

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Valerija Stamenić

**Čimbenici rizika za rak dojke
u populacijskom probiru žena u dobi 50-69 godina
u Republici Hrvatskoj**

DISERTACIJA

Zagreb, 2011.

Disertacija je izrađena u Ministarstvu zdravstva i socijalne skrbi i Školi narodnog zdravlja
«dr. Andrija Štampar».

Mentor rada: prof.dr.sc. Marija Strnad, dr.med.

Rad ima 115 listova.

Zahvaljujem mentorici prof.dr.sc. Mariji Strnad
na podršci i ustrajnom poticaju u svim fazama izrade
ovoga rada te nesebično podijeljenom znanju i iskustvu.

Osobito sam zahvalna svojoj obitelji
na velikoj podršci, strpljenju i razumijevanju.

SADRŽAJ

1. POPIS OZNAKA I KRATICA.....	5
2. UVOD	6
2.1. Epidemiološka situacija.....	8
2.2. Probir na rak	14
2.3. Nacionalni program ranog otkrivanja raka „Mamma“	18
3. RIZIČNI ČIMBENICI ZA RAK DOJKE	21
3.1. Čimbenici rizika na koje ne možemo utjecati	22
3.2. Izbor životnih navika čimbenici rizika za rak dojke.....	25
3.3. Nesigurni i nedokazani čimbenici rizika	28
4. CLJEVI I HIPOTEZE ISTRAŽIVANJA	31
5. ISPITANICI I METODE	
5.1. Ispitanici.....	33
5.2. Dijagnostički kriteriji	33
6. ISTRAŽIVAČKE I STATISTIČKE METOD	
6.1. Upitnik	35
6.2. Statističke metode	36
6. REZULTATI	
6.1. Karakteristike 1538 sučeljenih parova	37
6.2. Kvantitativne vrijednosti prikazane aritmetičkim sredinama i standardnim devijacijama te medijanima i interkvartilnim rasponima prema županijama	47
6.3. Multivarijatna binarna logistička regresijska analiza	64
7. RASPRAVA	85
8. ZAKLJUČAK	97
9. SAŽETAK	99
10. SUMMARY	101
11. POPIS LITERATURE	103
12. ŽIVOTOPIS AUTORA	115

1. POPIS OZNAKA I KRATICA

ACR	<i>American College of Radiology</i>
ACS	<i>American Cancer Society</i>
ADH	atypical ductal hyperplasia
ALH	atypical lobular hyperplasia
BIRADS	<i>Breast Imaging Reporting and Data System</i>
BMI	<i>body mass index</i>
CDC	<i>The Center for Disease Control</i>
DCIS	ductal carcinoma <i>in situ</i>
EPIC	the <i>European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition</i>
ERT	<i>estrogen replacement therapy</i>
FNA	<i>fine needle aspiration</i>
HRT	<i>hormonal replacement therapy</i>
HERS	<i>Heart and Estrogen Progestogen Replacement Study</i>
IARC	<i>International Agency for Research on Cancer</i>
IQR	<i>interquartile range</i>
LCIS	lobular carcinoma <i>in situ</i>
MRI	<i>magnetic resonance imaging</i>
NCI	<i>National Cancer Institute</i>
NHS	<i>Nurses' Health Study</i>
OC	<i>oral contraceptive</i>
OR	<i>odds ratio</i>
PCB	<i>polychlorinated biphenyls</i>
PHT	<i>postmenopausal hormone therapy</i>
PPV	<i>positive predictive value</i>
RTC	<i>randomized clinical trial</i>
SEER	<i>Surveillance, Epidemiology, and End Results Database</i>
SD	standardna devijacija
WHI	<i>Women's Health Initiatives</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>

2. UVOD

Rak (latinski *cancer*, grčki *καρκίνοσ*) značajan je javno zdravstveni problem širom svijeta, ali postoje zemljopisne varijacije u incidenciji općenito i po pojedinim organskim sijelima (1). Godišnje u svijetu oko 10 milijuna ljudi ima dijagnosticiran rak i više od 6 milijuna ih umire zbog raka svake godine. U razvijenim zemljama visoka incidencija raka povezana je s pušenjem i Zapadnjačkim stilom života (*Western lifestyle*), npr. rak pluća, debelog crijeva, dojke i prostate. U zemljama u razvoju, više od 25% tumora povezano je s kroničnim infekcijama, npr. hepatitisom B (rak jetre), humanim papillomavirusom (rak vrata maternice), i *Helicobacter pylori* (rak želuca). Regionalne razlike u distribuciji raka i njihovom ishodu, dokumentirano u populacijskim registrima za rak, pomažu identificirati uzročne čimbenike i one koji utječu na preživljenje (1). Stope smrtnosti zbog raka počele su padati u nekim zapadnim zemljama zbog poboljšane rane detekcije i poboljšane terapije. (1).

Očekuje se da će se povećavati broj osoba koje žive s rakom zbog poboljšanja u preživljenju i predviđenom porastu i starenju globalne populacije (2) te povećanja Zapadnjačkog stila života (3). Do 2050. godine, očekuje se svake godine 24 milijuna novih slučajeva i više od 16 milijuna smrti. Pretpostavlja se da će dobno specifične stope ostati konstantne. Posebno se ovaj porast očekuje u nisko- i srednje razvijenim zemljama (4). Sveukupno, broj prevalentnih slučajeva veći je kod žena nego muškaraca, čak ako je stopa incidencije niža kod žena nego muškaraca. To je zbog toga što žene u prosjeku žive duže nego muškarci i imaju bolje preživljenje nakon dijagnosticiranog raka (5).

Svjetska zdravstvena skupština 2005. godine na 58. sjednici donijela je Rezoluciju o prevenciji i kontroli raka WHA58.22. (*Cancer prevention and control*) zahtjevajući da zemlje razviju i osnaže sveobuhvatne programe kontrole raka, implementirajući strategiju za

prevenciju, rano otkrivanje, dijagnostiku, liječenje, rehabilitaciju i palijativnu skrb, u skladu s WHO Konvencijom o kontroli pušenja (*WHO Framework Convention on Tobacco Control*), Globalnom strategijom o dijeti, fizičkoj aktivnosti i zdravlju (*Global Strategy on Diet, Physical Activity and Health*) i Rezolucijom WHA57.16. o promociji zdravlja i zdravih životnih navika (*WHA57.16 on health promotion and healthy lifestyles*) sa posebnim naglaskom na zemlje u razvoju (Document A58/16) (6).

Preporuka Vijeća o probiru raka (*The Council Recommendation on cancer screening*), koju su prihvatili ministri zdravstva Europske Unije u prosincu 2003. godine, donosi osnovne principe dobre prakse ranog otkrivanja raka, i predstavlja obvezu Država članica da implementiraju programe probira raka (7). Kako je naglašeno u EU smjernicama, postizanje visoko kvalitetnog probira zahtjeva političku podršku, adekvatnu infrastrukturu i financiranje te superviziju u suradnji s nacionalnim vladama, profesionalnim organizacijama i civilnim društvima u cilju poboljšanja zdravlja građana (7).

Cijena obolijevanja od raka je za svako društvo ogromna, s humanoga gledišta za pacijente i njihove obitelji, i za zdravstveni sustav u odnosu na resurse potrebne za dijagnostiku, liječenje i njegu. Borba protiv te bolesti zbog toga je prioritet u mnogim zemljama, a u Europi je to iskazano kroz program *Europe against cancer* koji je započeo 1985. godine (8). Tri ključna elementa programa su partnerski pristup svih koji su na bilo koji način involvirani u prevenciju raka, Europski kodeks protiv raka, koji ima 10 pravila za zdrav način življenja i prevenciju raka i dugotrajna vizija (cilj) smanjenja mortaliteta od raka (9).

Iskustvo u Europskom programu protiv raka (*the Europe Against Cancer Programme*) s tri glavna područja aktivnosti: prevencija, s naglaskom na kontroli pušenja, probir, edukacija i trening, pokazalo je nejednakost među zemljama članicama EU (10). Opterećenje bolešću može se stalno smanjivati implementiranjem populacijskog programa probira visoke kvalitete, koji uključuje identificiranje i osobni poziv ciljnoj populaciji, obavljanje testa

probira i, ako je nužno, dijagnostički pregled i liječenje probirom detektiranih lezija. Skrining se provodi na predominantno zdravim osobama; zahtjeva se sveobuhvatno osiguranje kvalitete kako bi se održala podesna ravnoteža između koristi i štete za velik broj osoba u programu probira. Postizanje i održavanje visoke kvalitete na svakom koraku procesa probira zahtjeva integrirani, populacijski pristup, u cilju dostupnosti probira onima u populaciji koji mogu imati koristi i u cilju adekvatnog praćenja, evaluacije i kontinuiranog poboljšanja provedbe u skladu s Europskim smjernicama osiguranja kvalitete (*European quality assurance guidelines*) (11).

Ne-populacijski programi probira koji ne identificiraju i osobno ne pozivaju sve dostupne žene u ciljnoj populaciji, često dovode do prekomjerne uporabe skrininga (*overuse*) od dijela ciljne populacije i smanjene uporabe skrininga (*underuse*) od mnogih žena koje bi imale korist od skrininga. Transformacija oportunističkih programa u populacijski program uz osiguranje kvalitete na svim razinama ima mogućnost stalnog poboljšanja pristupačnosti, učinkovitosti i korisnosti zdravstvenih službi (11).

2.1. EPIDEMIOLOŠKA SITUACIJA

Prema procjeni Međunarodne agencije za istraživanje raka (*IARC*) tijekom 2008. godine registrirano je 1.38 milijuna (10,9%) slučajeva raka dojke od ukupno 12.7 milijuna novih slučajeva raka. Rak dojke je drugi najčešće dijagnosticiran rak, iza raka pluća (1.61 milijun, 12.7% od ukupno) i kolorektalnog raka (1.23 milijuna, 9.7%). Najčešći uzroci smrti su rak pluća (1.38 milijuna, 12.8% od ukupno), rak želuca (738.000 smrti, 9.7%) i rak jetre (696.000 smrti, 9.2%), dok je rak dojke peti uzrok smrti (458.000, 6.1%) (4).

Rak se više ne javlja predominantno u industrijaliziranim, bogatim zemljama već i u srednje- i niskorazvijenim zemljama. To je djelomice zbog toga što populacije u nisko- i

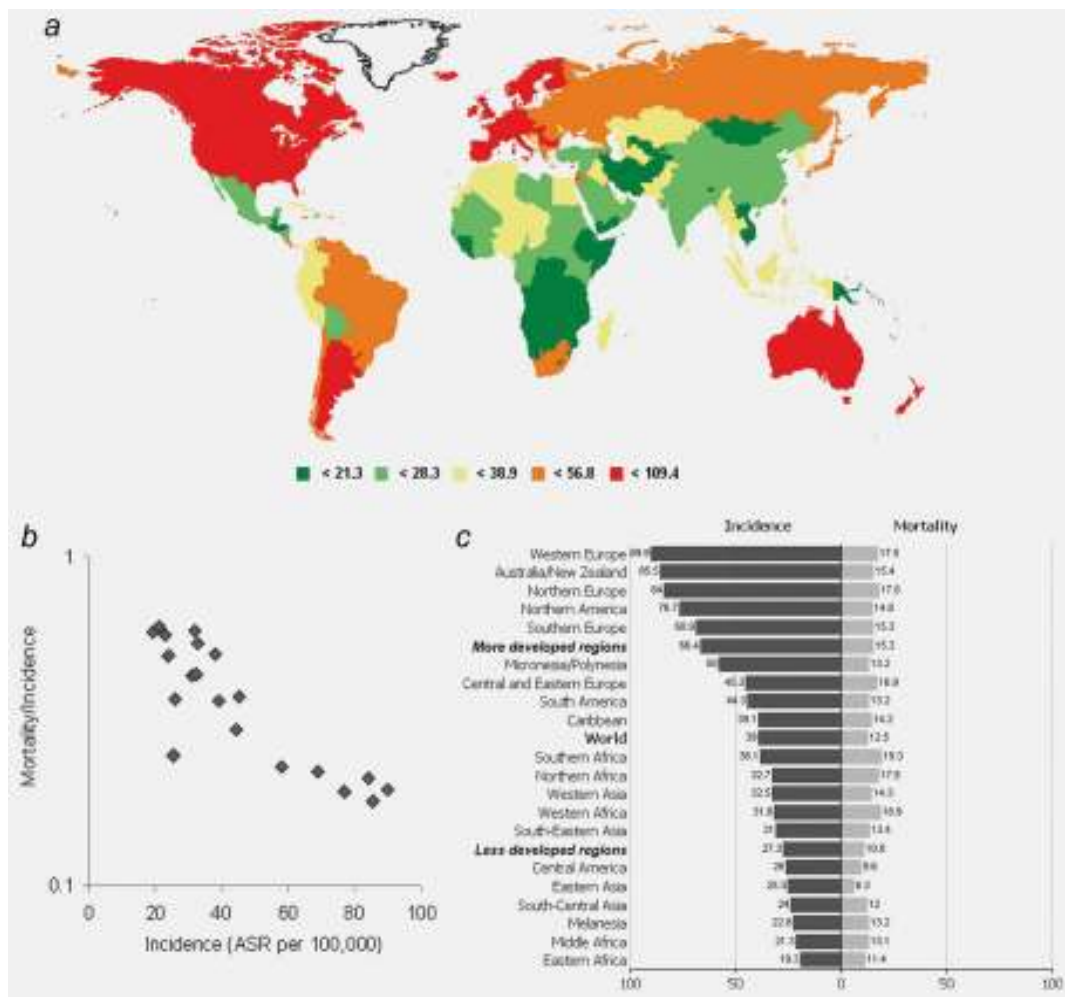
srednje bogatim zemljama (low- and medium resource countries) čine 80% svjetske populacije, djelomice zbog povećanja dugovječnosti u razvijenim zemljama, zbog redukcije mortaliteta dojenčadi i smrti od zaraznih bolesti, djelomice zbog prihvaćanja Zapadnjačkog načina prehrane, fizičke neaktivnosti i pušenja (SEER) (12).

Velike su međunarodne varijacije u pojavnosti mnogih oblika raka. Na primjer, rak dojke i debelog crijeva rijedak je među ruralnom populacijom Azije, ali postaje mnogo češći među migrantima u urbane gradove Azije i među onima koji se kreću u Zapadne gradove Sjeverne Amerike i Europe, što se može pripisati promjenama u socijalnim, kulturalnim i bihevioralnim čimbenicima koji su rezultat migracije (13).

Za razliku od *stopa incidencije*, koje mjere stopu novih slučajeva raka dijagnosticiranih u određenoj populaciji i vremenskom intervalu, *prevalencija* mjeri broj ili postotak ljudi u populaciji koji žive nakon dijagnoze raka.. Globalne procjene prevalencije trenutno su dostupne samo za karcinome dijagnosticirane u zadnjih 5 godina, tako zvana *parcijalna prevalencija* (14). I stope incidencije i mortaliteta standardizirane po dobi dopuštaju validnu usporedbu među zemljama s različitom dobnom strukturom.

Međunarodna agencija za istraživanje raka (*IARC*) skuplja podatke o incidenciji i pokriva oko 21% svjetske populacije (<http://www-dep.iarc.fr>). Program Nacionalnog instituta za rak (*National Cancer Institute* (www.seer.cancer.gov)) i Nacionalni program registara za rak Centra za kontrolu bolesti (CDC) (www.cdc.gov/cancer/npcr) zajedno prate incidenciju raka za aproksimativno 95% populacije. U zemljama bez registra za rak, stope incidencije se procjenjuju prema mortalitetnim podacima ili stopama incidencije susjednih zemalja (2,14). Stope incidencije raka za svaku zemlju mogu se naći u GLOBOCAN-u (Slika 1).

Slika 1. (a) Dobno-standardizirane stope incidencije na 100,000 (Svijet): rak dojke. (b) Rak dojke: odnos incidencije i mortaliteta: Incidence ratio (20 regija). (c) Dobno- standardizirane stope incidencije i mortaliteta ra rak dojke



Izvor: Ferlay et al. GLOBOCAN 2008

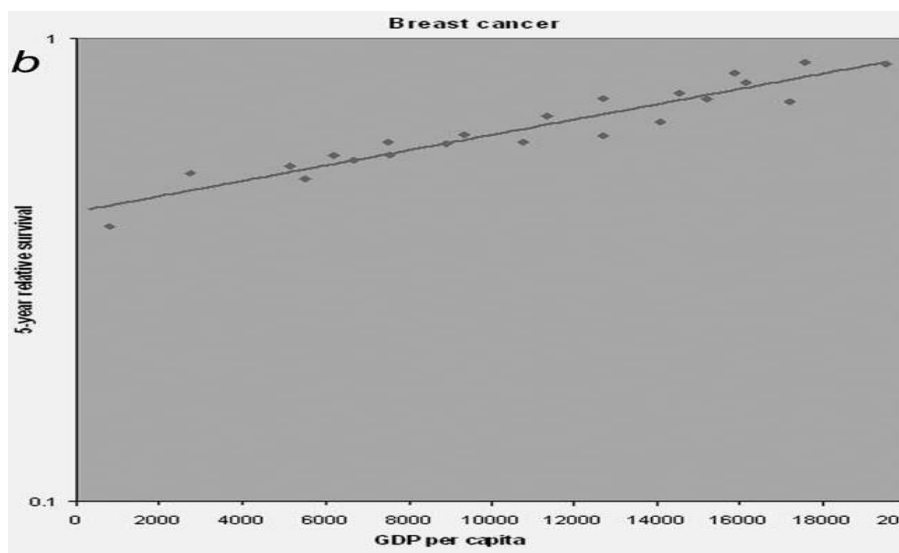
Stopa mortaliteta je mnogo niža (oko 6-19/100.000) zbog boljeg preživljenja od raka dojke u razvijenim regijama s visokom incidencijom.

Za šifriranje novodijagnosticiranih bolesnika s invazivnim rakom (šifre C00-C97), bez raka kože (šifra C44) koristi se X revizija Međunarodne klasifikacije bolesti, povreda i uzroka smrti (MKB 10) (15). Tipovi raka kodirani su prema Međunarodnoj klasifikaciji bolesti za onkologiju, koja označuje anatomski sjela i histološki kod (16).

Pozitivna korelacija između vrijednosti GDP-a per capita i 5 godišnjeg preživljenja od raka dojke prikazana je na slici 2.

Slika 2. Korelacija GDP per capita i 5-godišnje preživljenje od raka dojke

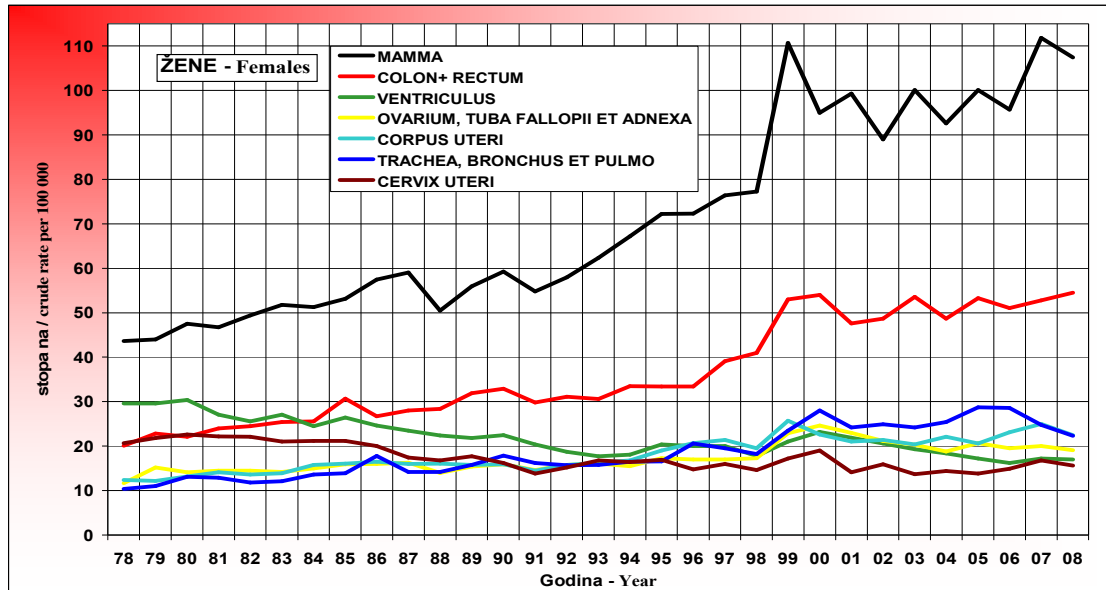
GDP values greater than 5000 are provided by Nordic countries, the two outliers with lower values correspond to Indian (Barshi, Chennai, Karunagappally and Mumbai) and African (The Gambia, Uganda: Kampala and Zimbabwe: Harare) cancer registries



Izvor: Ferlay et al. GLOBOCAN 2008

U Republici Hrvatskoj, rak je drugi najznačajniji uzrok smrti, od kojeg umire skoro svaki četvrti stanovnik. Nastave li se dosadašnji trendovi obolijevanja, gotovo pola od ukupnog broja muškarca i oko trećine žena oboljet će tijekom svoga života od neke vrste raka. Prema podacima Registra za rak Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo (17) Bilten br.33), broj noovoboljelih od raka dojke kontinuirano raste i tijekom 2008. godine registrirano je 2473 novootkrivenih bolesnica s rakom dojke, što čini ukupno 26,5% od svih sijela raka u žena. Mamografski skrining započet u listopadu 2006. godine igra važnu ulogu u povećanju incidencije raka dojke 2007. godine za 16,7 % (Slika 3).

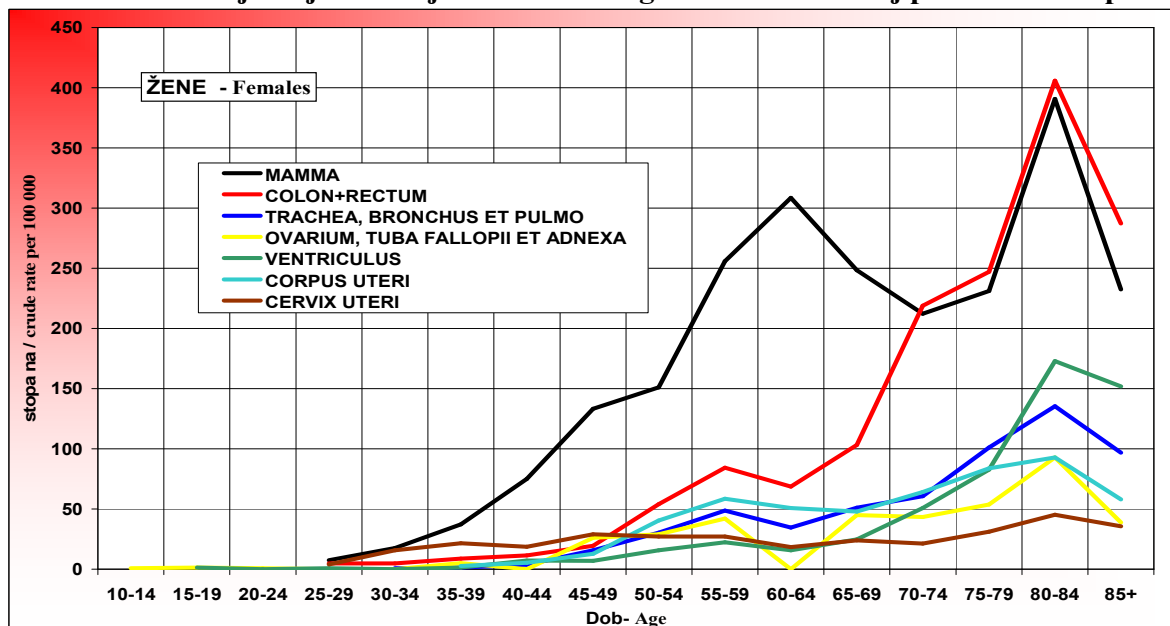
Slika 3. Incidencija najčešćih sijela raka u Hrvatskoj prema spolu, 1978-2008.



Izvor: Registar za rak Hrvatske

Godine 2008. zbog raka dojke u našoj je zemlji umrle su 902 žene, što iznosi 16,6% od svih žena umrlih od raka. Svakoj jedanaestoj ženi u Republici Hrvatskoj trenutno prijete rak dojke, a u sljedećim je godinama za očekivati daljnji trend porasta broja oboljelih. Broj oboljelih i umrlih žena od raka dojke raste s dobi, značajnije iza 45. godine života (slika 4.)

Slika 4. Incidencija najčešćih sijela raka 2008. godine u Hrvatskoj prema dobi i spolu



Izvor: Registar za rak Hrvatske

Stopa incidencije raka dojke 2008. godine na 100.000 žena u Hrvatskoj je 107.4 sa velikim varijacijama među županijama. Najvišu stopu incidencije raka dojke ima Istarska županija (137.3), Dubrovačko-Neretvanska (135.5), Primorsko-goranska (135.2) i Varaždinska županija (131.7). S druge strane županije sa najnižom stopom incidencije raka dojke su Sisačko-moslavačka županija (81.0), Požeško-slavonska (87.8), Splitsko-dalmatinska (93.0), Zagrebačka (93.3.) (Bilten 2008, br. 33) (17) (Slika 5).

Slika 5. Mapa Hrvatske i županije s najvišom i najnižom incidencijom raka dojke

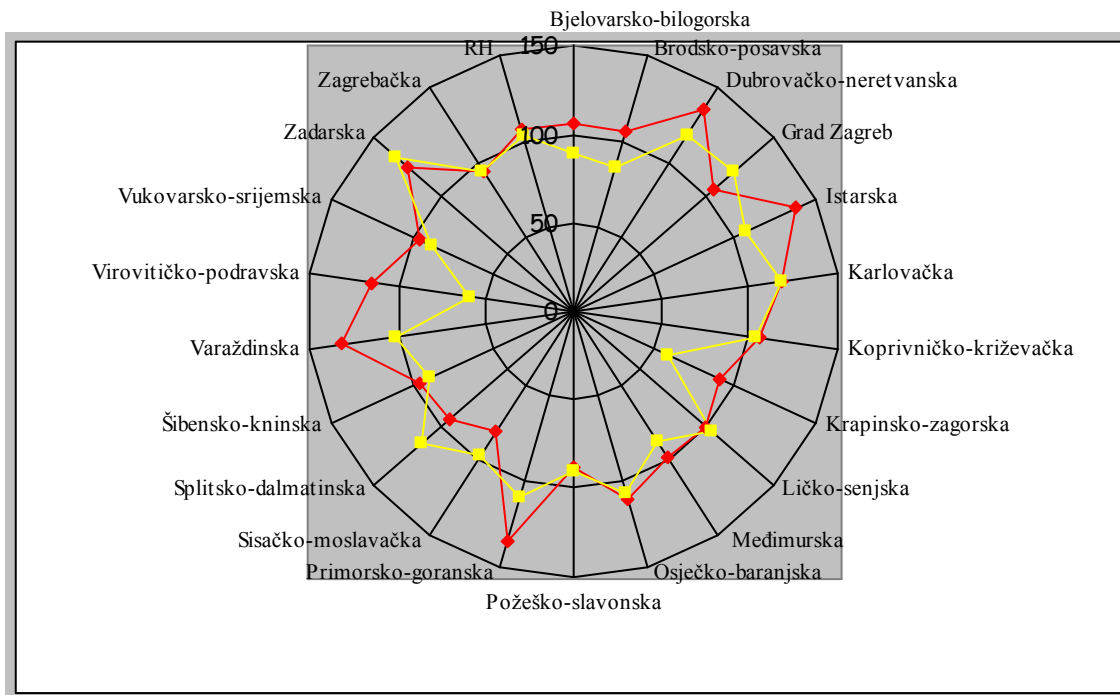
1 – Zagrebačka; 2 – Krapinsko-zagorska*; 3 – Sisačko-moslavačka*; 4 – Karlovačka; 5 – Varaždinska†; 6 – Koprivničko-križevačka; 7 – Bjelovarsko-bilogorska; 8 – Primorsko-goranska†; 9 – Ličko-senjska*; 10 – Virovitičko-podravska; 11 – Požeško-slavonska*; 12 – Brodsko-posavska; 13 – Zadarska†; 14 – Osječko-baranjska; 15 – Šibensko-kninska*; 16 – Vukovarsko-srijemska*; 17 – Splitsko-dalmatinska; 18 – Istarska†; 19 – Dubrovačko-neretvanska†; 20 – Međimurska; 21 – Grad Zagreb (* niska incidencija, † visoka incidencija)



Prema podacima Registra za rak tijekom 2009. godine u Hrvatskoj je registrirano 2390 žena s rakom dojke, i u usporedbi s 2008. godinom, niža je stopa incidencije u svim županijama i na državnoj razini 103.8 na 100.000 žena, osim u Gradu Zagrebu, Splitsko-dalmatinskoj i Zadarskoj županiji (Bilten 2009, br.34) (17) (Slika 6).

Slika 6. Stope incidencije na 100.000 žena prema županijama za 2008. i 2009. godinu

----- 2008. ----- 2009.



2.2. PROBIR NA RAK

Probir na rak (engl. *screening*) sinonim je za sekundarnu prevenciju (18). Redoviti, sistematski pregledi predominantno asimptomatskih osoba prosječnog rizika određene dobi znanstveno-dokazanim testovima, nakon čega slijedi podesno liječenje, imaju mogućnost prevenirati mnoge smrti od raka i na taj način reducirati porast bolesti u populaciji (19).

Skrining programi imaju mogućnost signifikantno reducirati opterećenje (*burden*) rakom dojke, vrata maternice i kolorektalnog raka u populaciji. To je povezano s otkrivanjem i liječenjem malignih tumora i lezija prekursora ranije nego u slučaju bez skrininga. Benefit se može postići jedino ako je kvaliteta optimalna u svakom koraku skrining procesa.

Adekvatno osiguranje kvalitete zahtjeva stalne napore, zbog kompleksnosti procesa probira od identificiranja i pozivanja ciljne populacije, do izvedbe skrining testa i, ako je neophodno, dijagnostičke obrade i liječenja probirom otkrivenih lezija i daljnjeg liječenja (11,19).

2.2.1. Kriteriji za probir raka

Prije nego se započne skrining, moraju biti osigurani brojni WHO kriteriji za probir raka: bolest mora biti važan javno zdravstveni problem uz mogućnost ranog otkrivanja i posljedičnog smanjenja mortaliteta i spašenih godina-života; bolest mora biti detektibilna u pretkliničkoj fazi prije razvoja simptoma bolesti; mora biti dostupno učinkovito liječenje, uobičajeno za rak što znači smanjenje uzročno-specifične smrtnosti; liječenje mora biti mnogo učinkovitije ako se započne u presimptomatskom (ili ranijem) stadiju nego za vrijeme simptomatskog (ili kasnijeg) stadija da se mogu opravdati troškovi i rizik probira; treba biti dostupan podesan test probira, prihvatljiv za populaciju, lako primjenjiv, siguran i relativno jeftin; podesna strategija probira za ciljnu populaciju (dob početka probira i interval probira) (20). Validnost testa probira je njegova sposobnost da razlikuje bolesne i zdrave osobe, mjeri osjetljivost i specifičnost (21). Osjetljivost (*sensitivity*) testa odnosi se na sposobnost da korektno identificira ljude s bolešću među probranom (screened) populacijom i identificira broj skriningiranih ljudi s pozitivnim testom podijeljeno s onima koji aktualno imaju bolest.

Specifičnost (*specificity*) odnosi se na sposobnost testa da točno identificira ljude bez bolesti među skriningiranom populacijom i definira broj ljudi s negativnim testom podijeljeno s brojem ljudi koji nemaju bolest. Idealno, osjetljivost i specifičnost testa bila bi 100%. Specifičnost se lakše mjeri. Mjerenje osjetljivosti je veći izazov (22). Procjena osjetljivosti provodi se praćenjem putem Registra za rak da se odrede osobe s dijagnosticiranim rakom

unutar fiksnog intervala nakon negativnog skrininga. To je najčešća metoda i mjeri slučajeve između dva skrininga (*intervalni rak*) kao kriterij za lažno negativne rezultate testa (23). Ta metoda pretpostavlja da su ovi slučajevi bili detektibilni u probiru ali su propušteni (21).

Važan parametar u evaluaciji testa probira je *pozitivna prediktivna vrijednost* (PPV), koja je proporcija osoba s pozitivnim skrining testom koje aktualno imaju bolest. PPV može se izračunati nakon dijagnostičkog pregleda onih s test pozitivnim rezultatom. 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 (24).

Na PPV utječu tri faktora: senzitivnost i specifičnost testa i prevalencija bolesti. Specifičnost ima veći učinak na PPV obzirom da najviše ljudi koji su skriningirani na rak nemaju bolest. Ako se poveća specifičnost da poboljša PPV, osjetljivost će se vjerojatno sniziti (obzirom da su osjetljivost i specifičnost testa obrnuto proporcionalni) i broj lažno negativnih će rasti.

2.2.2. Populacijski mamografski probir

Mamografski screening igra važnu ulogu u porastu incidencije raka dojke ali je porast započeo prije nego je probir postao dostupan mnogim ženama (25). Trendovi rasta zapaženi su prije 1995. godine djelomice zbog veće svjesnosti o bolesti, djelomice zbog bolje detekcije fizikalnim pregledom dojke (i samopregledom), djelomice promjenom reproduktivnih faktora, djelomice uporabom hormonskog nadomjesnog liječenja (HRT) nakon menopauze, i djelomice povećanim stopama adipoznih (18).

U velikim kliničkim studijama dokazana je učinkovitost mamografije u smanjenju stopa mortaliteta od raka dojke, ponajprije zbog mogućnosti mamografskog otkrivanja duktalnog karcinoma *in situ* (DCIS) i malih invazivnih duktalnih karcinoma koji nisu bili

dijagnosticirani u skupini bolesnica koje nisu bile podvrgnute skriningu (26). Kliničkim studijama dokazano je da mamografskim probirom ne mogu biti dijagnosticirani svi karcinomi dojke, od kojih neki mogu biti i palpabilni (27). Otkrivanje raka dojke probirom omogućuje liječenje manjim dozama zračenja (28).

Zemlje koje su implementirale populacijski program probira raka dojke registrirale su smanjenje smrtnosti od raka dojke, npr. Švedska za 31% (29) odnosno 21% (30), Finska za 24% (31), Norveška za 29% (32), Danska za 37% (33), Nizozemska za 17% (34) i Ujedinjeno Kraljevstvo i SAD za 25% (35). Podaci SEER-a pokazuju smanjenje smrtnosti od raka dojke za 1.9% godišnje u razdoblju od 1998. do 2007. godine (12).

2.2.3. Europske smjernice za osiguranje kontrole kvalitete u probiru na rak dojke

Probir na rak dojke kompleksan je i multidisciplinarni proces, provodi se u cilju smanjenja mortaliteta i morbiditeta od te bolesti bez da dodatno utječe na zdravstveni status ispitanika. Zahtjeva trenirano i profesionalno osoblje sa iskustvom koje koristi moderne mamografe. Probir obično uključuje asimptomatsku populaciju žena uz informirani pristanak. Mamografija je osnova populacijskog probira raka dojke. Posebna je pažnja potrebna u izvođenju i interpretaciji nalaza da se optimiziraju benefiti, smanji mortalitet i postigne odgovarajuća ravnoteža osjetljivosti i specifičnosti (11).

Zaštita osobnih podataka osnovno je ljudsko pravo i ako se poduzmu podesne mjere predostrožnosti, osobni podaci mogu se koristiti za promociju javnog zdravstva.

Postojanje lažno negativnih (neotkrivenih karcinoma) reducira broj otkrivenih karcinoma. S druge strane, visoka stopa *lažno pozitivnih* povećava anksioznost žena zbog nepotrebnih pregleda. Probir je vrijedan samo ako povećanje ljudskog života premaši ekonomske i socijalne troškove (anksioznost i nepotrebni pregledi) koje može proizvesti. Tako je obvezno naći ravnotežu između osjetljivosti i specifičnosti u cilju postizanja prihvatljivog

omjera između stvarno pozitivnih i lažno pozitivnih. Prema EU smjernicama, osim dijagnoze i probira, važni su cost-benefit, minimiziranje nepoželjnih učinaka i pravovremenost daljih pretraga u specijaliziranim jedinicama za dojku (breast-units), uz provedbu rigoroznog osiguranja kvalitete, sustavnim treningom zdravstvenih radnika, praćenjem skrininganih žena i godišnjom evaluacijom rezultata skrininga (11).

U prvom izvješću o implementaciji mamografskog probira skladu s preporukom Vijeća EU, u 22 država EU probirom je obuhvaćeno više od 59 milijuna žena u dobi od 50-69 godina (Austrija, Belgija, Cipar, Češka Republika, Danska, Estonija, Finska, Francuska, Njemačka, Mađarska, Irska, Italija, Luxemburg, Malta, Nizozemska, Poljska, Portugal, Rumunjska, Slovenija, Španjolska, Švedska i Ujedinjeno Kraljevstvo) uz odaziv 41%. . Pet Država članica 2007. godine imalo je ne-populacijski program probira (Austrija, Grčka, Latvija, Litvanija i Slovačka Republika), a samo Austrija pilotirala implementaciju nacionalnog populacijskog programa. Neke zemlje probir na rak provode u skupini 40-74 godina (10). U slijedećih 10 godina obaviti će se preko 500 milijuna pregleda probira na rak dojke, rak vrata maternice i rak debelog crijeva (36).

2.3. NACIONALNI PROGRAM RANOG OTKRIVANJA RAKA DOJKE

„MAMMA“

Nacionalni program ranog otkrivanja raka dojke „Mamma“ donesen je Zaključkom Vlade Republike Hrvatske u lipnju 2006. godine na prijedlog Ministarstva zdravstva i socijalne skrbi (37). Program obuhvaća populaciju u riziku (žene 50-69 godina), a ciljevi programa su: (1) za 25% smanjiti mortalitet od raka dojke pet godina nakon početka provođenja programa; (2) otkriti u većem postotku nego danas rak dojke u početnom (lokaliziranom) stadiju u odnosu na uznapredovale stadije bolesti i time smanjiti troškove

vrlo skupog liječenja uznapredovalog stadija bolesti i (3) poboljšati kvalitetu življenja bolesnica s rakom dojke (37,38).

Skrining postupak ima za cilj izdvojiti na izgled zdrave žene koje s velikom vjerojatnošću imaju određenu bolest ili nedostatak, od onih koje to vjerojatno nemaju. Skrining nije dijagnostički postupak, pa se pojedine žene sa suspektnim nalazom BIRADS 4-5 šalju na daljnju dijagnostičku obradu radi potvrde raka dojke (27).

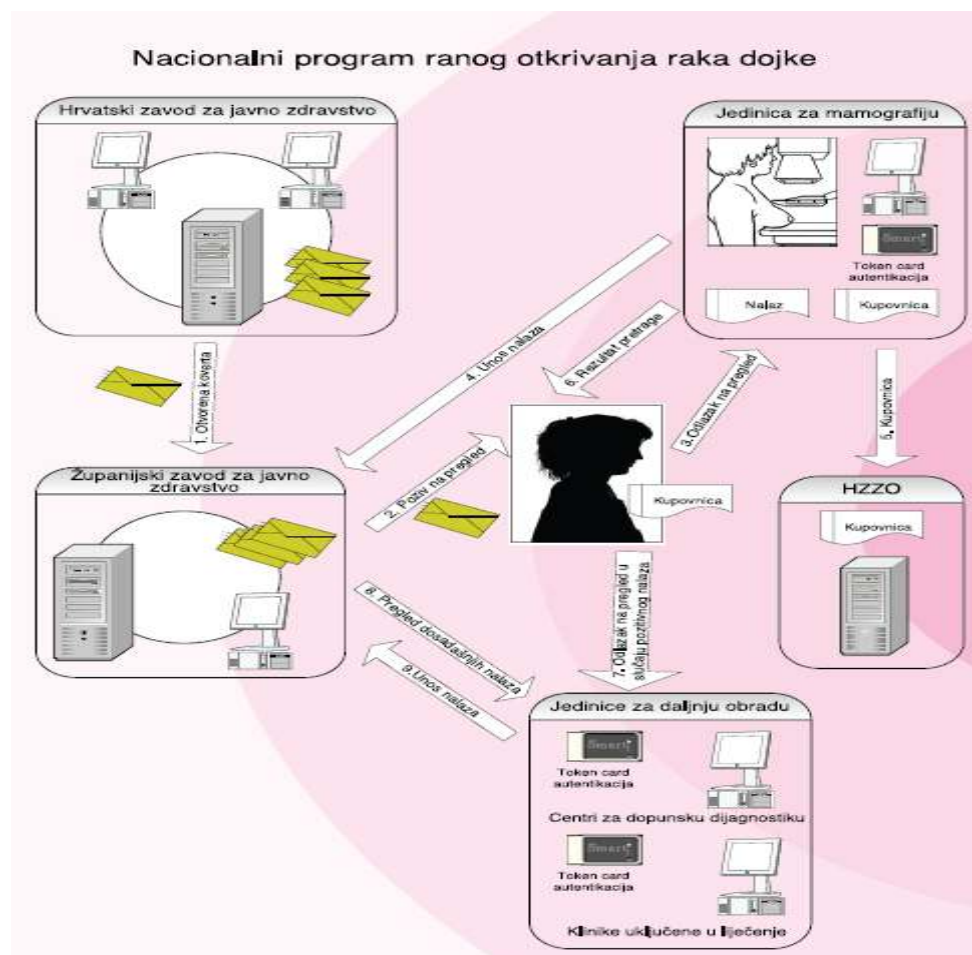
Nakon probira očekuje se *4% pozitivnih nalaza*, što je godišnje 11.129 žena za daljnju obradu (37). Kod svih pozitivnih dodatno se radi UZV pregled, nadopunjen punkcijom pod kontrolom UZV i citološkom analizom punktata. Predviđen je broj nađenih bolesnica s *karcinomom dojke 0.75%* ili 2100 godišnje. Žene s pozitivnim suspektnim mamografskim nalazom idu u *Županijski centar* za dijagnostiku i terapiju raka dojke, kojih u Hrvatskoj ima 24 (u Zagrebu 4 bolnice i gotovo sve županijske bolnice), koji moraju biti multidisciplinarni. Preporuka Europskog parlamenta je da svaki centar ima minimum 150 operativnih zahvata godišnje, a kirurzi najmanje 50 operacija dojke godišnje (11). Planirano je da monitoring i evaluaciju mamografskog probira radi Zavod za javno zdravstvo županije/Grada Zagreba u suradnji s Hrvatskim zavodom za javno zdravstvo (37)

Evaluacija individualnog mamograma zahtjeva podesnu ekspertizu i standardizaciju osiguranja kvalitete. Preporuča se nezavisno dvostruko odčitavanje (*double reading*) mamograma i „follow-up“ procedure u odnosu na inicijalne mamografske rezultate, u smislu komprehenzivne mamografije, fizikalnog pregleda, ultrazvuka i potencijalne biopsije. Mamografija i drugi modaliteti oslikavanja dojke, primjerice ultrazvuk, primjenjuju se uspješno u pacijentica koje pokazuju znakove i simptome koji mogu upućivati na rak dojke. Međutim, potrebno je istaknuti da ne postoji metoda ili kombinacija metoda oslikavanja koje mogu apsolutno isključiti rak dojke. To je posebno važno kod dojki građenih od vrlo gustoga fibrožljezanoga tkiva, što umanjuje osjetljivost mamografije (27).

Ministarstvo zdravstva i socijalne skrbi ovlastio je Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje da s izvoditeljima programa sklopi poseban ugovor za provedbu predloženog Programa (37).

Sve građanke imaju jednaku mogućnost sudjelovanja u programu probira, uključujući i socijalno najugroženije. Program probira treba prilagoditi osobama koje imaju veći rizik za pojavu raka iz određenih razloga, primjerice bioloških, genetičkih i okolišnih. Razdoblje testiranja sa svrhom probira mora biti u skladu s nacionalnim i regionalnim epidemiološkim podacima. Organizacijska shema programa prikazana je na slici 7 (39).

Slika 7. Organizacijska shema programa „Mamma“



3. RIZIČNI ČIMBENICI ZA RAK DOJKE

Rizični čimbenik je sve ono što povećava šansu za dobivanje raka. Genetičke, epidemiološke i laboratorijske studije podržavaju model razvoja raka dojke u kojem niz genetičkih promjena doprinosi dinamičnom procesu poznatom kao karcinogeneza (40). Smatra se da nakupljanje genetičkih promjena korespondira s fenotipskim promjenama povezanim s razvojem malignoma. Slijed karcinogeneze promatra se histološkim promjenama normalnog tkiva u hiperplaziju i displaziju, koje je teško razlikovati od *carcinoma in situ* (40). Velike međunarodne razlike u stopi raka dojke podržavaju koncept da rak dojke može biti preventabilan, što je indikator da se potencijalne determinante okoliša i životnog stila mogu modificirati (4,40). Migracijske studije potvrđuju tu premisu; npr. rizik za rak dojke povećava se kod japanskih imigranata u SAD unutar dvije generacije (13,41).

Nacionalni institut za rak (*National Cancer Institut NCI*) navodi slijedeće čimbenike povezane s povećanim rizikom za rak dojke: hormonska terapija, ionizirajuće zračenje, debljina, alkohol i nasljedna sklonost (*hereditary susceptibility*). Čimbenici povezani sa smanjenim rizikom za rak dojke uključuju vježbanje, ranu trudnoću i dojenje. Intervencije povezane sa smanjenim rizikom za rak dojke prema NCI su: modulatori selektivnog estrogen receptora, inhibitori ili inaktivatori aromataze, profilaktična mastektomija, profilaktična oophorektomija ili ablacija ovarija (40). Američko društvo za rak (*American Cancer Society ACS*) sumira rizične čimbenike za rak dojke u tri grupe: one koje ne možemo mijenjati, one koje možemo promijeniti izborom zdravog načina života i grupu nesigurnih i kontroverznih rizičnih čimbenika (42)

Najviše žena koje imaju jedan ili više rizičnih čimbenika nikad ne razviju bolest, dok mnoge žene s rakom dojke nemaju rizični čimbenik osim što su žene i starije su dobi (42).

3.1 RIZIČNI ČIMBENICI KOJE NE MOŽEMO MIJENJATI

3.1.1. Rod

Biti žena glavni je rizični čimbenik za razvoj raka dojke zbog stalne izloženosti učinku ženskog hormona estrogena i progesterona koji promoviraju rast stanica. Muškarci mogu također razviti rak dojke, ali je ta bolest 100 puta češća kod žena nego kod muškaraca (42).

3.1.2. Dob

Oko 78% svih karcinoma dijagnosticira se u dobi 55 godina i starijoj (42). Rizik za razvoj raka dojke povećava se s dobi (43). Dob je najsnažniji rizični čimbenik za rak dojke nakon roda. Što je žena starija, rizik je veći. U Engleskoj svaka deveta žena ima rizik da za života razvije rak dojke (44), u Hrvatskoj svaka jedanaesta (17).

3.1.3. Genetički čimbenici rizika

Nasljedna mutacija gena *BRCA1* i *BRCA2* povezana je sa oko 5% do 10% slučajeva raka dojke (45). Mutacije gena *BRCA* mogu se javiti u bilo kojoj rasnoj ili etničkoj skupini, iako su češće nađene kod Ashkenazi žena židovskog porijekla (Istočna Europa), Afro-američkih i Hispanskih žena (46). Također 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 (40,47,48).

3.1.4. Obiteljska anamneza raka dojke

Rak dojke je češći među ženama čiji bliski krvni srodnici s majčine ili očeve strane imaju tu bolest (49). Imajući srodnicu prvog stupnja (majka, sestra ili kćer) s rakom dojke, rizik se povećava oko dva puta, imajući dvije srodnice prvog stupnja rizik se povećava 5 puta (42). Važno je napomenuti da najviše (preko 85%) žena koje dobiju rak dojke nema u obitelji tu bolest (50).

3.1.5. Osobna anamneza o bolesti dojke

Žena s rakom u jednoj dojci ima 2-6 puta povećani rizik za razvoj novog raka u drugoj dojci ili drugom dijelu iste dojke, te 2% do 11% žena s dijagnosticiranim rakom dojke razvit će za života kontralateralni rak dojke (51).

3.1.6. Rasa

Bijelkinje imaju malo veću vjerojatnost da razviju rak dojke nego Afro-američke žene. Afro-amerikanke imaju veću vjerojatnost da umru od te bolesti, djelomice zbog agresivnijeg tumora, iako se ne zna uzrok. Azijatkinje, Hispanske žene i Amerikanke imaju manji rizik za razvoj raka i umiranja zbog raka dojke (52).

3.1.7. Gustoća tkiva dojke

Mamografska gustoća povezana je s rizikom za rak dojke (53). Gustoća se odnosi na relativnu količinu masti i fibrožljezanog tkiva u dojci. Rak se teže detektira u gušćim dojkama. Žene s gustim dojkama imaju 2-6 puta veći rizik za rak dojke u usporedbi sa ženama s manje gustim dojkama (54). Procjenjuje se da je 20-30% varijacija u gustoći dojke vezano uz menopauzalni status, težinu i paritet te da se ta važna determinanta raka dojke nasljeđuje (55,56).

3.1.8. Benigna stanja i promjene u dojci

Promjene u dojci mogu biti uzrokovane benignim stanjima ili rakom. Najčešće su znakovi i simptomi vjerojatno uzrokovani benignim stanjima. Neka benigna stanja ne moraju uzrokovati nikakve simptome i mogu se naći za vrijeme mamograma ili biopsije dojke.

Čvor je benigno stanje u dojci, a najčešći uzroci su: fibroadenom - benigni solidni tumor, blaga hiperplazija, atipična hiperplazija – brzo rastuće abnormalne stanice i neinvazivni rak – ductal carcinoma *in situ* (DCIS). DCIS čini ukupno 10-20% svih karcinoma dojke, i cca

80% svih neinfiltrirajućih *in situ* karcinoma. Zahvaća epitel srednjih i malih mliječnih kanalića, a rizik invazivnog rasta procjenjuje se na 30-50%. U 10-15% slučajeva javlja se bilateralno i u 10% multicentrično (57). Atipična duktalna hiperplazija (ADH) prema literaturnim podacima pet puta povećava rizik za razvoj raka kod žena s lezijom (58).

Bol osjećaju neke žene vezano uz njihov menstrualni ciklus. Neka benigna stanja, kao što je upala dojke (mastitis) može uzrokovati jaču bol. Iscjedak je u benignim stanjima obično proziran, žut ili zelen. Ako iscjedak sadrži krv, potrebno je istražiti uzrok (57).

3.1.9. Lobularni karcinom *in situ* (LCIS)

Žene s lobularnim karcinomom *in situ* (LCIS) imaju 7 do 11 puta veći rizik za razvoj raka u dojkama (57).

3.1.10. Dob menarhe

Menarhe (grčki *μηναρχή*) u ranijoj dobi (prije 12. godine) neznatno povećava rizik za rak dojke. Relativni rizik za premenopauzalni rak dojke smanjen je za 7% za svaku godinu odgođene menarhe nakon 12 godine, i za 3% za postmenopauzalni rak dojke (58).

3.1.11. Dob menopauze

Menopauza (grčki *μηνόπαυση*) u kasnijoj dobi (nakon 55. godine) neznatno povećava rizik za rak dojke (58). To može biti povezano s dužom ekspozicijom hormonima estrogena i progesterona. Reproductivni rizični čimbenici mogu djelovati sa više predisponirajućih genotipova. U studiji *Nurses' Health Study*, zabilježena je povezanost između dobi prvog poroda, menarhe i menopauze, i razvoja raka dojke samo među mladim ženama bez obiteljskog raka dojke kod majke ili sestre (59).

3.1.12. Ionizirajuće zračenje

Ekspozicija ionizirajućem zračenju povećava rizik za razvoj raka dojke, počevši 10 godina nakon ekspozicije i perzistirajući doživotno. Rizik ovisi o dozi i dobi ekspozicije, s najvećim rizikom u pubertetu kad su dojke još u razvoju. Magnituda učinka je varijabilna, ali aproksimativno 6 puta raste incidencija. Liječenje zračenjem nakon 40. godine izgleda ne povećava rizik za rak (60,61).

3.1.12. Ekspozicija dietilstilbestrolu (DES)

Studije su pokazale da su žene kojima je 50-tih godina propisivan dietilstilbestrol zbog mogućnosti da izgube dijete, u malo povećanom riziku za razvoj raka dojke. Isto tako žene čije su majke uzimale DES u trudnoći, mogu imati veći rizik za rak dojke (62).

3.2. IZBOR ŽIVOTNIH NAVIKA

3.2.1. Nuliparitet ili djeca u kasnijoj dobi

Žene koje nemaju djecu ili su prvo dijete rodile nakon 30. godine, imaju malo povećan rizik za rak dojke. Nuliparitet je povezan sa 30% većim rizikom u usporedbi sa ženama koje rađaju. Što je veći broj donešenih trudnoća, protektivni učinak je veći. Relativni rizik za razvoj raka dojke povećava se za 3% za svaku odgođenu godinu donešene trudnoće (63).

3.2.2. Uporaba oralnih kontraceptiva

Uporaba oralnih kontraceptiva (OC) neznatno povećava rizik za rak dojke kod sadašnjih i nedavnih korisnica, ali nema značajnog povećavanja rizika 10 godina nakon prestanka uzimanja OC (64). Rizik zbog uporabe oralnih kontraceptiva sličan je bez obzira na obiteljsku anamnezu o raku dojke, etničku pripadnost, dobi menarhe, visinu, težinu, menoapauzalni status, konzumiranje alkohola i edukaciju (65).

3.2.3. Postmenopauzalna hormonska terapija (PHT)

Hormonsko nadomjesna terapija (HRT) povećava rizik za rak dojke (66,67). Postoje dva tipa PHT (68). Za žene koje još imaju uterus, u načelu propisuje se estrogen i progesteron (poznato kao kombinirana PHT). Budući da estrogen sam može povećati rizik za razvoj raka uterusa, dodaje se progesteron da to spriječi. Za žene nakon histerektomije propisuje se sam estrogen, poznat kao estrogen nadomjesna terapija (ERT) (69). Uporaba samo ERT izgleda ne povećava značajno rizik za razvoj raka dojke (70).

Dugotrajna (nekoliko godina ili duže) kombinirana PHT povećava rizik za rak dojke i može također povećati šansu za umiranje zbog raka dojke. Nekoliko je studija, uključujući *Women's Health Initiative* (WHI) pronašlo da je povećani rizik za rak dojke vezan uz uporabu kombinirane PHT (69,71). Također kombinirana PHT povećava mogućnost da rak bude u uznapredovalom stadiju, posebno jer smanjuje učinkovitost mamograma (71). Izgleda da kombinirana PHT povećava rizik kod sadašnjih i nedavnih korisnica. Rizik za rak dojke 5 godina nakon prestanka PHT jednak je onom opće populacije. Ali neke su studije pokazale da je rizik za rak ovarija i rak dojke povećan kad se HRT uzima dugotrajno (10 i više godina) (67,72).

3.2.4. Dojenje

Žene koje doje imaju smanjen rizik za rak dojke u usporedbi sa ženama koje ne doje i što je dulji period dojenja, veća je zaštita (73). Rizik se smanjuje za 4.3% za svaku godinu dojenja (74). To može biti slično smanjenom riziku kod kasnog početka menstrualnog ciklusa i ranijoj dobi menopauze, koja također smanjuje ukupan broj menstrualnih ciklusa (75).

3.2.5 Alkohol

Uporaba alkohola jasno je povezana sa povećanim rizikom za razvoj raka dojke (76). Rizik se povećava sa količinom konzumiranog alkohola. Žene koje konzumiraju jedno alkoholno piće dnevno imaju mali porast rizika. One sa 2-5 pića dnevno imaju jedanput veći rizik u usporedbi s onima koje ne piju (76,77).

3.2.6. Prekomjerna tjelesna težina i debljina

Debljina se smatra nezavisnim čimbenikom rizika za rak dojke kod postmenopauzalnih žena (78-80). U WHI opservacijskoj studiji nakon praćenja 85.917 žena u dobi 70-79 godina u prosjeku 34,8 mjeseci, kod 1.030 razvio se invazivni rak dojke, a najjači prediktor bila je debljina, s RR 2.85 (95%CI:1,81-4,49) za žene koje su težile više od 82,2 kg u usporedbi s onima kojima je težina bila ispod 58,7 kg. Mjereni su visina, težina i opseg struka (78). Dobivanje na težini u odrasloj dobi i debljina kod postmenopauzalnih žena koje ne koriste hormonalnu terapiju povećava rizik za rak dojke (80-83). Rizik je izgleda veći kod povećanog masnog tkiva oko struka. Nesigurno je da li bi smanjenje težine smanjilo rizik od raka dojke.

Premenopauzalne žene s prekomjernom tjelesnom težinom ili debljinom imaju 10-30% smanjeni rizik za rak dojke u usporedbi sa ženama normalne tjelesne težine ili vitkijim (BMI <25 kg/ m²) (84, 85). Kod premenopauzalnih žena, debljina može povećati učestalost anovulatornih menstrualnih ciklusa i na taj način reducirati ekspoziciju hormonima ovarija. Suprotno, kod postmenopauzalnih žena povećana razina estrogena povećava rizik za rak dojke, vjerojatno zbog konverzije androgena u estrone u adipoznom tkivu. Najviše je studija pokazalo da je relativni rizik 1.5 do 2.0 kad se uspoređuju adipozne žene ili one s najvećim dobivanjem na težini sa ženama normalne tjelesne težine ili onima s malim dobivanjem na težini (86).

3.2.7. Fizička aktivnost

Fizička aktivnost u obliku vježbanja smanjuje rizik za rak dojke (86,87). U studiji *Women's Health Initiative* (WHI) žustro hodanje 1.25 do 2.5 sata tjedno smanjuje rizik za rak dojke za 18% (87). Američko društvo za rak preporuča 45 do 60 minuta fizičke aktivnosti 5 ili više dana u tjednu da se smanji rizik za rak dojke (42). Fizička aktivnost može djelovati alterirajući menstrualni ciklus i profile hormona premenopauzalno i postmenopauzalno.

Case-control (85) i kohortne studije (EPIC) pronašle su da se rizik od raka dojke može reducirati za 15% do 50% među fizički aktivnim ženama (88). Fizička aktivnost kod mladih žena može sniziti tjelesnu debljinu, snižena tjelesna debljina može odgoditi menarhe, a kasnija menarhe povezana je sa smanjenim rizikom za rak dojke (89).

3.3. NESIGURNI I NEDOKAZANI ČIMBENICI RIZIKA

3.3.1. Prehrana i unos vitamina

Mnoge su studije tražile povezanost između određene prehrane i rizika za rak dojke, ali nema jasnih odgovora. Analizom rezultata 7 kohortnih studija nije se pronašao dokaz povezanosti između unosa masne hrane i rizika za rak dojke (90). Rezultati randomizirane kontrolirane studije provedene među 48,835 postmenopauzalnih žena u dobi 50-79 godina, koje su bile uključene u WHI, pokazale su nakon 8.1 godine praćenja da su uz 20% manji unos masne hrane s više voća i povrća, snižene razine estradiola i gama-tokoferola, ali bez gubitka težine. Incidencija invazivnog raka dojke bila je neznatno niža u interventnoj grupi, RR 0.91 (95% CI 0,83-1,01) (91). Studije su istraživale i unos voća i povrća i pokazale protektivni učinak (92,93). Za sada, niti jedna studija nije potvrdila da uzimanje vitamina smanjuje rizik za rak dojke. Prehrana s malo masti, malo crvenog mesa i prerađenog mesa, i visok unos voća i povrća mogu imati druge zdravstvene benefite (94).

3.3.2. Antiperspiranti

Nema dokaza da se kemikalije iz antiperspiranta apsorbiraju preko kože i ulaze u limfnu cirkulaciju te eventualno dovedu do raka dojke. Jedna velika studija nije pronašla dokaz da žene koje koriste antiperspirante imaju veći rizik za rak dojke (95).

3.3.3. Pobačaji

Pobačaj bilo spontani ili inducirani, izgleda ne povećava rizik za rak dojke (96). Iako nekoliko retrospektivnih studija sugerira da inducirani pobačaj povećava rizik za rak dojke, prospektivne studije to ne pokazuju (97).

3.3.4. Implantati dojke

Studije nisu pronašle da implantati dojke povećavaju rizik za rak dojke, iako silikonski implantati mogu izazvati ožiljke tkiva i otežati standardni mamogram (98).

3.3.5. Okoliš

Dosadašnje studije o mogućem utjecaju čimbenika okoliša na rizik za rak dojke, posebice sastojci u okolišu koji imaju estrogenu slična svojstva, nisu jasno potvrdila povezanost između raka dojke i ekspozicije polutantima u okolišu, kao što su pesticidi DDE (kemijski povezan s DDT) i poliklorirani bifenili (PCB) (99).

3.3.6. Pušenje

Najviše epidemioloških studija nije pronašlo povezanost između aktivnog pušenja cigareta i raka dojke (100). Neke su studije pokazale je da je aktivno i pasivno pušenje cigareta rizični čimbenik za premenopauzalni rak dojke (101). Prospektivna studija pokazala da je rizik za rak dojke kod postmenopauzalnih žena veći za 9% kod bivših pušača i veći za 16% kod žena koje trenutno puše (102).

3.3.7. Noćni rad

Nekoliko studija sugerira da žene koje rade noću, kao na primjer medicinske sestre u noćnoj smjeni, mogu imati povećani rizik za razvoj raka dojke (103). Ekspozicija svjetlu noću može povećati rizik za rak dojke suprimiranjem normalne noćne produkcije melatonina u pinealnoj žlijezdi, koja naizmjenice može povećati oslobađanje estrogena putem ovarija, no potrebna su daljnja istraživanja (104).

4. CILJEVI I HIPOTEZE ISTRAŽIVANJA

Svrha je ovog rada bila ispitati prevalenciju rizičnih čimbenika u populaciji žena u dobi 50-69 godina i povezanost rizičnih čimbenika s rakom dojke.

Ciljevi istraživanja bili su:

1. Istražiti utjecaj čimbenika na rizik raka dojke kod žena u dobi 50-69 godina:
 - a. dob
 - b. reproduktivni (menarhe, paritet, dob prve donešene trudnoće, dojenje, pobačaj, menopauza)
 - c. egzogeni hormoni (oralni kontraceptivi, hormonalno nadomjesna terapija)
 - d. nasljedni (srodnice s rakom dojke prvog nasljednog reda: majka, sestra, kćer)
 - e. antropometrijski (BMI - indeks tjelesne mase)
 - f. osobna anamneza (biopsija dojke, hiperplazija, maligna bolest)
 - g. denzitet dojki (> 75% tkiva dojke fibrožljezdano tkivo)
2. Istražiti da li se županije u Republici Hrvatskoj razlikuju u odnosu na rizične čimbenike za rak dojke;
3. Istražiti da li županije koje imaju višu incidenciju i prevalenciju raka dojke imaju višu prevalenciju rizičnih čimbenika raka dojke;

Hipoteze istraživanja bile su:

1. Pozitivna obiteljska anamneza o raku dojke prvog stupnja srodnosti po majčinoj liniji (majka, sestra), pozitivna osobna anamneza o bolesti dojke, prethodnim biopsijama i operacijama dojke i podatkom da boluje od maligne ili neke druge bolesti (rak vrata maternice, rak tijela maternice, rak jajnika, endometrioza, rak debelog crijeva, ostalo), nuliparitet, kasna dob prvog poroda (>30 godina), rana

menarhe (<12 godina), kasna menopauza (> 55 godina), prolongirano uzimanje oralnih kontraceptiva i hormonske nadomjesne terapije **povećavaju rizik** razvoja raka dojke zbog vremenski dulje ekspozicije hormonima estrogena i progesterona i povećane proliferacije epitelnih stanica, te povećan indeks tjelesne mase (BMI) zbog masnog tkiva koje alterira razinu spolnih hormona u postmenopauzalnih žena i povećan denzitet dojke (> 75% tkiva dojke fibrožljezdano tkivo) zbog smanjene osjetljivosti mamografskog nalaza i intervalnog raka.

2. Dojenje i debljina premenopauzalnih žena **smanjuju rizik** nastanka raka dojke zbog redukcije ukupnog broja menstrualnih ciklusa.
3. Utvrđene razlike u incidenciji raka dojke u županijama temeljem podataka Registra za rak Hrvatske mogu biti objašnjive razlikama u **prevalenciji** osumnjičenih rizičnih čimbenika.

5. ISPITANICI I METODE

5.1. ISPITANICI

U studiju su uključene sve žene u dobi 50-69 godina, koje su se dragovoljno odazvale pozivu na mamografski pregled u okviru „*Mamma*“ programa, ispunile i potpisale upitnik o već nekim poznatim ili pretpostavljenim čimbenicima rizika za rak dojke, neposredno prije mamografskog pregleda. koji je započeo u listopadu 2006. godine

Bolesnice su sve žene u dobi 50-69 godina kojima je probirom otkriven i patohistološki potvrđen rak dojke.

Sučeljene kontrole na individualnoj razini tražene žene što sličnijih obilježja potvrđenih slučajeva raka: iz iste dobne skupine, istog menstrualnog statusa, iste županije i prebivališta. U prvom krugu mamografskog probira otkriveno je 1586 slučajeva raka dojke. Zbog nedostatka podataka unesenih u bazu, isključeno je 48 slučajeva raka dojke.

5.2. DIJAGNOSTIČKI KRITERIJI

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

Sustav BIRADS razvijen od American College of Oncology koristi se u svrhu osiguravanja standardizacije izvođenja mamografije i odčitavanja mamografskih nalaza, boljeg monitoriranja rada mamografske jedinice i poboljšanja kvalitete medicinske skrbi za pacijentice (ACR BIRADS) (27). *BI-RADS kategorije mamografskog nalaza su*: Kategorija 0 – potrebna dodatna evaluacija i/ili usporedba sa starim mamogramom; Kategorija 1 – normalan nalaz; Kategorija 2 – benignan nalaz; Kategorija 3 – vjerojatno benignan nalaz – preporuka kontrolni mamogram za 6 mjeseci, Kategorija 4 – nalaz suspektan za malignu promjenu – preporuka biopsija iglom; Kategorija 5 – nalaz visoko suspektan za malignu promjenu, biopsija i liječenje ako je potrebno; Kategorija 6 – biopsija dokazuje malignitet.

Mamografski nalaz dvostruko se očitava (*double reading*) i u slučaju BI-RADS 0 nalaza potrebno je dodatno navesti koja se dodatna snimanja (projekcije) ili metode oslikavanja preporučuju (ultrazvuk, magnetska rezonancija). U slučaju suspektog nalaza (BI-RADS kategorije 4 i 5) nužno je preporučiti biopsiju u daljnjem postupku ako ne postoje specifični razlozi zbog kojih je biopsiju potrebno odgoditi. Bolesnice su osobe s histološki potvrđenim rakom dojke.

5.2.2. Procjena volumena fibrožljezanog tkiva dojke

Denzitet dojke određuje se zbog mogućnosti da patološka promjena bude „skrivena“ u normalnom žljezdanom tkivu dojke što može umanjiti osjetljivost pretrage (105). Gustoća fibrožljezanog tkiva može biti kategorije 0 (dojke s pretežnom supstitucijom masnim tkivom <25% fibrožljezanog tkiva); kategorije 1 (dojke mješovitog tipa s raspršenim fibrožljezdanim parenhimom 25-50%); kategorije 2 (heterogeno guste dojke 51-75% fibrožljezdano tkivo) i kategorije 3 (guste dojke >75% tkiva fibrožljezdano tkivo). U ovom tipu dojki smanjena je osjetljivost mamografskog nalaza (106).

5.2.3. Opća pretilost

Opća pretilost procjenjuje se mjerenjem indeksa tjelesne mase (težina/visina na kvadrat). Prema WHO određene su tri kategorije indeksa tjelesne mase: normalan ≤ 24.9 kg/m²; povećan 25-29.9 kg/m² i adipozitet ≥ 30 kg/m² (107).

5.2.4. Menopauzalni status

Žene su klasificirane kao *postmenopauzalne* ako je njihov menstrualni ciklus završio prirodno ili nakon operacije ili radijacijske terapije bilo koje dobi. *Pre/perimenopauzalne* su one žene koje nemaju menstrualni ciklus 10 zadnjih mjeseci i kombinirane su s premenopauzalnim ženama za potrebe ove analize.

6. ISTRAŽIVAČKE I STATISTIČKE METODE

6.1. UPITNIK

Upitnik sa rizičnim čimbenicima za rak dojke koji osobno ispunjavaju žene neposredno prije mamografskog pregleda, identičan je i za bolesnice i kontrolnu skupinu (108). Obrada anketnog upitnika omogućuje stratifikaciju bolesnica i kontrolne skupine kako slijedi: dob (50-54, 55-59, 60-64 i 65-69 god); dob menarhe (≤ 12 , 13-14 i ≥ 15 god); dob prve donesene trudnoće (≤ 20 , 21-29 i ≥ 30 god); broj poroda (nulipara, 1-2, ≥ 3 djece); dojenje (ne/da) i duljina dojenja (≤ 6 , 7-12, ≥ 13 mj); abortus ili pobačaj (ne/da); dob menopauze (<50, 50-55, >55), menopauzalni status (pre/perimenopauzalni i postmenopauzalni); uporaba hormonalno nadomjesne terapije (HRT) ikada (ne/da), trenutno (ne/da), prestale koristiti (<12 mj, 1-5, 6-10, >11 god); uporaba oralnih kontraceptiva (anti-bebi pilula) ikada (ne/da), koliko dugo (<12 mj, 1-5, 6-10, >11 god); mamografija do sada (ne/da), kada (<1 god, 2-3 god); pregled dojki do sada (ne/da), tko je obavio pregled (obiteljski liječnik, ginekolog, radiolog, kirurg, onkolog); obiteljska anamneza o raku dojke po majčinoj liniji prvog stupnja srodnosti (ne/da), srodstvo (majka, sestra, kćer); dob (< 50, 51-60, >61 god); osobna anamneza o benignoj bolesti dojke (ne/da) i simptomima (bol, iscjedak, čvor, ostalo); implantati (ne/da); osobna anamneza o malignoj (ne/da) ili nekoj drugoj bolesti (ne/da), navesti (rak vrata maternice, rak tijela maternice, rak jajnika, endometrijoza, rak debelog crijeva, ostalo); visina (≤ 159 , 160-170, ≥ 171 cm); težina (BMI ≤ 24.9 , 25-29, ≥ 30 kg/m²). Obrada dvostruko odčitano mamografskog nalaza nakon probira omogućuje stratifikaciju bolesnica i kontrolne skupine na BIRADS kategorije (0,1,2,3,4,5) i kategorije gustoće fibrožljezanog tkiva (0,1,2,3).

Baza podataka koja se nalazi na serveru Ministarstva zdravstva i socijalne skrbi, gdje je i provedeno istraživanje. Istraživanje je odobreno od strane Ministarstva zdravstva i socijalne skrbi i Etičkog povjerenstva Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

6.2. STATISTIČKE METODE

Matching metoda (sučeljavanje)

Na individualnoj razini za svaku se osobu s histološki potvrđenim rakom dojke tražila jedna zdrava ispitanica što sličnijih obilježja (ista dobna skupina, ista županija i prebivalište). Svaki ulaz u određeno polje predstavlja ne jedan subjekt već dva, tj. jedan sučeljeni par (109). *OR (rizik unakrsnog umnoška)* i 95% interval pouzdanosti (confidence intervals CI), kao aproksimatori relativnog rizika, izračunaju se da mjere povezanost grupa s rakom dojke i osumnjičenih rizičnih čimbenika, koristeći hi-kvadrat (χ^2) test (110).

Metoda stratifikacije koristi se da se neutralizira sistematska pogreška izazvana konfauding djelovanjem po dobi. Povezanost se analizira po 5 godišnjim dobnim skupinama, a ne za cijelu ispitanu populaciju. Podaci su prikazani tablični i grafički. Kategorijske varijable su prikazane kroz frekvencije i udjele na ukupnom uzorku, te prema svakoj županiji. Kvantitativne vrijednosti su prikazane aritmetičkim sredinama i odgovarajućim standardnim devijacijama te medijanima i interkvartilnim rasponima. U predikciji rizika za pojavnost karcinoma dojke korišten je multivarijatni model binarne logističke regresije u kojoj se kao zavisna varijabla koristila patohistološka verificiranost karcinoma (0=bez karcinoma, 1=karcinom). U predikciji su korištene varijable koje su se prema literaturnim i kliničkim referencama pokazale značajne (dob mamografskog pregleda, ranija mamografija, dob menarhe, dob menoapauze, broj trudnoća, broj poroda, dob prve donešene trudnoće, dojenje, uporaba OC i HRT, rak dojke u obitelji, visina, težina, BMI, bol, iscjedak, čvor, kalcifikati, asimetrija, gustoća tkiva i BIRADS). Regresijski modeli su napravljeni za svaku županiju pojedinačno, te su se u svim županijama pokazali značajnima ($P < 0,001$) gdje su ispravno klasificirali više od 95% ispitanika. U statističkoj analizi korištena je programska podrška IBM SPSS Statistics 19.0.0.1 (www.spss.com), te STATISTICA 9.1 (www.statsoft.com). Sve p vrijednosti manje od 0,05 smatrane su značajnima.

7. REZULTATI

7.1. KARAKTERISTIKE 1538 SUČELJENIH PAROVA

Karakteristike 1538 sučeljenih parova stratificiranih po 5 godišnjim dobnim skupinama, prikazane su na tablici 1.

Tablica 1. Rizični čimbenici za rak dojke kod 1538 sučeljenih parova u I krugu „Mamma“ programa

Karakteristika	Broj (%)		OR	95% CI
	Slučajevi n=1538	Kontrole n= 1538		
Dobna skupina				
50-54	385 (25.0)	380 (24.7)	1,017	(0,864-1,198)
55-59	356 (23.1)	360 (23.4)	0,985	(0,833-1,165)
60-64	323 (21.0)	321 (20.9)	1,007	(0,847-1,199)
65-69	474 (30.8)	477 (31.0)	0,990	(0,850-1,154)
Mean age ±SD	59.8±10.4	59.2 ±6.1		
Dob menarhe, godine				
≤ 11	113 (7.3)	109 (7.1)	1,039	(0,791-1,366)
12-13	635 (41.3)	550 (35.8)	1,263	(1,092-1,461)
≥ 14	790 (51.4)	875 (57.2)	0,800	(0,694-0,922)
nepoznato		4 (0.3)		
Mean age ±SD	13.7±3.6	13.9 ±3.0		
Menopauzalni status				
pre-menopauza	111 (7.2)	111 (7.2)	1,000	(0,761-1,314)
postmenopauza	1427 (92.8)	1427 (92.8)	1,000	(0,761-1,314)
Dob menopauze, godine				
< 45	172 (12.1)	166 (11.6)	1,041	(0,829-1,306)
45-49	374 (26.2)	411 (28.8)	0,878	(0,744-1,034)
50-54	715 (50.1)	706 (49.5)	1,025	(0,885-1,187)
≥ 55	164 (11.5)	144 (10.1)	1,155	(0,912-1,462)
nepoznato	2 (0.1)	0		
Mean ±SD	49.3±6.8	46.7±6.9		
Uporaba OC (ikada)				
Da	322 (20.9)	336 (23.5)	0,947	(0,797-1,125)
nepoznato	4 (0.3)	2 (0.1)	2,002	(0,366-10,949)
Uporaba OC, godine:				
≤ 4	196 (60.8)	205 (61.0)	0,994	(0,726-1,359)
5-9	67 (20.8)	79 (23.5)	0,854	(0,591-1,235)
≥ 10	49 (14.3)	42 (12.5)	1,172	(0,771-1,781)
nepoznato	10 (3.1)	10 (3.0)	1,044	(0,429-2,544)
Mean months ±SD	52.6±7.9	50.4 ±7.4		

Uporaba HRT (ikada)			
da	181 (11.7)	193 (12.5)	0,929 (0,748-1,154)
nepoznato	2 (0.1)	3 (0.2)	0,707 (0,116-4.284)
Uporaba HRT, godine:			
≤ 4	72 (39.8)	81 (42.0)	0,913 (0,604-1,380)
5-9	60 (33.1)	56 (29.0)	1,213 (0,782-1,881)
≥ 10	38 (21.0)	46 (23.8)	0,849 (0,521-1,382)
nepoznato	11 (6.1)	10 (5.2)	1,184 (0,490-2,858)
Mean months ±SD	78.8±8.3	74.7±8.4	
Prijašnje trudnoće			
niti jedna	153 (9.95)	95 (6.2)	1,678 (1,285-2,190)
jedna trudnoća	208 (13.5)	199 (12.9)	1,052 (0,854-1,296)
≥ 2 trudnoća	1165 (75.7)	1230 (80.0)	0,782 (0,659-0,927)
nepoznato	12 (0.8)	14 (0.9)	0,856 (0,394-1,856)
Median, range	2.0 (1-20)	2.8 (1-7)	
Paritet			
nulipara	148 (9.6)	104 (6.8)	1,468 (1,130-1,906)
unipara	318 (20.7)	304 (19.8)	1,058 (0,887-1,261)
multipara	1071 (69.6)	1128 (73.3)	0,833 (0,712-0,975)
nepoznato	1 (0.1)	2 (0.1)	0,499 (0,045-5,516)
median (range)	2,0 (1-7)	2,2 (1-6)	
Dob prve donešene trudnoće			
nulipara	148 (9.6)	106 (6.9)	1,438 (1,109-1,865)
< 20	247 (16.1)	252 (16.4)	0,976 (0,806-1,182)
20-29	924 (60.1)	970 (63.1)	0,881 (0,762-1,019)
≥ 30	118 (7.7)	105 (6.8)	1,134 (0,863-1,490)
nepoznato	101 (6.6)	105 (6.8)	0,959 (0,722-1,272)
mean age±SD	23.9± 4.6	24.8± 4.9	
Period dojenja, mjeseci			
0 (uključuje nerotkinje)	304 (19.8)	273 (17.8)	1,141 (0,952-1,368)
≤ 12	931 (60.5)	934 (60.7)	0,991 (0,858-1,146)
≥ 13	281 (18.3)	317 (20.6)	0,861 (0,720-1,029)
nepoznato	22 (1.4)	14 (0.9)	1,579 (0,805-3,099)
mean (months)±SD	10.8±3.2	8.8±3.0	
Indeks tjelesne mase (kg/m²)			
≤ 24.9	315 (20.5)	337 (25.5)	0,917 (0,772-1,091)
25.0-29.9	645 (41.9)	700 (46.3)	0,864 (0,749-0,997)
≥ 30	561 (36.5)	487 (31.7)	1,239 (1,067-1,438)
nepoznato	17 (1.1)	14 (0.9)	1,216 (0,597-2,477)
mean±SD	28.92±5.4	28.15±4,7	
median težine (kg)	76.9 (40-149)	75.5 (48-115)	
BMI postmenopauzalne žene			
≤ 24.9	285 (20.0)	314 (22.0)	1,130 (0,943-1,353)
25.0-29.9	602 (42.2)	652 (45.7)	0,492 (0,423-0,571)
≥ 30	524 (36.7)	447 (31.3)	1,272 (1,089-1,469)
nepoznato	16 (1.1)	14 (1.0)	1,144 (0,556-1,485)
Mean	28.99±5.8	28.45±4,7	
median težina (kg)	77.2 (40-140)	75.3 (48-115)	

BMI premeopauzalne žene			
≤ 24.9	30 (27.0)	23 (20.7)	1,417 (0,761-2,637)
25.0-29.9	43 (38.7)	48 (43.2)	0,830 (0,485-1,417)
≥ 30	37 (33.3)	40 (36.0)	0,887 (0,510-1,543)
nepoznato	1	0	
Mean	28,49±4.4	29,75±6,7	
median težina (kg)	76.5 (55-105)	77.7 (54-110)	
Visina, cm			
≤ 159	339 (22.0)	325 (21.1)	1,055 (0,888-1,253)
160-164	462 (30.0)	490 (31.9)	0,918 (0,778-1,070)
165-169	443 (28.8)	488 (31.7)	0,870 (0,746-1,015)
≥ 170	280 (18.2)	225 (14.6)	1,298 (1,072-1,573)
nepoznato	14 (0.9)	10 (0.7)	1,403 (0,621-3,169)
mean±SD	163.9 (±12.4)	163.6 (±6.1)	
Rak dojke u obitelji			
da	201 (13.1)	148 (9.6)	1,411 (1,127-1,768)
srodnici drugog stupnja	79 (5.1)	68 (4.4)	1,170 (0,839-1,631)
srodnici prvog stupnja	112 (7.3)	78 (5.1)	1,470 (1,091-1,980)
nepoznato	10 (0.7)	2 (0.1)	5,026 (1,099-22,976)
Problemi s dojkom			
da	312 (20.7)	176 (11.4)	1,969 (1,612-2,406)
bol	115 (7.5)	87 (5.7)	1,347 (1,010-1,797)
čvor	95 (4.8)	36 (2.3)	2,746 (1,859-4,058)
iscjedak	22 (1.4)	24 (1.6)	0,915 (0,511-1,639)
ostalo	80 (5.2)	29 (1.9)	2,855 (1,855-4,392)
Intervencije na dojnama			
da	227 (14.8)	72 (4.7)	3,525 (2,676-4,643)
punkcija	138 (9.0)	33 (2.1)	4,495 (3,053-6,617)
operacija	79 (5.1)	28 (1.8)	1,882 (1,289 -2,748)
biopsija	25 (1.6)	11 (0.7)	2,920 (1,886-4,520)
ostalo	15 (1.0)		
Gustoća dojke			
0 (<25%)	665 (43.2)	783 (50.9)	0,734 (0,637-0,846)
1 (25-50%)	635 (41.3)	567 (36.9)	1,204 (1,041-1,392)
2 (51-75%)	201 (13.1)	153 (9.9)	1,360 (1,088-1,701)
3 (>75%)	35 (2.3)	30 (2.0)	1,170 (0,715-1,916)
nepoznato	2 (0.1)	5 (0.3)	0,399 (0,077-2,060)
BI-RADS			
0	268 (17.4)	144 (9.4)	2,042 (1,645-2,536)
1	32 (2.1)	624 (40.6)	0,031 (0,021-0,044)
2	68 (4.4)	623 (40.5)	0,067 (0,052-0,088)
3	194 (12.6)	126 (7.9)	1,617 (1,277-2,048)
4	625 (40.6)	11 (0.7)	95,028 (52,062-173,455)
5	346 (22.5)	2 (0.1)	222,926 (55,416-896,772)
nepoznato	5 (0.3)	8 (0.5)	0,623 (0,203 -1,911)
Ranija mamografija			
da	679 (44.1)	829 (53.9)	0,676 (0,586-0,779)
prije 2-3 godina	193 (12.5)	311 (20.2)	0,566 (0,465-0,688)

Pregled obavljen u zadnjih godinu dana			
da	242 (15.7)	247 (16.1)	0,976 (0,804-1,184)
radiolog	109 (7.1)	122 (7.9)	0,839 (0,588-1,198)
kirurg	41 (2.7)	29 (1.8)	1,533 (0,918-2,560)
ginekolog	47 (3.1)	55 (3.6)	0,841 (0,543-1,303)
onkolog	30 (2.0)	29 (1.9)	1,063 (0,617-1,833)
liječnik opće/obiteljske med	15 (1.0)	12 (0.8)	1,294 (0,592-2,824)
Komorbiditet			
da	248 (16.1)	72 (4.7)	3,914 (2,979-5,142)
maligne bolesti	76 (4.9)	9 (0.6)	8,831 (4,409-17,689)
rak cerviksa	18 (1.2)	1 (0.1)	18,201 (2,426-136,512)
rak korpusa uteri	21 (1.4)	1 (0.1)	21,276 (2,858-158,374)
rak jajnika	10 (0.7)	1 (0.1)	10,058 (1,286-78,673)
rak endometrija	6 (0.4)	1 (0.1)	6,019 (0,723-50,059)
rak kolona	18 (1.2)	1 (0.1)	18,201 (2,426-136,511)
melanom	3 (0.2)	4 (0.3)	0,749 (0,167-3,354)
ginekološka operacija	48 (3.1)	33 (2.1)	1,469 (0,937-2,301)
histerektomija	17 (1.1)	10 (0.7)	1,707 (0,779-3,741)
oophorektomija	6 (0.4)	3 (0.2)	2,003 (0,500-8,027)
histero+oophorektomija	12 (0.8)	9 (0.6)	1,336 (0,561-3,179)
operacija mioma	9 (0.6)	9 (0.6)	1,000 (0,395-2,526)
konizacija	4 (0.3)	2 (0.1)	2,002 (1,366-10,949)
Ostale bolesti	124 (7.8)	30 (2.0)	4,408 (2,939 – 6,611)

SD – standardna devijacija; OR – omjer šansi; CI – interval pouzdanosti

Srednja dob žena kod mamografskog pregleda slična je u obje skupine (59.8 ± 10.4 vs 59.2 ± 6.1). Broj otkrivenih slučajeva raka povećava se s dobi tako da ih je najviše 474 (30,8%) otkriveno u najstarijoj dobnoj skupini 65-69.

Rana menarhe (<11 godina) karakteristika 113 žena s rakom dojke i 109 zdravih žena (7,3% vs 7,1%) neznatno povećava relativni rizik za rak dojke (OR:1,039; 95% CI:0,791-1,366). Menarhe u dobi (12-13 godina) kod 635 žena s rakom dojke i 550 kontrola (41,3% vs 35,8%) povećava relativni rizik za rak dojke skoro za 1,3 (OR:1,263; 95% CI:1,092-1,461). Kasna menarhe ≥ 14 kod 790 žena s rakom dojke i 875 zdravih žena (51,4% vs 57,2%), djeluje protektivno i smanjuje relativni rizik za rak dojke za 20% (OR:0,800; 95% CI:0,694-0,922). Srednja dob menarhe u skupini bolesnica s rakom dojke bila je nešto niža nego u kontrolnoj skupini (13.7 ± 3.6 vs 13.9 ± 3.0).

Prema **menopauzalnom statusu** nije bilo razlike među ženama s rakom dojke i zdravih žena. Sučeljenih parova bilo je 1427 (92,8%) postmenopauzalnih i 111 (7,2%) premenopauzalnih.

Žene s rakom dojke imaju prosjeku višu **dob menopauze** nego zdrave žene (49.3 ± 6.8 vs 46.7 ± 6.9). Rana menopauza (<45 godina) nastupila je nešto češće kod žena s rakom dojke (12,1% vs 11,6%) (OR:1,040; 95% CI:0,830-1,304). Kasna menopauza (>55 godina) koja je nastupila kod više žena s rakom dojke nego zdravih žena (11,5% vs 10,1%), povećava relativni rizik za rak dojke (OR:1,155; 95% CI:0,912-1,462).

Oralne kontraceptive koristilo je 322 (20,9%) žena s potvrđenim rakom dojke i 336 (23,5%) zdravih žena (OR:0,947; 95% CI:0,797-1,125). Žene s rakom dojke koristile su

oralne kontraceptive u prosjeku dulji vremenski period (52.6 ± 7.9 vs 50.4 ± 7.4) i više od ≥ 10 godina (14,3% vs 12,5%). Dugotrajna ≥ 10 godina uporaba OC povećava rizik za rak dojke skoro za 1,2 (OR:1,172; 95% CI:0,771-1,781).

Hormonalnu nadomjesnu terapiju koristilo je manji broj žena s rakom dojke nego zdravih žena (11,8% vs 12,5%) (OR:0,913; 95% CI:0,604-1,380). Međutim, više je žena s rakom dojke u prosjeku koristilo HRT kroz dulji vremenski period (78.8 ± 8.3 vs 74.7 ± 8.4) i dugotrajno od 5-9 godina (42,4% vs 29,0%) što povećava relativni rizik za rak dojke (OR:1,172; 95% CI:0,771-1,781).

Prijašnje trudnoće negira 153 (10,0%) žena s rakom dojke i 95 (6,2%) zdravih žena. Nuligraviditet povećava relativni rizik za rak dojke za 1,7 puta (OR:1,678; 95% CI: 1,285-2,190). Jedna trudnoća, evidentirana kod 13,5% žena s rakom dojke i 12,9% zdravih žena, neznatno povećava rizik za rak dojke (OR:1,052; 95% CI:0,854-1,296). Manje žena s rakom dojke ima dvije i više trudnoća (75,7% vs 80,0%) koje smanjuju relativni rizik za rak dojke (OR:0,782; 95% CI:0,659-0,927). U prosjeku su žene s rakom dojke imale 2,0 trudnoće, a zdrave žene 2,8 trudnoća.

Nuliparitet je češće evidentiran kod žena s potvrđenim rakom dojke nego zdravih ispitanica (9,6% vs 6,8%). Nerađanje je prediktor za rak dojke i povećava rizik gotovo za 1,5 puta (OR:1,468; 95% CI:1,130-1,906). Unipare imaju neznatan rizik za rak dojke (OR:1,058; 95% CI:0,887-1,261), a relativni rizik smanjuje se s brojem poroda, tako da multipare (≥ 2 poroda) imaju smanjeni rizik za razvoj raka dojke za 11% (OR:0,883; 95% CI:0,712-0,975). Žene s rakom dojke imale su prosječno 2,0 poroda, a zdrave žene 2,2.

Dob prve donešene trudnoće u prosjeku je niža kod žena s rakom dojke nego zdravih žena (23.9 ± 4.6 vs 24.8 ± 4.9), no više je zdravih žena koje su rodile < 20 godine (20,5% vs 25,5%) i u dobi 20-29 godina (41,9% vs 46,3%). Ranija dob prve donešene trudnoće (<20 godina) smanjuje relativni rizik za rak dojke (OR:0,976; 95% CI:0,806-1,182), kao i u dobi 20-29 godina (OR:0,881; 95% CI:0,762-1,019). Među ženama s rakom dojke više je prvorođene ≥ 30 godina (7,7% vs 6,8%). Kasnija dob (≥ 30 godina) prve donešene trudnoće malo povećava rizik za rak dojke (OR:1,134; 95% CI:0,863-1,490).

Manji broj žena s rakom dojke **doji** nego zdravih žena (80,2% vs 82,2%). Majke koje ne doje imaju malo povećani relativni rizik za rak dojke (OR:1,141; 95% CI:0,952-1,368). Gledajući sveukupno, žene s rakom dojke dojile su prosječno dva mjeseca dulje nego zdrave žene (10.8 ± 3.2 vs 8.8 ± 3.0), no više je zdravih žena dojilo dugotrajnije (≥ 13 mjeseci) (18,3% vs 20,5%). Dugotrajno dojenje ≥ 13 mjeseci djeluje protektivno i smanjuje relativni rizik za rak dojke (OR:0,861; 95% CI:0,720-1,029).

Adipozitet (BMI ≥ 30) značajan je prediktor za rak dojke i povećava relativni rizik kod postmenopauzalnih žena (OR: 1,272; 95% CI:1,089-1,485) a smanjuje relativni rizik za rak dojke kod premenopauzalnih žena (OR:0,887; 95% CI:0,510-1,543). Medijan težine postmenopauzalnih žena s rakom dojke veći je nego zdravih žena (77,2 vs 75,3 kg), dok je medijan težine premenopauzalnih žena s rakom dojke manji nego zdravih žena (76,5 vs 77,7 kg). Normalna tjelesna težina (BMI ≤ 24.9) postmenopauzalnih žena malo povećava relativni rizik za rak dojke (OR:1,130; 95% CI:0,943-1,353), a premenopauzalnih žena povećava rizik za rak dojke skoro za 1,5 puta (OR:1,417; 95% CI:0,761-2,637).

Žene s rakom dojke u prosjeku su **višeg rasta** nego zdrave žene (163.9 ± 12.4 vs 163.6 ± 6.1): Više je visokih ≥ 170 cm žena s rakom dojke (18,2% vs 14,6%) i taj nalaz povećava relativni rizik za rak dojke za 1,3 puta (OR:1,298; 95% CI:1,072-1,573).

Rak dojke u obitelji češće je evidentiran kod žena s rakom dojke nego zdravih žena (13,1% vs 9,6%) i pozitivna obiteljska anamneza o raku dojke prediktivan je rizični čimbenik (OR:1,411; 95% CI:1,127-1,768). Žene s rakom dojke češće imaju srodnice prvog stupnja (majka, sestra, kćer) (7,3% vs 5,1%) nego drugog stupnja (5,1% vs 4,4%). Rak dojke u obitelji prvog stupnja srodnosti povećava relativni rizik za rak dojke skoro za 1,5 puta (OR:1,470; 95% CI:1,091-1,980), a drugog stupnja srodnosti skoro za 1,2 puta (OR:1,170; 95% CI:0,839-1,631).

Problem s dojkom imalo je više žena s rakom dojke nego zdravih žena (20,7% vs 11,4%) i prisutnost tog nalaza povećava relativni rizik za rak dojke skoro za 2 puta (OR:1,969; 95% CI: 1,612-2,406). Od problema s dojkom žene s rakom najčešće su navodile bol (7,5% vs 5,7%) koji povećava relativni rizik za rak dojke za 1,3 puta (OR:1,347; 95% CI:1,010-1,797) i čvor (4,8% vs 2,3%) koji povećava relativni rizik za rak dojke skoro za 3 puta (OR:2,746; 95% CI:1,859-4,058).

Intervenciju na dojnama imalo je više žena s rakom dojke nego zdravih žena (14,8% vs 4,7%) i prisutnost tog nalaza povećava rizik za 3,5 puta (OR:3,525; 95% CI:2,676-4,643). Prisutnost nalaza punkcije kod više žena s rakom dojke nego zdravih žena (9,0% vs 2,1%) povećava relativni rizik za rak dojke 4,5 puta (OR:4,495; 95% CI:3,053-6,617), nalaza operacije (5,1% vs 1,8%) skoro 2 puta (OR:1,882; 95% CI:1,289-2,748), i nalaza biopsije (1,6% vs 0,7%) skoro za 3 puta (OR:2,920; 95% CI:1,886-4,520).

Mamografska gustoća dojke značajan je prediktor za rak dojke. Više žena s rakom dojke u usporedbi sa zdravim ženama (41,3% vs 36,9%) ima guste dojke kategorije 2 (51%-75% fibrožljezanog tkiva) i kategorije 3 (>75% fibrožljezanog tkiva) (2,3% vs 2,0%) i ti nalazi mamografske gustoće povećavaju relativni rizik za rak dojke skoro za 1,4 (OR:1,360; 95% CI:1,088-1,701) odnosno 1,2 puta (OR:1,170; 95% CI:0,715-1,916). Gustoća dojke kategorije 1 (25%-50% fibrožljezanog tkiva) povećava relativni rizik za rak dojke za 1,2 puta (OR:1,204; 95% CI:1,041-1,392), a kategorija 0 (<25% fibrožljezanog tkiva) smanjuje relativni rizik za rak dojke za 27% (OR:0,734; 95%CI:0,637-0,846).

Prema sustavu **BIRADS**, od 1538 potvrđenih karcinoma, 32 (2,1%) mamografskih nalaza interpretirano je kao normalan nalaz BIRADS-1, 68 (4,4%) kao benignan nalaz BIRADS-2 i 194 (12,6%) kao vjerojatno benignan nalaz BIRADS-3 sa preporukom za kontrolni mamogram za 6 mjeseci. Suspektnih nalaza na malignu promjenu bilo je 971 (63,1%), od kojih 625 (40,6%) nalaza BIRADS-4 uz preporuku za biopsiju i 346 (22,5%) visoko suspektnih nalaza za malignu promjenu BIRADS-5 uz biopsiju i liječenje ako je potrebno. Mamografskih nalaza BIRADS-0 koji zahtijevaju dodatnu evaluaciju i/ili usporedbu sa starim mamogramom bilo je 268 (17,4%). U kontrolnoj skupini zdravih žena suspektnih nalaza BIRADS 4 i 5 . bilo je 10 (0,6%). Prisutnost BIRADS-4 povećava relativni rizik za rak dojke 95 puta (OR:95,028; 95% CI:52,062-173,455), a visoko suspektnog nalaza BIRADS-5 223 puta (OR:222,926; 95% CI:55,416-896,772).

Ranija mamografija (44,1% rakom dojke i 53,9% zdravih) smanjuje relativni rizik za rak dojke (OR:0,676; 95% 0,586-0,779), mamografija prije 2-3 godine, koju je obavilo manje žena s rakom dojke nego zdravih žena (12,5% vs 20,2%) smanjuje relativni rizik za rak dojke (OR:0,566; 95% CI:0,565-0,566).

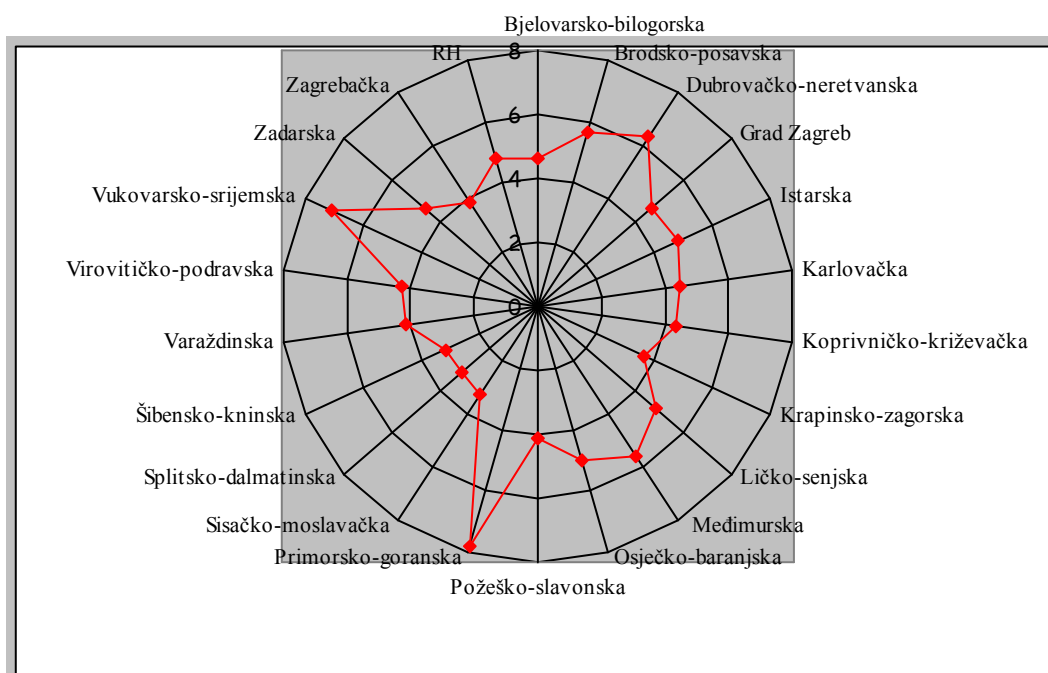
Pregled je u zadnjih godinu dana obavilo je 15,7% žena s rakom dojke i 16,1% zdravih žena. Žene s rakom dojke češće su obavile pregled kod kirurga (2,7% vs 1,8%) i prisutnost tog pregleda povećava relativni rizik za rak dojke za 1,5 puta (OR:1,533; 95% CI:0,918-2,560). Zdrave žene češće su obavile pregled kod radiologa (7,1% vs 7,9%) i prisutnost tog pregleda smanjuje relativni rizik za rak dojke za 11% (OR:0,885; 95% CI:0,676-1,158).

Komorbiditet je češće evidentiran kod žena s potvrđenim rakom dojke nego zdravih žena (16,1% vs 4,7%) (OR:3,914; 95% CI: 2,979-5,142). Više žena s rakom dojke ima neku drugu malignu bolest (4,9% vs 0,6%) i taj nalaz povećava relativni rizik skoro za 9 puta (OR:8,831; 95% CI: 4,409-17,689). Nalaz raka tijela maternice povećava relativni rizik 21 puta (OR:21,276; 95% CI:2,858-158,374), vrata maternice 18 puta (OR:18,201; 95% CI: 2,426-136,512), raka kolona 18 puta (OR:18,201; 95% CI:2,426-136,511), raka jajnika 10 puta (OR:10,058; 95% CI:(,286-78,673) i raka endometrija 6 puta (OR:6,019 (0,723-50,059). Žene s rakom dojke anamnestički češće navode ginekološku operaciju (3,1% vs 2,1%) i taj nalaz povećava relativni rizik 1,5 puta (OR:1,469; 95% CI:0,937-2,301): oophorektomija 2 (OR:2,003; 95% CI:0,500-8,027) konizacija 2 (OR:2,002; 95% CI:1,366-3,179); histerektomija 1,7 (OR:1,707; 95% CI: 0,779-3,741), histero-oophorektomija 1,3 (OR:1,336; 95% CI:0,561-3,179). Žene s rakom dojke (1,2% vs 0,1%) češće navode ranije dijagnosticiran rak kolona s relativnim rizikom 18 (OR:18,201; 95% CI:2,426-136,511) i ostale kronične bolesti (7,8% vs 2,0%) najčešće hipertenzija i dijabetes s relativnim rizikom 4.4 (OR:4,408; 95% CI:2,939 – 6,611).

7.2. KVANTITATIVNE VRIJEDNOSTI PRIKAZANE ARITMETIČKIM SREDINAMA I STANDARDNIM DEVIJACIJAMA TE MEDIJANIMA I INTERKVARTILNIM RASPONIMA PREMA ŽUPANIJAMA

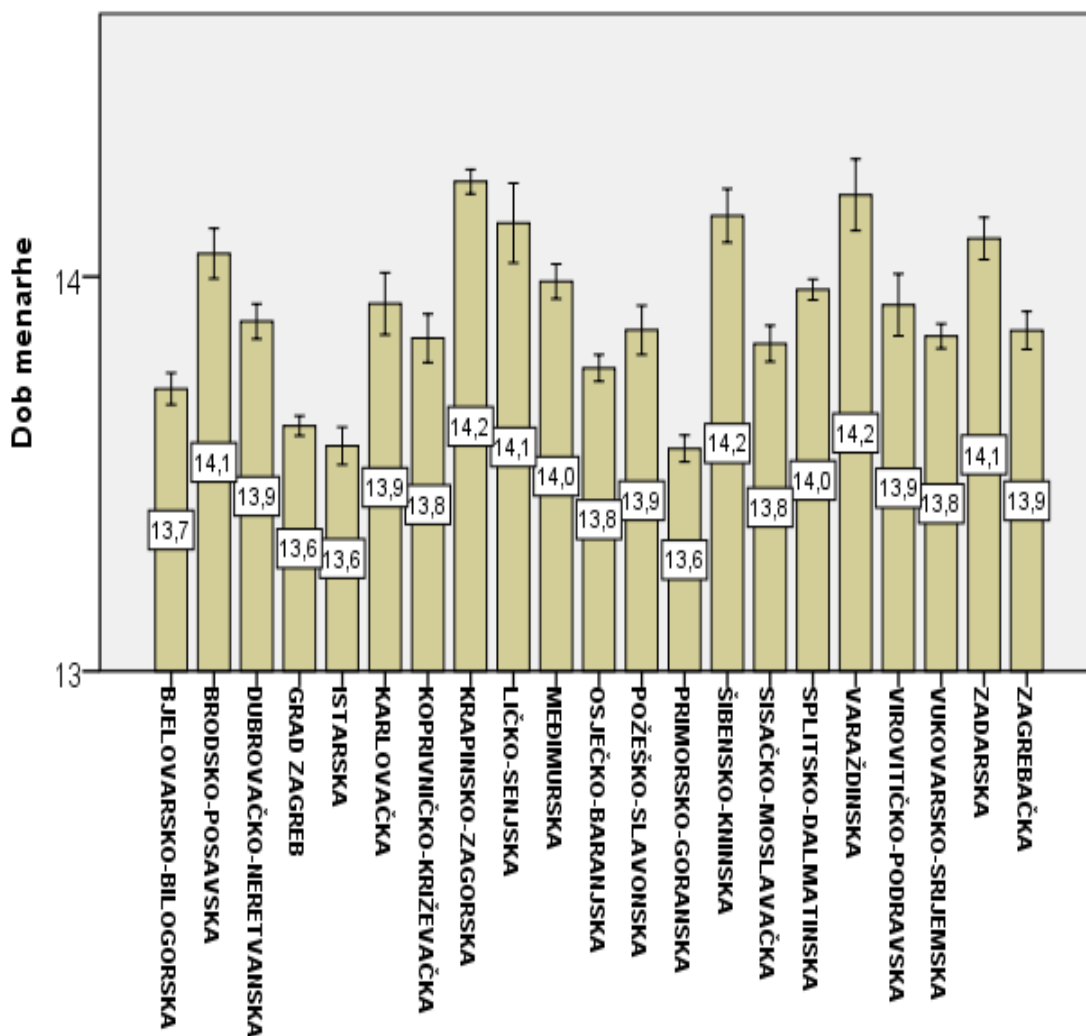
U I krugu „Mamma“ programa snimljeno je 354550 žena, a otkriveno 1586 patohistološki potvrđenih karcinoma (0,447%). Stopa otkrivenih karcinoma na 1000 mamografija po županijama varira, najveća je u Primorsko-goranskoj županiji (7,8/1000 mamografija) i Vukovarsko-srijemskoj županiji (7,1/1000 mamografija), a najniža u Šibensko-kninskoj (3,2/1000 mamografija) i Sisačko-moslavačkoj županiji (slika 8).

Slika 8. Stopa otkrivenih karcinoma na 1000 mamografija po županijama u I krugu „Mamma“ programa



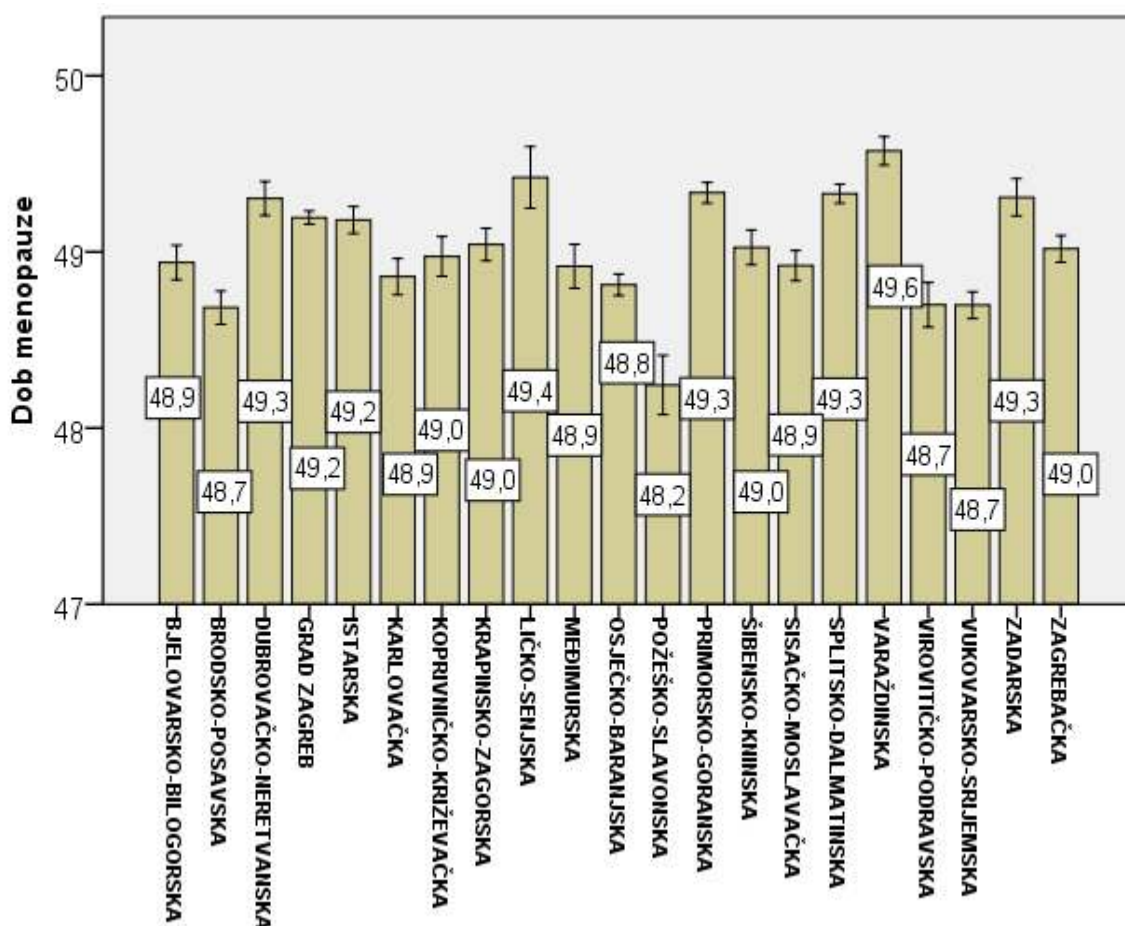
Dob menarhe najniža je u Primorsko-goranskoj županiji: aritmetička sredina ($13,56 \pm 2,78$), medijan 13,00 i interkvartilni raspon 12.00 - 14.00 godina, Istarskoj županiji ($13,57 \pm 3,14$), medijan 13,00 (12,00-14,00) i Gradu Zagrebu ($13,62 \pm 3,06$), medijan 13,00 (12,00-,15,00). S druge strane najviša dob menarhe je u Krapinsko-zagorskoj županiji ($14,24 \pm 1,68$), medijan 14,00 i interkvartilni raspon (13,00-15,00 godina) te Varaždinskoj županiji ($14,21 \pm 5,40$), medijan 14,00 (13,00-15,00) (slika 9).

Slika 9. Dob menarhe prikazana aritmetičkim sredinama i standardnim devijacijama te medijanima i interkvartilnim rasponima prema županijama



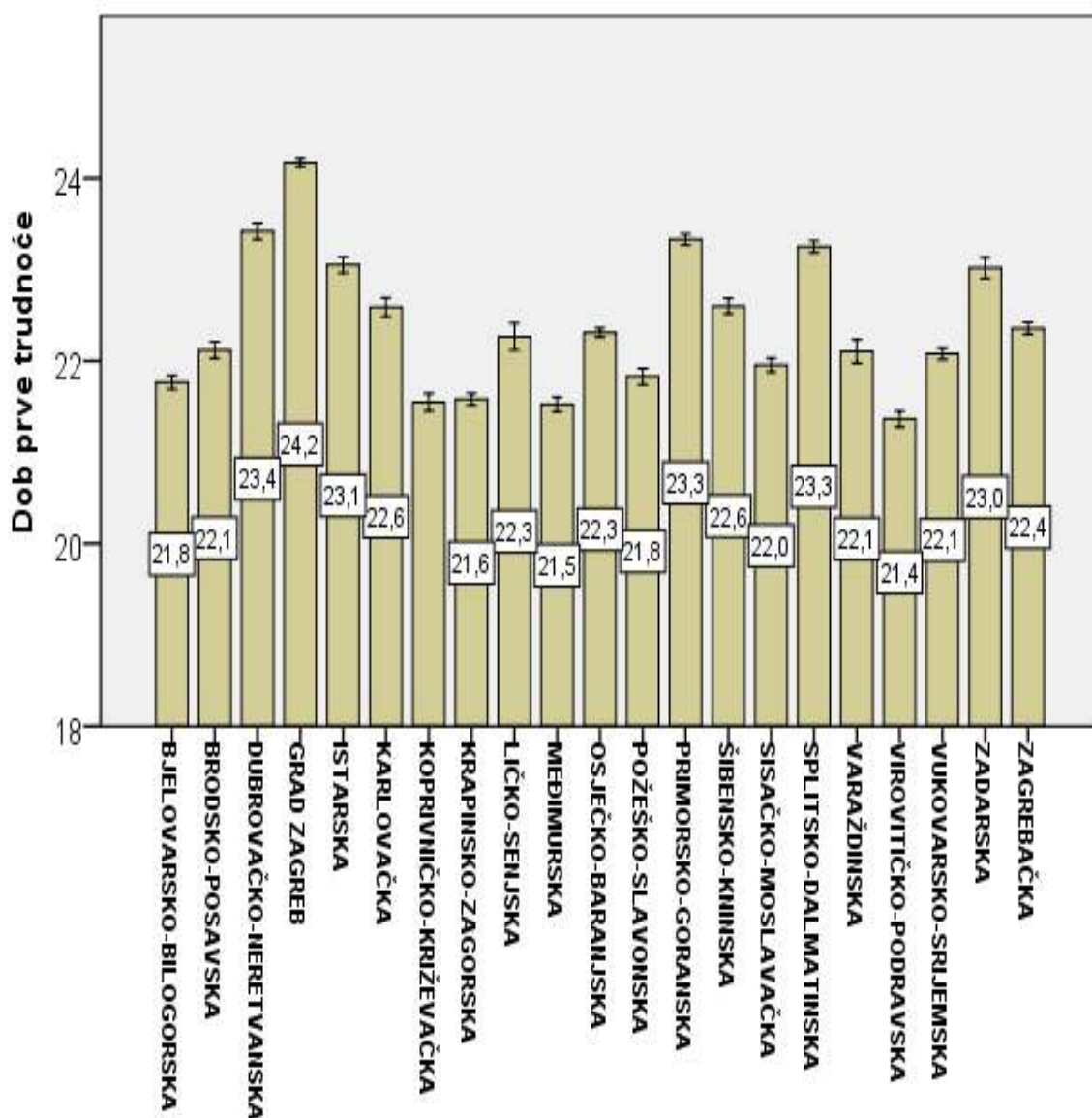
Najranija dob menopauze zabilježena je u Požeško-slavonskoj županiji: aritmetička sredina ($48,24 \pm 7,05$), medijan 50,00 s interkvartilnim rasponom 46,00-52,00 i Brodsko-posavskoj županiji ($48,68 \pm 5,10$), medijan 50,00 (46,00-52,00). Najkasnija dob menopauze zabilježena je u Varaždinskoj županiji ($49,57 \pm 4,52$), medijan 50,00 (47,00-52,00) i Ličko-senjskoj županiji: ($49,42 \pm 4,96$), medijan 50,00 s interkvartilnim rasponom 47,00-52,00 godina (slika 10).

Slika 10. Dob menopauze prikazana aritmetičkim sredinama i standardnim devijacijama te medijanima i interkvartilnim rasponima prema županijama



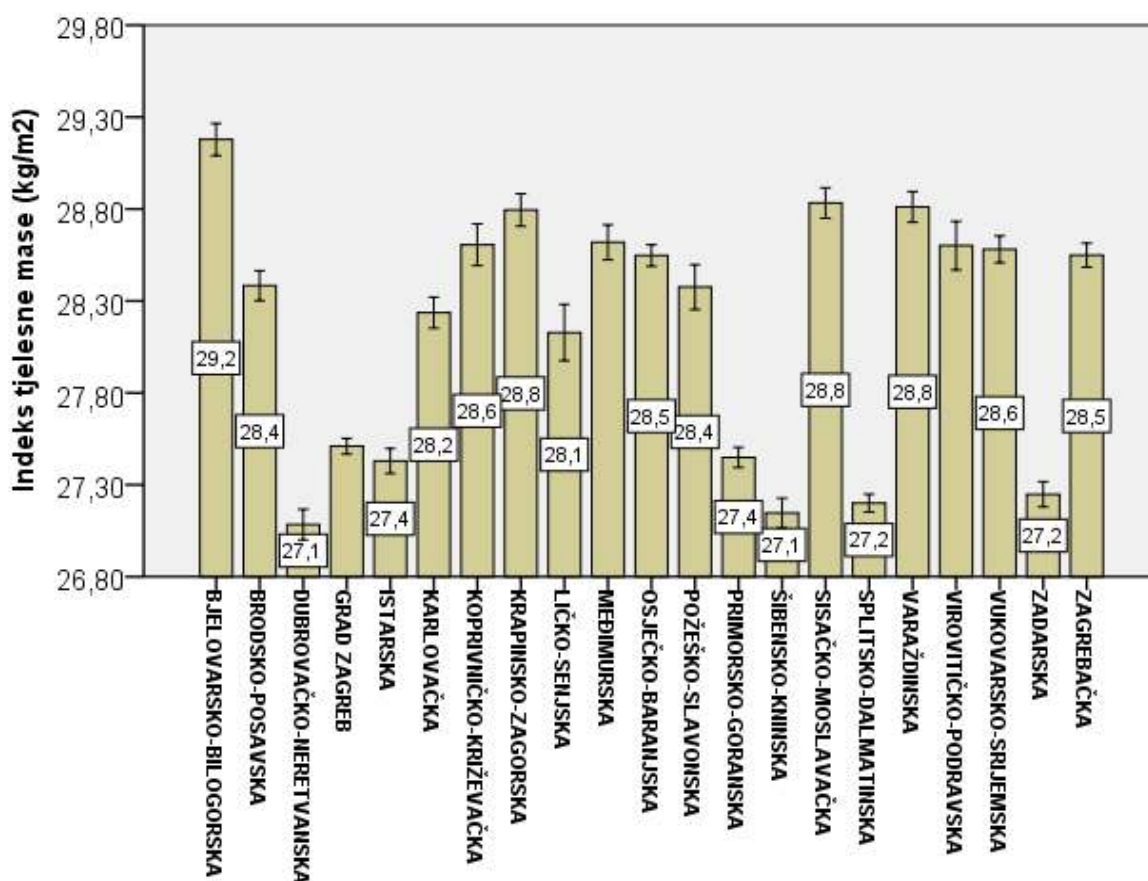
Dob prve trudnoće najniža je u Virovitičko-podravskoj županiji ($21,37 \pm 3,53$) i Međimurskoj županiji ($21,52 \pm 4,1$) a najviša u Gradu Zagrebu ($24,17 \pm 5,7$) i Primorsko-goranskoj županiji ($23,33 \pm 4,1$) (slika 11).

Slika 11. Dob prve trudnoće prikazana aritmetičkim sredinama i standardnim devijacijama te medijanama i interkvartilnim rasponima prema županijama



Indeks tjelesne mase (kg/m^2) najviši je u Bjelovarsko-bilogorskoj županiji: aritmetička sredina i standardna devijacija ($29,17 \pm 5,01$), medijan 28,71 i interkvartilni raspon od 25,71 do 32,05 i Sisačko-moslavačkoj županiji ($28,82 \pm 4,84$), medijan 28,34 (25,53-31,41). Najniži indeks tjelesne mase imaju žene Dubrovačko-neretvanske županije ($27,10 \pm 4,17$), medijan 26,72 (24,24-29,41), Šibensko-kninskoj županiji ($27,14 \pm 4,00$), medijan 26,72 (24,24-29,41) i Splitsko-dalmatinske županije ($27,20 \pm 4,24$), medijan 26,77 (24,38-29,41) (slika 12).

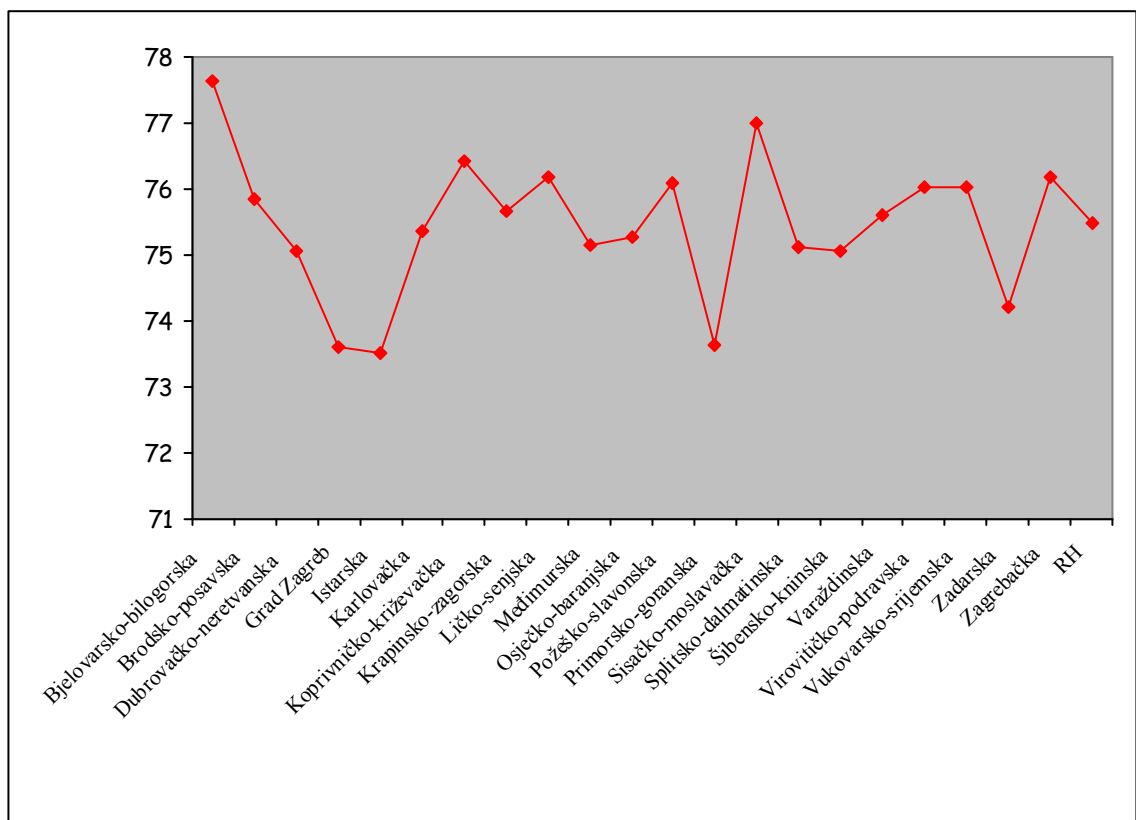
Slika 12. Indeks tjelesne mase (kg/m^2) prikazan aritmetičkim sredinama i standardnim devijacijama te medijanima i interkvartilnim rasponima prema županijama



Žene Bjelovarsko-bilogorske županije imaju najveću tjelesnu težinu ($77,65 \pm 13,45$), medijan i interkvartilni raspon 76,00 kg (68,00-85,00), Sisačko-moslavačke županije ($77,00 \pm 13,38$), medijan i raspon 75,00 kg (68,00-85,00) i Koprivničko-križevačke županije ($76,43 \pm 13,27$), medijan i interkvartilni raspon 75,00 (68,00-85,00).

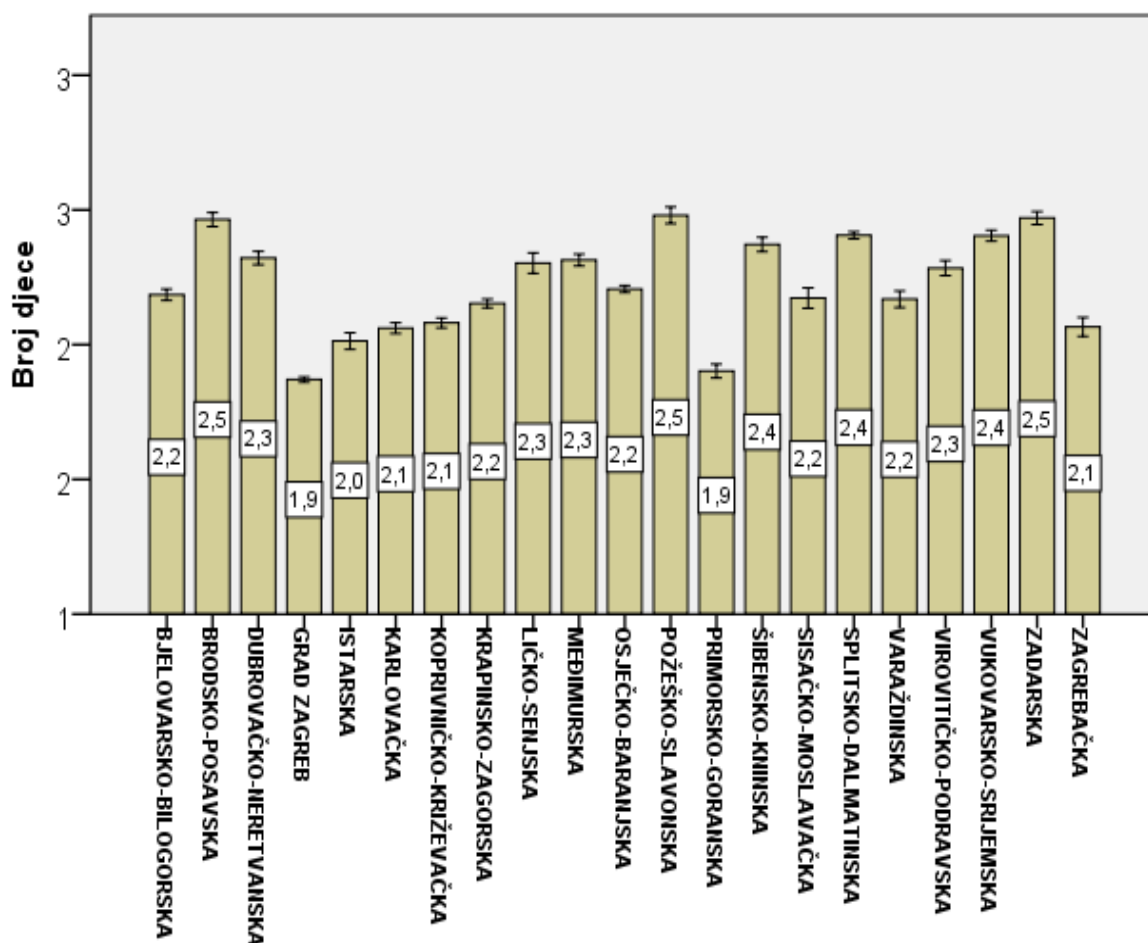
Najvitkije su žene Istarske županije ($73,52 \pm 12,50$), medijan sa interkvartilnim rasponom 72,00 (65,00-80,00) kg, Grada Zagreba ($73,60 \pm 12,89$), medijan sa interkvartilnim rasponom 72,00 (65,00-80,00) kg i Primorsko-goranske županije ($73,65 \pm 12,51$), medijan sa interkvartilnim rasponom 73,00 (65,00-80,00). Grafički prikaz varijacija tjelesne težine prikazane aritmetičkim sredinama prema županijama nalazi se na slici 13.

Slika 13 . Tjelesna težina prikazana aritmetičkim sredinama prema županijama



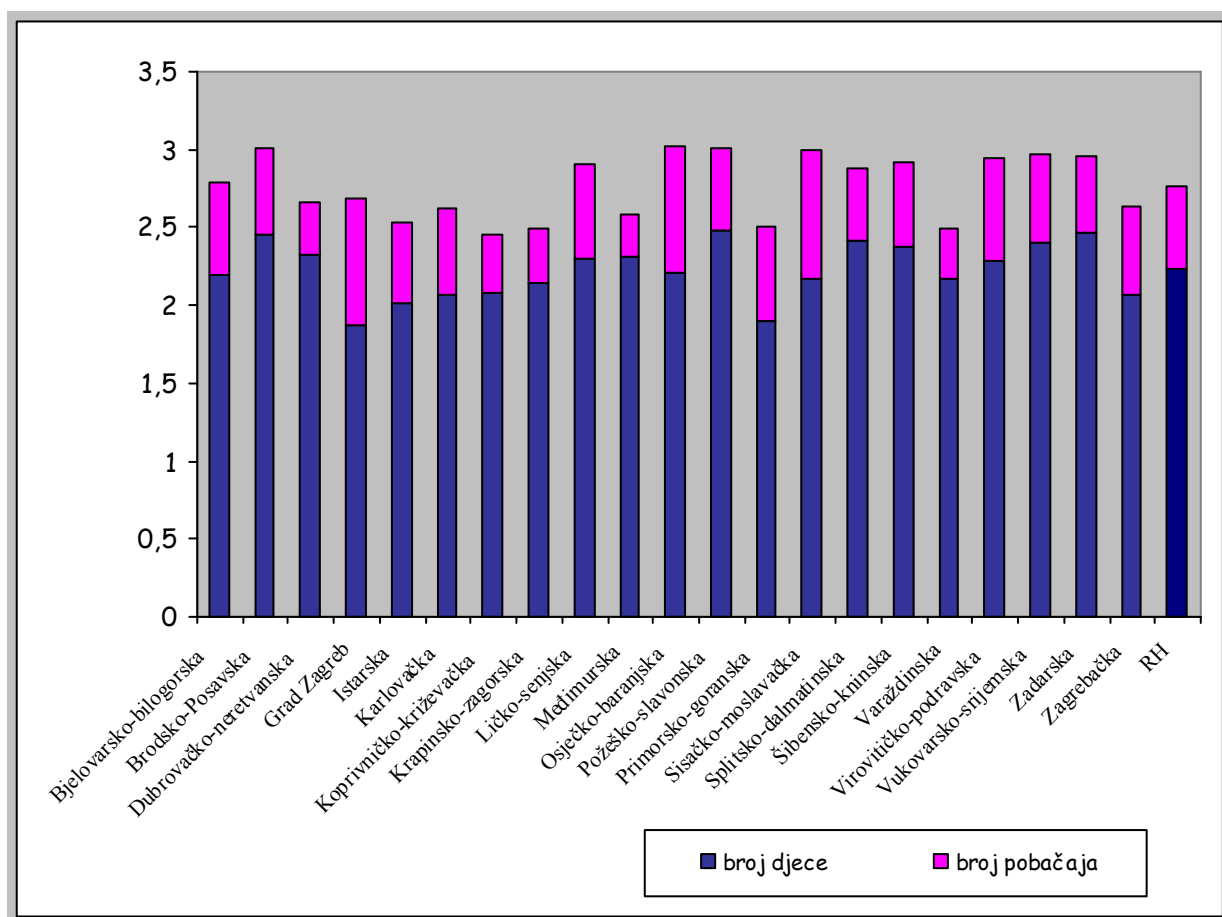
Najveći broj djece rađa se u Požeško-slavonskoj županiji: aritmetička sredina \pm standardna devijacija ($2,48 \pm 1,3$), Zadarskoj županiji ($2,47 \pm 1,5$), Brodsko-posavskoj ($2,46 \pm 1,4$), Vukovarsko-srijemskoj ($2,40 \pm 1,3$) i Šibensko-kinjskoj županiji ($2,37 \pm 1,3$), a najmanji u Gradu Zagrebu ($1,87 \pm 1,2$), Primorsko-goranskoj županiji ($1,90 \pm 2,0$), Istarskoj županiji ($2,01 \pm 1,96$) i Karlovačkoj županiji ($2,06 \pm 0,99$) (slika 14).

Slika 14. Broj djece prikazan aritmetičkim sredinama i standardnim devijacijama te medijanima i interkvartilnim rasponima prema županijama



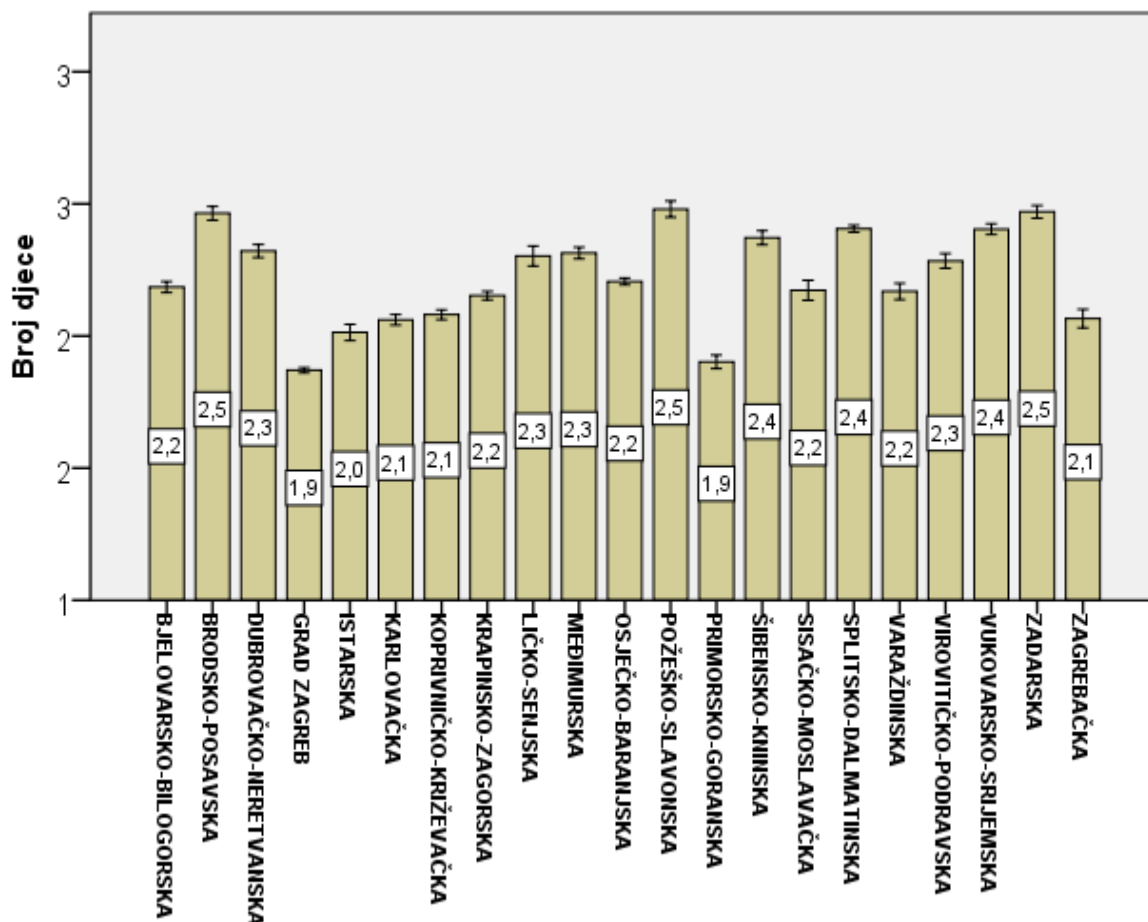
Najveći broj trudnoća imaju žene Osječko-baranjske županije ($3,02 \pm 1,64$), Požeško-slavonske ($3,01 \pm 1,66$), Brodsko-posavske ($3,01 \pm 2,13$) i Sisačko-moslavačke županije ($3,00 \pm 1,89$). Najmanji broj trudnoća imaju žene Koprivničko-križevačke županije ($2,45 \pm 1,27$), Krapinsko-zagorske ($2,49 \pm 1,17$) i Varaždinske županije ($2,49 \pm 1,23$) i Istarske županije ($2,53 \pm 1,53$). Broj djece i pobačaja prikazan aritmetičkim sredinama prema županijama prikazan je grafički na slici 15.

Slika 15. Broj trudnoća prikazan aritmetičkim sredinama prema županijama



Najmanje djece rađaju žene u Gradu Zagrebu (1,9), Primorsko-goranskoj županiji (1,9) i Istarskoj županiji (2,0). Najveći broj djece rađaju žene u Brodsko-posavskoj županiji (2,5), Požeško-slavonskoj (2,5) i Zagrebačkoj županiji (2,5) (slika 16).

Slika 16. Prosječan broj djece prema županijama

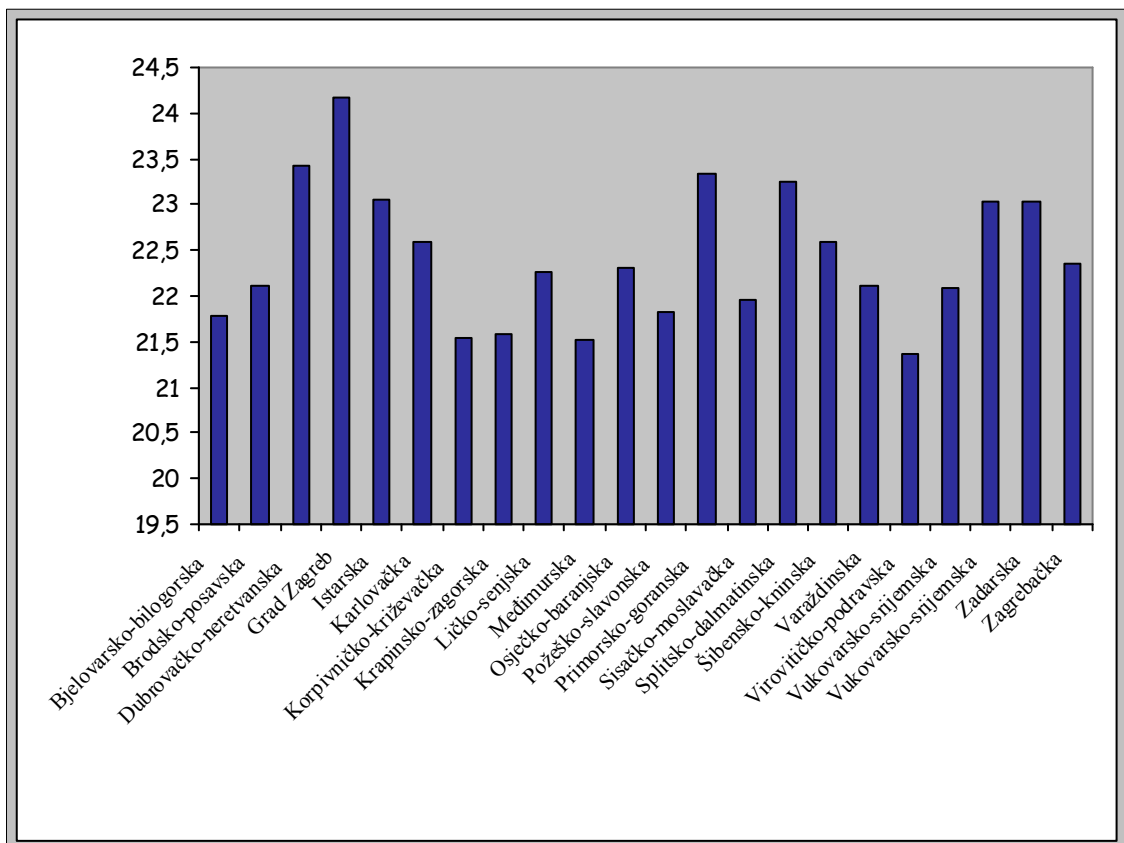


Dob prve donešene trudnoće jako varira među županijama. Najranije rađaju žene u Virovitičko-podravskoj županiji ($21,36 \pm 3,53$), Međimurskoj ($21,52 \pm 4,11$), Koprivničko-križevačkoj ($21,55 \pm 4,71$) i Krapinsko-zagorskoj županiji ($21,58 \pm 3,34$); medijan 21,00 i interkvartilni raspon (19,00-23,00) za sve županije. Najkasnije rađaju žene Grada Zagreba ($24,17 \pm 5,65$), medijan 23,00 i interkvartilni raspon (21,00-27,00); Dubrovačko-neretvanske

županije ($23,42 \pm 4,28$), medijan 23,00 i interkvartilni raspon (21,00-25,00); Primorsko-goranske županije ($23,33 \pm 4,83$), medijan 23,00 i interkvartilni raspon (21,00-25,00) godina i Splitsko-dalmatinske županije ($23,25 \pm 5,22$), medijan 22,00 i interkvartilni raspon (20,00-25,00) godina.

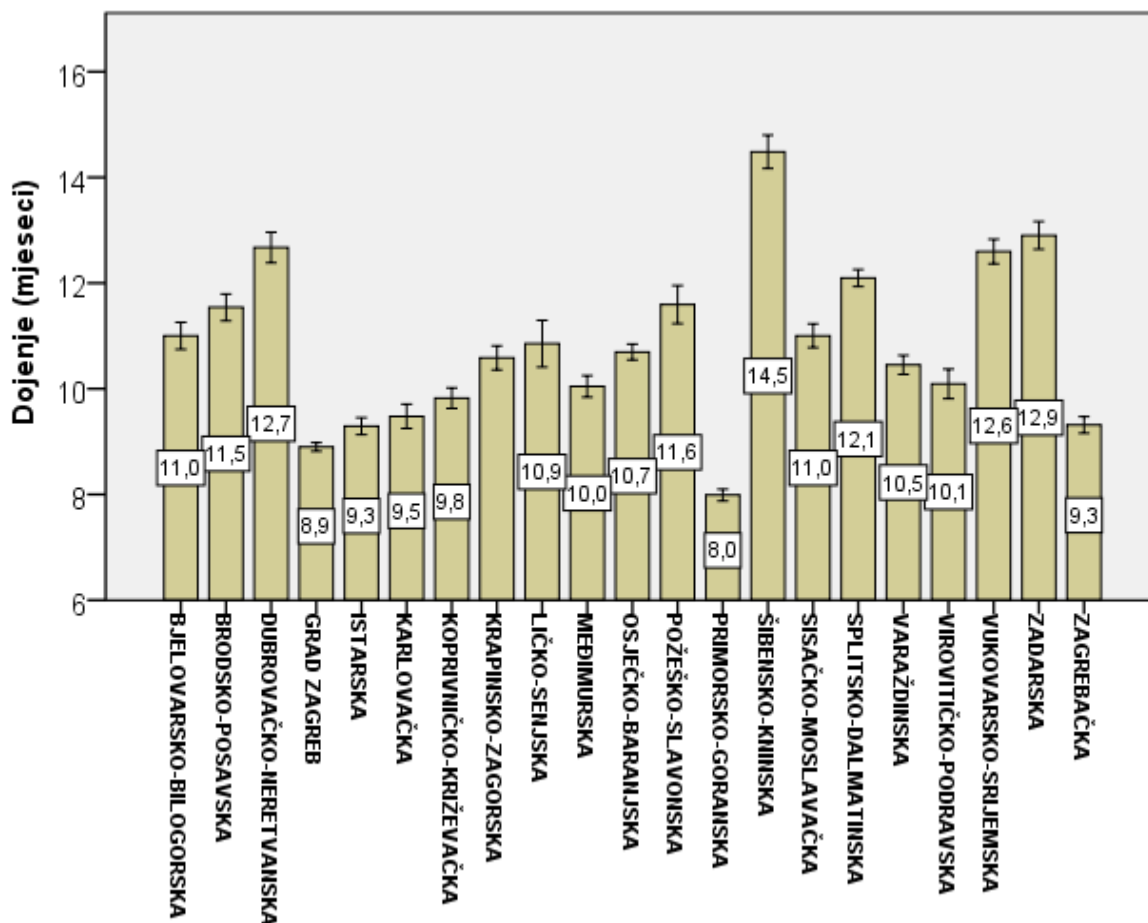
Grafički prikaz dobi prve donešene trudnoće prema županijama prikazana je na slici 17.

Slika 17. Dob prve donešene trudnoće prikazana aritmetičkom sredinom prema županijama



Period dojenja – Žene Šibensko-kninske županije doje najdulje ($14,5 \pm 14,4$) mjeseci, slijede žene Zadarske ($12,9 \pm 14,9$), Dubrovačko-neretvanske ($12,7 \pm 12,7$), Vukovarsko-srijemske županije ($12,6 \pm 13,6$) i Splitsko-dalmatinske županije ($12,1 \pm 12,7$). Najkraće doje žene u Primorsko-goranskoj županiji ($8,0 \pm 8,14$), Gradu Zagrebu ($8,9 \pm 9,4$), Istarskoj ($9,3 \pm 9,5$) i Karlovačkoj županiji ($9,5 \pm 10,9$) (slika 18).

Slika 18. Period dojenja prikazan aritmetičkim sredinama i standardnim devijacijama te medijanima i interkvartilnim rasponima prema županijama



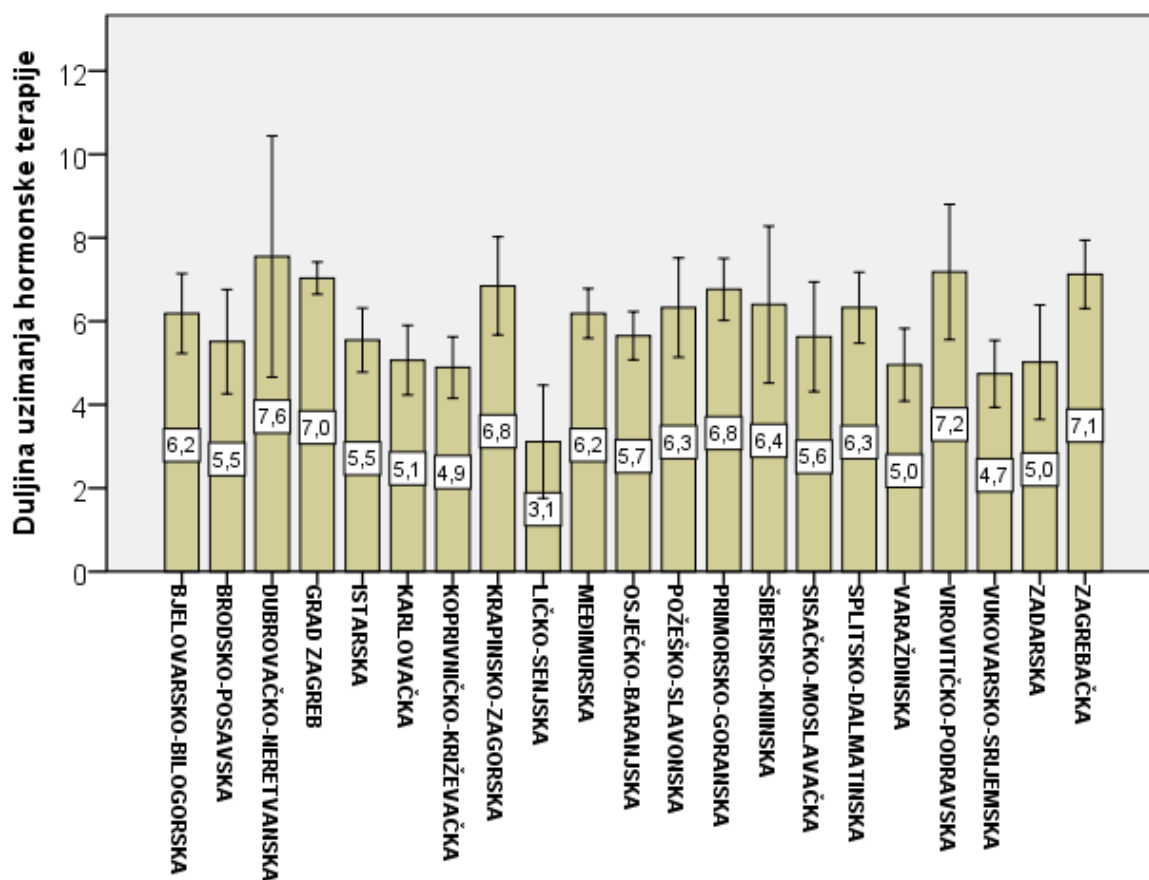
Tablica 2. Uzimanje hormonsko-nadomjesne terapije prema županijama (godine)

ŽUPANIJA	da	ne	\bar{X}	SD	Perce ntile 25	Medijan	Percenti le 75
BJELOVARSKO-BILOGORSKA	1886	10821	6,07	5,27	2,00	5,00	8,00
BRODSKO-POSAVSKA	1383	11035	6,80	5,27	3,00	5,00	10,00
DUBROVAČKO- NERETVANSKA	836	8869	7,08	6,14	3,00	5,00	9,00
GRAD ZAGREB	9763	59150	6,31	6,54	3,00	5,00	8,00
ISTARSKA	1801	14944	6,28	6,30	3,00	4,00	8,00
KARLOVAČKA	1232	9321	6,32	6,20	3,00	5,00	8,00
KOPRIVNIČKO-KRIŽEVAČKA	1318	9507	7,00	8,02	3,00	5,00	9,00
KRAPINSKO-ZAGORSKA	1374	10266	6,68	5,81	3,00	5,00	9,00
LIČKO-SENJSKA	103	3377	7,20	6,86	2,00	5,00	10,00
MEĐIMURSKA	1992	9711	6,19	6,64	2,00	5,00	8,00
OSJEČKO-BARANJSKA	3532	23352	6,78	6,30	3,00	5,00	8,00
POŽEŠKO-SLAVONSKA	775	6750	6,75	5,68	3,00	5,00	9,00
PRIMORSKO-GORANSKA	2392	23560	6,28	5,95	3,00	5,00	8,00
SISAČKO-MOSLAVAČKA	1179	12593	7,26	6,77	3,00	5,00	10,00
SPLITSKO-DALMATINSKA	2708	26603	7,13	7,14	3,00	5,00	9,00
ŠIBENSKO-KNINSKA	438	9191	7,74	6,75	3,00	5,00	10,00
VARAŽDINSKA	1829	12005	6,65	6,84	3,00	5,00	9,00
VIROVITIČKO-PODRAVSKA	952	6119	6,34	5,05	3,00	5,00	8,00
VUKOVARSKO-SRIJEMSKA	1405	14651	6,81	6,07	3,00	5,00	9,00
ZADARSKA	1043	14215	6,29	5,70	3,00	5,00	8,00
ZAGREBAČKA	2372	18197	6,59	6,49	3,00	5,00	9,00

Hormonsko-nadomjesnu terapiju najdulje su uzimale žene Šibensko-kninske županije $7,74 \pm 6,75$ godina, medijan i raspon 5,00 (3,00-10,00), Sisačko-moslavačke $7,25 \pm 6,77$ godina, medijan i raspon 5,00 (3,00-10,00) i Splitsko-dalmatinske županije $7,13 \pm 7,14$ godina, medijan i raspon 5,00 (3,00-9,00). Najkraći vremenski period HRT su uzimale žene Bjelovarsko-bilogorske županije $6,07 \pm 5,27$ godina, medijan i raspon 5,00 (2,00-8,00), Međimurske $6,19 \pm 6,64$ godina, medijan i raspon 5,00 (2,00-8,00) i Sisačko-moslavačke županije $7,26 \pm 6,77$ godina, medijan i raspon 5,00 (3,00-10,00).

Prosječno uzimanje HRT-a po županijama grafički je prikazano na slici 19.

Slika 19. Prosječno uzimanje hormonsko nadomjesne terapije prema županijama (godine)



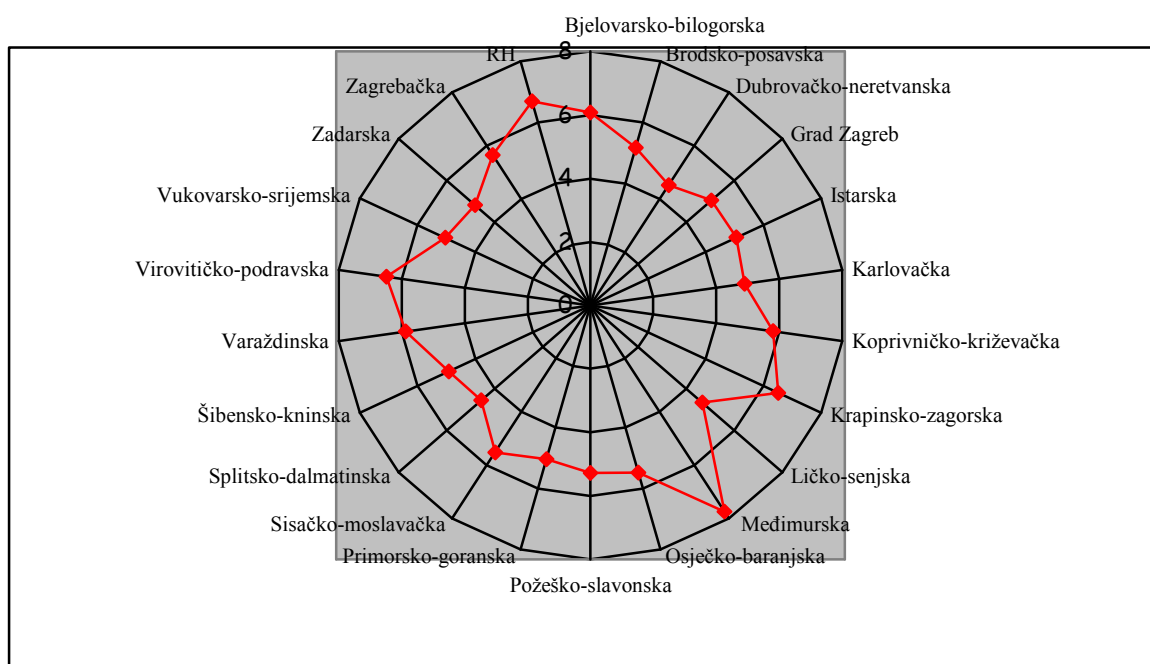
Tablica 3. Uzimanje oralnih kontraceptiva prema županijama

ŽUPANIJA	da	ne	\bar{X}	SD	Perce ntile 25	Medijan	Percenti le 75
BJELOVARSKO-BILOGORSKA	3021	9686	6,08	6,01	2,00	4,00	10,00
BRODSKO-POSAVSKA	1891	10527	5,17	4,71	2,00	4,00	7,00
DUBROVAČKO-NERETVANSKA	1268	8437	4,59	4,52	2,00	3,00	6,00
GRAD ZAGREB	14530	54383	5,04	5,03	2,00	3,00	6,00
ISTARSKA	2925	13820	5,08	5,06	2,00	3,00	6,00
KARLOVAČKA	1114	9439	4,90	4,65	2,00	3,00	6,00
KOPRIVNIČKO-KRIŽEVAČKA	2058	8767	5,81	5,26	2,00	4,00	8,00
KRAPINSKO-ZAGORSKA	1516	10124	5,34	6,52	2,00	3,00	7,00
LIČKO-SENJSKA	204	3276	4,67	4,68	2,00	3,00	5,00
MEDIJURSKA	3618	8085	7,74	7,09	3,00	5,00	10,00
OSJEČKO-BARANJSKA	6876	20008	5,47	5,19	2,00	4,00	7,00
POŽEŠKO-SLAVONSKA	1303	6222	5,27	5,24	2,00	3,00	6,00
PRIMORSKO-GORANSKA	4010	21942	5,03	5,32	2,00	3,00	6,00
SISAČKO-MOSLAVAČKA	3162	10610	5,51	5,27	2,00	4,00	7,00
SPLITSKO-DALMATINSKA	3233	26078	4,56	4,46	2,00	3,00	5,00
ŠIBENSKO-KNINSKA	721	8908	4,92	4,82	2,00	3,00	6,00
VARAŽDINSKA	2991	10843	5,88	5,31	2,00	4,00	8,00
VIROVITIČKO-PODRAVSKA	2011	5060	6,48	5,74	2,00	5,00	10,00
VUKOVARSKO-SRIJEMSKA	2625	13431	5,04	4,94	2,00	3,00	6,00
ZADARSKA	1617	13641	4,81	4,78	2,00	3,00	6,00
ZAGREBAČKA	3783	16786	5,66	5,55	2,00	4,00	7,00

Oralne kontraceptive uzimale su najdulje žene medimurske županije $7,74 \pm 7,09$ godina, medijan 5,00 i interkvartilni raspon (3,00-10,00) godina, Virovitičko-podravske županije ($6,48 \pm 5,74$), medijan 5,00 godina (raspon 2,00-10,00) i Bjelovarsko-bilogorske županije ($6,08 \pm 6,01$), medijan 4,00 godina (raspon 2,00-10,00). Oralne kontraceptive najkraće su uzimale žene Splitsko-dalmatinske županije $4,56 \pm 4,46$ godina, medijan 3,00 (raspon 2,00-5,00) godina, Dubrovačko-neretvanske županije $4,59 \pm 4,52$ godina, medijan 3,00 (raspon 2,00-6,00) godina i Ličko-senjske županije $4,67 \pm 4,68$ godina, medijan i raspon 3,00 (2,00-5,00) godina.

Prosječno uzimanje OC po županijama prikazano na slici 20.

Slika 20. Uzimanje oralnih kontraceptiva prema županijama (godine)

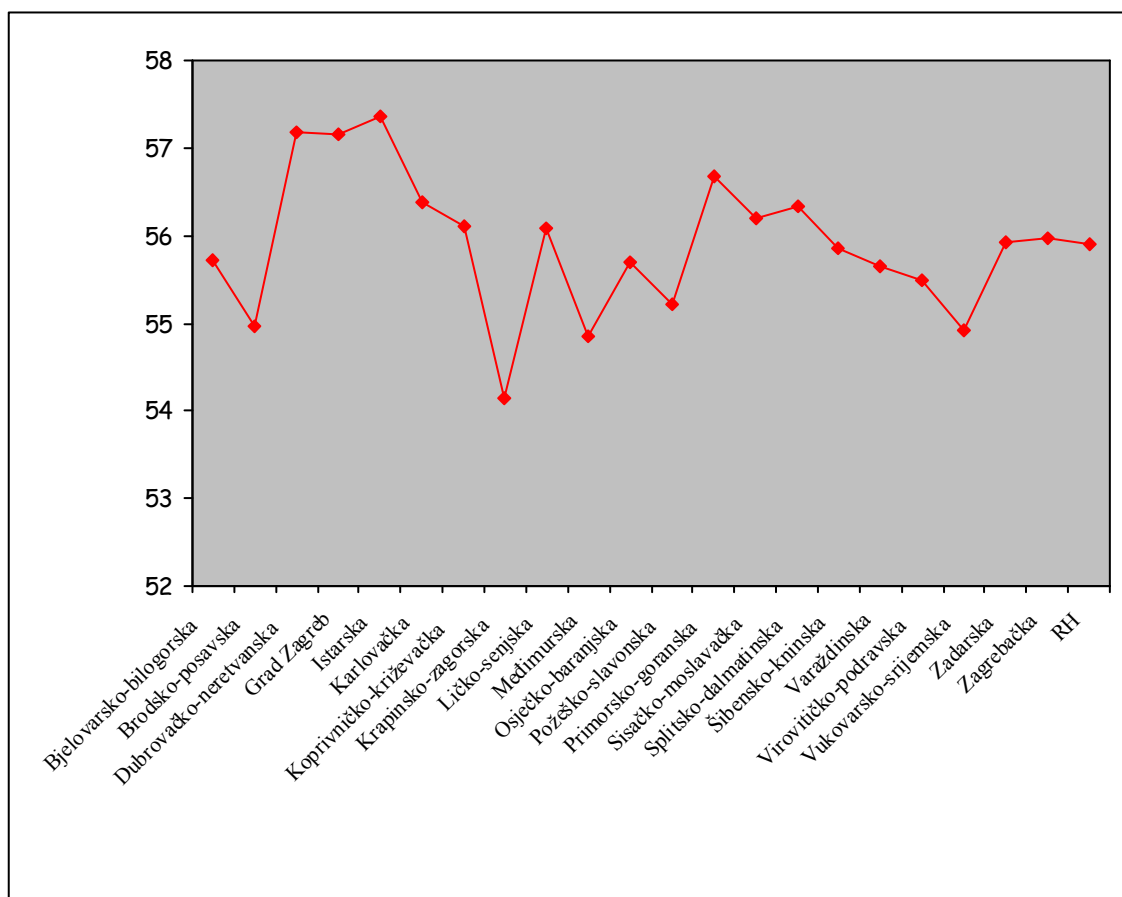


Tablica 4. Dob srodnica oboljelih od raka dojke

ŽUPANIJA	Valid N	Missing	\bar{X}	SD	Percentile 25	Median	Percentile 75
BJELOVARSKO-BILOGORSKA	1002	11705	55,73	12,44	47,00	55,00	65,00
BRODSKO-POSAVSKA	939	11479	54,96	13,10	45,00	54,00	65,00
DUBROVAČKO-NERETVANSKA	972	8733	57,19	13,47	47,00	56,00	67,00
GRAD ZAGREB	7201	61712	57,16	12,93	48,00	57,00	67,00
ISTARSKA	1598	15147	57,36	12,95	48,00	58,00	68,00
KARLOVAČKA	914	9639	56,38	12,60	46,00	57,00	65,00
KOPRIVNIČKO-KRIŽEVAČKA	838	9987	56,10	12,95	46,00	56,00	65,00
KRAPINSKO-ZAGORSKA	795	10845	54,15	12,47	45,00	55,00	63,00
LIČKO-SENJSKA	257	3223	56,09	11,68	48,00	57,00	64,00
MEĐIMURSKA	991	10712	54,85	12,50	46,00	55,00	63,00
OSJEČKO-BARANJSKA	2363	24521	55,70	12,51	46,00	55,00	65,00
POŽEŠKO-SLAVONSKA	548	6977	55,21	13,43	46,00	55,00	65,00
PRIMORSKO-GORANSKA	2065	23887	56,68	12,86	48,00	56,00	66,00
SISAČKO-MOSLAVAČKA	1061	12711	56,20	12,33	48,00	55,00	65,00
SPLITSKO-DALMATINSKA	2669	26642	56,33	12,99	47,00	55,00	66,00
ŠIBENSKO-KNINSKA	854	8775	55,86	12,99	47,00	55,00	65,00
VARAŽDINSKA	1137	12697	55,65	13,06	46,00	55,00	65,00
VIROVITIČKO-PODRAVSKA	545	6526	55,49	12,64	47,00	55,00	65,00
VUKOVARSKO-SRIJEMSKA	1203	14853	54,92	12,38	46,00	55,00	65,00
ZADARSKA	1524	13734	55,92	13,28	46,00	55,00	65,00
ZAGREBAČKA	1775	18794	55,97	12,69	47,00	55,00	65,00

Najniža dob srodnica oboljelih od raka dojke zabilježena je u Krapinsko-zagorskoj županiji 54,15±12,5 godina, medijan 55,00 (raspon 45,00-63,00) i Međimurskoj županiji 54,85±12,5 godina, medijan 55,00 (raspon 45,00-63,00), a najviša u Istarskoj 57,36±12,9 godina, medijan 58,00 (raspon 48,00-68,00) i Dubrovačko-neretvanskoj 57,16±12,9 godina, medijan i raspon 56,00 (47,00-67,00) godina (Slika 21).

Slika 21. Srednja dob srodnica oboljelih od raka dojke



Tablica 5. Prevalencija rizičnih čimbenika u 5 županija s najvišom incidencijom raka dojke 2008. godine

ŽUPANIJA	Rizični čimbenik	$\bar{X} \pm SD$	Medijan (interkvartilni raspon)
Istarska	rana menarhe	13,57 ± 3,14	13,00 (12,00-14,00)
Varaždinska	kasna menopauza	49,57 ± 4,52	50,00 (47,00-52,00)
Primorsko-goranska	rana menarhe	13,56 ± 2,78	13,00 (12,00-14,00)
Bjelovarsko-bilogorska	prekomjerna tjelesna težina	77,65 ± 13,45	76,00 (68,00-85,00)
Zadarska	visok rast	165,05 ± 5,87	165,00 (160,00-169,00)
Virovitičko-podravska	oralni kontraceptivi	6,48 ± 5,74	5,00 (2,00-10,00)
Dubrovačko-neretvanska	visok rast	166,39 ± 5,87	167,00 (163,00-170,00)

Tablica 6. Prevalencija rizičnih čimbenika s protektivnim učinkom u 5 županija s najnižom incidencijom raka dojke 2008. godine

ŽUPANIJA	Rizični čimbenik	$\bar{X} \pm SD$	Medijan (interkvartilni raspon)
Sisačko-moslavačka	rana dob prve trudnoće dugi period dojenja	21,96 ± 4,28 11,00 ± 12,32	21,00 (19,00-24,00) 7,00 (4,00-12,00)
Šibensko-kninska	najduži period dojenja	14,48 ± 14,36	10,00 (6,00-18,00)
Krapinsko-zagorska	nizak rast kasna menarhe	162,20 ± 6,01 14,24 ± 1,88	162,00 (158,00-165,00) 14,00 (13,00-15,00)
Požeško-slavonska	rana menopauza velik broj djece	48,24 ± 7,05 2,48 ± 1,32	50,00 (46,00-52,00) 2,00 (2,00-3,00)
Ličko-senjska	multiparitet rana dob prve trudnoće dugo dojile	2,30 ± 1,09 22,27 ± 3,96 10,86 ± 11,86	2,00 (2,00-3,00) 21,00 (20,00-24,00) 7,00 (4,00-12,00)
Vukovarsko-srijemska	rana menopauza multiparitet	48,70 ± 5,05 2,40 ± 1,30	50,00 (46,00-50,00) 2,00 (2,00-3,00)

6.3. MULTIVARIJATNA BINARNA LOGISTIČKA REGRESIJSKA ANALIZA

BJELOVARSKO-BILOGORSKA

	P	OR	95% CI	
			Donji	Gornji
Starija dob mamografije	0,027	1,06	1,01	1,12
BMI (kg/m ²)	0,806	1,01	0,94	1,08
Ranije mamografije	0,463	0,76	0,36	1,60
Obavljen pregled u zadnjih godinu dana	0,074	0,32	0,09	1,12
Bol u dojka	0,093	2,38	0,86	6,55
Iscjedak iz dojki	0,994	0,00	0,00	.
Čvor u dojka	0,003	5,75	1,82	18,13
Biopsija dojki	0,996	0,00	0,00	.
Menarhe	0,361	0,91	0,74	1,12
Menopauza	0,451	0,98	0,92	1,04
Broj trudnoća	0,810	0,98	0,80	1,19
Dob prve trudnoće	0,865	0,99	0,91	1,08
Dojenje	0,167	2,82	0,65	12,25
Koristila hormonsku kontracepciju	0,323	0,66	0,29	1,51
Uzima hormonsku terapiju	0,845	0,82	0,11	6,22
Uzimala hormonsku terapiju	0,487	0,69	0,24	1,96
Karcinom dojke u obitelji	0,103	2,03	0,87	4,75
Karcinom jajnika	0,997	0,00	0,00	.
KalcifikatiSuspektniLijevo	0,013	10,83	1,67	70,39
KalcifikatiSuspektniDesno	0,260	4,79	0,31	72,75
AsimetrijaLijevo	0,051	4,42	1,00	19,64
AsimetrijaDesno	0,001	6,53	2,08	20,52
GustocaTkiva	0,927	1,02	0,61	1,73
Birads	<0,001	2,69	1,83	3,95
Constant	0,005	0,00		

U Bjelovarsko-bilogorskoj županiji kao značajni prediktori pojavnosti karcinoma dojke prisutni su: starija dob mamografije (OR:1,06; 95% CI:1,01-1,12), prisutnost čvora na dojka (OR:5,75; 95% CI:1,82-18,3), suspektni kalcifikati lijevo (OR:10,83; 95% CI:1,67-70,39) te veći BIRADS (OR:2,69; 95% CI:1,83-3,95). Najjači prediktor (kontroliran na sve ostale varijable u modelu) su suspektni kalcifikati lijevo - ako je taj nalaz prisutan, šanse za pripadnosti skupini sa karcinomom rastu skoro 11 puta.

BRODSKO-POSAVSKA

	P	OR	95% CI	
			Donji	Gornji
Starija dob mamografije	0,003	1,08	1,03	1,14
BMI (kg/m ²)	0,426	0,97	0,91	1,04
Ranije mamografije	0,564	0,82	0,43	1,59
Obavljen pregled u zadnjih godinu dana	0,426	0,62	0,19	2,00
Bol u dojka	0,700	1,25	0,40	3,93
Iscjedak iz dojki	0,996	0,00	0,00	.
Čvor u dojka	0,001	6,78	2,09	21,95
Biopsija dojki	0,997	0,00	0,00	.
Menarhe	0,100	0,85	0,70	1,03
Menopauza	0,344	1,03	0,97	1,11
Broj trudnoća	0,815	1,02	0,87	1,19
Dob prve trudnoće	0,671	1,01	0,95	1,09
Dojenje	0,135	3,07	0,70	13,40
Koristila hormonsku kontracepciju	0,992	1,00	0,48	2,12
Uzima hormonsku terapiju	0,762	1,28	0,26	6,37
Uzimala hormonsku terapiju	0,900	1,06	0,42	2,70
Karcinom dojke u obitelji	0,864	0,91	0,30	2,77
Karcinom jajnika	0,998	0,00	0,00	.
KalcifikatiSuspektniLijevo	0,709	1,24	0,39	3,92
KalcifikatiSuspektniDesno	0,351	1,82	0,52	6,36
AsimetrijaLijevo	<0,001	4,80	1,99	11,54
AsimetrijaDesno	0,798	0,82	0,19	3,62
GustocaTkiva	0,007	1,74	1,16	2,59
Birads	<0,001	5,02	3,63	6,95
Constant	0,000	0,00		

U Brodsko-posavskoj županiji kao značajni prediktori pojavnosti karcinoma dojke prisutni su: starija dob mamografije (OR:1,08; 95% CI:1,03-1,14), prisutnost čvora u dojka (OR:6,78; 95% CI:2,09-21,95), asimetrija lijevo (OR:4,80; 95% CI:1,99-11,54) te veći BIRADS (OR:5,02; 95% CI:3,63-6,95). Najjači prediktor (kontroliran na sve ostale varijable u modelu) su čvor u dojka - ako je taj nalaz prisutan, šanse za pripadnost skupini sa karcinomom rastu skoro 7 puta.

DUBROVAČKO-NERETVANSKA

	P	OR	95% CI	
			Donji	Gornji
Starija dob mamografije	0,030	1,08	1,01	1,15
BMI (kg/m ²)	0,689	0,98	0,90	1,07
Ranije mamografije	0,319	1,46	0,69	3,07
Obavljen pregled u zadnjih godinu dana	0,026	0,09	0,01	0,74
Bol u dojka	0,450	1,64	0,45	5,98
Iscjedak iz dojki	0,995	0,00	0,00	.
Čvor u dojka	0,107	3,25	0,78	13,64
Biopsija dojki	0,037	6,16	1,12	33,92
Menarhe	0,469	1,08	0,88	1,33
Menopauza	0,949	1,00	0,93	1,09
Broj trudnoća	0,506	0,91	0,69	1,20
Dob prve trudnoće	0,494	0,98	0,91	1,05
Dojenje	0,671	0,81	0,30	2,17
Koristila hormonsku kontracepciju	0,036	2,31	1,05	5,04
Uzima hormonsku terapiju	0,996	0,00	0,00	.
Uzimala hormonsku terapiju	0,866	1,11	0,34	3,58
Karcinom dojke u obitelji	0,857	1,10	0,38	3,18
Karcinom jajnika	0,999	0,00	0,00	.
KalcifikatiSuspektniLijevo	0,075	3,31	0,89	12,35
KalcifikatiSuspektniDesno	0,744	1,27	0,30	5,45
AsimetrijaLijevo	0,921	0,94	0,27	3,28
AsimetrijaDesno	0,361	0,55	0,15	2,00
GustocaTkiva	0,922	0,98	0,62	1,53
Birads	<0,001	8,14	5,28	12,56
Constant	0,000	0,00		

U Dubrovačko-neretvanskoj županiji kao značajni prediktori pojavnosti karcinoma dojke prisutni su: starija dob mamografije (OR:1,08; 95% CI:1,01-1,15), biopsija dojki (OR:6,16; 95% CI:1,12-33,92), koristila hormonsku kontracepciju (OR:2,31; 95% CI:1,05-5,04) i te veći BIRADS (OR:8,14; 95% CI:5,28-12,56). Najjači prediktor (kontroliran na sve ostale varijable u modelu) je biopsija dojki - ako je taj nalaz prisutan, šanse za pripadnosti skupini sa karcinomom rastu 6 puta.

GRAD ZAGREB

	P	OR	95% CI	
			Donji	Gornji
Starija dob mamografije	<0,001	1,05	1,03	1,08
BMI (kg/m ²)	0,055	1,03	1,00	1,06
Ranije mamografije	0,464	0,88	0,64	1,23
Obavljen pregled u zadnjih godinu dana	0,030	0,59	0,36	0,95
Bol u dojka	0,295	0,69	0,34	1,39
Iscjedak iz dojki	0,530	1,36	0,52	3,57
Čvor u dojka	0,056	1,97	0,98	3,95
Biopsija dojki	0,607	0,75	0,26	2,21
Menarhe	0,501	0,97	0,89	1,06
Menopauza	0,560	0,99	0,96	1,02
Broj trudnoća	0,804	1,01	0,93	1,10
Dob prve trudnoće	0,204	1,01	0,99	1,03
Dojenje	0,956	1,01	0,63	1,62
Koristila hormonsku kontracepciju	0,944	1,01	0,71	1,45
Uzima hormonsku terapiju	0,336	1,39	0,71	2,69
Uzimala hormonsku terapiju	0,529	0,87	0,55	1,36
Karcinom dojke u obitelji	0,088	1,44	0,95	2,18
Karcinom jajnika	0,995	0,00	0,00	.
KalcifikatiSuspektniLijevo	0,163	1,46	0,86	2,47
KalcifikatiSuspektniDesno	0,007	2,13	1,23	3,70
AsimetrijaLijevo	0,920	0,97	0,51	1,83
AsimetrijaDesno	0,948	0,98	0,53	1,81
GustocaTkiva	0,081	1,20	0,98	1,46
Birads	<0,001	6,10	5,17	7,20
Constant	0,000	0,00		

U Gradu Zagrebu kao značajni prediktori pojavnosti karcinoma dojke prisutni su: starija dob mamografije (OR:1,05; 95% CI:1,03-1,18), kalcifikati suspektni desno (OR:2,13; 95% CI:1,23-3,70), te veći BIRADS (OR:6,10; 95% CI:5,17-7,20). Najjači prediktor (kontroliran na sve ostale varijable u modelu) su osim većeg BIRADS-a, kalcifikati suspektni desno - ako je taj nalaz prisutan, šanse za pripadnosti skupini sa karcinomom rastu 2 puta.

ISTARSKA

	P	OR	95% CI	
			Donji	Gornji
Starija dob mamografije	0,477	1,02	0,96	1,09
BMI (kg/m2)	0,915	1,01	0,91	1,10
Ranije mamografije	0,290	0,64	0,28	1,46
Obavljen pregled u zadnjih godinu dana	0,859	0,92	0,36	2,37
Bol u dojka	0,590	1,58	0,30	8,40
Iscjedak iz dojki	0,714	1,54	0,15	15,70
Čvor u dojka	0,090	3,58	0,82	15,66
Biopsija dojki	0,234	0,19	0,01	2,88
Menarhe	0,940	0,99	0,80	1,23
Menopauza	0,767	1,01	0,93	1,10
Broj trudnoća	0,960	1,01	0,75	1,35
Dob prve trudnoće	0,375	0,98	0,94	1,02
Dojenje	0,274	2,40	0,50	11,53
Koristila hormonsku kontracepciju	0,843	0,91	0,34	2,39
Uzima hormonsku terapiju	0,993	0,00	0,00	.
Uzimala hormonsku terapiju	0,470	0,56	0,12	2,70
Karcinom dojke u obitelji	0,024	2,89	1,15	7,26
Karcinom jajnika	0,997	0,00	0,00	.
KalcifikatiSuspektniLijevo	0,012	6,77	1,52	30,22
KalcifikatiSuspektniDesno	0,061	6,85	0,92	51,26
AsimetrijaLijevo	0,814	0,78	0,10	6,14
AsimetrijaDesno	0,258	0,18	0,01	3,46
GustocaTkiva	0,999	1,00	0,62	1,62
Birads	<0,001	20,86	12,89	33,76
Constant	0,000	0,00		

U istarskoj županiji kao značajni prediktori pojavnosti karcinoma dojke prisutni su: karcinom dojke u obitelji (OR:2,89; 95% CI:1,15-7,26), kalcifikati suspektni lijevo (OR:6,77; 95% CI:1,52-30,22), te veći BIRADS (OR:20,86; 95% CI:12,89-33,76). Najjači prediktor (kontroliran na sve ostale varijable u modelu) su osim većeg BIRADS-a, kalcifikati suspektni lijevo - ako je taj nalaz prisutan, šanse za pripadnosti skupini sa karcinomom rastu skoro 7 puta.

KARLOVAČKA

	P	OR	95% CI	
			Donji	Gornji
Starija dob mamografije	0,049	1,08	1,00	1,16
BMI (kg/m ²)	0,776	1,01	0,93	1,10
Ranije mamografije	0,296	0,64	0,28	1,48
Obavljen pregled u zadnjih godinu dana	0,531	0,52	0,07	4,09
Bol u dojka	0,708	0,63	0,06	7,05
Iscjedak iz dojki	0,940	1,12	0,06	20,67
Čvor u dojka	0,633	1,81	0,16	20,85
Biopsija dojki	0,997	0,00	0,00	.
Menarhe	0,602	0,94	0,75	1,18
Menopauza	0,336	1,04	0,96	1,14
Broj trudnoća	0,520	0,91	0,69	1,20
Dob prve trudnoće	0,759	1,01	0,95	1,08
Dojenje	0,551	1,57	0,36	6,91
Koristila hormonsku kontracepciju	0,329	0,45	0,09	2,22
Uzima hormonsku terapiju	0,994	0,00	0,00	.
Uzimala hormonsku terapiju	0,511	1,48	0,46	4,72
Karcinom dojke u obitelji	0,513	0,64	0,16	2,47
Karcinom jajnika	0,999	0,00	0,00	.
KalcifikatiSuspektniLijevo	0,559	1,84	0,24	14,23
KalcifikatiSuspektniDesno	0,876	0,84	0,09	7,63
AsimetrijaLijevo	0,995	0,00	0,00	.
AsimetrijaDesno	0,456	0,46	0,06	3,53
GustocaTkiva	0,497	1,19	0,72	1,99
Birads	<0,001	4,97	3,50	7,05
Constant	0,000	0,00		

U Karlovačkoj županiji kao značajni prediktor pojavnosti karcinoma dojke prisutni su: starija dob mamografije (OR:1,08; 95% CI:1,00-1,16) i veći BIRADS (OR:4,97; 95% CI:3,50-7,05). Ako je veći BIRADS prisutan, šanse za pripadnost skupini sa karcinomom rastu skoro 5 puta.

KOPRIVNIČKO-KRIŽEVAČKA

	P	OR	95% CI	
			Donji	Gornji
Starija dob mamografije	0,237	1,29	0,84	1,99
BMI (kg/m ²)	0,231	0,82	0,59	1,14
Ranije mamografije	0,478	0,30	0,01	8,53
Obavljen pregled u zadnjih godinu dana	0,218	10,64	0,25	458,77
Bol u dojka	0,999	0,00	0,00	.
Iscjedak iz dojki	0,997	0,00	0,00	.
Čvor u dojka	0,995	0,00	0,00	.
Biopsija dojki	0,998	0,00	0,00	.
Menarhe	0,640	0,75	0,22	2,54
Menopauza	0,074	1,67	0,95	2,93
Broj trudnoća	0,237	0,26	0,03	2,44
Dob prve trudnoće	0,108	1,49	0,92	2,44
Dojenje	0,758	0,29	0,00	825,87
Koristila hormonsku kontracepciju	0,195	18,16	0,23	1451,87
Uzima hormonsku terapiju	0,990	0,00	0,00	.
Uzimala hormonsku terapiju	0,416	0,16	0,00	13,33
Karcinom dojke u obitelji	0,900	1,26	0,03	46,79
Karcinom jajnika	0,986	0,00	0,00	.
KalcifikatiSuspektniLijevo	0,112	0,06	0,00	1,91
KalcifikatiSuspektniDesno	0,645	2,65	0,04	168,97
AsimetrijaLijevo	0,903	0,73	0,00	125,00
AsimetrijaDesno	0,490	7,21	0,03	1965,17
GustocaTkiva	0,272	0,15	0,01	4,35
Birads	0,476	0,00	0,00	0,00
Constant	0,425	0,00		

U Koprivničko-križevačkoj županiji nema značajnih prediktora pojavnosti karcinoma dojke.

KRAPINSKO-ZAGORSKA

	P	OR	95% CI	
			Donji	Gornji
Starija dob mamografije	0,607	1,02	0,95	1,10
BMI (kg/m ²)	0,957	1,00	0,91	1,09
Ranije mamografije	0,615	0,79	0,32	1,97
Obavljen pregled u zadnjih godinu dana	0,562	1,44	0,42	4,98
Bol u dojkama	0,034	3,36	1,09	10,33
Iscjedak iz dojki	0,995	0,00	0,00	.
Čvor u dojkama	0,981	1,02	0,14	7,27
Biopsija dojki	0,996	0,00	0,00	.
Menarhe	0,105	0,81	0,63	1,04
Menopauza	0,460	1,04	0,94	1,15
Broj trudnoća	0,127	0,72	0,47	1,10
Dob prve trudnoće	0,625	1,02	0,93	1,13
Dojenje	0,570	1,47	0,39	5,48
Koristila hormonsku kontracepciju	0,884	1,10	0,31	3,91
Uzima hormonsku terapiju	0,992	0,00	0,00	.
Uzimala hormonsku terapiju	0,651	0,73	0,19	2,83
Karcinom dojke u obitelji	0,062	2,88	0,95	8,76
Karcinom jajnika	0,998	0,00	0,00	.
KalcifikatiSuspektniLijevo	0,402	0,16	0,00	11,38
KalcifikatiSuspektniDesno	0,007	6,92	1,69	28,34
AsimetrijaLijevo	0,358	2,12	0,43	10,55
AsimetrijaDesno	0,462	1,84	0,36	9,34
GustocaTkiva	0,919	1,03	0,58	1,81
Birads	<0,001	5,96	4,16	8,54
Constant	0,016	0,00		

U Krapinsko-zagorskoj županiji kao značajni prediktori pojavnosti karcinoma dojke prisutni su: bol u dojkama (OR:3,36; 95% CI:1,09-10,33), kalcifikati suspektni desno (OR:6,92; 95% CI:1,69-28,34), te veći BIRADS (OR:5,96; 95% CI:4,16-8,54). Najjači prediktor (kontroliran na sve ostale varijable u modelu) su kalcifikati suspektni desno - ako je taj nalaz prisutan, šanse za pripadnosti skupini sa karcinomom rastu skoro 7 puta.

LIČKO-SENJSKA

	P	OR	95% CI	
			Donji	Gornji
Starija dob mamografije	0,755	2765,11	0,00	0,00
BMI (kg/m ²)	0,911	13,98	0,00	0,00
Ranije mamografije	0,762	0,00	0,00	.
Obavljen pregled u zadnjih godinu dana	0,903	0,00	0,00	0,00
Bol u dojkama	1,000	0,00	0,00	.
Iscjedak iz dojki	0,910	0,00	0,00	.
Čvor u dojkama	0,747	0,00	0,00	.
Biopsija dojki	0,747	0,00	0,00	.
Menarhe	0,764	0,00	0,00	0,00
Menopauza	0,799	0,00	0,00	0,00
Broj trudnoća	0,775	0,00	0,00	0,00
Dob prve trudnoće	0,817	0,00	0,00	0,00
Dojenje	0,749	0,00	0,00	.
Koristila hormonsku kontracepciju	0,756	0,00	0,00	.
Uzima hormonsku terapiju	0,999	0,00	0,00	.
Uzimala hormonsku terapiju	0,754	0,00	0,00	.
Karcinom dojke u obitelji	0,762	0,00	0,00	.
Karcinom jajnika	0,998	0,00	0,00	.
KalcifikatiSuspektniLijevo	0,810	0,00	0,00	0,00
KalcifikatiSuspektniDesno	0,963	0,00	0,00	.
AsimetrijaLijevo	0,988	0,00	0,00	.
AsimetrijaDesno	0,983	0,00	0,00	.
GustocaTkiva	0,783	0,00	0,00	0,00
Birads	0,745	0,00	0,00	.
Constant	0,756	0,00		

U Ličko-senjskoj županiji nema značajnih prediktora pojavnosti karcinoma dojke.

MEĐIMURSKA

	P	OR	95% CI	
			Donji	Gornji
Starija dob mamografije	0,166	1,04	0,98	1,11
BMI (kg/m ²)	0,158	1,04	0,98	1,11
Ranije mamografije	0,981	0,99	0,48	2,03
Obavljen pregled u zadnjih godinu dana	0,343	1,47	0,66	3,24
Bol u dojkama	0,085	2,29	0,89	5,90
Iscjedak iz dojki	0,495	1,74	0,36	8,47
Čvor u dojkama	0,506	1,51	0,45	5,15
Biopsija dojki	0,997	0,00	0,00	.
Menarhe	0,064	0,82	0,67	1,01
Menopauza	0,162	1,06	0,98	1,14
Broj trudnoća	0,076	0,78	0,59	1,03
Dob prve trudnoće	0,731	0,99	0,91	1,07
Dojenje	0,231	0,57	0,23	1,43
Koristila hormonsku kontracepciju	0,705	1,14	0,57	2,28
Uzima hormonsku terapiju	0,307	0,34	0,04	2,66
Uzimala hormonsku terapiju	0,426	0,73	0,34	1,59
Karcinom dojke u obitelji	0,597	0,72	0,22	2,41
Karcinom jajnika	0,998	0,00	0,00	.
KalcifikatiSuspektniLijevo	0,001	9,77	2,43	39,32
KalcifikatiSuspektniDesno	<0,001	29,51	5,38	161,95
AsimetrijaLijevo	0,992	1,01	0,23	4,48
AsimetrijaDesno	0,395	0,41	0,05	3,22
GustocaTkiva	0,586	1,16	0,68	2,00
Birads	<0,001	4,84	3,34	7,01
Constant	0,000	0,00		

U Međimurskoj županiji kao značajni prediktori pojavnosti karcinoma dojke prisutni su: kalcifikati suspektni lijevo (OR:9,77; 95% CI:2,43-39,32), kalcifikati suspektni desno (OR:29,51; 95% CI:5,38-161,95) te veći BIRADS (OR:4,84; 95% CI:3,34-7,01). Najjači prediktor (kontroliran na sve ostale varijable u modelu) su kalcifikati suspektni desno - ako je taj nalaz prisutan, šanse za pripadnost skupini sa karcinomom rastu skoro 30 puta.

OSJEČKO-BARANJSKA

	P	OR	95% CI	
			Donji	Gornji
Starija dob mamografije	0,208	1,02	0,99	1,06
BMI (kg/m2)	0,532	0,99	0,94	1,03
Ranije mamografije	0,671	0,90	0,56	1,45
Obavljen pregled u zadnjih godinu dana	0,588	0,80	0,37	1,77
Bol u dojkama	0,021	2,24	1,13	4,43
Iscjedak iz dojki	0,777	0,81	0,19	3,50
Čvor u dojkama	0,477	1,52	0,48	4,82
Biopsija dojki	0,654	0,61	0,07	5,20
Menarhe	0,091	0,89	0,78	1,02
Menopauza	0,745	0,99	0,95	1,04
Broj trudnoća	0,246	1,06	0,96	1,17
Dob prve trudnoće	0,093	1,04	0,99	1,09
Dojenje	0,108	2,34	0,83	6,60
Koristila hormonsku kontracepciju	0,825	0,95	0,60	1,51
Uzima hormonsku terapiju	0,513	1,43	0,49	4,17
Uzimala hormonsku terapiju	0,898	0,96	0,49	1,86
Karcinom dojke u obitelji	0,847	0,93	0,46	1,89
Karcinom jajnika	0,998	0,00	0,00	.
KalcifikatiSuspektniLijevo	0,003	2,90	1,45	5,82
KalcifikatiSuspektniDesno	0,083	2,09	0,91	4,78
AsimetrijaLijevo	0,794	1,14	0,43	3,02
AsimetrijaDesno	0,057	2,18	0,98	4,88
GustocaTkiva	0,707	0,94	0,68	1,30
Birads	<0,001	5,41	4,23	6,93
Constant	0,000	0,00		

U Osječko-baranjskoj županiji kao značajni prediktori pojavnosti karcinoma dojke prisutni su: kalcifikati suspektni lijevo (OR:2,90; 95% CI:1,45-5,82) te veći BIRADS (OR:5,41; 95% CI:4,23-6,93). Najjači prediktor (kontroliran na sve ostale varijable u modelu) je veći BIRADS - ako je taj nalaz prisutan, šanse za pripadnost skupini sa karcinomom rastu 5 puta.

POŽEŠKO-SLAVONSKA

	P	OR	95% CI	
			Donji	Gornji
Starija dob mamografije	0,313	1,06	0,94	1,20
BMI (kg/m ²)	0,967	1,00	0,87	1,15
Ranije mamografije	0,739	1,34	0,24	7,65
Obavljen pregled u zadnjih godinu dana	0,617	0,55	0,05	5,73
Bol u dojka	0,920	0,78	0,01	99,83
Iscjedak iz dojki	0,995	0,00	0,00	.
Čvor u dojka	0,583	3,82	0,03	452,41
Biopsija dojki	0,997	0,00	0,00	.
Menarhe	0,290	1,31	0,80	2,14
Menopauza	0,122	1,15	0,96	1,38
Broj trudnoća	0,126	0,54	0,24	1,19
Dob prve trudnoće	0,354	1,09	0,91	1,29
Dojenje	0,147	9,28	0,46	189,02
Koristila hormonsku kontracepciju	0,420	0,43	0,05	3,38
Uzima hormonsku terapiju	0,103	20,86	0,54	805,23
Uzimala hormonsku terapiju	0,472	2,27	0,24	21,16
Karcinom dojke u obitelji	0,035	9,90	1,17	83,46
Karcinom jajnika	0,998	0,00	0,00	.
KalcifikatiSuspektniLijevo	0,499	2,20	0,22	21,75
KalcifikatiSuspektniDesno	0,394	4,42	0,15	134,16
AsimetrijaLijevo	0,005	69,82	3,55	1374,59
AsimetrijaDesno	0,797	1,37	0,12	15,20
GustocaTkiva	0,245	0,48	0,14	1,66
Birads	<0,001	444,69	39,43	5014,95
Constant	0,000	0,00		

U Požeško-slavonskoj županiji kao značajni prediktori pojavnosti karcinoma dojke prisutni su: karcinomi dojke u obitelji (OR:9,90; 95% CI:1,17-83,46), asimetrija lijevo (OR:69,82; 95% CI:3,55-1374,59) te veći BIRADS (OR:444,69; 95% CI:39,43-5014,95). Najjači prediktor (kontroliran na sve ostale varijable u modelu) su veći BIRADS - ako je taj nalaz prisutan, šanse za pripadnost skupini sa karcinomom rastu skoro 445 puta.

PRIMORSKO-GORANSKA

	P	OR	95% CI	
			Donji	Gornji
Starija dob mamografije	0,396	1,02	0,98	1,07
BMI (kg/m ²)	0,835	0,99	0,93	1,06
Ranije mamografije	0,147	0,65	0,36	1,16
Obavljen pregled u zadnjih godinu dana	0,710	1,12	0,63	1,99
Bol u dojka	0,835	1,12	0,40	3,12
Iscjedak iz dojki	0,724	1,45	0,18	11,51
Čvor u dojka	0,211	2,21	0,64	7,65
Biopsija dojki	0,324	0,44	0,09	2,23
Menarhe	0,304	0,92	0,80	1,07
Menopauza	0,043	1,07	1,00	1,14
Broj trudnoća	0,583	0,94	0,77	1,16
Dob prve trudnoće	0,475	0,98	0,92	1,04
Dojenje	0,810	1,09	0,52	2,29
Koristila hormonsku kontracepciju	0,933	0,97	0,51	1,87
Uzima hormonsku terapiju	0,896	1,09	0,30	3,93
Uzimala hormonsku terapiju	0,707	1,15	0,55	2,41
Karcinom dojke u obitelji	0,560	0,77	0,32	1,86
Karcinom jajnika	0,998	0,00	0,00	.
KalcifikatiSuspektniLijevo	0,000	11,80	4,20	33,17
KalcifikatiSuspektniDesno	<0,001	11,23	3,16	39,96
AsimetrijaLijevo	0,367	1,54	0,60	3,97
AsimetrijaDesno	0,037	2,50	1,06	5,92
GustocaTkiva	0,730	1,07	0,74	1,53
Birads	<0,001	5,59	4,45	7,03
Constant	0,000	0,00		

U Primorsko-goranskoj županiji kao značajni prediktori pojavnosti karcinoma dojke prisutni su: kalcifikai suspektni desno (OR:11,23; 95% CI:3,16-39,96) te veći BIRADS (OR:5,59; 95% CI:4,45-7,03). Najjači prediktor (kontroliran na sve ostale varijable u modelu) su kalcifikati suspektni desno - ako je taj nalaz prisutan, šanse za pripadnost skupini sa rakom rastu 11 puta.

SISAČKO-MOSLAVAČKA

	P	OR	95% CI	
			Donji	Gornji
Starija dob mamografije	0,389	1,03	0,96	1,10
BMI (kg/m ²)	0,442	1,03	0,96	1,11
Ranije mamografije	0,689	0,84	0,35	1,99
Obavljen pregled u zadnjih godinu dana	0,337	0,50	0,12	2,04
Bol u dojka	0,189	2,22	0,68	7,33
Iscjedak iz dojki	0,995	0,00	0,00	.
Čvor u dojka	0,037	4,10	1,09	15,43
Biopsija dojki	0,971	0,96	0,09	10,50
Menarhe	0,811	0,97	0,77	1,23
Menopauza	0,758	0,99	0,91	1,08
Broj trudnoća	0,024	0,66	0,46	0,95
Dob prve trudnoće	0,072	1,03	1,00	1,06
Dojenje	0,808	1,16	0,35	3,82
Koristila hormonsku kontracepciju	0,337	1,51	0,65	3,48
Uzima hormonsku terapiju	0,993	0,00	0,00	.
Uzimala hormonsku terapiju	0,822	1,16	0,32	4,19
Karcinom dojke u obitelji	0,639	1,35	0,39	4,68
Karcinom jajnika	0,998	0,00	0,00	.
KalcifikatiSuspektniLijevo	0,445	0,34	0,02	5,49
KalcifikatiSuspektniDesno	0,998	0,00	0,00	.
AsimetrijaLijevo	<0,001	12,43	3,09	50,09
AsimetrijaDesno	0,140	4,93	0,59	41,03
GustocaTkiva	0,243	1,37	0,81	2,34
Birads	<0,001	6,86	4,99	9,42
Constant	0,002	0,00		

U Sisačko-moslavačkoj županiji kao značajni prediktori pojavnosti karcinoma dojke prisutni su: čvor u dojka (OR:4,10; 95% CI:1,09-15,43), asimetrija lijevo (OR:12,43; 95% CI:3,09-50,09) te veći BIRADS (OR:6,86; 95% CI:4,99-9,42). Najjači prediktor (kontroliran na sve ostale varijable u modelu) je asimetrija lijeve dojke - ako je taj nalaz prisutan, šanse za pripadnost skupini sa karcinomom rastu 12 puta.

SPLITSKO-DALMATINSKA

	P	OR	95% CI	
			Donji	Gornji
Starija dob mamografije	0,184	1,03	0,98	1,09
BMI (kg/m ²)	0,480	1,02	0,96	1,08
Ranije mamografije	0,813	0,93	0,50	1,73
Obavljen pregled u zadnjih godinu dana	0,808	0,92	0,47	1,81
Bol u dojkama	0,440	1,54	0,51	4,64
Iscjedak iz dojki	0,078	3,85	0,86	17,25
Čvor u dojkama	0,160	0,22	0,03	1,83
Biopsija dojki	0,493	2,05	0,26	16,07
Menarhe	0,095	0,87	0,74	1,02
Menopauza	0,006	1,11	1,03	1,19
Broj trudnoća	0,560	0,94	0,75	1,17
Dob prve trudnoće	0,035	1,03	1,00	1,05
Dojenje	0,362	0,68	0,29	1,57
Koristila hormonsku kontracepciju	0,102	1,77	0,89	3,52
Uzima hormonsku terapiju	0,690	0,65	0,08	5,55
Uzimala hormonsku terapiju	0,729	1,17	0,48	2,87
Karcinom dojke u obitelji	0,106	1,87	0,87	4,01
Karcinom jajnika	0,997	0,00	0,00	.
KalcifikatiSuspektniLijevo	0,285	2,08	0,54	8,00
KalcifikatiSuspektniDesno	0,005	5,47	1,67	17,92
AsimetrijaLijevo	0,326	0,37	0,05	2,70
AsimetrijaDesno	0,808	1,14	0,40	3,24
GustocaTkiva	0,592	0,89	0,59	1,36
Birads	<0,001	5,92	4,49	7,81
Constant	0,000	0,00		

U Splitsko-dalmatinskoj županiji kao značajni prediktori pojavnosti karcinoma dojke prisutni su: dob menopauze (OR:1,11; 95% CI:1,03-1,19), kalcifikati suspektni desno (OR:5,47; 95% CI:1,67-17,92) te veći BIRADS (OR:5,92; 95% CI:4,49-7,81). Najjači prediktor (kontroliran na sve ostale varijable u modelu) je veći BIRADS - ako je taj nalaz prisutan, šanse za pripadnost skupini sa karcinomom rastu skoro 6 puta,

ŠIBENSKO-KNINSKA

	P	OR	95% CI	
			Donji	Gornji
Starija dob mamografije	0,298	1,05	0,96	1,14
BMI (kg/m ²)	0,600	1,03	0,92	1,15
Ranije mamografije	0,735	0,84	0,31	2,30
Obavljen pregled u zadnjih godinu dana	0,489	0,55	0,10	3,00
Bol u dojkama	0,994	0,00	0,00	.
Iscjedak iz dojki	0,997	0,00	0,00	.
Čvor u dojkama	0,038	6,74	1,11	41,00
Biopsija dojki	0,997	0,00	0,00	.
Menarhe	0,706	0,95	0,72	1,25
Menopauza	0,176	1,08	0,97	1,21
Broj trudnoća	0,958	1,01	0,72	1,42
Dob prve trudnoće	0,956	1,00	0,89	1,14
Dojenje	0,561	1,89	0,22	16,12
Koristila hormonsku kontracepciju	0,990	0,00	0,00	.
Uzima hormonsku terapiju	0,996	0,00	0,00	.
Uzimala hormonsku terapiju	0,414	2,44	0,29	20,81
Karcinom dojke u obitelji	0,223	2,11	0,64	7,00
Karcinom jajnika	0,999	0,00	0,00	.
KalcifikatiSuspektniLijevo	0,342	2,61	0,36	18,83
KalcifikatiSuspektniDesno	0,356	3,56	0,24	52,70
AsimetrijaLijevo	0,111	4,56	0,70	29,57
AsimetrijaDesno	0,997	0,00	0,00	.
GustocaTkiva	0,037	0,35	0,13	0,94
Birads	<0,001	9,22	5,22	16,28
Constant	0,000	0,00		

U Šibensko-kninskoj županiji kao značajni prediktori pojavnosti karcinoma dojke prisutni su: gustoća tkiva (OR:0,35; 95% CI:0,13-0,94), te veći BIRADS (OR:9,22; 95% CI:5,22-16,28). Najjači prediktor (kontroliran na sve ostale varijable u modelu) je veći BIRADS - ako je taj nalaz prisutan, šanse za pripadnost skupini sa karcinomom rastu 9 puta. Smanjena gustoća tkiva djeluje protektivno (OR:0,35;95% CI:0,13-0,94).

VARAŽDINSKA

	P	OR	95% CI	
			Donji	Gornji
Starija dob mamografije	0,005	1,10	1,03	1,17
BMI (kg/m ²)	0,508	1,03	0,95	1,11
Ranije mamografije	0,766	1,14	0,49	2,66
Obavljen pregled u zadnjih godinu dana	0,786	1,14	0,45	2,85
Bol u dojkama	0,527	1,49	0,43	5,09
Iscjedak iz dojki	0,995	0,00	0,00	.
Čvor u dojkama	0,667	1,36	0,34	5,48
Biopsija dojki	0,996	0,00	0,00	.
Menarhe	0,745	0,97	0,78	1,19
Menopauza	0,214	0,95	0,88	1,03
Broj trudnoća	0,581	0,91	0,65	1,27
Dob prve trudnoće	0,533	0,97	0,89	1,06
Dojenje	0,334	2,48	0,39	15,67
Koristila hormonsku kontracepciju	0,586	1,25	0,56	2,75
Uzima hormonsku terapiju	0,523	1,68	0,34	8,17
Uzimala hormonsku terapiju	0,707	0,82	0,28	2,34
Karcinom dojke u obitelji	0,494	1,41	0,53	3,75
Karcinom jajnika	0,998	0,00	0,00	.
KalcifikatiSuspektniLijevo	0,821	1,16	0,32	4,21
KalcifikatiSuspektniDesno	0,997	0,00	0,00	.
AsimetrijaLijevo	0,919	0,90	0,13	6,27
AsimetrijaDesno	0,761	1,27	0,27	6,04
GustoćaTkiva	0,031	1,75	1,05	2,90
Birads	<0,001	8,37	5,55	12,63
Constant	0,000	0,00		

U Varaždinskoj županiji kao značajni prediktori pojavnosti karcinoma dojke prisutni su: povećana gustoća tkiva (OR:1,75; 95% CI:1,05-2,90), te veći BIRADS (OR:8,37; 95% CI:5,55-12,63). Najjači prediktor (kontroliran na sve ostale varijable u modelu) je veći BIRADS - ako je taj nalaz prisutan, šanse za pripadnost skupini sa karcinomom rastu 8 puta

VIROVITIČKO-PODRAVSKA

	P	OR	95% CI	
			Donji	Gornji
Starija dob mamografije	0,027	1,12	1,01	1,24
BMI (kg/m2)	0,333	0,94	0,83	1,07
Ranije mamografije	0,110	0,30	0,07	1,32
Obavljen pregled u zadnjih godinu dana	0,495	2,30	0,21	25,13
Bol u dojka	0,994	0,00	0,00	.
Iscjedak iz dojki	0,997	0,00	0,00	.
Čvor u dojka	0,996	0,00	0,00	.
Biopsija dojki	0,997	0,00	0,00	.
Menarhe	0,081	0,72	0,50	1,04
Menopauza	0,503	1,04	0,92	1,18
Broj trudnoća	0,919	1,02	0,71	1,46
Dob prve trudnoće	0,477	1,06	0,91	1,23
Dojenje	0,150	0,35	0,08	1,46
Koristila hormonsku kontracepciju	0,539	1,46	0,43	4,93
Uzima hormonsku terapiju	0,059	10,19	0,91	113,63
Uzimala hormonsku terapiju	0,989	0,00	0,00	.
Karcinom dojke u obitelji	0,694	0,62	0,06	6,53
Karcinom jajnika	0,999	0,00	0,00	.
KalcifikatiSuspektniLijevo	0,110	3,98	0,73	21,73
KalcifikatiSuspektniDesno	0,312	0,24	0,01	3,86
AsimetrijaLijevo	0,995	0,00	0,00	.
AsimetrijaDesno	0,308	0,31	0,03	2,93
GustocaTkiva	0,607	1,25	0,53	2,96
Birads	<0,001	8,70	4,67	16,22
Constant	0,024	0,00		

U Virovitičko-podravskoj županiji kao značajni prediktori pojavnosti karcinoma dojke prisutan je veći BIRADS (OR:8,70; 95% CI:4,67-16,2) - ako je taj nalaz prisutan, šanse za pripadnost skupini sa karcinomom rastu skoro 9 puta.

VUKOVARSKO-SRIJEMSKA

	P	OR	95% CI	
			Donji	Gornji
Starija dob mamografije	0,017	1,06	1,01	1,11
BMI (kg/m ²)	0,400	1,02	0,97	1,08
Ranije mamografije	0,679	1,12	0,64	1,97
Obavljen pregled u zadnjih godinu dana	0,398	0,62	0,21	1,87
Bol u dojkama	0,696	1,23	0,43	3,48
Iscjedak iz dojki	0,142	0,19	0,02	1,73
Čvor u dojkama	0,551	1,38	0,48	3,92
Biopsija dojki	0,119	3,45	0,73	16,34
Menarhe	0,449	1,06	0,91	1,23
Menopauza	0,140	1,04	0,99	1,10
Broj trudnoća	0,814	0,98	0,84	1,14
Dob prve trudnoće	0,310	1,03	0,97	1,11
Dojenje	0,670	1,21	0,50	2,90
Koristila hormonsku kontracepciju	0,093	1,63	0,92	2,87
Uzima hormonsku terapiju	0,722	1,34	0,27	6,68
Uzimala hormonsku terapiju	0,590	1,27	0,54	2,98
Karcinom dojke u obitelji	0,287	0,61	0,25	1,51
Karcinom jajnika	0,998	0,00	0,00	.
KalcifikatiSuspektniLijevo	<0,001	4,54	1,99	10,32
KalcifikatiSuspektniDesno	<0,001	3,72	1,34	10,35
AsimetrijaLijevo	0,747	1,13	0,53	2,41
AsimetrijaDesno	0,289	1,49	0,71	3,14
GustocaTkiva	0,339	0,83	0,57	1,21
Birads	<0,001	6,19	4,76	8,07
Constant	0,000	0,00		

U Vukovarsko-srijemskoj županiji kao značajni prediktori pojavnosti karcinoma dojke prisutni su: starija dob mamografije (OR:1,0; 95% CI:1,01-1,11), kalcifikati suspektni lijevo (OR:4,54; 95% CI:1,99-10,32), kalcifikati suspektni desno (OR:3,72; 95% CI:1,34-10,35) te veći BIRADS (OR:6,19; 95% CI:4,76-8,07). Najjači prediktor (kontroliran na sve ostale varijable u modelu) je veći BIRADS- ako je taj nalaz prisutan, šanse za pripadnost skupini sa karcinomom rastu 6 puta.

ZADARSKA

	P	OR	95% CI	
			Donji	Gornji
Starija dob mamografije	0,003	1,09	1,03	1,16
BMI (kg/m ²)	0,090	1,06	0,99	1,13
Ranije mamografije	0,291	0,71	0,37	1,35
Obavljen pregled u zadnjih godinu dana	0,562	0,75	0,28	1,99
Bol u dojka	0,211	2,68	0,57	12,59
Iscjedak iz dojki	0,996	0,00	0,00	.
Čvor u dojka	0,276	0,28	0,03	2,81
Biopsija dojki	0,002	9,94	2,30	42,83
Menarhe	0,455	0,93	0,78	1,12
Menopauza	0,123	0,95	0,89	1,01
Broj trudnoća	0,547	1,07	0,87	1,31
Dob prve trudnoće	0,576	1,01	0,98	1,04
Dojenje	0,303	1,73	0,61	4,93
Koristila hormonsku kontracepciju	0,810	0,89	0,34	2,34
Uzima hormonsku terapiju	0,675	1,32	0,36	4,89
Uzimala hormonsku terapiju	0,209	0,39	0,09	1,69
Karcinom dojke u obitelji	0,392	1,42	0,64	3,16
Karcinom jajnika	0,998	0,00	0,00	.
KalcifikatiSuspektniLijevo	0,599	0,75	0,26	2,17
KalcifikatiSuspektniDesno	0,821	0,89	0,31	2,54
AsimetrijaLijevo	0,118	0,19	0,02	1,52
AsimetrijaDesno	0,248	0,31	0,04	2,29
GustocaTkiva	0,943	1,02	0,64	1,62
Birads	<0,001	15,07	9,80	23,16
Constant	0,000	0,00		

U Zadarskoj županiji kao značajni prediktori pojavnosti karcinoma dojke prisutni su: starija dob mamografije (OR:1,09; 95% CI:1,03-1,06), biopsija dojki (OR:9,94; 95% CI:2,30-42,83), te veći BIRADS (OR:15,07; 95% CI:9,80-23,16). Najjači prediktor (kontroliran na sve ostale varijable u modelu) je veći BIRADS- ako je taj nalaz prisutan, šanse za pripadnost skupini sa karcinomom rastu 15 puta.

ZAGREBAČKA

	P	OR	95% CI	
			Donji	Gornji
Starija dob mamografije	0,064	1,06	1,00	1,14
BMI (kg/m ²)	0,291	1,05	0,96	1,14
Ranije mamografije	0,711	0,86	0,40	1,88
Obavljen pregled u zadnjih godinu dana	0,184	0,39	0,10	1,55
Bol u dojka	0,951	0,95	0,21	4,31
Iscjedak iz dojki	0,993	0,00	0,00	.
Čvor u dojka	0,144	3,32	0,66	16,55
Biopsija dojki	0,632	1,88	0,14	25,15
Menarhe	0,869	1,02	0,82	1,27
Menopauza	0,176	0,95	0,88	1,02
Broj trudnoća	0,091	0,75	0,54	1,05
Dob prve trudnoće	0,536	0,96	0,86	1,08
Dojenje	0,402	1,79	0,46	7,02
Koristila hormonsku kontracepciju	0,228	1,82	0,69	4,80
Uzima hormonsku terapiju	0,759	0,70	0,07	6,83
Uzimala hormonsku terapiju	0,790	0,84	0,23	3,04
Karcinom dojke u obitelji	0,752	1,20	0,39	3,74
Karcinom jajnika	0,997	0,00	0,00	.
KalcifikatiSuspektniLijevo	0,387	0,63	0,22	1,79
KalcifikatiSuspektniDesno	0,994	0,00	0,00	.
AsimetrijaLijevo	0,284	1,89	0,59	6,02
AsimetrijaDesno	0,126	0,15	0,01	1,70
GustocaTkiva	0,165	0,66	0,36	1,19
Birads	<0,001	22,10	13,05	37,42
Constant	0,000	0,00		

U Zagrebačkoj županiji kao značajni prediktor pojavnosti karcinoma dojke prisutan je veći BIRADS (OR:22,10; 95% CI:13,05-37,42). Ako je taj nalaz prisutan, šanse za pripadnost skupisa karcinomom rastu skoro 22 puta.

7. RASPRAVA

Rak dojke je ekstremno heterogena bolest uzrokovana interakcijom nasljednih i okolišnih čimbenika rizika koji dovode do progresivne akumulacije genetičkih i epigenetičkih promjena u stanicama raka dojke. Iako epidemiološka istraživanja podupiru postojanje određenih rizičnih čimbenika (npr. dob, debljina, unos alkohola, duljina ekspozicije estrogenima i mamografska gustoća), obiteljska anamneza dojke ostaje najjači čimbenik rizika za tu bolest. Obiteljski oblici čine otprilike oko 20% svih karcinoma dojke (111).

Rezultati ovog istraživanja rizičnih čimbenika za rak dojke kod 1538 sučeljenih parova pokazuju da dob žena >60 godina, nuligraviditet, nuliparitet, rak u obitelji prvog stupnja srodnosti (majka, sestra, kćer), BMI ≥ 30 kg/m², mamografska gustoća >50% fibrožljezanog tkiva, dob prve donešene trudnoće ≥ 30 godina i dugotrajna (5-9 godina) uporaba HRT-a malo ili umjereno povećavaju relativni rizik za rak dojke. Rezultati prvog kruga „Mamma“ programa su pokazali da žene s rakom dojke u prosjeku imaju manje djece nego žene u kontrolnoj skupini (2.1 vs 2.2), manje doje (80,2% vs 82,2%) kroz kraći vremenski period (10,08 vs 10,02) mjeseci. Dugotrajno dojenje >13 mjeseci češće u kontrolnoj skupini (18,3% vs 20,5%) djeluje protektivno (OR:0,861; 95% CI (0,720-1,029)). Duljina dojenja varira među županijama, i najdulje su dojile žene Šibensko-kninske županije (14,5±14,4), Zadarske (12,9±14,9), Dubrovačko-neretvanske (12,7±12,7), a najkraće žene u Primorsko-goranskoj županiji (8,0±8,1) i Gradu Zagrebi (8,9 ±9,4) mjeseci. Zabilježene su razlike između sela i grada (112). Rezultate ovog istraživanja podržava istraživanje Kolaborativne grupe koja je analizirala osobne podatke 50302 žena s invazivnim rakom dojke i 96973 kontrola iz 47 epidemioloških studija provedenih u 30 zemalja, i utvrdila da žene s rakom dojke u usporedbi s kontrolnom skupinom imaju manje poroda (2.2 vs 2.6), manje su dojile (71% vs 79%), kroz kraće vrijeme (9.8 vs 15.6

mjeseci) (73). Relativni rizik za rak dojke opadao je za 4.3% (95% CI 2.9-5.8; $p < 0,001$) za svakih 12 mjeseci dojenja uz pad od 7.0% (5.0-9.0; $< 0,0001$) za svaki porod. Veličina smanjenja relativnog rizika za rak dojke povezan s dojenjem nije se značajno razlikovala kod žena u zemljama u razvoju i razvijenim zemljama, nije se značajno razlikovala prema dobi, menopauzalnom statusu, etničkom porijeklu, broju poroda, dobi kad je rođeno prvo dijete, ili bilo kojem od 9 istraživanih karakteristika (73).

Ovo je istraživanje pokazalo da je **dob** važan prediktor za rak dojke i najviše je karcinoma otkriveno u dobnoj skupini iznad 60 godina što je u skladu s drugim epidemiološkim istraživanjima prema kojima rizik za razvoj raka dojke raste s dobi počevši u četvrtoj dekadi života (44,113,114) . Vjerojatnost razvoja invazivnog raka dojke u slijedećih 10 godina je 0.4% za žene u dobi 30-39 godina, 1.5% za žene u dobi 40-49 godina, 2.8% za žene u dobi 50-59 godina i 3.6% za žene u dobi 60-69 godina (44). Individualni čimbenici koji povećavaju rizik za razvoj raka dojke osim dobi uključuju obiteljsku ili osobnu anamnezu raka dojke, atipičnu hiperplaziju potvrđenu biopsijom, i prvo dijete nakon 30 godine (44).

Većina poznatih ili suspektnih rizičnih čimbenika za rak dojke, kao što su dob menarhe i dob menopauze, podaci o trudnoći i dojenju, postmenopauzalna debljina ili dobivanje na težini u odrasloj dobi, uporaba egzogenih hormona, sugeriraju hormonalne utjecaje estrogena i progesterona na razvoj raka dojke (115,116). Aktivnosti hormona ovarija, estradiola i progesterona, i njihove egzogene formulacije (uporaba oralnih kontraceptiva i hormonsko nadomjesne terapije) čini se nisu genotoksične, ali utječu na proliferaciju stanica dojke i žene koje razviju rak dojke imaju više razine cirkulirajućeg endogenog estrogena i androgena (117,118). Visoke razine serumskog estradiola kod postmenopauzalnih žena, u prosjeku 15% više nego u zdravih žena, prediktivne su za razvoj raka dojke (119).

Rezultati ovog istraživanja su pokazali da je srednja dob **menarhe** u skupini bolesnica s rakom dojke bila nešto niža nego u kontrolnoj skupini (13.7 ± 3.6 vs 13.9 ± 3.0) i da rana menarhe (<11 godina) neznatno povećava relativni rizik za rak dojke (OR:1,039; 95% CI:0,791-1,366), a menarhe u dobi (12-13 godina) povećava relativni rizik za rak dojke skoro za 1,3 puta. Kasna menarhe ≥ 14 djeluje protektivno i smanjuje relativni rizik za rak dojke za 20%. Rezultati ovog istraživanja konzistentni s nalazima Brintona i suradnika sugeriraju da su rana dob menarhe i uspostavljanje redovitog ovulatornog ciklusa snažno povezani s rizikom za rak dojke i da žene s menarhe ≤ 11 godina imaju 20% veću šansu za razvoj raka dojke nego žene s kasnom menarhe (≥ 14 godina) (117). Izgleda da svaka godina odgođene menarhe smanjuje rizik raka dojke za 20% uz opasku da razine hormona kroz reproduktivnu dob žena koje imaju raniju menarhe mogu biti više nego u žena koje imaju kasnu menarhe (117). Osim toga, kasni početak menarhe odgađa uspostavljanje pravilnog ovulatornog ciklusa, iako postoje neke kontroverze da li odgoda daje bilo kakav dodatni protektivni učinak. Iz podataka o menarhe i menopauzi, čini se mogućim da je ukupno trajanje ekspozicije endogenom estrogenu važan čimbenik u riziku raka dojke (63).

Rezultati ove studije pokazuju da je **nuliparitet** češće evidentiran kod žena s potvrđenim rakom dojke nego kod žena kontrolne skupine (10.0% vs 6.2%) i da su nulipare u povećanom relativnom riziku za razvoj raka dojke skoro 1.5 puta. Nalazi su konzistentni rezultatima prospektivne studije *Nurses' Health Study* Rosnera i suradnika s relativnim rizikom 1.4 (63). Rizik za rak dojke povećava se prolazno nakon trudnoće. Povećani rizik, koji traje aproksimativno 10 godina, tada je povezan s dugotrajnim protektivnim učinkom. Razlog za povećani rizik može biti povećana proliferacija koja prethodi terminalnoj diferencijaciji prije laktacije (63).

Povezanost između **trudnoće** i rizika za rak dojke izgleda mnogo kompliciraniji. Na temelju epidemioloških studija, žene čija je prva donešena trudnoća nakon 30. godine imaju dva do pet puta veći rizik za rak dojke u usporedbi sa ženama kojima je prva donešena trudnoća bila u dobi 18 godina (63, 116). Rezultati ove studije pokazali su da nuliparitet povećava relativni rizik za raka dojke 1,4 (OR:1,436-1,440). Prvi porod ≥ 30 godine (6,6% žena s rakom dojke vs 6,8% kontrola) neznatno povećava relativni rizik (OR:1,132; 95% CI:1,131-1,133), a rani porod <20 godine (16,% žena s rakom dojke vs 16,4% zdravih žena) neznatno smanjuje relativni rizik (OR:0,976; 95% CI:0,975-0,977).

Oralni kontraceptivi 2005. godine klasificirani su kao karcinogen klase 1 od IARC-a (65). Najčešće formulacije oralnih kontraceptiva su kombinacije etinil estradiola ili mestranola (koji se metaboliziraju u etinil estradiol) i progestin. Visoke doze estrogena (100 μg) bile su tipične 1960-tih godina kad su OC uvedeni, a niske doze (20-30 μg) tipične su za današnje formulacije. Rezultati ovog istraživanja pokazali su da dugotrajna (≥ 10 godina) uporaba OC neznatno povećava relativni rizik za rak dojke (OR:1,172; 95% CI:0,771-1,781).

Progestini u hormonsko nadomjesnoj terapiji su mitogeni dojke, što sugerira da razine endogenog progesterona mogu također biti povezane s rizikom (66,117). U ovom istraživanju neznatno povećani relativni rizik za rak dojke povezan je samo s dugotrajnim (5-9 godina) uzimanjem **HRT-a** (OR:1,213; 95% CI:0,782-1,881). Rezultate podržava metaanaliza svih observacijskih studija kolaborativne grupe o hormonskim čimbenicima rizika za rak dojke (67) i dvije velike randomizirane placebo kontrolirane studije u SAD, HERS i HERS II (118). Rezultati *Women Health Initiative* (WHI) randomizirane, placebo kontrolirane kliničke studije u 40 kliničkih centara od 1993.-1998. godine pokazuju da je uporaba kombiniranog konjskog estrogena (0.625 mg) plus medroksiprogesteron acetata (2.5 mg) kod 8506 žena značajno povećala broj mamograma s abnormalnostima i

dijagnosticiranim rakom dojke u uznapredovalom stadiju u usporedbi s 8012 žena u placebo grupi (68, 69). Neke observacijske studije evaluirajući uporabu konjugiranog konjskog estrogena izvještavaju da nema porasta ili možda pada raka dojke kod žena koje uzimaju estrogen <9 godina (70,71). Ipak, druge observacijske studije sugeriraju da je dugotrajno (>20 godina) uzimanje estrogena povezano s porastom raka dojke (66). Rezultati opservacijske studije *Million Women Study*, u kojoj je sudjelovalo 1.048.110 žena u Velikoj Britaniji koje trenutno koriste HRT, pokazale su da je relativni rizik za razvoj raka dojke 1.66 ($P < 0.0001$) i relativni rizik za smrt od raka dojke 1.22 ($P = 0.05$) (119).

Rezultati ovog istraživanja pokazali su da je **kasna menopauza >55 godina**, registrirana kod 11,6% žena s rakom dojke i 10,1% zdravih žena, rizični čimbenik za rak dojke s relativnim rizikom 1,15 (OR:1,155, 95% CI:0,912-1,462). U menopauzi, prestankom produkcije hormona ovarija, adipozno tkivo postaje primarni izvor endogenih hormona preko aromatizacije androstendiona u estrone (117). Tako adipozne postmenopauzalne žene imaju višu razinu cirkulirajućih estrogena nego manje adipozne žene, no debljina ne povećava rizik za rak dojke među korisnicama hormonalne terapije (119). Jedna je studija pokazala da tkivo dojke žena prekomjerne tjelesne težine ili adipoznih perimenopauzalnih ili postmenopauzalnih žena s relativno visokim rizikom za rak dojke imaju citološke abnormalnosti i više epitelnih stanica nego žene normalne težine (120). Među premenopauzalnim ženama objašnjenje za smanjen rizik od raka dojke debelih povezano je s anovulatornim ciklusima i sekundarnom amenorejom, što dovodi do sniženja kumulativne ekspozicije estradiolu i progesteronu (121).

Relativni rizik za *premenopauzalni rak* dojke smanjuje se za 7% za svaku godinu odgođene prve menstruacije nakon 12 godine, i za 3% za postmenopauzalni rak dojke (58). Utvrđeno je da žene koje doje imaju manji rizik od pojave premenopauzalnog raka dojke (47).

Dva su aspekta indeksa tjelesne mase, debljina i dobivanje na težini u odraslih, povezane sa većim rizikom za rak dojke među postmenopausalnim ženama. Najviše studija pokazuje usporedbom debelih i mršavih žena da je relativni rizik 1.5-2.0 (113). Rezultati ovog istraživanja pokazuju da **adipozitet** ($\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) povećava relativni rizik za rak dojke kod postmenopausalnih žena (OR:1,272; 95% CI:1,089-1,485). Rezultate podržava procjena IARC radne grupe da je prekomjerna tjelesna težina povezana s relativnim rizikom 1.12 i adipozitet s relativnim rizikom 1.25 predstavljaju rizični čimbenik za rak dojke u postmenopausalnih žena (25). Ovo istraživanje podržavaju i rezultati prospektivne *EPIC studije* Lahmanna i suradnika koji sugeriraju da je dobivanje na težini značajan prediktor za rak dojke u postmenopausalnih žena koje ne uzimaju egzogene hormone i da debljina povećava rizik za rak dojke kod postmenopausalnih žena za 30% vjerojatno zbog masnog tkiva koje alterira razinu spolnih hormona (122). Analiza podataka osam prospektivnih studija BMI, endogenih hormona i postmenopausalnog rizika za rak dojke sugerira da povećani rizik raste za 18% po 5 kg/m^2 tjelesne mase (123). Nasuprot tome, premenopausalne žene s BMI 31 ili više imaju 46% smanjen rizik za rak dojke, u usporedbi sa ženama s $\text{BMI} < 21$. Redukcija rizika moguća je s obzirom da debljina može prekinuti ovulaciju (124). *Zapadnjački način prehrane* i pretjerani unos prerađenih i rafiniranih namirnica, te previše masnih tvari dovodi do prekomjerne tjelesne težine, te igra ulogu i u nastanku „estrogen-ovisnih“ oboljenja, s obzirom da masno tkivo sa svojim enzimima aromatazama u kemijskim reakcijama aromatizacije dovodi do nastanka viška estrogena i androgena, u odnosu na progesteron. Zbog toga tjelesnu težinu treba održavati u granicama normale ($\text{BMI} < 25$) neovisno o godinama života. Učinak prehrane na smanjenje rizika za tumore ovisi o sadržaju antioksidansa koji štite stanice od učinka slobodnih radikala kao i o sadržaju biljnih vlakna (125).

U I krugu „Mamma“ programa, 13,1% žena s potvrđenim rakom dojke i 9,6% kontrola ima **rak dojke u obitelji** i relativni rizik je 1,47 kod srodnica prvog stupnja (majka, sestra, kćer) i 1,17 kod srodnica drugog stupnja. Obiteljska anamneza značajni je prediktor za rak dojke i povećava relativni rizik za rak dojke skoro 10 puta u Požeško-slavonskoj županiji (OR:9,90: 95% CI:1,17-83,46) (p=0,0035) i skoro dva puta u Istarskoj županiji (OR:1,701: 95% CI:1,168-1,172) (p=0,024). Rezultati ove studije slični su rezultatima reanalize individualnih podataka o srođnicama prvog stupnja (majka, sestra, kćer) u 52 epidemiološke studije, koji su pokazali da 12,0% žena s rakom dojke ima jednu srođnicu s rakom dojke i 1% dvije ili više srodnica te 7,3% kontrola (49). U zemljama gdje je rak dojke čest, šansu da za života razviju rak dojke ima 5.5% žena koje imaju srođnicu s rakom dojke u prvom stupnju srodnosti i 13.3% sa dvije srođnice (49).

Mutacije gena *BRCA1* i *BRCA2* povezane su sa značajnim porastom rizika za rak dojke i rak ovarija i objašnjavaju 5% do 10% svih karcinoma dojke. Opisano je više od 700 različitih mutacija *BRCA1* i 300 različitih mutacija *BRCA2* (111). Novo dijagnosticirani rak dojke, mlađa dob (40 godina ili manje), bilateralni rak dojke, Ashkenazi porijeklo ili malignom konzistentan sa *BRCA1* fenotipom sve su razlozi za genetsko savjetovanje, posebice kod žena s malim brojem ženskih srodnica. Genetsko testiranje trebalo bi predvidjeti pažljivom evaluacijom individualnih podataka osobe o raku dojke i obiteljskoj anamnezi. Dostupni su modeli da se procijeni vjerojatnost mutacije *BRCA1* i *BRCA2* bazirani na obiteljskoj anamnezi. Važne su implikacije genetskog testiranja i za pojedince i članove njihove obitelji, i trebalo bi te ishode prodiskutirati prije poduzimanja genetskog testiranja (111).

Mamografska gustoća važan je prediktor rizika za rak dojke, i detekciju raka čini otežanom. Prisutnost ekstenzivne mamografske gustoće indicira veći broj epitelnih i

stromalnih stanica u dojci u usporedbi s malom gustoćom ili bez gustoće (53). Značajna komponenta gustoće dojke genetski je determinirana, iako se pokazalo da gustoća varira s početkom i prestankom postmenopauzalne HRT (125). Rezultati naše studije pokazali su da se dojke kategorije 2 (51%-75% fibrožljezanog tkiva) češće nalaze kod žena s rakom dojke nego u zdravih (41,3% vs 36,9%) i da guste dojke povećavaju rizik skoro 1.4 puta (OR:1,360; 95% CI:1,088-1,701). Boyd i suradnici prikazali su u case-control studiji koja je obuhvatila mamografskim probirom 1.112 parova slučaj-kontrola, da su žene s više od 75% fibrožljezanog tkiva imale 4.7 puta povećan rizik za razvoj raka dojke u usporedbi s onima koje su imale manje od 10% fibrožljezanog tkiva (95% CI, 2.0- 6.2) (54).

U I krugu «Mamma» programa kod 1538 otkrivenih raka dojke bilo je 971 (63,1%) visoko suspektnih nalaza BIRADS 4 i 5, te 462 (30,0%) nalaza s potrebnim dodatnim istraživanjem BIRADS 0 i 3. Jedno preliminarno istraživanje mamografskog probira na nacionalnoj razini pokazalo je 0,81% sumnjivih nalaza (BIRADS 4 i 5) za 1940-1958. godišće (126, 127). Istraživanje provedeno u Dubrovačko-neretvanskoj županiji pokazalo da je u BIRADS 0, 4 i 5 malignitet potvrđen u 55,6% žena u razdoblju od 45 dana nakon mamografskog snimanja, u 13,9% u 46-90 dana, i u 30,6% za više od 3 mjeseca (128).

Rezultati ovog istraživanja pokazuju da je 20,67% žena s rakom dojke u usporedbi s 11,4% zdravih žena imalo problema s dojkom i taj nalaz povećava relativni rizik za rak dojke skoro 2 puta (OR:1,969;95%CI: 1,612.2,406). Prisutnost čvora povećava relativni rizik za 2,7 puta, a bol za 1,3 puta.

Prisutnost bolesti i zdravstvenih stanja (**komorbiditet**) u vrijeme dijagnoze raka dojke registriran je u ovom istraživanju kod 16,1% žena s rakom dojke i 4,7% zdravih žena (OR:3,914; 95% CI: 2,979-5,142). Komorbiditet uključuje ranije karcinome (4.9%), ginekološke operativne zahvate (3.1%) i ostale kronične bolesti 7.8% (najčešće

hipertenziju i dijabetes). Rezultati ovog istraživanja konzistentni su populacijskom istraživanju provedenom u Danskoj, gdje su kod novootkrivenih slučajeva raka dojke, kardiovaskularne bolesti (7%) i dijabetes (7%) te raniji karcinomi (6%) negativno utjecali na prognozu, bez obzira na dob, stadij bolesti i liječenje (129).

Patniak i suradnici u retrospektivnoj kohortnoj studiji pratili su 63566 žena s rakom dojke starijih > 65 godina, i nakon 12 godina praćenja živo je bilo 48,7% žena. Više je žena umrlo zbog drugih uzroka, a ne zbog raka dojke. Određeni komorbiditeti – kardiovaskularne bolesti, kronična obstruktivna plućna bolest, dijabetes i raniji karcinomi – bili su povezani s uzrokom smrti. Podaci sugeriraju da se postojeći komorbiditet mora uzeti u obzir prilikom liječenja bolesnica s rakom dojke (130).

Za karcinome ženskih reproduktivnih organa, povećani rizik povezan je s adipozitetom i koncentracijom ženskih spolnih hormona i učinak BMI razlikuje se kod premenopauzalnih i postmenopauzalnih žena. Dosadašnja saznanja ukazuju da u nastanku raka debelog crijeva, pored genetske predispozicije važnu ulogu imaju čimbenici okoliša, odnosno životni stil i prehrambene navike pojedinca. Nakon pušenja, debljina je najveći rizični čimbenik u razvoju raka. Prof. Michael Marmot s Londonskog sveučilišta, jedan iz skupine istraživača koji su prezentirali dokaze o povezanosti prehrane i raka, znanstvenno je dokazao da je prekomjerna tjelesna težina značajan rizični čimbenik za najmanje šest tipova karcinoma - rak jednjaka, gušterače, crijeva, rak dojke u postmenopauzi, jetre, endometrija. To znači da se najmanje trećina slučajeva raka povezuje s prekomjernom tjelesnom težinom. Ova su otkrića alarmantna i zato što se, sudeći prema današnjim trendovima, predviđa pandemija pretilosti u svijetu. Populacija u Hrvatskoj, nažalost, također nije u tome izuzetak. Ako nekim čudom ne dođe do obrata, do 2050. godine čak 60 posto muškaraca, 50 posto žena i četvrtina djece u svijetu bit će pretilo!

Postoji nekoliko **modela** procjene rizika za rak dojke kao što su Gail model i Claus model (131-134). Ti modeli daju aproksimativan rizik temeljen na različitim kombinacijama rizičnih čimbenika. *Gail model* procjenu rizika temelji na određenim osobnim rizičnim čimbenicima, kao što je dob menarhe, ranija biopsija dojke, podatak o raku u obitelji prvog stupnja srodnosti (131). *Claus model* procjenu rizika temelji na obiteljskoj anamnezi o raku dojke prvog i drugog stupnja srodnosti. Ova dva modela mogu dati različite procjene koristeći iste podatke (132).

Najvažnija šteta i neizbježiva posljedica skrininga je predijagnosticiranje (overdiagnosis) koje se definira kao detektiranje raka koje inače ne bi bilo detektirano, kod zdravih ljudi koji su nepotrebno dijagnosticirani i liječeni od raka, što dovodi do značajnih osobnih troškova, fizičkih i psihičkih šteta (135). Aktivnost probira u Danskoj u dobnoj skupini 50-69 godina odrazila se u detekciji stopa CIS (carcinoma *in situ*) i jedan od četiri dijagnosticiranog raka dojke u skriningnoj populaciji bio je predijagnosticiran (overdiagnosis 33%) što dovodi do prekomjernog liječenja (overtreatment) i velike fizičke i psihološke štete. Zbog toga je važno da su žene informirane da postoji mogućnost da odluče na racionalnoj osnovi kad je skrining podesan za njih (136). Najveća korist populacijskih mamografskih programa je redukcija mortaliteta (29-35).

Programi populacijskog mamografskog probira mogu stvoriti povećanu incidenciju raka dojke u prvih nekoliko godina nakon implementacije programa, kada se inicijalnim probirom detektiraju prevalentni slučajevi raka, i kad se incidencija poveća zbog ranije dijagnoze (19). Završetak prvog kruga «Mamma» programa doveo je do povećanja stope incidencije raka dojke za 16,7% (od 95.7 na 107.4) pa se u ciljnim skupinama žena u dobi od 55-59, 60-64 i 65-69 godina usporedbom podataka 2006. godine i 2008. godine bilježi trend porasta incidencije (17). Nasuprot tome, trendovi incidencije raka dojke u žena mlađih od 50 godina i starijih od 70 godina ostali su slični onima prije uvođenja

mamografskog probira. I druge zemlje bilježe značajno povećanje stope incidencije raka dojke, primjerice u Australiji zabilježeno je povećanje od 33% (od 217 na 288 na 100.000) nakon uvođenja populacijskog probira na rak dojke (113). Usporedbom incidencije raka u područjima sa i bez organiziranog skrininga u Danskoj u razdoblju 1996-2003 nakon prve runde skrininga, incidencija raka dojke bila je 30% viša nego u područjima bez skrininga (135).

Ova studija ima nekoliko **prednosti**: prvo, ovo je prvo populacijsko istraživanje rizičnih čimbenika u Hrvatskoj u okviru I kruga Nacionalnog programa ranog otkrivanja raka dojke „Mamma“ u kojem je snimljeno 354550 žena, a otkriveno 1586 patohistološki potvrđenih karcinoma (0,47%), sa stopom otkrivenih karcinoma 4,8 na 1000 mamografija. Drugo, činjenica da je informacija o ekspoziciji mnogim utvrđenim i mogućim rizičnim čimbenicima dobivena neposredno prije mamografskog pregleda osigurava da nalazi nisu podložni *recall bias* (109). Treće, izbor slučajeva i kontrola iz iste ciljane populacije, što sličnijih obilježja (ista dob, menopauzalni status, prebivalište i ista županija) uz iste dijagnostičke kriterije eliminira *selection bias*. Četvrto, ova case-control studija temelji se na incidentnim (novim) slučajevima čime se eliminira *sampling bias*. Peto, istraživanje definira prediktore raka dojke na županijskoj razini (128). Ovo istraživanje ima i neka **ograničenja**: prvo, kao i u mnogim epidemiološkim studijama, BMI je baziran na podacima o težini i visini, pa postoji mogućnost *sistematske greške* zbog „over-reporting“ visine i „under-reporting“ težine što dovodi do krive procjene BMI (137). Drugo, u upitniku nije naveden tip oralnih kontraceptiva i hormonsko nadomjesne terapije. Treće u upitniku nisu navedeni i drugi čimbenici rizika kao socijalno ekonomski status, edukacija, zaposlenje i noćni rad (103,104,138).

Buduća istraživanja trebalo bi usmjeriti na istraživanje premenopauzalnog i postmenopauzalnog raka dojke i prema mamografskoj gustoći (<50% fibrožljezanog tkiva i >50% fibrožljezanog tkiva) te implementirati Gailov model predikcije rizika raka temeljem utvrđenih čimbenika rizika (131).

Nacionalni program ranog otkrivanja raka dojke „Mamma“ dio je sveobuhvatnog programa kontrole raka u cilju smanjenja broja oboljelih i umrlih od raka, poboljšanja kvalitete života bolesnika, kroz sustavnu ravnomjernu implementaciju «evidence-based» strategija za prevenciju, rano otkrivanje, dijagnostiku, liječenje i palijativnu skrb, koristeći na najbolji mogući način raspoložive resurse (138,139,140) sukladno «Rezoluciji o zloćudnim tumorima» Hrvatskog sabora od 2. listopada 2009. godine, .kojom poziva sve nadležne institucije da poduzmu sve odgovarajuće korake u vezi sa sprječavanjem, ranim otkrivanjem i liječenjem uključujući rehabilitaciju i organiziranje mreže ustanova palijataivne skrbi, u svrhu smanjenja broja oboljelih i umrlih od zloćudnih bolesti, te pruže potporu u organiziranju i financiranju svih postupaka čiji je cilj smanjivanje broja oboljelih i umrlih od zloćudnih bolesti (141).

8. ZAKLJUČAK

1. Ovo je prvo istraživanje u Hrvatskoj o rizičnim čimbenicima raka dojke provedeno na populacijskoj razini u okviru I kruga Nacionalnog programa ranog otkrivanja raka dojke „Mamma“, koji je obuhvatio 720.982 žena. Odazvalo se 404.974 žena (57.04%), snimljeno je 331.609 žena (46.02%), sumnjivih nalaza (BI-RADS 4 i 5) 3.431 i potvrđenih karcinoma 1586, te zbog nekompletnih podataka istraživanje rizičnih čimbenika za rak dojke provedeno na 1538 sučeljenih parova.
2. Rezultati istraživanja potvrdili su hipotezu da multipli rizični čimbenici za rak dojke kod 1538 sučeljenih parova malo ili umjereno **povećavaju** rizik za rak dojke:
 - punkcija (OR:4,495; 95% CI:3,053-6,617)
 - čvor u dojci (OR:2,746; 95% CI:1,859-4,058)
 - niti jedna trudnoća (OR:1,678; 95% CI:1,285-2,190)
 - srodnica prvog stupnja s rakom dojke (OR:1,470; 95% CI: 1,01-1,980)
 - nuliparitet (OR:1,468; 95% CI:1,130-1,906)
 - mamografska gustoća dojke >50% (OR:1,360; 95% CI:1,088-1,701)
 - visina (>170 cm) (OR:1,298; 95% CI: 1,072-1,573)
 - BMI ≥ 30 kg/m² postmenopauzalnih žena (OR:1,272; 95% CI:1,089-1,485)
 - dugotrajna (5-9 godina) uporaba HRT-a (OR:1,213; 95% CI:0,782-1,881)
 - dugotrajna (≥ 10 godina) uporaba OC (OR:1,172; 95% CI:0,771-1,781)
 - srodnica drugog stupnja (OR:1,170; 95% CI:0,839-1,631)
 - kasna menopauza (>55 godina) (OR:1,155; 95% CI:0,912-1,462)
 - nedojenje (OR:1,141; 95% CI:0,952-1,368)
 - dob prve donešene trudnoće ≥ 30 godina (OR:1,134; 95% CI:0,863-1,490).

3. Rezultati istraživanja potvrdili su hipotezu da neki čimbenici **smanjuju** relativni rizik za rak dojke i djeluju protektivno
 - ranija mamografija prije 2-3 godine (OR:0,566;95% CI: 0,465-0,688)
 - kasna menarhe ≥ 14 godina (OR:0,800; 95% CI:0,694-0,922)
 - BMI ≥ 30 kg/m² premenopauzalnih žena (OR:0,887; 95% CI:0,510-1,543)
 - dob prve donešene trudnoće (< 20 godina) (OR:0,976; 95% CI:0,806-1,182)
i (20-29 godina) (OR:0,881; 95% CI:0,762-1,019)
 - multiparitet (≥ 2 djece) (OR:0,782; 95% CI:0,659-0,927)
 - dugotrajno dojenje (≥ 13 mjeseci) (OR:0,861; 85% CI:0,720-1,029).
4. Prevalencija rizičnih čimbenika prediktivnih za rak dojke značajno se razlikuje među županijama (uključujući veću BIRADS kategoriju, rak dojke u obitelji, gustoću dojke, suspektne kalcifikate, asimetriju dojke, ranu menarhe, kasnu menopauzu, visinu, težinu i indeks tjelesne mase te dob prve donešene trudnoće).
5. Županije s višom incidencijom raka dojke imaju i višu prevalenciju rizičnih čimbenika prediktivnih za rak dojke.
6. Nakon I kruga «Mamma» programa, incidencija raka dojke raste za 16,7% (od 95.7 na 107.4) kod žena > 55 godina, dok trendovi incidencije raka dojke u žena <50 godina i > 70 godina ostaju slični onima prije uvođenja mamografskog probira.
7. Buduća istraživanja trebalo bi usmjeriti na istraživanje premenopauzalnog i postmenopauzalnog raka dojke i prema mamografskoj gustoći (<50% fibrožljezanog tkiva i >50% fibrožljezanog tkiva) te implementirati Gailov model predikcije rizika temeljem utvrđenih čimbenika rizika.

9. SAŽETAK

Svrha je ovog rada bila ispitati distribuciju rizičnih čimbenika za rak dojke kod 1538 sučeljenih parova žena u dobi 50-69 godina koje su sudjelovale u I krugu populacijskog probira „Mamma“ u Hrvatskoj od 2006-2009 godine i istražiti prediktore pojavnosti raka dojke prema županijama. Rezultati istraživanja potvrdili su hipotezu da multipli rizični čimbenici za rak dojke kod 1538 sučeljenih parova malo ili umjereno povećavaju rizik za rak dojke kako slijedi: punkcija (OR:4,495; 95% CI:3,053-6,617), čvor u dojci (OR:2,746; 95% CI:1,859-4,058), niti jedna trudnoća (OR:1,678; 95% CI:1,285-2,190); rak u obitelji prvog stupnja srodnosti (majka, sestra, kćer) (OR:1,470; 95% CI: 1,01-1,980), nuliparitet (OR:1,468; 95% CI:1,130-1,906), mamografska gustoća dojke >50% fibroziljezdanog tkiva (OR:1,360; 95% CI:1,088-1,701), BMI ≥ 30 kg/m² postmenopauzalnih žena (OR:1,272; 95% CI:1,089-1,485), visina (>170 cm) (OR:1,298; 95% CI: 1,072-1,573), dugotrajna (5-9 godina) uporaba HRT-a (OR:1,213; 95% CI:0,782-1,881), dugotrajna (≥ 10 godina) uporaba OC (OR:1,172; 95% CI:0,771-1,781), rak u obitelji drugog stupnja srodnosti (OR:1,170; 95% CI:0,839-1,631), kasna menopauza (>55 godina) (OR:1,155; 95% CI:0,912-1,462) i dob prve donešene trudnoće ≥ 30 godina (OR:1,134; 95% CI:0,863-1,490). Rezultati istraživanja pokazali su da neki čimbenici smanjuju relativni rizik za rak dojke i djeluju protektivno: ranija mamografija prije 2-3 godine (OR:0,566; 95% CI:0,465-0,688), kasna menarhe ≥ 14 godina (OR:0,800; 95% CI:0,694-0,922), BMI ≥ 30 kg/m² premenopauzalnih žena (OR:0,887; 95% CI:0,510-1,543), dob prve donešene trudnoće (<20 godina) (OR:0,976; 95% CI:0,806-1,182) i (20-29 godina) (OR:0,881; 95% CI:0,762-1,019), multiparitet (≥ 2 djece) (OR:0,782; 95% CI:0,659-0,927) i dugotrajno (≥ 13 mjeseci) dojenje (OR:0,861; 85% CI:0,720-1,029).

Županije s višom incidencijom raka dojke imaju i višu prevalenciju rizičnih čimbenika prediktivnih za rak dojke. Najjači prediktori raka dojke (kombinirani na sve ostale varijable u modelu) značajno se razlikuju među županijama. Dvije županije Koprivničko-križevačka i Ličko-senjska županija nemaju značajnih prediktora pojavnosti raka dojke. Najjači prediktor u 14 županija je veća BIRADS kategorija ($P < 0,001$ za sve), a relativni rizik raste i do 450 puta u Požeško-slavonskoj županiji (OR:444,9; 95% CI: 39,43-5014,95) ($P < 0,001$). Suspektni kalcifikati najjači su prediktor u 3 županije i relativni rizik raste i do 30 puta u Međimurskoj županiji (OR:29,51; 95% CI:5,38-161,95) ($P < 0,001$); čvor u dojkama u Brodsko-posavskoj povećava relativni rizik do 7 puta (OR:6,78; 95% CI:2,09-21,95) ($P = 0,001$); biopsija dojke povećava relativni rizik u Zadarskoj županiji 10 puta (OR:9,94; 95% CI:2,30-42,93) ($P = 0,002$) a asimetrija dojke u Sisačko-moslavačkoj povećava relativni rizik za rak dojke 12 puta (OR:12,43; 95% CI:3,09-50,09) ($P < 0,001$). Mamografska gustoća povećava relativni rizik za rak dojke u Varaždinskoj županiji skoro dva puta (OR:1,75; 95% CI:1,05-2,90) ($P = 0,031$), a starija dob mamografskog pregleda u 7 županija malo povećava relativni rizik, npr. u Zadarskoj županiji (OR:1,09; 95% CI:1,03-1,16) ($P = 0,003$). Nakon I kruga «Mamma» programa, registrira se porast incidencije raka dojke za 16,7% (od 95,7 na 107,4) kod žena > 55 godina, dok trendovi incidencije raka dojke u žena < 50 i ≥ 70 godina ostaju slični onima prije uvođenja mamografskog probira.

Buduća istraživanja trebalo bi usmjeriti na istraživanje premenopauzalnog i postmenopauzalnog raka dojke i prema mamografskoj gustoći ($< 50\%$ fibrožljezanog tkiva i $> 50\%$ fibrožljezanog tkiva) te implementirati Gailov model predikcije rizika temeljem utvrđenih čimbenika rizika.

10. SUMMARY

Title: Breast cancer risk factors among women aged 50-69 in population-based screening program in Croatia

The aim of this study was to investigate the distribution of risk factors among 1538 matched pairs aged 50-69 from the first round of the population-based screening program „Mamma“ conducted in Croatia 2006-2009 and to investigate the prevalence of breast cancer predictors at county level. Multiple risk factors associated with slightly or moderate increased risk of breast cancer include: breast puncture (OR:4,495; 95% CI:3,053-6,617), lump (OR:2,746; 95% CI:1,859-4,058), no pregnancies (OR:1,678; 95% CI:1,285-2,190); breast cancer in the first degree relatives (mother, sister, daughter) (OR:1,470; 95% CI: 1,01-1,980), nulliparity (OR:1,468; 95% CI:1,130-1,906), breast density >50% fibroglandular tissue (OR:1,360; 95% CI:1,088-1,701), BMI ≥ 30 kg/m² of postmenopausal women (OR:1,272; 95% CI:1,089-1,485), height (>170 cm) (OR:1,298; 95% CI: 1,072-1,573), long duration (5-9 years) of HRT use (OR:1,213; 95% CI:0,782-1,881), long duration (≥ 10 godina) of OC use (OR:1,172; 95% CI:0,771-1,781), breast cancer in the second degree relatives (OR:1,170; 95% CI:0,839-1,631), late menopause (>55 godina) (OR:1,155; 95% CI:0,912-1,462), late age of first pregnancy (≥ 30 years) (OR:1,134; 95% CI:0,863-1,490). The results of case-control study showed that some factors associated with decreased risk of breast cancer are protective: early mammography (prior 2-3 years) (OR:0,566; 95% CI: 0,465-0,688), late menarche ≥ 14 years (OR:0,800; 95% CI:0,694-0,922), BMI ≥ 30 kg/m² of premenopausal women (OR:0,887; 95% CI:0,510-1,543), early age of first pregnancy (< 20 years) (OR:0,976; 95% CI:0,806-1,182) and between 20-29 years (OR:0,881; 95% CI:0,762-1,019), multiparity (≥ 2 children) (OR:0,782; 95% CI:0,659-0,927) and long breastfeeding (≥ 13 months) (OR:0,861; 85% CI:0,720-1,029).

The counties with high breast cancer incidence show high prevalence of predictive risk factors. The strongest breast cancer predictors (combined for all variables in model) significantly differed among counties. Two counties, Koprivničko-križevačka and Ličko-senjska have no significant breast cancer predictor. The strongest predictor is higher BIRADS category ($P < 0,001$ in all counties), and relative risk increases 450 fold in Požeško-slavonska county (OR:444,9; 95% CI:39,43-5014,95) ($P < 0,001$). Suspect calcifications in three counties increase relative risk of breast cancer, eg. 30 fold in Međimurje county (OR:29,51; 95% CI:5,38-161,95) ($P < 0,001$); the lump increases relative risk 7 fold in Brodsko-posavska county (OR:6,78; 95% CI:2,09-21,95) ($P = 0,001$); breast biopsy increases risk 10 fold in Zadarska county (OR:9,94; 95% CI:2,30-42,93) ($P = 0,002$), and breast asymmetry increases risk 12 fold in Sisačko-moslavačka county (OR:12,43; 95% CI:3,09-50,09) ($P < 0,001$). Breast density increases relative risk in Varaždinska county almost twice fold (OR:1,75; 95% CI:1,05-2,90) ($P = 0,031$), and older age at mammography in 7 counties slightly increases relative risk eg. in Zadarska county (OR:1,09; 95% CI:1,03-1,16) ($P = 0,003$). After the first round of screening program the breast cancer incidence increased 16,7% (from 95.7 to 107.4) among women >55 aged, no changing the incidence trends among women <50 and >70 aged.

The future studies should investigate the differences between premenopausal and postmenopausal women and regarding mammography breast density ($<50\%$ fibroglandular tissue vs $>50\%$ fibroglandular tissue) and to implement Gail prediction model based on breast cancer risk factors,

11. POPIS LITERATURE

1. Stewaert B, Kleihues P. International Agency for Research on Cancer. IARC World Cancer Report. Lyon IARC Press, 2003.
2. Ferlay J, Autier P, Boniol M, Heanue M, Colombet M & Boyle P. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol* 2007;18(3):581-92.
3. Chia KS, Reilly M, Tan CS, Lee J, Pawitan Y, Adami HO, et al. Profound changes in breast cancer incidence may reflect changes into a Westernized lifestyle: a comparative population-based study in Singapore and Sweden. *Int J Cancer* 2005;113:302-6.
4. Ferlay J, Shin HF, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010;127:2893-917.
5. Jemal AM, Garcia M, Ward E, Thum MJ. Global Cancer Incidence (Surveillance, Epidemiology and End Results Database. In: De Vitta, Hellman and Rosenberg's cancer: principles & practice of oncology, Vol I, 8th ed, Lippincott Williams Wilkins Cancer and Principles 2008;254-75.
6. World Health Organization. Document A58/16. Agenda item 13.12 Cancer prevention and control. Geneva, Switzerland: WHO, 2005.
http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA58/A58_59-en.pdf
7. Council of the European Union (16 December 2003). Council Recommendation of 2 December 2003 on Cancer Screening (2003/878/EC). *OJ L* 327:34:38
8. Boyle P, Autier P, Bartelink H, Baselga J, Boffetta P, Burn J, et al. Eur Code Against Cancer and scientific justification: third version (2003). *Ann Oncol* 2003;14:973-1005.
9. Boyle P, d'Onofrio A, Maisonneuve P, Severi G, Robertson C, Tubiana M, Veronesi U. Measuring progress against cancer in Europe: has the 15% decline targeted for 2000 come about? *Ann Oncol* 2003;14:1312-25.
10. European Commission. Screening Quality Control Group. IARC. Eds von Karsa L, Anttila A, Ronco G, Arbyn M, Segnan N, Malila N et al. Cancer Screening in the European Union. Report on the implementation of the Council Recommendation on cancer screening. First report, 2008
11. Perry N, Broeders M, deWolf C, Törnberg 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.

12. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Waldron W, et al. (eds). *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.
13. Parkin DM. Cancers of the breast, endometrium and ovary: geographic correlations. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989;25(12):1917-25.
<http://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html>:
14. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Estimating the world cancer burden; Globocan 2000. *Int J Cancer* 2001;94:153-6.
15. World Health Organization. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10 th revision*, World Health Organization, Geneva, 1992.
16. *International Classification of Diseases for Oncology*. Fritz A, Percy C, Jack A, Shanmugarathnam K, Sobin L, Parkin DM et al. World Health Organization, Geneva, 3rd ed, Geneva 2000.
17. *Cancer Incidence in Croatia in 2008*. Croatian National Cancer Registry. Bulletins No 1-34. Croatian National Institute of Public Health, Zagreb, 2011.
18. Jekel JF, Eleonore JG, Kutz DI eds. *Methods of secondary prevention*. In: *Epidemiology, biostatistics and preventive medicine*. 1st ed, W:B. Saunders Company Philadelphia, 1996;215-24.
19. International Agency for Research on Cancer. *Breast Cancer Screening*. IARC Handbooks of Cancer Prevention (Vol.7). Lyon, IARC Press, 2002
20. Wilson JMG, Junger G. *Principles and practice of screening for disease*. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1968.
21. Mandel JS, Smith R. *Principles of cancer screening*. In: De Vitta, Hellman and Rosenberg's *cancer: principles & practice of oncology*, Vol I, 8th ed, Lippincott Williams Wilkins *Cancer and Principles* 2008;659-63.
22. Rothman KJ, Greenland S. *Modern Epidemiology*. Lippincott Williams & Wilkins, 1996:498-510.
23. 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.
24. 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.

25. International Agency for Research on Cancer. Working Group Reports. Attributable Causes of Cancer in France in the Year 2000, Vol 3. Lyon IARC Press, 2007.
26. Kolb TM, Lichy J, Newhouse JH. Comparison of the performance of screening mammography, physical examination, and breast US and evaluation of factors that influence them: an analysis of 27,825 patient evaluations. *Radiology* 2002;225:176-81.
27. ACR – BIRADS. Postupci oslikavanja dojki i sustav tumačenja i kategorizacije nalaza. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Merkur A.B.D. Zagreb, 2006; 253-60.
28. Barth RJ, Gibson GR, Carney PA, Mott LA, Becher RD, Poplack SP. Detection of breast cancer on screening mammography allows patients to be treated with less-toxic therapy. *AJR* 2005;184:324-9.
29. Tabar L, Fagerberg CJG, Gad A, Baldetorp L, Holmberg LH, Gröntoft B, et al. Reduction in mortality from breast cancer after mass screening with mammography. *Lancet* 1985;i:829-32.
30. Nyström L, Andersson I, Bjurstam N, Frisell J, Nodernskjöld B, Rutquist LE. Long-term effects of mamography screening: updated overview of the Swedish randomised trials. *Lancet* 2002;359:909-19.
31. Hakama M, Pukkala E, Heikkilä M, Kallio M. Effectiveness of the public health policy for breast cancer screening in Finland: population based cohort study. *BMJ* 1997;314:864-7.
32. Wang H, Kåresen R, Hervik A, Øesterbø Thoresen S. Mammography screening in Norway: results form the first screening round in four counties and cost-effectiveness of a modeled nationwide screening. *Cancer Causes and Controls* 2001;12:39-45.
33. Olsen AH, Njor SH, Vejborg I, Schwartz W, Dalgaard P, Jensen MB, et al. Breast cancer mortality in Copenhagen after introduction of mammography screening: cohort study. *BMJ* 2005;330:220-2.
34. van den Akker-van Marle E, de Koning H, Bowe R, van den Maas P. Reduction in breast cancer mortality due to the introduction of mass screening in the Netherlands: comparison with the United Kingdom. *J Med Screen* 1996;6:30-4
35. Peto R, Boreham I, Clarke M, Davies C, Beral V. UK and USA breast cancer deaths down 25% in year 2000 at ages 20-69 years. *Lancet* 2000;355:1822-30.
36. Coleman MP, Alexe DM, Albrecht T, McKee M (eds). Responding to the challenge of cancer in Europe. Conference Brdo Kranj; February 6.-7, 2008.
37. Ministarstvo zdravstva i socijalne skrbi. Nacionalni program ranog otkrivanja raka dojke, 2006. <http://www.mzww.hr>

38. Šamića M, Strnad M, Ebling Z, Kovačić L, Znaor A. Prijedlog nacionalnog programa prevencije i ranog otkrivanja raka u Hrvatskoj. Hrvatsko onkološko društvo, Ministarstvo zdravstva i socijalne skrbi, Hrvatski zavod za javno zdravstvo i Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje. Zagreb, veljača 2006.
39. Ljubičić N, Ivanda T, Strnad M, Brkljačić B. The Croatian National Breast Cancer Screening Program – „Mamma“. *The Breast Journal* 2011;106-8.
40. National Cancer Institute. Bethesda. Breast cancer prevention. Health Professional Version. Last modified 09/16/2011
<http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/prevention/breast/HealthProfessional>
41. Dunn JE Jr. Breast cancer among American Japanese in the San Francisco Bay area. *Natl Cancer Inst Monogr* 1977;47:157-60.
42. American Cancer Society. Cancer Facts and Figures 2010. Atlanta, Ga: American Cancer Society; 2011.
<http://www.cancer.org/acs/groups/content/@epidemiologysurveillance/documents/document/acspc-029771.pdf>
43. 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.
44. Cancer Research UK. Available 28.5.2009.
<http://info.cancerresearchuk.org/cancerstats/types/breast/riskfactors/>.
45. 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.
46. 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.
47. Martin AM, Weber BL. Genetic and hormonal risk factors in breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:1126-35.
48. Narod SA. Modifiers of risk of heritability of breast cancer. *Oncogene* 2006;25(43):5832-6.
49. 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.
50. 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.

51. Chen C, Thompson W, Semenciw R, Mao Y. Epidemiology of contralateral breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999;8:855-61.
52. O'Malley MS, Earp JA, Hawley ST, Schell MJ, Mathews HF, Mitchell J. The association of race/ethnicity, socioeconomic status, and physician recommendation for mammography who gets the message about breast cancer screening. *Am J Public Health* 2001;91:49-54.
53. 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.
54. 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;35(3):227-36.
55. Ziv E, Shepherd J, Smith-Bindman R, Kerlikowske K. Mammographic breast density and family history of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:556-8.
56. Dupont WD, Page DL. Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast cancer disease. *N Engl J Med* 1985;312:146-51.
57. Arpino G, Laucirica R, Elledge RM. Premalignant and *in situ* breast disease; biology and clinical implications. *Ann Intern Med* 2005;143:446-57.
58. Clavel-Chapelon F. 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.
59. Colditz GA, Rosner BA, Speizer FE. Risk factors for breast cancer according to family history of breast cancer. For the Nurses' Health Study Research Group. *J Natl Cancer Inst* 1996;88(6):365-71.
60. Hancock SL, Tucker MA, Hoppe RT. Breast Cancer after treatment of Hodgkin's Disease. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:25-31.
61. Preston DL, Mattsson A, Holmberg E, Shore R, Hildreth NG, Boice JD Jr. Radiation effects on breast cancer risk: a pooled analysis of eight cohorts. *Radiat Res* 2002;158:220-35.
62. Troisi R, Hatch EE, Titus-Ernstoff L, Hyer M, Palmer JR, Robboy SJ, et al. Cancer risk in women prenatally exposed to diethylstilbestrol *Int J Cancer* 2007;121(2):356-60.
63. 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.

64. 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.
65. 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 (9017):1713-27.
66. Cogliano V, Grosse Y, Baan R, Straif K, Secretan B, El Ghissassi F, WHO International Agency for Research on Cancer carcinogenicity of combined oestrogen-progestagen contraceptives and menopausal treatment. *Lancet Oncology* 2005;6:552-3
[http://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(05\)70273-4/](http://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(05)70273-4/)
67. 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.
68. Dixon JM. Hormone replacement therapy and the breast. *BMJ* 2001;323:1381-2.
69. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, 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.
70. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, Bassford T, Beresford SA, Black H, ; Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy. The Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA* 2004;291:1701-12.
71. 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;289:3243-53.
72. Chen CL, Weiss NS, Newcomb P, Barlow W, White E. Hormone Replacement Therapy in Relation to Breast Cancer. *JAMA* 2002;287:734-41.
73. 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.
74. Martin RM, Middleton N, Gunnell D, Owen CG, Smith GD. Breast-feeding and cancer: the Boyd Orr cohort and a systematic review with meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1446-57.

75. Lipworth L, Bailey LR, Trichopoulos D. History of breast-feeding in relation to breast cancer risk; a review of the epidemiologic literature. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:167-75.
76. International Agency for Research on Cancer. Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol 44. Alcohol drinking. Lyon: IARC Press, 1999.
77. Singletary KW, Gapstur SM. Alcohol and breast cancer risk: review of epidemiologic and experimental evidence and potential mechanisms. *JAMA* 2001;286:2143-51.
78. Morimoto LM, White E, Chen Z, Chlebowski RT, Hays J, Kuller L, et al. Obesity, body size, and risk of postmenopausal breast cancer; the Women's Health Initiative (United States). *Cancer Causes Control* 2002;13(8):741-51.
79. van den Brandt PA, Dirx MJ, Ronckers CM, van den Hoogen P, Goldbohm RA. Height, weight, weight change, and postmenopausal breast cancer risk; the Netherlands cohort study. *Cancer Causes Control* 1997;8:39-47.
80. Zhang Y, Rosenberg L, Colton T, Cupples LA, Palmer JR, Strom BL, et al. Adult height and risk of breast cancer among white women in a case-control study. *Am J Epidemiol* 1996;143:1123-8.
81. van den Brandt PA, Spiegelman D, Yaun SS, Adami HO, Beeson L, Folsom AR, et al. Pooled analysis of prospective cohort studies on height, weight, and breast cancer risk. *Am J Epidemiol* 2000;152:514-27.
82. Magnusson C, Baron J, Persson I, Wolk A, Bergström R, Trichopoulos D, et al. Body size in different periods of life and breast cancer risk in postmenopausal women. *Int J Cancer* 1998;76:29-34.
83. Mellekjær L, Bigaard J, Tjønneland A, Christensen J, Thomsen B, Johanson C, et al. Body composition and breast cancer in postmenopausal women: a Danish prospective cohort study. *Obesity* 2006;14:1854-62.
84. 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.
85. 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.
86. Vainio H, Bianchini F, eds. Weight control and physical activity, vol. 6. IARC Handbooks of Cancer Prevention. Lyon, France, IARC, Press, 2000.

87. 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.
88. Lahmann PH, Schultz M, Hoffman K, Boeing H, Tjønneland 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.
89. 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.
90. Hunter DJ, Spiegelman D, Adami HO, Beeson L, van den Brandt PA, Folsom AR, et al. Cohort studies of fat intake and the risk of breast cancer—a pooled analysis. *New Engl J Med* 1996;334(6):356-61.
91. 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.
92. Smith-Warner SA, Spiegelman D, Yaun SS, Adami HO, Beeson WL, van den Brandt, et al. Intake of fruits and vegetables and risk of breast cancer: a pooled analysis of cohort studies. *JAMA* 2001;285(6):769-76.
93. Riboli F, Norat T. Epidemiologic evidence of the protective effect of fruit and vegetables on cancer risk. *Am J Clin Nutr* 2003;78(3 Suppl):5598
94. Cho E, Chen WY, Hunter DJ, Stampfer MJ, Golditz GA, Hankinson SE et al. Red meat intake and risk of breast cancer among premenopausal women. *Arch Intern Med* 2006;166(20):2253-9.
95. Mirick DK, Davis S, Thomas DB. Antiperspirant use and the risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:1578-80.
96. Melbye M, Wohlfahrt J, Olsen JH, Frisch M, Westergaard T, Helweg-Larsen K, et al. Induced abortion and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 1997;336(2):81-5.
97. Beral V, Bull D, Doll R, Peto R, Reeves G, 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.
98. International Agency for Research on Cancer. Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Vol 74 Surgical Implants and Other Foreign Bodies. Lyon: IARC Press, 1999.