

# NEVARNOSTNI DEJAVNIKI ZA RAKA DOJK

Janez Žgajnar

## UVOD

Za rakom dojke (RD) zbolijo letno na svetu okoli 1 milijon žensk, več v razvitih državah kot v nerazvitih. Tudi v Sloveniji je rak dojke najpogostejši rak žensk. Leta 2001 je v Sloveniji zbolelo za rakom dojke 964 žensk (94,7/100.000), od teh 76 % po 50. letu starosti, kar nas uvršča v krog razvitih držav, čeprav je incidenca še vedno manjša kot, na primer, na Nizozemskem, Danskem, Švedskem, v Franciji in med belkami v ZDA (120–137/100.000). Zaradi svoje pogostosti je RD seveda velik zdravstven problem in je zato predmet številnih raziskav. Preučevanje nevarnostnih dejavnikov, povezanih z zbolevanjem za RD, je eno od pomembnih področij v boju s to boleznijo. Nevarnostni dejavniki – znani in domnevni – so v tem sestavku razdeljeni v nekaj skupin.

## DEMOGRAFSKI DEJAVNIKI

**Spol.** RD je predvsem bolezen žensk, čeprav ne izključno. Približno 1 % vseh RD je najdenih pri moških; posebno velika verjetnost zanj je pri nosilcih mutacije gena BRCA2.

**Starost.** Ogroženost za rakom dojke raste s starostjo. Bolezen je zelo redka pri mlajših od 25 let (pod 10/100.000), njena incidenca pa se do starosti 45 let poveča tudi do 100-krat. Zanimivo je, da se v razvitih deželah incidenca veča s starostjo, medtem ko v nekaterih nerazvitih po 45. letu pada.

**Družbenoekonomske okoliščine.** Bolezen je mnogo pogostejša v razvitih državah. Razlike so posledica dednih faktorjev in drugačnega življenjskega sloga. Epidemiološke raziskave med priseljenkami v razvite države so pokazale, da se njihova ogroženost z RD poveča že v 10 letih po preselitvi, v eni generaciji do dveh pa postane povsem enaka, kot velja za vse ženske v novi domovini.

## REPRODUKTIVNI FAKTORJI

**Starost ob menarhi.** Zgodnja menarha (npr. pred 12 letom v primerjavi s 14. letom) zveča ogroženost z RD za 10–20 %, najverjetneje zato, ker zgodnja menarha pomeni daljšo izpostavljenosti epitelijskih celic dojke estrogenom in progesteronu.

**Pozna menopavza.** Pozna menopavza izpostavi dojko večjemu številu menstruacijskih ciklusov in zveča ogroženost z RD za 3 % za vsako leto podaljšanja premenopavze.

**Rodnost.** RD ogroža ženske, ki niso nikoli rodile, za 20–70 % bolj kot tiste, ki so rodile. Bolj so ogrožene tudi ženske, ki so prvič rodile po 30. letu – kar 2-krat bolj kot tiste, ki so prvič rodile v 20. letih in imajo več otrok. Pač pa so ženske, ki so prvič rodile po 35. letu, bolj ogrožene kot tiste, ki niso nikoli rodile. Omeniti je treba tudi zaščitni učinek dojenja, in sicer okoli 4 % na leto dojenja; vsako novo dojenje zmanjša ogroženost še za 7 %.

Brez odgovora ostaja vprašanje, kako na ogroženost z RD vplivata sponzani in – predvsem – umetni splav. Nekatere raziskave so pokazale, da se z eno ali drugo vrsto splava ali pa tudi z obema nevarnost za RD veča, druge, da se zmanjša, tretje, da se ne spremeni ali pa da je za RD pomemben le splav pred prvim porodom.

## EKSOGENI HORMONI

**Peroralni kontraceptivi.** S številnimi raziskavami je bilo dokazano, da peroralna hormonska kontracepcija veča ogroženost z RD za 24 %; največ pri trenutnih uporabnicah, približno 10 let po prenehanju jemanja kontracepcije pa se ogroženost vrne na raven, kot je pri neuporabnicah.

**Hormonsko nadomestno zdravljenje.** Ogroženosti z RD se veča s trajanjem nadomestnega zdravljenja, odvisna pa je tudi od vrste preparatov. Raziskava WHO je, na primer, pokazala, da se ogroženost z RD v 5 letih jemanja estrogenov poveča za 10 %, medtem ko jemanje preparatov s progestinom (kombinirano nadomestno hormonsko zdravljenje) v enakem času ogroženost z RD poveča kar za 30 %.

## ŽIVLJENJSKI SLOG

**Alkohol.** Dokazano je, da redno uživanje alkohola veča ogroženost z RD; z vsakih 10 g alkohola dnevno (do skupnega dnevnega odmerka 60 g/dan) se ogroženost poveča za 9 %. Mehanizmov za delovanje alkohola je veliko: neposredni mutageni učinek metabolita acetaldehida, višanje ravni estrogenov, vpliv na imunski sistem, pomanjkanje nekaterih esencialnih hranil, npr. vitaminov kompleksa B. Prav zato pri ženskah, ki redno uživajo alkohol, lahko folna kislina v velikih odmerkih zmanjša njihovo ogroženost z RD.

**Prehrana.** Ogroženost z RD večja prehrana z veliko rdečega mesa in zlasti maščob (predvsem nenasičenih), manjša pa prehrana z veliko sadja in zelenjave.

**Debelost in telesna dejavnost.** Debelost je pomemben nevarnostni dejavnik za RD, posebej še pri postmenopavnih ženskah; za vsakih 5 kg nad najmanjšo težo v odrasli dobi se ogroženost poveča za 8 %. Tudi pri debelosti je verjetni mehanizem zvišana raven estrogena, ki nastaja v pomenopavznem obdobju v maščevju. Nasprotno pa je ogroženost pri debelih premenopavnih ženskah manjša; zakaj, ni znano.

Dokazano je, da so ženske, ki so bile v puberteti in zgodnji odrasli dobi redno telesno dejavne, malo manj ogrožene z RD kot takrat telesno nedejavne. Ker je telesna dejavnost v tem obdobju povezana s poznejšo menarho, je le-ta verjetno tudi v ozadju zaščitnega učinka telesne dejavnosti.

## OSTALI NEVARNOSTNI DEJAVNIKI

**Poprejšnji rak dojk.** Ženske, ki so že bile zdravljene zaradi RD, postanejo z istim rakom dva- do trikrat bolj ogrožene kot tiste, ki RD še niso imele; zbolijo lahko na isti dojki kot prvič, če ni bila v celoti odstranjena, ali pa na drugi. Večjo ogroženost lahko pripišemo dejavnikom, ki so delovali že pri nastanku prve bolezni.

**Rak dojk v družini.** Ženskam, katerih sorodnica v prvem kolenu (mati ali sestra) je zbolela za RD, grozi dva- do trikrat večja nevarnost, da bodo tudi same zbolele. Nevarnost je večja, če sta mati ali sestra zboleli mladi in/ali na obeh dojkah. Tako je sorodnica bolnice, ki je pred menopavzo zbolela za rakom obeh dojk, kar devetkrat bolj ogrožena kot ženske brez tega nevarnostnega dejavnika. Posebna skupina je dedni rak dojk (gl. naslednji prispevek v tem zborniku).

**Mamografsko goste dojke.** Ženske s pretežno mamografsko gostimi dojkami (nad 75 %) so kar 5-krat bolj ogrožene z RD kot tiste, ki imajo manj kot 5 % dojk gostih. Ogroženost je večja v pred- in pomenopavzi.

**Benigne bolezni dojk z atipijami.** Ženske, pri katerih so bile ugotovljene benigne bolezni dojk z atipijami, so do 5-krat bolj ogrožene z RD.

**Ionizirajoče sevanje** večja ogroženost z RD, in sicer v odvisnosti od doze. Pri sodobni mamografiji je sevanje šibko, tako da koristi mamografije daleč presegajo morebitne slabe posledice obsevanosti.

**Telesna višina.** Višje ženske so nekoliko bolj ogrožene z RD; za vsakih 5 cm se relativno tveganje poveča za 1,1. Zveza pa je šibka, zlasti pri premenopavznih ženskah. V mehanizmu večjega tveganja sta verjetno vpletena IGF-1 (*insulin-like growth factor 1*) in IGFBP-3 (*IGF binding protein 3*), ki ju je pri višjih ženskah več.

## DEDNI RAKI DOJK

Mutacije genov BRCA1, BRCA2, p53, PTEN, AT in še nekaterih drugih so povezane z zelo hudo ogroženostjo z RD in so predmet drugega prispevka. Za ogroženost z RD so zelo pomembni tudi nizkopenetratni geni ter poligeno dedovanje le-teh, zlasti v povezavi s številnimi endo- in eksogenimi faktorji, ki prispevajo h končni ogroženosti z RD.

## ZAKLJUČEK

Rak dojke je heterogena bolezen, na pojav katere vplivajo številni dejavniki. Iskanje in spoznavanje nevarnostnih dejavnikov omogoča organiziranje ukrepov, s katerimi bi lahko zmanjšali breme te bolezni; ob upoštevanju konkretne izpostavljenosti tem dejavnikom pa z različnimi matematičnimi modeli (npr. GAIL, CLAUS) že računajo posameznikovo ogroženost z RD. Modeli so žal grobi in ne veljajo enako v vsakem okolju. Zato je nujno, da tudi v Sloveniji preučujemo nevarnostne dejavnike za RD in njihov vpliv na pojavljanje te – tudi pri nas – tako pogoste in usodne bolezni.

## LITERATURA

- Beral V. 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.
- Berkey CS, Frazier AL, Gardner JD, Colditz GA. Adolescence and breast carcinoma risk. *Cancer* 1999; 85: 2400–9.
- Bernstein L. Epidemiology of endocrine-related risk factors for breast cancer. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2002; 7: 3–15.
- Boyd NF, Byng JW, Jong RA, et al. Quantitative classification of mammographic densities and breast cancer risk: results from the Canadian National Breast Screening Study. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 670–5.
- Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53297 women with breast cancer and 100239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet* 1996; 347: 1713–27.
- 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.
- Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53297 women with breast cancer and 100239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet* 1996; 347: 1713–27.
- Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52705 women with breast cancer and 108411 women without breast cancer. *Lancet* 1997; 350: 1047–59.
- Feigelson HS, Henderson BE. Estrogens and breast cancer. *Carcinogenesis* 1996; 17: 2279–84.
- Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. *Globocan 2000. Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide*. IARC Press: Lyon, 2001.
- Hankinson SE, Colditz GA, Willett WC. Towards an integrated model for breast cancer etiology: the lifelong interplay of genes, lifestyle, and hormones. *Breast Cancer Res* 2004; 6: 213–8.
- Hulka BS, Moorman PG. Breast cancer: hormones and other risk factors. *Maturitas* 2001; 38: 103–13.
- Incidenca raka v Sloveniji 2001. Ljubljana: Onkološki inštitut – Register raka za Slovenijo, 2004.
- Lagerros YT, Hsieh SF, Hsieh CC. Physical activity in adolescence and young adulthood and breast cancer risk: a quantitative review. *Eur J Cancer Prev* 2004; 13: 5–12.
- Lahmann PH, Hoffmann K, Allen N, et al. Body size and breast cancer risk: findings from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Int J Cancer* 2004; 111: 762–71.
- 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.
- 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.
- 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.
- Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. 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: 321–33.
- Saadatian-Elahi M, Norat T, Goudable J, Riboli E. Biomarkers of dietary fatty acid intake and the risk of breast cancer: a meta-analysis. *Int J Cancer* 2004; 111: 584–91.
- Smith-Warner SA, Spiegelman D, Yaun SS, et al. Alcohol and breast cancer in women: a pooled analysis of cohort studies. *JAMA* 1998; 279: 535–40.
- van den Brandt PA, Spiegelman D, Yaun SS, et al. Pooled analysis of prospective cohort studies on height, weight, and breast cancer risk. *Am J Epidemiol* 2000; 152: 514–27.
- van Duyn MA, Pivonka E. Overview of the health benefits of fruit and vegetable consumption for dietetics professional: Selected literature. *J Am Diet Assoc* 2000; 100: 1511–21.
- Weed DL, Kramer BS. Induced abortion, bias and breast cancer: why epidemiology hasn't reached its limit. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 1698–9.
- Zhang SM. Role of vitamins in the risk, prevention, and treatment of breast cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2004; 16: 19–25.