



UNIVERZITET U NOVOM SADU
MEDICINSKI FAKULTET
JAVNO ZDRAVLJE

**PREVALENCIJA FAKTORA RIZIKA ZA
NASTANAK RAKA DOJKE KOD ŽENA KOJE SU
OBUHVAĆENE NACIONALNIM SKRINING
PROGRAMOM NA TERITORIJI AUTONOMNE
POKRAJINE VOJVODINE**

DOKTORSKA DISERTACIJA

Mentor: Prof. dr Tihomir Dugandžija

Kandidat: Smiljana Rajčević

Novi Sad, 2019 godina

**UNIVERZITET U NOVOM SADU
MEDICINSKI FAKULTET**

KLJUČNA DOKUMENTACIJSKA INFORMACIJA

Redni broj: RBR	
Identifikacioni broj: IBR	
Tip dokumentacije: TD	Monografska dokumentacija
Tip zapisa: TZ	Tekstualni štampani materijal
Vrsta rada (dipl., mag., dokt.): VR	Doktorska disertacija
Ime i prezime autora: AU	Smiljana Rajčević
Mentor (titula, ime, prezime, zvanje): MN	Prof. dr Tihomir Duganžija
Naslov rada: NR	Prevalencija faktora rizika za nastanak raka dojke kod žena koje su obuhvaćene nacionalnim skrining programom na teritoriji Autonomne Pokrajine Vojvodine
Jezik publikacije: JP	Srpski jezik (latinica)
Jezik izvoda: JI	srp. / eng.
Zemlja publikovanja: ZP	Srbija
Uže geografsko područje: UGP	AP Vojvodina
Godina: GO	2019
Izdavač: IZ	Autorski reprint
Mesto i adresa: MA	Medicinski fakultet, Novi Sad, Hajduk Veljkova 3
Fizički opis rada: FO	8 poglavlja / 84 stranice / 1 šema / 1 slika / 4 grafikona/25 tabela / 256 referenci/

Naučna oblast: NO	Medicina
Naučna disciplina: ND	Epidemiologija /Javno zdravlje
Predmetna odrednica, ključne reči: PO	Neoplazme dojke; faktori rizika; prevalenca; skrining; mamografija; rano otkrivanje karcinoma; žena
UDK	618.19-006.6-073(497.113)
Čuva se: ČU	Biblioteka Medicinskog fakulteta Novi Sad, Hajduk Veljkova 3
Važna napomena: VN	
Izvod: IZ	<p>Rak dojke je trenutno po incidenciji vodeća maligna bolest kod žena kako u razvijenim tako i u zemljama u razvoju.</p> <p>Osnovni cilj istraživanja bio je da se definišu faktori rizika u populaciji žena uzrasta 50-69 godina koje su obuhvaćene Nacionalnim skrining programom ranog otkrivanja raka dojke mamografijom na teritoriji Autonomne Pokrajine Vojvodine (APV).</p> <p>U istraživanju je korišćena retrospektivno-prospektivna studija. Za potrebe istraživanja formirana je grupa obolelih žena i kontrolna grupa žena na teritoriji APV. Istraživanje je obuhvatilo 510 žena sa teritorije AP Vojvodine, uzrasta od 50 do 69 godina. Rezultati istraživanja pokazali su da su se kao značajni prediktori raka dojke u našem istraživanju izdvojili:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1.Hormonska terapija – one osobe koje su uzimale hormonsku terapiju značajno imaju veću verovatnoću da imaju rak dojke i obrnuto. 2.Prethodna maligna bolest – osobe koje su prethodno imale neku drugu malignu bolest imaju manju šansu da imaju rak dojke 3.One žene koje vrše samokontrolu dojke češće su u nekliničkom uzorku 4.Žene koje su u grupi starijih su češće u kliničkom uzorku 5.One osobe koje imaju u porodici nekog ko je oboleo od raka dojke češće i same oboljevaju. <p>Ovo je prvo istraživanje o faktorima rizika za rak dojke na populaciji žena AP Vojvodine u okviru Nacionalnog programa ranog otkrivanja raka dojke. Rezultati istraživanja daju osnove za buduća istraživanja iz ove oblasti, takođe mogu da utiču na podizanje svesti žena o značaju redovnih pregleda i ranom otkrivanju raka dojke kao i pružanje podrške programu skrininga.</p>

Datum prihvatanja teme od strane Senata: DP	10.11.2016. godine
Datum odbrane: DO	
Članovi komisije: (ime i prezime / titula / zvanje / naziv organizacije / status) KO	predsednik: dr Marica Miladinov Mikov, redovni profesor član: dr Jasna Trifunović, redovni profesor član: dr Tomislav Petrović, redovni profesor član: dr Miodjub Ristić, docent član: dr Sanja Harhaji, docent

University of Novi Sad
Faculty
Key word documentation

Accession number: ANO	
Identification number: INO	
Document type: DT	Monograph documentation
Type of record: TR	Textual printed material
Contents code: CC	PhD thesis
Author: AU	Smiljana Rajčević
Mentor: MN	Assoc. prof. Tihomir Dugandžija
Title: TI	Prevalence of risk factors for breast cancer in women covered by the National screening program on the territory of the Autonomous Province of Vojvodina
Language of text: LT	Serbian
Language of abstract: LA	eng. / srp.
Country of publication: CP	Republic of Serbia
Locality of publication: LP	Vojvodina
Publication year: PY	2019
Publisher: PU	Autor's reprint
Publication place: PP	Faculty of medicine, Novi Sad, Hajduk Veljkova 3
Physical description: PD	8 chapters/ 84 pages / 1 scheme / 1 picture / 4 charts / 25 tables/ 256 references/

Scientific field SF	Medicine
Scientific discipline SD	Epidemiology/Public health
Subject, Key words SKW	Breast Neoplasms; Risk Factors; Prevalence; Mass Screening; Mammography; Early Detection of Cancer; Female
UC	618.19-006.6-073(497.113)
Holding data: HD	Library of Faculty of Medicine, Novi Sad, Hajduk Veljkova 3
Note: N	
Abstract: AB	<p>Breast cancer is currently the leading malignant disease in women both in developed and developing countries.</p> <p>The main goal of the research was to define risk factors in the population of women aged 50-69 years, covered by the National Screening Program for Early Detection of Breast Cancer by Mammography on the territory of the Autonomous Province of Vojvodina.</p> <p>The research was conducted as retrospective-prospective study. For the purpose of the research, were formed a group of diseased women and a control group of women in the territory of AP Vojvodina . The research involved 510 women with the territory of AP Vojvodina, aged 50 to 69 years. The results of the study showed that as significant predictors of breast cancer in our study,</p> <ol style="list-style-type: none"> 1.Hormone Therapy - Those who have taken hormone therapy are significantly more likely to have breast cancer and vice versa. 2. Pre-existing malignant disease - people who previously had any other malignant disease have a lower chance of having breast cancer 3. Women who perform self-control of their breasts are more often in a non-clinical sample 4. Women in the elderly group are more often in the clinical sample 5. Those who have a family member who has breast cancer are more likely to suffer from their own illness. <p>This is the first study on the risk factors for breast cancer in the population of AP Vojvodina women within the National Breast Cancer Screening Program. The results of the research provide the basics for future research in this area, they can also help raise women's awareness of the importance of regular screening and early detection of breast cancer, as well as supporting the screening program.</p>

Accepted on Senate on: AS	10.11.2016.
Defended: DE	
Thesis Defend Board: DB	president: Marica Miladinov Mikov, Ph.D., Full Professor member: Jasna Trifunović, Ph.D., Full Professor member: Tomislav Petrović, Ph.D., Full Professor member: Miojub Ristić, Ph.D., Assistant professor member: Sanja Harhaji, Ph.D., Assistant professor

SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
1.1. EPIDEMIOLOGIJA RAKA DOJKE.....	2
1.2. ANATOMIJA DOJKE.....	8
1.3. FAKTORI RIZIKA.....	9
1.3.1. Pol.....	9
1.3.2. Uzrast.....	9
1.3.3. Genetski faktori.....	10
1.3.4. Porodična anamneza raka dojke.....	10
1.3.5. Lična anamneza o bolesti dojke.....	10
1.3.6. Hormonski faktori.....	11
1.3.7. Upotreba oralnih kontraceptivnih pilula.....	11
1.3.8. Reproductivni faktori.....	11
1.3.9. Endogeni hormoni.....	12
1.4. Beningna bolest dojke.....	13
1.4.1. Rasna i etnička pripadnost.....	13
1.4.2. Lobularni i Duktalni karcinom in situ.....	13
1.4.3. Izloženost dietilstilbestrolu (DES).....	13
1.4.4. Način ishrane.....	13
1.4.5. Jonizujuće zračenje.....	14
1.4.6. Konzumiranje alkoholnih pića.....	14
1.4.7. Prekomerna telesna težina.....	14
1.4.8. Fizička aktivnost.....	15
1.4.9. Mamografska gustina dojke.....	15

1.5. Pušenje	15
1.5.1. Antiperspiranti	16
1.5.2. Implantati.....	16
1.5.3. Životna sredina.....	16
1.5.4. Noćni rad	16
1.5.5. Protektivni faktori koji smanjuju rizik od nastanka karcinoma dojke.....	16
1.6. SKRINING	17
1.7. NACIONALNI PROGRAM RANOG OTKRIVANJA RAKA DOJKE	20
1.8. ZNAČAJ UTVRĐIVANJA FAKTORA RIZIKA U NASTANKU RAKA DOJKE	23
2. CILJEVI I HIPOTEZE.....	24
3. METODE RADA I MATERIJAL.....	25
3.1. NAČIN IZBORA, VELIČINA I KONSTRUKCIJA UZORKA	26
3.2 STATISTIČKA OBRADA PODATAKA	27
4. REZULTATI	28
4.1. Uzrasna struktura uzorka i međugrupne uzrasne razlike	28
4.2. BMI ispitanica i međugrupne razlike	29
4.3. Reproductivni status ispitanica i međugrupne razlike.....	32
Starost pri prvoj trudnoći.....	32
Broj trudnoća	34
4.4. Podaci u vezi prve i poslednje menstruacije i međugrupne razlike	36
4.5. Prethodno dijagnostifikovana maligna bolest i maligna bolest u porodici i međugrupne razlike.....	41
4.6. Prvi stepen srodstva i rak.....	43
4.7. Drugi stepen srodstva	44
4.8 Hormonska terapija i kontracepcija i međugrupne razlike	46

4.9. Preventivne aktivnosti u odnosu na rak dojke i međugrupne razlike	48
4.9.1. Samokontrola dojki.....	48
4.9.2. Mamografija.....	49
5. Zbirni prediktivni multivarijatni model	51
5.DISKUSIJA	54
5.1. DISKUSIJA SPECIFIČNIH REZULTATA.....	55
5.2. NEDOSTACI STUDIJE	60
6. ZAKLJUČAK.....	61
7. SNAGA STUDIJE I PREPORUKE	62
7.1. PREPORUKE ZA BUDUĆA ISTRAŽIVANJA	62
8. LITERATURA.....	63

1. UVOD

Zbog lokalizacije i lake anatomske dostupnosti dojke očekivalo bi se da se rak dojke po pravilu otkriva u ranoj fazi bolesti. Međutim, epidemiološka situacija u svetu pokazuje drugačiju sliku, jer u 45-50% slučajeva u momentu postavljanja dijagnoze rak dojke je metastazirao u regionalne limfne žlezde, a više od dve trećine žena imaju promene u dojci veće od dva centimetra (1,2). Problem raka dojke zahteva multidisciplinarni pristup, kao i zajedničko angažovanje primarne, sekundarne i tercijarne zdravstvene zaštite.

Rak dojke ostaje dugo asimptomatski. Premanifestna faza razvoja karcinoma traje i do 10 godina što ostavlja dovoljno vremena za sekundarnu prevenciju. Mamografija se zbog svoje visoke senzitivnosti i specifičnosti kod osoba starijih od 45 godina široko upotrebljava kao jedan od metoda u svrhe skrininga, odnosno rane detekcije raka dojke (3-5). Senzitivnost u navedenom uzrastu se kreće od 83% do 95%, a specifičnost od 80% do 95% (6).

Otkrivanje raka dojke u ranoj fazi omogućava lečenje manje invazivnim hirurškim metodama i manjim dozama zračenja (7).

Dokazi iz randomizovanih studija pokazuju da redovna mamografija žena uzrasta 50-70 godina u okviru skrininga smanjuje smrtnost od raka dojke (8).

Višegodišnje praćenje nekoliko kontrolisanih randomizovanih studija pokazalo je smanjenje smrtnosti od raka dojke između 28% i 45% (9).

Još uvek nema dovoljno saznanja o etiologiji nastanka karcinoma uopšte, a i kancerogeni faktori su veoma brojni i njihov broj se neprikidno uvećava (10,11)

Naša zemlja sprovodi Nacionalni program za rano otkrivanje raka dojke od 2013. godine (12).

U Srbiji i Vojvodini, rak dojke je po stopama incidencije i mortaliteta vodeća maligna bolest kod žena. Navedena onkoepidemiološka situacije se ocenjuje kao veoma nepovoljna i to zahteva aktivnije angažovanje države, zdravstvenog sistema kao i hitno sprovođenje mera primarne i sekundarne prevencije.

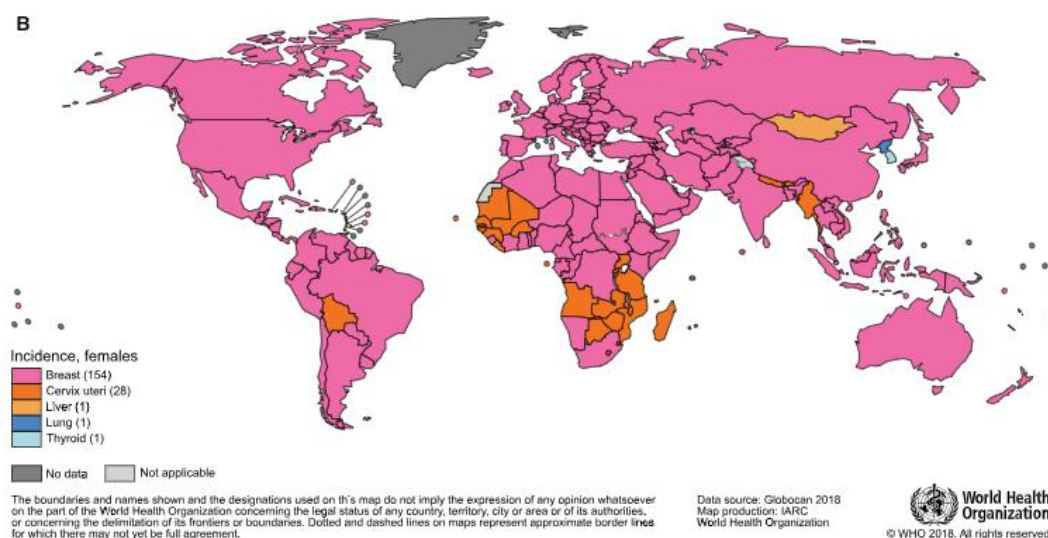
Utvrđivanjem faktora rizika, kod žena sa područja Vojvodine koje se odazivaju na skrining program ranog otkrivanja raka dojke mamografijom, doprinosi se jasnijem i celokupnijem sagledavanju etiološke problematike raka dojke.

1.1. EPIDEMIOLOGIJA RAKA DOJKE

Iako je tačan broj novoobolelih u svetu prilično teško odrediti, procene onkoepidemiologa su da svake godine od malignih bolesti oboli 18,1 milion ljudi širom planete, sa 9,6 miliona smrtnih ishoda (13).

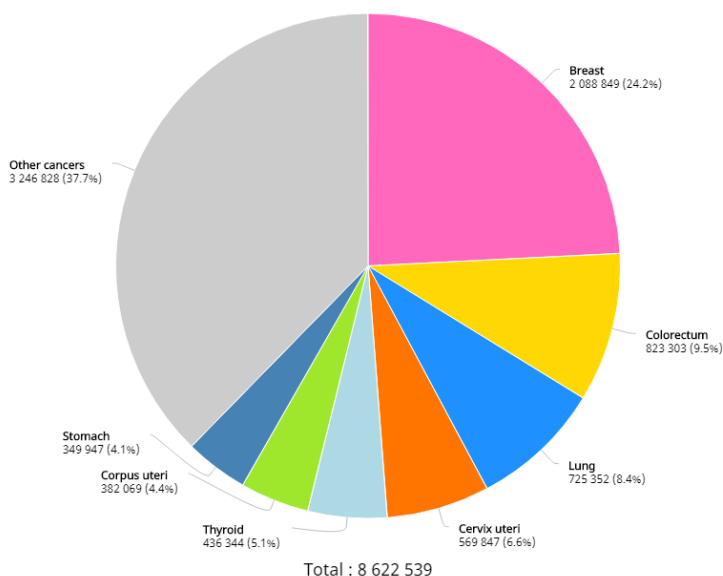
Rak dojke je drugi uzrok obolevanja (11,6%), među malignim tumorima, posle raka pluća i peti uzrok smrtnosti (6,6%), nakon raka pluća, raka debelog creva, karcinoma jetre i želuca, za oba pola.

Rak dojke je najčešća maligna bolest kod žena u svetu. Prema proceni Međunarodne agencije za istraživanje raka (IARC) u 2018. godini registrovano je 2,08 miliona (11,6% svih karcinoma) novoobolelih od raka dojke, što odgovara standardizovanoj stopi od 46,3 novootkrivenih na 100 000 (14) (slika 1).



Slika 1. Topografska distribucija novoobelelih žena od malignih bolesti u svetu, 2018. godina
Izvor: Globocan 2018 (IARC)

Estimated number of new cases in 2018, worldwide, all cancers, females, all ages



Grafikon 1. Broj novoobelih žena od malignih bolesti u svetu, 2018. godina.

Izvor:Gobocan 2018 (IARC)

Najveće stope obolevanja beleže se u razvijenim delovima sveta, gde je rak dojke kod žena najčešći uzrok obolevanja i umiranja. To je najčešći rak kod žena u razvijenim (stopa incidencije u 2018. godini 78,3/100 000) tako i u manje razvijenim zemljama (stopa incidencije u 2018. godini 68,8/ 100 000). Epidemiološka slika posmatrana po geografskim regijama ukazuje na velike nejednakosti u stopama incidencije i mortaliteta od raka dojke kod žena. Incidencija varira skoro četiri puta u zavisnosti od regiona sveta (25,9/100 000 u Centralnoj Aziji do 94,2 u Australiji i Novom Zelandu zajedno (1)). Najveće stope incidencije zabeležene su u Australiji/Novom Zelandu, Severnoj Evropi (Velika Britanija, Švedska, Finska, Danska), Zapadnoj Evropi (Belgija [sa najvišim globalnim stopama], Holandija, Francuska), Jugoistočna Evropa (Italija) i Severnoj Americi, a najniže stope incidencije u Srednjoj Africi i Centralnoj Aziji (15).

Iako nasledni i genetski faktori, uključujući ličnu ili porodičnu istoriju raka dojke ili jajnika i nasleđene mutacije BRCA 1 (breast cancer gene 1), BRCA 2 gena i drugih gena koji povećavaju rizik za rak dojke, čine 5% do 10% slučajeva raka dojke, studije migranata su pokazale da su ne-nasledni faktori glavni pokretači uočenih međunarodnih i međuetničkih razlika u incidenciji. Povećane stope incidencije u zemljama u tranziciji posledica su veće prevalencije poznatih faktora rizika vezanih za menstruaciju (rana dob menarhe, kasnija dob menopauze), reprodukciju (nuliparitet, starost pri prvoj trudnoći i manj broj dece), unos egzogenog hormona (upotreba oralnih kontraceptivnih sredstava i postmenopauzalna hormonska terapija), ishrana (unos alkohola) i antropometriju (povećana telesna težina), dok su dojenje i fizička aktivnost poznati zaštitni faktori (16). Kao što je gore pomenuto, brojni su razlozi koji doprinose međunarodnim varijacijama, od kojih reproduktivne

razlike i razlike u načinu života najviše doprinose prethodno pomenutim razlikama u incidenciji karcinoma dojke. Više faktora rizika za nastanak raka dojke, uključujući rađanje dece u kasnijem životnom dobu, nizak paritet (16, 17), upotreba oralnih kontraceptiva i hormonska nadomesna terapija (18), dominiraju u zemljama u kojima žene imaju relativno visok socioekonomski status. Jedno od objašnjenja su i loše životne navike: smanjena fizička aktivnost (19, 20), postmenopauzalna gojaznost (21, 22) i konzumiranje alkohola (23). Geografske varijacije u incidenciji raka dojke mogu se delimično objasniti i genetskim razlikama. Uloga faktora životnog stila je dobro ilustrovana u studijama migranata, gde su rizici za razvoj raka dojke upoređeni između migrantkinja iz zemalja sa niskim do visokim učestalostima i njihovim potomcima, što pokazuje da je povećanje rizika u narednim generacijama rezultat promena u načinu života koje su nove generacije usvojile. (24-26). Svi ovi faktori mogu uticati na nastanak raka dojke, a samim tim i na registrovane stope incidencije (27).

Međutim, još uvek su ograničena znanja o tome kako geografske ili vremenske varijacije u stopama se odnose na specifične etiološke faktore. Stopa incidencije raka dojke tokom poslednjih decenija raste u većini zemalja u tranziciji, gde su stope bile istorijski relativno niske, kao što su zemlje u tranziciji u Južnoj Americi, Africi i Aziji (28)

Trendovi verovatno predstavljaju kombinaciju demografskih faktora povezanih sa društvenim i ekonomskim razvojem, uključujući odlaganje rađanja i rađanje manjeg broja dece, porast gojaznosti, fizička neaktivnost, kao i porast skrininga i svesti o raku dojke. U nekoliko razvijenih zemalja, uključujući Sjedinjene Američke Države, Kanadu, Veliku Britaniju, Francusku i Australiju, pad učestalosti u ranim 2000-im delom se može pripisati smanjenju upotrebe hormonske terapije u postmenopauzi nakon objavljivanja rezultata da hormonska postmenopauzalna terapija povećava rizik od raka dojke (29). Primarni faktori rizika za rak dojke nisu lako promenjivi, jer potiču od produžene endogene hormonske izloženosti, iako prevencija raka dojke kroz promovisanje dojenja, posebno što je ono duže, može biti korisna (30).

U periodu od 1990. do 2013. godine standardizovana stopa incidencije raka dojke u svetu porasla je za 16,4% (sa 44,4/100 000 na 51,7/100 000), posebno kod žena starijih od 50 godina. Porast stope novoobolelih od raka dojke delom je rezultat ranijeg otkrivanja bolesti i organizovanog skrininga u preinvazivnoj fazi bolesti, in situ, ali i efekat demografske tranzicije, odnosno povećanog broja žena u riziku od bolesti. Na primer, incidencija karcinoma dojke u Švedskoj se povećala za 1,3% godišnje tokom proteklih 20 godina, ali samo za 0,6% godišnje u poslednjih 10 godina (31, 32).

Za razliku od ovih podataka, niske stope incidencije karcinoma dojke prisutne su u populacijama najvećeg broja Afričkih i Azijskih zemalja, iako se beleži porast broja obolelih i u ovim područjima. Na primer, incidencija karcinoma dojke porasla je za 1,5 do 2 puta između 1999. i 2009. godine u Singapuru (sa 49 na 63 na 100 000) (33) i Republici Koreji (od 21 do 38 prema 100 000) (34). Između 1993. i 2002. godine stope incidencije su porasle za 4,4% i 7,9% godišnje u Singapuru i Republici Koreji (35).

Stopa incidencija je u porastu gotovo u svim zemljama sveta, ali najbrži porast u poslednje vreme zabeležen je u zemljama Azije, Evrope i Amerike. U razvijenim zemljama sveta porast stope incidencije delom je uzrokovan uvođenjem skrininga (36). U narednom periodu očekuje se porast obolevanja i umiranja od ove bolesti i procenjuje se da će 2040. godine od raka dojke približno oboleti 3,05 miliona i umreti skoro milion žena.

Kada je reč o Evropi najviše uzrasno-standardizovane stope incidencije raka dojke kod žena beleže se u Zapadnoj (92,6/100 000) i Severnoj Evropi (90,1/100 000) dok su na jugu i istoku Evrope (80,3 odnosno 54,5/100 000) stope niže. Prema podacima Evropske komisije i mreže registara za rak za 2018. godinu karcinom dojke kod žena se nalazi na prvom mestu u strukturi obolelih i umrlih od svih lokalizacija malignih tumora sa procentualnim učešćem od 29,5 %, odnosno 17,5%. (37)

Prema podacima ECIS - European Cancer Information System za 2018. godinu sirova stopa incidencije karcinoma dojke u Srbiji iznosi 129,6 /100 000 stanovnika, a po stopi mortaliteta Srbija je na prvom mestu u Evropi, sa opštom stopom mortaliteta od 48/100,000 (37). Navedena onkoepidemiološka situacija u Srbiji u pogledu raka dojke se ocenjuje kao veoma nepovoljna, a prema učestalosti i mortalitetu, to svrstava Srbiju u sam vrhu liste evropskih zemalja (38). Rak dojke je u Srbiji treći vodeći uzrok smrti među ženama starijim od 45 godina (39). U Vojvodini stopa incidencije raka dojke u 2013. godini iznosila je 78,2/100,000 (40).

Poslednjih godina, petogodišnja stopa preživljavanja varira od 85 do 90% u razvijenijim regionima (41,42) i 50 do 80% u manje razvijenim regionima sveta (34). Razvoj dijagnostike, terapijskih procedura i porast nivoa znanja doprineli su porastu stope preživljavanja.

Prema procenama IARC-a, 627 000 (6,6%) žena umrlo je zbog raka dojke u 2018. godini, što je otprilike 15% svih smrtnih slučajeva zbog raka (14,43).

Među ženama, rak dojke je vodeći uzrok smrti od raka, nakon čega sledi rak pluća i rak debelog creva (13).

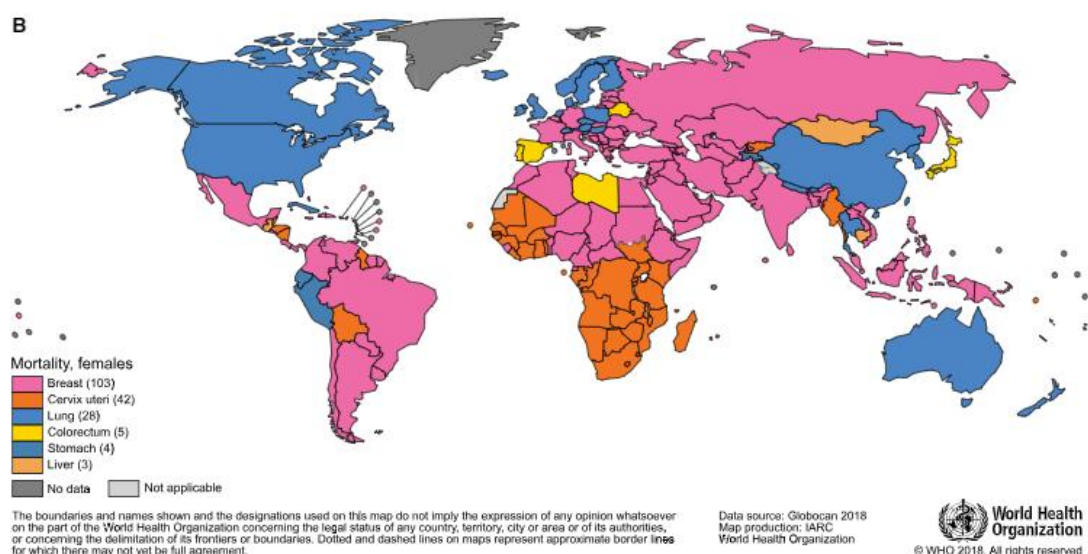
Rak dojke je rangiran kao peti najčešći uzrok smrti za oba pola od raka u svetu sa standardizovanom stopom mortaliteta (ASR) od 13/100 000 i dok je najčešći uzrok smrti od raka kod žena u manje razvijenim regionima (ASR 17,1/100 000), trenutno je drugi najčešći uzrok smrti u razvijenim regionima (ASR 10,3/100 000) posle raka pluća. U razvijenijim regijama sveta stopa mortaliteta je niža jer se rak dojke češće otkriva u ranoj fazi (13).

Stope mortaliteta imaju manje geografske varijacije u poređenju sa stopama incidencije. Razlog tome su veće stope preživljavanja u razvijenim regijama sa visokom incidencijom. U 2018. godini standardizovane stope mortaliteta raka dojke bile su od 8,6 do 25,2 na 100 000. Najviša

standardizovana stopa mortaliteta raka dojke zabeležena je na Fidžiju (25,2/100 000)

Prema proceni IARC-a za 2018. godinu Srbija je na prvom mestu u Evropi, sa standardizovanim stopom mortaliteta od 21,9 /100 000 (44), dok standardizovana stopa mortaliteta u Evropi iznosi 14,9/100 000.

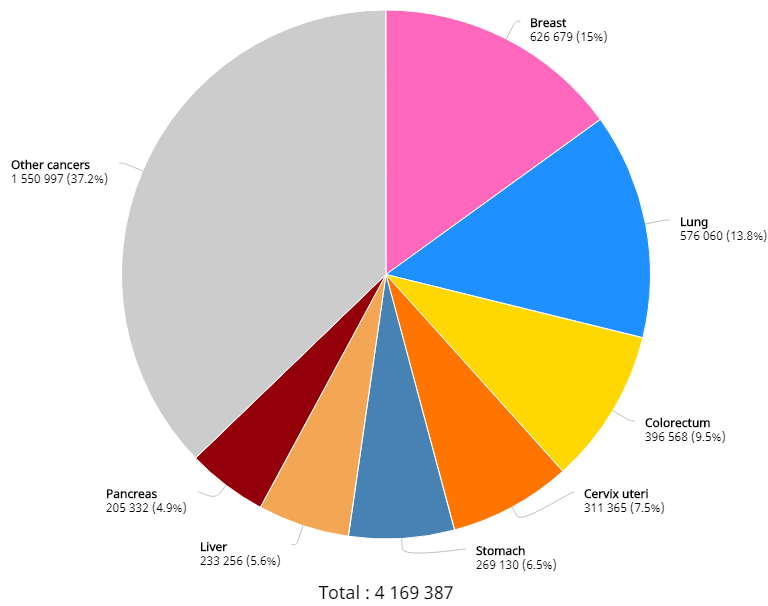
Ovo jasno ukazuje na potrebu za većim angažovanjem u prevenciji i ranom otkrivanju raka dojke. Rak dojke je u Srbiji treći vodeći uzrok smrti među ženama starijim od 45 godina. Prema podacima Registra za rak Vojvodine Instituta za onkologiju Vojvodine u AP Vojvodini u 2013. godini sirova stopa mortaliteta iznosila je 29/100 000 (ukupno 549 umrlih) (7).



Slika 2. Topografska distribucija umrlih žena od malignih bolesti u svetu, 2018. godina.

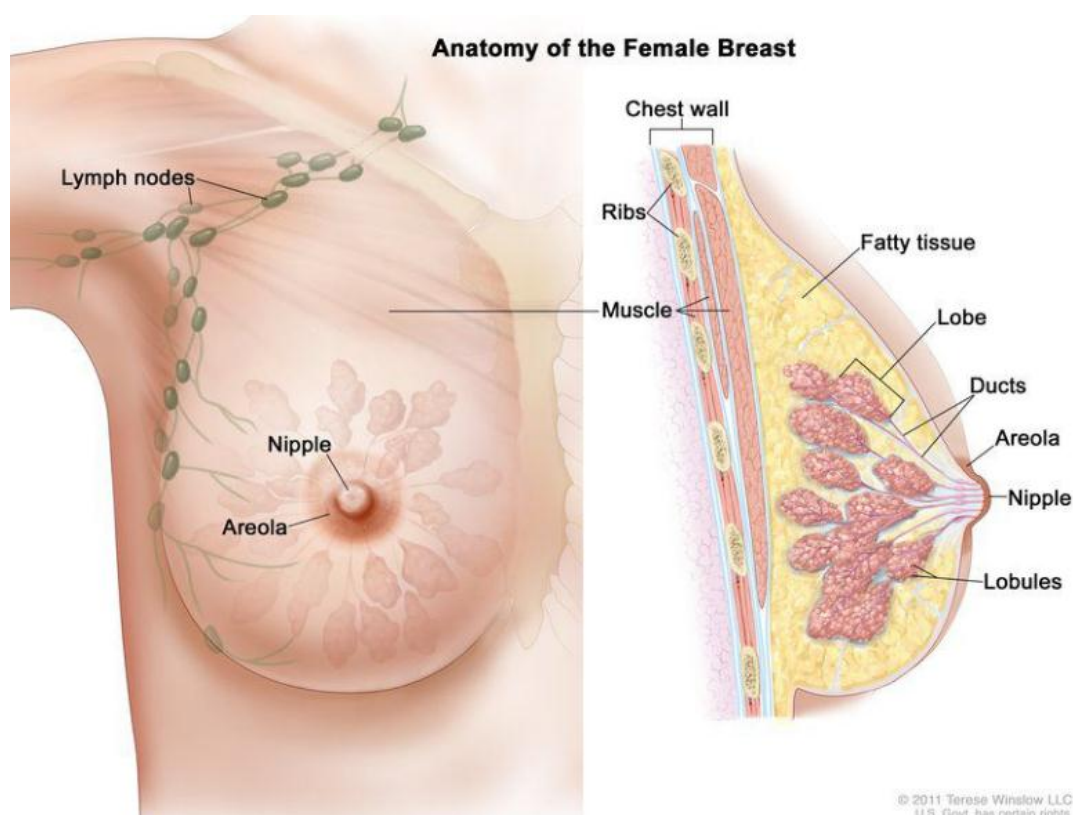
Izvor: Globocan 2018 (IARC)

Estimated number of deaths in 2018, worldwide, all cancers, females, all ages



Grafikon 2. Broj umrlih žena od malignih bolesti u svetu, 2018. godina. Izvor: Globocan 2018 (IARC)

1.2. ANATOMIJA DOJKE



Slika 3. Anatomija dojke

Dojka je parni organ na prednjoj strani grudnog koša. Dojku čine mlečna žlezda, masno i vezivno tkivo (43).

Epitelni elementi čine od 10% do 15% mase dojke, a ostatak je vezivo. Svaka dojka se sastoji od 15 do 20 lobusa. Prostor između lobusa ispunjen je masnim tkivom, a razlike u količini masnog tkiva odgovorne su za varijacije u veličini dojke. Limfni sudovi dojke veoma su značajni jer se njima šire ćelije malignih tumora do regionalnih limfnih čvorova. Limfna drenaža dojke odvija se preko površnog i dubokog limfnog pleksusa, a više od 95% limfne drenaže dojke prolazi kroz aksilarne limfne čvorove, jer "aksilarni put" je najveći sistem limfatika dojke.

Dojke počinju da se razvijaju tokom embrionalnog života, ali su u potpunosti razvijene i diferencirane nakon prve trudnoće. Pubertet označava važan period u razvoju grudi, jer ženski polni hormoni (pre svega estrogeni) stimulišu razvoj i rast tkiva koji čine grudi, čime povećavaju veličinu i volumen dojke. Pošto tkivo dojke ima receptore hormona, dojke prolaze kroz značajne fiziološke promene zbog hormonskih fluktuacija tokom menstruacije, trudnoće, dojenja i menopauze (44).

1.3. FAKTORI RIZIKA

Još uvek nema dovoljno saznanja o etiologiji nastanka karcinoma uopšte, a i kancerogeni faktori su veoma brojni i njihov broj se neprikidno uvećava (10,11).

Pretpostavlja se da je rak dojke heterogena bolest uzrokovana interakcijom naslednih faktora rizika i faktora životne sredine koji dovode do progresivne akumulacije genetskih i epigenetskih promena u ćelijama dojke (47,48).

Nacionalni institut za rak (*National Cancer Institut*) Sjedinjenih Američkih Država navodi sledeće faktore povezane s povećanim rizikom za rak dojke: postmenopauzalna hormonska terapija, jonizujuće zračenje, gojaznost, konzumiranje alkoholnih pića i pozitivna porodična anamneza u pravcu malignih bolesti.

Američko društvo za rak (*American Cancer Society*) grupiše faktore za rak dojke u tri grupe: one koje ne možemo menjati, one koje možemo promeniti izborom zdravog načina života i grupu nesigurnih i kontraverznih faktora rizika (30).

Najviše žena koje imaju jedan ili više faktora rizika nikad ne razviju bolest, dok mnoge žene (približno 50%) sa rakom dojke nemaju faktore rizika izuzimajući što su ženskog pola i životne dobi iznad 50 godina (11, 49).

1.3.1. Pol

Ovo je najjači faktor rizika za rak dojke. Od raka dojke obolevaju i muškarci i žene, ali je ta bolest 100 puta češća kod žena zbog stalnog uticaja estrogena koji ima ključnu ulogu u nastanku raka dojke (50,51).

U SAD-u manje od 1% raka dojke se javlja kod muškaraca. Za muškarce, životni rizik od raka dojke je oko 1 od 833 u SAD-u u poređenju sa 1 u 8 za žene. Procenjeno je da će 1 na svakih 1000 muškaraca da oboli od raka dojke tokom života (11,41).

1.3.2. Uzrast

Uzrast je jedan od značajnih faktora rizika za razvoj raka dojke. Rizik za razvoj raka dojke povećava se sa starenjem (52). Rak dojke je relativno redak kod žena mlađih od 40 godina, nakon čega stopa incidencije brzo raste dostižući pik između 50- 69 godine. Oko 78% svih karcinoma dijagnostikuje se kod žena koje su 55 godina i starije (47). Rizik od razvoja raka dojke usled starenja može delom biti zbog genetskih i epigenetskih promena (53,54).

1.3.3. Genetski faktori

Moraju se uzeti u obzir prilikom identifikacije žena sa visokim rizikom za razvoj raka dojke. Nasledna mutacija gena *BRCA1* (breast cancer gene 1) i *BRCA2* (breast cancer gene 2) povezana je sa oko 5% do 10% slučajeva raka dojke (55). Mutacije gena *BRCA* mogu se javiti u bilo kojoj rasnoj ili etničkoj grupi, iako su češće kod Aškenazi žena jevrejskog porekla (Istočna Evropa) (56). Takođe i drugi geni mogu povećati rizik za rak dojke, npr. žene koje nose abnormalan *ATM* (ataxia telangiectasia) gen mogu biti u povećanom riziku za rak dojke (57, 58). Prethodno pomenuti geni su visoko penetrantni geni, odnosno žene koje nose mutirani gen imaju veliku verovatnoću za razvoj bolesti (59). U metanalizi od 10 međunarodnih studija, kumulativni rizici do 70 godina za razvoj raka dojke bili su 57% za žene sa *BRCA 1* genom i 40% za žene sa *BRCA 2* genom (60).

Druge genetske mutacije su takođe povezane sa rizikom od raka dojke, iako sa manjom prevalencijom ili penetrantnošću u poređenje sa *BRCA1* i *BRCA2* genima. Drugi retki, ali visoko penetrantni geni uključuju *PTEN*, *TP53*, *CHD1* i *STK11*. Geni srednjih penetracija, kao što su *CHEK2*, *BRIP1*, *ATM* i *PALB2* povećavaju rizik od raka dojke za 2 puta, ali mutacije ovih gena su ređe. Većina slučajeva raka dojke ima poligenisku komponentu. To znači da određeni set varijanti gena može doprineti razvoju raka dojke, iako svaka varijanta može samo blago povećati rizik. Povećana dostupnost sekvenciranja sledeće generacije već je rezultirala komercijalno dostupnim panelima visokih i umerenih penetracionih gena i verovatno će promeniti pristup genetskom pregledu u narednim godinama (61-63).

1.3.4. Porodična anamneza raka dojke

Porodična istorija raka dojke odavno je prepoznata kao faktor rizika za bolest, ali samo 5% do 10% žena koje razvijaju rak dojke imaju istu naslednu predispoziciju. Sveukupno gledano, rizik od razvoja raka dojke je povećan od 1,5 do 3 puta kod žena koje imaju rođaku prvog stepena srodstva (majka, sestra ili ćerka) posebno ako su dijagnostikovani pre 50. godine. Rizik se povećava oko 5 puta kod žena koje imaju dve rođake prvog stepena srodstva (11, 49, 64,65). Blizak muški rođak sa rakom dojke, takođe povećava rizik žene da razvije bolest (66).

Važno je napomenuti da najviše (preko 85%) žena koje dobiju rak dojke nemaju porodičnu istoriju raka dojke (67).

1.3.5. Lična anamneza o bolesti dojke

Žena sa rakom u jednoj dojci ima 2 do 6 puta veći rizik za razvoj novog raka u drugoj dojci ili drugom delu iste dojke. Istraživanja govore da od 2% do 11% žena s dijagnostikovanim rakom dojke razviće za života kontralateralni rak dojke (68-72).

Lična istorija Hodgkinove bolesti, raka jajnika i nekih drugih vrsta raka takođe može povećati rizik od raka dojke (73-75).

1.3.6. Hormonski faktori

Postmenopauzalna hormonska terapija (PHT) povećava rizik za rak dojke (11,76,77). Postoje dva tipa PHT, estrogen plus progesteron za žene sa uterusom (kombinovana PHT) i samo estrogen koju koriste žene koje su imale histerektomiju, jer progesteron povećava rizik za razvoj raka materice. Relativni rizik nastanka raka dojke iznosi 1,35 za žene koje koriste estrogen hormonsku terapiju duže od pet godina, odnosno rizik za razvoj raka dojke raste za 23% za svaku godinu korišćenja estrogen hormonske terapije (11, 78, 79). Rizici od raka dojke među onima koji koriste PHT za 1-4, 5-9, 10-14 i ≥ 15 godina procenjeni na 1,08, 1,31, 1,24 i 1,56 (80). Zanimljivo je kada žene prestanu uzimati PHT, rizik od raka dojke počinje da opada, odnosno rizik se vraća na rizik žene koja nikada nije koristila PHT što ukazuje na to da štetni uticaj PHT-a na rizik od raka dojke je verovatno reverzibilan (76). Uočeno je da povećani rizik koji je povezan sa upotrebom PHT-a prestaje u roku od 2 godine nakon prestanka PHT tretmana (81).

1.3.7. Upotreba oralnih kontraceptivnih pilula

Povećava rizik za nastanak raka dojke za 25% u poređenju sa ženama koje ih nikada nisu koristile. Utvrđeno je da povećan rizik povezan sa upotrebom oralnih kontraceptiva se smanjuje u roku od 10 godina od prestanka korišćenja (82). Utvrđeno je da žene koje koriste oralnu kontracepciju pre 20 godine života ili prvog porođaja imaju veći rizik u odnosu na žene koje počinju da koriste oralnu kontracepciju kasnije u životu (83).

1.3.8. Reproductivni faktori

Dob menarhe - Menarha pre 12. godine života neznatno povećava rizik za rak dojke (84). Relativni rizik je smanjen za 10% do 20% za svaku godinu odložene menarhe nakon 12. godine života. Žene koje su dobile menstruaciju pre 12 godine života imaju 23% veći rizik u poređenju sa onima sa uzrastom u menarhi ≥ 15 godina (85, 86).

Žene koje su imale prvu trudnoću posle 30. godine života ili nisu rađale - imaju povećan rizik za rak dojke. Nuliparitet je povezan sa 30% većim rizikom za razvoj raka dojke u poređenju sa ženama koje su rađale, dok relativni rizik za razvoj raka dojke povećava se za 3% za svaku godinu odložene trudnoće (87).

Što je veći broj donešenih trudnoća, protektivni učinak je veći (88-90). Međutim, povezanost sa rakom dojke zavisi od uzrasta prve pune trudnoće, uzrasta pri prvom porođaju i broja živorođenih. Tokom prvih 10-20 godina nakon prvog porođaja rizik od raka dojke je veći u poređenju sa nuliparnom

ženom sličnog uzrasta (87). Što se tiče starosti rađanja prvog deteta u mlađem dobu smanjuje se rizik od karcinoma dojke. Međutim, vredi pomenuti da je rizik veći kod žena koje rađaju prvo dete nakon 30 godina starosti u poređenju sa nuliparoznim ženama (91). Moguće objašnjenje je da povećani nivoi hormona tokom trudnoće mogu promovisati već postojeće tumore. Rizik od raka dojke je zato povišen odmah nakon porođaja i među ženama sa kasnim godinama pri prvom porođaju. Rizik je dodatno smanjen za ~ 7% sa svakim naknadnim porođajima (87).

Kako jajnici započinju proizvodnju estrogena sa prvom menstruacijom, a sekrecija estrogena prestaje nakon menopauze, period između menarhe i menopauze verovatno odražava njenu kumulativnu izloženost estrogenu i drugim hormonima.

Menopauza posle 50 godina života - Relativni rizik za razvoj raka dojke povećava se za oko 3% za svaku godinu starosti u menopauzi. Što žena kasnije uđe menopauzu, tkivo dojke je duže izloženo estrogenima koji se oslobađaju tokom menstrualnog perioda i što je duža izloženost estrogenu tokom života veći je rizik za razvoj raka dojke (76, 92).

Dojenje - Dojenje smanjuje rizik od raka dojke. Većina studija sugerise da dojenje smanjuje ukupni rizik od raka dojke kod žena i što je duži period dojenja veća je zaštita (93). Rizik od raka dojke se smanjuje za 4% za svaku godinu dojenja (93).

Jedno od mogućih objašnjenja za zaštitni efekat dojenja je da dojenje inhibira menstruaciju, smanjujući tako broj menstrualnih ciklusa tokom života (94) i izloženost estrogenu. Još jedno moguće objašnjenje odnosi se na strukturne promene koje se javljaju u dojkama tokom laktacije (95).

1.3.9. Endogeni hormoni

Razvoj raka dojke kod mnogih žena povezan je sa ženskim reproduktivnim hormonima, naročito endogenim estrogenima. Većina hormonskih faktora rizika imaju relativni rizik (RR) manji ili jednak od 2 za razvoj raka dojke (49). Polni hormoni igraju važnu ulogu u etiologiji raka dojke. Istraživanja pružaju dokaze da povišene vrednosti estrogena u krvi povećavaju rizik za razvoj raka dojke kod žena pre i posle menopauze. Žene sa visokim nivoima ukupnog/slobodnog estradiola, kao i drugih estrogena, imaju 2 do 2,5 puta veći rizik u poređenju sa ženama sa niskim vrednostima hormona u krvi (96,97). Većina studija, koje su sprovedene na ženama u postmenopauzi, otkrila je povećani rizik kod žena sa povišenim vrednostima testosterona i androstenediona u serumu (98-100), koji se mogu direktno pretvoriti u estrogene aktivnošću aromataze u masnom tkivu. Serumski nivo progesterona nije povezan sa rizikom od razvoja raka dojke kod žena u postmenopauzi (69,99,101), ali je povezan sa nižim rizikom kod žena u premenopauzi.

1.4. Beningna bolest dojke

Benigne promene dojke dele se na neproliferativne lezije, proliferativne lezije bez atipije i proliferativne lezije sa atipijom (atipična duktalna hiperplazija i atipična lobularna hiperplazija) (11). Neproliferativna lezija nije povezana sa povećanim rizikom za razvoj raka dojke. Proliferativna promena bez atipije dva puta povećava rizik (RR=1.5-2) za razvoj raka dojke (102,103). Proliferativne lezije sa atipijom povezane su sa oko 4 puta većim rizikom (RR = 4,0 do 5,0) od prosečnog rizika (104,105).

1.4.1. Rasna i etnička pripadnost

Sve žene treba da budu svesne svog rizika za rak dojke. Rak dojke pogađa sve žene bez obzira na rasu ili etničku pripadnost. Međutim, stope incidencije i mortaliteta raka dojke variraju među različitim rasnim i etničkim grupama. Prema podacima Nacionalnog instituta za rak dojke belkinje imaju najveću stopu incidencije raka dojke među američkim rasnim/etničkim grupama, dok azijske žene imaju najnižu stopu incidencije. Afroameričke žene imaju najveću stopu smrtnosti od raka dojke, delimično i zbog lečenja u uznapredovaloj fazi bolesti (1,41).

1.4.2. Lobularni i Duktalni karcinom in situ

Duktalni karcinom in situ (DCIS) smatra se prekursorom za invazivni rak dojke i takođe je povezan sa povećanim rizikom za razvoj novog invazivnog raka dojke. Žene sa istorijom DCIS-a imaju oko 10 puta veću šansu da dobiju dijagnozu invazivnog raka dojke od žena bez DCIS (106).

Lobularni karcinom in situ (LCIS) povećava rizik od invazivnog raka dojke. U poređenju sa ženama bez LCIS, one sa LCIS imaju 7 do 11 puta veću šansu za razvoj raka dojke (107,108).

1.4.3. Izloženost dietilstilbestrolu (DES)

Polovinom prošlog veka pojedine trudnice su dobijale lek dietilstilbestrol (DES) jer se smatralo da smanjuje rizik od pobačaja. Ove žene imale su povećan rizik (oko 30%) od razvoja raka dojke u poređenju sa ženama koje nisu primale DES (109).

Neke studije takođe ukazuju da žene čije su majke uzimale DES tokom trudnoće takođe imaju nešto veći rizik od razvoja raka dojke (110).

1.4.4. Način ishrane

Brojne studije su ispitivale povezanost između određenog načina ishrane i rizika za rak dojke, ali sa različitim rezultatima. Iako su ranije studije o ishrani i

raku dojke bile usredsređene na ishranu bogatu mastima, nedavna meta-analiza je zaključila da nema povezanosti (111). U skladu sa ovim rezultatima istraživanjima je i randomizirana Women' Health Initiative studija koja je nakon 8 godina praćenja pokazala da ne postoji statistički značajan pad incidencije raka dojke (112).

Meta-analiza je pokazala da je unos soje inverzno povezan sa rizikom od raka dojke u azijskim, ali ne i u zapadnim populacijama. Potrošnja voća i povrća može smanjiti rizik od raka dojke (113-115). Ovi rezultati su podržani studijama koje povezuju rizik od raka dojke sa višim nivoima karotenoida u krvi (mikronutrijenti koji se nalaze u voću i povrću).

1.4.5. Jonizujuće zračenje

Uticao jonizujućeg zračenja na rizik od raka dojke istražen je u studijama o japanskim žrtvama atomske bombe ili onima koji su izloženi jonizujućem zračenju tokom dijagnostičkih/terapeutskih medicinskih procedura. Ove studije su dosledno pokazale povećan rizik od razvoja raka dojke. Rizik zavisi od doze i uzrasta prilikom ekspozicije, sa najvećim rizikom u pubertetu kad su dojke još uvek u razvoju, efekat je izraženiji kod većih doza zračenja i / ili mlađe starosti kod izloženosti (116,117).

Značajno povećan rizik od razvoja raka dojke utvrđen je kod žena obolelih od Hodgkinovog limfoma pre petaneste godine života, a koje su lečene zračenjem (118).

1.4.6. Konzumiranje alkoholnih pića

Upotreba alkohola je jasno povezana sa povećanim rizikom za razvoj raka dojke. Rizik zavisi od količine konzumiranog alkohola. Rizik od raka dojke povećava se za oko 10% za svakih 10 g dnevnog unosa alkohola. Što znači da žene koje konzumiraju jedno alkoholno piće dnevno (10g/dc) imaju relativni rizik 1,10 u poređenju sa onima koje ne piju, odnosno one žene koje konzumiraju 2 pića dnevno (≥ 20 g/dc) imaju RR 1,3 (119,120). Takođe postoje dokazi da konzumiranje alkohola pre prve trudnoće može naročito uticati na rizik (121). Jedan od mehanizama kojim alkohol povećava rizik je povećanje nivoa estrogena i androgena (122). Konzumacija alkohola povezana je sa povećanim rizikom za HR + rak dojke u odnosu na HR- (123).

1.4.7. Prekomerna telesna težina

Povezanost između gojaznosti (BMI) i rizika od raka dojke zavisi od menopausalnog statusa; žene sa visokim BMI u premenopauzi su 10-30% u manjem riziku za rak dojke u poređenju sa ženama normalne telesne težine ili vitkijim (BMI < 25 kg/ m²) (124,125). Velika meta-analiza nedavno je zaključila da svakih 5 kg koji su stečeni u odraslom dobu povećavaju rizik od raka dojke u postmenopauzi za 11% (126). Žene sa indeksom telesne mase $\geq 31,1$ imaju 2,5 puta veći rizik od razvoja raka dojke nego kod onih sa indeksom telesne

mase $\leq 22,6$ (127). Kod žena u premenopauzi, debljina može povećati učestalost anovulatornih menstrualnih ciklusa i na taj način smanjiti ekspoziciju hormonima jajnika. Suprotno, kod postmenopauzalnih žena povećan nivo estrogena povećava rizik za rak dojke, najverovatnije zbog konverzije androgena u estrogene u masnom tkivu jer je masno tkivo najveći izvor estrogena kod žena u postmenopauzi, ali može biti povezana i sa drugim mehanizmima, uključujući i viši nivo insulina među gojaznim ženama (128,129).

1.4.8. Fizička aktivnost

Žene koje su fizički aktivne imaju 10% do 20% manji rizik od razvoja raka dojke u odnosu na žene koje su fizički neaktivne (130). Američko udruženje za rak u istraživanju koje je obuhvatilo više od 73.000 žena u postmenopauzi otkrilo je da je rizik od raka dojke bio za 14% manji kod žena koje su pešaćile 7 ili više sati nedeljno u poređenju sa ženama koje su šetale 3 ili manje sati nedeljno (131). Fizička aktivnost u vidu vežbanja smanjuje rizik za rak dojke (132,133). U studiji Women's Health Initiative (WHI) brzo hodanje od sat i po do dva i po sata nedeljno smanjuje rizik za razvoj raka dojke za 18% (133). Američko društvo za rak preporučuje 45 do 60 minuta fizičke aktivnosti pet ili više dana nedeljno upravo da bi se smanjio rizik za rak dojke (11). Fizička aktivnost može delovati alterirajuće na menstrualni ciklus i vrednosti hormona u premenopauzi i postmenopauzi. Anamnestičke studije (131) i kohortne studije (134) pronašle su da se rizik od raka dojke može smanjiti za 15% do 50% među fizički aktivnim ženama. Fizička aktivnost kod mladih žena doprinosi smanjenju telesne težine, smanjena telesna težina može odložiti menarhu, a kasnija menarha povezana je sa smanjenim rizikom za rak dojke (135).

1.4.9. Mamografska gustina dojke

Gustina tkiva dojke je mamografski pokazatelj količine žlezdanog i vezivnog tkiva u odnosu na masno tkivo. U poređenju sa ženama sa 11% -25% gustinom dojke, oni sa 26% do 50% ili 50% ili većom gustinom dojke imaju oko 1,6 ili 2,3 puta, veći rizik od raka dojke (136). Rak se teže otkriva kod žena kod kojih je veća gustina tkiva dojke (137). Žene s gušćim tkivom dojki (26% -25% ili 50% i većom gustinom dojke) imaju oko 1,6-6 puta veći rizik za rak dojke u poređenju sa ženama s manje gustim dojkama (11% -25%) (138).

1.5. Pušenje

Najviše epidemioloških studija nije pronašlo povezanost između aktivnog pušenja cigareta i raka dojke (139). Nedavna kohortna studija koja je obuhvatila 3,800 žena sa rakom dojke je utvrdila da kod aktivnih pušača rizik za rak dojke raste za 24%, a za 13% kod bivših pušača, u poređenju sa nepušačima (140). Neke studije sugerišu da duvan može povećati rizik za rak dojke naročito kod žena u premenopauzi (141,142).

1.5.1. Antiperspiranti

Istraživanja o upotrebi dezodoransa i antiperspiranata i riziku od raka dojke potaknuta su zabrinutošću oko hemikalija koje se nalaze u ovim proizvodima. Međutim, studije nisu pronašle vezu između upotrebe dezodoransa i antiperspiranta i rizika od raka dojke (143, 144).

1.5.2. Implantati

Nalazi prospektivnih kohortnih studija i meta-analiza o implantatima u dojka (uključujući implante sa fiziološkim rastvorom i silikonske implante) nisu pronašli povećanje rizika od razvoja raka dojke kod žena sa implantima (145-147).

1.5.3. Životna sredina

Generalno, epidemiološke studije nisu pronašle jasne veze između zagađivača životne sredine, kao što su organohlorni pesticidi i raka dojke. Dosadašnja istraživanja nisu pronašla povezanost između povećanih koncentracija organohlorina u krvi i masnom tkivu i raka dojke (148-150). Iako je nedavna studija pokazala da je izloženost DDT-u in utero povezana sa rizikom od raka dojke kasnije u životu (151). Studije na životinjama su pokazale da produžena izloženost visokim dozama mnogih industrijskih hemikalija mogu povećati rizik za rak dojke, ali nije poznato da li manje doze izloženosti koje se javljaju u opštem okruženju u vazduhu, vodi za piće i potrošačkim proizvodima povećavaju rizik od raka dojke kod ljudi (152).

1.5.4. Noćni rad

Istraživanja ukazuju da noćni rad kod žena, zbog poremećaja cirkadijalnog ritma može povećati rizik za razvoj raka dojke, pogotovu kod onih žena koje više godina rade noću (153,154,155).

1.5.5. Protektivni faktori koji smanjuju rizik od nastanka karcinoma dojke

Faktori povezani sa smanjenim rizikom za rak dojke uključuju fizičku aktivnost, prvu trudnoću pre 30 godine, dojenje u trajanju od 6 meseci, kasna menarha i rana menopauza, jer smanjenjem ekspozicija tkiva dojke estrogenu smanjuje se rizik od nastanka karcinoma dojke. Mere povezane sa smanjenim rizikom za rak dojke prema *NCI* su: farmakoterapija sa modulatorima selektivnog estrogen receptora, inhibitori ili inaktivatori aromataze smanjuju rizik od ponovnog karcinoma dojke kod žena u menopauzi koje su imale

karcinom dojke, profilaktična mastektomija i profilaktična ablacija jajnika kod pacijentkinja sa pozitivnim BRCA 1 i BRCA 2 genom (10).

1.6. SKRINING

Skining (engl. *Screening*, od *screen* čije je jedno od značenja sito, rešeto) se može definisati "kao preliminarno otkrivanje osoba sa neprepoznatim oblicima poremećaja zdravlja, uz pomoć lako i brzo primenjivih postupaka". Cilj skininga je rano otkrivanje poremećaja zdravlja na čiji se tok i /ili ishod može uticati, kao i smanjenje smrtnosti od te bolesti otkrivanjem karcinoma u ranoj fazi (156). Skining nam pomaže da izvršimo trijažu na verovatno obolele i verovatno zdrave u odnosu na ispitivano oboljenje. Važna osobina skininga je da su ispitivane osobe uglavom bez simptoma ili simptomi još nisu prepoznati od strane zdravstvene službe.

Primena mamografije u skiningu raka dojke datira od druge polovine prošlog veka. Unapređenje skininga i održavanje kvaliteta zahteva stalne napore, zbog složenosti procesa skininga od identifikacije i pozivanja ciljne populacije, do izvođenja skining testa i, ako je neophodno, dijagnostičke obrade i lečenja skiningom otkrivenih promena (157,158).

Prvo prospektivno randomizovano kliničko ispitivanje koje je pokazalo korist mamograma u smanjenju smrtnosti od karcinoma dojke sprovedeno je 1963. godine (159). Uticaj skininga na smrtnost raka dojke razlikuje se između studija. Smanjene mortaliteta se kreće između 10% i 25%, kod žena uzrasta 40-75 godina.

U velikim kliničkim studijama dokazana je učinkovitost mamografije u smanjenju stopa mortaliteta od raka dojke, najviše zbog mogućnosti mamografskog otkrivanja dukalnog karcinoma in situ i malih invazivnih dukalnih karcinoma koji nisu bili dijagnostikovani u grupi bolesnica koje nisu bile podvrgnute skiningu (160).

Uvođenje skininga dovelo je do porasta učestalosti ranih stadijuma bolesti i smanjenja učestalosti kasnih stadijuma. Mada u razvijenim državama smanjenje smrtnosti se u 2/3 slučajeva pripisuje savremenoj terapiji, a 1/3 skiningu.

Kriterijumi za skining raka

Implementacija i uspešnost skininga zavisi od brojnih faktora. Pre nego što se krene sa skiningom moraju biti obezbeđeni kriterijumi za uvođenje skining programa. Za organizovanu primenu skining testa potrebno je propisima definisati niz detalja koji čine strategiju skininga i omogućuju sprovođenje skining program. To znači da se odredi ciljna populacija, nosioci posla, test koji će se primenjivati, vremenski interval između testiranja i drugo. Tome prethodi procena da li su ispunjeni uslovi za uvođenje skining programa, koji se grupišu se u odnosu na bolest i u odnosu na skining test (161,162).

Kriterijumi vezani za bolest

Bolest mora biti važan javno zdravstveni problem uz mogućnost ranog otkrivanja, smanjenja mortaliteta i spašenih godina-života; visoka učestalost presimptomatskih oblika, odnosno bolest mora biti detektibilna u presimptomatskoj fazi; mora biti dostupno efikasno lečenje ako se započne u presimptomatskom (ili ranijem) stadijumu nego za vreme simptomatskog (ili kasnijeg) stadijuma, odnosno bolji ishod usled ranijeg otkrivanja bolesti, sagledan prirodni tok bolesti (162, 163).

Kriterijumi koji se odnose na skrining test

Test u skriningu treba biti dostupan i prihvatljiv za populaciju, lako primenjiv, bezbedan i relativno jeftin, jednostavan za primenu, odogovarajuća strategija skrininga za ciljnu populaciju (godina početka skrininga i interval skrininga) (161,162). Validnost testa je njegova sposobnost da razlikuje bolesne i zdrave osobe, odnosno da pomogne klasifikaciji ispitanika na verovatno obolele i zdrave, odnosno da ukaže na oboljenje čijem je otkrivanju namenjen. Validnost je osobina testa koja omogućava podelu ispitanika u obolele i zdrave. Pouzdanost je osobina testa da daje isiti rezultat pri ponavljanim ispitivanjima. Da bi klasifikovali ispitanika na zdrave i obolele rezultat skrininga poredimo sa tzv.zlatnim standradom. U zavisnosti od rezultata skrining testa i zlatnog standarda, svi ispitanici se dele u četiri grupe:

1. Stvarno pozitivni
2. Lažno pozitivni
3. Lažno negativni
4. Stvarno negativni

Tabela 1. Rezultati skrining testa

Skrining test	Oboljenje		Ukupno
	Prisutno/Odsutno		
Pozitivan	a		a+b
Negativan	c		c+d
Ukupno	a+c	a+d	

Test mora da ima zadovoljavajuću senzitivnost i specifičnost (162,163).

- ✧ Osetljivost (senzitivnost) testa je sposobnost testa da obolele označi kao pozitivne i izražava se kao procenat bolesnika sa pozitivnim testom u odnosu na sve bolesne $a/(a+c)$.
- ✧ Specifičnost je osobina testa da zdrave označi kao negativne, a izražava se kao procenat zdravih osoba sa negativnim testom u odnosu na sve zdrave $d/(d+b)$.

Procena osetljivosti sprovodi se praćenjem Registra za rak. To je najčešća metoda i meri slučajeve između dva skrininga (intervalni rak) kao kriterijum za lažno negativne rezultate testa. Ta metoda pretpostavlja da su ovi slučajevi bili

detektibilni u skriningu ali su propušteni (162-164). Važan parametar u evaluaciji testa skrininga je pozitivna prediktivna vrednost (PPV) ili predvidljivost pozitivnog nalaza i predstavlja procenat bolesnih među ispitanicima sa pozitivnim testom $a/(a+b)$. PPV od 10% znači da samo jedna od deset test pozitivnih osoba zaista ima bolest. Drugih devet nepotrebno je dijagnostički pregledano i stvoreni su nepotrebni troškovi i rizici. Negativna prediktivna vrednost (NPV) predstavlja procenat zdravih među ispitanicima sa negativnim testom $d/(c+d)$. Na PPV utiču tri faktora: senzitivnost i specifičnost testa i prevalencija bolesti. Pozitivna prediktivna vrednost raste sa kako raste prevalencija dok NPV opada. Lažno negativni nalazi javljaju se na svaki peti slučaj sa malignitetom, zavisi od više faktora kao što je starost ispitanica i denzitet dojke. Zračenje kojem se izlažu žene na mamografiji je oko 0,4 mSv.

Između senzitivnosti i specifičnosti testa postoji inverzan odnos (161,165). Kada je u pitanju mamografija validnost testa zavisi i od iskustva radiologa, tako da su i senzitivnost i specifičnost istovremeno visoki.

Na skrining se odlučujemo kada je:

1. Visoka prevalencija oboljenja u populaciji
2. Visoka pozitivna prediktivna vrednost
3. Visoka specifičnost

Prilikom organizovanja skrining programa treba se držati nakih osnovnih pravila koja su opšte prihvaćena. Skrining treba da sadrži sledeće faze:

1. Tri skrining stadijuma: pozivanje, mamografija, dalje ispitivanje
2. Dijagnostički stadijum za koji je zadužen multidisciplinarni tim.
3. Lečenje karcinoma otkrivenih skriningom.

**Preporuke za skrining od dve vodeće institucije su:
*American Cancer Society (ACS) - 2017***

Mamografija

- 40-44 godine - individualna odluka
- 45-54 godine - jednom godišnje
- 55 godina i više - jednom u dve godine

United States Preventive Services Task Force (USPSTF) - 2016

Mamografija

- 40-49 godina - individualna odluka
- 50-74 godine - jednom u dve godine
- 75 godina i starije - bez preporuke

Pristrasnost u skriningu

Pristrasnost (*eng. bias*) je svaki postupak ili proces koji vodi odstupanju rezultata, odnosno zaključaka od istine.

- ✧ Pristrasnost izbora - nastaje kada se rezultati uopštavaju na osnovu nereprezentativne grupe (neke osobe se odazivaju, a neke ne na skrining).
- ✧ Pristrasnost usled preteranog dijagnostikovanja - nastaje usled svrstavanja među obole osobe i onih sa biološki inertnim oblicima koji bi i bez lečenja imali dobru prognozu, odnosno ne bi usloveli smrtni ishod.
- ✧ Pristrasnost usled različitog trajanja bolesti - odnosi se na uticaj dužine prekliničke faze na verovatnoću da se rak otkrije skriningom, odnosno favorizuje se spororastući oblik raka (skriningom se otkrije više ovih formi koji imaju i bolju prognozu), u odnosu na brzorastući rak (prognostički lošiji). tako da skrining daje lažno veće preživljavanje.
- ✧ Polazišna pristrasnost - precenjivanje vremena preživljavanja zbog pomeranja unazad polazne tačke otkrivanja bolesti. U ovom slučaju, skrining daje lažnu sliku dužeg preživljavanja.

1.7. NACIONALNI PROGRAM RANOG OTKRIVANJA RAKA DOJKE

Nacionalni program ranog otkrivanja raka dojke donet je Zaključom Vlade Republike Srbije u avgustu 2013. godine na predlog Ministarstva zdravlja i Socijalne zaštite (39).

Nacionalni program ranog otkrivanja karcinoma dojke (u daljem tekstu: skrining) sprovodi se organizovanjem mamografskih pregleda kod zdravih žena uzrasta od 50 do 69 godina. a ciljevi programa su: smanjenje smrtnosti žena od karcinoma dojke u Republici Srbiji, podizanje svesti žena o značaju redovnih pregleda i ranog otkrivanja raka dojke i informisanje o značaju skrininga, jačanje kapaciteta zdravstvenih ustanova za sprovođenje skrininga u pogledu obezbeđivanja dovoljnog broja obučanih kadrova i opreme, uspostavljanje sistema prikupljanja i upravljanja podacima u toku sprovođenja skrininga, uspostavljanje kontrole kvaliteta usluga u sprovođenju skrininga, uključivanje lokalne samouprave i udruženja građana u sprovođenje skrininga (Slika 3).

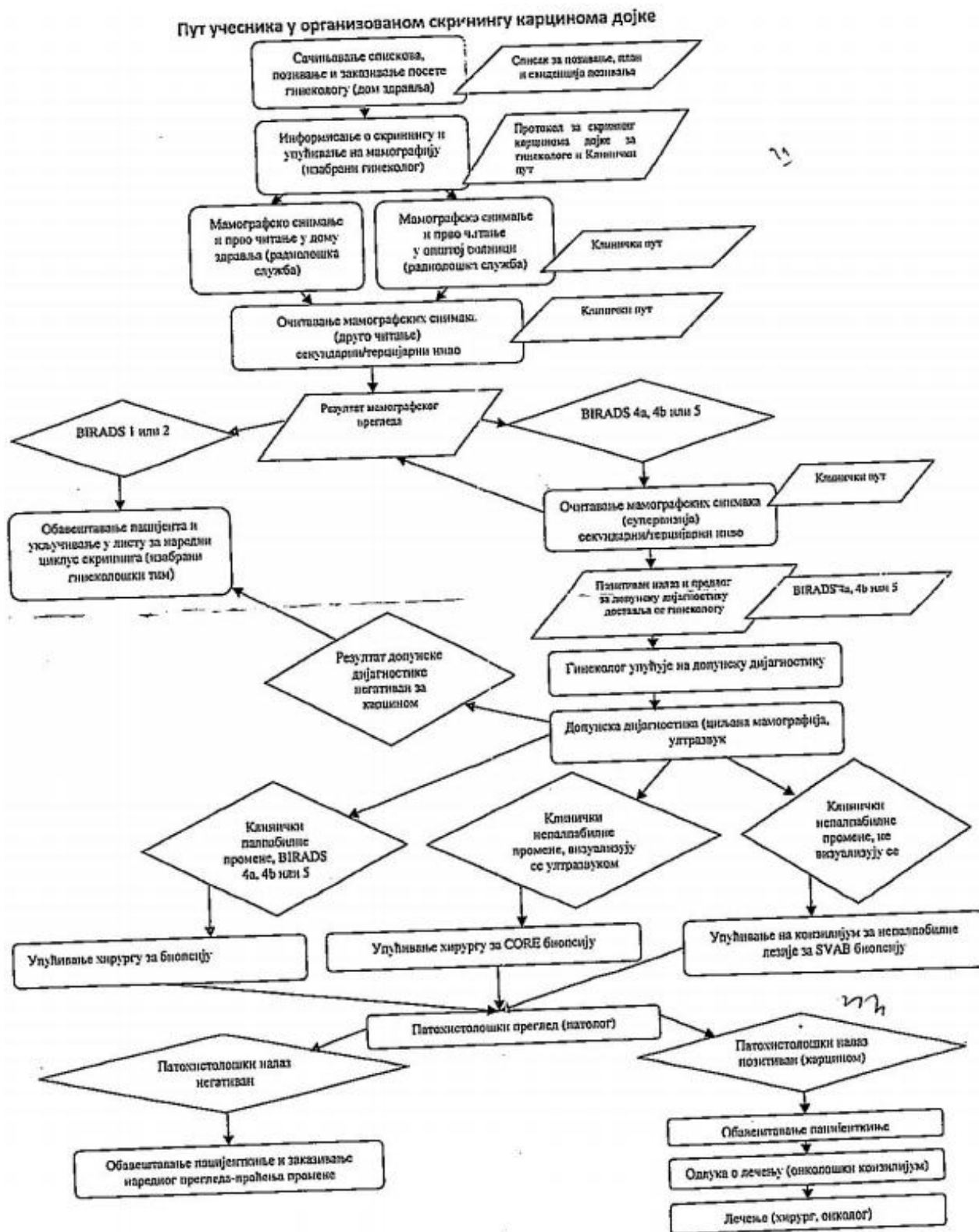
Skrining nije dijagnostički postupak, pa se pojedine žene sa suspektnim nalazom BIRADS 4-5 (Breast Imaging-Reporting and Data System) šalju na dalju dijagnostičku obradu radi potvrde raka dojke. Kod svih pozitivnih dodatno se radi UZV pregled, uz punkcijom pod kontrolom UZV i citološkom analizom punktata. U skriningu, dopunske procedure podrazumevaju palpatorni pregled dojki, ultrazvučni pregled dojki i ciljane mamografije sa kompresijom, uveličanjem ili pod drugim uglom. Dopunska dijagnostika obavlja se na sekundarnom ili tercijarnom nivou zdravstvene zaštite. Ako su promene u dojkama nepalpabilne, kao što su mikrokalcifikacije ili zone narušene arhitektonike, koje se ne mogu vizualizovati ultrazvukom, upućuju se sa predlogom za stereoataksična vakum asistirana biopsija (SVAB) u ustanove na tercijarnom nivou zdravstvene zaštite. Sve pacijentkinje sa klinički nepalpabilnim promenama u dojkama koje se vizualizuju ultrazvučim pregledima i zahtevaju biopsiju širokom iglom (Core needle biopsy) pod kontrolom ultrazvuka, upućuju se u zdravstvene ustanove gde postoje tehnički

uslovi za obavljanje ove vrste biopsije i edukovan kadar. Core biopsija klinički i radiološki suspektnih promena u dojci je „zlatni standard“ kako bi se mogla doneti multidisciplinarna odluka o lečenju.

Praćenje i procenu sprovođenja skrininga planira i sprovodi Kancelarija za rano otkrivanje malignih bolesti pomoću baze podataka organizovanog skrininga i periodičnih izveštaja instituta i zavoda za javno zdravlje. Završnu procenu sprovođenja skrininga sačinjava Ministarstvo zdravlja za svaku kalendarsku godinu, na osnovu podataka i izveštaja Kancelarije za rano otkrivanje malignih bolesti.

Preporučuje se nezavisno dvostruko odčitanje (double reading). Svaki snimak se očitava od strane dva nezavisna specijalista radiologije (u daljem tekstu: prvi čitač). Prvo čitanje se obavlja u domu zdravlja ili u bolnici. Drugo čitanje mamografija dostavljenih na CD-ovima se obavlja na radnim stanicama u zdravstvenoj ustanovi sekundarnog ili tercijarnog nivoa zdravstvene zaštite. Ukoliko se oba doktora medicine, specijalisti radiologije izjasne da je nalaz pozitivan (BI-RADS 4a, 4b, 5) potrebno je da se ista mamografija očita i treći put na sekundarnom ili tercijarnom nivou, od strane trećeg doktora medicine specijaliste radiologije i tada se upisuje završna ocena po klasifikaciji BI-RADS i eventualno daje predlog za dopunsku proceduru (11).

Slika 3. Organizacijska shema Nacionalnog skrining programa



1.8. ZNAČAJ UTVRĐIVANJA FAKTORA RIZIKA U NASTANKU RAKA DOJKE

U Srbiji i Vojvodini, rak dojke je po stopama incidencije i mortaliteta vodeća maligna bolest kod žena. Takođe se zapaža rastući trend stopa incidencije i stopa mortaliteta raka dojke. Navedena onkoepidemiološka situacije se ocenjuje kao veoma nepovoljna i to zahteva aktivnije angažovanje države, zdravstvenog sistema kao i hitno sprovođenje mera primarne i mera sekundarne prevencije. Jedna od mera koji su država i zdravstveni sistem preduzeli bila je izrada "Nacionalnog vodiča dobre kliničke prakse za dijagnostikovanje i lečenje raka dojke" koji se bavi problematikom raka dojke od njegove etiologije do terapije i koristi lekarima svih nivoa zaštite (166).

Mnoge zemlje (Ujedinjeno Kraljevstvo, Sjedinjene Američke Države, skandinavske zemlje) uspele su da se izbore u značajnoj meri sa ovom bolesti, sve češće bolest se otkriva u ranoj fazi, modaliteti terapije su tada manje agresivni i sa manje propratnih komplikacija (123,167,168). Prema dostupnim podacima promenom načina života (mere primarne prevencije) kod oko 25% do 33% žena može se prevenirati rak dojke (1). Takođe, mamografijom se značajno redukuje stopa mortaliteta što je pokazano u nizu država koje su ovu meru uvele u vidu organizovanog skrining pregleda (169).

Utvrđivanjem faktora rizika, kod žena sa područja Vojvodine koje se odazivaju na skrining program ranog otkrivanja raka dojke mamografijom, doprinosi se jasnijem i celokupnijem sagledavanju etiološke problematike raka dojke.

2. CILJEVI I HIPOTEZE

Osnovni cilj istraživanja bio je da se definišu faktori rizika u populaciji žena uzrasta 50-69 godina koje su obuhvaćene Nacionalnim skrining programom ranog otkrivanja raka dojke mamografijom na teritoriji Autonomne pokrajine Vojvodine.

Specifični ciljevi:

1. Utvrditi reproduktivni status i korišćenje menopauzalne hormonske terapije kod žena sa rakom dojke i žena koje nemaju rak dojke.
2. Utvrditi postojanje pozitivne porodične anamneze u odnosu na rak dojke kod žena sa rakom dojke i žena koje nemaju rak dojke.
3. Utvrditi postojanje prethodno dijagnostikovane maligne bolesti druge lokalizacije kod žena sa rakom dojke i žena koje nemaju rak dojke.
4. Utvrditi indeks telesne mase kod žena sa rakom dojke i žena koje nemaju rak dojke
5. Istražiti da li se okruzi u APV razlikuju u odnosu na faktore rizika za nastanak raka dojke

Hipoteze:

1. Žene koje su dobile menstruaciju pre 12. godine života, imale prvu trudnoću posle 30. godine života, menopauzu posle 50 godina života, nisu dojile, koristile hormonsku terapiju značajno češće imaju karcinom dojke.
2. Žene koje imaju pozitivnu porodičnu anamnezu o raku dojke značajno češće imaju karcinom dojke.
3. Žene koje imaju prethodno dijagnostikovanu malignu bolest druge lokalizacije značajno češće imaju karcinom dojke.
4. Žene koje imaju indeks telesne mase jednak ili veći od 30 značajno češće imaju karcinom dojke.

3. METODE RADA I MATERIJAL

U istraživanju je korišćena retrospektivno-prospektivna pristup u periodu od 2013. godine do 2016. godine, na odabranom uzorku. U istraživanje su uključene sve žene uzrasta 50-69 godina koje su se dobrovoljno odazvale pozivu na mamografski pregled u okviru Nacionalnog programa za skrining raka dojke na teritoriji Autonomne Pokrajine Vojvodine (AP Vojvodine), ispunile i potpisale upitnik o već nekim poznatim ili pretpostavljenim faktorima rizika za rak dojke, neposredno pre mamografskog pregleda. Bolesnice su sve žene u dobi 50-69 godina kojima je probirom otkriven i patohistološki potvrđen rak dojke. U Nacionalni program ranog otkrivanja raka dojke na teritoriji AP Vojvodine uključeni su sledeći domovi zdravlja (DZ): Novi Sad, Senta, Zrenjanin, Pančevo, Sremska Mitrovica, Subotica.

Kao instrument istraživanja koristio se anketni upitnik Nacionalnog programa za skrining. Upitnik se sastojao od tri dela. Prvi deo upitnika odnosio se na sociodemografske karakteristike ispitanica, domen kojim suse ispitivali faktori rizika za rak dojke i domen koji se odnosio na radiološko tumačenje nalaza. Upitnik su lično ispunjavale žene neposredno pre mamografskog pregleda, koji je identičan je i za bolesnice i kontrolnu grupu. Obrada anketnog upitnika omogućila je stratifikaciju u odnosu na: uzrast (50-54, 55-59, 60-64 i 65-69 god); dob menarhe (≤ 12 , 13-14 i ≥ 15 god; godine starosti prve trudnoće (≤ 20 , 21-29 i ≥ 30 god; broj porođaja nulipara (1-2, ≥ 3 dece; dojenje (ne/da) i dužina dojenja (≤ 6 , 7-12, ≥ 13 mj); dob menopauze (<50,50-55,>55), menopauzalni status (pre/perimenopauzalni i postmenopauzalni); upotreba hormonske supstitucione terapije ikada (ne/da), trenutno (ne/da), prestale koristiti (<12 m, 1-5, 6-10, >11 god); upotreba oralnih kontraceptiva ikada (ne/da), koliko dugo (<12 m, 1-5, 6-10, >11 god) ; mamografija do sada (ne/da), kada (<1 god, 2-3god); pregled dojki do sada (ne/da), porodična anamneza o raku dojke prvog stepena srodstva (ne/da), srodstvo (majka, sestra, kćer); lična anamneza o benignoj bolesti dojke i simptomima (ne/da), lična anamneza o malignoj bolesti (ne/da) ili nekoj drugoj bolesti (ne/da), telesna masa (BMI ≤ 24.9 , 25-29 , ≥ 30 kg/m²). Obrada očitnog mamografskog nalaza nakon skrininga omogućuje stratifikaciju bolesnica i kontrolne grupe na BIRADS kategorije (0,1,2,3,4,5).

DIJAGNOSTIČKI KRITERIJUMI

ACR BI-RADS (Breast Imaging Reporting and Data System)

Za očitavanje mamografskih snimaka u svetu je razvijen BIRADS sistem. BIRADS je razvijen od strane Američkog koledža za radiologiju (American College of Radiology). Osnovni cilj BIRADS sistema je standardizacija

izvođenja mamografije i očitavanja mamografskih nalaza. Po ovoj klasifikaciji sve promene u parenhimu dojki svrstane se u 6 kategorija. Kategorija 0 – potrebna dodatna evaluacija i/ili poređenje sa starim mamogramom; Kategorija 1 – normalan nalaz; Kategorija 2 – benignan nalaz; Kategorija 3 – verovatno benignan nalaz –preporuka kontrolni mamogram za 6 meseci, Kategorija 4 – nalaz suspektan za malignu promenu – preporuka biopsija iglom; Kategorija 5 – nalaz visoko suspektan za malignu promenu - preporuka biopsija i lečenje ako je potrebno; Kategorija 6 – malignitet dokazan biopsijom (16).

Mamografski nalaz dvostruko se očitava (double reading) i u slučaju BI-RADS 0 nalazapotrebno je dodatno navesti koja se dodatna snimanja (projekcije) ili metode slikanja preporučuju (ultrazvuk, magnetna rezonancija). U slučaju suspektnog nalaza (BI-RADS kategorije 4 i 5) nužno je preporučiti biopsiju u daljnjem postupku ako ne postoje specifični razlozi zbog kojih je biopsiju potrebno odložiti (170).

3.1. NAČIN IZBORA, VELIČINA I KONSTRUKCIJA UZORKA

Prema poslednjem popisu stanovništva Republičkog zavoda za statistiku iz 2011. godine na teritoriji AP Vojvodine je registrovano ukupno 278,879 žena uzrasta 50-69 godina. U studiju su uključene sve žene sa teritorije AP Vojvodine uzrasta 50-69 godina, koje su se odazvale ili će se odazvati pozivu na mamografski pregled u periodu zaključno sa 31. decembrom 2016.

Uzorak su činile ispitanice starosti od 50-69 godina sa teritorije AP Vojvodine, koje su se odazvale pozivu da učestvuju u skriningu. Grupu obolelih su činile sve žene uzrasta 50-69 godina sa teritorije AP Vojvodine koje su na mamografiji imale pozitivan nalaz - BIRADS 4,5 (Breast Imaging Reporting and Data System) i kojima je dodatnom dijagnostikom (biopsija) potvrđena dijagnoza raka dojke. Kontrolnu grupu su činile žene uzrasta 50-69 godina sa teritorije AP Vojvodine koje su na mamografiji imale uredan mamografski nalaz - BIRADS 1,2.

Za identifikaciju ciljne grupe koristila se baza osiguranika Službe opšte medicine. Način pozivanja ispitanica definisan je Uredbom Nacionalnog programa ranog otkrivanja raka dojke. Poštom na kućnu adresu ispitanicama se slao poziv sa datumom javljanja u Dom zdravlja i informativni pamflet ili su se pozivale telefonski preko službe Doma zdravlja. Navedenog datuma ispitanica se javljala u Dom zdravlja, izabrani lekar joj dao potrebne informacije o skriningu. Nakon razgovora sa izabranim lekarom ispitanica je popunjavala upitnik (uz pristanak) i nakon toga odlazila na mamografiju, koja se radile u Službi za radiologiju navedenih domova zdravlja ili opštih bolnica.

Obrada podataka prikupljenih u okviru istraživanja se radila u Institutu za javno zdravlje Vojvodine, uz korišćenje raspoložive opreme i materijalnih sredstava Instituta. Podaci od značaja za istraživanje su prikupljeni u saradnji sa koordinatorima za skrining raka dojke iz Instituta za javno zdravlje

Vojvodine i zavoda za javno zdravlje (Subotica, Kikinda, Zrenjanin, Pančevo, Sremska Mitrovica) i zdravstvenih ustanova iz njihove nadležnosti, kao i u saradnji sa Nacionalnom kancelarijom za skrining Instituta za javno zdravlje Srbije.

3.2 STATISTIČKA OBRADA PODATAKA

Za statističku obradu podataka koristio se programski paket IBM SPSS Statistics 21 (Statistical Package for the Social Sciences). Statistička analiza podataka obuhvatila je metode deskriptivne i inferencijalne statistike. Numerička obeležja su prikazana putem srednjih vrednosti (aritmetička sredina, mod i medijana) i mera varijabiliteta (standardna devijacija, opseg vrednosti), a atributivna obeležja korišćenjem frekvencija i procenata. Testiranje razlike frekvencija atributivnih obeležja vršice se primenom χ^2 testa i Fisher Exact testom. Značajnost razlika za kontinuirane varijable je testirana parametrijskim testom (t-test, ANOVA). Multivarijantna analiza je uključila primenu binarnog logističkog regresionog modela. Svi potencijalni prediktori raka dojke uneti su u prediktivni model i testirani kroz binarnu logističku regresionu analizu kako bi se utvrdio zajednički prediktivni značaj kao i parcijalni doprinosi testiranih prediktorskih varijabli. Statistički značajna razlika je definisana na nivou $p < 0,05$.

4. REZULTATI

4.1. Uzasna struktura uzorka i međugrupne uzrasne razlike

U tabeli 1. prikazana je starosna struktura ispitanika u kliničkoj i kontrolnoj grupi žena. Vidimo da se u obe grupe nalaze žene između 50 i 69 godina starosti. Prosečna starost u kliničkom uzorku je nešto veća i iznosi 60,87 godina, dok je u kontrolnom uzorku prosečna starost 58,89 godina.

T testom za nezavisne uzorke testirana je značajnost ovih uzrasnih razlika. Rezultati pokazuju da su uočene razlike značajne ($t=4,471$, $df=508$, $p<0,001$). Ispitanice u kliničkom uzorku su značajno starije u odnosu na one u kontrolnoj grupi.

Tabela 1. Uzasne razlike po grupama

Starost ispitanika	N	Min	Max	Mean	SD
Klinicki uzorak	246	50	69	60.87	5,803
Kontrolni uzorak	264	50	69	58.58	5,741

U tabeli 2. prikazane su ispitanice iz kliničkog uzorka u četiri uzrasne kategorije. Vidimo da je najveći broj žena u kategoriji starijih od 65 godina ($N=90$), potom u grupi žena između 60 i 64 godine ($N=60$), dok u preostale dve grupe ima po 48 ispitanika. Posmatrano u procentima čak 61% žena uzrasta od 60-69 godina ima rak dojke.

Tabela 2. Učestalost raka po uzrasnim kategorijama

		Broj ispitanica	Procenat	Kumulativni procenat
Uzrast	50-54	48	19,5	19,5
	55-59	48	19,5	39,0
	60-64	60	24,4	63,4
	65-69	90	36,6	100,0
	Ukupno	246	100,0	

4.2. BMI ispitanica i međugrupne razlike

BMI status ispitanica prikazan je kroz kontinuirani skor (indeks), nakon čega su ispitanice grupisane u dve kategorije. Prva kategorija su ispitanice koje imaju BMI manji od 30, a druga one koje imaju BMI indeks 30 i više.

U tabeli 3. vidimo da u kategoriji ispitanica sa BMI 30 i više ima 50 žena iz kliničkog uzorka i 49 žena iz kontrolne grupe. 189 žena kontrolne grupe ima BMI ispod 30, dok je u ovoj kategoriji 158 žena kliničkog uzorka.

Ove razlike u frekvenci testirane su Phi kvadrat testom. Rezultati pokazuju da ne postoje statistički značajne razlike između dve grupe ispitanica ($\chi^2=0,765$, $p=0,381$, $OR(0,524;1,281)=0,819$)

Tabela 3. BMI manji i iznad 30 u dve grupe ispitanica

		BMI kategorija		Ukupno
		Manji od 30	30 i vise	
Klinicki uzorak	Broj ispitanica	158	50	208
	Std. Residual	-0,3	0,6	
Kontrolna grupa	Broj ispitanica	189	49	238
	Std. Residual	0,3	-0,5	
Ukupno	Broj ispitanica	347	99	446

U sledećem koraku ispitanice su podeljene u tri grupe: BMI \leq 24,9, BMI = 25-29 i BMI \geq 30. Ispitana je zastupljenost ispitanica u sve tri kategorije u obe grupe, a potom je testirana statistička značajnost razlika u BMI u ovim kategorijama na kliničkom u kontrolnom uzorku.

U tabeli 4. vidimo da u kategoriji ispitanica sa BMI manjim od 25 ima 72 žene iz kliničkog uzorka i 86 žena iz kontrolne grupe. BMI između 25 i 30 ima 100 žena iz kliničkog uzorka i 126 žena iz kontrolne grupe. BMI preko 30 ima 50 žena iz kliničkog i 49 žena kontrolnog uzorka.

Ove razlike u vrednosti BMI testirane su Phi kvadrat testom. Rezultati pokazuju da ne postoje statistički značajne razlike između dve grupe ispitanica ($\chi^2=1,100$, $p=0,577$, $OR(0,865;1,057)=0,957$)

Tabela 4. Broj ispitanica iz kliničkog i kontrolnog uzorka u odnosu na tri kategorije BMI

	BMI_tri_kategorije			Ukupno
	BMI<25	BMI=25-30	BMI>30	
klinički uzorak	72	100	50	222
kontrolna grupa	86	126	49	261
Ukupno	158	226	99	483

BMI je kao varijabla posmatran i kontinuirano. Rezultati su prikazani u tabeli 5. Rezultati pokazuju da je prosečan BMI u kliničkom uzorku 27.4, dok je u kontrolnom uzorku 26.63.

T testom za nezavisne uzorke testirana je značajnost međugrupnih razlika u BMI. Rezultati t testa pokazuju da uočene razlike nisu statistički značajne ($t=1,050$, $df=481$, $p<0,294$).

Tabela 5. Razlike u BMI među grupama

	GRUPA	N	Mean	SD	SD greška
BMI	klinički uzorak	222	27,04	4,456	.299
	kontrolna grupa	261	26,63	4,136	.256

4.3. Reproductivni status ispitanica i međugrupne razlike

Kada govorimo o reproduktivnom statusu žena u obzir su uzete sledeće varijable: starost pri prvoj trudnoći, broj trudnoća i podatak da li je žena dojila ili nije.

Starost pri prvoj trudnoći

U tabeli 6. prikazana je prosečna starost žena u obe grupe pri prvoj trudnoći. Vidimo da je prosečna starost u prvoj trudnoći žena koje su u kliničkom uzorku 22.33 godine dok je prosečna starost u prvoj trudnoći žena iz kontrolne grupe 22.14 godina. Ova razlika je testirana t testom za nezavisne uzorke kako bi proverili njenu statističku značajnost. Rezultati pokazuju da ne postoji značajna razlika u starosti pri prvoj trudnoći žena iz kliničkog i kontrolnog uzorka ($t=0,301$, $df=503$, $p<0,763$).

Tabela 6. Međugrupne razlike u starosti žene u prvoj trudnoći

GRUPA		N	Mean	SD	St. greška
Prva	klinički uzorak	246	22,33	7,591	.484
trudnoća	kontrolna grupa	259	22,14	6,887	.428

Starost pri prvoj trudnoći je posmatrana i kao binarna kategorijalna varijabla. U prvoj kategoriji su žene koje su prvu trudnoću imale pre 30 godina dok su u drugoj grupi bile žene koje su prvu trudnoću imale sa 30 i više godina.

U tabeli 7. vidimo da je u kliničkom uzorku 30 žena rodilo prvo dete

posle 30-e godine. U kontrolnom uzorku prvo dete posle 30-e godine rodilo je 27 žena. U obe grupe ovaj procenat se kreće u rasponu od 10 do 12%.

Phi kvadrat testom testirane su razlike u frekvenci prve trudnoće pre i posle tridesete godine po grupama. Rezultati pokazuju da ne postoje značajne razlike po grupama u odnosu na ovu varijablu ($\chi^2=0,395$, $p=0,530$, $OR(0,482;1,451)=0,838$)

Tabela 7. Učestalost prve trudnoće pre i posle 30 godina po grupama

Prva trudnoća	Klinički uzorak		Kontrolni uzorak	
	Broj ispitanica	%	Broj ispitanica	%
Pre tridesete	216	87,8	232	88,9
Posle tridesete	30	12,2	27	11,1
Ukupno	246	100,0	259	98,1

Kada za kriterijum rađanja prvog deteta uzmemo 35 godina vidimo da je deset žena iz kliničkog uzorka i šest žena iz kontrolnog uzorka rodilo prvo dete posle 35 godine života (Tabela 8). Ove razlike u frekvenci u odnosu na starost pri rađanju prvog deteta takođe nisu statistički značajne ($\chi^2=1,3540$, $p=0,254$, $OR(0,921;1,043)=0,980$)

Tabela 8. Učestalost prve trudnoće pre i posle 30 godina po grupama

Prva trudnoća	Klinički uzorak		Kontrolni uzorak	
	Broj ispitanica	%	Broj ispitanica	%
Pre tridesetpete	219	95	240	98
Posle tridesetpete	10	5	6	2
Ukupno	229	100	246	100

Tabela 9. Međugrupne razlike u učestalosti rađanja posle 35 godina

	Rođenje prvog deteta		Ukupno
	Pre 35 godina	Posle 35 godina	
Klinički uzorak	219	10	229
Kontrolna grupa	240	6	246
	459	16	475

Broj trudnoća

U sledećem koraku analiziran je broj dece ispitanica po grupama. Najveći broj ispitanica u obe grupe ima dvoje dece (tabela 10). U obe grupe ima manje od 20 ispitanica bez dece, a oko 50 ispitanica ima jedno dete. Troje dece u kliničkom uzorku ima 20 ispitanica dok u kontrolnom uzorku 33 žene ima troje dece. Više od troje dece u kliničkom uzorku nema ni jedna žena dok u kontrolnom ima 4 žene.

Postojeće razlike u broju trudnoća testirane su Phi kvadrat testom, rezultati pokazuju da ne postoji značajna razlika u broju dece ispitanica iz dve grupe ($\chi^2=8,828$, $p=0,116$)

Spirmanovim koeficijentom korelacije testirana je povezanost broja dece u porodici i pojave raka dojke. Rezultati pokazuju da ne postoji značajna povezanost ove dve varijable ($r=0,074$, $p=0,091$).

Tabela 10. Broj porođaja ispitanica

	Broj porođaja						Ukupno
	0	1	2	3	4	6	
Klinicki uzorak	17	54	151	20	3	1	246
Kontrolna grupa	12	48	167	33	0	0	260
Ukupno	29	102	318	53	3	1	506

Dojenje

U tabeli 11. prikazani su rezultati na pitanje da li su ispitanice dojile ili ne u kliničkom i kontrolnom uzorku. Vidimo da u oba uzorka ujednačen broj žena nije dojilo. U kliničkom uzorku 37 žena, a u kontrolnom 38 žena.

Statistička značajnost razlika koja se odnosi na podatak da li su žene dojile ili ne testirana je Phi kvadrat testom. Rezultati pokazuju da uočene razlike nisu statistički značajne ($\chi^2=0,165$, $p=0,921$, $OR(0,592;1,579)=0,966$)

Tabela 11. Učestalost dojenja po grupama

			Da li ste dojili			Ukupno
			Bez dece	da	ne	
GRUPA	Klinicki uzorak	Broj ispitanica	2	207	37	246
		Std. Residual	-.3	.0	.1	
	Kontrolna grupa	Broj ispitanica	3	220	38	261
		Std. Residual	.3	.0	-.1	
Ukupno			5	427	75	507

4.4. Podaci u vezi prve i poslednje menstruacije i međugrupne razlike

U sledećem koraku prikazana je prosečna starost ispitanica po grupama u momentu dobijanja prve menstruacije i pri poslednjoj menstruaciji. U tabeli 12. prikazana je prosečna starost žena u obe grupe pri prvoj menstruaciji, kao i pri poslednjoj menstruaciji.

Vidimo da je prosečna starost pri prvoj menstruaciji žena koje su u kliničkom uzorku 13,29 godina, dok je prosečna starost pri prvoj menstruaciji žena iz kontrolne grupe 13,54 godine. Ova razlika je testirana t testom za nezavisne uzorke kako bi proverili njenu statističku značajnost. Rezultati pokazuju da ne postoji značajna razlika u starosti pri prvoj menstruaciji žena iz kliničkog i kontrolnog uzorka ($t=1,824$, $df=500$, $p<0,069$).

Vidimo i da je prosečna starost pri poslednjoj menstruaciji žena koje su u kliničkom uzorku 49,63 godine, dok je prosečna starost pri poslednjoj menstruaciji žena iz kontrolne grupe 49,59 godina. Ova razlika je testirana t testom za nezavisne uzorke kako bi proverili njenu statističku značajnost. Rezultati pokazuju da ne postoji značajna razlika u starosti pri poslednjoj menstruaciji žena iz kliničkog i kontrolnog uzorka ($t=0,102$, $df=505$, $p<0,919$).

Tabela 12. Prosečna starost ispitanica pri prvoj i poslednjoj menstruaciji

GRUPA		Broj ispitanica	Srednja vrednost	SD	St. greška
Prva menstruacija	Klinički uzorak	246	13,29	1,375	.088
	Kontrolna grupa	256	13,54	1,591	.099
Poslednja menstruacija	Klinički uzorak	236	49,63	4,513	.294
	Kontrolna grupa	261	49,59	4,502	.279

Starost pri prvoj menstruaciji kao i starost pri poslednjoj menstruaciji su posmatrane i kao binarne kategorijalne varijable.

Prema starosti pri prvoj menstruaciji uzorak je podeljen na žene koje su prvu menstruaciju imale sa manje od 12 godina, dok su u drugoj grupi bile žene koje su prvu menstruaciju imale sa 12 i više godina.

U tabeli 13. vidimo da je u kliničkom uzorku 73 žene dobilo menstruaciju

pre 12-te godine dok je, u kontrolnoj grupi 62 žene dobilo menstruaciju pre 12-te godine.

Phi kvadrat testom testirane su razlike u frekvenci prve menstruacije pre i posle dvanaeste godine po grupama. Rezultati pokazuju da ne postoje značajne razlike po grupama u odnosu na ovu varijablu ($\chi^2=1.899$, $p=0.168$, $OR(0,889;1,960)=1,320$).

Tabela 13. Prosečna starost ispitanica pri prvoj menstruaciji – međugrupne razlike

		Menarha		Ukupno
		pre 12	posle 12	
Klinički uzorak	Broj ispitanica	73	173	246
	Std. Residual	.8	-.5	
Kontrolna grupa	Broj ispitanica	62	194	256
	Std. Residual	-.8	.5	
Ukupno		135	367	502

Vidimo da u kliničkom uzorku ima 70% žena koje su posle 12 godina dobile prvu menstruaciju, ipak od svih žena koje su dobile menstruaciju pre 12 godina 65% čine žene kontrolne grupe.

Prema starosti pri poslednjoj menstruaciji uzorak je podeljen na žene koje su poslednju menstruaciju imale sa manje od 50 godina, dok su u drugoj grupi bile žene koje su poslednju menstruaciju imale sa 50 i više godina.

U tabeli 14. vidimo da je u kliničkom uzorku 123 žene imalo poslednju

menstruaciju pre 50-te godine dok je, u kontrolnoj grupi 145 žena dobilo menstruaciju pre 50-te godine.

Phi kvadrat testom testirane su razlike u godinama poslednje menstruacije (pre i posle pedesete godine) po grupama. Rezultati pokazuju da ne postoje značajne razlike po grupama u odnosu na ovu varijablu ($\chi^2=0,664$, $p=0,415$, $OR(0,606;1,230)=0,865$).

Tabela 14. Prosečna starost ispitanica pri poslednjoj menstruaciji – međugrupne razlike

		Menopauza		Ukupno
		pre 50	posle 50	
Klinicki uzorak	Broj ispitanica	123	113	236
	Std. Residual	-0.4	0.4	
Kontrolna grupa	Broj ispitanica	145	115	260
	Std. Residual	0.4	-0.4	
Ukupno		268	228	496

Starost pri prvoj menstruaciji kao i starost pri poslednjoj menstruaciji su posmatrane i kao kategorijalne varijable sa više kategorija.

Prema starosti pri prvoj menstruaciji uzorak je podeljen na žene koje su prvu menstruaciju imale sa manje od 11 godina, sa između 12 i 13 godina i sa više od 14 godina.

U tabeli 15. vidimo da je u kliničkom uzorku 25 žena dobilo menstruaciju pre 11-te godine dok je, u kontrolnoj grupi 26 žena dobilo menstruaciju pre

11-te godine. Ukupno 107 žena iz kliničkog uzorka i 100 žena iz kontrolnog uzorka dobile su menstruaciju između 12 i 13 godina, ostale žene su raspoređene u kategoriji onih koje su dobile menstruaciju sa 14 i više godina.

Phi kvadrat testom testirane su razlike u frekvenci prve menstruacije u tri kategorije. Rezultati pokazuju da ne postoje značajne razlike po grupama u odnosu na ovu varijablu ($\chi^2=0,280$, $p=0,869$).

Tabela 15. Prva menstruacija kod žena iz kliničkog i kontrolnog uzorka

	Prva menstruacija			Ukupno
	Pre 11 - te	Od 12-13god	Više od 14	
Klinički uzorak	25	107	104	236
Kontrolna grupa	26	100	107	233
Ukupno	51	207	211	469

Prema starosti pri poslednjoj menstruaciji uzorak je podeljen na žene koje su poslednju menstruaciju imale sa manje od 45 godina, između 45 i 49 godina, između 50 i 55 godina i sa više od 55 godina.

U tabeli 16. vidimo da je u kliničkom uzorku 29 žena imalo poslednju menstruaciju pre 45te godine dok je, u kontrolnoj grupi 25 žena tada imalo poslednju menstruaciju. 60 žena iz kliničkog uzorka i 81 žena iz kontrolnog uzorka su imale poslednju menstruaciju između 45 i 49 godina. Poslednju menstruaciju u rasponu od 50 do 54 godine imalo je 121 žena iz kliničkog uzorka i 127 žena iz kontrolnog uzorka. Nakon 55 godina poslednju menstruaciju imalo je 26 žena iz kliničkog i 28 žena iz kontrolnog uzorka.

Phi kvadrat testom testirane su razlike u frekvenci poslednje menstruacije u četiri kategorije kod dve grupe ispitanica. Rezultati pokazuju da ne postoje značajne razlike po grupama u odnosu na ovu varijablu ($\chi^2=2,392$, $p=0,495$).

Tabela 16. Menopauza kod dve grupe ispitanica

	Menopauza				Ukupno
	Pre 45	45-49	50-54	55 i više	
Klinicki uzorak	29	60	121	26	236
Kontrolna grupa	25	81	127	28	261
Ukupno	54	141	248	54	497

4.5. Prethodno dijagnostifikovana maligna bolest i maligna bolest u porodici i međugrupne razlike

Prethodno dijagnostifikovana maligna bolest posmatrana je kao binarna kategorijalna varijabla. Ispitanice su podeljene u dve grupe, one koje su imale dijagnozu maligne bolesti i one koje nisu. Takođe posmatrano je i to da li su sada u kliničkom ili kontrolnom uzorku. Na taj način formirana je matrica 2x2 a za analizu korišćen Phi kvadrat test i krostabulacija.

U tabeli 17. vidimo da je u kliničkom uzorku 3 žene ranije imalo dijagnozu neke maligne bolesti, dok je u kontrolnoj grupi bilo 11 žena sa istorijom maligne bolesti. Phi kvadrat testom testirane su razlike u frekvenci ranije dijagnoze maligne bolesti. Rezultati pokazuju da ne postoje značajne razlike po grupama u odnosu na ovu varijablu ($\chi^2=4,122$, $p=0,052$ OR(0,078;1,030)=0,284)

Tabela 17. Grupa i prethodno dijagnostifikovana maligna bolest

	Prethodno dijagnostifikovana maligna bolest		Ukupno
	da	ne	
Klinički uzorak	3	243	246
Kontrolna grupa	11	253	264
Ukupno	14	496	510

Prethodno dijagnostifikovana maligna bolest u porodici posmatrana je kao binarna kategorijalna varijabla. Ispitanice su podeljene u dve grupe, one koje su imale nekoga u porodici sa dijagnozom maligne bolesti i one koje nisu. Takođe posmatrano je i to da li su u kliničkom ili kontrolnom uzorku. Na taj način formirana je matrica 2x2 a za analizu korišćen Phi kvadrat test i krostabulacija.

U tabeli 18. vidimo da je u kliničkom uzorku 51 žena imala nekog u porodici sa malignom bolešću, dok je u kontrolnom uzorku 31 žena imala nekoga u porodici sa malignom bolešću. Phi kvadrat testom testirane su razlike u frekvenci postojanja ranije dijagnoze maligne bolesti kod člana porodice. Rezultati pokazuju da postoje značajne razlike po grupama u odnosu na ovu varijablu ($\chi^2=8,362$, $p=0,015$). Žene iz kliničkog uzorka značajno češće u odnosu na žene iz kontrolnog uzorka imaju u porodici nekog sa dijagnozom raka u porodici.

Tabela 18. Grupa i oboleli od raka u porodici

		Oboleli od raka u porodici	
		da	ne
Klinički uzorak	Broj ispitanica	51	195
	Std. Rez	1.8	-.8
Kontrolna grupa	Broj ispitanica	31	231
	Std. Rez	-1.7	.7
Ukupno		82	426

4.6. Prvi stepen srodstva i rak

Prethodno dijagnostikovana maligna bolest u porodici posmatrana je kao binarna kategorijalna varijabla. Ispitanice su podeljene u dve grupe, one koje su imale nekoga u I stepenu srodstva (mama, sestra, ćerka) sa dijagnozom raka dojke i one koje nisu. Takođe posmatrano je i to da li su u kliničkom ili kontrolnom uzorku. Na taj način formirana je matrica 2x2 a za analizu korišćen Phi kvadrat test i krostabulacija.

U tabeli 19. vidimo da je u kliničkom uzorku 23 žene imalo nekog u I stepenu srodstva sa rakom dojke, dok je u kontrolnom uzorku 3 žene imalo nekoga u porodici sa rakom dojke. Phi kvadrat testom testirane su razlike u frekvenci postojanja raka dojke u I stepenu srodstva. Rezultati pokazuju da postoje značajne razlike po grupama u odnosu na ovu varijablu ($\chi^2=17,755$, $p=,0001$). Žene iz kliničkog uzorka značajno češće u odnosu na žene iz kontrolnog uzorka imaju u I stepenu srodstva nekog sa dijagnozom raka dojke u porodici.

Spirmanovim koeficijentom korelacije testirana je povezanost postojanja raka dojke u porodici I stepena srodstva i pojave raka dojke kod ispitanica. Rezultati pokazuju da postoji značajna povezanost ove dve varijable ($r=-,187$, $p=0,000$).

Tabela 19. Grupa i oboleli od raka, prvi stepen srodstva

		Prvi stepen srodstva		Ukupno
		da	ne	
GRUP	Klinicki uzorak	23	223	246
A	Kontrolna grupa	3	261	264
Ukupno		26	484	510

4.7. Drugi stepen srodstva

Prethodno dijagnostikovana maligna bolest u porodici posmatrana je kao binarna kategorijalna varijabla. Ispitanice su podeljene u dve grupe, one koje su imale nekoga u II stepenu srodstva (baba, tetka) sa dijagnozom raka dojke i one koje nisu. Takođe posmatrano je i to da li su u kliničkom ili kontrolnom uzorku. Na taj način formirana je matrica 2x2 a za analizu korišćen Phi kvadrat test i krostabulacija.

U tabeli 20. vidimo da je u kliničkom uzorku 11 žena imalo nekog u II stepenu srodstva sa rakom dojke, dok je u kontrolnom uzorku 1 žena imala nekoga u porodici sa rakom dojke. Phi kvadrat testom testirane su razlike u frekvenci postojanja raka dojke u II stepenu srodstva. Rezultati pokazuju da postoje značajne razlike po grupama u odnosu na ovu varijablu ($\chi^2=9,243$, $p=0,002$). Žene iz kliničkog uzorka značajno češće u odnosu na žene iz kontrolnog uzorka imaju u II stepenu srodstva nekog sa dijagnozom raka

dojke u porodici.

Spirmanovim koeficijentom korelacije testirana je povezanost postojanja raka dojke u porodici II stepena srodstva i pojave raka dojke kod ispitanica. Rezultati pokazuju da postoji značajna povezanost ove dve varijable ($r = -0,135$, $p = 0,002$)

Međutim, neophodno je ukazati na činjenicu da je broj žena u kontrolnom uzorku i u I i u II stepenu srodstva mali, neophodno je na većem uzorku žena potvrditi ili odbaciti ovu činjenicu.

Tabela 20. Grupa i oboleli od raka, drugi stepen srodstva

	Drugi stepen srodstva		Ukupno
	da	ne	
GRUP A Klinicki uzorak	11	235	246
Kontrolna grupa	1	262	263
Ukupno	12	497	509

4.8 Hormonska terapija i kontracepcija i međugrupne razlike

Tabela 21. Grupa i korišćenje hormonske terapije sada

			Hormonska_terapija		Ukupno
			da	ne	
GRUP A	Klinicki uzorak	Broj ispitanica	67	179	246
		St. Rez.	5,4	-2,2	
Kontrolna grupa		Broj ispitanica	6	258	264
		St. Rez	-5,2	2,1	
Ukupno		Broj ispitanica	73	437	510

Prethodno korišćenje hormonske terapije posmatrano je kao binarna kategorijalna varijabla. Ispitanice su podeljene u dve grupe, one koje su koristile i one koje nisu koristile hormonsku terapiju. Takođe posmatrano je i to da li su u kliničkom ili kontrolnom uzorku. Na taj način formirana je matrica 2x2, a za analizu korišćen Phi kvadrat test i krostabulacija.

U tabeli 21. vidimo da je u kliničkom uzorku 67 žena koristilo hormonsku terapiju, dok je u kontrolnom uzorku samo 6 žena koristilo. Phi kvadrat testom testirane su razlike u frekvenci hormonske terapije kod žena iz kontrolnog i kliničkog uzorka. Rezultati pokazuju da postoje značajne razlike po grupama u odnosu na ovu varijablu ($\chi^2=64,699$, $p=0,000$, $OR(0,950;0,991)=0,970$)

Žene iz kliničkog uzorka značajno češće u odnosu na žene iz kontrolnog uzorka imaju iskustvo korišćenja hormonske terapije.

Prethodno korišćenje hormonske kontracepcije posmatrano je kao binarna kategorijalna varijabla. Ispitanice su podeljene u dve grupe, one koje su koriste sada i one koje nisu koristile hormonsku kontracepciju. Takođe posmatrano je i to da li su u kliničkom ili kontrolnom uzorku. Na taj način formirana je matrica 2x2, a za analizu korišćen Phi kvadrat test i krostabulacija.

U tabeli 22. i vidimo da je u kliničkom uzorku 40 žena koristilo hormonsku terapiju, dok je u kontrolnom uzorku samo 8 žena koristilo. Phi kvadrat testom testirane su razlike u frekvenci hormonske kontracepcije kod žena iz kontrolnog i kliničkog uzorka. Rezultati pokazuju da postoje značajne razlike po grupama u odnosu na ovu varijablu ($\chi^2=26,940$, $p=0,000$, $OR(2,846;13,568)=6,214$)

Žene iz kliničkog uzorka značajno češće u odnosu na žene iz kontrolnog uzorka imaju iskustvo korišćenja hormonske kontracepcije.

Tabela 22. Grupa i korišćenje hormonske kontracepcije

			Hormonska kontracepcija		Ukupno
			da	ne	
GRUPA	Klinicki uzorak	Broj ispitanica	40	206	246
		St. Rez.	3,5	-1,1	
	Kontrolna grupa	Broj ispitanica	8	255	263
		St. Rez	-3,4	1,1	
Ukupno		Broj ispitanica	48	461	509

4.9. Preventivne aktivnosti u odnosu na rak dojke i međugrupne razlike**4.9.1. Samokontrola dojki**

Samokontrola dojki je takođe posmatrana kao dihotomna varijabla prema kojoj se ispitanice dele na one koje vrše samokontrolu dojki i one koje to ne rade. Takođe posmatrano je i to da li su u kliničkom ili kontrolnom uzorku. Na taj način formirana je matrica 2x2, a za analizu korišćen Phi kvadrat test i krostabulacija.

U tabeli 23. vidimo da 192 žene vrše samokontrolu dojki dok u kontrolnom uzorku 221 žena. 54 žene iz kliničkog uzorka ne vrše samokontrolu dojki dok je u ovoj grupi samo 25 žena iz kontrolnog uzorka.

Phi kvadrat testom testirane su razlike u frekvenci prisustva i odsustva samokontrole dojki u dva uzorka. Rezultati pokazuju da postoje značajne razlike po grupama u odnosu na ovu varijablu ($\chi^2=13,504$, $p=0,001$). Žene iz kliničkog uzorka značajno češće u odnosu na žene iz kontrolnog uzorka ne vrše samokontrolu dojki.

Tabela 23. Grupa i samokontrola dojki

		Samokontrola dojki		Ukupno
		da	ne	
GRUPA Klinicki uzorak	Broj ispitanica	192	54	246
	St. Rez.	-1,0	2,2	
Kontrolna grupa	Broj ispitanica	221	25	246
	St. Rez	1.0	-2,2	
Ukupno	Broj ispitanica	413	79	492

4.9.2. Mamografija

Broj mamografija u prethodnih pet godina koristili smo kao varijablu iz domena preventivnih mera. Izdvojile su se tri grupe ispitanica. One koje nisu išle ni jednom, one koje su bile jednom i one koje su bile dva puta na mamografiji. Takođe posmatrano je i to da li su u kliničkom ili kontrolnom uzorku. Na taj način formirana je matrica 2x3, a za analizu korišćen Phi kvadrat test i krostabulacija.

U tabeli 24. vidimo da 159 žena iz kliničkog uzorka kao i 169 žena iz kontrolnog uzorka nije ni jednom bilo na mamografiji, što predstavlja većinu žena u oba poduzorka. 83 žene iz kliničkog i 71 žena iz kontrolnog uzorka je bila jednom na mamografiji dok je dva puta bilo izuzetno malo žena (manje od 10 u obe grupe).

Phi kvadrat testom testirane su razlike u frekvenci odlaska na mamografiju u dva uzorka. Rezultati pokazuju da ne postoje značajne razlike po grupama u odnosu na ovu varijablu ($\chi^2=2,238$, $p=0,327$).

Iako je broj mamografija jednako zastupljen u obe grupe može se videti da žene iz kliničkog isto kao i žene iz kontrolnog uzorka retko koriste mamografiju kao preventivnu skrining metodu.

Tabela 24. Grupa i broj mamografija u poslednjih 5 godina

			Broj mamografija			Ukupno
			0	1	2	
GRUP A	Klinički uzorak	Broj ispitanica	159	83	3	245
		St. Rez.	-,4	,7	-,7	
	Kontrolna grupa	Broj ispitanica	169	71	6	246
		St. Rez.	,4	-,7	,7	
Ukupno		Broj ispitanica	328	154	9	491

5. Zbirni prediktivni multivarijatan model

U sledećem koraku pokušali smo da proverimo koliko zbir postavljenih prediktorskih varijabli dobro procenjuje šansu zbirno da li će osoba razviti rak ili neće.

U analizu su uključene sve prethodno pomenute varijable u istraživanju, a kako je kriterijumska varijabla u formi ima/nema odgovora tretirana kao binarna varijabla te smo kao analizu izbora koristili binarnu logističku regresionu analizu. Rezultati pokazuju da na osnovu dobijenog modela možemo u značajnoj meri predvideti rak dojke ($\chi^2=31,791$, $p=0,000$). Takođe rezultati pokazuju da model značajno fituje te još jednom potvrđuje adekvatan odabir prediktorskih varijabli ($\chi^2=13,864$, $p=0,116$).

Analizom pojedinačnih doprinosa varijabli uključenih u model vidimo da podaci da li je osoba došla, da li je koristila hormonsku kontracepciju, kategorija BMI, kada je osoba dobila prvo dete, kada je ušla u menopauzu, kada je dobila prvu menstruaciju i broj mamografija nisu značajni prediktori raka dojke.

Kao značajni prediktori raka dojke u našem istraživanju izdoviji su:

1. Hormonska terapija – one osobe koje su uzimale hormonsku terapiju značajno imaju veću verovatnoću da imaju rak dojke i obrnuto.
2. Prethodna maligna bolest – osobe koje su prethodno imale neku drugu malignu bolest imaju manju šansu da imaju rak dojke
3. One žene koje vrše samokontrolu dojke češće su u nekliničkom

uzorku

4. Žene koje su u grupi starijih su češće u kliničkom uzorku
5. One osobe koje imaju u porodici nekog ko je oboleo od raka dojke češće i same oboljevaju.

Tabela 25. Model predikcije raka dojke

	B	S.E.	Wald	df	p	Exp(B)	95% Interval pouzdanosti	
							donji	gornji
Dojenje	-,109	,317	,119	1	,730	,896	,482	1,668
Hormonska terapija	3.260	,800	16,595	1	,000	26,056	5,428	125,066
Hormonska_kontracepcija	-,405	,929	,190	1	,663	,667	,108	4,122
Prethodna maligna bolest	-3,642	1,306	7,779	1	,005	,026	,002	,339
Samokontrola_dojki	-,675	,313	4,658	1	,031	,509	,276	,940
BMI	-,317	,275	1,324	1	,250	,729	,425	1,249
Prvo dete	-,054	,385	,020	1	,887	,947	,446	2,013
Menopauza	,100	,234	,182	1	,670	1,105	,698	1,749
Prva menstruacija	,492	,268	3,366	1	,067	1,636	,967	2,769
Mamografija	-,119	,242	,242	1	,623	,888	,552	1,427
Uzrast	-,074	,021	12.799	1	,000	,929	,892	,967
Oboleli od raka u porodici	,877	,336	6,820	1	,009	2,403	1,244	4,641

5.DISKUSIJA

Rak dojke je globalni javnozdravstveni problem, ne samo zbog činjenice da bolest ima epidemijske razmere, već i zato što njene posledice pogađaju sve segmente društva. Rak dojke doprinosi čestom obolevanju, dugotrajnom apsentizmu, trajnoj nesposobnosti i preveremenom umiranju.

Studije opterećenja malignim bolestima (Global burden of disease) pokazale su da je rak dojke najznačajniji uzrok opterećenosti bolesti kada su u pitanju maligni tumori kod žena, kako na globalnom nivou tako i kod nas. Prosečan kumulativni rizik obolevanja od raka dojke za žene uzrasta 0-74 godine u APV iznos 7,95, odnosno postoji verovatnoća da će jedna od osam žena tokom svog života oboleti od ove bolesti.

Smatra se da je otprilike jedna trećina raka dojke u postmenopauzi uzrokovana faktorima ponašanja na koje se može uticati, kao što su postmenopauzna gojaznost, fizička neaktivnost, upotreba hormonske terapije u postmenopauzi, konzumiranje alkohola, odbijanje dojenja (171). Mnogi faktori rizika utiču na izlaganje tkiva dojke tokom života hormonima (rana menarha, kasna menopauza, gojaznost i hormonska terapija). Rak dojke je heterogena bolest u osnovi uzrokovana progresivnom akumulacijom genetskih aberacija, uključujući i tačkaste mutacije, hromozomske amplifikacije, delecije, preraspodele, translokacije i duplikacije (172,173).

Uprkos identifikaciji mnogih faktora koji povećavaju rizik od pojave raka dojke, kod 75-80% žena nije nađen faktor rizika (174).

Uprkos limitima metode u smislu senzitivnosti i specifičnosti, mamografija ostaje metoda izbora za populacioni skrining (175). Stadijum tumora u momentu dijagnoze i dalje signifikantno utiče na ukupno preživljavanje, čak i u eri savremene terapije. Tako, rana dijagnostika ostaje od krucijalnog značaja. Mamografija je najčešće korišćena metoda skrininga za otkrivanje raka dojke. Osnovni cilj mamografije je detekcija potencijalnih malignih tumora u ranom stadijumu kada je znatno veća šansa za izlečenje, u poređenju sa uznapredovalom fazom bolesti i kada je prognoza bolesti za pacijentice najbolja.

Dokazi koji su na strani skrining mamografiji su nedavno sumirani od strane Međunarodne agencije za istraživanje karcinoma (14, 176). Na osnovu randomizovanih kontrolisanih studija, redukcija u stopi mortaliteta od raka dojke zahvaljujući skrining mamografiji je potvrđena kod žena između 50 i 69 godina starosti. U 20 kohornih i 20 studija slučaja, prosečna redukcija u stopi mortaliteta od raka dojke je 40% za žene između 50 i 69 godina, koje se odazivaju na skrining i 23% kada se uključe one koje se ne odazivaju, što pokazuje i socijalni efekat politike skrininga. U kohornim studijama, redukcija mortaliteta je procenjena i za žene od 40-49 i 70-74 godine života, iako su podaci označeni kao „limitirani“ (177)

5.1. DISKUSIJA SPECIFIČNIH REZULTATA

Ovim istraživanjem nastojalo se pojasniti povezanost niza rizičnih faktora sa rizikom od raka dojke.

Istraživanje je pokazalo da nisu svi poznati faktori rizika značajno povezani sa rizikom od raka dojke. Sumarno, rezultati ove teze pokazuju povezanost određenih faktora rizika sa nastankom raka dojke.

Ovo je istraživanje pokazalo da je **uzrast** važan prediktor za rak dojke i najviše žena (N=150) sa karcinomom dojke su starije od 60 godina, dok prosečna starost iznosi skoro 61 godinu, pri čemu je 61% dijagnostikovano posle 60- te godine života. Kod žena u nerazvijenim zemljama starost u kojoj žene dobijaju rak dojke je mnogo niža nego u razvijenim zemljama, skoro deceniju ranije (178-180).

Rezultati istraživanja su u skladu s drugim epidemiološkim istraživanjima prema kojima rizik za razvoj raka dojke raste s uzrastom počevši od 40 godine. U našem istraživanju 19.5% žena sa rakom dojke je uzrasta od 50 do 54 godine, a najveći broj žena sa rakom dojke su starije od 65 godina (1, 48,181).

Takođe, prosečna starost u drugim istraživanjima je slična sa našom prosečnom starošću, u velikoj studiji u Libanu 55 godina. Poređenja radi čak dve trećine arapskih žena oboli od raka dojke pre 50-ete godine života, pri čemu prosečna starost žena u kojoj obolele od raka je 48 godina (182), 60 godina u Hrvatskoj (183) kod žena u Evropi i Americi prosečna starost je oko 63 godine (184).

Na žalost važno je napomenuti da žene mlađe životne dobi (30-39 godina), pa čak i mlađe su u sve većem riziku, pri čemu značajan doprinos porastu incidencije raka dojke u ovoj starosnoj grupi imaju drugi faktori rizika (185-188).

Kada govorimo o reproduktivnom statusu žena u obzir su uzete sledeće varijable; starost pri **prvoj trudnoći**, **broj trudnoća** i podatak da li su ispitanice **dojile** ili nisu.

Istraživanje je pokazalo da reproduktivni faktori rizika nisu statistički značajno povezani sa rizikom od raka dojke. Na osnovu rezultatata ove studije prosečna starost ispitanica u prvoj trudnoći je 22.3 godine, pri čemu je 88% žena rodilo prvo dete pre 30-ete godine života, dok najveći broj ispitanica ima dvoje dece. Nuliparitet je češći kod žena sa rakom dojke nego kod žena u kontrolnoj grupi.

Prema literuri i godina kada žena rodi prvo dete i broj dece koji žena rađa utiče na rizik od raka dojke. Iz brojnih studija koje su istraživale reproduktivnu istoriju i rizik od raka dojke, postoji konsenzus da je rana trudnoća i veći broj porođaja povezan sa dugoročnim smanjenjem rizika.

Žene koje rađaju prvo dete u dobi od 35 godina ili mlađe imaju šansu da dobiju zaštitnu korist od trudnoće (176-181). Prva trudnoća ima dva efekta na rizik od raka dojke. Povećava kratkoročni rizik i smanjuje dugoročni rizik. Kako ovi efekti utiču na rizik od raka dojke zavisi od starosti žene. Povećan rizik od raka dojke, prema proceni traje oko 10 godina nakon prvog porođaja (178), a zatim pada ispod rizika žena koje nemaju decu. Na primer, žene koje rađaju prvi put posle 35. godine imaju oko 40% veće šanse da će dobiti rak dojke od žena koje su rodile prvo dete pre dvadesete godine (176). Kod ovih žena, povećani rizik od prve trudnoće nikada nije u potpunosti nadoknađen njegovim dugoročnim zaštitnim efektom (178). Žene koje su starije od 35 godina kada rađaju prvo dete takođe imaju malo povećan rizik od raka dojke u odnosu na one koji nikada nisu rađale (189). Schonfeld i autori su pokazali da relativan rizik za nulipare iznosi 1,27 (190). Sličan RR prisutan je i u Hrvatskoj RR 1,5 (183). Studija sprovedena u Danskoj pokazala je da veći broj trudnoća smanjuje rizik od raka dojke (191). Prosečna starost rađanja prvog deteta u Nemačkoj je 25,5 godina (192). Slično našim rezultatima studije sprovedene u Finskoj i Islandu pokazale su zanemarljiv efekat trudnoće na razvoj raka dojke (193,194). Svakako rezultate istraživanja treba tumačiti i u skladu sa različitim socio-kulturalnim navikama koje preovlađuju u zajednici. Naše društvo je tradicionalno, gde se od žene očekuje da se ostvari u ulozi majke do tridesete godine, što je u skladu sa rezultatima istraživanja, jer prosečna starost žena u istraživanju je prvoj trudnoći je 22.3 godine, a tek 12% žena je rodilo posle 30-ete godine. Istraživanja u Turskoj i Kerali dala su slične rezultate 7,3% žena, odnosno 9% je rodilo prvo dete posle 30 godine života (195,196).

Međutim, tranzicija, usvajanje životnog stila zapada (vesternizacija) doprineli su da danas žene kasnije stupaju u brak, pri čemu je prosek godina 31 godina, kasnije rađaju prvo dete, što će se svakako u budućnosti odraziti na epidemiološku situaciju raka dojke i kod nas.

Jedan od mogućih razloga za različite efekte starosti pri prvoj trudnoći odnosi se na ćelije dojke. Tokom trudnoće, ćelije dojke brzo rastu. Ako postoji bilo kakvo genetsko oštećenje u ćelijama dojke, ono se kopira kako ćelije rastu. Ovo povećano genetsko oštećenje u ćelijama može dovesti do raka dojke. Sa godinama starosti raste rizik od genetskih oštećenja. Ovo može objasniti zašto žene koje imaju prvo dete u kasnijem životnom dobu imaju veći rizik od raka dojke od žena koje imaju prvo dete u mlađem životnom dobu. Nakon 35-ete godine starosti, tkivo dojke ima veću verovatnoću da akumulirane ćelije nose mutacije koje uzrokuju rak, ili nakupine abnormalnih ćelija sa potencijalom da postanu kancerogene: međutim, nije bilo poznato kako su te ćelije bile pogođene prvom trudnoćom u kasnijem životnom dobu. Sada u eLife, istraživači na medicinskom fakultetu u Baylor-u, MD Anderson Cancer Center i Univerzitet u Koloradu u Denveru izveštavaju da se odgovor na ovo pitanje nalazi u signalnom putu koji se zove put JAK-STAT5 (197)

Rezultati istraživanja pokazuju da je kod nas 7% žena nulipara. Ovaj rezultat nije u skladu sa nedavnim istraživanjima širom sveta (198-200).

Generalno, što je žena imala više porođaja, to je manji rizik od raka dojke (201-211). Posle prvog deteta, svaki porođaj smanjuje rizik (201-212).

Dojenje smanjuje rizik od raka dojke, posebno kod žena u premenopauzi. U našem istraživanju, 15% žena sa potvrđenim rakom dojke nije dojilo. U zemljama gde je dojenje uobičajena praksa kao što je Indija svega 1,6% žena sa karcinomom nije dojilo. Pulovani podaci iz 47 istraživanja pokazali su da: majke koje su dojile tokom celog života (kombinovano trajanje dojenja za svu decu) od jedne godine imale su manju verovatnoću da će dobiti rak dojke. Majke koje su dojile tokom celog života ukupno dve godine imale su dvostruko veću koristi od onih koje su dojile ukupno jednu godinu. Majke koje su dojile tokom celog života ukupno više od dve godine imale su najviše koristi. Iako su podaci ograničeni, dojenje kraće od godinu dana takođe može smanjiti rizik od raka dojke (213). Postoje dokazi da dojenje može biti posebno dobro u smanjenju rizika od raka dojke sa negativnim estrogenskim receptorom. Sa druge strane zbog ranijeg povratka na posao i skraćanja perioda dojenja kod žena u Evropi, izostaje zaštitni efekat dojenja. Za razliku od nekih zemalja gde žene doje i duže od 12 meseci (214,215).

Većina istraživanja pokazala je zaštitni efekat dojenja od raka dojke (177,216,217).

Prosečna starost **pri prvoj menstruaciji** žena koje su u kliničkom uzorku je bila 13.3 godine, pri čemu je 35% žena u kliničkom uzorku dobilo prvu menstruaciju pre 12 godine života, a u ispitivanom uzorku 23%. Tako da rana menarha povećava relativni rizik za rak dojke za 1.3.

Rezultati koji su dobijeni istraživanjem su uskladu sa rezultatima istraživanjima gde je rana menarha povezana sa rizikom od nastanka raka dojke (218-220). Međutim, Istraživanje u Maleziji pokazalo je da uzrast pri prvoj mmenarhi nije faktor rizika za rak dojke (221). Pulovana analiza podataka iz više od 100 studija otkrila je da je za svaku godinu što je žena mlađa bila kada je dobila prvu menstruaciju rizik od raka dojke povećao se za 5% (222). Ono što je interesantno, kod žena kod kojih je menarha nastupila pre 12. godine, estrogenekspresija u svakom menstrualnom ciklusu je veća nego kod žena koje su imale menarhe nakon 13 godina (223).

Rezultati ovog istraživanja pokazali su da je **menopauza** posle 50-ete godine života zabeležena kod 62% žena sa rakom dojke, odnosno da 38% žena mlađih od 50 godina oboli od raka dojke.

Takođe, doba menopauze nije nevažno za rizik od pojave raka dojke. Pregled literature jasno pokazuje da žene koje kasnije prolaze kroz menopauzu imaju povećan rizik od raka dojke u odnosu na žene koje ranije prolaze kroz menopauzu i da svaka godina redovne menstruacije povećava rizik od raka dojke za 3% (222). Ovo zapažanje je potvrđeno i smanjenjem rizika od raka dojke za 50% kod žena koje su do 40. godine bile podvrgnute ovarijektomiji. Ovaj fenomen je posebno vidljiv u grupi nosilaca mutacija BRCA1 ili BRCA2 (177).

Povećan rizik od raka dojke povezan sa starijim uzrastom u menopauzi verovatno je, bar delimično, posledica količine estrogena kojoj je žena izložena

u svom životu. Veća izloženost estrogenu tokom života povezana je sa povećanim rizikom od raka dojke (224).

Kada je reč o **BMI**, gojaznost i povećanje težine (dobijanje na težini) kod odraslih, povezano je sa većim rizikom za rak dojke kod žena u postmenopauzi, posebno kod žena koje ne koriste hormonsku terapiju u menopauzi. Većina studija kod žena u postmenopauzi pokazuje da je poređenjem mršavih i debelih žena relativni rizik 1.5- 2 (225). Rezultati ovog istraživanja pokazuju da 23% žena iz kliničkog uzorka ima BMI ≥ 30 . U menopauzi masno tkivo postaje primarni izvor endogenih hormona preko aromatizacije androstendiona u estrone. Zato gojazne žene u menopauzi imaju veći nivo cirkulišućih estrogena. Dokazano je da tkivo dojke, kod gojaznih žena u perimenopauzi i postmenopauzi sa relativno visokim rizikom za rak dojke, ima citološke abnormalnosti i veći broj epitelnih ćelija nego žene normalne težine (226). Navike u ishrani, hrana bogata masnoćom uzrok su prekomerne telesne težine, koja ima ulogu u nastanku "estrogen-zavisnih bolesti". Prehrambeni proizvodi koji su bogati masnoćama, dovode do prekomerne težine ili gojaznosti, kao i prerađeni proizvodi koji sadrže niz hemijskih supstanci, koji se koriste za poboljšanje ukusa ili očuvanja hrane, mogu biti faktor koji promoviše proces neoplastične transformacije u mlečnoj žlezdi. Ova korelacija, posebno kada se posmatra kod žena u postmenopauzalnom periodu, povezana je sa povećanim rizikom od pojave raka dojke bez preterane ekspresije estrogena, progesterona ili HER2 receptora. Zato je važno telesnu težinu održavati u granicama normale (BMI ≤ 25). Konzumiranje namirnica koje sadrže veliku količinu antioksidanata ili su bogati vitaminom D može dovesti do smanjenja relativnog rizika od raka dojke za 20% (227-230).

U kliničkom uzorku 26% žena i 13% žena iz kontrolnog uzorka imalo je nekog u **porodici sa malignom bolešću**. Utvrđena je statistička značajnost u odnosu na ovu varijablu ($\chi^2=8.362$, $p=0.01$). Porodična anamneza je značajan prediktor za rak dojke. Rezultat istraživanja sličan je rezultatima istraživanja koja su istraživala uticaj genetike u nastanku raka dojke i koji su pokazali da 12% žena sa rakom dojke ima jednu rođaku, a 7% kontrola, odnosno 13-16%(231-233).

Tokom poslednjih decenija sprovedene su brojne studije koje su dovele do identifikacije gena čiji je poremećaj funkcije povezan sa povećanim rizikom od pojave malignih dojki ili karcinoma jajnika. Najvažniji su geni BRCA1 i BRCA2 (234).

Identifikacija mutacija u BRCA1 ili BRCA2 genima je povezana sa povećanim rizikom od pojave karcinoma dojke i / ili jajnika kod 65% ili 45% nosioca mutacije, u zavisnosti od tipa mutacije (235).

Novodijagnostikovani rak dojke, mlađi uzrast (45 i mlađe), obostrani rak dojke, rak dojke kod muškaraca, porodična istorija karcinoma prostate, karcinoma pankresa, melanoma, Aškenazi poreklo ili malignom konzistentan sa BRCA 1 fenotipom su sve razlozi za genetsko savetovanje (236).

Veza između **oralne kontracepcije** (OC) i rizika od raka dojke i dalje ostaje kontroverzna. Neposredna ili nedavna upotreba kontraceptivnih pilula malo povećava rizik od raka dojke, tako da je efekat relativno mali i vremenski ograničen po prestanku uzimanja. Studije pokazuju da žene koje trenutno koriste oralnu kontracepciju, imaju rizik od raka dojke 20-30% veći od žena koje nikada nisu koristile pilulu (237-239). Međutim, rizik od pojave raka dojke značajno opada 10 godina nakon prekida uzimanja oralne kontracepcije i ne zavisi od trajanja njihove upotrebe (240).

Istraživanje je pokazalo da postoji statistička značajnost i da žene iz kliničkog uzorka značajno češće koriste oralnu kontracepciju u odnosu na žene iz kontrolnog uzorka. Istraživanja sprovedena u Kini, Norveškoj, Švedskoj, Maleziji pokazuju takođe povezanost oralne kontracepcije i karcinoma dojke (241-243). Menopauzalna hormonska terapija (MHT) je odobrena za kratkoročno olakšanje simptoma menopauze (244). U ovom istraživanju žene iz kliničkog uzorka značajno češće koriste hormonsku terapiju u odnosu na žene iz kontrolne grupe.

Upotreba menopauzalne hormonske terapije povezana je sa povećanjem rizika od raka dojke, koji zavisi od dužine terapije, 15% u slučaju 5 godina i 34% u slučaju 10 godina (177).

Neke studije su pokazale da sam estrogen povećava rizik od raka dojke (245-250). Međutim, jedna velika studija je pronašla smanjeni rizik (251).

Iz ovih razloga sistemsku postmenopauznu hormonsku terapiju treba izbegavati kod žena koje imaju mutacije gena (BRCA1, BRCA2) ili rođake prvog stepena sa rakom dojke ili atipičnim nalazom u biopsiji dojke (252).

Od **komorbiditeta** u vreme dijagnoze raka dojke analiziran je komorbiditet koji uključuje ranije karcinome i zabeležen je u ovom istraživanju kod 1.2% žena sa rakom dojke i 4.3 % kod zdravih žena. Patniak i saradnici u svom istraživanju došli su do podatka da je više žena umrlo zbog drugih razloga, a ne zbog raka dojke (253).

Takođe istraživanje sprovedeno u Danskoj pokazalo je negativan uticaj komorbiditeta na prognozu raka dojke (254).

Postoji nekoliko modela procene rizika za rak dojke kao što Gail model i Claus model. Ovi modeli daju aproksimativan rizik koji se zasniva na različitim kombinacijama faktora rizika. Gail model vrši procenu rizika na faktorima rizika kao što su dob menarhe, ranija biopsija, porodična istorija raka dojke. Claus model procenjuje rizik na osnovu porodične anamneze o raku dojke. Modeli mogu dati različite procene koristeći iste podatke (255,256).

Na osnovu varijabli uključenih u model možemo u značajnoj meri predvideti rak dojke. Kao značajni prediktori raka dojke u našem istraživanju izdvojili su se: hormonska terapija, prethodna maligna bolest, samokontrola dojke, uzrast i porodična istorija.

5.2. NEDOSTACI STUDIJE

Nažalost, u svim epidemiološkim studijama greške su neizbežne, ali je važno da ih uzmemo u obzir odnosno da utvrdimo da li su i na koji način dobijeni rezultati bili pod uticajem ograničenja u dizajnu studije, sprovođenju istraživanja ili analizi podataka.

Istraživanje je sprovedeno kao retrospektivno-prospektivna studija. Relativno mali broj ispitanika, brzina izvođenja, manja finansijska sredstva, retko etički sporna, mogućnost ispitivanja delovanja više faktora rizika u nastanku jedne bolesti, uključujući one sa latentnim periodom predstavljaju osnovne prednosti anamnestičkih studija. Međutim osnovni nedostatak je problem izbora kontrolne grupe i način prikupljanja podataka, kao i nemogućnost računanja stopa.

U ovom istraživanju izbor slučajeva i kontrola je iz iste ciljane populacije, što sličnijih karakteristika (matching po uzrastu, menopauzalnom statusu, prebivalištu) uz iste dijagnostičke kriterijume što eliminiše selection bias. Ovo je incidentni tip studije čime se eliminiše sampling bias. Takođe u cilju prevencije selektivne pristrasnosti istraživanje je sprovedeno u skladu sa preporukama Nacionalne strategije. U ovom istraživanju, u cilju smanjenja informacijskih grešaka korišćen je standardizovani upitnik i urađeno je pretestiranje upitnika.

Takođe, anketirana osoba može nenamerno dati pogrešan odgovor zbog grešaka u sećanju (recall bias). Činjenica je da su neke informacije o ekspoziciji mogućim faktorima rizika zahtevale prisećanje unazad nekoliko godina/decenija ne može se isključiti informativna pristrasnost, odnosno greška sećanja. Podaci o BMI zasnovani su na podacima o težini i visini od samih ispitanica, pa postoji mogućnost sistematske greške usled preneglašavanja visine odnosno umanjenja telesne težine od strane samih ispitanica. Takođe u upitniku nije navedena vrsta oralne kontracepcije, odnosno menopauzalne hormonske terapije. Zatim, u upitniku ne postoje socioekonomski podaci kao što su socio-ekonomski status ispitanika, nivo obrazovanja, zanimanje. Jedan od nedostataka studije je činjenica da su podaci o mamografskoj gustini dojke nedostopuni ili ne postoje za sve ispitanice uključene u skrining program. Upitnik ne obuhvata određene faktore rizika kao što su alkohol, fizička aktivnost, navike u ishrani, podaci o noćnom radu, druge masovne nezarazne bolesti. Podaci o pušenju nisu dostupni za sve ispitanice kako u kliničkom uzorku tako i u kontrolnoj grupi. Dodatni problem je što anketirana osoba može dati neiskrene odgovore ukoliko želi da odgovori budu društveno prihvatljivi (uskraćivanje tačnih odgovora na pitanja koja se odnose na oralnu kontracepciju, broj prekida trudnoće).

6. ZAKLJUČAK

Ovo je prvo populaciono istraživanje faktora rizika u nastanku karcinoma dojke kod žena na teritoriji AP Vojvodine. Istraživanje faktora rizika sprovedeno je na 510 sučeljenih parova.

Kao prediktori raka dojke u našem istraživanju izdvojili su se:

- ✧ Uzrast
- ✧ Porodična namneza
- ✧ Hormonska terapija
- ✧ Prethodna maligna bolest
- ✧ Smanjena prevencija

Nisu značajni prediktori raka dojke:

- ✧ Oralna kontracepcija
- ✧ BMI
- ✧ Dojenje
- ✧ Uzrast pri rađanju prvog deteta
- ✧ Menarha
- ✧ Menopauza

7. SNAGA STUDIJE I PREPORUKE

Cilj ove disertacije je bio se definišu faktori rizika u populaciji žena uzrasta 50-69 godina koje su obuhvaćene Nacionalnim skrining programom ranog otkrivanja raka dojke mamografijom na teritoriji Autonomne pokrajine Vojvodine.

Uz prisutna ograničenja, snagu ovom istraživanju daje reprezentativnost uzorka i metodologija u skladu sa preporukama Nacionalne strategije, standardizovan upitnik i pretestiranje upitnika (pilot projekat). Reč je o prvoj populacionoj studiji koja je dala podatke o faktorima rizika, odnosno definisala prediktoare raka dojke, a samim tim stvorila osnovu za dalja istraživanja.

7.1. PREPORUKE ZA BUDUĆA ISTRAŽIVANJA

Rezultati istraživanja, kao i prisutna ograničenja, ukazuju da u cilju dobijanja potpunijih podataka i boljeg razumevanja faktora rizika u nastanku raka dojke potrebna dalja epidemiološka istraživanja. Buduća istraživanja trebalo bi da obuhvate sociodemografske karakteristike ispitanica, podaci o BMI treba da se zasnivaju na merenju telesne visine i telesne težine od strane istraživača ili zdravstvene ustanove (nutricioniste), odnosno treba da su objektivni, neophodno je proširiti istraživanje dodavanjem faktora rizika koji nisu obuhvaćeni ovim istraživanjem. Isto tako značajno je da buduća istraživanja treba da obuhvate istraživanje premenopauzalnog i postmenopauzalnog raka dojke, uključujući i mamografsku gustinu tkiva dojke (<50% fibrožlezdanog tkiva i >50% fibrožlezdanog tkiva), kao i patohistološki tip tumora, određivanje prisustva određenih receptora u tumorskom tkivu. Posebnu pažnju treba usmeriti i na istraživanje komorbiditeta i raka dojke, odnosno njihove povezanosti, trebalo bi uključiti podatke iz primarne zdravstvene zaštite i bolničkih ustanova i na taj način potkrepiti dobijene rezultate. Takođe neophodno je analizirati i dostupnost/korišćenje, odnosno prisustvo eventualnih barijera u sistemu zdravstvene zaštite.

Iskustvo na terenu u prikupljanje podataka sa različitih nivoa zdravstvene zaštite, ukazali na činjenicu koja je zajednička za sve zdravstvene ustanove u Vojvodini, a verujem i šire, a to je nepostajanje razmene informacija, loša organizacija samog skrininga, loša evidencija učesnika u skriningu usled nepostojanje registra za skrining, skriningom nisu obuhvaćene sve žene samo one koje imaju izabranog lekara, nesaradljivost kolega. Neophodno je poboljšati organizaciju skrininga što bi svakao doprinelo boljoj komunikaciji kako samih zdravstvenih radnika tako i zdravstvenih radnika sa učesnicama u skriningu.

8. LITERATURA

1. National Cancer Institute (NCI). Breast Cancer Fact Sheet. (cited September, 2015). Available from: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html>
2. Kimbrough W.C,McMasters M.K,Quillo A, Ajkay N,Louisville K.J.Occult metastases in node-negative breast cancer: A Surveillance, Epidemiology, and end results- based analysis. Surgery 2015;158:494-5002.
3. Esserman J L, Flowers I. C. Screening for Breast Cancer. In DeVita, Hellman, and Rosenberg's. Cancer: Principles and Practice of Oncology, 9th Edition. Philadelphia;Lippincott Williams & Wilkins,2011.
4. Ellis I, Cornelisse C, SchnittS, Sasco A, Sastre-Garau X, Kaaks R, et al. Tumorous of the breast. In: Tavassoli F.A., Devilee P. (Eds.): World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs. IARC Press: Lyon 2003.
5. Vainio H, Bianchini F.IARC Handbooks of Cancer Prevention.Volume 7: Breast Cancer Screening. IARC PRESS. Lyon 2002.
6. Gøtzsche PC, Nielsen M. Screening for breast cancer with mammography. Cochrane Database Syst Rev. 201;(1):CD001877
7. Beral V, Alexander M, Duffy S, Ellis IO, Wilson RG, Holmberg L.The number of women who would need to be screened regularly by mammography to prevent one death from breast cancer. JMedScreen 2011;18:210–212.
8. Autier P, Boniol M, Gavin A, Vatten LJ. Breast cancer mortality in neighbouring European countries with different levels of screening but similar access to treatment: trend analysis of WHO mortality database.BMJ 2011; 343.
9. Tabár L, Vitak B, Chen HH, et all. Beyond randomized controlled trials: organized mammographic screening substantially reduces breast carcinoma mortality. Cancer 2001;91(9):1724.
10. National Cancer Institute. Breast cancer prevention. Health Professional Version. Last modified 09/16/2011 (cited October, 2018). Available from: <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/prevention/breast/HealthProfessional>
11. American Cancer Society. Breast Cancer Facts and Figures 2011. Available from: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and>

[-statistics/breast-cancer-facts-and-figures/breast-cancer-facts-and-figures-2017-2018.pdf](#)

12. Ministarstvo zdravlja. Nacionalni program ranog otkrivanja karcinoma dojke, 2013.(cited October, 2018).Available from:<http://www.zdravlje.gov.rs/showpage.php?id=137>
13. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA CANCER J CLIN 2018;68:394–424.
14. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/20-Breast-fact-sheet.pdf>
15. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. Globocan 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. GLOBOCAN 2012. Available from: <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>
16. Brinton LA, Gaudet MM, Gierach GL. Breast cancer. In: Thun MJ, Linet MS, Cerhan JR, Haiman CA, Schottenfeld D, eds. Cancer Epidemiology and Prevention. 4th ed. New York: Oxford University Press; 2018:861-88.
17. Matthews TJ, Hamilton BE: Delayed childbearing: more women are having their first child later in life. NCHS Data Brief 2009(21):1-8.
18. EUROSTAT Statistics: Fertility Statistics Available from: http://ec.europa.eu/eurostat/statisticsexplained/index.php/Fertility_statistics. 2015
19. Kennedy DL, Baum C, Forbes MB: Noncontraceptive estrogens and progestins: use patterns over time. Obstet Gynecol 1985, 65(3):441-446.
20. Crespo CJ, Keteyian SJ, Heath GW, Sempos CT: Leisure-time physical activity among US adults. Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. Arch Intern Med 1996, 156(1):93-98.
21. Ladabaum U, Mannalithara A, Myer PA, Singh G: Obesity, abdominal obesity, physical activity, and caloric intake in US adults: 1988 to 2010. Am J Med 2014, 127(8):717-727.
22. Flegal KM, Carroll MD, Kit BK, Ogden CL: Prevalence of obesity and trends in the distribution of body mass index among US adults, 1999-2010. JAMA 2012, 307(5):491-497.
23. Seidell JC: Prevalence and time trends of obesity in Europe. J Endocrinol Invest 2002, 25(10):816-822.

24. La Vecchia C, Bosetti C, Bertuccio P, Castro C, Pelucchi C, Negri E: Trends in alcohol consumption in Europe and their impact on major alcohol-related cancers. *Eur J Cancer Prev* 2014, 23(4):319-322.
25. Ziegler RG, Hoover RN, Pike MC, Hildesheim A, Nomura AM, West DW, et al. Migration patterns and breast cancer risk in Asian-American women. *J Natl Cancer Inst* 1993, 85(22):1819-1827.
26. Shimizu H, Ross RK, Bernstein L, Yatani R, Henderson BE, Mack TM. Cancers of the prostate and breast among Japanese and white immigrants in Los Angeles County. *Br J Cancer* 1991, 63(6):963-966.
27. Parkin DM. Cancers of the breast, endometrium and ovary: geographic correlations. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989;25(12):1917-25.
28. Bray F, McCarron P, Parkin DM. The changing global patterns of female breast cancer incidence and mortality. *Breast Cancer Res.* 2004;6:229-239.
29. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus pro-gestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321-333.
30. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Waldron W, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2008, National Cancer Institute. Bethesda, http://seer.cancer.gov/csr/1975_2008/ based on November 2010 SEER data submission, posted to the SEER web site, 2011.
31. Smigal C, Jemal A, Ward E, Cokkinides V, Smith R, Howe HL, et al. Trends in breast cancer by race and ethnicity: update 2006. *CA Cancer J Clin* 2006, 56(3):168-183.
32. Persson I, Bergstrom R, Barlow L, Adami HO. Recent trends in breast cancer incidence in Sweden. *Br J Cancer* 1998, 77(1):167-169.
33. Engholm G, Ferlay J, Christensen N, Kejs A, Johannesen T, Khan S, et al. NORDCAN: Cancer Incidence, Mortality, Prevalence and Survival in the Nordic Countries, Version 7.1 (09.07.2015) [<http://www.ancr.nu>]. 2015.
34. Teo MC, Soo KC. Cancer trends and incidences in Singapore. *Jpn J Clin Oncol* 2013, 43(3):219-224.
35. Jung KW, Park S, Kong HJ, Won YJ, Lee JY, Seo HG, Lee JS. Cancer statistics in Korea: incidence, mortality, survival, and prevalence in 2009. *Cancer Res Treat* 2012, 44(1):11-24.

36. Shin HR, Joubert C, Boniol M, Hery C, Ahn SH, Won YJ, et al. Recent trends and patterns in breast cancer incidence among Eastern and Southeastern Asian women. *Cancer Causes Control* 2010, 21(11):1777-1785.
37. Youlden DR, Cramb SM, Dunn NA, Muller JM, Pyke CM, Baade PD. The descriptive epidemiology of female breast cancer: an international comparison of screening, incidence, survival and mortality. *Cancer Epidemiol.* 2012; 36:237-48.
38. Available from:
[https://ecis.jrc.ec.europa.eu/explorer.php?\\$1-All\\$2-All\\$4-1,2\\$3-0\\$6-0](https://ecis.jrc.ec.europa.eu/explorer.php?$1-All$2-All$4-1,2$3-0$6-0)
39. http://globocan.iarc.fr/old/bar_sex_site.asp?selection=3152&title=Breast&statistic=1&populations=4&window=1&grid=1&color1=5&color1e=&color2=4&color2e=&submit=%C2%A0Execute
40. Nacionalna kancelarija za skrining raka [internet]. Skrining raka dojke. (cited September, 2018). Available from:
<http://www.skriningsrbija.rs/srl/skrining-raka-dojke/>
41. Registar za rak Vojvodine (2012). Sremska Kamenica: Zavod za epidemiologiju. Institut za onkologiju Vojvodine (nepublikovani podaci).
42. Howlader N, Noone A, Krapcho M, Garshell J, Miller D, Altekruse S, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2012, National Cancer Institute [http://seer.cancer.gov/csr/1975_2012/]. 2015.
43. Walters S, Maringe C, Butler J, Rachet B, Barrett-Lee P, Bergh J, Boyages J, Christiansen P, Lee M, Warnberg F et al: Breast cancer survival and stage at diagnosis in Australia, Canada, Denmark, Norway, Sweden and the UK, 2000- 2007: a population-based study. *Br J Cancer* 2013, 108(5):1195-1208.
44. http://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table?v=2018&mode=population&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=asr&sex=2&cancer=20&type=1&statistic=5&prevalence=0&population_group=5&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=5&group_cancer=1&include_nmsc=1&include_nmsc_other=1
45. Bogdanović D. Anatomija grudnog koša. Savremena administracija, Beograd, 1997.
46. Gusterson BA, Stein T: Human breast development. *Semin Cell Dev Biol* 2012,23(5):567-573.

47. Sweeney C, Blair CK, Anderson KE, Laovic D, Folsom AR. Risk factors for Breast Cancer in Elderly Women. *Am J Epidemiol* 2004;160: 868-75.
48. Cancer Research UK. Breast Cancer Risk Factors. Available from:
<http://info.cancerresearchuk.org/cancerstats/types/breast/riskfactors/>.
49. Morrow M, Burstein HJ, Harris JR. Chapter 79: Malignant tumors of the Breast. In: DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, eds. *DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 10th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins; 2015.
50. Noone AM, Howlander N, Krapcho M, et al. SEER Fast Stats, 1975-2015. Age-adjusted SEER incidence rates, 2010-2015. National Cancer Institute. Bethesda, MD.
51. Gnerlich JL, Deshpande AD, Jeffe DB, et al. Poorer survival outcomes for male breast cancer compared with female breast cancer may be attributable to in-stage migration. *Ann Surg Oncol* 2011;18: 1837-1844.
52. Available from: <http://www.cancerresearchuk.org/>.
53. Hoeijmakers JH. DNA damage, aging, and cancer. *N Engl J Med*.2009; 361(15):1475-85.
54. Fraga MF, Agrelo R, Esteller M. Cross-talk between aging and cancer: the epigenetic language. *Ann N Y Acad Sci*. 2007;1100:60-74.
55. King MC, Marks JH, Mandell JB. The New York Breast Cancer Study Group. Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in BRCA1 and BRCA2. *Science* 2003;302:643-6.
56. Struwing JP, Hartge P, Wacholder S, Baker SM, Berlin M, McAdams M, et al. The risk of cancer associated with specific mutations of BRCA1 and BRCA2 among Ashkenazi Jews. *N Engl J Med* 1997;336:1401-8.
57. Martin AM, Weber BL. Genetic and hormonal risk factors in breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:1126-35.
58. Narod SA. Modifiers of risk of hereditary of breast cancer. *Oncogene* 2006;25(43):5832-6.
59. Ford D, Easton DF, Stratton M, Narod S, Goldgar D, Devilee P, et al: Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. The Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet* 1998, 62(3):676-68.

60. Chen S, Parmigiani G. Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. *J Clin Oncol* 2007;25:1329–1333.
61. Shiovitz S, Korde LA: Genetics of breast cancer: a topic in evolution. *Ann Oncol* 2015, 26(7):1291-1299.
62. Lynch HT, Kaurah P, Wirtzfeld D, et al. Hereditary diffuse gastric cancer: diagnosis, genetic counseling, and prophylactic total gastrectomy. *Cancer* 2008;112:2655–2663.
63. Masciari S, Dillon DA, Rath M, et al. Breast cancer phenotype in women with TP53 germline mutations: a Li-Fraumeni syndrome consortium effort. *Breast Cancer Res Treat* 2012;133:1125–1130.
64. Colditz GA, Kaphingst KA, Hankinson SE, Rosner B. Family history and risk of breast cancer: nurses' health study. *Breast Cancer Res Treat* 2012, 133(3):1097-1104.
65. 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.
66. 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.
67. Isaacs C, Peshkin BN, Schwartz M, DeMarco TA, Main D, Lerman C. Breast and ovarian cancer screening practices in healthy women with a strong family history of breast or ovarian cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2002;71:103-12.
68. Chen C, Thompson W, Semenciw R, Mao Y. Epidemiology of contralateral breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999;8:855-61.
69. Gao X, Fisher SG, Emami B. 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.
70. Trentham-Dietz A, Newcomb PA, Nichols HB, Hampton JM. Breast cancer risk factors and second primary malignancies among women with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2007;105(2):195-207.
71. Lee JM, Buist DS, Houssami N, et al. Five-year risk of interval-invasive second breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2015;107(7): djv109.
72. Ricceri F, Fasanelli F, Giraudo MT, Sieri S, Tumino R, Mattiello A, et al. 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.

73. Sud A, Thomsen H, Sundquist K, Houlston RS, Hemminki K. Risk of second cancer in Hodgkin lymphoma survivors and influence of family history. *J Clin Oncol*. 2017;35(14):1584-1590.
74. Koivisto-Korander R, Scélo G, Ferro G, Mellemkjaer L, Hemminki K, Weiderpass E, et al. Second primary malignancies among women with uterine sarcoma. *Gynecol Oncol*. 2012;126(1):30-5.
75. Song F, Qureshi AA, Giovannucci EL, Fuchs CS, Chen WY, Stampfer MJ, et al. 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.
76. 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.
77. Chlebowski RT, Rohan TE, Manson JE, Aragaki AK, Kaunitz A, Stefanick ML, et al. Breast Cancer After Use of Estrogen Plus Progestin and Estrogen Alone: Analyses of Data From 2 Women's Health Initiative Randomized Clinical Trials. *JAMA Oncol*. 2015;1: 296-305.
78. Cancer Research UK. Breast Cancer Risk Factors. Available from: <http://info.cancerresearchuk.org/cancerstats/types/breast/riskfactors/>.
79. Bakken K, Fournier A, Lund E, Waaseth M, Dumeaux V, Clavel-Chapelon F, et al. 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.
80. 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. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. *Lancet* 1997;350(9084):1047-1059.
81. Beral V, Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003;362(9382):419-427.
82. International Agency for Research on Cancer. Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Vol 91 Hormonal Contraceptives and Post Menopausal Hormonal Therapy. Lyon IARC Press, 2007.
83. 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. *Lancet*

1996;347(9017):1713-1727.

84. Clavel-Chapelon F. Differential effects of reproductive factors on the risk of preand postmenopausal breast cancer. Results from a large cohort of French women. *Br J Cancer* 2002;86(5):723-7.
85. Ernstoff TL, Longnecker MP, Newcomb PA, Dain B, Greenberg ER, Mittendorf R, et al. Menstrual factors in relation to breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998;7(9):783-789.
86. Brinton LA, Schairer C, Hoover RN, Fraumeni JF, Jr. Menstrual factors and risk of breast cancer. *Cancer Invest* 1988;6(3):245-254.
87. Rosner B, Colditz GA, Willent WC. Reproductive risk factors in a prospective study of breast cancer: the Nurses' Health Study. *Am J Epidemiol* 1994;139: 819-35.
88. Nelson HD, Zakher B, Cantor A, Fu R, Griffin J, O'Meara ES, et al. 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.
89. Willett WC, Tamimi R, Hankinson SE, Hazra A, Eliassen AH, Colditz GA. 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.
90. Mullooly M, Khodr ZG, Dallal CM, Nyante SJ, Sherman ME, Falk R, et al. 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.
91. Lambe M, Hsieh C, Trichopoulos D, Ekblom A, Pavia M, Adami HO. Transient increase in the risk of breast cancer after giving birth. *N Engl J Med.* 1994;331(1):5-9.
92. F Clavel-Chapelon. Differential effects of reproductive factors on the risk of pre- and postmenopausal breast cancer. Results from a large cohort of French women. *Br J Cancer.* 2002;86(5):723-7.
93. 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;360:187-95.
94. Faupel-Badger JM, Arcaro KF, Balkam JJ, Eliassen AH, Hassiotou F, Lebrilla CB, et al. Postpartum remodeling, lactation, and breast cancer risk: summary of a National Cancer Institute-sponsored workshop. *J Natl Cancer Inst.* 2013;105:166-174.

95. Britt K, Ashworth A, Smalley M. Pregnancy and the risk of breast cancer. *Endocrine-related Cancer*. 2007;14: 907-933.
96. Key T, Appleby P, Barnes I, Reeves G, Endogenous H, Breast Cancer Collaborative Group. Endogenous sex hormones and breast cancer in postmenopausal women: reanalysis of nine prospective studies. *J Natl Cancer Inst* 2002;94(8):606-616.
97. Eliassen AH, Missmer SA, Tworoger SS, Spiegelman D, Barbieri RL, Dowsett M, Hankinson SE. Endogenous steroid hormone concentrations and risk of breast cancer among premenopausal women. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98(19):1406-1415.
98. Berrino F, Muti P, Micheli A, Bolelli G, Krogh V, Sciajno R, et al. Serum sex hormone levels after menopause and subsequent breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1996;88(5):291-296.
99. Missmer SA, Eliassen AH, Barbieri RL, Hankinson SE. Endogenous estrogen, androgen, and progesterone concentrations and breast cancer risk among postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst* 2004;96(24):1856-1865.
100. Simpson ER: Sources of estrogen and their importance. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2003;86(3-5):225-230.
101. Kaaks R, Berrino F, Key T, Rinaldi S, Dossus L, Biessy C, et al. Serum sex steroids in premenopausal women and breast cancer risk within the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *J Natl Cancer Inst* 2005;97(10):755-765.
102. London SJ, Connolly JL, Schnitt SJ, Colditz GA. A prospective study of benign breast disease and the risk of breast cancer. *JAMA* 1992; 267(7):941-944.
103. Dyrstad SW, Yan Y, Fowler AM, Colditz GA. Breast cancer risk associated with benign breast disease: systematic review and metaanalysis. *Breast Cancer Res Treat*.2015;149:569-575.
104. 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.
105. Socolov D, Anghelache I, Ilea C, Socolov R, Carauleanu A. Benign breast disease and the risk of breast cancer in the next 15 years. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*. 2015;119(1):135-40.
106. Lopez-Garcia MA, Geyer FC, Lacroix-Triki M, Marchio C, ReisFilho JS. Breast cancer precursors revisited: molecular features and progression pathways. *Histopathology*. 2010;57:171-192.

107. Sabel MS, Collins LC. Atypia and lobular carcinoma in situ: high-risk lesions of the breast. In: Chagpar AB, Chen W, eds. UpToDate. Waltham, MA, 2018.
108. King TA, Reis-Filho JS. 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.
109. Ernstoff TL, Hatch EE, Hoover RN, Palmer J, Greenberg ER, Ricker W, et al. Long-term cancer risk in women given diethylstilbestrol (DES) during pregnancy. *Br J Cancer*. 2001;84: 126-133.
110. Hoover RN, Hyer M, Pfeiffer RM, Adam E, Bond B, Chevillle AL, et al. Adverse health outcomes in women exposed in utero to diethylstilbestrol. *N Engl J Med*. 2011;365:1304-1314.
111. Cao Y, Hou L, Wang W. Dietary total fat and fatty acids intake, serum fatty acids and risk of breast cancer: A meta-analysis of prospective cohort studies. *Int J Cancer*. 2016;138:1894-1904.
112. Prentice RL, Caan B, Chlebowski RT, Patterson R, Kuller LH, Ockene JK, et al. Low-fat dietary patterns and invasive breast cancer: the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2006;295(6):629-42.
113. Farvid MS, Chen WY, Michels KB, Cho E, Willett WC, Eliassen AH. Fruit and vegetable consumption in adolescence and early adulthood and risk of breast cancer: population based cohort study. *BMJ*. 2016;353:i2343.
114. Emaus MJ, Peeters PH, Bakker MF, Overvad K, Tjønneland A, Olsen A, et al. Vegetable and fruit consumption and the risk of hormone receptor-defined breast cancer in the EPIC cohort. *Am J Clin Nutr*. 2016;103: 168-177.
115. Jung S, Spiegelman D, Baglietto L, Bernstein L, Boggs DA, van den Brandt PA, et al. Fruit and vegetable intake and risk of breast cancer by hormone receptor status. *J Natl Cancer Inst*. 2013;105: 219-236.
116. Wolff MS, Collman GW, Barrett JC, Huff J. Breast cancer and environmental risk factors: epidemiological and experimental findings. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1996;36:573-596.
117. John EM, Kelsey JL. Radiation and other environmental exposures and breast cancer. *Epidemiol Rev* 1993;15(1):157-162.
118. Elkin EB, Klem ML, Gonzales AM, et al. Characteristics and outcomes of breast cancer in women with and without a history of

radiation for Hodgkin's lymphoma: a multi-institutional, matched cohort study. *J Clin Oncol* 2011;29:2466–2473.

119. Hamajima N, Hirose K, Tajima K, Rohan T, Calle EE, Heath CW Jr, et al. 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.
120. Smith-Warner SA, Spiegelman D, Yaun SS, et al.: Alcohol and breast cancer in women: a pooled analysis of cohort studies. *JAMA* 1998;279(7): 535-40.
121. Jayasekara H, MacInnis RJ, Hodge AM, Room R5, Milne RL, Hopper JL, et al. Is breast cancer risk associated with alcohol intake before first full-term pregnancy? *Cancer Causes Control*. 2016;27:1167-1174.
122. Liu Y, Nguyen N, Colditz GA. Links between alcohol consumption and breast cancer: a look at the evidence. *Women's Health* 2015;1:65-77.
123. Singletary KW, Gapstur SM. Alcohol and breast cancer: review of epidemiologic and experimental evidence and potential mechanisms. *JAMA* 2001;286:2143-2151.
124. Cho E, Spiegelman D, Hunter DJ, Chen WY, Stampfer MJ, Colditz GA, et al. Premenopausal fat intake and risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003;95(14):1079-85.
125. Huang Z, Hankinson SE, Colditz GA, Stampfer MJ, Hunter DJ, Manson JE, et al. Dual Effects of Weight and Weight Gain on Breast Cancer Risk. *JAMA* 1997;278(17):1407-11.
126. Keum N, Greenwood DC, Lee DH, Kim R, Aune D, Ju W, et al. Adult weight gain and adiposity-related cancers: a dose-response meta-analysis of prospective observational studies. *J Natl Cancer Inst*. 2015;107(2).pii: djv088.
127. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, Stefanick ML, Gass M, Lane D, et al. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative Randomized Trial. *JAMA* 2003;289:3243–3253.
128. Picon-Ruiz M, Morata-Tarifa C, Friedman ER, Singerland JM. Obesity and adverse breast cancer risk and outcome: mechanistic insights and strategies for intervention. *CA Cancer J Clin*. 2017; 67(5):378-397.
129. Maskarinec G, Jacobs S, Park SY, Haiman CA, Setiawan VW, Wilkens LR, et al. Type II Diabetes, Obesity, and Breast Cancer Risk: The Multiethnic Cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2017;26: 854-861.

130. Pizot C, Boniol M, Mullie P, Koechlin A, Boniol M, Boyle P, et al. Physical activity, hormone replacement therapy and breast cancer risk: A meta-analysis of prospective studies. *Eur J Cancer*. 2016;52:138-154.
131. Hildebrand JS, Gapstur SM, Campbell PT, Gaudet MM, Patel AV. Recreational physical activity and leisure-time sitting in relation to postmenopausal breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2013;22:1906-1912.
132. Vainio H, Bianchini F, eds. Weight control and physical activity, vol. 6. IARC Handbooks of Cancer Prevention. Lyon, France, IARC, Press, 2000.
133. McTiernan A, Kooperberg C, White E, Wilcox S, Coates R, Adams-Campbell LI, et al. Recreational physical activity and the risk of breast cancer in postmenopausal women. The Women's Health Initiative Cohort Study. *JAMA* 2003;290:1331-6.
134. Lahmann PH, Schultz M, Hoffman K, Boeing H, Tjonneland A, Olsen A, et al. Long-term weight change and breast cancer risk: the European Prospective Investigation into cancer and nutrition (EPIC). *Br J Cancer* 2005;93:582-9.
135. Seewaldt VL, Goldenberg V, Jones LW, Peace C, Broadwater G, Scott V, et al. Overweight and obese perimenopausal and postmenopausal women exhibit increased abnormal mammary epithelial cytology. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;16:613-6.
136. Bertrand KA, Scott CG, Tamimi RM, Jensen MR, Pankratz VS, Norman AD, et al. Dense and nondense mammographic area and risk of breast cancer by age and tumor characteristics. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2015;24:798-809.
137. Boyd NF, Byng JW, Jong RA, Fishell EK, Little LE, Miller AB, et al. Quantitative classification of mammographic densities and breast cancer risk; results from the Canadian National Breast Cancer Screening Study. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:670-5.
138. Boyd NF, Guo H, Martin LJ, Sun L, Stone J, Fishell E, et al. Mammographic density and the risk and detection of breast cancer. *N Engl J Med* 2007;356:227–236.
139. Macacu A, Autier P, Boniol M, Boyle P. Active and passive smoking and risk of breast cancer: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2015;154: 213-224
140. Gaudet MM, Gapstur SM, Sun J, Diver WR, Hannan LM, Thun MJ. Active smoking and breast cancer risk: original cohort data and

meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2013;105(8):515-525.

141. Dossus L, Boutron-Ruault MC, Kaaks R, Gram IT, Vilier A, Fervers B, et al. Active and passive cigarette smoking and breast cancer risk: results from the EPIC cohort. *Int J Cancer*. 2014;134:1871-1888.
142. Chuan C, Huang YB, Liu XO, Gao Y, Dai HJ, Feng-Ju Song FJ, et al. Active and passive smoking with breast cancer risk for Chinese females: a systematic review and meta-analysis. *Chin J Cancer*. 2014;33(6): 306–316.
143. Mirick DK, Davis S and Thomas DB. Antiperspirant use and the risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2002;94:1578-80.
144. Gikas PD, Mansfield L, Mokbel K. Do underarm cosmetics cause breast cancer? *Int J Fertil Womens Med*. 2004;49:212-4.
145. Bryant H, Brasher P. Breast implants and breast cancer—reanalysis of a linkage study. *N Engl J Med*. 1995;332(23):1535-9.
146. Lipworth L, Tarone RE, Friis S, Ye W, Olsen JH, Nyren O, et al. Cancer among Scandinavian women with cosmetic breast implants: a pooled long-term follow-up study. *Int J Cancer*. 2009;124(2):490-3.
147. Noels EC, Lapid O, Lindeman JH, Bastiaannet E. Breast implants and the risk of breast cancer: a meta-analysis of cohort studies. *Aesthet Surg J*. 2015;35(1):55-62.
148. Ingber SZ, Buser MC, Pohl HR, Abadin HG, Murray HE, Scinicariello F. DDT/DDE and breast cancer: a meta-analysis. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2013;67:421-433.
149. Salehi F, Turner MC, Phillips KP, Wigle DT, Krewski D, Aronson KJ. Review of the etiology of breast cancer with special attention to organochlorines as potential endocrine disruptors. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev*. 2008;11:276-300.
150. Calle EE, Frumkin H, Henley SJ, Savitz DA, Thun MJ. Organochlorine and breast cancer risk. *CA Cancer J Clin*. 2002;52:301-309.
151. Cohn BA, La Merrill M, Krigbaum NY, Yeh G, Park JS, Zimmermann L, et al. DDT Exposure in Utero and Breast Cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100:2865-287.
152. Brody JG, Moysich KB, Humblet O, Attfield KR, Beehler GP, Rudel RA. Environmental pollutants and breast cancer. *Cancer*. 2007;109:2667-2711.
153. Jia Y, Lu Y, Wu K, Lin Q, Shen W, Zhu M, et al. Does night work increase the risk of breast cancer? A systematic review and meta-analysis

- of epidemiological studies. *Cancer Epidemiol.* 2013;37:197-206.
154. Hansen J. Night Shift Work and Risk of Breast Cancer. *Curr Environ Health Rep.* 2017;4(3):325-339.
 155. Stevens RG, Brainard GC, Blask DE, Lockley SW, Motta ME. Breast cancer and circadian disruption from electric lighting in the modern world. *CA Cancer J Clin.* 2014;64: 207-218.
 156. Last MJ, Radovanović Z. *Epidemiološki rečnik, drugo jugoslovensko izdanje.* Beograd:Medicinski fakutet, 2001.
 157. Perry N, Broeders M, deWolf C, Tornberg S, Holland R, von Karsa L. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. 4th ed. Summary Document. *Ann Oncol* 2008;19:614-22.
 158. International Agency for Research on Cancer. *Breast Cancer Screening.* IARC Handbooks of Cancer Prevention (Vol.7). Lyon, IARC Press, 2002
 159. Shapiro S. Periodic screening for breast cancer: the HIP Randomized Controlled Trial. *Health Insurance Plan. J Natl Cancer Inst Monogr* 1997;(22):27–30.
 160. Paci E, EUROSCREEN Working Group. Summary of the evidence of breast cancer service screening outcomes in Europe and first estimate of the benefit and harm balance sheet. *Med Screen.*2012;19 (I):5-13.
 161. Wilson JMG, Jungner G. *Principles and practice of screening for diseases.* Geneva, Switzerland: World Health Organization,1968.
 162. Radovanović Z. *Skrining. U: Epidemiologija.* Radovanović Z. Medicinski fakultet,Novi Sad; 2008.
 163. Mandel JS, Smith. *Principles of breast screening.* DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, eds. In DeVita, Hellman, and Rosenberg's *Cancer: Principles and Practice of Oncology.* 10th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2015.
 164. Mandelson MT, Oestreicher N, Porter PL, White D, Finder GA, Taplin SH, et al. Breast density as a predictor of mammographic detection: comparison of interval and screen detected cancers. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:1081-7.
 165. Brown ML, Houn F, Sicles EA, Kessler LG. Screening mammography in community practice: positive predictive value of abnormal findings and yield of follow-up procedures. *AJR* 1995;165:1373-7.

166. Ministarstvo zdravlja. Nacionalni vodič za dijagnostikovanje i lečenje raka dojke. Available from: <http://www.zdravlje.gov.rs/showpage.php?id=145>
167. U.S Preventive Services TASK FORCE. Information for Health Professionals. (cited November,2015). Available from: <http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Name/tools-and-resources-for-better-preventive-care>
168. NORDCAN database. (cited November,2015). Available at: <http://www-dep.iarc.fr/NORDCAN/english/frame.asp>
169. Altobelli E, Lattanzi A. Breast cancer in European Union: an update of screening programmes as of March 2014 (review). *Int J Oncol.* 2014;45(5):1785-92.
170. Sickles EA, D'Orsi CJ, Bassett LW. Mammography. In: ACR BI-RADS® Atlas, Breast Imaging Reporting and Data System. Reston: American College of Radiology; 2013.
171. Tamimi RM, Spiegelman D, Smith-Warner SA, Wang M, Pazaris M, Willett WC, et al. Population Attributable Risk of Modifiable and Nonmodifiable Breast Cancer Risk Factors in Postmenopausal Breast Cancer. *Am J Epidemiol.* 2016;184: 884-893.
172. Bell DW. Our changing view of the genomic landscape of cancer. *J Pathol* 2010;2:231–243.
173. Wood LD, Parsons DW, Jones S, Lin J, Sjöblom T, Leary RJ, et al. The genomic landscapes of human breast and colorectal cancers. *Science* 2007;318 (5853):1108-13.
174. Bucholc M, Łepecka-Klusek C, Pilewska A, et al. Ryzyko zachorowania na raka piersi w opinii kobiet. *Ginekol Pol* 2001;72:1460-1456.
175. Sardanelli F, Helbich TH, European Society of Breast Imaging (EUSOBI) Mammography: EUSOBI recommendations for women's information. *Insights Imaging* 2012;3(1):7–10.
176. Kemp Jacobsen K, Abraham L, Buist DS, Hubbard RA, O'Meara ES, Sprague B, Let al. Comparison of cumulative false-positive risk of screening mammography in the United States and Denmark. *Cancer Epidemiol.* 2015;39(4):656–63.
177. Ban KA, Godellas CV. Epidemiology of breast cancer. *Surg Oncol Clin N Am.* 2014;23(3):409-22.

178. Kakarala M, Rozek L, Cote M, Liyanage S, Brenner D. Breast cancer histology and receptor status characterization in Asian Indian and Pakistani women in the U.S. - a SEER analysis. *BMC Cancer*. 2010;10:191.
179. Sandhu DS, Sandhu S, Karwasra RK, Marwah S. Profile of breast cancer patients at a tertiary care hospital in north India. *Indian J Cancer*. 2010;47:16-22.
180. Chopra B, Kaur V, Singh K, Verma M, Singh S, Singh A. Age shift: Breast cancer is occurring younger age groups – Is it true? *Clin Cancer Investig J*. 2014;3:526-9.
181. McPherson K, Steel CM, Dixon JM. ABC of breast diseases. Breast cancer-epidemiology, risk factors, and genetics. *BMJ* 2000;321(7261):624-8.
182. Chahine G, El Rassy E, Khazzaka A, Saleh K, Rassy N, Khalife N, et al. Characteristics of incident female breast cancer in Lebanon, 1990-2013: Descriptive study of 612 cases from a hospital tumor registry. *Cancer Epidemiol*. 2015;39(3):303-6.
183. Stamenić V, Strnad M. Urban-rural differences in a population-based breast cancer screening program in Croatia. *Croat Med J*. 2011;52(1):76-86.
184. Noone AM, Howlader N, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2015. National Cancer Institute, 2018. http://seer.cancer.gov/csr/1975_2015/
185. Bodmer A, Feller A, Bordoni A, Bouchardy C, Dehler S, Ess S, et al. Breast cancer in younger women in Switzerland 1996-2009: a longitudinal population-based study. *Breast*. 2015;24(2):112-7.
186. Leclere B, Molinie F, Tretarre B, Stracci F, Daubisse-Marliac L, Colonna M. Trends in incidence of breast cancer among women under 40 in seven European countries: a GRELL cooperative study. *Cancer Epidemiol* 2013;37(5):544-9.
187. Merlo DF, Ceppi M, Filiberti R, Anderson WF. Breast cancer incidence trends in European women aged 20e39 years at diagnosis. *Breast Cancer Res Treat*. 2012;134(1):363-70.
188. Kamińska M, Ciszewski T, Łopacka-Szatan K, Miotła P, Starosławska E. Breast cancer risk factors. *Prz Menopauzalny* 2015;14(3):196-202.
189. Polyak K. Pregnancy and breast cancer: the other side of the coin. *Cancer Cell* 2006;9:151–53.
190. Schonfeld SJ, Pfeiffer RM, Lacey JV Jr, Berrington de González A, Doody MM, Greenlee RT. Hormone-related risk factors and postmenopausal breast

cancer among nulliparous versus parous women: An aggregated study. *Am J Epidemiol.*2011; 173(5):509-17.

191. Ewertz M, Duffy S. Risk of breast cancer in relation to reproductive factors in Denmark. *Br J Cancer.* 1988;58(1):99–104.

192. Winter M, Blettner M, Zeeb H. Prevalence of risk factors for breast cancer in German airline cabin crew: a cross-sectional study. *J Occup Med Toxicol.* 2014;9:27.

193. Rafnsson V, Sulem P, Tulinius H, Hrafnkelsson J. Breast cancer risk in airline cabin attendants: a nested case–control study in Iceland. *Occup EnvironMed.* 2003;60:807–809.

194. Kojo K, Pukkala E, Auvinen A. Breast cancer risk among Finnish cabin attendants: a nested case-control study. *Occup Environ Med.* 2005;62(7):488-93.

195. Erbil N, Dundar N, Inan C, Bolukbas N. Breast cancer risk assessment using the Gail model: a Turkish study. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2015;16(1):303-6.

196. Augustine P, Jose R, Amrithlal A, Nujum ZT, Peter A, Haran JC. Usefulness of Gail Model Breast Cancer Risk Assessment Tool in Estimating the Risk for Development of Breast Cancer in Women of Kerala, India. *Academic Med J India.* 201;3(4):117-22.

197. Haricharan S, Dong J, Hein S, Reddy JP, Du Z, Toneff M, et al. Mechanism and preclinical prevention of increased breast cancer risk caused by pregnancy. 2013;eLife2:e01926.

198. Albrektsen G, Heuch I, Hansen S, Kvale G. Breast cancer risk by age at birth,time since birth and time intervals between births: exploring interaction effects. *Br J Cancer.* 2005;92(1):167–75.

199. Kobayashi S, Sugiura H, Ando Y, Shiraki N, Yanagi T, Yamashita H, et al. Reproductive history and breast cancer risk. *Breast Cancer (Tokyo, Japan).* 2012;19(4):302–8.

200. Surdyka JA, Surdyka D, Stanislawek A, Staroslawska E, Patyra KI. Selected breast cancer risk factors and early detection of the neoplasm in women from Lublin region attending screening program in St. John’s Cancer Center, years 2005-2006. *Ann Agric Environ Med.* 2014;21(4):792–8.

201. Lambe M, Hsieh C, Trichopoulos D, Ekblom A, Pavia M, Adami HO. Transient increase in the risk of breast cancer after giving birth. *N Engl J Med.*1994; 331(1):5-9.

202. Rosner B, Colditz GA, Willett WC. Reproductive risk factors in a prospective study of breast cancer: the Nurses' Health Study. *Am J Epidemiol.*1994;139: 819-35.
203. 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: 950-64.
204. Nelson HD, Zakher B, Cantor A, Fu R, Griffin J, O'Meara ES, et al. 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.
205. Willett WC, Tamimi R, Hankinson SE, Hazra A, Eliassen AH, Colditz GA. 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.
206. Mullooly M, Khodr ZG, Dallal CM, et al. 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):1329-40.
207. Chauhan P, Yadav R, Kaushal V. Breast cancer risk factors according to menopausal status. *Online J Health Allie Scs.* 2017;16(2):3.
208. Bernier MO, Plu-Bureau G, Bossard N, Ayzac L, Thalabard JC. Breastfeeding and risk of breast cancer: a meta-analysis of published studies. *Hum Reprod Update.*2000;6:374-86.
209. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and breast feeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50,302 women with breast cancer and 96,973 women without the disease. *Lancet* 2002; 20:187-95.
210. Ma H, Bernstein L, Pike MC, Ursin G. Reproductive factors and breast cancer risk according to joint estrogen and progesterone receptor status: a meta-analysis of epidemiological studies. *Breast Cancer Res.*2006;8(4):R43.
211. Ewertz M, Duffy SW, Adami HO, Kvåle G, Lund E, Meirik O, et al. 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.
212. Lambertini M, Santoro L, Del Mastro L, Nguyen B, Livraghi L, Ugolini D et al. Reproductive behaviors and risk of developing breast cancer according to tumor subtype: A systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Cancer Treat Rev.*2016;49:65-76.
213. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and breast feeding: collaborative reanalysis of individual data from 47

epidemiological studies in 30 countries, including 50,302 women with breast cancer and 96,973 women without the disease. *Lancet* 2002; 20:187-95.

214. Balekouzou A, Yin P, Pamatika CM, Bekolo CE, Nambei SW, Djeintote M, et al. Reproductive risk factors associated with breast cancer in women in Bangui: a case-control study. *BMC Womens Health*. 2017;17(1):14.

215. Ferreira M, França JL, França EL, Honório-França AC. Breastfeeding and its relationship with reduction of breast cancer: a review. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2012;13(11):5327–532.

216. Anothaisintawee T, Wiratkapun C, Lerdsitthichai P, Kasamesup V, Wongwaisayawan S, Srinakaran J, et al. Risk factors of breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Asia Pac J Public Health*. 2013;25(5):368–87.

217. Islami F, Liu Y, Jemal A, Zhou J, Weiderpass E, Colditz G, et al. Breastfeeding and breast cancer risk by receptor status-a systematic review and metaanalysis. *Ann Oncol*. 2015;26(12):2398–407.

218. Dyavarishetty PV, Kowli S. Prevalence of risk factors for breast cancer in women aged 30 years and above in Mumbai *Int J Community Med Public Health*. 2018;5(2):647-651.

219. Hsieh CC, Trichopoulos D, Katsouyanni K, Yuasa S. Age at menarche, age at menopause, height and obesity as risk factors for breast cancer: asMenopause sociations and interactions in an international case-control study. *Int J Cancer* 1990;46(5):796-800.

220. Sarmiento de Almeida G, Almeida L, Rodrigues Araujo GM, Weller M. Reproductive risk factors differ among breast cancer patients and controls in a public hospital of Paraiba, Northeast Brazil. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015;16(7):2959–65.

221. Razif SM, Sulaiman S, Hanie SS, Aina EN, Rohaizak M, Fuad I, et al. The contribution of reproductive factors and family history towards premenopausal breast cancer risk in Kuala Lumpur, Malaysia. *Med J Malaysia*. 2011;66(3):220–6.

222. 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.

223. Apter D, Reinila M, Vihko R. Some endocrine characteristics of early menarche, a risk factor for breast cancer, are preserved into adulthood. *Int J Cancer* 1989;44:783-87.

224. Endogenous Hormones and Breast Cancer Collaborative Group. Circulating sex hormones and breast cancer risk factors in postmenopausal women: reanalysis of 13 studies. *Br J Cancer*.2011;105(5):709-22.
225. Boeing H. Obesity and cancer—the update 2013. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2013;27(2):219–227.
226. Seewaldt FL, Goldenberg V, Jones LW, Manson JE, Chlebowski R, Carty CL, et al. Overweight and obese perimenopausal and postmenopausal women exhibit increased abnormal mammary epithelial cy tology . *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;16:613–616.
227. Konopka P. Rak, układ odpornościowy a odżywianie. *Poradnik dla pacjentów*. MedPharm, Wrocław 2009.
228. Thiébaud AC, Kipnis V, Chang SC, Subar AF, Thompson FE, Rosenberg PS. Dietary fat and postmenopausal invasive breast cancer in the National Institutes of Health-AARP Diet and Health Study cohort. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99 (6):451-62.
229. Saxe GA, Rock CL, Wicha MS, Schottenfeld D. Diet and risk for breast cancer recurrence and survival. *Breast Cancer Res Treat* 1999;53(3):241-53.
230. Bauer SR, Hankinson SE, Bertone-Johnson ER, Ding EL. Plasma vitamin D levels, menopause, and risk of breast cancer: dose-response meta-analysis of prospective studies. *Medicine (Baltimore)* 2013;92(3):123-31.
231. 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.
232. Shiyanbola OO, Arao RF, Miglioretti DL, Sprague BL, Hampton JM, Stout NK et al. Emerging trends in family history of breast cancer and associated risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*.2017;26(12):1753-60.
233. Braithwaite D, Miglioretti DL, Zhu W, Demb J, Trentham-Dietz A, Sprague B, et al. Family history and breast cancer risk among older women in the Breast Cancer Surveillance Consortium cohort. *JAMA Intern Med*.2018;178(4):494-501.
234. Francken AB, Schouten PC, Bleiker E. Breast cancer in women at high risk: the role of rapid genetic testing for BRCA1 and -2 muta-tions and the consequences for treatment strategies. *Breast* 2013; 22:561-68.
235. Antoniou A, Pharoah PD, Narod S, Risch HA, Eyfjord JE, Hopper JL, et al. Average risks of breast and ovar-ian 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.

236. Young SR, Pilarski RT, Donenberg T, Shapiro C, Hammond LS, Miller J, et al. The prevalence of BRCA1 mutations among young women with triple-negative breast cancer. *BMC Cancer* 2009;9:86.

237. 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.

238. Gierisch JM, Coeytaux RR, Urrutia RP, Havrilesky LJ, Moorman PG, Lowery WJ, et al. Oral contraceptive use and risk of breast, cervical, colorectal, and endometrial cancers: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.*2013;22(11):1931-43.

239. Mørch LS, Skovlund CW, Hannaford PC, Iversen L, Fielding S, Lidegaard Ø. Contemporary hormonal contraception and the risk of breast cancer. *N Engl J Med.*2017;377(23):2228-39.

240. Marchbanks PA, McDonald JA, Wilson HG, Folger SG, Mandel MG, Daling JR, et al. Oral contraceptives and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2002;346:2025-32.

241. Wang QS, Ross R, Yu MC, Ning JP, Henderson BE, Kimn HT. A case-control study of breast cancer in Tianjin, China. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1992;1:435-9.

242. Kumle M, Weiderpass E, Braaten T, Persson I, Adami HO, Lund E. Use of oral contraceptives and breast cancer risk: the Norwegian-Swedish women's lifestyle and health cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.*2002; 11(11):1375-81.

243. Norsa'adah B, Rusli BN, Imran AK, Naing I, Winn T. Risk factors of breast cancer in women in Kelantan, Malaysia Singapore. *Med J.* 2005;46(12):698-705.

244. U.S. Food and Drug Administration. Menopause and hormones: Common questions. <http://www.fda.gov/ForConsumers/ByAudience/ForWomen/ucm118624.htm>,

245. Schairer C, Lubin J, Troisi R, et al. Menopausal estrogen and estrogen-progestin replacement therapy and breast cancer risk. *JAMA* 2000;283:485-91.

246. 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.

247. Beral V for the Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003; 362:419-27.

248. Bakken K, Fournier A, Lund E, Waaseth M, Dumeaux V, Clavel-Chapelon F, et al. 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.

249. Holmberg L, Iverson OE, Rudenstam CM, Hammar M, Kumpulainen E, Jaskiewicz J, et al. Increased risk of recurrence after hormone replacement therapy in breast cancer survivors.*J Natl Cancer Inst*.2008;100(7):475-82.

250. Fahlén M, Fornander T, Johansson H, Johansson U, Rutqvist LE, Wilking N, et al. Hormone replacement therapy after breast cancer: 10 year follow up of the Stockholm randomised trial. *Eur J Cancer*.2013;49(1):52-9.

251. Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, Aragaki AK, Rossouw JE, Prentice RL, et al. 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):1353-68.

252. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, Stefanick ML, Gass M, Lane D, et al. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmeno-pausal women: the Women's Health Initiative Randomized Trial. *JAMA* 2003;289:3243-53.

253. Patnaik JL, Byers T, DiGuseppi C, Dabelea D, Denberg TD. Cardiovascular disease competes with breast cancer as the leading cause of death for older females diagnosed with breast cancer: a retrospective cohort study.*Breast Cancer Res*. 201;13(3):R64..

254. Land LH, Dalton SO, Jensen MB, Ewertz M. Impact of comorbidity on mortality: a cohort study of 62,591 Danish women diagnosed with early breast cancer, 1990-2008.*Breast Cancer Res Treat*. 2012;131(3):1013-20.

255. Gail MH, Brinton LA, Byar DP, Corle DK, Green SB, Schairer C, Mulvihill JJ. Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually.*J Natl Cancer Inst*. 1989;81(24):1879-86.

256. Claus E, Risch N, Thompson W. Autosomal dominant inheritance of early-onset breast cancer. Implications for risk prediction. *Cancer*. 1994;73:643-51.