

RAK DOJKE: ZBOLEVNOST, PREŽIVETJE IN DEJAVNIKI TVEGANJA

prof. dr. Maja Primic Žakelj, dr. med
doc. dr. Vesna Zadnik, dr. med.
dr. Tina Žagar, univ. dipl. fiz.

Epidemiologija in register raka, Onkološki inštitut
Ljubljana

IZVLEČEK

Rak dojk je v Sloveniji najpogostejši rak pri ženskah. Leta 2009 je za njim zbolelo 1.128 žensk (109,5/100.000). Delež raka, odkritega v omejenem stadiju, se počasi veča; pri zbolelih v obdobju 2005–2009 se je približal polovici vseh primerov. Čeprav se je preživetje bolnic izboljšalo (88,1-odstotno pri bolnicah, diagnosticiranih v letih 2005–2009), ostaja rak dojk pri ženskah na prvem mestu med vzroki smrti zaradi raka. Med dokazane nevarnostne dejavnike sodijo poleg spola in starosti še poprejšnji rak dojk, nekatere benigne bolezni dojk, družinska obremenitev, ionizirajoče sevanje, nekateri reproduktivni dejavniki in debelost po menopavzi. Za številne druge pa še ni dokončnega soglasja glede vprašanja, ali so povezave, ki so jih našli v nekaterih epidemioloških raziskavah, res vzročne. V primarni preventivi zaenkrat ni posebnih priporočil, so le splošna: vzdrževanje normalne telesne teže, pravilna prehrana, telesna dejavnost in zmernost pri pitju alkoholnih pijač. Ocenjujejo, da presejanje, redno mamografsko pregledovanje žensk po petdesetem letu starosti, zmanjša umrljivost za rakom dojk med pregledanimi za okrog trideset odstotkov. Problem raka dojk je mogoče reševati le celostno: s primarno preventivo, zgodnjim odkrivanjem in dostopnostjo do učinkovitega zdravljenja.

Ključne besede: rak dojk, epidemiologija, dejavniki tveganja, preventiva.

UVOD

Rak dojk je povsod po svetu najpogostejši ženski rak. Ocenjujejo, da je leta 2008 za njim zbolelo okrog 1,38 milijonov žensk (23 % vseh novih primerov raka). Bolezni je več v razvitih področjih sveta, najmanjša incidenčna stopnja je pri ženskah v vzhodni Afriki (19,3/100.000), največja pa v zahodni Evropi (večja od 80/100.000). Razlike v umrljivostni stopnji so bistveno manjše, predvsem zaradi uspešnejšega zdravljenja v področjih z večjo zbolelostjo. Kljub temu je rak dojk najpogostejši vzrok smrti v razvitih in manj razvitih območjih (Ferlay, 2010).

V Evropi je bila največja ocenjena starostno standardizirana incidenčna stopnja za leto 2012 v Belgiji, na Danskem, v Franciji in na Nizozemskem (večja od 131/100.000), okrog evropskega povprečja na Norveškem, Češkem, v Srbiji in v Avstriji (med 90 in 95/100.000), najmanjša pa v Grčiji, Ukrajini, Moldaviji ter Bosni in Hercegovini (manjša od 60/100.000) (Steliarova-Foucher, 2012). Slovenija se uvršča v spodnjo polovico evropske lestvice, pod povprečje Evrope in Evropske zveze, tudi pri nas pa je rak dojk najpogostejši ženski rak (Steliarova-Foucher, 2012).

RAK DOJK V SLOVENIJI

Po podatkih Registra raka Republike Slovenije predstavlja rak dojk približno petino vseh primerov raka pri ženskah. Že od leta 1968 je najpogostejši ženski rak.

Povprečna groba incidenčna stopnja se je povečala od 32,9/100.000 žensk v obdobju 1965–1969 na 89,2/100.000 v obdobju 1995–1999 in 110,9/100.000 v obdobju 2005–2009. Leta 2009 je zbolelo za rakom dojk 1.128 žensk (109,5/100.000), osemdeset odstotkov po petdesetem letu starosti (Zadnik, Primic Žakelj, 2013). Napoved za leto 2012 kaže, da lahko pričakujemo 1.245 novih primerov (Zadnik, Primic Žakelj, 2013).

Delež raka, odkritega v omejenem stadiju se veča, čeprav ne v tolikšni meri, kot bi pričakovali. Tako je bilo v obdobju 1985–1989 v omejenem stadiju odkritih le 41 % primerov, v obdobju 1995–1999 45 %, v letih 2005–2009 pa še vedno manj kot 50 %. Število primerov, odkritih v stadiju in situ, je majhno; leta 2009 jih je bilo le 77 (Zadnik, Primic Žakelj, 2013).

Že vrsto let je na območju osrednje in zahodne Slovenije rak dojk pogostejši kot v vzhodni Sloveniji, čeprav se velikost teh razlik manjša. V letih 2005–2009 je bila največja starostno standardizirana stopnja v Obalno-kraški in Goriški statistični regiji (Zadnik, Primic Žakelj, 2013).

Preživetje bolnic z invazivskim rakom dojk se ob povečevanju deleža omejene bolezni in ustreznem zdravljenju bolnic tudi v Sloveniji postopno izboljšuje: relativno petletno preživetje zbolelih v letih 1985–1989 je bilo 64-odstotno, v letih 2000–2004 84,4-odstotno, v letih 2005–2009 pa 88,1-odstotno (Zadnik, Primic Žakelj, 2013; Incidenca, 2013). Čeprav se je preživetje bolnic izboljšalo, pa rak dojk ostaja še vedno na prvem mestu med vzroki smrti zaradi raka med ženskami. Leta 2009 je za njim umrlo 434 žensk (Zadnik, Primic Žakelj, 2013).

ZNANI IN DOMNEVNI NEVARNOSTNI DEJAVNIKI RAKA DOJK

Razlike v incidenci raka dojk in umrljivosti za njim med različnimi svetovnimi področji, povečevanje incidence povsod po svetu in spremembe zbolevnosti pri priseljenkah s področij z manjšo ogroženostjo na področja z večjo nakazujejo, da na zbolevanje vplivajo dejavniki iz okolja in načina življenja.

Med dokazane nevarnostne dejavnike raka dojk uvrščamo tiste, za katere se je izkazalo, da so s to boleznijo povezani v večini epidemioloških raziskav, in za katere menimo, da je zveza vzročna. Mednje poleg spola in starosti večina uvršča še poprejšnjega raka dojk, nekatere benigne bolezni dojk, družinsko obremenitev, ionizirajoče sevanje, nekatere reproduktivne dejavnike, telesno dejavnost, debelost po menopavzi in čezmerno pitje alkoholnih pijač. Za številne druge pa še ni dokončnega soglasja glede vprašanja, ali so povezave, ki so jih našli v nekaterih epidemioloških raziskavah, res vzročne (Key, 2001). Marsikatera od teh dejavnikov smo proučevali tudi v analitičnih epidemioloških raziskavah, ki so bile narejene v Sloveniji, bodisi samostojno bodisi v okviru mednarodnih raziskav (Ravnihar et al., 1971; Ravnihar et al., 1979; Ravnihar et al., 1988; Primic Žakelj et al., 1995; Robertson et al., 1997; Volk, Pompe-Kirn, 1997; Robertson et al., 2001).

Poprejšnji rak dojk. Ženske, ki so že bile zdravljene zaradi raka dojk, so dvado trikrat bolj ogrožene, da bodo ponovno zbolele za rakom, bodisi na isti dojki, če ni bila v celoti operativno odstranjena, bodisi na drugi (Key et al., 2001). Večjo ogroženost lahko pripišemo istim dejavnikom, ki so vplivali že na nastanek prve bolezni. V analizi 8.917 bolnic z rakom dojk, zbolelih v Sloveniji v letih med 1961–1985, se je izkazalo, da je tveganje teh bolnic, da zbolijo za drugim primarnim rakom, za osemdeset odstotkov večje kot v splošni populaciji. To večje tveganje se je nanašalo predvsem na raka druge dojke, pljuč, malignega melanoma, nemelanomskega kožnega raka, raka materničnega telesa, jajčnikov in ščitnice (Volk, Pompe-Kirn, 1997).

Rak dojk v družini. Ženskam, pri katerih je sorodnica prvega reda (mati ali sestra) zbolela za rakom dojk, grozi dva- do trikrat večja nevarnost, da bodo tudi same zbolele (CGHFBC, 2001). Nevarnost je večja, če sta mati ali sestra zboleli mladi in/ali na obeh dojkah.

Ogroženost z rakom dojk povečuje dedna predispozicija, podedovana okvara genov. Gre za dve skupini genov; v prvi so tisti, pri katerih je absolutna ogroženost sicer velika, vendar so redki, zato je pripisano tveganje v splošni populaciji majhno. Pripisujejo jim 20–25 % vseh primerov družinskega raka dojk in pet odstotkov vseh primerov raka dojk. Mednje sodijo npr. geni BRCA1, BRCA2, P53, PTEN, ATM in še nekateri (Peto et al., 1999). V drugi skupini so geni, ki uravnavajo metabolizem karcinogenov ali so vpleteni v popraviljanje DNA, kot npr. CYP1A1, CYP2D6. Predstavljajo sicer majhno absolutno tveganje, ker pa so bolj razširjeni, so lahko povezani z večjim pripisanim tveganjem (Rebbeck, 1999).

Poprejšnje benigne bolezni dojk. Ogroženost je odvisna od vrste sprememb in je največja pri tistih z atipično hiperplazijo. V nasprotju s fibroadenomi, ki večinoma ne večajo nevarnosti raka dojk, multipli intraduktalni papilomi in fibrocistična bolezen ogroženost povečujejo (Key et al., 2001).

Ionizirajoče sevanje. Vpliv ionizirajočega sevanja na nastanek raka dojk so proučevali pri ženskah, ki so preživele bombne napade na Japonskem, in tistih, ki so dobile večje odmerke sevanja iz zdravstvenih razlogov. Večja ogroženost je odvisna predvsem od starosti v času izpostavljenosti; največjo so ugotovili pri tistih, ki so bile obsevane v času menarhe (CBEIR, 1990).

Reproduktivni nevarnostni dejavniki. V številnih epidemioloških raziskavah, tudi slovenskih, so ugotovili, da so z rakom dojk bolj ogrožene ženske, ki so menstruacijo dobile mlade, izgubile pa so jo starejše. Ženske z menarho pri petnajstih letih ali pozneje naj bi bile za 23 % manj ogrožene z rakom dojk od tistih, ki so jo imele pred dvanajstim letom; tistim, ki so imele menopavzo po 55. letu, pa naj bi grozila za sto odstotkov večja nevarnost raka dojk, kot če bi jo imele pred 45. letom. Tudi operativna odstranitev jajčnikov in s tem umetna menopavza pri mlajših ženskah do 75 % zmanjšuje ogroženost z rakom dojk (Key et al., 2001). Vpliv starosti ob menarhi in menopavzi nakazuje, da na nastanek raka dojk vplivajo ženski spolni hormoni. Natančnega mehanizma njihovega vpliva ne poznamo; o tem je le več podmen.

Epidemiološke raziskave tudi kažejo, da na ogroženost z rakom dojk vpliva rodnost. Ženske, ki niso nikoli rodile, za 20–70 % bolj ogroža rak dojk kot tiste, ki so rodile (Primic Žakelj et al., 1995).

Med pomembnejšimi nevarnostnimi dejavniki raka dojke je tudi starost ob prvem porodu. Podobno kot v drugih, se je tudi v zadnji slovenski študiji primerov s kontrolami izkazalo, da so ženske, ki prvič rodijo po tridesetem letu, za sedemdeset odstotkov bolj ogrožene z rakom dojke od tistih, ki rodijo pred dvajsetim letom starosti (Primic Žakelj et al., 1995; Robertson et al., 1997). Večanje incidence raka dojke v zadnjih desetletjih povezujejo z odlaganjem prvega poroda na kasnejša leta v mlajših generacijah (Soerjomataram, 2008).

V zadnjih dveh desetletjih je zbudilo veliko zanimanje vprašanje o morebitnem prispevku spontanega, predvsem pa umetnega splava k ogroženosti z rakom dojke, vendar o tej morebitni zvezi še ni dokončnega soglasja. V nekaterih študijah se je pokazalo, da umetni ali spontani splav ali pa obe vrsti splava povečujeta nevarnost za raka dojke, v nekaterih, da jo manjšajo, ponekod, da nimajo nobenega vpliva, spet v drugih študijah pa, da je za raka dojke pomemben le splav pred prvim porodom (Robertson et al., 2001).

Dojenje. Domneva o dojenju kot zaščitnem dejavniku pred rakom dojke je stara. Čeprav je dolgo veljalo, da dojenje ne spreminja ogroženosti z rakom dojke, pa skupna analiza večine epidemioloških raziskav kaže, da se relativno tveganje za raka dojke zmanjša za 4,3 % na vsakih dvanajst mesecev dojenja poleg sedmih odstotkov zaradi vsakega rojstva; v razvitih državah redke ženske dojijo tako dolgo (CGHFBC, 2002).

Oralni kontraceptivi in nadomestno zdravljenje menopavznih težav s hormoni. Po letu 1980 so povzročile zaskrbljenost nekatere raziskave, v katerih so opazili večjo nevarnost raka dojke pri ženskah, ki so jemale oralne kontraceptive in so zbolele mlade (pred 46. letom starosti). Pomembno je postalo vprašanje, ali ta večja ogroženost spremlja ženske tudi v poznejše življenjsko obdobje, ko se povečuje osnovna ogroženost in bi zato lahko bile javnozdravstvene posledice jemanja kontracepcijskih tablet precej večje. Zato je leta 1992 skupina epidemiologov v Kraljevem skladu za raziskovanje raka (Imperial Cancer Research Fund) v Oxfordu zaprosila vse avtorje dotedanih epidemioloških raziskav o kontracepcijskih tabletah in raku dojke, kohortnih raziskav in študij primerov s kontrolami, naj jim pošljejo osnovne podatke, da jih bodo enotno obdelali. Dobili so jih o več kot 53.000-ih bolnicah z rakom dojke in 100.000-ih zdravih ženskah iz 54-ih raziskav; med njimi sta tudi dve slovenski (Ravnihar et al., 1988; Primic Žakelj et al., 1995). Izsledki skupne analize z veliko zanesljivostjo nakazujejo, da dolgoročnih posledic ni in da ženske, ki so kdaj koli jemale kontracepcijske tablete, najmanj deset let po prenehanju jemanja niso nič bolj ogrožene z rakom dojke kot ženske, ki tablet niso nikoli jemale. Neznatno pa je nevarnost raka dojke povečana v času, ko ženske jemljejo tablete, in deset let potem, ko so jih opustile. Majhen porast

števila raka, ki ga odkrijejo pri uporabnicah tablet, se prične kmalu po začetku jemanja, in nanj ne vpliva trajanje jemanja ali vrsta tablet. Raki, ki jih odkrijejo pri jemalkah, pa so večinoma omejeni (CGHFBC, 1996).

V letu 1997 so bili objavljeni tudi izsledki skupne analize 52.705-ih bolnic z rakom dojk in 180.411-ih zdravih žensk o hormonskem nadomestnem zdravljenju menopavznih težav. Podobno kot pri oralnih kontraceptivih se kaže neznatno večje relativno tveganje raka dojk pri ženskah v času jemanja hormonov in v obdobju enega do štirih let po prenehanju jemanja (CGHFBC, 1997).

Indeks telesne mase in telesna dejavnost. Ženske, ki so debele po menopavzi, naj bi bile za 20–100 % bolj ogrožene z rakom dojk kot tiste, ki imajo normalno telesno težo. Debelost naj bi bila nevarna zato, ker v maščevju nastajajo estrogeni in je zato pri debelih raven teh hormonov višja kot pri suhih. Pri debelih ženskah se zmanjša tudi nastajanje globulina, ki veže spolne hormone, zato imajo več prostih estrogenov. Nasprotno pa naj bi bile ženske, ki so debele pred menopavzo, manj ogrožene z rakom dojk (WCRF, 2007).

Predvsem pri odraščajočih deklicah naj bi telesna dejavnost povzročala poznejšo menarho ali pa pogostejše anovulatorne menstruacijske kroge in jih s tem varovala pred kasnejšim rakom dojk. V odraslem obdobju pa omogoča, da telo vzdržuje energetska ravnovesje in normalno telesno težo, s tem pa naj bi posredno vplivala tudi na ogroženost z rakom dojk (WCRF, 2007).

Prehrana in alkoholne pijače. Mednarodne korelacijske raziskave z boleznimi in umrljivostmi za rakom dojk in porabe maščob nakazujejo povezavo med maščobami in rakom dojk, izsledki analitičnih epidemioloških raziskav pa niso skladni. V celotni raziskavi EPIC se zaščitna vloga zelenjave in sadja ni pokazala (van Gils, 2005), Italijani pa poročajo o zaščitni vlogi zelenjave (Masala et al., 2012). Zagotovo pa je mogoče na osnovi izsledkov številnih raziskav zaključiti, da pitje alkoholnih pijač veča ogroženost z rakom dojk (WCRF, 2007).

Drugi kemični ali fizikalni dejavniki iz okolja. V zvezi z rakom dojk preučujejo nekatere kemikalije, ki so jim ženske lahko izpostavljene v delovnem ali bivalnem okolju. Največ preučujejo organske klorove spojine, nekatere insekticide (npr. DDT) in poliklorirane bifenile, vendar njihova vloga ni pojasnjena (Key et al., 2001). Prav tako ni pojasnjen morebitni škodljivi učinek elektromagnetnih polj nizkih frekvenc in tudi silikonskih vsadkov, ki so jih ženskam vstavili bodisi iz estetskih razlogov ali po rekonstruktivnih operacijah zaradi raka dojk (Key et al., 2001).

KAKO ZMANJŠATI BREME RAKA DOJK

Reproduktivnim nevarnostnim dejavnikom raka dojke se je težko ali nemogoče izogniti. K preprečevanju raka dojke pa lahko pripomorejo vzdrževanje normalne telesne teže (predvsem po menopavzi), primerna prehrana, telesna dejavnost in zmernost pri pitju alkoholnih pijač.

Več obeta kemopreventiva; v ZDA in Evropi že nekaj let preverjajo morebitno učinkovitost tamoksifena, raloksifena, retinoidov, inhibitorjev aromataze in nekaterih drugih snovi. Čeprav so v ZDA raziskavo, v kateri so preverjali učinkovitost tamoksifena, predčasno zaključili, ker se je pokazal njegov zaščitni učinek, in je to zdravilo v ZDA registrirano tudi za preventivo raka dojke, pa zaradi številnih stranskih učinkov ni primerno, da bi ga priporočali vsem ženskam za preprečevanje raka dojke (Cuzick, 2000).

Glede na to, da primarna preventiva pri raku dojke ni najuspešnejša, so veliki naporji usmerjeni v sekundarno preventivo, ki pomeni čim prej odkrivanje raka ali njegovih predstopenj. Za zgodnjo diagnozo raka dojke priporočajo samopregledovanje in klinični pregled dojke. V sekundarno preventivo sodi tudi presejanje, pregledovanje žensk z mamografijo, da bi med tistimi, ki so brez kliničnih težav, odkrili tiste, pri katerih je velika verjetnost, da imajo predinvazijsko ali zgodnjo invazijsko obliko raka. Merilo za učinkovitost presejanja je zmanjšanje umrljivosti med redno pregledovanimi ženskami (Breast, 2002). Najbolj učinkoviti so organizirani presejalni programi, kot je slovenska Dora, ki se mora razširiti na vso državo, da bo njen rezultat čim boljši (Kadivec et al., 2010).

LITERATURA

- Breast cancer screening. IARC handbooks on cancer prevention 2002; 7: 179–81.
- Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer (CGHFBC). 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.
- Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer (CGHFBC). Breast cancer and breastfeeding: 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; 360: 187–95.
- Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer (CGHFBC). Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet*. 1996;347: 1713–27.

- Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer (CGHFBC). 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.
- Committee on the Biological Effects of Ionizing Radiations (CBEIR). Board on Radiation Effects Research. Commission on Life Sciences. National Research Council. Health effects of exposure to low levels of ionizing radiation. Washington: National Academy Press, 1990. (Beir V).
- Cuzick J. A brief review of the current breast prevention trials and proposals for future trials. *Eur J Cancer*. 2000; 36: 1298–302.
- Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. GLOBOCAN 2008 v2.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010. Dostopno na: <http://globocan.iarc.fr> (20. 2. 2013).
- Incidenca raka v Sloveniji 2009. Ljubljana: Onkološki inštitut - Register raka za Slovenijo, 2013.
- Kadivec M, Krajc M, Hertl K, Primic Žakelj M. V državnem presejalnem programu za raka dojk Dora do sedaj odkritih 86 rakov dojk. *Onkologija*. 2010; 14: 104–10.
- Key TJ, Verkasalo PK, Banks E. Epidemiology of breast cancer. *Lancet Oncol*. 2001; 2: 133–40.
- Masala G, Assedi M, Bendinelli B, et al. Fruit and vegetables consumption and breast cancer risk: the EPIC Italy study. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2012; 132: 1127–36.
- Peto J, Collins N, Barfoot R, et al. The prevalence of BRCA1 and BRCA2 mutations amongst early onset breast cancer cases in the UK. *J Natl Cancer Inst*. 1999; 91: 1337–9.
- Primic Žakelj M, Evstifeeva T, Ravnihar B, Boyle P. Breast cancer and oral contraceptive use in Slovenian women aged 25-54. *Int J Cancer*. 1995; 62: 414–20.
- Ravnihar B, MacMahon B, Lindtner J. Epidemiologic features of breast cancer in Slovenia, 1965-1967. *Eur J Cancer*. 1971; 7: 295–306.
- Ravnihar B, Siegel D, Lindtner J. An epidemiologic study of breast cancer and benign breast neoplasia in relation to the oral contraceptive and estrogen use. *Eur J Cancer*. 1979; 15: 203–14.
- Ravnihar B, Primic Žakelj M, Košmelj K, Stare J. A case-control study of breast cancer in relation to oral contraceptive use in Slovenia. *Neoplasma*. 1988;35:109–21.
- Rebbeck TR. Inherited predisposition in breast cancer: a population-based perspective. *Cancer*. 1999; 86: 2493–501.
- Robertson C, Primic-Žakelj M, Boyle P, Hsieh CC. Effect of parity and age at delivery on breast cancer risk in Slovenian women aged 25-54 years. *Int J Cancer*. 1997; 73: 1–9, 11.
- Robertson C, Van Den Donk M, Primic Žakelj M, MacFarlane T, Boyle P. The association between induced and spontaneous abortion and risk of breast cancer in Slovenian women aged 25-54. *The Breast*. 2001; 10: 291–8.

- Soerjomataram I, Pukkala E, Brenner H, Coebergh JW. On the avoidability of breast cancer in industrialized societies: older mean age at first birth as an indicator of excess breast cancer risk. *Breast Cancer Res Treat.* 2008; 2: 297–302.
- Steliarova-Foucher E, O’Callaghan M, Ferlay J, Masuyer E, Forman D, Comber H, Bray F: European Cancer Observatory: Cancer Incidence, Mortality, Prevalence and Survival in Europe. Version 1.0 (September 2012) European Network of Cancer Registries, International Agency for Research on Cancer. Dostopno na: <http://eco.iarc.fr> (20. 2. 2013).
- van Gils CH, Peeters PH, Bueno-de-Mesquita HB, et al. Consumption of vegetables and fruits and risk of breast cancer. *JAMA.* 2005; 293: 183–93.
- Volk N, Pompe-Kirn V. Second primary cancers in breast cancer patients in Slovenia. *Cancer Causes Control.* 1997; 8: 764–70.
- World Cancer Research Fund (WCRF) / American Institute for Cancer Research. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: a Global Perspective. Washington DC: AICR, 2007.
- Zadnik V, Primic Žakej M. SLORA: Slovenija in rak. *Epidemiologija in register raka.* Onkološki inštitut Ljubljana. Dostopno na: www.slora.si (20. 2. 2013).