

Epidemiologija raka dojk v svetu in v Sloveniji

Maja Primic Žakelj, Vesna Zadnik

Oddelek za epidemiologijo in registri raka, Onkološki inštitut, Ljubljana, Slovenija

Izhodišča. Rak dojk je v Sloveniji napogostejši rak pri ženskah. Leta 2001 je za njim zbolelo 964 žensk (94,7/100.000), pričakujemo pa, da se bo v prihodnjih desetih letih incidenca še večala. Delež rakov, odkritih v omejenem stadiju, se počasi povečuje; leta 2001 je bilo takih manj kot 50% vseh primerov. Čeprav se je preživetje bolnic izboljšalo (72% petletno relativno preživetje bolnic z rakom, odkritim v letih 1993-97), 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 reprodukativni dejavniki in debelost. 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 50. letu starosti, zmanjša umrljivost za rakom dojk med pregledanimi za okrog 30%.

Zaključki. Problem raka dojk je mogoče reševati celostno, s primarno preventivo, zgodnjim odkrivanjem in dostopnostjo do učinkovitega zdravljenja, predvsem pa z vlaganjem sredstev tja, kjer je razmerje med stroški in koristjo najugodnejše.

Ključne besede: rak dojk, epidemiologija, nevarnostni dejavniki, primarna preventiva, presejanje

Uvod

Rak dojk (RD) je v razvitem svetu najpogostejši ženski rak. Ocenjujejo, da se je število novih primerov po svetu povečalo s 794.000 v letu 1990 na blizu 1.000.000 po letu 2000. Breme RD se povečuje zaradi večanja vpliva ne-

varnostnih dejavnikov (npr. vedno nižja starost ob menarhi, višja starost ob prvem porodu in ob menopavzi itd.), zgodnejšega odkrivanja in staranja prebivalstva.¹

Groba stopnja incidence je bila po oceni za leto 2000 največja na Nizozemskem, Danskem, Švedskem, med belkami v ZDA in v Franciji (137-120/100.000), srednja v srednji Evropi in Španiji (80-50/100.000), najmanjša pa v Aziji in Afriki (25-6/100.000).² Slovenija se uvršča v srednjo tretjino svetovne lestvice, tudi pri nas pa je RD najpogostejši ženski rak.

Avtorjev naslov: prof. dr. Maja Primic Žakelj, dr.med, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška 2, 1000 Ljubljana, Slovenija; telefon: +386 1 5879 563; faks: +386 1 5879 400; e-pošta: mzakelj@onko-i.si

Rak dojk v Sloveniji

Po podatkih Registra raka za Slovenijo predstavlja RD približno petino vseh rakov pri ženskah. Že od leta 1968 je najpogostejši ženski rak.

Povprečna groba incidenčna stopnja se je povečala od 27,4/100.000 žensk v obdobju 1961-65 na 70,9/100.000 v obdobju 1991-95 in 89,2/100.000 v obdobju 1996-2000. Leta 2001 je zbolelo za rakom dojk 964 žensk (94,7/100.000), 76% po 50. letu starosti.³ Napovedi za obdobje 2004-8 kažejo, da lahko pričakujemo od 700 do 1000 novih primerov letno.⁴

Delež rakov, odkritih v omejenem stadiju, se povečuje, čeprav ne v tolikšni meri, kot bi pričakovali. Tako je bilo leta 1985 v omejenem stadiju odkritih le 36% primerov, leta 2000 pa še vedno manj kot 50%. Število primerov, odkritih v stadiju in situ, je še majhno, leta 2000 jih je bilo le 50%.³

Že vrsto let je na območju osrednje in zahodne Slovenije RD več kot dvakrat pogostejši kot v vzhodni Sloveniji. V letih 1990-99 je znašala groba stopnja incidence v Ljubljani, Tolminu, Postojni in Trbovljah prek 100/100.000 žensk (kumulativna stopnja 7-9/100), v bivših občinah Slovenske Konjice, Gornja Radgona, Murska Sobota in Šmarje pri Jelšah pa je bila groba stopnja incidence manj kot 55/100.000 (kumulativna pa 4,6/100 ali manj).⁵

Prvo zdravljenje prično v več slovenskih bolnišnicah. Leta 2001 je bilo 56% (503) bolnic prvič zdravljenih na Onkološkem inštitutu, preostale pa največ v bolnišnicah v Mariboru (165), Celju (79) in Novi Gorici (72), Novem mestu (33), Slovenj Gradcu (21).³

Preživetje bolnic z invazijskim RD se ob povečevanju deleža omejene bolezni in ustreznem zdravljenju bolnic tudi v Sloveniji postopno izboljšuje: relativno petletno preživetje zbolelih v letih 1963-67 je bilo 46%, v letih 1983-87 62%, v letih 1993-97 pa 72%.⁶ Čeprav se je preživetje bolnic izboljšalo, pa RD ostaja še vedno na prvem mestu med vzroki smr-

ti zaradi raka med ženskami. Leta 2001 je za njim umrlo 380 žensk.³

Znani in domnevni nevarnostni dejavniki za rak dojk

Razlike v incidenci RD in umrljivostjo za njim med raznimi svetovnimi področji, povečevanje incidence povsod po svetu in spremembe zbolelosti 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 RD uvrščamo tiste, za katere se je izkazalo, da so povezani z RD v večini epidemioloških raziskav, in za katere menimo, da je zveza vzročna. Mednje poleg spola in starosti večina uvršča še poprejšnji RD, nekatere benigne bolezni dojk, družinsko obremenitev, ionizirajoče sevanje, nekatere reproduktivne dejavnike in debelost. Za številne druge pa še ni dokončnega soglasja glede vprašanja, ali so povezave, ki so jih našli v nekaterih epidemioloških raziskavah, res vzročne. Marsikatera od teh dejavnikov smo proučevali tudi v analitičnih epidemioloških raziskavah, ki so bile narejene v Sloveniji, bodisi samostojno ali pa v okviru mednarodnih raziskav.⁷⁻¹⁴

Dokazani in domnevni nevarnostni dejavniki

Poprejšnji rak dojk

Ženske, ki so že bile zdravljene zaradi RD, so dva- do trikrat bolj ogrožene, da bodo ponovno zbolele za rakom, bodisi na isti dojki, če ni bila v celoti operativno odstranjena, bodisi na drugi.¹⁰ Večjo ogroženost lahko pripišemo istim dejavnikom, ki so vplivali že na nastanek prve bolezni. V analizi 8917 bolnic z RD, zbolelih v Sloveniji v letih med 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.¹²

Rak dojk v družini

Ženskam, pri katerih je sorodnica prvega reda (mati ali sestra) 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, da bo zbolela za to boleznijo.¹⁰

Ogroženost z RD povečuje dedna predispozicija, podedovane okvare genov. Gre za dve skupini genov; v prvi so tisti, pri katerih je absolutna ogroženost sicer velika, vendar so redki, zato je pripisljivo tveganje v splošni populaciji majhno. Pripisujejo jim 20-25% vseh družinskih RD in 5% vseh RD. Mednje sodijo geni BRCA1, BRCA2, P53, PTEN, ATM in še nekateri.¹⁵ V drugi skupini so geni, ki uravnavajo metabolizem karcinogenov ali so vpleteni v popraviljanje DNA, kot sta CYP1A1, CYP2D6. Predstavljajo sicer majhno absolutno tveganje, ker pa so bolj razširjeni, so lahko povezani z večjim pripisljivim tveganjem.¹⁶

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 RD, multipli intraduktalni papilomi in fibrocistična bolezen ogroženost povečujejo.¹⁰

Ionizirajoče sevanje

Vpliv ionizirajočega sevanja na nastanek RD 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.¹⁷

Reprodukivni nevarnostni dejavniki

V številnih epidemioloških raziskavah, tudi slovenskih so ugotovili, da so z RD bolj ogrožene ženske, ki so menstruacijo dobile mlade, izgubile pa so jo starejše. Ženske z menarho pri 15. letih ali pozneje naj bi bile za 23% manj ogrožene z RD od tistih, ki so jo imele pred 12. letom; tistim, ki so imele menopavzo po 55. letu, pa naj bi grozila za 100% večja nevarnost RD, 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 RD.¹⁰ Vpliv starosti ob menarhi in menopavzi nakazuje, da na nastanek RD vplivajo ženski spolni hormoni. Natančnega mehanizma njihovega vpliva ne poznamo; o tem je le več podmen.

Epidemiološke raziskave tudi kažejo, da na ogroženost z RD vpliva rodnost. Ženske, ki niso nikoli rodile, za 20% do 70% bolj ogroža RD kot tiste, ki so rodile.¹⁰

Med pomembnejšimi nevarnostnimi dejavniki RD 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 RD od tistih, ki rodijo pred 20. letom starosti.^{10,11} Le v nekaterih raziskavah se je izkazalo, da je večje število porodov zaščitno in neodvisno od starosti ob prvem porodu.

V zadnjih letih je zbudilo veliko zanimanje vprašanje o morebitnem prispevku spontanega, predvsem pa umetnega splava k ogroženosti z RD, 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 povečujejo nevarnost RD, v nekaterih, da jo manjšajo, ponekod, da nimajo nobenega vpliva, spet v drugih študijah

pa, da je za RD pomemben le splav pred prvim porodom.^{14,18}

Dojenje

Domneva o dojenju kot zaščitnem dejavniku pred RD je stara. Čeprav je dolgo veljalo, da dojenje ne spreminja ogroženosti z RD, pa skupna analiza večine epidemioloških raziskav kaže, da se relativno tveganja RD zmanjša za 4,3% na vsakih 12 mesecev dojenja poleg 7% zaradi vsakega rojstva; v razvitih državah redke ženske dojijo tako dolgo.¹⁹

Oralni kontraceptivi in nadomestno zdravljenje menopavznih težav s hormoni

Po letu 1980 so povzročile zaskrbljenost nekatere raziskave, v katerih so opazili večjo nevarnost RD 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 dotedanjih epidemioloških raziskav o kontracepcijskih tabletah in RD, 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 bolnicah z RD dojk in 100.000 zdravih ženskah iz 54 raziskav; med njimi sta tudi dve slovenski.^{9,11} Izsledki skupne analize z veliko zanesljivostjo nakazujejo, da dolgoročnih posledic ni in da ženske, ki so kdajkoli jemale kontracepcijske tablete, najmanj 10 let po prenehanju jemanja niso nič bolj ogrožene z RD kot ženske, ki tablet niso nikoli jemale. Neznatno pa je nevarnost RD povečana v času, ko ženske jemljejo tablete, in 10 let potem, ko so jih opustile. 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. Rak, ki jih odkrijejo pri jemalkah, so večinoma omejeni.²⁰

V letu 1997 so bili objavljeni tudi izsledki skupne analize 52.705 bolnic z RD in 180.411 zdravih žensk o hormonskem nadomestnem zdravljenju menopavznih težav. Podobno kot pri oralnih kontraceptivih se kaže neznatno večje relativno tveganje RD pri ženskah v času jemanja hormonov in v obdobju 1-4 leta po prenehanju jemanja.²¹

Prehrana

Mednarodne korelacijske raziskave zbolelosti in umrljivosti za RD in porabe maščob nakazujejo povezavo med maščobami in RD, izsledki analitičnih epidemioloških raziskav pa niso skladni. Zagovorniki vpliva maščob domnevajo, da te delujejo kot promotorji in da je škodljivi učinek odvisen od sestave maščob. Pomembno naj bi bilo razmerje med ω -6 in ω -3 nenasičenimi maščobnimi kislinami. Tako naj bi ogroženost večal presežek linoleinske kisline, ki je v sončničnem in koruznem olju. Hrana z veliko olivnega in ribjega olja naj ne bi bila nevarna, kar naj bi potrjevala tudi manjša incidenca RD v tipično sredozemskih deželah.²² V nekaterih raziskavah se kaže zaščitna vloga zelenjave, ponekod tudi sadja.²³

Debelost

Ženske, ki so debele po menopavzi, naj bi bile za 20-100% bolj ogrožene z RD 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 RD.¹¹

Alkohol

Številne analitične epidemiološke raziskave in njihove metaanalize nakazujejo, da bi lahko bilo tudi pitje alkoholnih pijač povezano z RD. Vzročnost te zveze še ni dokončno priznana. Izsledki nedavno objavljene kohortne raziskave med 322.647 ženskami iz ZDA, Nizozemske, Švedske in Kanade npr. kažejo, da so tiste, ki dnevno popijejo 30-60 g alkohola, za 40% bolj ogrožene z RD kot abstinentke.²⁴

Telesna dejavnost

Predvsem pri odrasčajočih deklicah naj bi telesna dejavnost povzročala poznejšo menarho ali pa pogostejše anovulatorne menstrualne kroge in jih s tem varovala pred kasnejšim RD. V odraslem obdobju pa omogoča, da telo vzdržuje energetsko ravnovesje in normalno telesno težo, s tem pa naj bi posredno vplivala tudi na ogroženost z RD.¹⁰

Drugi kemični ali fizikalni dejavniki iz okolja

V zvezi z RD proučujejo nekatere kemikalije, ki so jim ženske lahko izpostavljene v delovnem ali bivalnem okolju. Največ proučujejo organske klorove spojine, nekatere insekticide (DDT) in poliklorirane bifenile, vendar njihova vloga ni pojasnjena.²⁵ Prav tako ni pojasnjen morebitni škodljivi učinek elektromagnetnih polj nizkih frekvenc in tudi silikon-skih vsadkov, ki so jih ženskam vstavili bodisi iz kozmetičnih razlogov ali po rekonstruktivnih operacijah zaradi RD.²⁶

Kako zmanjšati breme raka dojk

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

Več obeta kemopreventiva; v ZDA in Evro-

pi že nekaj let preverjajo morebitno učinkovitost tamoksifena, raloksifena, retinoidov, inhibitorjev aromataze in učinkovitost 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 RD, pa zaradi številnih stranskih učinkov ni primerno, da bi ga priporočali vsem ženskam za preprečevanje RD.²⁷

Glede na to, da primarna preventiva pri RD ni najuspešnejša, so veliki naporii usmerjeni v sekundarno preventivo, ki pomeni čim prejšnje odkrivanje raka ali njegovih predstopenj. Za zgodnjo diagnozo RD priporočajo samopregledovanje in klinični pregled dojk. 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.²⁸

Ne glede na uspešnost presejanja pa je za tiste, ki zbolijo, pomembna kakovost zdravljenja, ki se kaže tudi v preživetju. Preživetje bolnic z RD se v Sloveniji počasi povečuje.⁶ Po Evropi pa so glede preživetja precejšnje razlike. Raziskave kažejo, da se preživetje ne razlikuje le glede na značilnosti tumorja in starost žensk ob diagnozi, temveč tudi glede na njihov družbenoekonomski položaj ali glede na bolnišnico, kjer poteka zdravljenje. Na Škotskem so ugotovili, da je bilo petletno preživetje bolnic, ki so jih zdravili kirurgi, specializirani za zdravljenje RD za 9% boljše kot pri tistih, ki so jih zdravili drugi kirurgi.²⁹ Tudi podatki Registra za obdobje 1988-92 nakazujejo razlike v petletnem preživetju bolnic glede na bolnišnico, v kateri so bolnico začeli zdraviti.³⁰ Ti izsledki opozarjajo, kako je za povečanje preživetja, pa tudi za zmanjšanje umrljivosti za RD pomembna kakovost zdravljenja. Končni učinek celovitega boja

proti raku dojk se kaže v zmanjšanju umrljivosti za to boleznijo. Po najnovejših analizah, ki ob stagnaciji celokupne umrljivosti med slovenskimi ženskami kažejo njeno zmanjševanje med mlajšimi od 50 let in povečevanje med starejšimi od 65 let, pa opozarjajo, da bo treba starejšim posvetiti posebno pozornost.³¹

Literatura

- Forbes JF. The incidence of breast cancer: the global burden, public health considerations. *Seminars in Oncology* 1997; **24**(Suppl 1): 20-35.
- Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. *Globocan 2000. Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide*. Lyon: IARC Press, 2001.
- Incidenca raka v Sloveniji 2001*. Ljubljana: Onkološki inštitut - Register raka za Slovenijo; 2004.
- Pompe Kirn V, Japelj B, Primic Žakelj M, Šircelj M. Kaj je vplivalo na incidenco raka dojk v Sloveniji in kako bo z zbolevanostjo v tem desetletju. *Zdrav Vestn* 2001; **70**: 341-5.
- Incidenca raka v Sloveniji 1999*. Ljubljana: Onkološki inštitut - Register raka za Slovenijo, 2002.
- Pompe-Kirn V, Zakotnik B, Zadnik V. *Preživetje bolnikov z rakom v Sloveniji 1983-1997* (Cancer Patient's Survival in Slovenia 1983-1997). Ljubljana: Onkološki inštitut, Register raka za Slovenijo; 2003.
- 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.
- Primic Žakelj M. *Vpliv oralnih kontraceptivov na tveganje zbolevanja za rakom dojk v Sloveniji*. Disertacija. Ljubljana. Medicinska fakulteta, 1994.
- 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.
- Volk N, Pompe-Kirn V. Second primary cancers in breast cancer patients in Slovenia. *Cancer Causes Control* 1997; **8**: 764-70.
- 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. *Breast* 2001; **10**: 291-8.
- Peto J, Collins N, Barfoot R, Seal S, Warren W, Rahman N, 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.
- Rebbeck TR. Inherited predisposition in breast cancer: a population-based perspective. *Cancer* 1999; **86**: 2493-501.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Wynder EL, Cohen LA, Muscat CJ, Winters B, Dwyer JT, Blackburn G. Breast cancer: weighing the evidence for a promoting role of dietary fat. *J Natl Cancer Inst* 1997; **89**: 766-75.

23. Potter JD, Steinmetz K. Vegetables. Fruit and phytoestrogens as preventive agents. In: Stewart BW, McGregor D, Kleihues P, editors. *Principles of chemoprevention*. Lyon: International Agency for Research on cancer; 1996. p. 61-90. (IARC Sci Publ 139).
24. Bradbury J. Analysis implicates alcohol in breast cancer. *Lancet* 1998; **351**: 575.
25. Wolff MS, Weston A. Breast cancer risk and environmental exposures. *Environ Health Perspect* 1997;**105**(Suppl 4): 891-6.
26. Brinton LA, Brown L. Breast implants and cancer. *J Natl Cancer Inst* 1997; **89**: 1341-9.
27. Cuzick J. A brief review of the current breast prevention trials and proposals for future trials. *Eur J Cancer* 2000; **36**: 1298-302.
28. Breast cancer screening. *IARC handbooks on cancer prevention* 2002; **7**: 179-81.
29. Gillis RC, Hole DJ. Survival outcome of care by specialist surgeons in breast cancer: a study of 3786 patients in the west of Scotland. *Br Med J* 1996; **312**: 145-8.
30. Pompe-Kirn V, Čufer T. Preživetje bolnic z rakom dojk v Slovenij. *Zdrav Vestn* 1999; **68**: 365-9.
31. Tyczynski JE, Plesko I, Aareleid T, Primic-Zakelj M, Dalmas M, Kurtinaitis J, et al. Breast cancer mortality patterns and time trends in 10 new EU member states: mortality declining in young women, but still increasing in the elderly. *Int J Cancer* 2004; **112**: 1056-64.