http://medpr.imp.lodz.pl https://doi.org/10.13075/mp.5893.01553

PRACA PRZEGLĄDOWA

RAK PIERSI POD KONTROLĄ – KALKULATORY RYZYKA

BREAST CANCER UNDER CONTROL – RISK CALCULATORS

Beata Pepłońska[1], Filip Turoboś[2]

[1] Instytut Medycyny Pracy im. prof. J. Nofera / Nofer Institute of Occupational Medicine, Łódź, Poland
Zakład Epidemiologii Środowiskowej / Department of Environmental Epidemiology

[2] Politechnika Łódzka / Lodz University of Technology, Łódź, Poland
Instytut Matematyki, Zakład Ubezpieczeń i Rynków Kapitałowych / Institute of Mathematics, The Division of Insurance and Capital Markets

Streszczenie

Rak piersi jest najczęstszym nowotworem złośliwym u kobiet. W ciągu kilkudziesięciu lat badań ustalono, jakie cechy osobnicze lub narażenia zwiększają prawdopodobieństwo zachorowania na ten nowotwór. Współwystępowanie kilku czynników jest związane z większym ryzykiem. Możliwość identyfikacji kobiet, u których kumulacja niekorzystnych czynników powoduje wysokie ryzyko zachorowania na raka piersi, ma istotne znaczenie dla profilaktyki i badań przesiewowych, a także dla lekarzy sprawujących opiekę profilaktyczną. W tym celu opracowano wiele modeli predykcyjnych ryzyka (kalkulatorów ryzyka). Celem pracy było omówienie najczęściej stosowanych kalkulatorów ryzyka zachorowania na raka piersi ze zwróceniem szczególnej uwagi na informacje o uwzględnianych w nich czynnikach ryzyka, sposobie interpretacji uzyskanych wyników, populacjach, w których znajdują zastosowanie, i danych z badań walidacyjnych. Med Pr Work Health Saf. 2024;75(6):531–544

Słowa kluczowe: czynniki ryzyka, rak piersi, walidacja, przegląd, modele, szacowanie ryzyka

Abstract

Breast cancer is the most common malignancy in women. Over several decades of research, it has been determined which individual characteristics or exposure increase the likelihood of developing breast cancer. The co-occurrence of several factors is associated with a higher risk of developing this cancer. The ability to identify women whose accumulation of unfavorable factors causes a high risk of developing breast cancer is important for prevention, screening tests and also for medical doctors providing preventive care. For this purpose, many risk prediction models (risk calculators) have been developed. The aim of the manuscript was to discuss the most frequently used breast cancer risk calculators, paying particular attention to information about the risk factors they take into account, the method of interpreting the obtained results, the populations in which they are used and data from validation studies. Med Pr Work Health Saf. 2024;75(6):531–544

Key words: risk factors, breast cancer, validation, review, models, risk estimation

Autorka do korespondencji / Corresponding author: Beata Pepłońska, Instytut Medycyny Pracy im. prof. J. Nofera, Zakład Epidemiologii Środowiskowej, ul. św. Teresy od Dzieciątka Jezus 8, 91-348 Łódź, e-mail: beata.peplonska@imp.lodz.pl
Nadesłano: 18 kwietnia 2024, zatwierdzono: 24 września 2024

WSTĘP

Rak piersi jest najczęstszym nowotworem złośliwym u kobiet. Według danych statystycznych za 2020 r. szacowana liczba nowych przypadków występowania raka piersi u kobiet na świecie wyniosła 2,26 mln [1]. W tym samym roku Krajowy Rejestr Nowotworów w Polsce odnotował 17 697 nowych zachorowań na raka piersi oraz 6956 zgonów z powodu tego nowotworu, co oznacza, że w naszym kraju każdego dnia ok. 48 kobiet dowiaduje się o rozpoznaniu u nich raka piersi, a 19 umiera z jego powodu [2]. Chociaż Polska należy do państw o średniej zachorowalności na nowotwory złośliwe piersi, współczynnik umieralności jest jednym z najwyższych w Unii Europejskiej [3].

Wśród dobrze poznanych czynników ryzyka raka piersi, ustalonych w trakcie kilkudziesięcioletnich badań epidemiologicznych, znajdują się: starszy wiek, mutacje w genach *BRCA1* i *BRCA2*, wczesne pokwitanie i późna menopauza, późna pierwsza ciąża, bezdzietność i niekarmienie piersią, łagodne zmiany rozrostowe piersi, rak piersi u krewnych pierwszego stopnia, otyłość po menopauzie, ekspozycja na promieniowanie jonizujące w okresie dojrzewania i „gęste piersi" [4]. Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem (International Agency for Research on Cancer – IARC) jako czynniki o wystarczających dowodach rakotwórczości u ludzi w odniesieniu do raka piersi wskazuje m.in. spożycie alkoholu, stosowanie dietylstilbestrolu,

złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych, hormonalnej terapii zastępczej (HTZ) zawierającej estrogeny i progestageny oraz ekspozycję na promieniowania rentgenowskie i γ [5].

Występowanie wymienionych czynników determinuje ryzyko zachorowania na raka piersi na poziomie zarówno indywidualnym, jak i populacyjnym. W profilaktyce istotne jest identyfikowanie kobiet z wysokim ryzykiem zachorowania na raka piersi. Podwyższone ryzyko wynika często ze współwystępowania czynników, a do jego oszacowania służą modele predykcyjne popularnie nazywane kalkulatorami ryzyka.

Celem pracy było omówienie czynników ryzyka raka piersi oraz kalkulatorów ryzyka jego wystąpienia ze wskazaniem metodologicznej genezy ich powstania, uwzględnianych w nich czynników, interpretacji wyników i danych dotyczących ich walidacji. W artykule uwzględniono najczęściej stosowane modele przewidywania ryzyka.

Czynniki ryzyka raka piersi

Pod pojęciem „czynnik ryzyka" raka piersi rozumie się cechę osobniczą lub ekspozycję, która zwiększa prawdopodobieństwo zachorowania na tę chorobę. Chociaż obciążenie to zwiększa ryzyko zachorowania, nie oznacza jednak, że każda osoba z określonym czynnikiem ryzyka lub nawet kilkoma z nich z całą pewnością będzie chora. Poniżej zostaną pokrótce omówione najistotniejsze determinanty raka piersi.

Wiek

Rak piersi jest najczęściej rozpoznawany u kobiet w okresie menopauzy, a rzadziej występuje u kobiet młodszych, tj. <45 r.ż. Współczynniki zapadalności na raka sutka wykazują liniowy wzrost w przedziale 40–59 lat, następnie osiągają *plateau* z lekką tendencją malejącą u kobiet w wieku ≥70 lat. Ponad 80% przypadków ogółu zachorowań występuje u kobiet >50 r.ż., a tylko 1 na 8 przypadków inwazyjnego raka piersi jest rozpoznawany u kobiet <45 r.ż. [6,7].

Czynniki reprodukcyjne i hormonalne

Młodszy wiek pokwitania, późniejszy wiek urodzenia pierwszego żywego dziecka oraz późniejsza menopauza wiążą się z umiarkowanym zwiększeniem ryzyka zachorowania na raka piersi w zakresie od kilku do 50% [6]. Czynniki te cechują się działaniem addytywnym i są związane z przedłużoną ekspozycją na endogenne estrogeny [8]. Kobiety bezdzietne lub zachodzące w ciążę późno (>30 r.ż.) są obciążone wyższym ryzykiem wystąpienia raka piersi [6]. Obserwowane w państwach Europy i Ameryki Północnej wyższe wskaźniki zachorowań na ten nowotwór w porównaniu np. z państwami afrykańskimi tłumaczy się bezdzietnością, mniejszą dzietnością i późniejszym wiekiem urodzenia pierwszego dziecka [9]. Wielodzietność i ciąża we wcześniejszym wieku zmniejszają ryzyko zachorowania [9].

Łagodne zmiany rozrostowe piersi

Na podłożu niektórych pierwotnie łagodnych zmian mogą powstawać zmiany złośliwe. Wśród zmian łagodnych piersi wyróżnia się zmiany: 1) nierozrostowe (np. zwyrodnienie włóknisto-torbielowate, stany zapalne), 2) rozrostowe bez cech atypii (np. hiperplazja przewodowa prosta bez cech atypii), 3) rozrostowe z cechami atypii (atypowy rozrost nabłonka przewodowego lub gruczołowego) [7]. Zmiany kategorii pierwszej zwykle nie niosą za sobą zwiększonego ryzyka rozwoju raka piersi lub zwiększają je w bardzo niewielkim stopniu. Zmiany kategorii drugiej zwiększają ryzyko wystąpienia nowotworu 1,5-, dwukrotnie, a zmiany kategorii trzeciej – nawet pięciokrotnie [10].

Rak piersi u krewnych pierwszego stopnia

Ryzyko zachorowania na raka piersi zwiększa się istotnie (dwukrotnie) u kobiet, u których krewnych pierwszego stopnia (matki, siostry lub córki) rozpoznano ten nowotwór [6]. Ryzyko to wzrasta szczególnie, jeżeli rak pojawił się u nich <50 r.ż. [11]. Posiadanie dwóch krewnych pierwszego stopnia z rakiem piersi zwiększa ryzyko zachorowania pięciokrotnie.

Czynniki genetyczne

Ocenia się, że 5–10% wszystkich przypadków raka piersi jest dziedziczna, tzn. wywołana zmianami w genach (mutacjami) odziedziczonymi po rodzicach [5]. Do raka piersi predysponują mutacje w genach *BRCA1, BRCA2*, *ATM, CHEK2, p53, PTEN, PALB2, NBN* i *CDKN2A* [12]. Mutacje w genach *BRCA1, BRCA2* są stwierdzane stosunkowo rzadko, z częstością od ok. 1 na 800 osób [w Stanach Zjednoczonych (United States of America – USA)] i są przyczyną ok. 2% przypadków raka piersi [13] do 7% wśród Polek zdiagnozowanych <50 r.ż. [14]. Ryzyko wystąpienia nowotworu <70 r.ż. u kobiety będącej nosicielką patogennej mutacji genu *BRCA1* lub *BRCA2* wynosi 35–84% dla raka piersi i 10–50% dla raka jajnika. Poza genami o wysokiej penetracji na podstawie badań asocjacyjnych całego genu (*genome-wide association study* – GWAS) zidentyfikowano dużą liczbę wariantów genetycznych, z których każdy wiąże się z niewielkim ry-

zykiem choroby, ale jeśli występują łącznie, mogą istotnie zwiększać ryzyko wystąpienia raka piersi [15]. Indeks ryzyka poligenowego (*polygenic risk score* – PRS) jest wykorzystywany jako narzędzie do przewidywania ryzyka zachorowania na nowotwór piersi [16].

Gęstość mammograficzna

Gęstość gruczołu piersiowego można ocenić w badaniu mammograficznym. Dzięki różnicy pochłaniania promieni rentgenowskich przez poszczególne tkanki sutka możliwe jest wykrycie zmian w jego strukturze, takich jak guzki czy zagęszczenia, a także określenie gęstości mammograficznej gruczołu piersiowego. Gęstość ta jest tym większa, im więcej jest w gruczole kolagenu wraz z liczbą komórek nabłonkowych i nienabłonkowych [17]. Według ekspertów Breast Cancer Prevention Collaborative Group gęstość mammograficzna jest jednym z najsilniejszych czynników ryzyka raka piersi, czyli biomarkerem tego ryzyka [18]. U kobiet, u których gęstość wynosi >75%, ryzyko zachorowania na raka piersi wzrasta ok. pięciokrotnie w stosunku do kobiet z niską gęstością [19].

Hormonalna terapia zastępcza

Terapia ta jest stosowana w łagodzeniu objawów menopauzy i w prewencji osteoporozy. Analiza wyników 58 epidemiologicznych badań prospektywnych (>0,5 mln kobiet po menopauzie) przeprowadzona przez Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer wykazała, że stosowanie HTZ, z wyjątkiem estrogenów dopochwowych, wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zachorowania na raka piersi [20]. Zwiększa się ono wraz z długością przyjmowania HTZ i jest większe w przypadku preparatów estrogenowo-progestagenowych niż tych zawierających wyłącznie estrogen. Zwiększenie ryzyka obserwuje się nawet u kobiet stosujących HTZ krótko, przez 1–4 lata, i wynosi 60% dla terapii złożonej i 17% w przypadku używania samych estrogenów. Dwukrotnie zwiększone ryzyko dotyczy kobiet stosujących terapię złożoną przez 5–14 lat. Po zaprzestaniu HTZ podwyższone ryzyko utrzymuje się >10 lat i jest zależne od całkowitego czasu przyjmowania tych preparatów [20].

Otyłość

Nadwaga oraz otyłość [wskaźnik masy ciała (*body mass index* – BMI) >25 kg/m^2] zwiększają ryzyko zachorowania na raka piersi, ale tylko u kobiet po menopauzie. Liu i wsp. [21] na podstawie metaanalizy prospektywnych badań kohortowych wykazali, że zwiększeniu BMI o ok. 5 kg/m^2 odpowiada wzrost ryzyka raka piersi o 2%, w szczególności wśród kobiet w wieku pomenopauzalnym. Przekwitanie niesie za sobą wygaszenie czynności jajników, a dalsza synteza estrogenów odbywa się w tkance tłuszczowej. Im więcej więc komórek tłuszczowych po menopauzie, tym więcej estrogenów w organizmie kobiety i tym większe ryzyko wystąpienia raka piersi. Natomiast wyższe BMI u kobiet przed menopauzą zmniejsza ryzyko zachorowania na nowotwór piersi [21].

Aktywność fizyczna

Wiele badań epidemiologicznych poświęcono tematyce wpływu aktywności fizycznej na ryzyko zachorowania na raka piersi i w większości z nich wykazano korzystny wpływ aktywnego stylu życia. W metaanalizie podsumowującej wyniki 38 badań kohortowych (68 416 przypadków raka piersi) opisano odwrotną, liniową zależność pomiędzy ryzykiem wystąpienia nowotworu piersi a aktywnością rekreacyjną i aktywnością całkowitą (zawodową i pozazawodową). Jak wykazano, ryzyko to zmniejsza się o 3% (95% CI: 0,95–0,99) na każde 10 równoważników metabolicznych MET (*the metabolic equivalent of task*) na tydzień dla aktywności rekreacyjnej i o 2% (95% CI: 0,97–0,99) na każde 10 MET całkowitej aktywności fizycznej na tydzień [22].

Regularne spożywanie alkoholu

Zgodnie z opinią IARC jest ono związane z ryzykiem zachorowania na raka piersi, przy czym wzrasta nawet o 12% na każde 10 g (mniej więcej 1 drink) alkoholu spożywanego codziennie [23]. Związek ten jest najprawdopodobniej modyfikowany poprzez okres życia kobiety i pozostaje silniejszy, jeżeli alkohol jest spożywany regularnie w okresie dojrzewania i przed pierwszą ciążą [24].

METODY PRZEGLĄDU

Przeglądem objęto publikacje źródłowe i artykuły dotyczące walidacji najczęściej stosowanych kalkulatorów ryzyka zachorowania na raka piersi. Przegląd uwzględnia następujące kalkulatory: model Gaila, czyli narzędzie oceny ryzyka raka piersi (Breast Cancer Risk Assessment Tool – BCRAT), model Konsorcjum ds. Kontroli Raka Piersi (Breast Cancer Surveillance Consortium – BCSC), model Rosnera-Colditza, model Tyrera-Cuzicka (International Breast Cancer Intervention Study – IBIS), model Claus, model BRCAPRO, algorytm analizy ryzyka zachorowania na raka piersi i jajnika oraz szacowania prawdopodobieństwa nosicielstwa mutacji

BRCA1, *BRCA2* (Breast and Ovarian Analysis of Disease Incidence and Carrier Estimation Algorithm – BOADICEA), model opracowany na podstawie danych projektu EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition) i model badania KARMA (Karolinska Mammography Project for Risk Prediction of Breast Cancer).

WYNIKI PRZEGLĄDU

Kalkulatory ryzyka raka piersi

W tabeli 1 zawarto wyszczególnienie czynników ryzyka uwzględnianych w poszczególnych modelach.

Model BCRAT i jego pochodne

Model BCRAT, zwany także modelem Gaila od nazwiska jego współtwórcy (opisany po raz pierwszy w 1989 r.) [25], jest jednym z najlepiej zbadanych i zweryfikowanych modeli z >4 tys. cytowań oryginalnej publikacji w Google Scholar. Pierwotnie podstawę do opracowania algorytmu stanowiły dane z Breast Cancer Detection Demonstration Project – badań przesiewowych w kierunku raka piersi, którymi objęto 280 tys. kobiet (rasy białej) w wieku 35–74 lat. W kolejnej wersji tego modelu (Gail 2), opracowanej w 1999 r. przez zespół badaczy projektu National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project, wykorzystano dane dotyczące zapadalności na raka piersi z programu Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) [26].

Algorytm uwzględnia następujące cechy: wiek kobiety, wiek w chwili wystąpienia pierwszej miesiączki i w momencie urodzenia pierwszego żywego dziecka, liczbę krewnych pierwszego stopnia (matki, córki, siostry), u których stwierdzono raka piersi, liczbę przebytych biopsji piersi i cechy atypii potwierdzone w badaniu biopsyjnym piersi. Model pozwala obliczyć ryzyko dla okresu 5 lat i ryzyko całożyciowe. Sprawdza się najlepiej u kobiet w wieku ≥35 lat, które poddają się regularnym badaniom mammograficznym i nie są obciążone dziedzicznie.

Model ten znalazł zastosowanie w licznych badaniach epidemiologicznych, a jego przydatność w ocenie ryzyka potwierdzono także w populacji europejskiej [27]. Cechuje się on ograniczoną wartością w grupach kobiet wysokiego ryzyka, szczególnie z obciążeniem dziedzicznym czy potwierdzoną mutacją (np. w genie *BRCA1*) i nie umożliwia dokładnego szacowania ryzyka wśród kobiet chorych na raka zrazikowego *in situ* (*lobular carcinoma in situ* – LCIS) [28]. Ponadto szacunki uzyskiwane za pomocą pierwotnego modelu nie były wystarczająco dokładne w populacjach kobiet innych ras niż biała. Ma to związek ze zmiennością współczynników zapadalności i wielkości ryzyka zależnych od kraju pochodzenia, miejsca zamieszkania i urodzenia, statusu migracyjnego oraz długości pobytu w USA [29–31]. Kalkulator jest dostępny online [32].

W celu poszerzenia możliwości zastosowania modelu BCRAT opracowano kilka jego pochodnych. W 2007 r. opisano wersję pozwalającą na dokładniejsze szacowanie ryzyka w populacji Afroamerykanek [29]. W ocenie wykorzystano te same czynniki, które są podstawą obliczeń w wyjściowym modelu Gaila, ale parametry modelu określono na podstawie danych z badania kliniczno-kontrolnego Women's Contraceptive and Reproductive Experiences. Badaniem tym było objętych 1607 kobiet, u których zdiagnozowano inwazyjnego raka piersi i 1647 kobiet z grupy porównawczej w kohorcie Afroamerykanek. Weryfikację poprawności modelu przeprowadzono na podstawie danych dotyczących Afroamerykanek objętych Inicjatywą na rzecz Zdrowia Kobiet (Women's Health Initiative – WHI) [33].

Model BCRAT w modyfikacji dla kobiet pochodzących z obszaru Azji i wysp Pacyfiku, tzn. model AABCS (Asian American Breast Cancer Study), w tym Chinek, Japonek, Filipinek, Hawajek oraz mieszkanek innych wysp Pacyfiku i pozostałych Azjatek, został opracowany z wykorzystaniem badania kliniczno-kontrolnego AABCS obejmującego 589 kobiet z rozpoznaniem raka piersi i 952 kobiety w grupie porównawczej [30]. Do walidacji modelu posłużyły dane z projektu WHI [33].

Podobnie jak w przypadku szacowania ryzyka dla Afroamerykanek i Azjatek pierwotne narzędzie BCRAT nie działało wystarczająco dobrze wśród kobiet pochodzących z Ameryki Łacińskiej. Opracowano pochodną modelu Gaila na podstawie danych z badania Latynosek zamieszkujących rejon zatoki San Francisco [31].

Model BCSC

Kalkulator BCSC opracowano na bazie badania dużej populacji liczącej 1,1 mln uczestniczek przesiewowych badań mammograficznych w USA [34]. W tej populacji inwazyjnego raka piersi zdiagnozowano u 18 tys. kobiet, a opracowany kalkulator ryzyka BCSC zwalidowano w badaniu Mayo Mammography Health Study [35] i kohorcie kobiet z badania Metro Chicago Breast Cancer Registry [36]. Model jest analogiczny do modelu BCRAT (Gail) z tą różnicą, że dodatkowo uwzględnia gęstość mammograficzną, skategoryzowaną według skali BI-RADS (Breast Imaging Reporting and Data System). Model BCSC pozwala oszacować ryzyko raka

Tabela 1. Czynniki ryzyka raka piersi uwzględnione w modelach predykcyjnych omówionych w przeglądzie narracyjnym obejmującym artykuły z lat 1989–2024
Table 1. Breast cancer risk factors incorporated into the prediction models described in the narrative review covering articles from 1989–2024

Czynnik ryzyka Risk factor	Gail (BCRAT)	BCSC	Rosner--Colditz	Tyrer-Cuzick (IBIS)	Claus	BRCAPRO	BOADICEA	$Model_{ER+}$/ $Model_{ER-}$ (EPIC)	KARMA
Wiek badanych / Participants' age	+	+	+	+		+	+		+
Rasa, grupa etniczna / Race, ethnicity	+	+				+			
Pochodzenie aszkenazyjskie / Aschkenazi origin				+		+	+		
BMI			+	+			+		+
Wzrost / Height			+	+					
Spożycie alkoholu / Alcohol consumption			+				+		+
Wiek *menarche* / Menarche age	+	+	+	+			+		
Dzietność / Parity			+				+		
Wiek / Age									
w chwili urodzenia pierwszego dziecka / at first full term birth	+	+	+	+			+		
w chwili każdego porodu / at each birth			+						
w chwili menopauzy / at menopause			+	+			+		
Przyczyna menopauzy / Menopause reason			+						
Hormonalna terapia objawów wypadowych po menopauzie (HTZ) / / Postmenopausal hormone therapy (PMHT)			+	+			+		+
Antykoncepcja hormonalna / Oral cotraception							+		
Gęstość mammograficzna / Mammographic density		+		+			+		+
Wcześniejsza biopsja piersi / Breast biopsy	+	+		+					
Łagodna zmiana w piersi / Benign breast disease			+						+
Cechy atypii / Atypia	+	+		+					
Rak zrazikowy *in situ* (LCIS) / Lobular cancer *in situ* (LCIS)				+					
Rak piersi / Breast cancer									
wśród krewnych pierwszego stopnia / in first degree relative	+	+	+	+	+	+	+		+
wśród krewnych drugiego stopnia / in second degree relative				+	+	+	+		
Przebyta mastektomia, usunięcie jajników / Mastectomy, oophorectomy						+			
Zdiagnozowany wcześniej rak piersi / Previous breast cancer						+	+		
Diagnoza raka jajnika / Diagnosed ovarian cancer						+	+		
Mutacje w genie *BRCA1*, *BRCA2* / *BRCA1, BRCA2* mutation				+		+	+		

BCRAT – Breast Cancer Risk Assessment Tool, BCSC – Breast Cancer Surveillance Consortium, BOADICEA – Breast and Ovarian Analysis of Disease Incidence and Carrier Estimation Algorithm, EPIC – European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition, IBIS – International Breast Cancer Intervention Study, KARMA – Karolinska Mammography Project for Risk Prediction of Breast Cancer.

inwazyjnego w ciągu 5 i 10 lat u kobiet w wieku ≥35 lat, które nie chorowały wcześniej na raka piersi, nie poddawały się mastektomii ani powiększaniu piersi. Interaktywne narzędzie dostępne jest na stronie BCSC [37].

Model Rosnera-Colditza

Model Rosnera-Colditza po raz pierwszy opisano w 1996 r. [38]. Obecnie uznaje się, że jest on jednym z najlepiej poznanych i najczęściej stosowanych. Powstał na podstawie paradygmatu kancerogenezy Pike'a w raku piersi [39]. Zgodnie z nim wiek tkanki gruczołu piersiowego zależy nie tylko od wieku kalendarzowego kobiety, ale w dużej mierze, jeżeli nie największej, od stężeń estrogenów i progesteronu. Przyczynkiem do sformułowania tej idei była obserwacja braku wprost proporcjonalnej zależności pomiędzy wiekiem a współczynnikiem zapadalności na raka piersi. Zasadnicze znaczenie miałoby także ostateczne zróżnicowanie komórek gruczołowych, które zachodzi w przebiegu ciąży i następnie podczas karmienia piersią. Rozwijając tę koncepcję, Rosner i Colditz rozszerzyli model Pike'a poprzez uwzględnienie cech związanych z reprodukcją, takich jak wiek wystąpienia pierwszej miesiączki, urodzenia pierwszego i każdego kolejnego dziecka oraz wiek w chwili wystąpienia menopauzy.

Opracowanie pierwotnego modelu powstało na podstawie danych z dużego, liczącego >89 tys. kobiet, badania kohortowego pielęgniarek w USA – Nurses' Health Study (NHS I) [38]. Rozszerzony wariant modelu opublikowano w 2000 r. [40]. Rozbudowana wersja zawierała następujące dodatkowe czynniki ryzyka: łagodne zmiany nowotworowe piersi, rak piersi wśród krewnych pierwszego stopnia, stosowanie hormonów w leczeniu objawów wypadowych (HTZ), BMI, wzrost i spożywanie alkoholu. Model Rosnera-Colditza przewiduje ryzyko rozwoju inwazyjnego raka piersi <70 r.ż. u kobiet, u których nie zdiagnozowano wcześniej tego raka. Najlepiej sprawdza się u kobiet w wieku 47–69 lat przy szacowaniu ryzyka pięcioletniego. Zwalidowano go na danych z badania California Teachers Study [41] i danych z NHS z lat 1994–2006. Jego zastosowanie kliniczne jest ograniczone, ponieważ nie jest obecnie dostępny jako specjalne oprogramowanie ani pakiet online.

Model Tyrera-Cuzicka (IBIS)

Model Tyrera-Cuzicka [42], znany także pod akronimem IBIS [43], jest jednym z najbardziej znanych i powszechnie stosowanych narzędzi. Powstał w oparciu o dane z badania IBIS przeprowadzonego w Wielkiej Brytanii i łączy w sobie model segregacji genetycznej dla ryzyka rodzinnego i model regresji dla innych czynników ryzyka. Szacuje ryzyko nosicielstwa mutacji w genach *BRCA1* lub *BRCA2* albo hipotetycznej mutacji genu autosomalnie dominującego, o niskiej penetracji, ale występującej z dużą częstością w populacji ogólnej; szacuje także ryzyko zachorowania na raka piersi (inwazyjnego lub *in situ*). Prawdopodobieństwo obecności niekorzystnej mutacji obliczone jest na podstawie danych o występowaniu raka piersi i/lub raka jajnika u krewnych pierwszego i drugiego stopnia, z uwzględnieniem wieku w chwili zachorowania i obecności obustronnego raka piersi. Model uwzględnia następujące czynniki: wiek, BMI, wiek wystąpienia pierwszej miesiączki, wiek w chwili urodzenia pierwszego żywego dziecka, liczbę porodów, wiek w momencie pojawienia się menopauzy, stosowanie HTZ, przebyte biopsje piersi, obecności atypii (typu przewodowego lub zrazikowego) lub LCIS, a także pochodzenie aszkenazyjskie.

Walidację modelu przeprowadzono z wykorzystaniem danych od 1933 kobiet – uczestniczek badania the Family History Evaluation and Screening Programme [44]. Ostatnia ósma wersja modelu uwzględnia także informację o gęstości mammograficznej i ryzyko wielogenowe. Kalkulator, który jest dostępny online [45], wylicza ryzyko zachorowania na raka piersi u kobiet w ciągu 10 lat, <85 r.ż. i w ciągu całego życia; może być zastosowany u kobiet w młodszym wieku.

Model Claus

Model Claus opracowany w 1991 r. jest przykładem modelu uwzględniającego wyłącznie czynniki dziedziczne [46]. Pierwotnie służył do oszacowania ryzyka zachorowania na raka piersi u kobiet z obciążonym wywiadem rodzinnym i zawierał dane o występowaniu nowotworu piersi wśród krewnych pierwszego stopnia (w tym także ze strony ojca) wraz z wiekiem w chwili rozpoznania. W kolejnej wersji z 1993 r. uwzględniono wywiad rodzinny w kierunku raka jajnika [47], a następnie informację o nowotworze piersi u krewnych w drugim stopniu pokrewieństwa [48]. Podstawą opracowania były dane z wieloośrodkowego badania kliniczno-kontrolnego Cancer and Steroid Hormone Study przeprowadzonego w latach 1980–1982 przez Centers for Disease Control [49]. Badana populacja obejmowała 4730 kobiet rasy białej w wieku 20–54 lat z nowo zdiagnozowanym rakiem piersi i 4688 kobiet z grupy porównawczej [48].

Model Claus, który opierał się na założeniu, że rak piersi jest dziedziczony w sposób autosomalny dominujący, wyprzedził odkrycie mutacji w genach *BRCA1* i *BRCA2*, które zostały opisane po raz pierwszy, odpo-

wiednio, w latach 1994 i 1995. Ostatnia wersja modelu, dostępna online, szacuje prawdopodobieństwo bycia nosicielem mutacji genetycznej i skumulowane ryzyko zachorowania na raka piersi. Wartości ryzyka opublikowano w postaci tabel [48], udostępniono także kalkulator online.

BRCAPRO

Model BRCAPRO opracowano w 1997 r. [50]. Pierwotnie służył do oszacowania prawdopodobieństwa nosicielstwa mutacji w genie *BRCA1* u kobiet z obciążeniem rodzinnym, tj. występowaniem raka piersi i/lub jajników wśród krewnych pierwszego i drugiego stopnia. Założenia obliczeń opierały się na twierdzeniu prawdopodobieństwa Bayesa, na Mendlowskim prawie niezależnej segregacji cech, z wykorzystaniem danych o częstości występowania mutacji w populacji oraz o jej penetracji, przy założeniu autosomalnego dominującego dziedziczenia mutacji *BRCA1*. W najnowszej wersji modelu można oszacować prawdopodobieństwo nosicielstwa mutacji w genach *BRCA1* i/lub *BRCA2*, ryzyko zachorowania na raka piersi w dowolnym przedziale czasowym (np. dla okresu pięcioletniego), w szczególności ryzyko: a) zachorowania na raka piersi osoby zdrowej, b) wystąpienia raka piersi kontralateralnie u osoby, u której zdiagnozowano już raka w 1 piersi, c) zachorowania na raka jajnika [51].

Model BRCAPRO znalazł zastosowanie w poradnictwie genetycznym. Warto zauważyć, że wśród rekomendacji American Cancer Society (ACS) z 2007 r. dla przesiewowych badań z użyciem rezonansu magnetycznego (*magnetic resonance imaging* – MRI) zawarto szacowania uzyskane w BRCAPRO [52]. Zgodnie z tymi zaleceniami coroczne badanie piersi przy użyciu MRI sugerowano wtedy, gdy oszacowane ryzyko zachorowania na raka piersi w ciągu całego życia wynosiło ~20–25% lub więcej. Najnowsze zalecenia ACS z większą rezerwą odnoszą się do tego modelu, ponieważ w porównaniu z innymi tego typu narzędziami obliczone w nim ryzyko może być zaniżone [53]. Wynika to w pewnym stopniu z tego, że BRCAPRO nie uwzględnia innych czynników ryzyka, w tym innych czynników genetycznych niż mutacje w genach *BRCA1* i *BRCA2*. Rekomendacja ACS wykonywania corocznego badania MRI piersi u kobiet, u których obliczone ryzyko w ciągu całego życia wynosi ≥20%, w wieku 25–30 r.ż., została jednak utrzymana. Oprogramowanie dla modelu BRCAPRO jest dostępne bezpłatnie jako pakiet programu statystycznego R „BayesMendel" (BayesMendel Lab, Boston, USA).

BOADICEA

Model BOADICEA jest przykładem modelu zorientowanego na dziedziczne uwarunkowania raka piersi i raka jajnika. Na podstawie danych o występowaniu tych 2 nowotworów wśród krewnych pierwszego i drugiego stopnia pozwala on oszacować prawdopodobieństwo nosicielstwa mutacji *BRCA1* lub *BRCA2*, a także ryzyko zachorowania na raka piersi i raka jajnika [54]. Pierwsze publikacje prezentujące prace nad modelem pojawiły się na początku lat 2000 [55,56]. Zgodnie z ideą jego twórców podatność genetyczną na nowotwór piersi (jajnika) wyjaśniają mutacje w obrębie genów *BRCA1* i *BRCA2* oraz dodatkowy czynnik genetyczny (roboczo nazwano go genem *BRCA3*) [57]. Model powstał na podstawie danych z następujących dużych projektów epidemiologicznych w Wielkiej Brytanii:

- Anglian Breast Cancer Study – projekt objął ogółem 1484 kobiety zarejestrowane w Rejestrze Nowotworów Anglii Wschodniej w latach 1991–1996, u których raka piersi zdiagnozowano <55 r.ż. i przeanalizowano próbki krwi pod względem mutacji linii zarodkowych w *BRCA1* i *BRCA2* [55];
- 2 populacyjne badania kliniczno-kontrolne raka piersi w Wielkiej Brytanii: w pierwszym wzięło udział 755 pacjentek z diagnozą postawioną w wieku <36 lat i zarejestrowanych w latach 1982–1985, a w drugim uczestniczyły 644 pacjentki z diagnozą w przedziale 36–45 lat, zarejestrowane w latach 1988–1989. Próbki krwi analizowano pod względem mutacji linii zarodkowej w *BRCA1* i *BRCA2*;
- Manchester Study – badaniem objęto 99 kobiet, u których raka piersi zdiagnozowano w wieku ≤30 lat i które były zarejestrowane w rejestrze North West Regional Cancer Registry (Wielka Brytania) w latach 1980–1997;
- badanie rodzinnego obciążenia występowania raka piersi (jajnika) – badaniem objęto 156 rodzin, w których wystąpiły ≥2 przypadki raka piersi, z których ≥1 zdiagnozowano <50 r.ż. – rodziny te zgłosiły się do badania w odpowiedzi na ogólnokrajowe ogłoszenia w Wielkiej Brytanii i na podstawie skierowań od onkologów lub lekarzy pierwszego kontaktu;
- metaanaliza danych z 22 badań nad rodzinnym występowaniem nosicielstwa mutacji *BRCA1* i *BRCA2* (ogółem 429 rodzin nosicieli mutacji *BRCA1* i *BRCA2*).

Model BOADICEA pozwala oszacować: a) prawdopodobieństwo bycia nosicielem mutacji *BRCA1* lub *BRCA2*, *ATM*, *CHEK2*, *PALB2*, *RAD51B*, *RAD51C*, *BRIP1*; b) ryzyko (<80 r.ż.) zachorowania na raka piersi lub jajnika

w przypadku osób zdrowych; c) ryzyko raka drugiej piersi lub raka jajnika w przypadku osób, u których rozwinął się już rak w 1 piersi [56]. Obecnie model zawarty jest w kalkulatorze CanRisk udostępnionym dla celów klinicznych i naukowych w Wielkiej Brytanii i Europie [54]. CanRisk uwzględnia genetyczne i niegenetyczne czynniki ryzyka raka piersi, m.in. wiek, BMI, wzrost, dzienne spożycie alkoholu, wiek *menarche*, wiek w chwili pierwszego żywego porodu, stosowanie HTZ i doustnej antykoncepcji, liczbę porodów, gęstość mammograficzną, wywiad rodzinny w kierunku raka piersi, jajnika i trzustki, stwierdzone warianty w genach podatności umiarkowanego i wysokiego ryzyka, informacje o roku urodzenia w celu uwzględnienia kohorty urodzeniowej, a także pochodzenie aszkenazyjskie. Model został zwalidowany w kilku badaniach epidemiologicznych, w których brały udział kobiety, z pochodzenia głównie Europejki, i potwierdzono jego dużą wartość w tych populacjach.

$Model_{ER+}$/$Model_{ER-}$ (EPIC)

Rak piersi jest nowotworem hormonozależnym i to, że istnieją jego fenotypy zależne od ekspresji receptorów estrogenowych (*estrogen receptor* – ER), stało się przyczynkiem do analiz nad opracowaniem modeli predykcyjnych przeznaczonych dla jego swoistych typów: (ER+): raki wykazujące ekspresję receptorów estrogenowych i (ER–): raki niewykazujące ekspresji receptorów estrogenowych [58]. Wykorzystano w tym celu dane z kohorty EPIC od >280 tys. kobiet rekrutowanych w latach 1992–2000 w 10 państwach europejskich (w Norwegii, Szwecji, Danii, Wielkiej Brytanii, Holandii, Niemczech, Hiszpanii, we Francji, Włoszech i w Grecji). Modele uwzględniały następujące cechy: status menopauzalny, wiek w momencie rozpoczęcia menopauzy, wiek w chwili pierwszej miesiączki, okres stosowania HTZ, okres karmienia piersią, liczbę donoszonych ciąż, wiek w chwili urodzenia pierwszego dziecka z ciąży donoszonej, wzrost, BMI, spożywanie alkoholu i kraj pochodzenia.

Do walidacji zewnętrznej posłużyły dane z projektu WHI (USA) i efektywność modeli porównano z modelem Gaila. Analiza wykazała, że cechy związane z reprodukcją, takie jak ciąża zakończona o czasie i liczba takich ciąż, mają znaczenie w przypadku raka (ER+), ale już nie są istotne w przypadku raka (ER–). Ustalono jednak, że modyfikacja modelu wg statusu receptorów ER ma niewielkie znaczenie dla predykcji raka piersi. Jak podkreślają autorzy analiz, model przeznaczony dla raków (ER+) mógłby znaleźć zastosowanie w ocenie ryzyka w przypadku chemioprewencji.

KARMA

Przykładem modelu, w którym główny element w szacowaniu ryzyka stanowi badanie mammograficzne, ale który uwzględnia także czynniki stylu życia oraz genetyczne, jest model opracowany przez zespół badaczy w Szwecji [16,59]. Powstał on na podstawie danych z prospektywnego badania przesiewowego KARMA, którym w latach 2011–2017 objęto ogółem 70 877 kobiet. W pierwotnej wersji modelu uwzględniono cechy mammograficzne, tj. gęstość (oszacowana w programie komputerowym), liczbę obszarów zagęszczeń, mikrozwapnień (wykrytych programem komputerowym iCAD Inc., Nashua, NH, USA) i różnicę wymienionych cech mammograficznych pomiędzy piersią prawą a lewą, a także wiek, BMI, status menopauzalny, stosowanie HTZ i występowanie raka piersi u krewnych pierwszego stopnia [59]. Bezwzględne ryzyko raka piersi było skalkulowane przy użyciu pakietu programu statystycznego R (Individualized Coherent Absolute Risk Estimator – iCARE [59]).

Następnie model rozbudowano o takie czynniki stylu życia jak palenie tytoniu, spożywanie alkoholu i PRS oszacowane na podstawie badania 313 polimorfizmów pojedynczych nukleotydów [16]. Szacowano ryzyko zachorowania na raka piersi w ciągu 2 lat od wykonanego przesiewowego badania mammograficznego, w którym nie stwierdzono zmian patologicznych. Walidację zewnętrzną przeprowadzono jedynie w odniesieniu do modelu uwzględniającego dane z badania mammograficznego, wykorzystując dane z 3 kohort: Cohort of Screen-Aged Women, Malmö Breast Tomosynthesis Screening Trial i podzbioru uczestniczek badania KARMA.

Walidacja modeli predykcyjnych ryzyka raka piersi

W ocenie konkretnego modelu predykcyjnego i dla celów porównawczych z innymi modelami są stosowane najczęściej 2 cechy – kalibracja i zachowanie krzywej charakterystyki operacyjnej (*receiver operating characteristic* – ROC).

Kalibracja E/O (*expected*/*observed*) jest to iloraz oczekiwanej (E) do obserwowanej (O) liczby przypadków raka piersi. Oczekiwaną liczbę przypadków uzyskuje się na podstawie obliczeń z wykorzystaniem opracowanego modelu. Z kolei obserwowana liczba przypadków jest to ich faktyczna liczba wynikająca z obserwacji określonej populacji. Wartości tego współczynnika <1 odpowiadają niedoszacowaniu ze strony modelu – oznacza to, że prognozuje on mniejszą liczbę przypadków raka piersi niż rzeczywista. Z kolei wartości E/O >1 odpowiadają za przeszacowanie, tj. sytuacje, w których model prognozuje zbyt dużą liczbę przypadków raka w stosun-

ku do rzeczywistych obserwacji. Idealny model miałby wartość kalibracji równą 1.

Pole pod krzywą ROC zwykle jest oznaczane jako AUC (*area under curve*). Krzywa charakterystyki operacyjnej odbiornika zawdzięcza swoją nazwę kontekstowi historycznemu – pierwsze formalne badania z jej wykorzystaniem przeprowadzane były przez inżynierów w trakcie drugiej wojny światowej. Można interpretować ją jako przedstawienie zależności między czułością a FPR (*false-positive rate*), które jest równe 1 minus swoistość. Krzywa ROC opisuje zachowanie poprawnych i fałszywie dodatnich klasyfikacji na kwadracie jednostkowym ([0,1] na [0,1]), gdzie kolejne punkty są ustalane na podstawie TPR (*true positive rate*) i FPR dla danych wartości progowych klasyfikatora.

Znakomita większość modeli dokonujących binarnego podziału na grupę podwyższonego ryzyka i taką bez niego w rzeczywistości zwraca jako prognozę pewną wartość z przedziału [0,1]. Im jest ona większa, tym większe przekonanie modelu o słuszności zaklasyfikowania kobiety do grupy zwiększonego ryzyka. W celu uzyskania binarnego podziału stosuje się progowanie (*tresholding*), w którym osoby o prognozowanej wartości powyżej zadeklarowanego progu zalicza się do grupy o zwiększonym ryzyku. Wartość AUC stanowi dobry wskaźnik całościowy siły dyskryminacyjnej klasyfikatora, chociaż w stosunku do analizy krzywej ROC traci dużą część informacji pozwalających optymalnie dobrać próg klasyfikatora na podstawie danych.

Wartość statystyki AUC jest miarą skuteczności modelu w rozróżnianiu przypadków osób z grupy obarczonej zwiększonym ryzykiem zachorowania na raka piersi od tych bez niego. Gdy AUC wynosi 1, oznacza to, że model idealnie rozróżnia te 2 grupy bez pomyłek. Wartość 0,5 jest wartością, którą przeciętnie osiągnęlibyśmy losowo, przydzielając osoby do 1 z tych 2 grup. Zazwyczaj wartość AUC >0,7 uznaje się za klinicznie akceptowalną skuteczność modelu. Warto zaznaczyć, że weryfikacja skuteczności odbywa się w populacji niebiorącej udziału w jego tworzeniu. Ten sposób gwarantuje, że potwierdzenie jakości modelu odbywa się w sposób prawidłowy i testowana jest jego zdolność do diagnozowania przypadków, z którymi nie miał okazji zapoznać się w trakcie procesu uczenia się.

W obydwu tych charakterystykach podaje się 95% przedział ufności, wyliczony za pomocą następującego wzoru:

$$CI_{\frac{E}{O}} = \left(\frac{E}{O} \times e^{\frac{-1,96}{\sqrt{O}}}, \ \frac{E}{O} \times e^{\frac{1,96}{\sqrt{O}}} \right) \quad (1)$$

Wartości dla kalibracji modelu i dla krzywej charakterystyki operacyjnej dla modeli omówionych w pracy zawarte są w tabeli 2.

WNIOSKI

Modele predykcyjne ryzyka zachorowania na raka piersi służą szacowaniu ryzyka lub prawdopodobieństwa rozpoznania nowotworu piersi w określonym przedziale czasu, np. 2, 5, 10 lat, lub w ciągu całego życia kobiety. Narzędzia te ewoluowały od powstania pierwszego z nich pod koniec lat 80. ubiegłego wieku. Te najstarsze uwzględniały tylko wiek kobiety i dane dotyczące czynników związanych z reprodukcją, takich jak wiek w momencie wystąpienia pierwszej miesiączki, wiek pojawienia się menopauzy, wiek w chwili urodzenia pierwszego żywego dziecka oraz wywiad dotyczący występowania raka piersi wśród krewnych i informacje o przebytych biopsjach piersi.

W poszukiwaniu większej precyzji modeli dodawano do nich kolejne czynniki, w tym te dotyczące stylu życia, spożywania alkoholu, palenia tytoniu, stosowania HTZ, danych antropometrycznych (masy ciała, wzrostu, BMI), pochodzenia etnicznego, gęstości mammograficznej i obecności mutacji genów *BRCA1*, *BRCA2*. Modele opracowane w ostatnim czasie uwzględniają także dane nt. obciążeń genetycznych wynikających z ryzyka wielogenowego z badań polimorfizmów pojedynczych nukleotydów [16].

Kalibracja i moc dyskryminacyjna najnowszych modeli jest często porównywana z modelami Gaila lub Rosnera-Colditza [59]. Warto podkreślić rosnącą wartość zautomatyzowanej oceny badań mammograficznych wspieranych metodami opartymi na sztucznej inteligencji [60]. Zastosowanie sieci neuronowych w analizie zdjęć mammograficznych pozwala zwiększyć skuteczność modelu, mierzoną wskaźnikiem AUC, o kilka setnych w stosunku do tych opartych na tradycyjnych czynnikach ryzyka zachorowania na raka piersi i gęstości mammograficznej ocenianej dotychczasowymi metodami zautomatyzowanej analizy zdjęć [61–63]. Uwzględnienie w tych modelach danych z badań genetycznych najprawdopodobniej zwiększy ich skuteczność, choć istnieje przekonanie, że AUC osiągane w tych zaawansowanych kalkulatorach nie przekroczy wartości 0,8 [60]. Mało prawdopodobne jednak, aby w najbliższym czasie modele oparte na sieciach neuronowych wyparły tradycyjne kalkulatory. Niezbędne są bowiem zintensyfikowane badania walidacyjne na zewnętrznych zbiorach danych i wypracowanie standardów [64],

Tabela 2. Przykładowe dane na temat kalibracji i walidacji modeli ryzyka raka piersi uwzględnionych w przeglądzie narracyjnym (1984–2024)
Table 2. Breast cancer risk model calibration and validation data examples in the narrative review (1984–2024)

Model	Badanie, na podstawie którego opracowano model Study population used to developed model (adres www kalkulatora / calculator www address)	E/O (95% CI)	AUC	Populacja walidacyjna Validation population
BCRAT	Breast Cancer Detection Demonstration Project SEER Program (https://bcrisktool.cancer.gov/calculator.html)			
Gail 1 [25]		0,84 (0,73–0,97)		Breast Cancer Prevention Trial [28]
Gail 2 [26]		1,03 (0,88–1,21)	0,64	Newton-Wellesley Mammography Cohort [68]
BCSC [34]	BCSC (https://tools.bcsc-scc.org/BC5yearRisk_V2/calculator.htm)	0,94 (0,90–0,98)	0,66	Mayo Mammography Health Study [35]
			0,63	Metro Chicago Breast Cancer Registry [36]
			0,64	Newton-Wellesley Mammography Cohort [68]
Rosner-Colditz [38]	NHS	1,00 (0,93–1,07)		NHS [69]
			0,59	California Teachers Study [41]
Tyrer-Cuzick (IBIS) [42]	IBIS (https://ems-trials.org/riskevaluator)	1,09 (0,85–1,41)	0,76	Family History Evaluation and Screening Programme [44]
			0,61	Newton-Wellesley Mammography Cohort [68]
Claus [46]	Cancer and Steroid Hormone Study (https://www.princetonradiology.com/service/mammography/breast-cancer-risk-assessment)	0,49 (0,37–0,65)		Family History Evaluation and Screening Programme [43]
			0,59	Newton-Wellesley Mammography Cohort [68]
BRCAPRO [50]	SEER Program (USA) (pakiet programu R / R software package) (https://projects.iq.harvard.edu/bayesmendel/bayesmendel-r-package)	0,59 (0,55–0,64)		ProF-SC [70]
			0,61	Newton-Wellesley Mammography Cohort [68]
BOADICEA [56]	The Anglian Breast Cancer UK National Case–Control Study (UK) The Manchester Study Multiple case families: „British" (B) families Meta-analysis families (BRCA families) (https://www.canrisk.org/canrisk_tool)	1,05 (0,97–1,14)	0,70	ProF-SC [70]
$Model_{ER+}$/$Model_{ER-}$ [58]	EPIC		0,68	WHI [58]
$model_{ER+}$		1,10 (1,05–1,14)		
$model_{ER-}$		0,96 (0,88–1,05)		
KARMA [16,59]	KARMA (pakiet iCARE 1.0.0 programu R 3.3.0 / iCARE package in R)		0,71	Malmö Breast Tomosynthesis Screening Trial cohort
			0,73	Cohort of Screen-Age Women
			0,73	podzbiór uczestniczek badania KARMA / KARMA subset

AUC – pole pod krzywą charakterystyki operacyjnej / area under curve, BCRAT – Breast Cancer Risk Assessment Tool, BCSC – Breast Cancer Surveillance Consortium, BOADICEA – Breast and Ovarian Analysis of Disease Incidence and Carrier Estimation Algorithm, EPIC – European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition, IBIS – International Breast Intervention Study, KARMA – Karolinska Mammography Project for Risk Prediction of Breast Cancer, NHS – Nurses' Health Study, ProF-SC – Breast Cancer Prospective Family Study Cohort, WHI – Women's Health Initiative.
E/O – iloraz oczekiwanej (E) do obserwowanej (O) liczby przypadków raka piersi / the ratio of expected/observed number of breast cancer cases.

a ograniczeniem ich powszechnego użycia pozostanie dostępność danych.

Kalkulatory ryzyka znajdują zastosowanie kliniczne w ocenie ryzyka zachorowania na raka piersi u kobiet zdrowych lub o podwyższonym ryzyku. Cechują się dużym potencjałem wykorzystania w badaniach przesiewowych populacji ogólnej kobiet, poprawiając wartość predykcyjną tych badań ponad standardowo stosowane

metody. Częstość ich stosowania w praktyce lekarskiej w Polsce nie jest znana autorom niniejszej publikacji. Przypuszczalnie jednak ich wykorzystanie jest ograniczone. Nie są dostępne poprzez witryny medyczne, na których znaleźć można wiele innych narzędzi i kalkulatorów przydatnych lub rekomendowanych w praktyce lekarskiej. Przykładowo portal internetowy „Medycyny Praktycznej", jednego z głównych wydawców literatury medycznej w Polsce, udostępnia wiele kalkulatorów dla różnych specjalizacji lekarskich [65], ale nie ma wśród nich narzędzi przeznaczonych do stosowania w onkologii, epidemiologii lub w dziedzinie zdrowia publicznego. Polskie Towarzystwo Urologiczne uruchomiło polską wersję internetowego kalkulatora pozwalającego mężczyznom lub lekarzom określić ryzyko zachorowania na nowotwór gruczołu krokowego [66], ale w witrynach Polskiego Towarzystwa Onkologicznego [67] lub Krajowego Rejestru Nowotworów nie udostępniono analogicznego narzędzia służącego do szacowania ryzyka zachorowania na raka piersi [2].

Istotnym elementem w podejmowaniu decyzji o wyborze dostępnego kalkulatora do oceny ryzyka u konkretnej kobiety, w określonych grupach pacjentek lub w badaniach przesiewowych w populacji ogólnej kobiet jest ocena jego dokładności w stratyfikacji ryzyka raka piersi w danej populacji kobiet, a więc czułości i swoistości. Ważne, aby przed wyborem narzędzia zapoznać się z rekomendacją jego stosowania i ograniczeniami, np. zależnymi od wieku, pochodzenia etnicznego czy ryzyka wynikającego z wywiadu rodzinnego lub obciążenia mutacjami w genach *BRCA1*, *BRCA2*. Ponadto istotnym elementem jest dostępność danych. Przykładowo w badaniach przesiewowych rutynowo są zbierane tylko podstawowe informacje, a dane z badań genetycznych dotyczą wybranych grup. Należy także pamiętać, że narzędzia dotyczące oceny ryzyka można zastosować jedynie wówczas, gdy zostaną one zwalidowane zewnętrznie, tzn. w populacjach innych niż grupy badawcze, dla których zostały opracowane.

Kalkulatory ryzyka mogą wspierać proces dostosowywania strategii badań przesiewowych i interwencji na podstawie indywidualnych profili ryzyka pacjentek, wspomagając proces decyzyjny dotyczący konieczności pogłębienia badań klinicznych po badaniu przesiewowym lub skrócenia okresu do kolejnej mammografii. Znajdują także zastosowanie w określaniu grup kobiet o zwiększonym ryzyku zachorowania na raka piersi, które powinny być poddawane częstszym badaniom przesiewowym lub którym należy zalecić terapię (np. hormonalną) zmniejszającą to ryzyko. W efekcie przyczyniają się do zwiększenia potencjału profilaktyki obniżającej zachorowalność na raka piersi i poprawy rokowania w przebiegu tego nowotworu złośliwego.

Wkład autorów
Koncepcja badań: Beata Pepłońska
Metodyka badań: Beata Pepłońska
Zbieranie materiału: Beata Pepłońska, Filip Turoboś
Interpretacja wyników: Beata Pepłońska, Filip Turoboś
Piśmiennictwo: Beata Pepłońska, Filip Turoboś

PIŚMIENNICTWO

1. International Agency for Research on Cancer [Internet]. Lyon: The Organization; 2024 [cited 2024 Nov 14]. Available from: https://www.iarc.who.int/cancer-type/breast-cancer.
2. Krajowy Rejestr Nowotworów [Internet]. Warszawa: The Organization; 2024 [cited 2024 Nov 15]. Available from: https://onkologia.org.pl/pl/raporty.
3. International Agency for Research on Cancer [Internet]. Lyon: The Organization; 2024 [cited 2024 Nov 14]. Available from: https://gco.iarc.who.int/today.
4. Nicolis O, De Los Angeles D, Taramasco C. A contemporary review of breast cancer risk factors and the role of artificial intelligence. Front Oncol. 2024;14:1356014. https://doi.org/10.3389/fonc.2024.1356014.
5. World Health Organization. International Agency for Research on Cancer [Internet]. Lyon: The Organization; 2016 [cited 2024 Nov 15]. Breast Cancer Screening. IARC Handbooks of Cancer Prevention, vol. 15. Available from: https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Iarc-Handbooks-Of-Cancer-Prevention/Breast-Cancer-Screening-2016.
6. Ban KA, Godellas CV. Epidemiology of breast cancer. Surg Oncol Clin N Am. 2014;23(3):409–422. https://doi.org/10.1016/j.soc.2014.03.011.
7. Guray M, Sahin AA. Benign breast diseases: classification, diagnosis, and management. Oncologist. 2006;11(5):435–449. https://doi.org/10.1634/theoncologist.11-5-435.
8. Opdahl S, Alsaker MD, Janszky I, Romundstad PR, Vatten LJ. Joint effects of nulliparity and other breast cancer risk factors. Br J Cancer. 2011;105(5):731–736. https://doi.org/10.1038/bjc.2011.286.
9. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. CA Cancer J Clin. 2015;65(2):87–108. https://doi.org/10.3322/caac.21262.
10. Hartmann LC, Sellers TA, Frost MH, Lingle WL, Degnim AC, Ghosh K, et al. Benign breast disease and the risk of breast cancer. N Engl J Med. 2005;353(3):229–237. https://doi.org/10.1056/NEJMoa044383.

11. Pharoah PD, Day NE, Duffy S, Easton DF, Ponder BA. Family history and the risk of breast cancer: a systematic review and meta-analysis. Int J Cancer. 1997;71(5): 800–809. https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0215(19970529)71:5%3C800::aid-ijc18%3E3.0.co;2-b.
12. Shiovitz S, Korde LA. Genetics of breast cancer: a topic in evolution. Ann Oncol. 2015;26(7):1291–1299. https://doi.org/10.1093/annonc/mdv022.
13. Oesterreich S, Fuqua SA. Tumor suppressor genes in breast cancer. Endocr Relat Cancer. 1999;6(3):405–419. https://doi.org/10.1677/erc.0.0060405.
14. Szwiec M, Jakubowska A, Gorski B, Huzarski T, Tomiczek-Szwiec J, Gronwald J, et al. Recurrent mutations of *BRCA1* and *BRCA2* in Poland: an update. Clin Genet. 2015;87(3):288–292. https://doi.org/10.1111/cge.12360.
15. Yiangou K, Mavaddat N, Dennis J, Zanti M, Wang Q, Bolla MK, et al. Differences in polygenic score distributions in European ancestry populations: implications for breast cancer risk prediction. medRxiv. 2024: preprint. https://doi.org/10.1101/2024.02.12.24302043.
16. Eriksson M, Czene K, Strand F, Zackrisson S, Lindholm P, Lang K, et al. Identification of Women at High Risk of Breast Cancer Who Need Supplemental Screening. Radiology. 2020;297(2):327–333. https://doi.org/10.1148/radiol.2020201620.
17. Yaffe M, Boyd N. Mammographic breast density and cancer risk: the radiological view. Gynecol Endocrinol. 2005; 21(suppl 1):6–11. https://doi.org/10.1080/09513590400030053.
18. Santen RJ, Boyd NF, Chlebowski RT, Cummings S, Cuzick J, Dowsett M, et al. Critical assessment of new risk factors for breast cancer: considerations for development of an improved risk prediction model. Endocr Relat Cancer. 2007;14(2):169–187. https://doi.org/10.1677/ERC-06-0045.
19. McCormack VA, dos Santos Silva I. Breast density and parenchymal patterns as markers of breast cancer risk: a meta-analysis. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2006; 15(6):1159–1169. https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-06-0034.
20. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence. Lancet. 2019; 394(10204):1159–1168. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31709-X.
21. Liu K, Zhang W, Dai Z, Wang M, Tian T, Liu X, et al. Association between body mass index and breast cancer risk: evidence based on a dose-response meta-analysis. Cancer Manag Res. 2018;10:143–151. https://doi.org/10.2147/CMAR.S144619.
22. Chen X, Wang Q, Zhang Y, Xie Q, Tan X. Physical Activity and Risk of Breast Cancer: A Meta-Analysis of 38 Cohort Studies in 45 Study Reports. Value Health. 2019;22(1): 104–128. https://doi.org/10.1016/j.jval.2018.06.020.
23. World Health Organization. International Agency for Research on Cancer [Internet]. Lyon: The Organization; 2012 [cited 2024 Nov 15]. Personal Habits and Indoor Combustions. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, vol. 100E. Available from: https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Iarc-Monographs-On-The-Identification-Of-Carcinogenic-Hazards-To-Humans/Personal-Habits-And-Indoor-Combustions-2012.
24. Freudenheim JL. Alcohol's Effects on Breast Cancer in Women. Alcohol Res. 2020;40(2):11. https://doi.org/10.35946/arcr.v40.2.11.
25. Gail MH, Brinton LA, Byar DP, Corle DK, Green SB, Schairer C, et al. Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. J Natl Cancer Inst. 1989;81(24):1879–1886. https://doi.org/10.1093/jnci/81.24.1879.
26. Anderson S, Ahnn S, Duff K. NSABP Breast Cancer Prevention Trial risk assessment program, version 2. NSABP Biostatistical Center Technical Report. 1992;12.
27. Mertens E, Barrenechea-Pulache A, Sagastume D, Vasquez MS, Vandevijvere S, Penalvo JL. Understanding the contribution of lifestyle in breast cancer risk prediction: a systematic review of models applicable to Europe. BMC Cancer. 2023;23(1):687. https://doi.org/10.1186/s12885-023-11174-w.
28. Costantino JP, Gail MH, Pee D, Anderson S, Redmond CK, Benichou J, et al. Validation studies for models projecting the risk of invasive and total breast cancer incidence. J Natl Cancer Inst. 1999;91(18):1541–1548. https://doi.org/10.1093/jnci/91.18.1541.
29. Gail MH, Costantino JP, Pee D, Bondy M, Newman L, Selvan M, et al. Projecting individualized absolute invasive breast cancer risk in African American women. J Natl Cancer Inst. 2007;99(23):1782–1792. https://doi.org/10.1093/jnci/djm223.
30. Matsuno RK, Costantino JP, Ziegler RG, Anderson GL, Li H, Pee D, et al. Projecting individualized absolute invasive breast cancer risk in Asian and Pacific Islander American women. J Natl Cancer Inst. 2011;103(12):951–961. https://doi.org/10.1093/jnci/djr154.
31. Banegas MP, John EM, Slattery ML, Gomez SL, Yu M, LaCroix AZ, et al. Projecting Individualized Absolute Invasive Breast Cancer Risk in US Hispanic Women. J Natl Cancer Inst. 2017;109(2):1–8. https://doi.org/10.1093/jnci/djw215.

32. National Cancer Institue [Internet]: The Organization; 2024 [cited 2024 Nov 15]. Available from: https://bcrisktool.cancer.gov/calculator.html.
33. The Women's Health Initiative Study Group. Design of the Women's Health Initiative clinical trial and observational study. Control Clin Trials. 1998;19(1):61–109. https://doi.org/10.1016/s0197-2456(97)00078-0.
34. Braithwaite D, Zhu W, Hubbard RA, O'Meara ES, Miglioretti DL, Geller B, et al. Screening outcomes in older US women undergoing multiple mammograms in community practice: does interval, age, or comorbidity score affect tumor characteristics or false positive rates? J Natl Cancer Inst. 2013; 105(5):334–341. https://doi.org/10.1093/jnci/djs645.
35. Vachon CM, Pankratz VS, Scott CG, Haeberle L, Ziv E, Jensen MR, et al. The contributions of breast density and common genetic variation to breast cancer risk. J Natl Cancer Inst. 2015;107(5):1–4. https://doi.org/10.1093/jnci/dju397.
36. Tice JA, Bissell MCS, Miglioretti DL, Gard CC, Rauscher GH, Dabbous FM, et al. Validation of the breast cancer surveillance consortium model of breast cancer risk. Breast Cancer Res Treat. 2019;175(2):519–523. https://doi.org/10.1007/s10549-019-05167-2.
37. Breast Cancer Surveilance Consortium: The Organization; 2024 [cited 2024 Jul 15]. Available from: https://tools.bcsc-scc.org/BC5yearRisk_V2/calculator.htm.
38. Rosner B, Colditz GA. Nurses' health study: log-incidence mathematical model of breast cancer incidence. J Natl Cancer Inst. 1996;88(6):359–364. https://doi.org/10.1093/jnci/88.6.359.
39. Pike MC, Krailo MD, Henderson BE, Casagrande JT, Hoel DG. 'Hormonal' risk factors, 'breast tissue age' and the age-incidence of breast cancer. Nature. 1983;303(5920): 767–770. https://doi.org/10.1038/303767a0.
40. Colditz GA, Rosner B. 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): 950–964. https://doi.org/10.1093/aje/152.10.950.
41. Rosner BA, Colditz GA, Hankinson SE, Sullivan-Halley J, Lacey JV Jr, Bernstein L. Validation of Rosner–Colditz breast cancer incidence model using an independent data set, the California Teachers Study. Breast Cancer Res Treat. 2013;142(1):187–202. https://doi.org/10.1007/s10549-013-2719-3.
42. Tyrer J, Duffy SW, Cuzick J. A breast cancer prediction model incorporating familial and personal risk factors. Stat Med. 2004;23(7):1111–1130. https://doi.org/10.1002/sim.1668.
43. Cuzick J, Forbes J, Edwards R, Baum M, Cawthorn S, Coates A, et al. First results from the International Breast Cancer Intervention Study (IBIS-I): a randomised prevention trial. Lancet. 2002;360(9336):817–824. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(02)09962-2.
44. Amir E, Evans DG, Shenton A, Lalloo F, Moran A, Boggis C, et al. Evaluation of breast cancer risk assessment packages in the family history evaluation and screening programme. J Med Genet. 2003;40(11):807–814. https://doi.org/10.1136/jmg.40.11.807.
45. Cancer Research UK [Internet]. The Organization; 2024 [cited 2024 Nov 15]. Available from: https://ems-trials.org/riskevaluator.
46. Claus EB, Risch N, Thompson WD. Genetic analysis of breast cancer in the cancer and steroid hormone study. Am J Hum Genet. 1991;48(2):232–242.
47. Claus EB, Risch N, Thompson WD. The calculation of breast cancer risk for women with a first degree family history of ovarian cancer. Breast Cancer Res Treat. 1993;28(2): 115–120. https://doi.org/10.1007/BF00666424.
48. Claus EB, Risch N, Thompson WD. Autosomal dominant inheritance of early-onset breast cancer. Implications for risk prediction. Cancer. 1994;73(3):643–651. https://doi.org/10.1002/1097-0142(19940201)73:3%3C643::aid-cncr2820730323%3E3.0.co;2-5.
49. Wingo PA, Ory HW, Layde PM, Lee NC. The evaluation of the data collection process for a multicenter, population-based, case-control design. Am J Epidemiol. 1988; 128(1):206–217. https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a114942.
50. Berry DA, Parmigiani G, Sanchez J, Schildkraut J, Winer E. Probability of carrying a mutation of breast-ovarian cancer gene *BRCA1* based on family history. J Natl Cancer Inst. 1997;89(3):227–238. https://doi.org/10.1093/jnci/89.3.227.
51. Mazzola E, Blackford A, Parmigiani G, Biswas S. Recent Enhancements to the Genetic Risk Prediction Model BRCAPRO. Cancer Inform. 2015;14(suppl 2):147–157. https://doi.org/10.4137/CIN.S17292.
52. Saslow D, Boetes C, Burke W, Harms S, Leach MO, Lehman CD, et al. American Cancer Society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography. CA Cancer J Clin. 2007;57(2):75–89. https://doi.org/10.3322/canjclin.57.2.75.
53. Monticciolo DL, Newell MS, Moy L, Lee CS, Destounis SV. Breast Cancer Screening for Women at Higher-Than-Average Risk: Updated Recommendations From the ACR. J Am Coll Radiol. 2023;20(9):902–914. https://doi.org/10.1016/j.jacr.2023.04.002.
54. Lee AJ, Cunningham AP, Kuchenbaecker KB, Mavaddat N, Easton DF, Antoniou AC, et al. BOADICEA breast cancer risk prediction model: updates to cancer incidences, tumo-

ur pathology and web interface. Br J Cancer. 2014;110(2): 535–545. https://doi.org/10.1038/bjc.2013.730.
55. Antoniou AC, Gayther SA, Stratton JF, Ponder BA, Easton DF. Risk models for familial ovarian and breast cancer. Genet Epidemiol. 2000;18(2):173–190. https://doi.org/10.1002/(sici)1098-2272(200002)18:2%3C173::aid-gepi6%3E3.0.co;2-r.
56. Antoniou AC, Cunningham AP, Peto J, Evans DG, Lalloo F, Narod SA, et al. The BOADICEA model of genetic susceptibility to breast and ovarian cancers: updates and extensions. Br J Cancer. 2008;98(8):1457–1466. https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6604305.
57. Antoniou AC, Pharoah PD, McMullan G, Day NE, Ponder BA, Easton D. Evidence for further breast cancer susceptibility genes in addition to *BRCA1* and *BRCA2* in a population-based study. Genet Epidemiol. 2001;21(1): 1–18. https://doi.org/10.1002/gepi.1014.
58. Li K, Anderson G, Viallon V, Arveux P, Kvaskoff M, Fournier A, et al. Risk prediction for estrogen receptor-specific breast cancers in two large prospective cohorts. Breast Cancer Res. 2018;20(1):147. https://doi.org/10.1186/s13058-018-1073-0.
59. Eriksson M, Czene K, Pawitan Y, Leifland K, Darabi H, Hall P. A clinical model for identifying the short-term risk of breast cancer. Breast Cancer Res. 2017;19(1):29. https://doi.org/10.1186/s13058-017-0820-y.
60. Bahl M. Harnessing the power of deep learning to assess breast cancer risk. Radiology; 2020:294: 273–274. https://doi.org/10.1148/radiol.2019192471.
61. Dembrower K, Liu Y, Azizpour H, Eklund M, Smith K, Lindholm P, et al. Comparison of a Deep Learning Risk Score and Standard Mammographic Density Score for Breast Cancer Risk Prediction. Radiology. 2020;294(2): 265–272. https://doi.org/10.1148/radiol.2019190872.
62. Ha R, Chang P, Karcich J, Mutasa S, Pascual Van Sant E, Liu MZ, et al. Convolutional Neural Network Based Breast Cancer Risk Stratification Using a Mammographic Dataset. Acad Radiol. 2019;26(4):544–549. https://doi.org/10.1016/j.acra.2018.06.020.
63. Yala A, Lehman C, Schuster T, Portnoi T, Barzilay R. A Deep Learning Mammography-based Model for Improved Breast Cancer Risk Prediction. Radiology. 2019;292(1): 60–66. https://doi.org/10.1148/radiol.2019182716.
64. Aggarwal R, Sounderajah V, Martin G, Ting DSW, Karthikesalingam A, King D, et al. Diagnostic accuracy of deep learning in medical imaging: a systematic review and meta-analysis. NPJ Digit Med. 2021;4(1):65. https://doi.org/10.1038/s41746-021-00438-z.
65. Medycyna Praktyczna [Internet]. 2024 [cited 2024 Nov 14]. Kalkulatory. Available from: https://www.mp.pl/kalkulatory/.
66. Puls Medycyny [Internet]. 2024 [cited 2024 Nov 15]. Skalkuluj ryzyko raka prostaty. Available from: https://pulsmedycyny.pl/medycyna/wskazania-i-standardy/skalkuluj-ryzyko-raka-prostaty/.
67. Polskie Towarzystwo Onkologiczne [Internet]. Warszawa: The Organization; 2024 [cited 2024 Nov 14]. Available from: https://www.pto.med.pl/.
68. McCarthy AM, Guan Z, Welch M, Griffin ME, Sippo DA, Deng Z, et al. Performance of Breast Cancer Risk-Assessment Models in a Large Mammography Cohort. J Natl Cancer Inst. 2020;112(5):489–497. https://doi.org/10.1093/jnci/djz177.
69. Rockhill B, Byrne C, Rosner B, Louie MM, Colditz G. Breast cancer risk prediction with a log-incidence model: evaluation of accuracy. J Clin Epidemiol. 2003;56(9): 856–861. https://doi.org/10.1016/s0895-4356(03)00124-0.
70. Terry MB, Liao Y, Whittemore AS, Leoce N, Buchsbaum R, Zeinomar N, et al. 10-year performance of four models of breast cancer risk: a validation study. Lancet Oncol. 2019; 20(4):504–517. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30902-1.

Ten utwór jest dostępny w modelu open access na licencji Creative Commons Uznanie autorstwa 4.0 międzynarodowa / This work is available in Open Access model and licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0) – https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/.

Wydawca / Publisher: Instytut Medycyny Pracy im. prof. J. Nofera, Łódź