

# Epidemiologija raka dojk

dr. Maja Primic Žakelj, dr. med.

dr. Tina Žagar, univ. dipl. fiz.

Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka

---

## Rak dojk v svetu in v Evropi

Rak dojk (RD) je najpogostejši ženski rak v 140 od 184 držav sveta. Ocenjujejo, da je leta 2012 za njim zbolelo okrog 1,7 milijona žensk (25 % od vseh zbolelih za rakom). RD je tudi najpogostejši vzrok smrti zaradi raka v manj razvitih državah (522.000 smrti v letu 2012). Bolezni je več v razvitih svetovnih področjih, najmanjša incidenčna stopnja je pri ženskah v Vzhodni Aziji (30/100.000), največja pa v Severni Ameriki in Zahodni Evropi (večja od 90/100.000). Razlike v umrljivostni stopnji med tema področjema so manjše, predvsem zaradi poznega odkrivanja in slabših uspehov zdravljenja v področjih z manjšo zbolelnostjo.

Okrog 43 % vseh novih primerov in 34 % smrti je iz Evrope in Severne Amerike. Za leto 2012 je bila največja ocenjena starostno standardizirana incidenčna stopnja v Belgiji (148/100.000), na Danskem (143/100.000) in v Franciji (137/100.000), najmanjša pa v Grčiji, Ukrajini, Moldaviji ter Bosni in Hercegovini (manjša od 60/100.000). Slovenija se po starostno standardizirani incidenčni stopnji uvršča na spodnjo polovico evropske lestvice, pod povprečje Evrope in Evropske zveze. Razlike v umrljivosti so med državami manjše. Umrljivostna stopnja je bila največja v državah Severne Evrope (npr. Belgija, 29/100.000, in Danska, 28/100.000) in v Južni Evropi (npr. Srbija, 31/100.000, in Makedonija, 36/100.000). Večja umrljivost v državah Severne Evrope odraža veliko incidenco, medtem ko v državah Južne Evrope nakazuje slabo preživetje bolnic.

## Rak dojk v Sloveniji

Po podatkih RRRS predstavlja RD približno petino vseh rakov pri ženskah. Že od leta 1965 je najpogostejši ženski rak. Povprečna groba incidenčna stopnja se je povečala s 37,2/100.000 žensk v obdobju 1968–1972 na 97,9/100.000 v obdobju 1998–2002 in 117,1/100.000 v obdobju 2008–2012. V zadnjem desetletju

tju (2003–2012) se je groba stopnja večala za 1,3 % povprečno letno, starostno standardizirana pa za 0,4 %. Po napovedi za leto 2015 pričakujemo, da bomo v Registru raka RS zabeležili 1.287 novih primerov. Starostno specifična stopnja kaže, da je RD zelo redek pri mlajših od 20 let in da se incidenca strmo veča do 60. leta; 80 % žensk zboli po 50. letu. V zadnjih letih za rakom dojk umre okrog 400 žensk na leto. Starostno standardizirana umrljivostna stopnja se manjša, v zadnjih desetih letih za 2,2 % povprečno letno.

Delež rakov, odkritih v omejenem stadiju, se veča, čeprav ne v tolikšni meri, kot bi pričakovali. Tako je bilo v obdobju 1988–1992 v omejenem stadiju odkritih le 41 % primerov, v obdobju 1998–2002 49 %, v letih 2008–2012 pa še vedno le okrog 50 %. Število primerov, odkritih v stadiju *in situ*, je majhno, leta 2012 jih je bilo 92.

Že vrsto let je na območju osrednje in zahodne Slovenije RD pogostejši kot v vzhodni Sloveniji, čeprav se razlika manjša. V letih 2008–2012 je bila največja starostno standardizirana stopnja v Osrednjeslovenski, Spodnjeposavski in Obalnoкраški regiji.

Preživetje bolnic z invazivnim RD se v Sloveniji ob povečevanju deleža omejene bolezni in ustreznem zdravljenju bolnic postopno veča: relativno petletno preživetje zbolelih v letih 1988–1992 je bilo 66,3-%, v letih 1998–2002 80-%, v letih 2008–2012 pa 86-%. Med ženskimi raki je RD eden izmed štirih rakov z najdaljšim preživetjem.

Po podatkih evropske raziskave EURO CARE-5 je bilo petletno relativno preživetje evropskih bolnic z RD, zbolelih v letih 1999–2007, od 70- do 90-%; preživetje slovenskih bolnic je bilo manjše od preživetja bolnic iz Severne in Srednje Evrope, večje pa od preživetja bolnic iz Vzhodne Evrope. Razlog za manjše preživetje slovenskih bolnic ni slabša dostopnost zdravljenja, pač pa predvsem velikost tumorja ob diagnozi; naše bolnice prihajajo na zdravljenje z bolj razširjeno boleznijo, zato so uspehi nasploh nekoliko manjši. Preživetje bolnic, pri katerih je bolezen odkrita v začetnem stadiju, pa je popolnoma enako kot v Zahodni Evropi.

## Dejavniki tveganja raka dojk

Rak dojk je heterogena skupina bolezni, ki se različno odzivajo na zdravljenje in imajo različno prognozo. Tudi dejavniki tveganja različno vplivajo na posamezne vrste bolezni. Raziskave kažejo, da na ogroženost z rakom dojk vplivajo različni dejavniki, ki spremljajo žensko skozi vse življenjsko obdobje. Nekaterim se ni mogoče izogniti, kot npr. družinski obremenitvi, starosti in spolu, spet druge je mogoče spremeniti. Večina raziskav proučuje dejavnike, ki so jim ženske izpostavljene v odrasli dobi in po menopavzi; dobra petina RD vznikne pri mlajših ženskah in pri teh zanemarjamo možnost preventive, ki jo je treba udejanjati od zgodnjega otroštva. Vendar ta ni pomembna le za preprečevanja raka pri predmenopavznih ženskah, marsikatera dobrobit lahko sega tudi v kasnejše, pomenopavzno obdobje.

V zgodnji mladosti na ogroženost z RD vplivata hitrost rasti v višino in starost ob menarhi, debelost v otroštvu in obdobju odraščanja ogroženost manjša. Življenjski slog v adolescenci, predvsem telesna dejavnost, vpliva na nastanek RD pred menopavzo in po njej.

Poleg teh dejavnikov vplivajo na nastanek RD še družinska obremenitev, poprejšnji RD, nekatere benigne bolezni dojk, ionizirajoče sevanje, nekateri reproduktivni dejavniki (starost ob menopavzi, nerodnost in starost ob prvem porodu, dojenje), hormonska kontracepcija in predvsem nadomestno hormonsko zdravljenje menopavznih težav, telesna nedejavnost, debelost po menopavzi ter čezmerno pitje alkoholnih pijač. Od živil je najbolj zaščitna velika količina soje predvsem v otroštvu, manj adolescenci in odrasli dobi.

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

Poprejšnje benigne bolezni dojk tudi večajo ogroženost z RD, ki je odvisna od vrste sprememb in je največja pri tistih z atipično hiperplazijo. V nasprotju s fibroadenomi, ki večinoma ne večajo nevarnosti raka dojk, multipli intraduktalni papilomi in fibrocistična bolezen ogroženost povečujejo. Vpliv ionizirajočega sevanja na nastanek raka dojk so proučevali pri ženskah, ki so preživele bombne napade na Japonskem, in tistih, ki so dobile večje odmerke sevanja iz zdravstvenih razlogov. Posledice so odvisne predvsem od starosti med izpostavljenostjo. Največjo ogroženost so ugotovili pri tistih, ki so bile obsevane med menarho.

Od reproduktivnih nevarnostnih dejavnikov poleg starosti ob menarhi in menopavzi na ogroženost z RD vpliva rodnost. Ženske, ki niso nikoli rodile, za 20 do 70 % bolj ogroža RD kot tiste, ki so rodile. Poleg rodnosti vpliva na tveganje RD tudi starost ob prvem porodu. Odlaganje prvega poroda na kasnejša leta v novejšem času povezujejo z večanjem incidence raka dojk v zadnjih desetletjih.

Dojenje manjša tveganje RD pred menopavzo in po njej, zato ga v preventivi RD priporoča tudi leta 2014 prenovljen Evropski kodeks proti raku.

Ženske, ki so kdajkoli jemale kontracepcijske tablete, najmanj deset let po prenehanju jemanja niso nič bolj ogrožene z rakom dojk kot tiste, ki tablet niso nikoli jemale. Neznatno pa je nevarnost raka dojk povečana v času, ko ženske jemljejo tablete, in deset let po tem, ko jih opustijo. Majhen porast števila rakov, ki jih odkrijejo pri uporabnicah tablet, se prične kmalu po začetku jemanja, in nanj ne vpliva trajanje jemanja ali vrsta tablet. Raki, ki jih odkrijejo pri jemalkah, pa so večinoma v omejenem stadiju. Podobno kot pri oralnih kontracepcijskih sredstvih se kaže neznatno večje relativno tveganje raka dojk pri ženskah, ki uporabljajo hormonska sredstva za lajšanje menopavznih težav. Nevarnost je večja, če pričnejo ženske jemati hormone v času okrog menopavze kot kasneje in če jemljejo kombinirane preparate (estrogene s progestageni). V prenovljenem Evropskem kodeksu je od leta 2014 prvič nasvet ženskam, naj se tem zdravilom izogonejo, če se le da.

V zvezi z RD preučujejo nekatere kemikalije, ki so jim ženske lahko izpostavljene v delovnem ali bivalnem okolju. Največ preučujejo organske klorove spojine, nekatere insekticide (DDT) in poliklorirane bifenile, vendar njihova vloga ni pojasnjena. Prav tako ni pojasnjen morebitni škodljivi učinek elektromagne-

tnih polj nizkih frekvenc in tudi silikonskih vsadkov, ki so jih ženskam vstavili bodisi iz kozmetičnih razlogov ali po rekonstruktivnih operacijah zaradi RD.

## **Preprečevanje raka dojk**

Reproduktivnim nevarnostnim dejavnikom raka dojk se je težko ali nemogoče izogniti. K preprečevanju raka dojk pa lahko pripomorejo vzdrževanje normalne telesne teže (predvsem po menopavzi) s primerno prehrano in telesno dejavnostjo in zmernost pri pitju alkoholnih pijač.

Več obeta kemopreventiva; v ZDA in Evropi že nekaj let preverjajo morebitno učinkovitost tamoksifena, raloksifena, retinoidov, inhibitorjev aromataze in nekaterih drugih kemopreventivnih sredstev pri hudo in srednje ogroženih ženskah.

Glede na to, da primarna preventiva pri RD ni najuspešnejša, so veliki napori usmerjeni v sekundarno preventivo, ki pomeni čim prejšnje odkrivanje raka ali njegovih predstopenj. Za zgodnjo diagnozo RD priporočajo samopregledovanje in klinični pregled dojk. V sekundarno preventivo sodi tudi presejanje, pregledovanje žensk z mamografijo, da bi med tistimi, ki so še brez kliničnih težav, odkrili tiste, pri katerih je velika verjetnost, da imajo predinvazivno ali zgodnjo invazivno obliko raka. Merilo za učinkovitost presejanja je zmanjšanje umrljivosti med redno pregledovanimi ženskami. Najbolj učinkoviti so organizirani presejalni programi, kot je slovenska Dora.

## **Priporočena literatura**

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray, F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Dostopno na: <http://globocan.iarc.fr>.
2. Steliarova-Foucher E, O'Callaghan M, Ferlay J, Masuyer E, Forman D, Comber H, Bray F. European Cancer Observatory: Cancer Incidence, Mortality, Prevalence and Survival in Europe. Version 1.0 (September 2012) European Network of Cancer Registries, International Agency for Research on Cancer. Dostopno na: <http://eco.iarc.fr>.

3. Zadnik V, Primic Žakelj M. SLORA: Slovenija in rak. Epidemiologija in register raka. Onkološki inštitut Ljubljana. Dostopno na: [www.slora.si](http://www.slora.si).
4. Rak v Sloveniji 2012. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Register raka Republike Slovenije, 2016.
5. Howell A et al. Risk determination and prevention of breast cancer. *Breast cancer research* 2014; 16: 1-19.
6. Sant M, Chirlaque Lopez MD, Agresti R et al. Survival of women with cancers of breast and genital organs in Europe 1999-2007: results of the EU-ROCCARE-5 study. *Eur J Cancer* 2015 Sep 6. pii: S0959-8049(15)00702-9. doi: 10.1016/j.ejca.2015.07.022. [Epub ahead of print]