

DOJENJE, HORMONSKA ZDRAVILA IN DRUGI DEJAVNIKI, VPLETENI V NASTANEK V RAKA DOJK

Mateja Krajc in Maja Primic Žakelj

Povzetek. Rak dojk je najpogostejši ženski rak v razvitem svetu, tudi v Sloveniji. Incidenca vztrajno narašča, leta 2011 je v Sloveniji na novo zbolelo 1.161 žensk, groba incidenčna stopnja je v letu 2011 znašala 112,0/100.000. Po podatkih Registra raka Republike Slovenije znaša ocenjena groba incidenčna stopnja za leto 2014 118,8/100.000.

Med dokazane nevarnostne dejavnike raka dojk sodijo poleg spola in starosti še poprejšnji rak dojk, nekatere benigne bolezni dojk, družinska obremenitev, ionizirajoče sevanje, nekateri reproduktivni dejavniki, dojenje, telesna aktivnost, jemanje zdravil za lajšanje menopavznih težav, čezmerno pitje alkohola in debelost po menopavzi.

V primarni preventivi za enkrat ni posebnih priporočil, so le splošna: vzdrževanje normalne telesne teže, pravilna prehrana, telesna dejavnost in zmernost pri pitju alkoholnih pijač. *Evropski kodeks proti raku 2014* poleg naštetih, v podnaslovu »za ženske« priporoča še dojenje in omejitve jemanja zdravil za lajšanje menopavznih težav.

V okviru sekundarne preventive *Evropski kodeks 2014* ženskam priporoča vključitev v organizirane presejalne programe. Organizirano populacijsko presejanje, to je redno mamografsko pregledovanje žensk po 50. letu starosti, zmanjša umrljivost za rakom dojk med pregledanimi za 25–30 %.

Problem raka dojk je mogoče reševati samo celostno, s primarno preventivo, zgodnjim odkrivanjem in dostopnostjo do učinkovitega presejanja, diagnostike, zdravljenja in rehabilitacije.

UVOD

Tako kot v vseh evropskih državah je rak dojk tudi v Sloveniji najpogostejši ženski rak in je velik javnozdravstveni problem. Incidenca vztrajno narašča. Za leto 2012 je bila največja ocenjena starostno standardizirana incidenčna stopnja v Belgiji (148/100.000) in na Danskem (143/100.00), najmanjša pa v Grčiji, Ukrajini, Moldaviji ter Bosni in Hercegovini (manjša od 60/100.000) [1]. Slovenija se uvršča na spodnjo polovico evropske lestvice, pod povprečje Evropske unije. Po podatkih RRRS dosega rak dojk približno petino vseh primerov raka pri ženskah. Že od leta 1965 je najpogostejši ženski rak [2]. Povprečna groba incidenčna stopnja se je zvečala s 33,6/100.000 žensk v obdobju 1966–1970 na 92,5/100.000 v obdobju 1996–2000 in 114,1/100.000 v obdobju 2006–2010. Starostno specifična stopnja kaže, da je rak dojk zelo redek pri mlajših od 20 let in da se incidenca strmo veča do 60. leta starosti; 80 % žensk zboli po 50. letu starosti [2].

V zadnjih letih v Sloveniji za rakom dojk umre okrog 420 žensk na leto [2]. Delež rakov, odkritih v omejenem stadiju, se veča, čeprav ne v toliko, kot bi pričakovali. Tako je bilo v obdobju 1986–1990 v omejenem stadiju odkritih le 42 % primerov, v letih 2006–2010 pa še vedno nekaj manj kot 50 % [2].

Preživetje bolnic z invazivskim rakom dojk se ob večanju deleža omejene bolezni in ustreznem zdravljenju bolnic tudi v Sloveniji postopno izboljšuje: relativno petletno preživetje zbolelih v letih 1986–1990 je bilo 66-odstotno, v letih 1996–2000 76-odstotno, v letih 2006–2010 pa 86-odstotno.

DEJAVNIKI, KI SO VPLETENI V NASTANEK RAKA DOJK

Razlike v incidenci raka dojk med državami, nakazujejo, da na zbolevanje vplivajo dejavniki iz okolja in načina življenja. Na to kaže tudi večanje incidence povsod v razvitem svetu. Pomembna je tudi sprememba zbolevnosti pri priseljenkah s področij z manjšo ogroženostjo na področja z večjo [3].

Med dokazane nevarnostne dejavnike raka dojk uvrščamo tiste, za katere lahko dokažemo vzročno povezavo. Mednje poleg ženskega spola in starosti uvrščamo še družinsko obremenitev, poprejšnjega raka dojk, nekatere benigne bolezni dojk, ionizirajoče sevanje, nekatere reproduktivne dejavnike, telesno nedejavnost, debelost po menopavzi, jemanje nadomestne hormonske terapije za lajšanje menopavznih težav in čezmerno pitje alkoholnih pijač.

Poprejšnje benigne bolezni dojk

Ogroženost je odvisna od vrste najdenih benignih sprememb. Najhuje so z rakom dojk ogrožene ženske z atipično hiperplazijo. V nasprotju s fibroadenomi, ki večinoma ne večajo nevarnosti raka dojk, multipli intraduktalni papilomi in fibrocistična bolezen ogroženost večajo [3, 4]. Ženske z atipično hiperplazijo so tako štirikrat bolj ogrožene z rakom dojk kot ženske brez benignih hiperplazij [5].

Poprejšnji rak dojk

Ženske, ki so že bile zdravljene zaradi raka dojk, so dva- do trikrat bolj ogrožene, da bodo ponovno dobile raka bodisi na isti dojki, če ni bila v celoti kirurško odstranjena, bodisi na drugi [3]. Večjo ogroženost lahko pripišemo istim dejavnikom, ki so prispevali k nastanku prve bolezni. V analizi 8.917 bolnic z rakom dojk, zbolelih v Sloveniji v letih 1961–1985, se je izkazalo, da je tveganje teh bolnic, da zbolijo za drugim primarnim rakom, za 80 % 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 [6].

Rak dojk v družini

Večina žensk z rakom dojk (8 od 9) ob diagnozi ne navede, da imajo kakšno sorodnico s tem rakom. In obratno, tiste, ki jo imajo v prvem kolenu (mati ali sestra), imajo dva- do trikrat večjo verjetnost, da bodo tudi same zbolele [7]. Nevarnost je večja, če sta mati ali sestra zboleli mladi in/ali na obeh dojkah. Družinsko obremenitev povezujemo tako z dedovanjem določenih okvarjenih genov kot s podobnim življenjskim slogom in podobno izpostavljenostjo nevarnostnim dejavnikom iz okolja.

Ogroženost z rakom dojk tako večja tudi dedna predispozicija, torej podedovana okvara genov. Gre za dve skupini genov; v prvi so tisti, pri katerih je absolutna ogroženost sicer velika (več kot 30 % žensk z mutacijo zbolijo), vendar je prevalenca okvare v populaciji okvare redka, zato je pripisljivo tveganje v splošni populaciji majhno. Pripisujejo jim 20–25 % vseh družinskih rakov dojk in 5 % vseh rakov dojk. Mednje sodijo geni BRCA1, BRCA2, P53, PTEN, ATM, STK11, CDH1, CHEK2, PALB2 in še nekateri [8]. Prevalenca mutacij na genih BRCA v populaciji je sicer majhna (1 od 400) vendar imajo ženske, ki podedujejo mutacijo precejšnjo verjetnost, da bodo zbolele z rakom dojk (do 85 % verjetnost do 85. leta starosti). V teh družinah več posameznic v več generacijah zbolijo z rakom dojk in raki, ki so povezani v razne dedne sindrome, običajno 10–20 let prej, kot se rak dojk običajno pojavlja v populaciji, torej že pred 40. letom starosti.

V drugi skupini so geni, ki uravnavajo presnovo karcinogenov ali so vpleteni v popraviljanje DNA, kot npr. gena CYP1A1, CYP2D6. Pomenijo sicer majhno absolutno grožnjo, ker pa so bolj razširjeni, so lahko povezani z večjo pripisljivo verjetnostjo raka dojk v populaciji [4, 9].

Reprodukivni nevarnostni dejavniki

Med glavne reprodukivne nevarnostne dejavnike štejemo starost ob menarhi, starost ob menopavzi in rodnost (starost ob prvem porodu in število otrok).

V številnih epidemioloških raziskavah, tudi slovenskih, so ugotovili, da so z rakom dojk bolj ogrožene ženske, ki so menstruacijo dobile mlade (pred 12. letom), izgubile pa so jo starejše (po 50. letu starosti). Ženske z menarho pri 15 letih ali pozneje so menda za 23 % manj ogrožene z rakom dojk od tistih, ki so jo imele pred 12. letom. Ženskam, ki so imele menopavzo po 55. letu, pa naj bi grozila za 100 % večja nevarnost raka dojk, kot če bi jo imele pred 45. letom. Dolžina menstruacijskega ciklusa in rednost menstruacije bojda nimata vpliva na ogroženost z rakom dojk.

Tudi kirurška odstranitev jajčnikov in s tem umetna menopavza pri ženskah, ki so mlajše od 50 let do 75 %, zmanjša ogroženost z rakom dojk [3]. Vpliv starosti ob menarhi in menopavzi nakazuje, da na nastanek raka dojk vplivajo ženski spolni hormoni, vendar natančnega mehanizma njihovega vpliva še ne poznamo.

Epidemiološke raziskave tudi kažejo, da na ogroženost z rakom dojk vpliva rodnost. Ženske, ki niso nikoli rodile, za 20 % do 70 % bolj ogroža rak dojk kot tiste, ki so rodile [10]. Med pomembnejšimi nevarnostnimi dejavniki raka dojk je 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 30. letu za 70 % bolj ogrožene z rakom dojk od tistih, ki rodijo pred 20. letom starosti [10, 11]. Odlaganje prvega poroda na kasnejša leta v novejšem času povezujejo z večanjem incidence raka dojk v zadnjih desetletjih [4, 12]. Vsak naslednji porod, v primeru če ženska ponovno rodi pred 30. letom starosti, dodatno prispeva k zmanjšanju ogroženosti z rakom dojk [13]. Ne smemo pozabiti, da ima rodnost dvojni efekt, saj so ženske neposredno po porodu nekaj časa bolj ogrožene z rakom dojk, vendar ta vpliv postopoma izzveni in na dolgi rok porod ob roku žensko varuje pred rakom dojk [14].

V zadnjih dveh desetletjih je zbudilo veliko zanimanje vprašanje o morebitnem prispevku spontanega, predvsem pa umetnega splava k ogroženosti z rakom dojk, vendar o tej morebitni zvezi še ni dokončnega soglasja [15]. V najnovejših raziskavah ugotavljajo, da splav nima vpliva na zbolewnost z rakom dojk [16].

Dojenje

Dojenje že dolgo časa uvrščamo med zaščitne dejavnike raka dojk, čeprav natančnega mehanizma še danes natančno ne poznamo. Meta-analiza, ki jo je leta 2008 objavil Norat s sodelavci je pokazala, da se ogroženost z rakom dojk za vsakih pet mesecev dojenja zmanjša za 2 % [17]. Z dojenjem naj bi ženska zmanjšala ogroženost tako za premenopavznega kot za postmenopavznega raka dojk [17–19]. Prav tako naj bi dojenje zmanjšalo ogroženost tudi za epiteljski rak jajčnikov (za 8 % za vsakih pet mesecev dojenja) in rak endometrija, čeprav jim za slednjega te povezave ni uspelo dokazati v vseh raziskavah [20, 21]. Ta raziskava ima skladne rezultate z nekoliko starejšo, objavljeno leta 2002, kjer analiza podatkov 50.000 žensk z rakom dojk kaže, da se relativno tveganje raka dojk zmanjša za 4,3 % na vsakih 12 mesecev dojenja poleg 7 % zaradi vsakega rojstva [19].

Ženske, ki dojijo, v povprečju prej dosežejo predporodno težo in imajo tako manjšo incidenco metabolnega sindroma, prav tako so dojeni otroci manj

izpostavljeni okužbam dihal in debelosti v otroštvu ter sladkorni bolezni tipa II, visokim vrednostim holesterola v krvi in visokemu krvnemu tlaku v odrasli dobi [22, 23].

V Evropi ženske zelo različno dolgo dojijo. Še najdlje dojijo ženske v Nemčiji, kjer je 22 % dojenčkov samo dojenih prvih šest mesecev življenja. Najmanj dolgo pa dojijo ženske v Belgiji, Franciji in na Škotskem, kjer je samo dojenih v prvih 6 mesecih manj kot 1 % dojenčkov [24, 25].

Dojenje ima torej pomembno zaščitno vlogo pri raku dojk. Poleg tega učinka pa ugotavljamo še mnoge druge ugodne učinke dojenja na zdravje ženske in dojenega otroka. Prav zato zadnja izdaja Evropskega kodeksa za boj proti raku (2014) uvršča dojenje med 12 nasvetov proti raku.

Peroralni kontraceptivi

Po letu 1980 so povzročile zaskrbljenost nekatere raziskave, v katerih so opazili večjo nevarnost raka dojk pri ženskah, ki so jemale peroralne 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 večja osnovna ogroženost, in bi zato lahko bile javnozdravstvene posledice jemanja kontracepcijskih tablet precej večje. Izsledki skupne analize večine epidemioloških raziskav, ki so raziskovale povezavo med peroralnimi kontraceptivi in rakom dojk do leta 1992, z veliko zanesljivostjo nakazujejo, da dolgoročnih posledic ni. Ženske, ki so kdaj koli jemale kontracepcijske tablete, najmanj 10 let po prenehanju jemanja niso nič bolj ogrožene z rakom dojk kot tiste, ki tablet niso nikoli jemale. Neznatno pa je nevarnost raka dojk zvečana v času, ko ženske jemljejo tablete, in še 10 let potem, ko jih opustijo. Majhen porast števila rakov, ki jih 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 v omejenem stadiju [26].

Nadomestno zdravljenje menopavznih težav s hormoni

V letu 1997 so bili objavljeni tudi izsledki skupne analize 52.705 bolnic z rakom dojk in 180.411 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 od prvega do četrtega leta po prenehanju jemanja [27]. Nadaljnje raziskave so pokazale, da je nevarnost večja, če začno ženske jemati hormone v času okrog menopavze kot kasneje in če jemljejo kombinirane preparate (estrogene s progestageni) ter če so suhe (indeks

telesne mase pod 20) [28, 29]. Le-te so namreč izpostavljene večji verjetnosti hormonsko odvisnega raka dojk in imajo večjo verjetnost, da imajo ob diagnozi že metastaze v pazdušnih bezgavkah [28]. Po petih letih po prenehanju jemanja nadomestne hormonske terapije (NHT) tveganje izzveni in se izenačijo s tistimi, ki NHT niso nikoli jemale.

Ženskam *Evropski kodeks proti raku 2014* svetuje, naj omejijo jemanje hormonskih zdravil za lajšanje menopavznih težav, saj so povezana z nekaterimi vrstami raka.

Neugodni učinki jemanja NHT (rak dojk v primeru več kot pet-letnega jemanja, rak endometrija, srčno-žilne bolezni) prevladajo nad ugodnimi (preprečevanje patoloških zlomov kosti zaradi osteoporoze in raka debelega črevesa in danke), zato se svetuje omejeno in pazljivo jemanje teh zdravil [30].

Indeks telesne mase in telesna dejavnost

Ženske, ki so debele (indeks telesne mase nad 30) po menopavzi, so menda za 20–100 % bolj ogrožene z rakom dojk kot tiste, ki imajo normalno telesno težo. Debelost je nevarna zato, ker v maščevju nastajajo estrogeni in je zato pri debelih raven teh hormonov višja kot pri suhih (indeks telesne mase pod 20). Pri debelih ženskah se zmanjša tudi nastajanje globulina, ki veže spolne hormone, zato imajo več prostih estrogenov. Nasprotno pa so menda ženske, ki so debele pred menopavzo, manj ogrožene z rakom dojk [31, 32].

Predvsem pri odraščajočih deklicah je telesna dejavnost morda v zvezi s poznejšo menarho ali pa s pogostejšimi anovulatornimi menstruacijskimi krogi, s čimer jih varuje pred kasnejšim rakom dojk. V odraslem obdobju pa omogoča, da telo vzdržuje energetske ravnovesje in normalno telesno težo, s tem pa naj bi posredno vplivala tudi na ogroženost z rakom dojk [31, 32].

Ženske, ki so redno telesno dejavne nekaj ur tedensko, so za 30 % manj ogrožene z rakom dojk kot ženske, ki niso telesno aktivne [3].

Prehrana in alkoholne pijače

Mednarodne korelacijske raziskave z boleznosti in umrljivosti 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; Italijani pa poročajo o zaščitni vlogi zelenjave [33]. Zagotovo pa je mogoče na osnovi izsledkov številnih raziskav zaključiti, da je pitje alkoholnih pijač večja ogroženost z rakom dojk [31]. Ogroženost raka dojk se zveča za 10 % na vsakih 10 g vsakodnevnega alkohola (ena merica) pri zmernih uporabnicah

(pivkah) alkohola, ta povezava pa ni dokazana pri alkoholičarkah, torej pri zelo visokih dozah vsakodnevne alkohola [3].

Ionizirajoče sevanje

Tkivo dojke sodi med tista, ko so bolj občutljiva na vplive ionizirajočega sevanja, še posebej to velja za ženske mlajše od 40 let. Vpliv ionizirajočega sevanja na nastanek raka dojke so proučevali pri ženskah, ki so preživele bombne napade na Japonskem, in tistih, ki so dobile večje odmerke sevanja iz zdravstvenih razlogov. Posledice so odvisne predvsem od starosti v času izpostavljenosti. Največjo ogroženost so ugotovili pri tistih, ki so bile obsevane v času menarhe [3, 34].

Drugi kemični ali fizikalni dejavniki iz okolja

V povezavi z rakom dojke preučujejo nekatere kemikalije, ki so jim ženske lahko izpostavljene v delovnem ali bivalnem okolju. Največ preučujejo organske klorove spojine, nekatere insekticide (DDT) in poliklorirane bifenile, vendar njihova vloga pri raku dojke še ni pojasnjena [3]. Raba zdravil za zdravljenje neplodnosti v številnih raziskavah ni pokazala večje ogroženosti z rakom dojke. Le ena raziskava je dokazala prehodno 12-mesečno večjo ogroženost za ženske, ki so bile izpostavljene ovarijski stimulaciji zaradi postopka oploditve z biomedicinsko pomočjo [35].

Prav tako ni pojasnjen morebitni škodljivi učinek elektromagnetnih polj nizkih frekvenc in tudi silikonskih vsadkov, ki so jih ženskam vstavili bodisi iz kozmetičnih razlogov ali po rekonstruktivnih operacijah zaradi raka dojke [3].

ZAKLJUČEK

Reproduktivnim nevarnostnim dejavnikom raka dojke se je v naši dobi zaradi modernega življenjskega sloga žensk težko ali nemogoče izogniti. K preprečevanju raka dojke pa lahko pripomorejo ženske z vzdrževanjem normalne telesne teže (predvsem po menopavzi), s primerno prehrano in telesno dejavnostjo ter zmernostjo pri pitju alkoholnih pijač, s čim daljšim dojenjem in omejitvijo jemanja hormonskih zdravil za lajšanje menopavznih težav.

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 primeru kakršne koli tipne spremembe. V sekundarno preventivo sodi tudi presejanje, to je pregledovanje žensk z mamografijo, da bi med tistimi, ki so še 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. Najbolj učinkoviti so organizirani državni populacijski presejalni programi [36, 37].

Evropski kodeks proti raku 2014 poleg splošnih priporočil proti raku v podnaslovu »za ženske« priporoča dojenje in omejitev jemanja zdravil za lajšanje menopavznih težav, predvsem z namenom zmanjšati nevarnost raka dojk.

LITERATURA

1. 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>
2. Zadnik V, Primic Žakelj M. SLORA: Slovenija in rak. Epidemiologija in register raka. Onkološki inštitut Ljubljana. Dostopno na: www.slora.si
3. Key TJ, Verkasalo PK, Banks E. Epidemiology of breast cancer. *Lancet Oncol* 2001; 2: 133–40.
4. HulkaBS, Moorman PG: Breast cancer: hormones and other risk factors. *Maturitas* 2008; 61 (1–2): 203–13.
5. Bodian CA: Benign breast diseases, carcinoma in situ, and breast cancer risk. *Epidemiol Rev* 1993; 15: 177–87.
6. Volk N, Pompe-Kirn V. Second primary cancers in breast cancer patients in Slovenia. *Cancer Causes Control* 1997; 8: 764–70.
7. 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.
8. 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.
9. Rebbeck TR. Inherited predisposition in breast cancer: a population-based perspective. *Cancer* 1999; 86: 2493–501.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. Wohlfahrt J, Melbye M: Age at any birth associated with breast cancer risk. *Epidemiology* 2001; 12 (1):68–73.
14. Bereal V, Reeves G: Childbearing, oral contraceptive use, and breast cancer. *Lancet* 1993; 341: 1102.

15. 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. *Breast* 2001; 10: 291–8.
16. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and abortion: collaborative reanalysis of data from 53 epidemiological studies, including 83,000 women with breast cancer from 16 countries. *Lancet* 2004; 363: 1007–16.
17. Norat T, Chan DS, Lau R, Vieira R. The associations between food, nutrition and physical activity and the risk of breast cancer. Imperial college London continuous update team members; 2008.
18. Scoccianti C, et al. European Code against Cancer. 4th ed. Breastfeeding and cancer. *Cancer Epidemiology*, 2015, in press.
19. 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 50,302 women with breast cancer and 96,973 women without the disease. *Lancet* 2002; 360: 187–95.
20. World cancer research fund/American institute for cancer research. Continuous update Orihct report. Food, Nutritiion, Physical Activity and the Prevention of Ovarian Cancer: 2014.
21. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer research. Continuous Update Orihct Report. Food, Nutritiion, Physical Activity and the Prevention of Endometrial Cancer: 2013.
22. World health organization. Short-term effects of breastfeeding – a systematic review on the benefits of breastfeeding on diarrhoea and pneumonia mortality; 2013.
23. World health organization. Long-term effects of breastfeeding- a systematic review; 2013.
24. World health organization. Global health observatory data repository. Nutrition: Exclusive Berastfeeding under 6 months. Data by country. <http://apps.who.int/gho/data/view.main.NUT1730–lang=en>
25. Tarrant RC, Kearny JM, Session 1: Public health nutrition, Breast-feeding practices in Ireland. *Proc Nutr Soc* 2008; (674): 371–80.
26. 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: 1713–27.
27. 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.
28. Beral V, Reeves G, Bull D, Grrren J, for the Million women study collaborators. Breast cancer risk in relation to the interval between menopause and starting hormone therapy. *JNCI* 2001; 103: 296–305.
29. Bereal V et al. Breast cancer risk in relation to the interval between menopause and starting hormone therapy. *JNCI* 2010; 103: 296–305.
30. Nelson HD et al. Postmenopausal hormone replacement therapy. Scientific Review. *Jama* 2002; 288: 872–1
31. World cancer research fund / American institute for cancer research. Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective. Washington DC: AICR, 2007.
32. Wu Y, Zhang D, Kang S. Physical activity and risk of breast cancer: a meta-analysis of prospective studies. *Breast Cancer Res Treat* 2013; 137: 869–82.

33. Masala G, Assedi M, Bendinelli B, et al. Fruit and vegetables consumption and breast cancer risk: the EPIC Italy study. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 132: 1127–36.
34. Committee on the biological effects of ionizing radiations. 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.
35. Venn A et al. Risk of cancer after use of fertility drugs with in vitro fertilisation. *Lancet* 1999; 354: 1586–90.
36. Breast cancer screening. IARC handbooks on cancer prevention 2002; 7: 179–81.
37. 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.