Sowa Magdalena, Smuczyński Wojciech, Tarkowski Michał, Wójcik Kamil, Kochański Bartosz. Analiza wybranych czynników ryzyka raka piersi – przegląd piśmiennictwa = Analysis of the selected risk factors for breast cancer – literature review. Journal of Education, Health and Sport. 2015;5(4):245-250. ISSN 2391-8306. DOI: 10.5281/zenodo.16868
http://ojs.ukw.edu.pl/index.php/johs/article/view/2015%3B5%284%29%3A245-250

http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.16868
Formerly Journal of Health Sciences. ISSN 1429-9623 / 2300-665X. Archives 2011 – 2014
http://journal.rsw.edu.pl/index.php/JHS/issue/archive

Deklaracja.
Specyfika i zawartość merytoryczna czasopisma nie ulega zmianie.
Zgodnie z informacją MNiSW z dnia 2 czerwca 2014 r., że w roku 2014 nie będzie przeprowadzana ocena czasopism naukowych; czasopismo o zmienionym tytule otrzymuje tyle samo punktów co na wykazie czasopism naukowych z dnia 31 grudnia 2014 r.
The journal has had 5 points in Ministry of Science and Higher Education of Poland parametric evaluation. Part B item 1089. (31.12.2014).
© The Author (s) 2015;
This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Kazimierz Wielki University in Bydgoszcz, Poland and Radom University in Radom, Poland
Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author(s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non Commercial License (http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.
This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non Commercial License (http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.
The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.
Received: 15.02.2015. Revised 27.03.2015. Accepted: 10.04.2015.

Analiza wybranych czynników ryzyka raka piersi – przegląd piśmiennictwa
Analysis of the selected risk factors for breast cancer – literature review

Magdalena Sowa[1], Wojciech Smuczyński[1], Michał Tarkowski[2], Kamil Wójcik[2], Bartosz Kochański[3]

[1]Katedra i Zakład Laseroterapii i Fizjoterapii, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, Collegium Medicum w Bydgoszczy
[2]Wojewódzka Stacja Pogotowia ratunkowego w Bydgoszczy
[3]Katedra i Klinika Rehabilitacji, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, Collegium Medicum w Bydgoszczy

Adres do korespondencji:
mgr Magdalena Sowa
Katedra i Zakład Laseroterapii i Fizjoterapii
Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu
Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy
ul. Marii Skłodowskiej-Curie 9
85–094 Bydgoszcz
e–mail magdalena.sowa@cm.umk.pl
tel.: 690 005 469

Streszczenie

Wprowadzenie: Rak piersi jest najczęściej występującym nowotworem u kobiet w Polsce i na świecie. Mimo rozwoju medycyny, licznych programów profilaktycznych i niewątpliwej poprawy wyników leczenia, liczba zachorowań stale rośnie. Z tego powodu, rak piersi stanowi on ważny problem medyczny i społeczny.
Cel pracy: Celem pracy była analiza wybranych czynników ryzyka zachorowania na raka piersi.
Skrócony opis stanu wiedzy: Rak piersi jest chorobą wieloczynnikową. Badania naukowe wskazują na istnienie wielu czynników ryzyka, które w sposób pośredni lub bezpośredni przyczyniają się do zapoczątkowania procesu nowotworzenia w obrębie gruczołu piersiowego. Zmiany nowotworowe pojawiają się u osób genetycznie predysponowanych, narażonych jednocześnie na działanie czynników środowiskowych, uszkadzających DNA (karcinogenów). Większość z nich ma związek z niezdrowym stylem życia.
Podsumowanie: Z uwagi na fakt, iż większość czynników ryzyka zachorowania na raka gruczołu piersiowego ma charakter modyfikowalny, ich popularyzacja wśród kobiet w istotny sposób może przyczynić się do zmniejszenia liczby zachorowań i zgonów. Współczesna onkologia kładzie duży nacisk na oszacowanie indywidualnego ryzyka kancerogenezy, wyłonienie kobiet znajdujących się w grupie podwyższonego ryzyka oraz wdrożenie wśród nich metod profilaktyki pierwotnej. W pracy, posługując się metodą analizy piśmiennictwa przedstawiono najważniejsze czynniki ryzyka zachorowania na raka piersi.

Słowa kluczowe: rak piersi, czynniki ryzyka.

Abstract

Introduction: Breast cancer is the most commonly occurring tumour in women in Poland and in the world. Despite the development of medicine, many prevention programs and undeniable improvement of the treatment results, the number of cases is still increasing. Therefore, the breast cancer comprises an important medical and social problem.
Purpose of the study: Purpose of this study was the analysis of selected risk factors for breast cancer.
Brief description of the state of knowledge: Breast cancer is a multifactor disease. The scientific studies indicate the existence of many risk factors, which indirectly or directly contribute to the starting of carcinogenesis process within the mammary gland. The cancerous changes occur in genetically predisposed persons who are simultaneously exposed to environmental factors that damage DNA (carcinogens). Most of these are associated with the unhealthy lifestyle.
Summary: Due to the fact that most of the risk factors for mammary gland cancer have modifiable character, their popularization among women may significantly contribute to reducing the number of cases and deaths. Modern oncology puts a great emphasis on the estimation of

individual risk of carcinogenesis, the selection of women belonging to the high risk group and implementing the methods of primary prevention. In this work, the most important risk factors for breast cancer have been presented using the method of literature review.

Keywords: breast cancer, risk factor.

Wprowadzenie

Choroby nowotworowe powstają w wyniku transformacji komórek prawidłowych w nowotworowe. Transformacja nowotworowa ma miejsce, gdy nawarstwieniu ulegają uszkodzenia materiału genetycznego. W większości przypadków proces nowotworowy rozpoczyna się u osób posiadających predyspozycje genetyczne przy jednoczesnym narażeniu na działanie czynników środowiskowych, powodujących defekty w kodzie genetycznym, tzw. karcinogenów[1]. W Polsce, zaraz po chorobach układu krążenia, nowotwory złośliwe stanowią drugą co do częstości przyczynę zgonów.

Rak piersi jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym oraz drugą, co do częstości, przyczyną zgonów z powodów onkologicznych w Polsce [2]. Stanowi ok. 17,4% ogółu zachorowań na nowotwory i ok. 22,2% zgonów spowodowanych chorobą nowotworową w polskiej populacji. Każdego roku w naszym kraju umiera ok. 5000 kobiet z tego powodu. Mimo rozwoju medycyny, licznych programów profilaktycznych i niewątpliwej poprawy wyników leczenia, liczba zachorowań stale rośnie. Rocznie w Polsce odnotowuje się blisko 11 tysięcy nowych przypadków [2,3]. Analiza danych epidemiologicznych wskazuje na szybszy wzrost współczynnika zachorowalności niż umieralności. W 2009 roku na raka piersi w Polsce zachorowało 15 752 kobiety, zmarło natomiast 5242. Ma to związek z poprawą wykrywalności oraz leczenia tych nowotworów [4, 5]. Rak sutka, to choroba głównie kobieca. Jednakże występuje także u mężczyzn. Odsetek tych zachorowań to ok. 1% wszystkich przypadków. W związku z brakiem rutynowego postępowania profilaktycznego i diagnostycznego, wykrywany jest zazwyczaj w zaawansowanym stadium [6].

Analiza piśmiennictwa dowodzi, że rak piersi dotyka głównie kobiety z krajów rozwijających się. Statystyki medyczne wskazują na istotne różnice zachorowalności kobiet zamieszkujących kraje zachodnie oraz kraje Dalekiego Wschodu. Dla przykładu najwięcej zachorowań odnotowuje się w USA, najmniej zaś w Gambii. Z danych opublikowanych przez Tkaczyk i wsp. wynika, że w 2010 roku z powodu raka piersi w krajach o wysokim stopniu rozwoju ekonomicznego zmarło 68 000 kobiet w wieku prokreacyjnym, natomiast w krajach ubogich liczba ta wynosiła 26 000 [5]. Zachorowalność na raka piersi jest istotnie większa u kobiet z wyższym statusem społeczno- ekonomicznym. Współczynnik zachorowalności jest także wyższy u kobiet, które nigdy nie były zamężne oraz nie posiadających dzieci. Występują również różnice w zachorowalności w zależności od miejsca zamieszkania. U kobiet mieszkających na wsi ok. 1,5 rzadziej diagnozuje się raka sutka [2]. Według *National Cancer Institute* ryzyko kancerogenezy w życiu każdej kobiety wynosi ok. 12%. Wraz z wiekiem ryzyko zachorowania wzrasta. Kobiety chorujące w młodym wieku rzadziej umierają z powodu raka piersi. U kobiet w wieku średnim wartość współczynnika zachorowalności wzrasta, natomiast liczba zgonów jest na względnie stałym poziomie. Pacjentki w wieku średnim stanowią najliczniejszą grupę kobiet- aż ok. 32%- cierpiących na raka gruczołu piersiowego [5].

Badania epidemiologiczne i molekularne pozwoliły wyselekcjonować kilka niezależnych czynników sprzyjających procesowi nowotworzenia. Ich znajomość wśród kobiet oraz w miarę możliwości skuteczne im zapobieganie, być może w znaczny sposób przyczyniłoby się do ograniczenia liczby nowych zachorowań i zgonów z powodu raka piersi [7].

Cel pracy

Celem pracy była analiza wybranych czynników ryzyka zachorowania na raka piersi.

Materiał i metoda

W celu przedstawienia problemu posłużono się metodą analizy piśmiennictwa dostępnego w internetowych, medycznych bazach danych.

Opis stanu wiedzy

Rak piersi jest chorobą wieloczynnikową. Zaobserwowano liczne czynniki mogące mieć bezpośredni bądź pośredni związek przyczynowy z zachorowaniem. Współczesna onkologia kładzie duży nacisk na oszacowanie indywidualnego ryzyka kancerogenezy, wyłonienie kobiet znajdujących się w grupie podwyższonego ryzyka oraz wdrożenie wśród nich metod profilaktyki pierwotnej.

Ważną rolę w procesie kancerogenezy w obrębie gruczołu piersiowego pełnią obciążenia genetyczne. Z badań molekularnych wynika, iż geny BRCA1 i BRCA2 dziedziczone w sposób autosomalny dominujący, zlokalizowane na chromosomach 13 i 17, mają silny związek z zachorowaniem na raka piersi [7, 8, 9]. Ich nosicielstwo zwiększa ryzyko rozwoju nowotworu o ok. 50 – 80%. U kobiet obciążonych mutacjami genowymi ryzyko rozwoju raka wzrasta wraz z wiekiem. W wieku 30 lat wskaźnik ryzyka wynosi 0,6 i 0,7, po 50. roku życia wzrasta już do 38,4 i 16,2. Kobiety będące nosicielkami mutacji genu BRCA1 lub BRCA2 znajdują się także w grupie wysokiego ryzyka zachorowania na raka jajnika. Ryzyko to istotnie wzrasta, jeśli u krewnych I stopnia zdiagnozowano raka sutka. U kobiet, u których nie wykryto mutacji obciążających genów, a wśród krewnych I stopnia wystąpił rak – ryzyko jest bardzo wysokie. Mutacje genowe wykrywane są u ok. 5 – 10% kobiet z rozpoznanym rakiem piersi. Według Zbuckiej i wsp. tylko u 1 na 10 kobiet dotkniętych rakiem piersi, nowotwór wystąpił wcześniej u krewnych I lub II stopnia. U znacznej liczby kobiet dochodzi do spontanicznych mutacji genowych predysponujących do rozwoju raka piersi, które nie występują u pozostałych członków rodziny [7, 8, 10 -13]. W badaniach typu *case –control* opublikowanych przez Kathleen E. Malone i wsp. w 2010 roku, zaobserwowano bezpośredni związek pomiędzy nosicielstwem mutacji BRCA1 lub BRCA2 a kancerogenezą w obrębie gruczołu piersiowego. Analizowano ryzyko rozwoju raka piersi oraz późniejszego pojawienia się złośliwego nowotworu sutka po przeciwnej stronie u kobiet obciążonych mutacją genów BRCA1 lub BRCA2. Badanie przeprowadzono na grupie 705 kobiet ze zdiagnozowanym rakiem drugiej piersi, rok lub więcej po zakończeniu leczenia raka pierwotnego oraz grupie kontrolnej obejmującej 1398 kobiety, u których stwierdzono jednostronnego raka piersi. Zaobserwowano, że kobiety będące nosicielkami mutacji genów BRCA1 i BRCA2 mają 4,5 -krotnie (95% Cl, 2.8- to 7.1-krotnie) większe ryzyko zachorowania w porównaniu do osób wolnych od mutacji tych genów oraz 3,4-krotnie (95% Cl, 2.0- 5,8-krotnie) zwiększone ryzyko raka drugiej piersi [13].

Na przełomie ostatnich lat w krajach o wysokim statusie ekonomicznym, nadmierna masa ciała stała się ważnym problemem epidemiologicznym [14]. Istotnym czynnikiem

wpływającym na rozwój raka piersi jest wartość BMI świadcząca o otyłości (*body mass index*). Z danych dostępnych w piśmiennictwie wynika, że ryzyko zachorowania na raka piersi u kobiet otyłych jest 3,5 razy wyższe niż u kobiet szczupłych [3]. U kobiet, u których wartość wskaźnika BMI przekracza normę, obserwuje się trudności diagnostyczne, opóźnienie gojenia się rany, wzrost liczby powikłań a także zwiększone ryzyko nawrotu choroby w ciągu 5 lat. Wśród kobiet otyłych występuje zwiększone stężenie estrogenów produkowanych w okresie prokreacyjnym przez jajniki, natomiast po menopauzie również przez tkankę tłuszczową, która pełni funkcję narządu dokrewnego. Przedłużona ekspozycja na działanie estrogenów, zwiększa ryzyko kancerogenezy w gruczole piersiowym. Związek przyczynowo – skutkowy pomiędzy otyłością a rakiem piersi najprawdopodobniej wynika z zaburzeń metabolicznych, spowodowanych wydzielaniem przez adipocyty substancji takich jak: hormony płciowe, insulinopodobnego czynnika wzrostu (IGF), leptyny, angiotensyny oraz adiponektyny [14]. Wyniki badań Jarde i wsp. świadczą o obecności leptyny, będącej czynnikiem kancerogennym, w większości wycinków biopsyjnych (80%) guzów piersi [15]. Rozpoznawana u większości otyłych kobiet hiperinsulinemia przyczynia się do rozwoju raka piersi. Wzrost insulinopodobnego czynnika wzrostu i leptyny, oddziaływujących synergistycznie z estrogenami na nabłonek gruczołu piersiowego, prowadzą do przyspieszenia angiogenezy i inicjują proces karcynogenezy. Adipocyty, poprzez wydzielanie wzrostowych czynników hormonopodobnych, mogą stymulować rozwój raka sutka [3, 15,16,17,18]. Kobiety z nadmierną masą ciała są szczególnie narażone na występowanie zespołu metabolicznego, który zgodnie z wynikami badań Rosato i wsp. istotnie przyczynia się do rozwoju raka piersi w wieku pomenopauzalnym [19]. Doniesienia piśmiennictwa wskazują również na wyższe ryzyko zachorowania na raka piersi, wynikające z otyłości niż ze stosowania hormonalnej terapii zastępczej [3, 20]. Otyłość należy zatem do modyfikowalnych czynników ryzyka raka piersi.

Stwierdzono również zależność pomiędzy nadmiernym spożywaniem alkoholu a rozwojem raka stuka. Codzienne nadużywanie etanolu wiąże się z 1,5 większym ryzykiem zachorowania[7]. Badania przeprowadzone w Wielkiej Brytanii sugerują, iż etanol przyczynia się do ok. 2000 zachorowań rocznie [14]. Patomechanizm związku alkoholu z rozwojem raka gruczołu piersiowego wynika głównie z jego oddziaływania na układ hormonalny. Zarówno etanol jak i estrogeny metabolizowane są w wątrobie. Nadmierne spożywanie alkoholu powoduje uszkodzenia hepatocytów, co skutkuje zaburzeniem metabolizmu estrogenów, ich zwiększonym stężeniem a w konsekwencji działaniem kancerogennym [21]. Aldehyd octowy uszkadza DNA powodując niszczenie folianów, co dodatkowo sprzyja rozwojowi komórek nowotworowych. Dodatkowo niedobór makro- i mikroelementów oraz witamin, często występujący przy nadużywaniu alkoholu, podnosi ryzyko zachorowania [22]. Według badań alkohol jest czynnikiem przyczyniającym się do rozwoju raka sutka, głównie wśród kobiet zamieszkujących kraje o wysokim statusie ekonomicznym. U kobiet regularnie spożywających alkohol (niezależnie od jego postaci), ryzyko zachorowania wzrasta o 7,1% [23].

Kolejnym czynnikiem ryzyka raka sutka jest wydłużona ekspozycja na działanie estrogenów. Istnieje zależność pomiędzy wystąpieniem pierwszej miesiączki przed 12. rokiem życia oraz późną menopauzą (po 55 roku życia) a rakiem gruczołu piersiowego. Badania naukowe wskazują, iż kobiety, u których przed 45 rokiem życia dokonano chirurgicznego usunięcia jajników mają o ok. 2 – 5 niższe ryzyko zachorowania [24, 25]. Wills i wsp. w swoich badaniach zaobserwowali niższe ryzyko zgonu u kobiet, u których menopauza wystąpiła przed ukończeniem 40. roku życia(RR – 0,59, zakres 0,4–0,87) [26]. Zaobserwowano również zależność pomiędzy wiekiem, w którym kobieta pierwszy raz zachodzi w ciążę a rakiem piersi. Pierwsza ciąża w czwartej dekadzie życia również stanowi

czynnik ryzyka, w porównaniu do kobiet, rodzących dzieci przed 30. rokiem życia. Najbardziej narażone są kobiety bezdzietne [25]. Badania na zwierzętach dowiodły zwiększonego ryzyka raka sutka po ekspozycji na wysokie stężenie estrogenów w okresie prenatalnym[24].

Stosowanie doustnych środków antykoncepcyjnych stymuluje proliferację komórek nabłonkowych gruczołu piersiowego. Mimo zaawansowanych badań, nie ustalono czy wynika to ze wspólnego działania estrogenów i gestagenów czy też każdego z osobna [24]. Badania naukowe wskazują na istotnie wyższe ryzyko zachorowania na raka sutka (24%) przez kobiety stosujące hormonalne metody zapobiegania ciąży oraz te, które w przeciągu ostatnich dziewięciu lat stosowały tą metodę antykoncepcji. Bardziej narażone są również panie, które przyjmowały egzogenne estrogeny, przed urodzeniem pierwszego dziecka oraz stosujące antykoncepcję hormonalna przed 20. rokiem życia [5, 24, 25]. Po upływie dziewięciu lat od momentu zaprzestania tej metody antykoncepcyjnej, ryzyko jest porównywalne do ogólnej populacji kobiet niestosujących tabletek antykoncepcyjnych [5]. Etiologia hormonów steroidowych w rozwoju raka gruczołu piersiowego w świecie naukowym jest nadal do końca niepoznana. Jednakże nie ma wątpliwości do co kancerogennego ich wpływu na nabłonek sutka. Zaobserwowano również zależność pomiędzy podwyższonym stężeniem estriadolu we krwi w wieku pomenopauzalnym a rozwojem raka sutka. Hormonalna terapia zastępcza (HTZ) wywiera podobny wpływ jak późna menopauza. Ryzyko wzrasta wraz z długością terapii, zwłaszcza, gdy suplementację hormonów rozpoczęto po 50. roku życia. Po upływie 5 lat od odstawienia terapii, ryzyko spada do wartości typowych dla kobiet, które nigdy nie były poddane HTZ [24, 25]. W 1997 roku, zespół naukowców przeanalizował ok. 90% publikacji dotyczących epidemiologii raka piersi. Stwierdzono, że z upływem każdego roku stosowania terapii ryzyko wzrasta o 2,7%. Badania szwedzkich i brytyjskich naukowców wykazały wyższe ryzyko wynikające ze stosowania terapii estrogenowo- gestagenowej niż wyłącznie estrogenowej terapii zastępczej (ETZ) [27].

Podsumowanie

Rak sutka najczęściej jest wynikiem wzajemnych korelacji pomiędzy czynnikami genetycznymi, hormonalnymi i środowiskowymi. Z uwagi na niekorzystne dane epidemiologiczne oraz liczne czynniki ryzyka, uzasadniony wydaje się nacisk na popularyzację akcji i programów profilaktycznych. Większość czynników ryzyka raka piersi ma charakter modyfikowalny. Dbałość o świadomość prozdrowotną kobiet w istotny sposób może wpłynąć na ograniczanie bądź eliminację zachowań sprzyjających rozwojowi raka, co przyczyni się do zmniejszenia liczby nowych zachorowań. Upowszechnianie i dostarczanie wiedzy o czynnikach ryzyka, nauka samobadania piersi oraz uświadomienie kobiet o symptomach sugerujących nowotwór, ma na celu wczesne wykrywanie ognisk nowotworowych oraz zwiększenie liczby 5- letnich przeżyć. Wszelkie działania, składające się na profilaktykę pierwotną – warte są każdego wysiłku.

Piśmiennictwo

1. Niwińska A. Clinical aspects of genetic predisposition to breast cancer – clinical oncologist's point of view. Nowotwory Journal of Oncology 2002; 52: 317-323.
2. Zych B, Marć M, Bińkowska- Bury M. Stan wiedzy kobiet po 35 roku życia w zakresie profilaktyki raka piersi. Prz Med Uniw Rzesz Inst Leków 2006; 1: 27- 33.
3. Grodecka- Gazdecka S. Association between obesity and breast cancer. Forum Zaburzeń Metabolicznych 2011; 4 (2): 231- 238.

4. Graja T, Grodecka – Gazdecka S. Czynniki wpływające na jakość życia kobiet leczonych z powodu raka piersi. Prz Ginekol Położ 2005; 3 (5): 115.
5. Tkaczuk- Włach J, Sobstyl M, Jakiel G. Rak piersi- znaczenie profilaktyki pierwotnej i wtórnej, Prz Menopauz 2012; 4: 343- 347.
6. Wdowiak A, Lewicka M, Sulima M, et al. Knowledge of risk factors for breast cancer in woman at the age of menopause. Zdrowie i dobrostan 2013; 2: 167-179.
7. Zbucka M, Leśniewska M, Knapp P, et al. How we can modify the risk of breast cancer? Prz Menopauz 2005; 6: 70 – 75.
8. King MC, Marks JH, Mandell JB, et al. Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in BRCA1 and BRCA2. Science 2003; 302 (5645): 643-6.
9. Połać I, Wilamowska A, Stetkiewicz T, et al. Dense breast- a brest cancer risk factor. Prz Menopauz 2008; 5: 273 -277.
10. Antoniou A, Pharoah P D, Narod S, et al. Average risks of breast cancer and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. Am J Hum Genet 2003; 72: 1117–30.
11. Kauff ND, Satagopan JM, Robson ME, et al. Risk-reducing salping-oophorectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. N Engl J Med 2002; 346: 1609-15.
12. McPherson K, Steel CM, Dixon JM. Breast cancer-epidemiology, risk factors, and genetics. Br Med J 2000; 321: 624–8.
13. Malone K. E, Begg C.B, Haile R.W, et al. Population Based – Study of the Risk of Second Primary Contralateral Breast Cancer Associated With Carrying a Mutation in BRCA 1 or BRCA2. J Clin Oncol 2010; 14: 2404 – 2410.
14. Malczyk E, Majkrzak Ż. Selected elements of lifestyle and risk of breast cancer. Probl Hig Epidemiol 2014; 95(4): 827-830.
15. Jarde T, Perrier S, Vasson M.P, et al. Molecular mechanism of leptin and adiponectin. Eur J Cancer 2011; 47: 33-34.
16. Consedine N S, Magai C, Conway F, et al. Obesity and awareness of obesity as risk factors for breast cancer in six ethnic groups. Obes Res 2004; 12**:** 1680–9
17. Cleary M P, Maihle N J. The role of body mass index in the relative risk of developing premenopausal versus postmenopausal breast cancer. Proc Soc Exp Biol Med 1997; 216**:** 28–43.
18. Roszak M, Litwiniuk M, Gazdecka S. Otyłość a rak piersi. Współcz Onkol 2010, 14(4): 270-275.
19. Rosato V, Bosetti C, Talamini R, et al. Metabolic syndrome and the risk of breast cancer in postmenopausal women. Ann Oncol 2011; 22 (12): 2687- 2692.
20. Kulie T, Slattengren A, Redmer J, et al. Obesity and women health: an evidence-based review. J Am Board Fam Med 2011; 24 (1): 75- 85.
21. Zhang M, Holman CD. Low-to-moderate alcohol intake andbreast cancer risk in Chinese women. Br J Cancer 2011; 105: 1089-1095.
22. Narod SA. Alcohol and Risk of Breast Cancer. JAMA 2011; 306(17): 1920-1921.
23. Coronado GD, Beasley J, Livaudais J. Alcohol consumptionand the risk of breast cancer. Salud Publica Mex 2011; 53(5): 440-447.
24. Makowski M, Połać I, Pertyński T. Estrogeny a rak sutka. Prz Menopauz 2007; 3: 150–154.
25. Brinton LA, Schairer C, Hoover RN. Menstrual factors and risk of breast cancer Cancer Invest 2001; 6: 245-54.
26. Willis D. Does estrogene replacement therapy reduce the risk of fatal breast cancer in postmenopausal women. Maturitas 1997; 37: 105-108.
27. Czekanowski R. Choroby gruczołu sutkowego. Menopauza. Hormonalna Terapia Zastępcza. W: Menopauza i okres menopauzy. Borgis, 2003.