

Strokovni prispevek/Professional article

# KAJ JE VPLIVALO NA INCIDENCO RAKA DOJK V SLOVENIJI IN KAKO BO Z ZBOLEVNOSTJO V TEM DESETLETJU

WHICH RISK FACTORS COULD HAVE AFFECTED BREAST CANCER INCIDENCE IN SLOVENIA IN THE PAST, AND WHAT ARE THE PREDICTIONS FOR THIS DECADE

Vera Pompe-Kirn<sup>1</sup>, Barbara Japelj<sup>2</sup>, Maja Primic-Žakelj<sup>1</sup>, Milivoja Šircelj<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Onkološki inštitut, Zaloška 2, 1000 Ljubljana

<sup>2</sup> Pedagoški inštitut, Gerbičeva 62, 1000 Ljubljana

<sup>3</sup> Statistični urad RS, Vožarski pot 12, 1000 Ljubljana

Prispelo 2001-03-02, sprejeto 2001-05-12; ZDRAV VESTN 2001; 70: 341-5

**Ključne besede:** rak dojke pri ženskah; trend incidence; napoved; modeli APC; Slovenija

**Izveček** – Izhodišča. Od leta 1950 se incidenca raka dojke v Sloveniji veča. Krivulja letnih incidenčnih stopenj je zelo razgibana. Le od izbora obdobja je odvisno, kakšen bo izračun linearnega trenda in s tem predvidevanje o gibanju incidence v prihodnjih letih. V prispevku objavljamo analizo trenda zbolevanja za rakom dojke v Sloveniji v obdobju 1964–1998 in napoved do leta 2003 in 2008.

**Metode.** V analizi smo najprej uporabili osnovni model APC (age-period-cohort). Ker pa je bila napoved števila novih primerov za prihodnjih deset let neprimerno velika, smo preverili še tri modifikacije, upoštevajoč nekatere znane dejavnike tveganja: objavljene podatke o rodnosti, o povprečnem številu otrok in o starosti ob prvem porodu posameznih generacij žensk, rojenih v dvajsetem stoletju. Za analizo smo uporabili program GLIM.

**Rezultati.** Ker nekateri dejavniki tveganja nimajo enakega pomena glede na to, ali ženska zboli za rakom dojke pred ali po menopavzi, smo pri iskanju najboljšega modela za opis trenda zbolevanja v Sloveniji bolnice razdelili v tri skupine glede na starost ob diagnozi: 25–44 let, 45–54 let in 55 let in več. Po tem modelu se število novih primerov raka dojke v prvi polovici tega desetletja ne bo več povečevalo, v drugi pa bo verjetno že blizu števila, ki smo ga zabeležili v letih 1990–1994.

**Zaključki.** Ocenili smo, da je dala tretja modifikacija modela najprimernejšo sliko obremenitve posameznih generacij in da je za to napoved za prihodnjih 5 let po tem modelu tudi najbolj zanesljiva, čeprav je na prvi pogled preveč optimistična.

**Key words:** female breast cancer; trends in incidence; prediction; APC models; Slovenia

**Abstract** – Background. Since 1950, the incidence in female breast cancer has been increasing in Slovenia. The curve of annual incidence rates shows an uneven increase. So, the calculation of linear trend and any prediction depend only on the chosen period of observation. In this paper, the analysis of female breast cancer incidence in Slovenia for the period 1964–1998, and the predictions till the years 2003 and 2008 are presented.

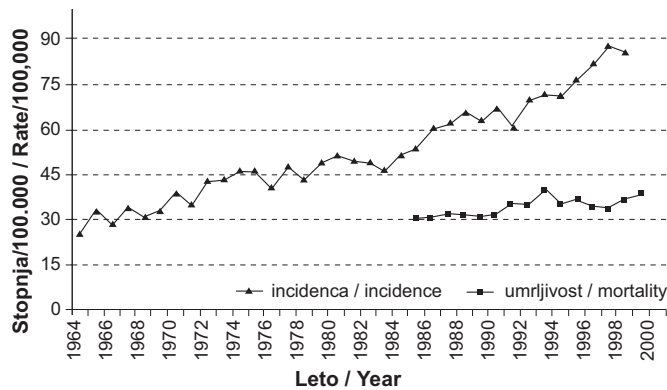
**Methods.** First, the basic APC (age-period-cohort) model was applied. Because of an unexpectedly high number of new cases predicted by this model for the next decade, we applied three modified models taking into account some known risk factors: the published fertility rates, the average number of children and the age at first birth in individual birth cohorts of the 20<sup>th</sup> century. We used the GLIM program.

**Results.** As risk factors have a different impact on patients diagnosed with breast cancer before and after menopause, we divided the patients by the age at the diagnosis into the following three groups: 25–44 years, 45–54 years and 55 years and more. According to this model, the number of new breast cancer cases will not increase in the first half of this decade, while in the second half, it will be close to the number registered in the years 1990–1994.

**Conclusions.** According to our estimates, the third modified model gave us the most appropriate picture of the impact of known risk factors on different generations in the past. We therefore assume that the prediction of incidence for the future five years according to this model is the most reliable, though at a first glance, too optimistic.

## Uvod

Od leta 1950 se incidenca raka dojk v Sloveniji veča. V letih 1997–1998 je bila več kot štirikrat večja kot v začetku petdesetih let. Krivulja letnih incidenčnih stopenj je zelo razgibana (sl. 1). Razgibanost se sicer nekoliko izgubi, če narišemo petletna povprečja, še vedno pa so nakloni rasti v posameznih izsekih krivulje različni. Tako je le od izbora obdobja odvisno, kakšen bo izračun linearnega trenda in s tem predvidevanje o gibanju incidence v prihodnjih letih.



Sl. 1. Trend incidence in umrljivosti raka dojk pri ženskah, Slovenija 1964–1998.

Fig. 1. Trend in incidence and mortality of female breast cancer; Slovenia 1964–1998.

Ali je razgibanost krivulje lahko le posledica naključja, ali so bili v določenih letih za to odgovorni specifični dejavniki, lahko ugotovljamo z narisom starostno specifičnih incidenc po letnicah rojstva bolnic, matematično pa z modelom APC.

Osnovni model APC omogoča oceno treh učinkov na opazovani trend incidence: starosti opazovane populacije, obdobja diagnoze (nove diagnostične metode, ki povečajo možnosti zgodnejše diagnoze) in rojstnih kohort (v teh se zrcali različna izpostavljenost posameznih generacij znanim in neznanim nevarnostnim in zaščitnim dejavnikom). Z modifikacijo osnovnega modela APC lahko ta dogajanja spremljamo še podrobneje. Modifikacija je potrebna, kadar osnovni model nakazuje, da so podatki heterogeni. Heterogenost je lahko posledica različnega vpliva dejavnikov tveganja na posamezne segmente opazovane populacije.

Modeli APC nam omogočajo tudi napoved incidence za nekaj let naprej. Napoved je zanesljivejša za krajše (5 let) kot za daljše (10–15 let) obdobje.

Modeli APC so bili na podatkih Registra raka za Slovenijo za raka dojk uporabljeni že večkrat, in to za različna obdobja (1–4). Napovedi, ki so izhajale iz teh analiz, so bile različne, kohortni učinek pri določenih generacijah pa je bil vedno podoben.

V prispevku objavljamo analizo trenda zbolevanja za rakom dojk v Sloveniji v obdobju 1964–1998, za katero smo uporabili osnovni in več modificiranih APC modelov. Število novih primerov raka dojk v letih 1999–2009 smo ocenili na osnovi tistega modificiranega modela, ki se je matematično izkazal za najprimernejšega. Razlago za pretekli trend incidence in utemeljitev za sedanjo napoved iščemo v spremembah najpomembnejših znanih dejavnikov tveganja pri ženskah v Sloveniji in v zgodnejšem odkrivanju bolezni. Pri tem se zavedamo, da etiologija raka dojk še vedno ni dokončno pojasnjena, hkrati pa tudi tega, da ni na voljo populacijskih podatkov o nekaterih nevarnostnih dejavnikih, kot je npr. prehrana posameznih generacij slovenskih deklic in odraslih žensk v različnih obdobjih preteklega stoletja.

Za širše razumevanje problema raka dojk v Sloveniji v primerjavi s svetom dodajamo še stopnje umrljivosti za rakom dojk v obdobju 1985–1998.

## Gradivo in metode

Podatki o incidenci raka so iz podatkovne baze Registra raka za Slovenijo, ki že 51 let spremlja incidenco in preživetje bolnikov z rakom v Sloveniji. Umrljivost je iz podatkovne zbirke umrlih Inštituta za varovanje zdravja Republike Slovenije (5). Podatki projekcije prebivalstva in rodnosti v Sloveniji so iz Statističnega urada Republike Slovenije (6, 7).

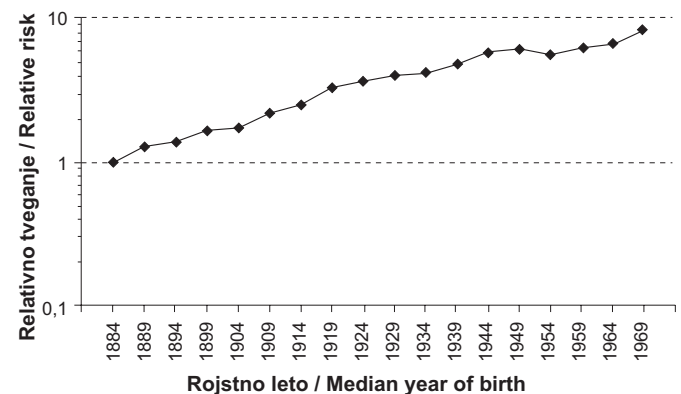
Modeli APC, njihove prednosti in pomanjkljivosti so podrobneje opisani v literaturi (8–10). Z razmerjem med devianco in stopnjami prostosti presojamo, v kolikšni meri se z modelom izračunane ocene ujemajo z dejanskim stanjem. Devianca naj bi bila čim manjša. Model je še sprejemljiv, če je razmerje okoli 1.

V naši analizi smo najprej uporabili osnovni model APC. Ker pa je bila napoved števila novih primerov za prihodnjih deset let neprimerno velika, smo preverili še tri modifikacije. Za modificirane modele smo bolnice delili glede na to, koliko so bile stare, ko so zbolele za rakom dojk. V prvi modifikaciji so razdeljene na tiste, ki so zbolele pred in po 50. letu starosti, v drugi na zbolele med 25. in 39., 40. in 54. in nad 55. letom, v tretji pa na zbolele med 25. in 44., 45. in 54. in nad 55. letom starosti. Razlog za takšno odločitev so ugotovitve, da je vpliv reproduktivnih in prehrabnih navad kot tudi vpliv dednosti na zbolele pred in po menopavzi različen (11, 12).

Za analizo smo uporabili program GLIM (13).

## Izsledki

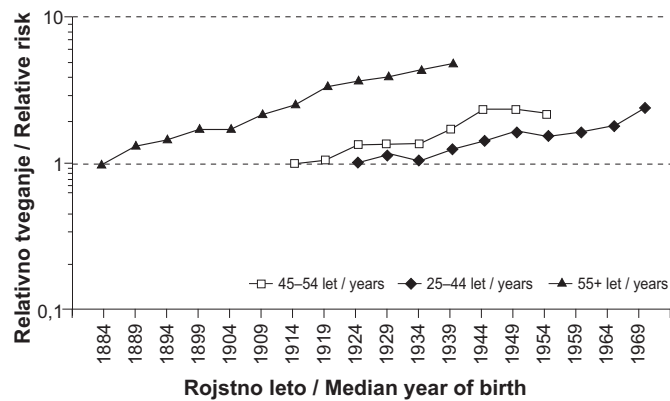
Kohortni učinki na pretekli trend incidence so bolj izraženi ob uporabi modificiranih modelov (sl. 2 in sl. 3). Ujemanje uporabljenih modelov z realnim stanjem je različno. Razmerje med devianco in stopnjami prostosti je za osnoven in modificiran model 3 skoraj enako (tab. 1). Na obeh slikah pa je jasno izražen ustaljen kohortni učinek pri rojenih med leti 1899–1904, med leti 1924–1934 ter med leti 1949–1959.



Sl. 2. Kohortni učinek na trend incidence raka dojk (osnovni model), Slovenija 1964–1998.

Fig. 2. Cohort effect on breast cancer incidence trend (basic model), Slovenia 1964–1998.

Napovedi, ki so izhajale iz osnovnega in modificiranih modelov, se močno razlikujejo, tako za pet kot za 10 let naprej (tab. 2). V vseh generacijah žensk, rojenih po letu 1882, se je zmanjševal odstotek tistih, ki niso nikoli rodile, hkrati pa se je zmanjševalo tudi število otrok (tab. 3) in starost ob prvem porodu (tab. 4).



Sl. 3. Kohortni učinek na trend incidence raka dojg (modificiran model 3), Slovenija 1964–1998.

Fig. 3. Cohort effect on breast cancer incidence trend (modified model 3), Slovenia 1964–1998.

Tab. 1. Kazalci prilagajanja APC modelov podatkom o incidenci raka dojg, Slovenija 1964–1998.

Tab. 1. Indicator of the suitability of APC models for the data on breast cancer incidence, Slovenia 1964–1998.

Vrsta modela / Model	Devianca / Deviance	Stopnje prostosti / Degrees	Razmerje / Rate
Osnovni APC / Basic APC	73,7	50	<b>1,47</b>
Modificirani 1 / Modified 1	60,33	40	1,51
Modificirani 2 / Modified 2	51,5	30	1,72
Modificirani 3 / Modified 3	44,9	30	<b>1,49</b>

Tab. 2. Opazovano in napovedano\* število novih primerov raka dojg pri ženskah, Slovenija 1989–2008.

Tab. 2. Observed and predicted\* total number of new breast cancer cases in women, Slovenia 1989–2008.

Vrsta modela / Model	1989–1993	1994–1998	1999–2003*	2004–2009*
Osnovni APC / Basic APC	3468	4165	4800	5400
Modificirani 1 / Modified 1	3468	4165	4216	4133
Modificirani 2 / Modified 2	3468	4165	4024	3591
Modificirani 3 / Modified 3	3468	4165	3937	3496

Podatki, izračunani na osnovi popisa, in tisti na osnovi vitalne statistike se razlikujejo, vendar kažejo enako smer razvoja – delež nerodk se spet večal!

Za mlajše generacije vrednosti za starost ob prvem porodu še ni mogoče izračunati, vendar lahko na osnovi približnega izračuna za generacije 1960–1968 in podatkov za kole-darska leta sklepamo, da se je v generacijah, rojenih po letu 1960, pričela povprečna starost ob rojstvu prvega otroka povečevati.

Raka dojg smo odkrivali v Sloveniji v zgodnjem, omejenem stadiju bolezni (prej v poteku bolezni) v opazovanem obdobju v različnem odstotku. Vsekakor pa se je odstotek tako odkrite bolezni z leti večal (sl. 4). Večanje je bilo glede na izbrano

Tab. 3. Povprečno število živorojenih otrok\* in odstotek žensk brez živorojenih otrok glede na leto rojstva žensk, Slovenija 1882–1955.

Tab. 3. Completed fertility of female birth cohorts and proportion of women without live-born children\*, Slovenia 1882–1955.

Leto rojstva (generacije) / Completed fertility	Povprečno število živorojenih otrok / Birth cohort	Odstotek žensk brez živorojenih otrok / Proportion of women without live-born children
1882–1886	4,0	22,7
1887–1891	3,6	23,8
1892–1896	3,4	23,9
1897–1901	3,3	23
1902–1906	3,0	22,5
1907–1911	2,8	22,3
1912–1916	2,6	21,2
1917–1921	2,4	18,8
1922–1926	2,3	17,5
1927–1931	2,1	15,3
1931–1935	2,0	12,0
1936–1940	2,0	10,3
1941–1945	1,9	9,1
1946–1950	1,9	9,4
1951–1955	1,8	9,6
1956–1960**	-	12,1*

\* Po popisu leta 1991.

According to the 1991 census.

\*\* Med starimi 30–34 let ob popisu 1991. Delež seje do konca rodnotne dobe zmanjšal, vendar gotovo ne pod 10%.

Women aged 30–40 years at the 1991 census. The proportion will decrease by the end of childbearing ages, but certainly not below 10%.

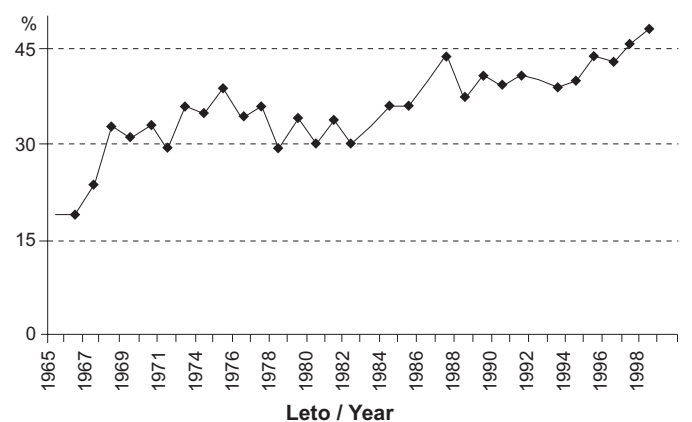
Tab. 4. Povprečna starost ob prvem porodu, Slovenija 1930–1954.

Tab. 4. Mean age at birth of first child, Slovenia 1930–1954.

Leto rojstva (generacije) / Birth cohort	Povprečna starost ob rojstvu prvega otroka / Mean age at birth of first child
1930–1939	24,6
1935–1944	24,1
1940–1949	23,5
1945–1954	23,2
1950–1959	22,8
1955–1964	22,7
1960–1969*	23,2*

\* Izračunano s predpostavko, da so za starosti 35–39 in 40–44 let starostno specifične stopnje prvih rojstev enake kot za generacije 1955–1964.

Calculated on the assumption that the age-specific rates for the age groups of 35–39 years, and 40–44 years are the same as for the birth cohort 1955–1964.



Sl. 4. Trend odstotka omejene bolezni raka dojg pri ženskah, Slovenija 1965–1998.

Fig. 4. Trend in percentage of localized stage of female breast cancer, Slovenia 1965–1998.

starostno skupino različno (večje ob večjem nihanju je bilo pri najmlajši skupini, pri starih 55 let in več pa je bilo večanje deleža omejene bolezni manjše, vendar stalno) (podatki niso prikazani).

Umrljivost zaradi raka dojk v Sloveniji lahko spremljamo od leta 1985 dalje. Krivulji grobih stopenj incidence in umrljivosti nista vzporedni (sl. 1). Prav tako nista vzporedni krivulji kumulativnih incidenčnih stopenj in kumulativnih stopenj umrljivosti do 74. leta starosti (podatki niso prikazani).

Na stopnjo umrljivosti je vsekakor vplivalo preživetje, ki se je v opazovanem obdobju vseskozi postopoma izboljševalo, tako pri razširjeni kot pri omejeni bolezni (14). Krivulja preživetja ima pri raku dojk tudi svojo značilno obliko: počasno in stalno padanje tudi po petih letih opazovanja. Takšno gibanje preživetja je imelo vpliv na stopnjo umrljivosti. Posamezne strmeješe naklone rasti incidence ne spremlja enako strm naklon umrljivosti, večji skoki incidenčne stopnje se zrcalijo v umrljivosti z nekajletnim zamikom.

## Razpravljanje

Rak dojk je že od leta 1968 v Sloveniji najpogostejši ženski rak. Incidenca še narašča, umrljivost pa se je sredi devetdesetih let ustalila. Scenariji za prihodnja leta so različni, ker so odvisni od iskanja najustreznejšega modela.

Ustrezen matematični model za spremljanje incidence raka dojk je težko najti, saj incidenca ni naraščala po nobeni očitni zakonitosti. Kateri model je najustreznejši, še najbolj presodimo, če poznamo razširjenost dejavnikov tveganja v preteklosti, ki so vsaj delno vplivali na takšno gibanje incidence.

V literaturi opozarjajo na postopno ustalitev incidence in upadanje umrljivosti za rakom dojk (15).

Zmanjševanje umrljivosti je pričakovano, saj se zaradi zgodnejše diagnoze in boljšega zdravljenja podaljšuje preživetje bolnic z rakom dojk.

Ustalitev incidence po predhodnem večjem povečanju zaradi širjenja presejanja z mamografijo in večje ozaveščenosti žensk je prav tako pričakovana. Zaradi večanja ozaveščenosti žensk in zaradi večjega števila preventivnih mamografskih pregledov sredi devetdesetih let se je v Sloveniji incidenca povečala tudi zato, ker je bilo več bolezni odkrite prej v naravnem poteku. Vzroke za postopno ustalitev incidence pa iščejo tudi v počasnem odmiranju generacij žensk, rojenih konec 19. in v začetku 20. stoletja, med katerimi je bil delež žensk, ki niso nikoli rodile, več kot dvakrat večji kot v generacijah, rojenih med in po drugi svetovni vojni (4). Kritični avtorji opozarjajo tudi na vpliv sprememb drugih dejavnikov tveganja: generacije, ki so odrasčale med obema svetovnjima vojnama in v času gospodarske krize, so bile podhranjene; generacije, ki so odrasčale po drugi svetovni vojni, pa so imele boljše prehrano, predvsem v šolah. Pri njih je prišlo do pospešene rasti, zgodnejše menarhe in kasnejše menopavze; telesna dejavnost različnih generacij se je razlikovala, prav tako pa tudi uporaba hormonske kontracepcije in nadomestnega hormonskega zdravljenja (16–21).

Vpliv reproduktivnih navad in dolžine menstrualnega obdobja v življenju žensk na incidenco raka dojk je znan že vrsto let. Ugotovili smo ga tudi v študijah primerov in kontrol v Sloveniji (22–25). Vpliv teh dveh dejavnikov, posreden ali neposreden vpliv prehrabnih navad ter vpliv dednosti pa je na tveganje zbolevanja pred in po menopavzi različen.

Pri ženskah, ki zbolijo za rakom dojk pred menopavzo, ima večjo težo dedna obremenitev. V tem obdobju so v primerjavi z nerodkami bolj ogrožene ženske, ki rodijo, še posebej, če prvič rodijo starejše (po 30. letu starosti), če imajo več otrok, v času, ko jemljejo hormonsko kontracepcijo in če je indeks telesne mase majhen (11, 12, 19, 25). Nasprotno pa so ženske, ki zbolijo po menopavzi in niso nikoli rodile, bolj ogrožene z rakom dojk od tistih, ki so rodile. Med njimi je manj pomemb-

na pozna starost ob prvem porodu. Mladost ob prvem porodu in večje število porodov zmanjšujeta tveganje, medtem ko ga pozna menopavza zvečuje (25). Ne glede na starost pa zgodnja menarha in čezmerno pitje alkoholnih pijač zvečujeta tveganje, telesna dejavnost pa ga zmanjšuje (11, 12).

Ker torej nekateri dejavniki tveganja nimajo enakega pomena glede na to, ali ženska zboli mlada ali starejša, smo pri iskanju najboljšega modela za opis trenda zbolevanja v Sloveniji bolnice razdelili v dve in tri skupine po starosti ob diagnozi raka dojk. Za najprimernejšega se je izkazal model, pri katerem so bile bolnice razdeljene v naslednje tri starostne skupine: 25–44 let, 45–54 let in 55 let in več.

V najštevilčnejši, najstarejši skupini žensk, ki so zbolele starejše od 55 let, smo ugotovili najbolj strm porast tveganja zbolevanja pri generacijah, rojenih med 1904 in 1919. Delež žensk, ki niso nikoli rodile, je bil med ženskami, rojenimi med leti 1882–1916, velik, 22–24 odstoten. V vseh mlajših generacijah se je manjšal, med rojenimi okoli leta 1939 je bil že 10 odstoten, torej več kot dvakrat manjši. Ne glede na druge manj ugodne trende dejavnikov tveganja (debelost, manjše število živorojenih otrok) je to dejstvo prav gotovo vplivalo na upočasnjeni trend rasti kohortnega učinka na zbolele po 55. letu starosti. Začasna ustalitev rasti kohortnega učinka med rojenimi med leti 1899–1904 utegne biti posledica podhranjenosti v času odraščanja med prvo svetovno vojno.

Pri srednji, perimenopavzni skupini smo ugotovili strm porast tveganja zbolevanja pri rojenih takoj po prvi svetovni vojni, ustaljenost pri generacijah, rojenih okoli let 1924–1934, ki so odrasčale v času gospodarske krize in med drugo svetovno vojno (slabša prehranjenost), ponoven strm porast pri rojenih med drugo svetovno vojno (urejena šolska prehrana v času odraščanja) in končno ponovno ustaljenost in nakazan padec pri generacijah, rojenih takoj po drugi svetovni vojni. Pri slednjih se je ob večji rodnosti zmanjšala tudi starost ob prvem porodu. Je nakazano zmanjšanje kohortnega učinka morda posledica zgodnejšega odkrivanja in zamika zbolelih v najmlajšo skupino opazovanih bolnic? Naši podatki to nakazujejo.

Kaj je vplivalo na rast, ustaljenost in ponovno rast kohortnega učinka na tveganje zbolevanja najmlajših, predmenopavznih žensk? Zgodnejša menarha ob relativno ustaljenem 6-odstotnem deležu dedno obremenjenih žensk (23–25), v tej starosti negativen vpliv rojevanja otrok, večja uporaba hormonske kontracepcije? Kaj je vzrok ponovne rasti za generacije šestdesetih let? Je to večja ozaveščenost in se nam je vrnil v kohorto zgoraj navedeni učinek zgodnejšega odkrivanja? Naši podatki to nakazujejo. Dejstvo je, da krivuljo kohortnega učinka na tveganje zbolevanja žensk do vključno 44. leta starosti še najtežje pojasnimo. Res pa je, da je v tej skupini zajetih le okoli 15 odstotkov opazovanih.

Ocenili smo, da je dala tretja modifikacija modela najprimernejšo sliko obremenitve posameznih generacij in da je za to napoved za prihodnjih 5 let po tem modelu tudi najbolj zanesljiva, čeprav je na prvi pogled preveč optimistična. Število žensk, starih manj kot 45 let, se bo v Sloveniji glede na projekcijo prebivalstva manjšalo, tako da tudi morebitna večja ogroženost zaradi ponovnega večanja starosti ob prvem porodu na celotno število zbolelih žensk za rakom dojk v Sloveniji ne bo pomembno vplivala. Napoved z uporabo osnovnega modela je preveč pesimistična, ker v njej prevlada kohortni učinek številčno najmočnejše, najstarejše generacije bolnic (okoli 60 odstotkov opazovanih). Če je naša izbrana optimistična varianta pravilna, bo seveda pokazal čas.

Če bodo rodnostni kazalniki ugodni, če bodo ženske upoštevale pravila zdravega življenja (prehrana, telesna dejavnost, s tem povezani ugodni ali neugodni indeksi telesne mase, ter zmerno pitje alkoholnih pijač), se nam obeta podobno kot pri pljučnem raku pri moških, ustaljenost in postopno manjšanje incidence po 45. letu starosti.



## Literatura

1. Primic-Žakelj M. Vpliv oralnih kontraceptivov na tveganje zbolevanja za rakom dojk v Sloveniji. Ljubljana 1994. 180 str. Doktorsko delo, Med. fak. Ljubljana.
2. Pompe-Kirn V, Japelj B, Primic-Žakelj M. Rak v Sloveniji - kaj nas čaka v naslednjem desetletju? *Onkologija* 1998; 2: 2, 34-6.
3. Pompe-Kirn V, Japelj B, Primic-Žakelj M. Future trends in breast, cervical, lung, mouth and pharyngeal cancer incidence in Slovenia. *Cancer Causes Control* 2000; 11 (4): 309-18.
4. Robertson C, Perone C, Primic-Žakelj M, Pompe-Kirn V, Boyle P. Breast cancer incidence rates in Slovenia 1971-1993. *International Journal of Epidemiology* 2000; 29: 969-74.
5. Podatkovna baza umrlih v Sloveniji 1985-1999. Inštitut za varovanje zdravja, Ljubljana 2000.
6. Šircelj M, Vertot N. Projekcija prebivalstva Republike Slovenije 1995-2020 - Populations projections of the Republic of Slovenia 1995-2020. Zavod Republike Slovenije za statistiko, Ljubljana 1995.
7. Šircelj M. Determinante rodnosti v Sloveniji. Ljubljana 1991. Doktorsko delo, Univerza v Ljubljani.
8. Clayton D, Schifflers E. Models for temporal variation in cancer rates. I: Age-period and age-cohort models. *Stat Med* 1987; 6: 449-67.
9. Clayton D, Schifflers E. Models for temporal variation in cancer rates. II: Age-period-cohort models. *Stat Med* 1987; 6: 469-81.
10. Holford TR. Understanding the effects of age, period, and cohort on incidence and mortality rates. *Ann Rev Publ Health* 1991; 12: 425-57.
11. Velentag P, Daling RJ. Risk factors for breast cancer in younger women. *Monogr Natl Cancer Inst* 1994; 16: 15-22.
12. Pathak D, Osuch JR, He J. Breast carcinoma etiology. Current knowledge and new insights into effects of reproductive and hormonal risk factors in black and white populations. *Cancer Suppl* 2000; 88 (5): 1230-8.
13. Francis B, Green M, Payne C eds. The GLIM System. Release 4. Manual, Clarendon Press, Oxford 1994.
14. Incidenca raka v Sloveniji 1997. Onkološki inštitut, Ljubljana 2000, str. 20.
15. Coleman MP. Trends in breast cancer incidence, survival, and mortality. *Lancet* 2000; 356: 590-0.
16. Berkey CS, Gardner JD, Frazier AL, Colditz GA. Relation to childhood diet and body size to menarche and adolescent growth in girls. *Am J Epidemiol* 2000; 152: 46-52.
17. Mezzetti M, La Vecchia C, Decarli A, Boyle P, Talamini R, Franceschi S. Population attributable risk for breast cancer: diet, nutrition, and physical exercise. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 389-94.
18. Van Noord PA, Kaaks R. The effect of wartime conditions and the 1944-45 »Dutch Famine« on recalled menarcheal age in participants of the DOM breast cancer screening project. *Ann Hum Biol* 1991; 18: 57-70.
19. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53,297 women with breast cancer and 100,239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet* 1996; 347: 1713-27.
20. 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.
21. Štefančič M, Arko U, Brodar V et al. Ocena telesne rasti in razvoja otrok in mladine v Ljubljani. *Zdrav Var* 1996; 35: Suppl 1: 17-20.
22. Ravnihar B, MacMahon B, Lindtner J. Epidemiologic features of breast cancer in Slovenia, 1965-1967. *Eur J Cancer* 1971; 7: 295-306.
23. Ravnihar B, Primic-Žakelj M, Košmelj K, Stare J. A case-control study of breast cancer in relation to oral contraceptive use in Slovenia. *Neoplasma* 1988; 35: 109-21.
24. Primic-Žakelj M, Evstifeeva T, Ravnihar B, Boyle P. Breast-cancer risk and oral contraceptive use in Slovenian women aged 25 to 54. *Int J Cancer* 1995; 62: 414-20.
25. Robertson C, Primic-Žakelj M, Boyle P, Hsieh CC. Effect of parity and age at delivery on breast cancer risk in Slovenian women aged 25-54 years. *Int J Cancer* 1997; 73: 1-9.