydujesz się najpierw na unikanie tworzyw sztucznych, czy przeorganizowanie wyborów żywieniowych, zakasaj rękawy i działaj! Niektóre zmiany mogą być łatwe do wykonania, inne mogą być na razie poza Twoim zasięgiem. Możesz już teraz zrobić coś najlepiej jak potrafisz i poczuć się dobrze w tych wysiłkach. Jakikolwiek pierwszy krok teraz zrobisz - z pewnością będzie on krokiem we właściwym kierunku. Ten jeden, pierwszy - poprowadzi do kolejnego, a ten do następnego i tak dalej...





**SKANUJ KODY QR
ZAWARTE W ULOTCE**

aby uzyskać dostęp
do źródeł informacji

Chcesz być zdrowa i piękna?
Cieszyć się z dorastania swoich dzieci?
Spędzać miłe chwile z bliskimi?
Wybór należy do Ciebie.

Masz życie, o którym sama decydujesz.
Możesz sprawić, że będzie ono radosne, przyjemne, po prostu wspaniałe!

Zacznij już od dziś:

- pij czystą wodę
- postaw na żywność ekologiczną
- zastąp toksyczne środki czystości ekologicznymi, bezpieczniejszymi i nie zatruwającymi ani Ciebie ani środowiska
- nie używaj terapii hormonalnych wprowadzających sztucznych hormonów do Twojego organizmu
- przyjmuj jedynie naturalne sposoby odnowy swojego organizmu
- nie daj się stresowi, ruszaj się, odtruwaj swój organizm
- zainteresuj się nowymi metodami diagnostycznymi wprowadzanymi na rynek, które są dużo bardziej bezpieczne od tych konwencjonalnych.

Broszura stanowi część składową pracy dyplomowej:
"Profilaktyka raka piersi – aktualizacja wytycznych w świetle najnowszych badań naukowych" napisanej przez Panią Agatę Zych-Lukasik, pod kierunkiem lek.med. R. Barona w:
Górnośląskiej Wyższej Szkole Przedsiębiorczości im. K. Goduli
41-506 Chorzów, ul. Raclawicka 23.

Więcej czytaj w Oficynie wydawniczej GWSP: www.gwsp.edu.pl



**Górnośląska
Wyższa Szkoła
Przedsiębiorczości**
*im. Karola Goduli
w Chorzowie*