

Onkologija u srednjoj i kasnijoj životnoj dobi žene

*A. Gompel**, *R. J. Baber[†]*, *T. J. de Villiers[‡]*, *K-E. Huang***, *R. J. Santen^{††}*, *D. Shah^{‡‡}*,
*P. Villaseca**** i *S. Shapiro^{†††}*

*Unité de Gynécologie Endocrinienne, Université Paris Descartes, Port-Royal/Cochin (APHP), Paris, France; [†]Sydney Medical School, The University of Sydney, NSW, Australia; [‡]MediClinic Panorama and Department of Gynecology, Faculty of Health Sciences, University of Stellenbosch, Cape Town, South Africa; **Department of Obstetrics and Gynecology, Kaohsiung Chang Gung Memorial Hospital, Chang Gung University School of Medicine, Kaohsiung, Taiwan; ^{††}Division of Endocrinology and Metabolism, University of Virginia Health Sciences System, Charlottesville, Virginia, USA; ^{‡‡}Gynaecworld, The Center for Women's Health and Fertility, Mumbai, India; ***Departamento de Endocrinología, Faculty of Medicine, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile; ^{†††}Department of Family Medicine and Public Health, University of Cape Town Medical School, Cape Town, South Africa

Ključne riječi: RAK DOJKE, RAK PLUĆA, KOLOREKTALNI RAK, RAK VRATA MATERNICE, RAK ENDOMETRIJA, RAK JAJNIKA, INCIDENCIJA, SMRTNOST, MENOPAUZA

Kontakt: Prof. A. Gompel, Unité de Gynécologie Endocrinienne, Hôpitaux Universitaires Cochin-Hôtel-Dieu-Broca, Université Paris Descartes, 53 Avenue de l'Observatoire, Paris 14, France

SAŽETAK

Menopauza često predstavlja poticaj za početak razdoblja zdravih promjena u stilu života s ciljem održavanja ili poboljšanja općeg zdravstvenog stanja. Svrha je ovoga dokumenta pomoći medicinskim profesionalcima koji se bave zdravljem žena u razumijevanju potencijalnih onkoloških rizika, pronalaženju proaktivnih preventivnih strategija putem prilagodbe ili promjene stavova te poticaj za korištenje zdravstvenih resursa u svrhu prevencije. Iako je rak značajan uzrok smrti, on nije primarni čimbenik smrtnosti. U većini razvijenih zemalja kardiovaskularne bolesti imaju udio od 35–40% u ukupnoj smrtnosti. Istovremeno, 20–25% žena umire od različitih vrsta raka u zemljama Zapadne Europe, Australazije, bogatijih regija Sjeverne Amerike i Pacifičke Azije, Istočne Azije i juga Latinske Amerike. Rak dojke, pluća i debelog crijeva pri vrhu su ljestvice smrtnosti. Rak vrata maternice i dalje predstavlja simbol nedostatne dostupnosti zdravstvene skrbi. Preventivne strategije poput smanjenja unosa nikotina i alkohola, gubitka prekomjerne tjelesne težine, zdrave prehrane i tjelesne aktivnosti uz provođenje programa probira, mogle bi značajno pridonijeti smanjenju pojavnosti i smrtnosti od raka. Omjer smrtnosti i incidencije viši je u zemljama u razvoju u usporedbi s područjima svijeta s visokim dohotkom, a u razvijenim zemljama viši je u populacijskim grupacijama nižega socioekonomskog statusa. Uvođenje boljih dijagnostičkih postupaka te liječenje raka u skladu s lokalnim resursima pridonijet će snižavanju smrtnosti u zemljama u razvoju. Također, valja poduzeti mjere u cilju smanjenja socijalnih nejednakosti te omogućavanja dostupnosti zdravstvenih usluga za grupacije s nižim prihodima. Možemo zaključiti da globalna incidencija raka raste kao posljedica produljenog očekivanog životnog vijeka. Stoga su obvezni nacionalni zdravstveni programi kojima bi se proveli probiri te poboljšalo liječenje na individualnoj razini. Naposljetku, edukacija žena u smislu poticanja svijesti o načinima poboljšanja općeg zdravstvenog stanja, minimiziranja čimbenika rizika te prepoznavanja znakova promjena u vlastitom zdravlju koje bi mogle ukazivati na neposrednu mogućnost razvoja raka, ne samo da će pomoći u borbi protiv ove bolesti, već će i poboljšati prognoze u slučaju tumora otkrivenih u ranijoj fazi bolesti.

UVOD

Ulaskom u klimakterij, koji je popraćen novonastalom simptomatologijom, mnoge žene više brinu o svojem zdravstvenom stanju i mogućnosti da bi mogle oboljeti. Ta zabrinutost može predstavljati snažan povod za zdrave promjene u stilu života s ciljem održavanja ili poboljšanja općeg zdravstvenog stanja.

Svrha je ovoga dokumenta pomoći ženama u razumijevanju potencijalnih rizika, podržati ih u pronalaženju proaktivnih preventivnih strategija putem prilagodbe nekih svojih stavova, te ih potaknuti na korištenje zdravstvenih resursa (ukoliko su dostupni) za programe probira. Također je vrlo važno obratiti se svome liječniku odmah po pojavi simptoma, budući da se u slučaju rano dijagnosticirane bolesti može postići bolja prognoza, što osobito vrijedi ako je riječ o malignoj bolesti. O raku su raširene mnoge zablude te su stoga precizne informacije o čimbenicima rizika, incidenciji i smrtnosti od izuzetne važnosti za edukaciju žena, a sve s ciljem postizanja zdravog starenja. Cilj je iznijeti epidemiološke podatke za najčešće tipove raka u žena za pojedina područja u svijetu i osvrnuti se na glavne čimbenike rizika i kliničke simptome za ta područja, s namjerom pomoći ženama pri smanjenju rizika i poboljšanju prevencije.

Napredak u liječenju većine bolesti, uključujući i rak, u područjima svijeta s optimalno dostupnom zdravstvenom skrbi, doveo je do produljenja očekivanog životnog vijeka. U zemljama s niskim dohotkom prosječni očekivani životni vijek za žene pri rođenju iznosi 57,8 godina, u zemljama s nižim do srednjim dohotkom 69,3 godina, u zemljama sa srednjim do visokim dohotkom 74,4 godine, a u zemljama s visokim dohotkom 82,4 godine¹.

Iako je rak značajan uzrok smrti, on nije primarni uzrok smrtnosti. U većini razvijenih zemalja kardiovaskularne bolesti imaju udio od 35–40% u ukupnoj smrtnosti, 32–48% u Latinskoj Americi i Karibima², da bi najveći postotak dosegle u Istočnoj Europi sa 70%, sa 60% u Srednjoj Europi i Srednjoj Aziji te 45% u Sjevernoj Africi i na Srednjem Istoku³. U subsaharskoj Africi i Oceaniji postotak žena koje umiru od kardiovaskularnih bolesti iznosi manje od 20%³. Glavni uzrok smrti u južnoj subsaharskoj Africi je HIV³. Od raka je širom svijeta 2010. godine umrlo 8 milijuna ljudi, što iznosi 15,1% od svih smrti za oba spola⁴. U populaciji žena, 20–25% ih umire od različitih vrsta raka u zemljama Zapadne Europe, Australazije, područja s visokim dohotkom Sjeverne Amerike i Pacifičke Azije, Istočne Azije i juga Latinske Amerike.

Važno je shvatiti da je porast incidencije raka barem djelomično povezan s produljenjem očekivanog životnog vijeka. Uvid u dobno standardizirane stope smrtnosti i incidencije (Slike 1–6) jasno pokazuje da je incidencija veća u razvijenim zemljama, uglavnom zbog dostupnosti probira i dijagnostičkih postupaka, ali i stoga što se stope smrtnosti ne razlikuju značajno za pojedina područja. Međutim, među različitim zemljama postoje razlike u omjeru između incidencije i smrtnosti (Slike 1–6). Programi preventivnih pregleda i načini liječenja raka razlikuju se od zemlje do zemlje ovisno o dostupnim resursima i politici zdravstvene skrbi. Povećana smrtnost obično je povezana sa slabom dostupnošću zdravstvene skrbi i s

niskim socioekonomskim statusom. Pored toga, dostupnost registara vrlo je različita, u pravilu niska ili nepostojeća. Precizna epidemiologija zahtijeva točnost u sakupljanju informacija o dijagnozama i stopama smrtnosti. U posljednje vrijeme pokušava se poboljšati dostupnost informacija o stvarnoj učestalosti određenih bolesti³. Brojevi i incidencije navedene u ovom dokumentu temelje se na tekstovima objavljenim u časopisima s međunarodnim recenzijama, pretežito s mrežnih stranica Međunarodne agencije za istraživanje raka (International Agency for Research on Cancer – IARC) koja kombinira izvore Globocana⁵ i Svjetske zdravstvene organizacije (World Health Organization – WHO) kao i na najnovijim podacima od strane Instituta za zdravstvena mjerenja i evaluacije (Institute for Health Metrics and Evaluation – IHME)³.

Rak dojke, pluća i vrata maternice najčešći su tipovi raka u žena, a slijedi ih kolorektalni rak. Stopa smrtnosti od raka dojke iznosi 13,7% od ukupne smrtnosti od raka u žena, a iza njega slijede rak pluća s 12,8%, kolorektalni rak s 8,6% te rak vrata maternice s 8,2%⁵. Znatno je niža smrtnost od raka jajnika (4,2%) i tijela maternice (rak endometrija, 2,2%)⁵.

Rak dojke jednako je učestao u razvijenim zemljama (49%) kao i u zemljama u razvoju (51%), i uglavnom se pojavljuje u žena u postmenopauzi (67%). Međutim, u žena te dobi učestaliji je u razvijenim zemljama (39%) nego u zemljama u razvoju (28%). Više od 1,5 milijuna novih slučajeva raka dojke zabilježeno je 2010. godine, a broj umrlih iznosio je preko 400.000⁷.

Rak vrata maternice učestaliji je u područjima u razvoju i iznosi 76% od ukupnog broja slučajeva, što se može interpretirati kao pokazatelj siromaštva i slabe dostupnosti zdravstvene skrbi. U 2010. godini zabilježeno je više od pola milijuna novih slučajeva raka vrata maternice te 200.000 smrtnih ishoda te bolesti. Na globalnoj razini rak dojke i vrata maternice zajedno čine oko 4,2% uzroka smrtnosti.

Incidencija raka pluća u žena iznosi 515.999 novih slučajeva godišnje, a stopa smrtnosti još je uvijek vrlo visoka i dosiže 427.586⁵. Globalno, incidencija raka pluća počinje stagnirati i očekuje se da će u zapadnim zemljama početi opadati zahvaljujući ograničenju pušenja dok je u Aziji, a posebno u Kini, još uvijek u porastu zbog vrlo raširenog pušenja⁸.

REGIONALNA INCIDENCIJA

Sjeverna, Zapadna i Južna Europa, kao i Sjeverna Amerika i Australija pokazuju slične stope incidencije i smrtnosti od raka. Najraširenije vrste raka su rak dojke, debelog crijeva i pluća (Slike 1–3)³⁻⁶. U Latinskoj Americi i Karibima rak dojke i vrata maternice bilježe najviše stope pojavnosti i smrtnosti od svih zloćudnih oboljenja u žena⁵.

Ta područja imaju mnogo višu incidenciju raka dojke nego zemlje s niskim dohotkom i one sa srednje visokim dohotkom. Dobno standardizirane stope iznose od 100/100.000 žena godišnje (najvišu stopu od 109/100.000 ima Belgija) za zemlje s visokim dohotkom, do približno 60/100.000 za zemlje sa srednjim dohotkom te 20/100.000 za Istočnu i Središnju Afriku (Slika 1)⁵. Usprkos vrlo visokoj incidenciji raka dojke, on u pojedinim razvijenim zemljama ne predstavlja uvijek i glavni uzrok smrtnosti zahvaljujući velikoj razlici između pojavnosti i smrtnosti^{5,6}. U većini razvijenih zemalja omjer smrtnosti i incidencije iznosi 20–25% za dijagnosticirani rak dojke (Slika 1) dok je taj postotak za zemlje u razvoju 35%⁷. Rizik se može izraziti i na drugi način, kumulativnom incidencijom za rak dojke, koja je vrlo visoka u Sjevernoj Americi, Australaziji i Zapadnoj Europi, i doseže više od 10% kumulativne vjerojatnosti (čak i 12% za bjelkinje u SAD). Suprotno tome, neke zemlje u subsaharskoj Africi i Južnoj Aziji bilježe kumulativni rizik manji od 3%.

REGIONALNA STOPA SMRTNOSTI

U pojedinim zemljama rak pluća vodeći je uzrok smrti od malignih bolesti, npr. u SAD, Kanadi, Hong Kongu, Kini, Velikoj Britaniji, Danskoj, Norveškoj, Švedskoj i Koreji (Slika 2 i dodatak Slici 2)^{5,6}. Dok u tim zemljama smrtnost od raka dojke iznosi 15% od ukupne smrtnosti od raka, taj je postotak za rak pluća 24–25% u Kanadi i SAD, 22% u Danskoj, Hong Kongu i Kini, 19% u Nizozemskoj i 18% u Norveškoj (dodatak Slici 2). Smrtnost od raka pluća tek je neznatno viša od smrtnosti od raka dojke u Australiji i Švedskoj (16%)⁶ (dodatak Slici 2). U nekim drugim razvijenim zemljama rak dojke vodeći je uzrok smrtnosti od raka, npr. u Argentini (20,6%), Belgiji (20%), Izraelu (19%), Francuskoj (18,6%), Njemačkoj (17,3%), Švicarskoj (17%), Italiji (16,8%), Portugalu (16,5%), Austriji (16,2%), Brazilu (14%) i Čileu (12,3%)⁶ (dodatak Slici 1).

Latinska Amerika i Karibi specifični su po tome što i rak dojke i rak vrata maternice pokazuju slične stope smrtnosti u većini zemalja. Iz toga se može zaključiti da postoje značajne razlike u populacijama, socioekonomskom statusu i dostupnosti zdravstvene skrbi.

Također, u bilo kojoj zemlji razlike u genetici, dostupnosti zdravstvene skrbi i socioekonomskom statusu mogu dovesti do razlika u stopi smrtnosti za bilo koju vrstu raka, kao npr. u SAD gdje žene afroameričkog podrijetla imaju 7% nižu stopu incidencije raka u usporedbi s bjelkinjama dok je istodobno njihova ukupna stopa smrtnosti od raka 17% viša⁹. Tu je i primjer Južne Afrike i raka vrata maternice (opisano u nastavku).

SPECIFIČNOST GLAVNIH VRSTA RAKA

Rak dojke

Incidencija raka dojke mijenja se zahvaljujući programima probira te promjenama u stilu života. Incidencija raka dojke raste u svim zemljama svijeta, a tek se 5–10% slučajeva povezuje s izraženom genetskom sklonošću. Radi se o bolesti uzrokovanoj od više čimbenika i povezanoj s porastom sociokulturnog statusa i obrazovanja. Incidencija raka dojke u posljednjih 30 godina raste stopom od 3,1% godišnje⁷, posebice u azijskim zemljama poput Indije, Japana, Singapura i Tajvana gdje je incidencija tradicionalno bila niska, što ukazuje na to da je prihvaćanje zapadnog stila života povezano s povećanom incidencijom¹⁰. Tako je porast stopa incidencije i smrtnosti uočen u Latinskoj Americi i Karibima, iako su za mnoge od tih zemalja podaci nedostatni. Prevalencija raka dojke također pokazuje neke specifične različitosti prema zemljama, pokrajinama ili etničkim skupinama.

Dok je u zapadnom svijetu rak dojke uglavnom bolest postmenopauze, u Aziji njezina incidencija ima zvonoliku krivulju, s vršnom incidencijom u dobi od 45–55 godina^{11,12}. U Singapuru incidencija raka dojke doseže vršnu vrijednost u dobi od 50 godina, nakon čega stagnira^{10,12}. U Indiji, Pakistanu, Sjevernoj Africi i Zapadnoj Africi (Niger), rak dojke javlja se pretežito u mladih žena i u agresivnijem obliku^{12,13}.

U različitim etničkim skupinama uočene su razlike između histoloških karakteristika raka dojke kao i u receptorskom statusu. Prognoza je obično lošija u slučaju estrogen-receptor (ER) negativnih oblika raka dojke. U nekih azijskih pacijentica (iz Tajvana, Malezije itd.) viša je prevalencija HER2-pozitivnih tumora u dobi ispod 50 godina (68% vs. 58%, $p < 0,001$) kao i progesteron-receptor (PR) pozitivnih tumora (63% vs. 50%, $p < 0,001$) u usporedbi sa ženama starijima od 50 godina^{11,14}. Nasuprot tome, u drugim je azijskim populacijama uočena viša prevalencija HER2 tumora¹⁵.

Indijke¹² i žene afričko-američkog podrijetla iz SAD, kao i afričke žene, imaju veću incidenciju trostruko negativnih (ER-negativnih, PR-negativnih, HER2-negativnih) oblika raka dojke u usporedbi s bjelkinjama te rjeđe dobivaju luminalni tip A raka dojke¹³. Luminalni tip A raka dojke tako prevladava u nekim azijskim zemljama (uključujući i Japan), bijelim i postmenopauzalnim populacijama afričko-američkog podrijetla, u kojima incidencija doseže i više od 50%, da bi pala na 40% u premenopauzalnih žena afričko-američkog podrijetla te na samo 27% u žena rođenih u Africi^{13,16}.

Rak vrata maternice

Rak vrata maternice treći je po učestalosti raka u žena, s više od pola milijuna novih slučajeva godišnje u svijetu. Tijekom posljednjih 30 godina globalna incidencija raka vrata maternice raste stopom od 0,6% godišnje, ali više od 85% globalnog tereta bolesti bilježi se u zemljama u razvoju. Kumulativna vjerojatnost raka vrata maternice u razdoblju između 1980. i 2010. godine rasporedila se na sva područja svijeta⁷. Godišnji porast incidencije od 0,6% i smrtnosti od 0,46% uzrokovani su rastom populacija, odnosno njihovim starenjem⁷. Stope smrtnosti pale su u većini zemalja izuzevši Zambiju, Irak, Sri Lanku i Tajland⁷. Postoji poseban učinkovit postupak probira koji, pod uvjetom da je pravilno primijenjen, može sniziti stope pobola i smrtnosti. U nekim je područjima svijeta u posljednje vrijeme primijenjivano cjepivo, no ta je preventivna metoda, nažalost, i dalje vrlo skupa te stoga nije dosegla kontinente visokog rizika i potreba kao što su Indija, Afrika i većina zemalja Latinske Amerike i Kariba. Ukoliko bi se u budućnosti postigla niža cijena cjepiva, univerzalno procjepljivanje bilo bi od koristi.

Azija: primjer učinkovitosti probira

U Aziji je incidencija raka vrata maternice u posljednjih 30 godina u padu. Ta se činjenica uglavnom povezuje s raširenim probirom u svrhu ranog otkrivanja raka. Od triju otočnih država, Hong Konga, Singapura i Tajvana, Tajvan je 1995. godine prvi uveo sveobuhvatni nacionalni program probira za rano otkrivanje raka vrata maternice, a slijedili su ga Hong Kong 2002. godine te Singapur 2004. godine. U tim su zemljama žene dobro upoznate s činjenicama o raku vrata maternice i preventivnom mjerom probira putem Papa testa, iako je njihovo poznavanje i razumijevanje uloge HPV-a u genezi raka vrata maternice slabo¹⁷. U Jugoistočnoj Aziji rak vrata maternice i dalje je na prvom mjestu, ali mu je incidencija niža nego u subsaharskoj Africi (Slika 4). Standardni Papa test u Jugoistočnoj Aziji dostupan je za oportunistički probir, ali organizirani programi još se ne provode¹⁸. Profilaktičko cijepljenje protiv HPV-a odobreno je u većini azijskih zemalja, ali mu je dostupnost ograničena cijenom.

Primjer Južne Afrike

Rak vrata maternice nije samo najčešći tip raka u crkinja i na drugom mjestu u ne-bjelkinja, već se u velikom broju slučajeva u tih žena dijagnosticira tek u neizlječivom stadiju III ili IV. U većini slučajeva primjenjiva je tek palijativna terapija, sa znatnim teretom patnje koja se mogla izbjeći. Posebno u žena niskog socioekonomskog statusa, rak vrata maternice daleko je najvažniji, najhitniji i potencijalno rješiv javnozdravstveni problem. Za vrijeme apartheida,

probir Papa testom provodio se oportunistički i nepotpuno u klinikama za planiranje obitelji. Posljedično, probir se uglavnom provodio u krivoj dobnoj skupini (vrlo mlade žene)¹⁹. Danas se probir rijetko vrši u toj skupini. Stope infekcije HIV-om rutinski se prate u klinikama za praćenje trudnoće²⁰ te među crkinjama, bjelkinjama i Indijkama/Azijatkinjama. Budući da je HIV jedan od čimbenika u nastanku raka vrata maternice, primjerena preventivna strategija mora uključivati mjere za kontrolu njegova širenja. U ovome trenutku antiretroviralna terapija primjenjuje se rutinski i na širokim područjima, s trendom daljnjeg širenja. Pored toga, nacionalna zdravstvena politika preporučuje primjenu Papa testa u slučajevima dijagnosticirane infekcije HIV-om kao i redovito nakon toga.

Niža incidencija raka vrata maternice u južnoafričkih žena visokog socioekonomskog statusa dokazuje do koje bi mjere odgovarajući preventivni koraci mogli smanjiti sav teret povezan s tom bolešću među ženama niskog socioekonomskog statusa. Glavni uzroci niže incidencije u prvo navedenih žena jesu mogućnost plaćanja redovitih Papa testova, adekvatno zdravstveno osiguranje, rano otkrivanje bolesti te niža prevalencija infekcija HIV-om.

Rak pluća

U posljednjih 10 godina, adenokarcinom se pokazao kao najčešći histološki podtip raka pluća ne-malih stanica (non-small cell lung cancer – NSCLC) u većini zapadnih i azijskih zemalja. Međutim, u posljednje je vrijeme histološka klasifikacija došla u pitanje pojavom novih definicija koje također objašnjavaju neke modifikacije u učestalosti svakoga od tipova NSCLC²¹. Glavni čimbenik rizika je pušenje. No čini se da i zagađenje okoliša i zraka pridonose porastu incidencije u pojedinim područjima svijeta. Udio raka pluća izazvanog zagađenjem zraka u urbanim sredinama u Europi procjenjuje se na 11%⁸. Međutim, teško je isključiti ulogu pasivnog pušenja u porastu raka pluća. Povišen relativni rizik pasivnog pušenja procjenjuje se između 1,14 i 5,20⁸. Recentnu epidemiologiju obilježava rastuća incidencija raka pluća među ženama i nepušačima. Ovo je vidljivo u Aziji ali i u nekim od europskih zemalja. Adenokarcinomi su učestaliji od adenoskvamoznih karcinoma u osoba koje nikada nisu pušile i relativno učestaliji u žena²².

Jedno od karakterističnih obilježja raka pluća u Aziji jest pojava NSCLC u osoba koje nikada nisu pušile, slučajeva koji se najviše javljaju u azijskih žena, pri čemu je adenokarcinom najčešći histološki tip²³. Udio pacijenata s NSCLC koji nikada nisu pušili u stalnom je porastu, od 15,9% 70-ih godina prošlog stoljeća do 32,8% u 2000-ima^{22,23}.

U Južnoj Africi incidencija raka pluća vrlo je niska. Uzorci pušenja također su posljedica kulturalnih i ekonomskih odrednica. Cigarete su u Južnoj Africi skupe, a pušenje na javnim

mjestima zabranjeno. Pušenje je mnogo rjeđe među crnkinjama nego među bjelkinjama, dok su Indijke i Azijatkinje uglavnom nepušačice. Udjeli pušačica među crnkinjama, bjelkinjama odnosno Indijkama/Azijatkinjama u južnoj Africi iznose 4,1%, 39,0%, 26,7% odnosno 13,0%²⁰.

Kolorektalni rak

Kolorektalni rak najrašireniji je u razvijenim zapadnim zemljama (Slika 3) i njegov je udio 10,1% od svih oblika raka u žena širom svijeta²⁴. Udio raka debelog crijeva u razvijenom zemljama iznosi 63% od svih slučajeva kolorektalnog raka. Doživotni rizik kolorektalnog raka u zapadnim zemljama iznosi približno 5%²⁵. Najveća incidencija bilježi se u Australiji, Novom Zelandu, Kanadi, SAD i dijelovima Europe²⁴. Zemlje s najmanjim rizikom uključuju Kinu, Indiju, te dijelove Afrike i Južne Amerike²⁴. Te bi razlike mogle biti posljedica nedovoljnog prepoznavanja bolesti, pogrešne klasifikacije ili nedostatnog bilježenja podataka u zemljama u razvoju.

Rak debelog crijeva u velikoj mjeri ovisi o čimbenicima stila života, kao što su pokazala ispitivanja među migrantima iz Japana u SAD ili onima iz Južne Europe u Australiju²⁴.

Što se tiče raka dojke, približno u 5–10% slučajeva razvija se u obiteljima s genetskom predispozicijom.

U zapadnim je zemljama kolonoskopija lako dostupna, a u nekim se područjima provode programi probira putem ponovljenih testova na okultno krvarenje u stolici. Tim postupcima može doći do povišenja stope pozitivne dijagnoze pa time i incidencije, ali rana dijagnoza prvenstveno pomaže pri snižavanju smrtnosti (opisano u nastavku). Razvoj raka debelog crijeva uključuje progresiju iz benignog adenoma u rak te probir stoga barem u nekim slučajevima može biti učinkovit u sprečavanju razvitka agresivnijih lezija. U razdoblju između 2002. i 2005. godine, smrtnost je u SAD opadala za 4,3% godišnje²⁴.

Rak endometrija

Rak endometrija i nadalje je mnogo rjeđi nego rak dojke, pluća i debelog crijeva, ali najčešći je ginekološki rak u zapadnom svijetu (Slike 1–6). Njegova je smrtnost daleko niža od one za druge vrste raka (Slika 5) i ovisi o tome radi li se o histološkom tipu 1 ili 2. Broj smrti u svijetu prouzročenih rakom endometrija 2010. godine iznosio je 58.600⁴. Incidencija raka maternice, kao i raka dojke, u azijskim zemljama tijekom posljednja dva desetljeća ubrzano opada. Incidencija raka maternice u žena iz Azije, Latinske Amerike i Afrike niža je (8. do 10. mjesto na ljestvici) od one u zapadnim populacijama, posebice u Velikoj Britaniji, SAD te

Srednjoj i Istočnoj Europi gdje se rak maternice nalazi na 4. mjestu ljestvice vrsta raka u žena (Slika 5). U Aziji je dobna incidencija zvonolikog uzorka, s vršnom dobi oko 45–55 godina. Ovaj se uzorak razlikuje od onog za žene zapadnog svijeta gdje krivulja bilježi stalan porast proporcionalan s dobi, da bi najviše vrijednosti dosegla za dob od oko 70 godina. Ovo upućuje na različitost čimbenika rizika za navedena područja. U većini slučajeva raka endometrija radi se o hormonski ovisnom karcinomu osjetljivom na proliferativni učinak estrogena čije se širenje može spriječiti progestinskom terapijom. Glavni su čimbenici rizika pretilost (zbog aromatizacije androgena u estrogene u masnom tkivu te inzulinske rezistencije), dijabetes tip 1 i 2^{26,27} te nuliparitet. Visok paritet te uporaba oralnih kontraceptivnih sredstava imaju protektivnu ulogu. Prisutnost jednog, ili dva ili više, čimbenika rizika povisuje rizik od raka endometrija 8 odnosno 18 puta²⁸. Uz pretpostavku doživotnog rizika za rak endometrija od 2,6%, spomenuti čimbenici rizika povisit će doživotni rizik na približno 18% odnosno 32%²⁸. Mali udio u ovoj vrsti raka čine slabo diferencirani i hormonski neovisni karcinomi. Prognoza je uz rano otkrivanje obično izvrsna. U SAD je zabilježena je 7-postotna incidencija raka endometrija među ženama afričko-američkog podrijetla uz smrtnost od 14%. Tom disparitetu u smrtnosti najviše pridonose histološki (veća agresivnost tumora) i socioekonomski čimbenici. Budući da je glavni simptom raka endometrija abnormalno krvarenje, žene u tom slučaju moraju potražiti liječničku pomoć bez obzira javi li se krvarenje prije ili poslije menopauze.

Rak jajnika

Rak jajnika teška je bolest, zastupljena mnogo rjeđe od ostalih vrsta raka (Slika 6). Tipično se javlja u starijih žena, što objašnjava višu incidenciju u zemljama s višom očekivanom životom dobi. U 2010. godini broj smrtnih ishoda ove bolesti bio je 160.500 (115.900–200.600). Najviša je pojavnost u Europi i Sjevernoj Americi, a najniža u Kini i Africi zbog moguće niže očekivane životne dobi i/ili manjeg broja otkrivenih slučajeva (Slika 6)⁵. U posljednjih se 30 godina globalna incidencija raka jajnika nije značajno promijenila. Najviša se incidencija bilježi među bjelkinjama nehispankog podrijetla, a slijede ih žene hispankog, afričkog i azijskog podrijetla²⁹. Apsolutna smrtnost od raka jajnika visoko je proporcionalna s njegovom incidencijom. No, u zapadnim zemljama bilježi se poboljšanje omjera između smrtnosti i incidencije zahvaljujući napretku na području dijagnostike i liječenja (Slika 6). Žene afričko-američkog podrijetla opet su na prvom mjestu obzirom na omjer između smrtnosti i incidencije (0,71), a slijede ih bjelkinje nehispankog podrijetla (0,66), žene hispankog

podrijetla (0,55), i Azijatkinje (0,5)²⁹. Te se razlike mogu objasniti različitim čimbenicima rizika kao i socijalnim razlikama²⁹.

Genetske predispozicije uzrok su u približno 10% slučajeva ukupnog broja raka jajnika; nositeljice mutacija BRCA1 i BRCA2 te žene sa Lynchovim sindromom imaju 40-postotni odnosno 12-postotni doživotni rizik od raka jajnika u usporedbi s rizikom od 1,4 do 2,5% za žene bez obiteljske anamneze²⁹.

ČIMBENICI RIZIKA NA KOJE SE MOŽE UTJECATI

Godine 2012. IHME je u 21 području svijeta proveo usporednu evaluaciju tereta bolesti povezanog s čimbenicima rizika i grupacijama čimbenika rizika³⁰ (Tablica 1).

Tablica 1. Smrti uzrokovane čimbenicima rizika širom svijeta tijekom 2010. godine (iz reference 30)

<i>Čimbenik rizika</i>	<i>Broj smrtnih ishoda</i>	<i>95% interval neizvjesnosti</i>
Pušenje	1.443.924	920.763–1.743.849
Pasivno pušenje	346.304	252.702–439.439
Alkohol	1.720.059	1.541.469–1.886.125
Visok indeks tjelesne mase	1.738.466	1.454.008–2.036.059
Prehrambeni čimbenici i tjelesna neaktivnost	5.815.748	5.380.274–6.261.225

Pokazalo se da mnogi od čimbenika rizika koji pridonose ukupnom teretu bolesti, uključujući kardiovaskularne bolesti i dijabetes, također predstavljaju značajne čimbenike rizika za maligne bolesti. Tri vodeća čimbenika rizika za globalni teret bolesti 2010. godine bila su visok krvni tlak, pušenje duhana (uključujući i pasivno pušenje) i zagađenje zraka u neposrednom okolišu, od kojih je svaki pridonio 7%, 6,3% odnosno 4,3% životnom vijeku prilagođenom invaliditetu (disability-adjusted life years – DALYs).

Ukupan udio rizičnih čimbenika povezanih s prehranom i slabom tjelesnom aktivnošću iznosio je 10% DALYs-a, a najveći rizik predstavljala je prehrana siromašna voćem i ona s visokim unosom natrija. Vodeći rizični čimbenik u Istočnoj Europi, andskom području Latinske Amerike i subsaharske Afrike bio je unos alkohola, dok je visok krvni tlak bio na vodećem mjestu u većini područja Azije, Latinske Amerike, Sjeverne Afrike, Srednjeg Istoka i Srednje Europe. Pušenje duhana i nadalje je predstavljalo najveći rizični čimbenik u područjima visokog dohotka Sjeverne Amerike i Zapadne Europe. Pušenje je, naravno, značajni čimbenik rizika za rak pluća, glave i vrata te debelog crijeva, a također se povezuje i sa rakom dojke^{24,31}.

Uloga pretilosti

Pretilost i visok indeks tjelesne mase globalno su u stalnom porastu i zajedno čine vodeći čimbenik rizika u Australaziji, bogatijim područjima Sjeverne Amerike, u Zapadnoj Europi, Sjevernoj Africi i na Srednjem Istoku, u južnom, središnjem i andskom dijelu Latinske Amerike, u Karibima i Oceaniji, a također zauzimaju i visoko mjesto u drugim područjima svijeta³⁰. Nepovoljan trend prema zapadnom tipu prehrane i posljedična pretilost, zabilježeni su većini zemalja u razvoju, Aziji, na Srednjem Istoku te u određenoj mjeri i u Sjevernoj Africi³². Čini se da pretilost neke grupacije pogađa više nego druge. U SAD, crnci nehispankog podrijetla imaju najviše dobno prilagođene stope pretilosti (49,5%) u usporedbi s Amerikancima meksičkog podrijetla (40,4%), svim osobama hispankog podrijetla (39,1%) i bijelcima nehispanskog podrijetla (34,3%)³³, dok u Indiji postoji visoka prevalencija metaboličkog sindroma u urbanoj populaciji (39,9%), s pridruženom pretilošću (12,6%)³⁴, hipertenzijom (30,4%)³⁵ i sindromom policističnih jajnika (9,13%)³⁶. Neadekvatna ishrana, posebice ona siromašna bjelančevinama a bogata ugljikohidratima, izaziva pretilost, vodeći problem diljem Afrike, a objašnjava i pretilost zabilježenu u Amerikanaca meksičkog podrijetla, osoba hispankog podrijetla i Indijanaca.

Pretilost je čimbenik rizika za rak dojke, debelog crijeva, endometrija i jajnika.

Rak dojke

Rezultati nedavnog modela ispitivanja ukazuju da je pretilost uzrokom 4,4–9,2% odnosno 3,1–8,4% ukupnog broja smrti od raka dojke u bijelaca odnosno crnaca u SAD³⁷. Taj model uzima u obzir pozitivnu korelaciju za žene u postmenopauzi, a inverznu korelaciju za žene u premenopauzi. Međutim, kao što je prethodno razmatrano³⁸, uloga inzulinske rezistencije vjerojatno je podcijenjena. Najrecentnija ispitivanja ukazuju na to da se pretilost udružena s inzulinskom rezistencijom može povezati s povećanim rizikom čak i prije menopauze³⁸. Nedavno ispitivanje na nigerijskim ženama s niskom prevalencijom raka dojke i rastućom incidencijom pretilosti ukazalo je na jaku vezu između centralne pretilosti i raka dojke u žena u premenopauzi kao i u onih u postmenopauzi³⁹. Pretilost je također i čimbenik rizika za agresivnije oblike raka dojke i lošiju prognozu za preživljenje⁴⁰. Ovime se barem djelomično može objasniti fenotip raka dojke koji se javlja u zemljama Magreba, Egiptu, Indiji i Pakistanu. Još nije posve jasno može li niži socioekonomski status utjecati na lošiju prognozu. Pretilost je, naime, povezana s nižim dohotkom i nižim stupnjem obrazovanja.

Rak debelog crijeva

Prekomjerna tjelesna težina i pretilost⁴¹, slaba tjelesna aktivnost i dijabetes tipa 2 povezani su s inzulinskom rezistencijom i povišenim rizikom od raka debelog crijeva u svim populacijama^{42,43}. Povezanost između pretilosti i raka debelog crijeva jača je u muškaraca nego u žena⁴².

Rak endometrija

Incidencija raka endometrija uključujući i sarkome povišena je u pretilih žena. Pretilost također negativno utječe na stopu smrtnosti, dok tjelesna aktivnost ima pozitivan utjecaj⁴⁴.

Uloga prehrane i alkohola

Rak dojke

Povećana konzumacija alkohola povezuje se s povišenim rizikom od hormonski ovisnog raka dojke⁴⁵. Izravni učinak unosa energije, posebice putem zasićenih masnoća, u slučaju raka dojke nije dokazan, ali prehrana može utjecati putem dobitka na težini i uzrokovanja inzulinske rezistencije, te se stoga smatra čimbenikom rizika. U Japanu se porast raka dojke može povezati s promjenom dobi menarhe i s promjenama reproduktivnih čimbenika, ali također i s promjenama u prehrani: povišen unos energije i bjelančevina može imati izravan učinak, baš kao i zabilježeni porast prosječne tjelesne visine⁴⁶. Moguće objašnjenje promjena u incidenciji HER2-pozitivnog raka dojke u žena u premenopauzi u Jugoistočnoj Aziji jest da mlađe žene konzumiraju masniju hranu ili su izložene većoj količini ksenoestrogena iz plastičnih vrećica ili ambalaže.

Kolorektalni rak

Smatra se da je konzumacija alkohola i suhomesnatih proizvoda povezana s povišenim rizikom u SAD, dok je za Europu značajna poveznica utvrđena samo za suhomesnate proizvode. I porast incidencije u Japanu posljednjih godina mogao bi se povezati s tim promjenama u prehrani^{47,48}. Tipična zapadnjačka prehrana mogla bi pogodovati razvoju bakterijske flore sposobne za razgradnju žučnih soli u potencijalno karcinogene spojeve²⁴. Pozitivna veza između konzumacije mesa i ove vrste raka jača je za rak debelog crijeva nego za rak rektuma²⁴. U vezi s konzumacijom kave, zabilježen je smanjeni rizik za rak debelog crijeva, ali ne i za rak rektuma⁴⁹. Kava može sniziti kolesterol, žučne kiseline te izlučivanje neutralnih sterola u debelom crijevu i tako pokazati neka antimutagenska svojstva uz povišenje motiliteta debelog crijeva⁵⁰.

Rak pluća

Suho meso, hrana pržena u dubokom ulju i čili se povezuju s povišenim rizikom⁸.

Zagađenje zraka u neposrednom okolišu, karcinogene tvari iz okoliša i ksenoestrogeni

Uloga raznih endokrinih disruptora i drugih potencijalno kancerogenih tvari razmatrala se, ali ne i dokazala, u ispitivanjima koja su se bavila rastućom incidencijom raznih vrsta raka, posebice raka dojke⁵¹. Potencijalna uloga karcinogenih tvari tijekom razvoja dojke za vrijeme i poslije puberteta ilustrirana je ulogom pušenja prije prve iznesene trudnoće⁵². U vezi s lokalnim običajima, utvrđene su neke specifične karcinogene tvari, kao npr. betel orah u Indiji⁵³ ili konzumacija vruće hrane iz plastične ambalaže koja bi mogla biti izvor ksenoestrogena.

Etiologija raka pluća u osoba koje nikada nisu pušile i dalje ostaje nejasna. Ukazuje se na nekoliko čimbenika rizika poput pasivnog pušenja, profesionalne izloženosti bojama i razrjeđivačima, opreme za zavarivanje, čađe i ispušnih plinova, postojećih oboljenja pluća kao npr. upale, unosa namirnica poput prženog mesa ili mesa na žaru, estrogena, te obiteljske anamneze (uloge gena).

Ostali čimbenici rizika na koje se može utjecati

Rak vrata maternice

Najznačajniji čimbenik rizika za rak vrata maternice jasno je definiran: uzročnik je humani papiloma virus (human papilloma virus – HPV). Čimbenici poput ranog stupanja u spolne odnose, visokog pariteta, nedostatne spolne higijene i višestrukih spolnih partnera povisuju incidenciju. Pušenje je kofaktor. Spolni život partnera koji je nosilac HPV-a vjerojatno pridonosi riziku, ali to još nije u potpunosti dokazano.

Rak endometrija i jajnika

Čimbenici rizika za rak endometrija uključuju pretilost, nuliparitet, hipertenziju, dijabetes, sindrom policističnih jajnika, hiperplaziju endometrija, ranu menarhu, kasnu menopauzu, terapiju estrogenima bez progesterona, obiteljsku anamnezu raka, anamnezu raka dojke i terapiju tamoksifenom. Rizik značajno opada duljim uzimanjem oralnih kontraceptiva i terapijom progestinima⁵⁴. Nedavno objavljen članak ukazuje na to da se prekidi hormonske nadomjesne terapije (hormone replacement therapy – HRT) za liječenje simptoma menopauze koji su uslijedili nakon objave rezultata ispitivanja u okviru Women's Health Initiative (WHI) mogu povezati s porastom incidencija raka endometrija u bjelkinja kao i u žena afričko-

američkog podrijetla⁵⁵. Međutim, kao glavni uzrok te povišene incidencije ne može se isključiti ni porast pretilosti do kojega je došlo u isto vrijeme, posebice u žena afričko-američkog podrijetla⁵⁵. Dapače, utvrđeno je da je kombinirana HRT utjecala na pad incidencije raka endometrija u pretilih žena zbog pozitivnog utjecaja progestina na endogenu stimulaciju endometrija putem aromatizacijom dobivenih estrogena.

Čimbenici rizika za rak jajnika uključuju stariju dob, nuliparitet, uporabu lijekova za stimulaciju ovulacije kao što je npr. klomifen citrat dulje od godinu dana, obiteljsku anamnezu raka jajnika, dojke ili debelog crijeva te osobnu anamnezu raka dojke. Uporaba oralnih kontraceptiva učinkovit je način za smanjenje rizika od raka jajnika. Neki kirurški zahvati u ginekologiji kao npr. podvezivanje jajovoda, histerektomija i kirurško liječenje endometrioze imaju zaštitnu ulogu protiv raka jajnika^{56,57}. Pretilost može povećati rizik za neke oblike, dok se vježbanjem rizik može umanjiti (opisano u nastavku).

Mjesto hormonske nadomjesne terapije među čimbenicima rizika

U izvješću IHME koje procjenjuje čimbenike rizika i teret bolesti, HRT se ne spominje među čimbenicima rizika³⁰. Nakon objave rezultata randomiziranog kontroliranog ispitivanja u okviru WHI 2002. godine⁵⁸, uporaba HRT značajno se smanjila širom svijeta. To se dogodilo uglavnom zbog straha od raka dojke i nedostatnog broja jasnih podataka vezanih uz zaštitnu funkciju HRT za kardiovaskularno zdravlje. Međutim, otada su provedena ponovljena ispitivanja kardiovaskularnog i drugih rizika, te se sada čini da su u slučaju mlađih žena sa simptomima menopauze koje nemaju drugih specifičnih čimbenika rizika dobiti HRT veće od rizika^{59,60}.

Jedna od jasnih prednosti HRT jest poboljšanje kvalitete života žena sa simptomima u postmenopauzi. Također, ona značajno umanjuje rizik od osteoporotičnih prijeloma te dijabetesa tipa 2, koji je povezan s povišenom stopom smrtnosti. Prijelomi kuka također su povezani s visokom stopom smrtnosti (20%) i invalidnosti. Ispitivanje WHI također je pokazalo umanjeni rizik od raka debelog crijeva primjenom HRT⁵⁸. Međutim, kombinirana HRT povisuje rizik od raka dojke nakon određenog vremena (>7 godina prema WHI). Ovaj učinak nastaje utjecajem na već otprije postojeće lezije. Rizik se vjerojatno može umanjiti evaluacijom žena sa specifičnim povišenim rizikom kao npr. mamografski utvrđenom povećanom gustoćom dojke, izraženom obiteljskom anamnezom, torakalnom radioterapijom ili biopsijom s atipičnom hiperplazijom. Vježbanje umanjuje rizik od raka dojke čak i u žena na HRT⁶¹. HRT ne predstavlja dodatni rizik na rizik od raka dojke povezan s pretilošću, a kao što je nedavno dokazano, mogla bi pridonijeti i snižavanju incidencije raka endometrija u tih

žena⁵⁴. Nakon masivnog odustajanja od HRT, zabilježen je pad incidencija raka dojke i jajnika^{55,62}. No taj se pad može povezati i s nekim drugim čimbenicima, uključujući činjenicu da se za dio žena koje su prekinule s HRT više nisu sakupljali podaci⁶³. Nadalje, nekoliko je ispitivanja zabilježilo daljnji porast incidencije raka dojke od 2006. godine (usprkos manjoj uporabi HRT), što ukazuje na druge uzroke kao što su manje sudjelovanje u programima probira ili možda usporen rast tumora nakon prekida HRT⁶³. Pokazalo se da je uporaba samih konjugiranih estrogena u razdoblju od 5–6 godina umanjila rizik od raka dojke u populaciji žena obuhvaćenom ispitivanjem u okviru WHI, u kojoj je pretilost bila izrazito prevalentna, te u žena dosta daleko od menopauze⁶⁴. U ostaloj literaturi, međutim, uporaba samih estrogena u usporedbi s kombiniranom HRT neznatno povisuje rizik od raka dojke u manjim razmjerima i tijekom duljeg razdoblja (> 10–15 godina)⁶³.

Uzimanje samih estrogena, u usporedbi s kombiniranom HRT, povisuje rizik od raka endometrija te moguće negativno utječe na rak jajnika. Također je moguće da se sastav HRT (sintetički progestini naspram progesteronu) može dovesti u vezu s različitim razinama rizika, jer progesteron umanjuje rizik za rak dojke⁶⁵.

U ispitivanju WHI zabilježeno je da je rak pluća u trenutku dijagnoze bio invazivniji u žena na kombiniranoj HRT nego žena u grani ispitivanja sa samim estrogenom^{66,67}. Ovo je još uvijek kontroverzno pitanje s kontradiktornim rezultatima iz različitih ispitivanja. Neka ispitivanja bilježe pad rizika u slučaju rane menarhe i kasne menopauze uz povoljan ili nikakav učinak HRT^{68,69}. Diskrepancije između pojedinih ispitivanja možda je moguće objasniti čimbenicima poput pušačkog statusa, histološke diferencijacije, prisustva estrogenskih receptora u tumoru ili drugim nepoznatim faktorima.

STRATEGIJE PROBIRA

Rak dojke

Probir za otkrivanje raka dojke uglavnom se provodi putem mamograma. Nacionalni programi probira postoje u većini razvijenih zemalja, iako ne u svima. Programi se razlikuju od zemlje do zemlje. Najčešća je preporuka za mamografije svake dvije godine u razdoblju između 50. i 74. godine života. U pojedinim državama unutar SAD, mamografijama se započinje od 40. godine života, a preporuča se snimanje obaviti jednom godišnje. U zemljama gdje se programi probira provode već godinama, stalno traju rasprave oko ekonomske opravdanosti tih postupaka zbog mogućih lažno pozitivnih dijagnoza i nepotrebnih zahvata. Međutim, u tim je zemljama omjer između smrtnosti i incidencije smanjen. Pitanje lažno pozitivnih dijagnoza problem je bogatih zemalja gdje je mamografija lako dostupna. Ipak, u

većini zemalja nema redovitih pregleda dojki te bi uvođenje pregleda i mamografije vjerojatno pomoglo smanjenju sadašnjih stopa smrtnosti u zemljama u razvoju. Ekonomski modeli ukazuju na to da bi u zemljama s nižim do srednjim dohotkom godišnji klinički pregledi dojki u dobi između 40 i 60 godina mogli biti gotovo jednako učinkoviti za smanjenje smrtnosti od raka dojke kao mamografije svake 2 godine, a sve uz značajno manje troškove¹. Međutim, to se nije pokazalo u Čileu, gdje je 1998. započet nacionalni program probira za otkrivanje raka dojke temeljen samo na kliničkom pregledu dojke koji je imao vrlo ograničen učinak usprkos razmjerno visokom odazivu (godišnja stopa pridržavanja programa od 65%) jer se stopa preživljavanja nije poboljšala. U nekoliko sljedećih godina mogle bi se predložiti nove smjernice, za stratifikaciju probira među populacijama visokog rizika u razvijenim zemljama ili za uporabu alternativnih dijagnostičkih postupaka uključujući ultrazvuk u Aziji zbog veće gustoće tkiva dojki u toj populaciji. Međutim, zasad samopregledi i klinički pregledi dojki u kombinaciji s mamografijom ostaju zlatni standard probira za otkrivanje raka dojke.

Rak vrata maternice

Probir za otkrivanje raka vrata maternice uveden je u većini razvijenih zemalja i povezan je sa snažnim i značajnim padom incidencije i smrtnosti.

Otkako je u Australiji uveden probir za otkrivanje raka vrata maternice, broj je novih slučajeva raka vrata maternice pao sa 1092 u 1991. godini na 778 u 2008. godini, a dobno standardizirana stopa smrtnosti u istom razdoblju pala je sa 3,9 na 1,9 na 100.000 žena. U Novom Zelandu je incidencija raka vrata maternice pala za 40% a smrtnost za 60% otkako je uveden probir. U Australiji i u Novom Zelandu postoji besplatan nacionalni program procjepljivanja protiv HPV-a za djevojke i mlade žene. U Australiji je u veljači 2013. započeo program procjepljivanja za mlade muškarce; SAD i francuski dio pacifičkih otočnih država uveli su program procjepljivanja protiv HPV-a u razdoblju između 2007. i 2010., a Kiribati te potom Cookovo otočje i Fidži tijekom 2011. i 2012⁷⁰⁻⁷².

U Zapadnoj Europi incidencija raka vrata maternice također opada, ali različito od zemlje do zemlje. U Francuskoj su npr. incidencija i smrtnost od raka vrata maternice pali četverostruko, odnosno dvostruko, između 1976. i 1996., što je utvrđeno individualnim probirom; 70% invazivnih oblika raka dijagnosticirano je u žena koje se u prethodne 4 godine nisu odazvale probiru. Iako je cijepljenje protiv HPV-a uvedeno u Francuskoj za djevojke adolescentne dobi i mlade žene, odaziv je i dalje nizak sa stopom od manje od 30%, a cjepivo je dosta skupo.

U SAD su ponešto izmijenjene smjernice za Papa test u svrhu otkrivanja raka vrata maternice, pa se sada ženama u dobi između 30 i 65 godina preporuča da to testiranje obave samo svakih 5 godina.

Za zemlje u razvoju WHO preporučuje Papa testiranje svakih 10 godina od dobi od 30 godina nadalje⁷³. Za Južnu Afriku se procjenjuje da bi provođenje takve preporuke snizilo incidenciju raka vrata maternice za približno 70%⁷⁴, a troškovi su podnošljivi (oko 60 R ili 7 \$ po testu). Službena je politika slijediti smjernice od strane WHO. Međutim, u Južnoj Africi one još nisu u potpunosti provedene, a nije ni vjerojatno da će biti bez bolje organizacije, poboljšanja uprave i unaprjeđenja zdravstvenog sustava. Također je neophodno educirati populaciju u smislu odaziva na Papa testiranje, ili, u slučaju da to nije moguće provesti, mora se nastojati dijagnosticirati rak vrata maternice čim se pojave simptomi (npr. krvarenje poslije spolnog odnosa, vaginalni iscjedak). Možda će u budućnosti biti moguća inokulacija protiv HPV-a, no zasad troškovi (270\$ za tri doze) onemogućuju rašireno cijepljenje. U tijeku su pregovori u svrhu snižavanja troškova i omogućavanja procjepljivanja cijele populacije djevojaka tinejdžerske dobi prije no što postanu spolno aktivne.

Rak debelog crijeva

Testiranje na okultno krvarenje u stolici (Fecal Occult Blood Testing – FOBT) najrašireniji je oblik probira za otkrivanje kolorektalnog raka i jedina metoda probira zasad preporučena od strane Europske Unije. Test koji se temelji na uočavanju krvi u stolici, neinvazivan je, jeftin, lako primjenjiv i može se učiniti kod kuće. Budući da kolorektalni oblici raka krvare tek povremeno, FOBT valja ponavljati svake ili svake druge godine. Dva su testa u uporabi, tzv. guaiac test na okultno krvarenje i fekalni imunokemijski test. Cochrane meta-analizom je kvantificirano relativno smanjenje smrtnosti od 16%⁷⁵. Međutim, osjetljivost je niska i za kolorektalni rak (25–38%) i za uznapredovali adenom (16–31%), s tim da je osjetljivost za prvu metodu moguće viša (61–91%) nego za drugu (27–67%)²⁵.

Fleksibilnom sigmoidoskopijom mogu se dijagnosticirati lezije te izvršiti biopsije i ukloniti polipi u završnom dijelu debelog crijeva. U randomiziranim ispitivanjima s visokim stupnjem pridržavanja probir sigmoidoskopijom snizio je smrtnost od kolorektalnog raka za 22–31%, a incidenciju za 18–23%²⁵.

Kolonoskopija je najbolja dijagnostička metoda, ali zasad nije evaluirana u randomiziranim ispitivanjima. Pojedinačni podaci dobiveni kohornim ispitivanjima navode smanjenje incidencije za 67–77% i smrtnosti za 31–65%²⁵.

Virtualna kolonoskopija je nova metoda koja još nije našla svoje mjesto i indikacije, ali koja djeluje obećavajuće jer je manje invazivna. Međutim, povezana je sa zračenjem (u verziji kompjuterizirane tomografije) i zasad je skupa.

Svaka metoda ima određene prednosti kao i ograničenja kad je riječ o dostupnosti u određenoj zemlji ili području. Zdravstvene politike moraju se prilagoditi relativnim i apsolutnim rizicima i potencijalnim troškovima.

Rak endometrija i jajnika

Ne postoji preporučeni probir za rak endometrija i jajnika. U posljednje vrijeme predlagane su profilaktičke ovariectomije (kirurški zahvati kojima se umanjuje rizik) za žene koje imaju značajnu obiteljsku anamnezu i koje su nosioci mutacija BRCA1/2. Moguće je da pacijentice s izraženom obiteljskom anamnezom raka endometrija, jajnika i debelog crijeva također naslijede i Lynchov sindrom (hereditarni ne-polipozni sindrom kolorektalnog raka) koji povećava njihov doživotni rizik za obolijevanje od raka endometrija i jajnika. Stoga je važno razviti metode kliničke prevencije i edukacije koje bi mogle pridonijeti ranijem otkrivanju ovih vrsta raka.

Liječnici u praksi moraju biti svjesni čimbenika koji utječu na pojačanu estrogensku stimulaciju endometrija kao što su npr. anamneza anovulacije, pretilost/dijabetes, visok krvni tlak, neredovite mjesečnice ili dugogodišnja uporaba estrogenske terapije bez progesterona ili tamoksifena. Rak endometrija mora se isključiti u žena u perimenopauzi ili postmenopauzi koje imaju simptom abnormalnog vaginalnog krvarenja. U svim slučajevima sumnje na rak endometrija mora se izvršiti histološka evaluacija endometrija.

U posljednje vrijeme predloženi su algoritmi koji uključuju kliničke simptome kako bi se unaprijedilo dijagnosticiranje raka⁷⁶.

Promjene probavnih navika, novi probavni simptomi, trbušna bol ili nadutost, poremećaji uriniranja i hematurija – svi ovi simptomi potencijalno ukazuju na rak jajnika, te bi se stoga u tim slučajevima morali provesti odgovarajući pregledi kao npr. ultrazvučni pregled zdjelice. Pacijentice bi se morale educirati u smislu poticanja na traženje liječničke pomoći u slučaju navedenih simptoma.

PREVENTIVNE STRATEGIJE

Svjetska zaklada za istraživanje raka (World Cancer Research Fund – WCRF) i Američki institut za istraživanje raka (American Institute of Cancer Research – AICR) objavili su

smjernice za prehranu, tjelesnu aktivnost i kontrolu tjelesne težine u svrhu sprječavanja razvoja raka⁷⁷. One uključuju (Tablica 2):

Tablica 2. Preventivne strategije

-
- Prestanak pušenja
 - Kontrola tjelesne težine
 - Vježbanje (žustro vježbanje najmanje 2–3 h tjedno)
 - Unos alkohola <15 g/dan
 - Prehrana bogata povrćem, vlaknima i voćem (5 obroka voća i povrća/dan, ali samo 2 ili maksimalno 3 voćna), smanjen unos masnoća životinjskog podrijetla te smanjen unos ugljikohidrata
-

(1) Prestanak pušenja, koji može umanjiti rizik od smrti od raka za više od 20%.

(2) Kontrola unosa alkohola. Ženama s malim rizikom preporuča se ograničenje dnevnog unosa alkohola na maksimalno 15 g/dan, dok se ženama s visokim rizikom za rak dojke, debelog crijeva ili endometrija preporuča još reduciraniji unos⁷⁸.

(3) Žustra tjelovježba najmanje 2–3 h/tjedan dokazano smanjuje pojavnost većine vrsta raka, te pomaže smanjiti indeks tjelesne mase i pojavu inzulinske rezistencije. Mehanizmi zaslužni za inhibitorni učinak tjelesne aktivnosti na proces karcinogeneze jesu umanjeni učinak inzulina i čimbenika rasta sličnih inzulinu, smanjena proizvodnja slobodnih radikala, modulacija imunskog procesa i izravni učinak na tumor⁷⁹. Pored toga, tjelesna aktivnost povećava motilitet crijeva²⁴ i može pomoći smanjenju incidencije raka dojke⁸⁰.

(4) Zdrava prehrana koja kombinira unos voća, vlakana i povrća, nizak unos masti životinjskog podrijetla te nizak udio ugljikohidrata visokog glikemičkog indeksa može pridonijeti smanjenju tereta mnogih bolesti. Prehrana snažno utječe na razvoj kolorektalnog raka, kao i raka dojke i endometrija; promjene prehrambenih navika mogle bi umanjiti teret raka debelog crijeva za do 70%²⁴.

Primjena preporuka od strane WCRF i AICR evaluirana je ispitivanjem EPIC⁸¹. Primjenom preporučenih ograničenja za unos crvenog i suhog mesa (crveno meso \leq 500 g/tjedan i suho meso \leq 3 g/dan), alkohola (\leq 10 g/dan), voća i povrća (\geq 400 g/dan) i prehrambenih vlakana (\geq 25 g/dan) te za tjelesnu aktivnost (2 h/tjedan žustre fizičke aktivnosti ili 30 min/dan vožnje biciklom/sporta) i normalan indeks tjelesne mase (BMI 18,5–24,9 kg/m²), izrađen je sustav bodova od 0–6 za muškarce i 0–7 za žene, u kojem viši broj bodova označava bolje

pridržavanje preporuka. Ukupno, svaki bod ove skale predstavlja 5%-no (95% područje pouzdanosti (confidence interval – CI) 3–7%) umanjenje rizika za razvoj bilo koje vrste raka. Smanjenje rizika za sudionike ovog ispitivanja koji su postigli veći broj bodova u usporedbi sa sudionicima s manjim brojem bodova iznosilo je 16% za rak dojke, 27% za kolorektalni rak, 14% za rak pluća te 23% za rak endometrija ($p = 0,05$). Veći broj bodova nije značajnije korelirao sa smanjenim rizikom od raka jajnika. Ukupno, u cijeloj populaciji sudionika ispitivanja 12,6% (95% CI 3,6–21,4%) svih vrsta raka moglo je biti prevenirano⁸¹. Zanimljiv je podatak da je utvrđena pozitivna veza između visoke obrazovanosti i visokog broja bodova. Veza između višeg broja bodova i potencijalnog sniženja smrtnosti od raka pokazala se značajnom za žene u Velikoj Britaniji, Italiji i Danskoj. Važno je napomenuti da su dragovoljni sudionici ispitivanja EPIC vjerojatno bili zdraviji od generalne populacije, te bi rezultati ovog europskog ispitivanja koje ukazuje na pozitivne učinke stila života mogli biti podcijenjeni⁸¹. WCRF/AICR procjenjuju da bi odgovarajuća pozornost koja se daje prehrani i tjelesnoj aktivnosti uz normalizaciju BMI mogla imati posljedično sniženje pojavnosti svih vrsta raka za 26% (6–42%) u Velikoj Britaniji, 24% (7–40%) u SAD, 19% (3–31%) u Brazilu i 20% (5–37%) u Kini⁷⁷.

U SLUČAJU KOJIH SIMPTOMA SE ŽENE MORAJU OBRATITI LIJEČNIKU?

Za žene srednje i starije dobi preporučuju se godišnji sistematski kontrolni pregledi. To će omogućiti procjenu individualnog rizika za pojedine potencijalne bolesti vezane uz starenje. Pored toga, osigurat će se i redovita edukacija kako bi se mogle primijeniti gore navedene preventivne strategije.

U međuvremenu, bilo koji od sljedećih abnormalnih simptoma zahtijeva konzultaciju s liječnikom:

- Abnormalno vaginalno krvarenje, bol u trbuhu ili zdjelici, nadutost, abnormalni vaginalni iscjedak, hematurija ili krvarenje iz rektuma mogu ukazivati na rak endometrija, jajnika ili debelog crijeva.
- Iscjedak iz bradavica ili pipanje kvržice, lokalizirano udubljenje na dojci ili promjena na koži dojke (povlačenje kože ili bradavice, „narančina koža“) mogu ukazivati na rak dojke.
- Abnormalan kašalj, zaduha, iskašljavanje krvi ili bol u prsištu mogu biti simptomi raka pluća.

- Pojava venske tromboze u žena bez obiteljske anamneze može ukazivati na rak te zahtijeva dodatne pretrage.

Zaključno, incidencija raka je u porastu kao posljedica produljenja očekivanog životnog vijeka u razvijenim zemljama kao i u zemljama u razvoju. Obvezni su nacionalni zdravstveni programi kojima se uvodi probir te poboljšava liječenje na individualnoj razini. Aktivna korekcija čimbenika rizika na koje se može utjecati odgovarajućom motivacijom žena sigurno može utjecati na smanjenje prevalencije i agresivnosti raka. Naposljetku, edukacija žena u smislu ukazivanja na načine za poboljšanje vlastita zdravstvenog stanja i smanjenje osobnih čimbenika rizika te uočavanja zdravstvenih promjena koje bi mogle ukazivati na razvoj raka, pridonijet će ublažavanju tereta bolesti, a možda i pomoći ranijem otkrivanju tumora pa tako i poboljšati prognoze, posebice u manje razvijenim nacijama u svijetu.

Sukob interesa Honorare za predavanja i savjetničke funkcije primili su: prof. Gompel za predavanja i savjetničku ulogu od Bayera, Pfizera, Richtera, Shire-a and Viropharma-e; prof. Baber za predavanja od Mercka, Sharp and Dohme-a; dr. de Villiers za predavanja od Bayera, Mercka i Pfizera, te kao član savjetodavnog odbora od Amgena; prof. Santen kao član savjetodavnog odbora od Pfizera; prof. Shapiro kao član savjetodavnih odbora od Bayera, Scheringa i Mercka; prof. Villaseca za predavanja i kao član savjetodavnog odbora od Glaxo Smith & Kline. Dr. Shah i prof. Huang ne prijavljuju postojanje sukoba interesa.

Izvor financiranja Nema.

References

1. Anderson BO, Cazap E, El Saghir NS, *et al.* Optimisation of breast cancer management in low-resource and middle-resource countries: executive summary of the Breast Health Global Initiative consensus, 2010. *Lancet Oncol* 2011;12:387–98
2. Regional mortality information system. Regional Health Observatory, Pan American Health Observatory (PAHO), 2011. http://ais.paho.org/hip/viz/mort_chapters_en.asp
3. <http://www.healthmetricsandevaluation.org/gbd/visualizations/gbd-2010-patterns-broad-cause-group>
4. Lozano R, Naghavi M, Forman K, *et al.* Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380:2095–128

5. <http://globocan.iarc.fr/> Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. GLOBOCAN 2008 v2.0, *Cancer Incidence and Mortality Worldwide*: IARC CancerBase No. 10 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010
6. World Health Organization, mortality database.
http://www.who.int/healthinfo/statistics/mortality_rawdata/en/index.html
7. Forouzanfar MH, Forman KJ, Delossantos AM, *et al.* Breast and cervical cancer in 187 countries between 1980 and 2010: a systematic analysis. *Lancet* 2011;378:1461–84
8. Molina JR, Yang P, Cassivi SD, Schild SE, Adjei AA. Non-small cell lung cancer: epidemiology, risk factors, treatment, and survivorship. *Mayo Clin Proc* 2008;83:584–94
9. Long B, Liu FW, Bristow RE. Disparities in uterine cancer epidemiology, treatment, and survival among African Americans in the United States. *Gynecol Oncol* 2013 May 23; Epub ahead of print
10. Chia KS, Reilly M, Tan CS, *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
11. Lin CH, Chen YC, Chiang CJ, *et al.* The emerging epidemic of estrogen-related cancers in young women in a developing Asian country. *Int J Cancer* 2012;130:2629–37
12. Khokhar A. Breast cancer in India: where do we stand and where do we go? *Asian Pac J Cancer Prev* 2012;13:4861–6
13. Huo D, Ikpat F, Khrantsov A, *et al.* Population differences in breast cancer: survey in indigenous African women reveals over-representation of triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:4515–21
14. Yip CH, Taib NA, Mohamed I. Epidemiology of breast cancer in Malaysia. *Asian Pac J Cancer Prev* 2006;7:369–4
15. Su Y, Zheng Y, Zheng W, *et al.* Distinct distribution and prognostic significance of molecular subtypes of breast cancer in Chinese women: a population-based cohort study. *BMC Cancer* 2011;11:292
16. Ly M, Antoine M, Andre F, *et al.* [Breast cancer in Sub-Saharan African women: review]. *Bull Cancer* 2011;98:797–806
17. Tay SK, Ngan HY, Chu TY, Cheung AN, Tay EH. Epidemiology of human papillomavirus infection and cervical cancer and future perspectives in Hong Kong, Singapore and Taiwan. *Vaccine* 2008;26(Suppl 12):M60–70
18. Domingo EJ, Noviani R, Noor MR, *et al.* Epidemiology and prevention of cervical cancer in Indonesia, Malaysia, the Philippines, Thailand and Vietnam. *Vaccine* 2008;265:M71–9
19. Bailie R. The epidemiological basis for cervical cancer screening. *S Afr Med J* 1995;85:8–10
20. Department of Health, Medical Research Council, OrcMacro. *South African Demographic and Health Survey 2003*. Pretoria: Department of Health, 2007
21. Travis WD, Brambilla E, Noquchi M, *et al.* International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Classification of lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol* 2011;6:244–85
22. Lee PN, Forey BA. Indirectly estimated absolute lung cancer mortality rates by smoking status and histological type based on a systematic review. *BMC Cancer* 2013;13:189

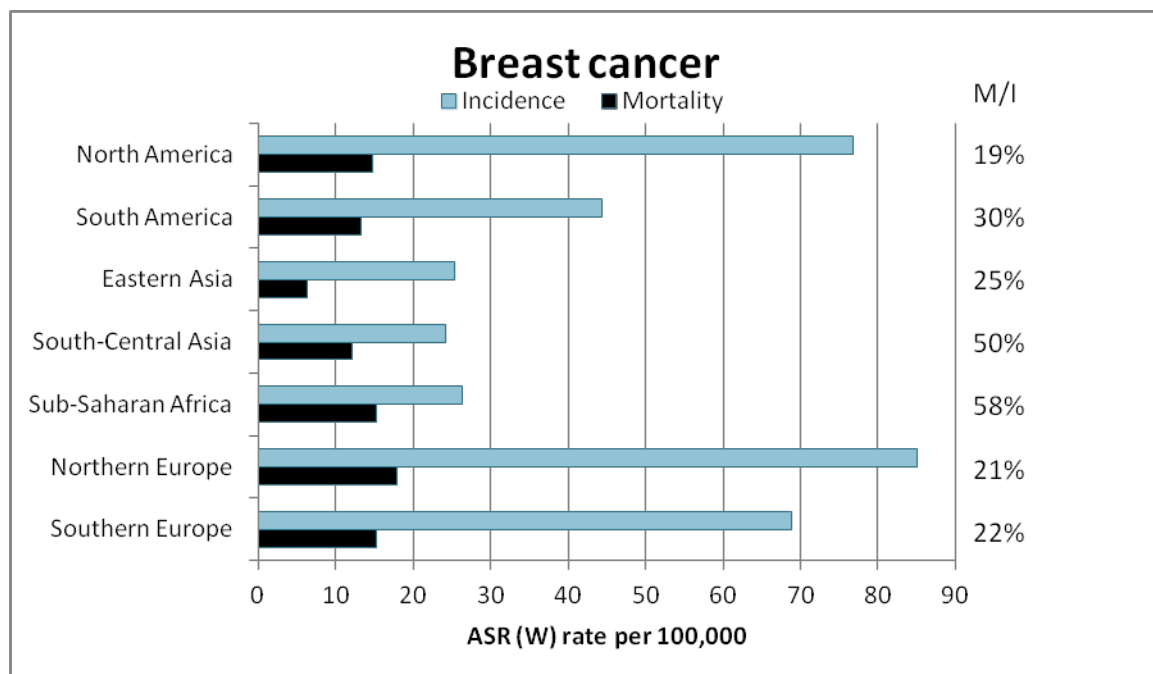
23. Yano T, HJaro A, Shikada Y, *et al.* Non-small cell lung cancer in never smokers as a representative 'non-smoking-associated lung cancer': epidemiology and clinical features. *Int J Clin Oncol* 2011;16:287–93
24. Hagggar FA, Boushey RP. Colorectal cancer epidemiology: incidence, mortality, survival, and risk factors. *Clin Colon Rectal Surg* 2009;22:191–7
25. Garborg K, Holme O, Loberg M, *et al.* Current status of screening for colorectal cancer. *Ann Oncol* 2013;24:1963–72
26. Geier AS, Wellmann J, Wellmann I, *et al.* Cancer detection rates following enrolment in a disease management programme for type 2 diabetes. *Diabetologia* 2013 May 31; Epub ahead of print
27. Zendejdel K, Nyran O, Ostenson CG, *et al.* Cancer incidence in patients with type 1 diabetes mellitus: a population-based cohort study in Sweden. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:1797–800
28. Torres ML, Weaver AL, Kumar S, *et al.* Risk factors for developing endometrial cancer after benign endometrial sampling. *Obstet Gynecol* 2012;120:998–1004
29. Chornokur G, Amankwah EK, Schildkraut JM, Phelan CM. Global ovarian cancer health disparities. *Gynecol Oncol* 2013;129:258–64
30. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, *et al.* A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380:2224–60
31. Gao CM, Ding JH, Li SP, *et al.* Active and passive smoking, and alcohol drinking and breast cancer risk in chinese women. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013;14:993–6
32. Golzarand M, Mirmiran P, Jessri M, *et al.* Dietary trends in the Middle East and North Africa: an ecological study (1961 to 2007). *Public Health Nutr* 2012;15:1835–44
33. Flegal KM, Carroll MD, Kit BK, Ogden CL. Prevalence of obesity and trends in the distribution of body mass index among US adults, 1999–2010. *JAMA* 2012;307:491–7
34. Garg C, Khan SA, Ansari SH, Garg M. Prevalence of obesity in Indian women. *Obes Rev* 2010;11:105–8
35. Gupta R, Deedwania PC, Achari V, *et al.* Normotension, prehypertension, and hypertension in urban middle-class subjects in India: prevalence, awareness, treatment, and control. *Am J Hypertens* 2013;26:83–94
36. Nidhi R, Padmalatha V, Nagarathna R, Amritanshu R. Prevalence of polycystic ovarian syndrome in Indian adolescents. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2011;24:223–7
37. Chang Y, Schechter CB, van Ravesteyn NT, *et al.* Collaborative modeling of the impact of obesity on race-specific breast cancer incidence and mortality. *Breast Cancer Res Treat* 2012;136:823–35
38. Pichard C, Plu-Bureau G, Neves-E-Castro M, Gompel A. Insulin resistance, obesity and breast cancer risk. *Maturitas* 2008;60:19–30
39. Ogundiran TO, Huo D, Adenipekun A, *et al.* Body fat distribution and breast cancer risk: findings from the Nigerian breast cancer study. *Cancer Causes Control* 2012;23:565–74
40. Protani M, Coory M, Martin JH. Effect of obesity on survival of women with breast cancer: systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2010;123:627–35
41. Larsson S, Wolk A. Obesity and colon and rectal cancer risk: a meta-analysis of prospective studies. *Am J Clin Nutr* 2007;86:556–65

42. Pischon T, Lahmann PH, Boeing H, et al. Body size and risk of colon and rectal cancer in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition (EPIC). *J Natl Cancer Inst* 2006;98:920–31
43. Morrison DS, Parr CL, Lam TH, et al. Behavioural and metabolic risk factors for mortality from colon and rectum cancer: analysis of data from the Asia-pacific cohort studies collaboration. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013;14:1083–7
44. Arem H, Park Y, Pelsler C, et al. Prediagnosis body mass index, physical activity, and mortality in endometrial cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 2013;105:342–9
45. Suzuki R, Ye W, Rylander-Rudqvist T, et al. Alcohol and postmenopausal breast cancer risk defined by estrogen and progesterone receptor status: a prospective cohort study. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1601–8
46. Minami Y, Tsubono Y, Nishino Y, et al. The increase of female breast cancer incidence in Japan: emergence of birth cohort effect. *Int J Cancer* 2004;108:901–6
47. Minami Y, Nishino Y, Tsubono Y, et al. Increase of colon and rectal cancer incidence rates in Japan: trends in incidence rates in Miyagi Prefecture, 1959-1997. *J Epidemiol* 2006;16:240–8
48. Mizoue T, Tanaka K, Tsuji I, et al. Alcohol drinking and colorectal cancer risk: an evaluation based on a systematic review of epidemiologic evidence among the Japanese population. *Jpn J Clin Oncol* 2006;36:582–97
49. Tavani A, La Vecchia C. Coffee, decaffeinated coffee, tea and cancer of the colon and rectum: a review of epidemiological studies, 1990-2003. *Cancer Causes Control* 2004;15:743–57
50. Li G, Ma D, Zhang Y, et al. Coffee consumption and risk of colorectal cancer: a meta-analysis of observational studies. *Public Health Nutr* 2013;16:346–57
51. Calle EE, Frumkin H, Henley SJ, et al. Organochlorines and breast cancer risk. *CA Cancer J Clin* 2002;52:301–9
52. Bjerkaas E, Parajuli R, Weiderpass E, et al. Smoking duration before first childbirth: An emerging risk factor for breast cancer? Results from 302,865 Norwegian women. *Cancer Causes Control* 2013;24:1347–56
53. Kaushal M, Mishra AK, Sharma J, et al. Genomic alterations in breast cancer patients in betel quid and non betel quid chewers. *PLoS One* 2012;7:e43789
54. Brinton LA, Felix AS. Menopausal hormone therapy and risk of endometrial cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2013 May 13; Epub ahead of print
55. Wartko P, Sherman ME, Yang HP, et al. Recent changes in endometrial cancer trends among menopausal-age US women. *Cancer Epidemiol* 2013;37:374–7
56. Rice MS, Murphy MA, Tworoger SS. Tubal ligation, hysterectomy and ovarian cancer: A meta-analysis. *J Ovarian Res* 2012;5:13
57. Melin AS, Lundholm C, Malki N, et al. Hormonal and surgical treatments for endometriosis and risk of epithelial ovarian cancer. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2013;92:546–54
58. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, 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
59. Lobo RA. Where are we 10 years after the Women's Health Initiative? *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:1771–80
60. Fenton A, Panay N. The Women's Health Initiative – a decade of progress. *Climacteric* 2012;15:205–94

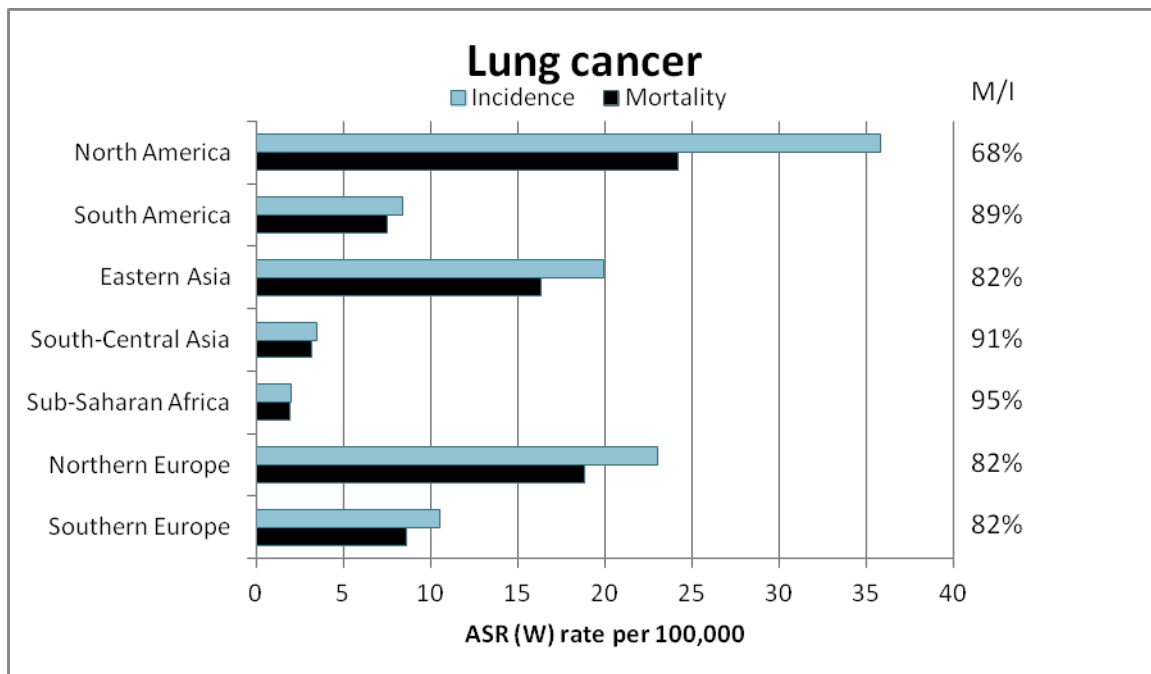
61. Tehard B, Friedenreich CM, Oppert JM, Clavel-Chapelon F. Effect of physical activity on women at increased risk of breast cancer: results from the E3N cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15:57–64
62. Yang HP, Anderson WF, Rosenberg PS, *et al.* Ovarian cancer incidence trends in relation to changing patterns of menopausal hormone therapy use in the United States. *J Clin Oncol* 2013;31:2146–51
63. Gompel A, Santen RJ. Hormone therapy and breast cancer risk 10 years after the WHI. *Climacteric* 2012;15:241–9
64. Anderson GL, Chlebowski RT, Araqaki AK, *et al.* Conjugated equine oestrogen and breast cancer incidence and mortality in postmenopausal women with hysterectomy: extended follow-up of the Women's Health Initiative randomised placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2012;13:476–86
65. Fournier A, Berrino F, Clavel-Chapelon F. Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study. *Breast Cancer Res Treat* 2008;107:103–11
66. Chlebowski RT, Anderson GL, Manson JE, *et al.* Lung cancer among postmenopausal women treated with estrogen alone in the Women's Health Initiative randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:1413–21
67. Chlebowski RT, Schwartz AG, Wakelee H, *et al.* Oestrogen plus progestin and lung cancer in postmenopausal women (Women's Health Initiative trial): a post-hoc analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2009;374:1243–51
68. Brinton LA, Gierach GL, Andaya A, *et al.* Reproductive and hormonal factors and lung cancer risk in the NIH-AARP Diet and Health Study cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011;20:900–11
69. Gallagher LG, Rosenblatt KA, Ray RM, *et al.* Reproductive factors and risk of lung cancer in female textile workers in Shanghai, China. *Cancer Causes Control* 2013;24:1305–14
70. <http://www.cancerscreening.gov.au>
71. <http://www.nsu.govt.nz>
72. WHO 2008–2013 Action Plan for the Global Strategy for the Prevention and Control of Noncommunicable Diseases. Geneva: World Health Organization, 2008
73. World Health Organization. Cervical cancer screening in developing countries: report of a WHO consultation. Geneva: World Health Organization, 2002
74. Hoffman M, Cooper D, Carara H, *et al.* Limited Pap screening associated with reduced risk of cervical cancer in South Africa. *Int J Epidemiol* 2003;32:573–7
75. Hewitson P, Glasziou P, Irwig L, Towler B, Watson E. Screening for colorectal cancer using the faecal occult blood test, Hemoccult. *Cochrane Database Syst Rev* 2007(1):CD001216
76. Hippisley-Cox J, Coupland C. Symptoms and risk factors to identify women with suspected cancer in primary care: derivation and validation of an algorithm. *Br J Gen Pract* 2013;63:11–21
77. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Policy and action for cancer prevention. In *Food, Nutrition and Physical Activity: a Global Perspective*. Washington DC: AICR, 2009
78. Poli A, Marangoni F, Avogaro A, *et al.* Moderate alcohol use and health: A consensus document. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2013 ;23:487–504
79. Fair AM, Montgomery K. Energy balance, physical activity, and cancer risk. *Methods Mol Biol* 2009;472:57–88

80. Steindorf K, Ritte R, Eomois PP, *et al.* Physical activity and risk of breast cancer overall and by hormone receptor status: the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Int J Cancer* 2013;132:1667–78
81. Romaguera D, Vergnaud AC, Peeters PH, *et al.* Is concordance with World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research guidelines for cancer prevention related to subsequent risk of cancer? Results from the EPIC study. *Am J Clin Nutr* 2012;96:150–63

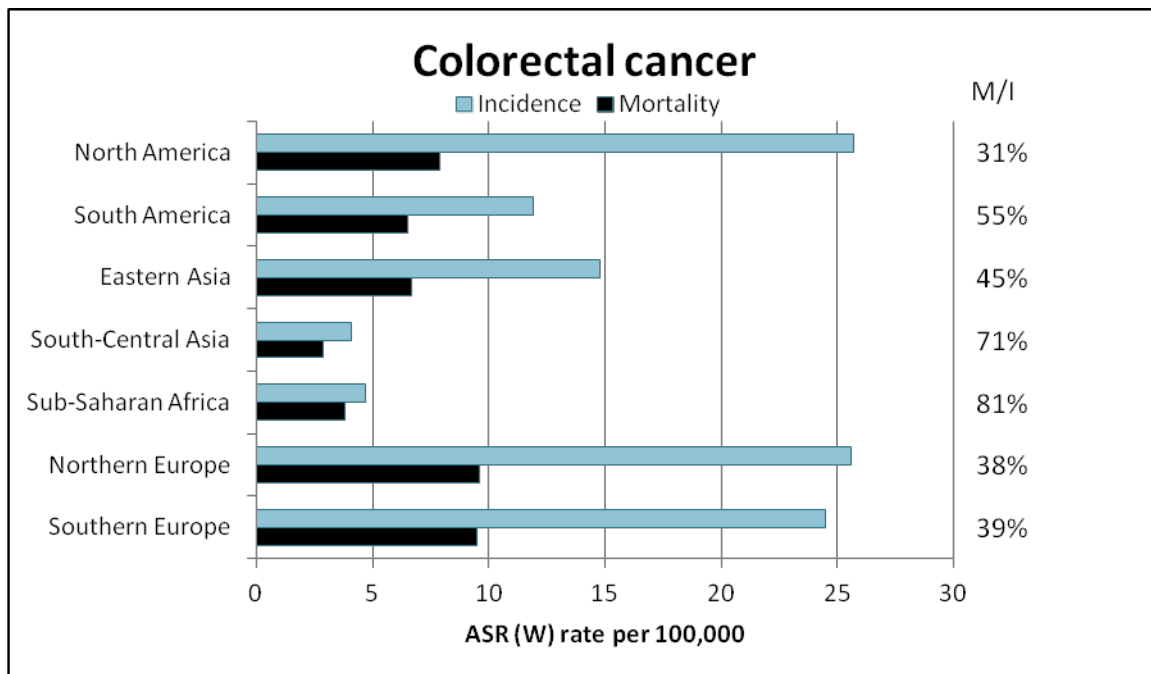
Slika 1. Incidencija raka dojke i stope smrtnosti kao dobno standardizirana stopa prilagođena standardnoj populaciji svijeta (ASR (W)) na 100.000 žena u sedam glavnih područja svijeta (prema Globocanu 2008.⁵). M/I, omjer smrtnosti i incidencije u postotcima



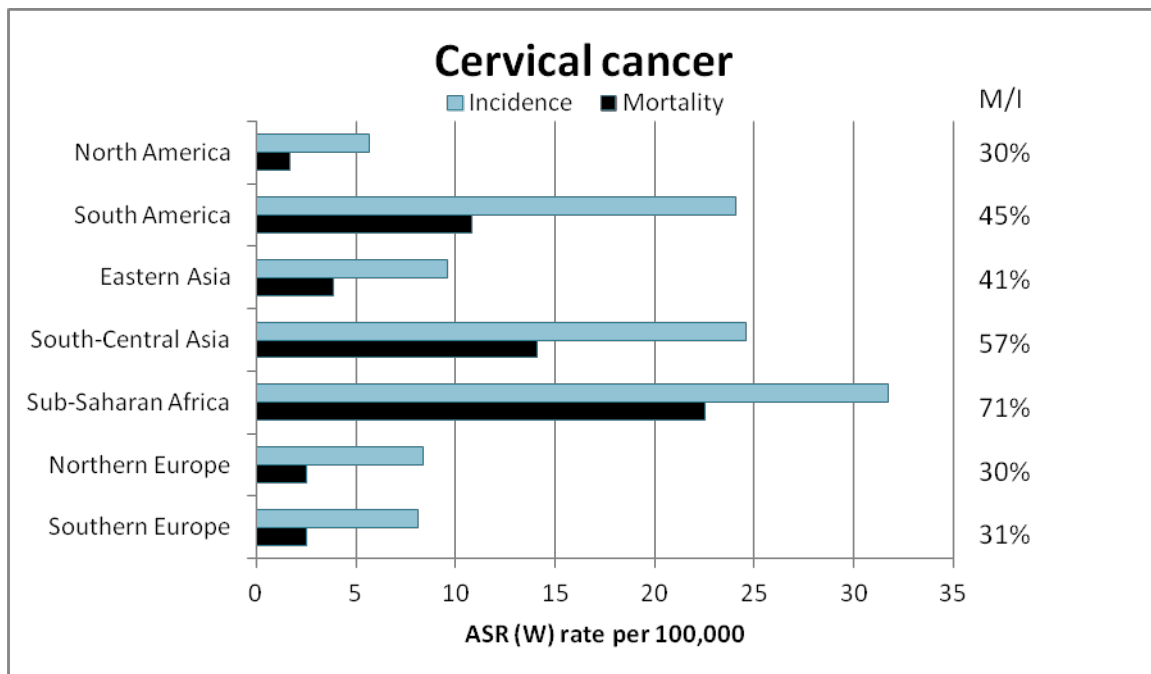
Slika 2. Incidencija raka pluća i stope smrtnosti kao dobno standardizirana stopa prilagođena standardnoj populaciji svijeta (ASR (W)) na 100.000 žena u sedam glavnih područja svijeta (prema Globocanu 2008.⁵). M/I, omjer smrtnosti i incidencije u postotcima



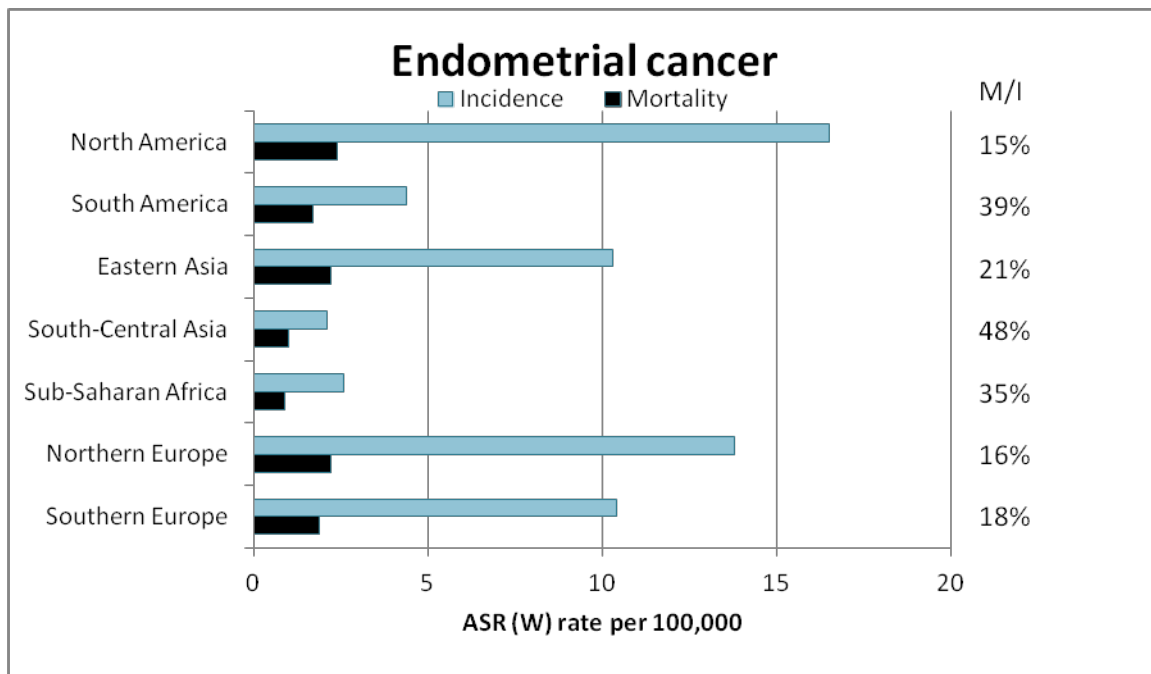
Slika 3. Incidencija kolorektalnog raka i stope smrtnosti kao dobnostandardizirana stopa prilagođena standardnoj populaciji svijeta (ASR (W)) na 100.000 žena u sedam glavnih područja svijeta (prema Globocanu 2008.⁵). M/I, omjer smrtnosti i incidencije u postotcima



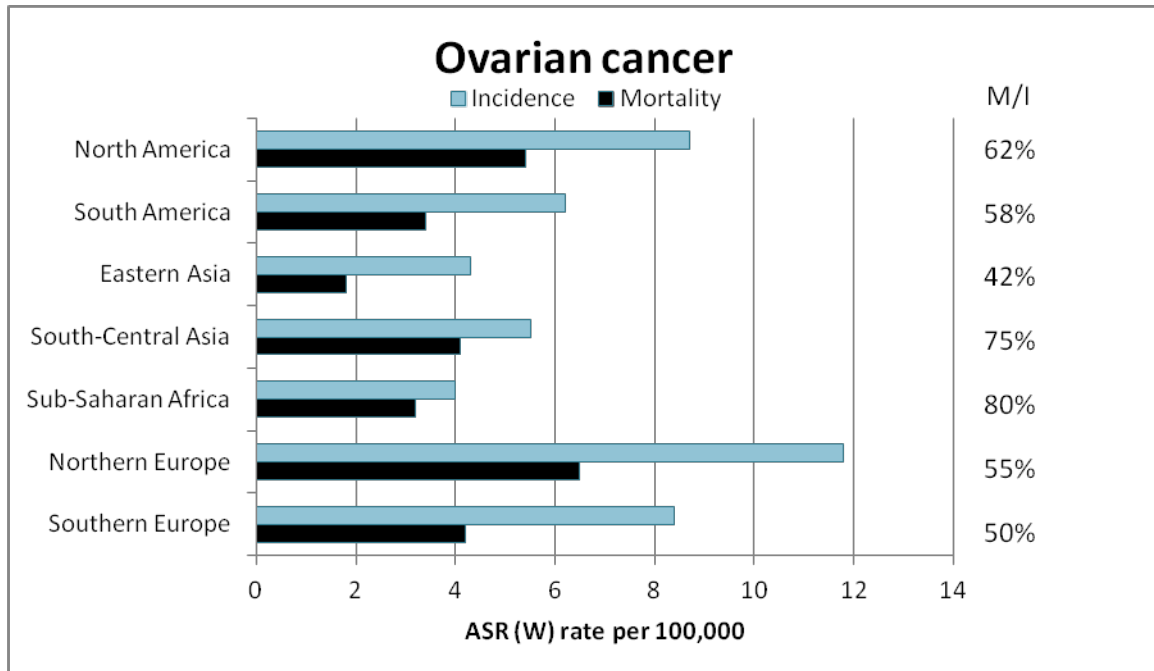
Slika 4. Incidencija raka vrata maternice i stope smrtnosti kao dobno standardizirana stopa prilagođena standardnoj populaciji svijeta (ASR (W)) na 100.000 žena u sedam glavnih područja svijeta (prema Globocanu 2008.⁵). M/I, omjer smrtnosti i incidencije u postotcima



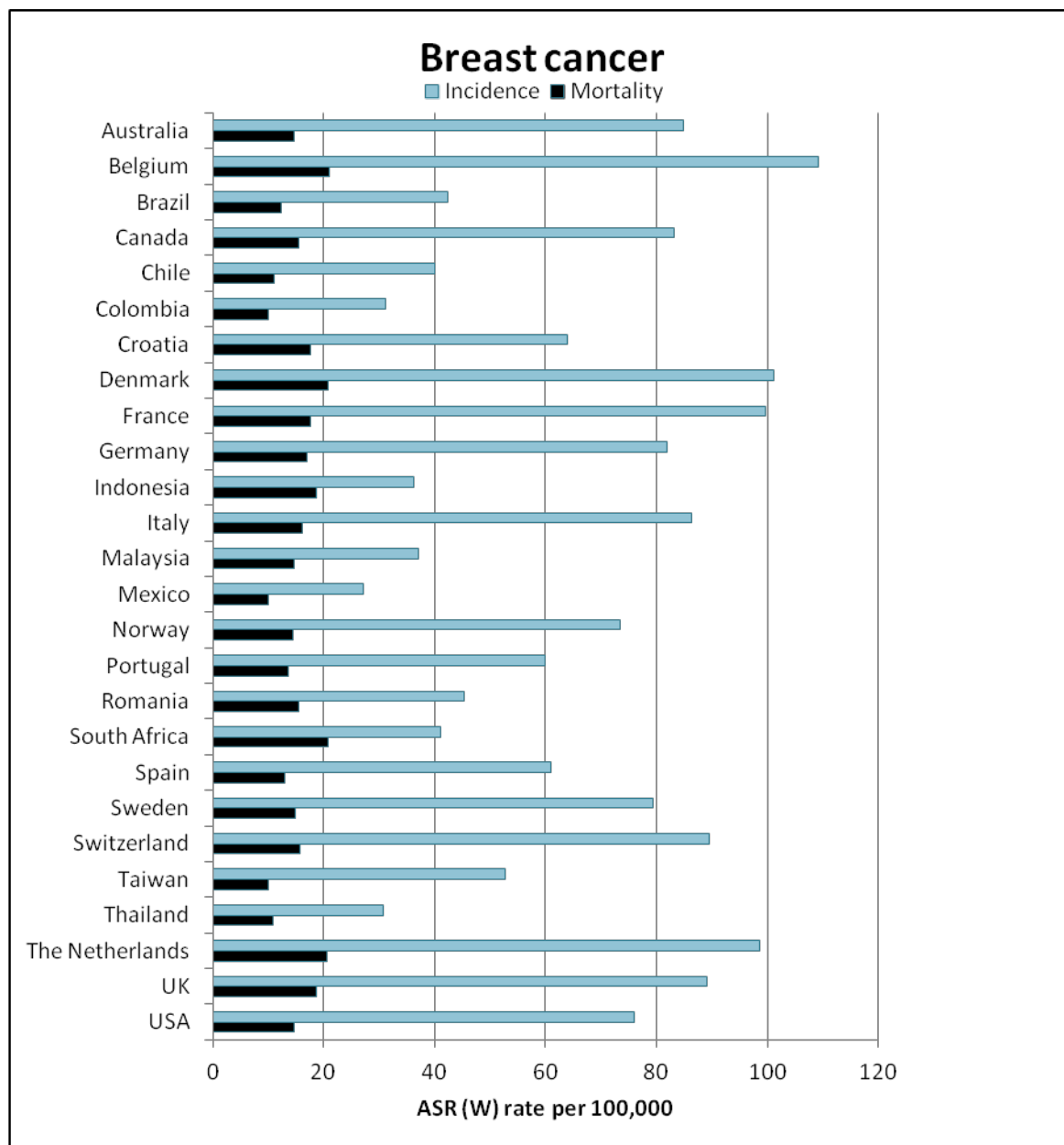
Slika 5. Incidencija raka endometrija i stope smrtnosti kao dobno standardizirana stopa prilagođena standardnoj populaciji svijeta (ASR (W)) na 100.000 žena u sedam glavnih područja svijeta (prema Globocanu 2008.⁵). M/I, omjer smrtnosti i incidencije u postotcima



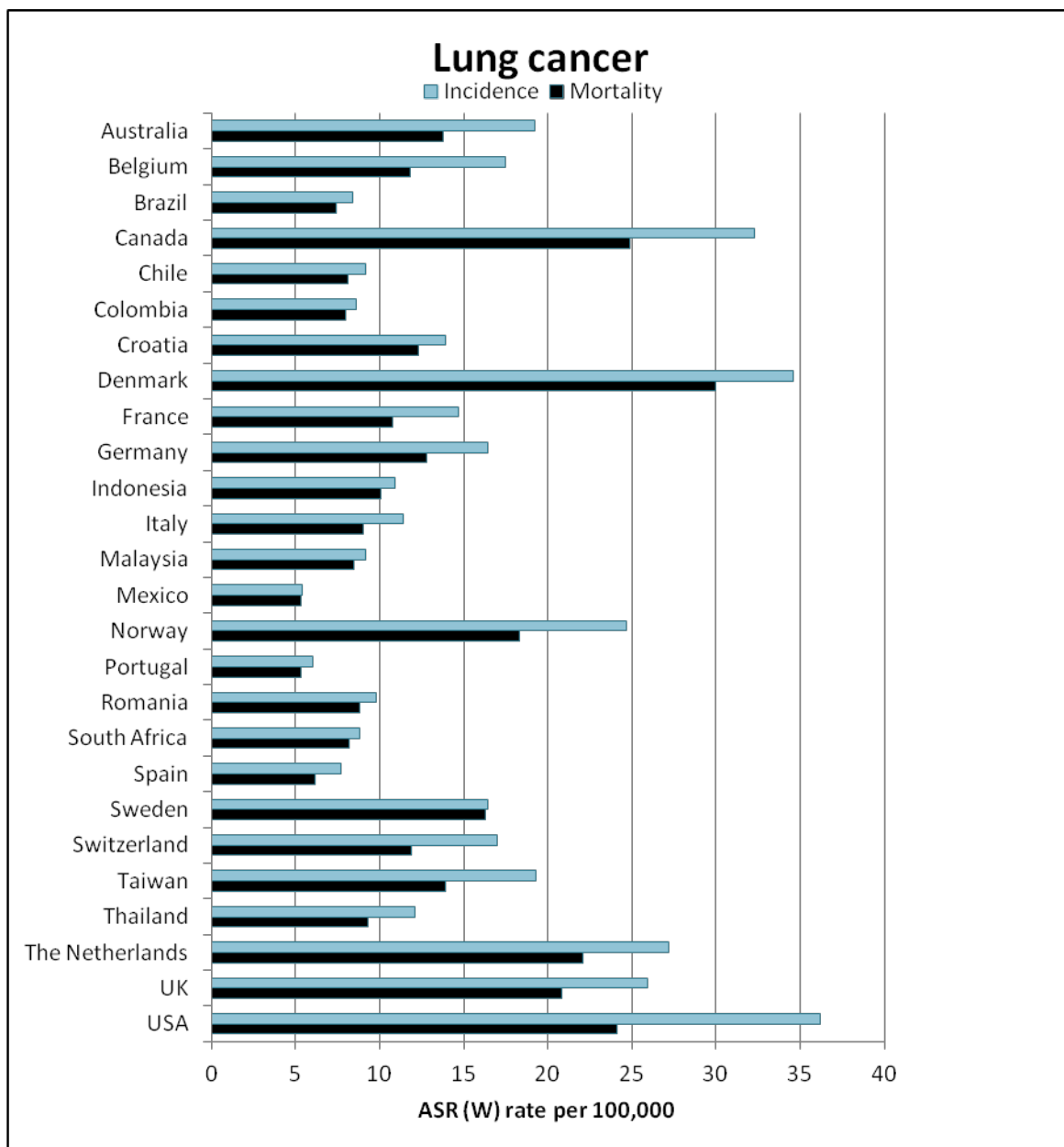
Slika 6. Incidencija raka jajnika i stope smrtnosti kao dobno standardizirana stopa prilagođena standardnoj populaciji svijeta (ASR (W)) na 100.000 žena u sedam glavnih područja svijeta (prema Globocanu 2008.⁵). M/I, omjer smrtnosti i incidencije u postocima



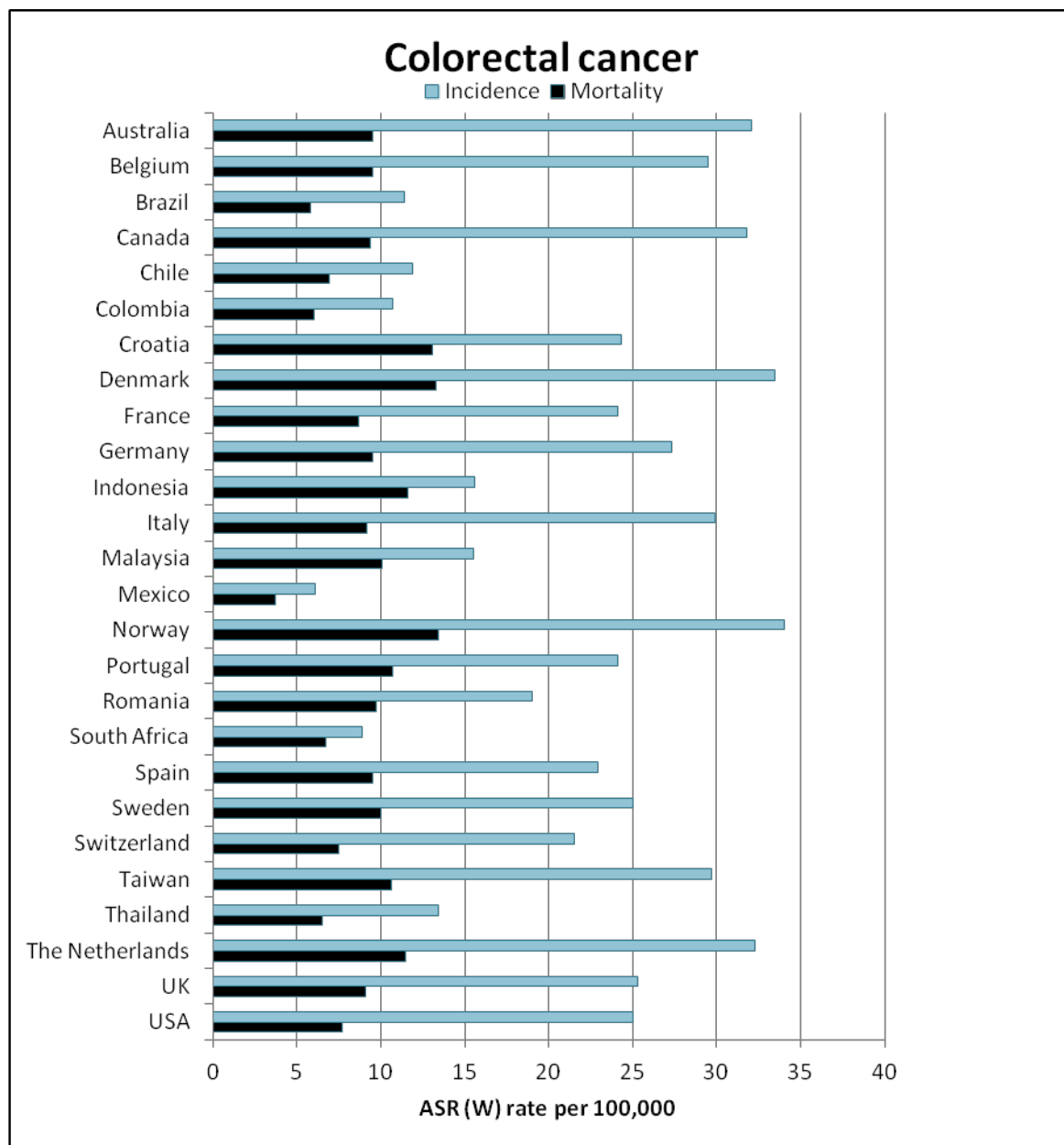
Dodatak Slici 1. Incidencija raka dojke i stope smrtnosti kao dobnostandardizirana stopa prilagođena standardnoj populaciji svijeta (ASR (W)) na 100.000 žena u različitim zemljama (prema Globocanu 2008.⁵)



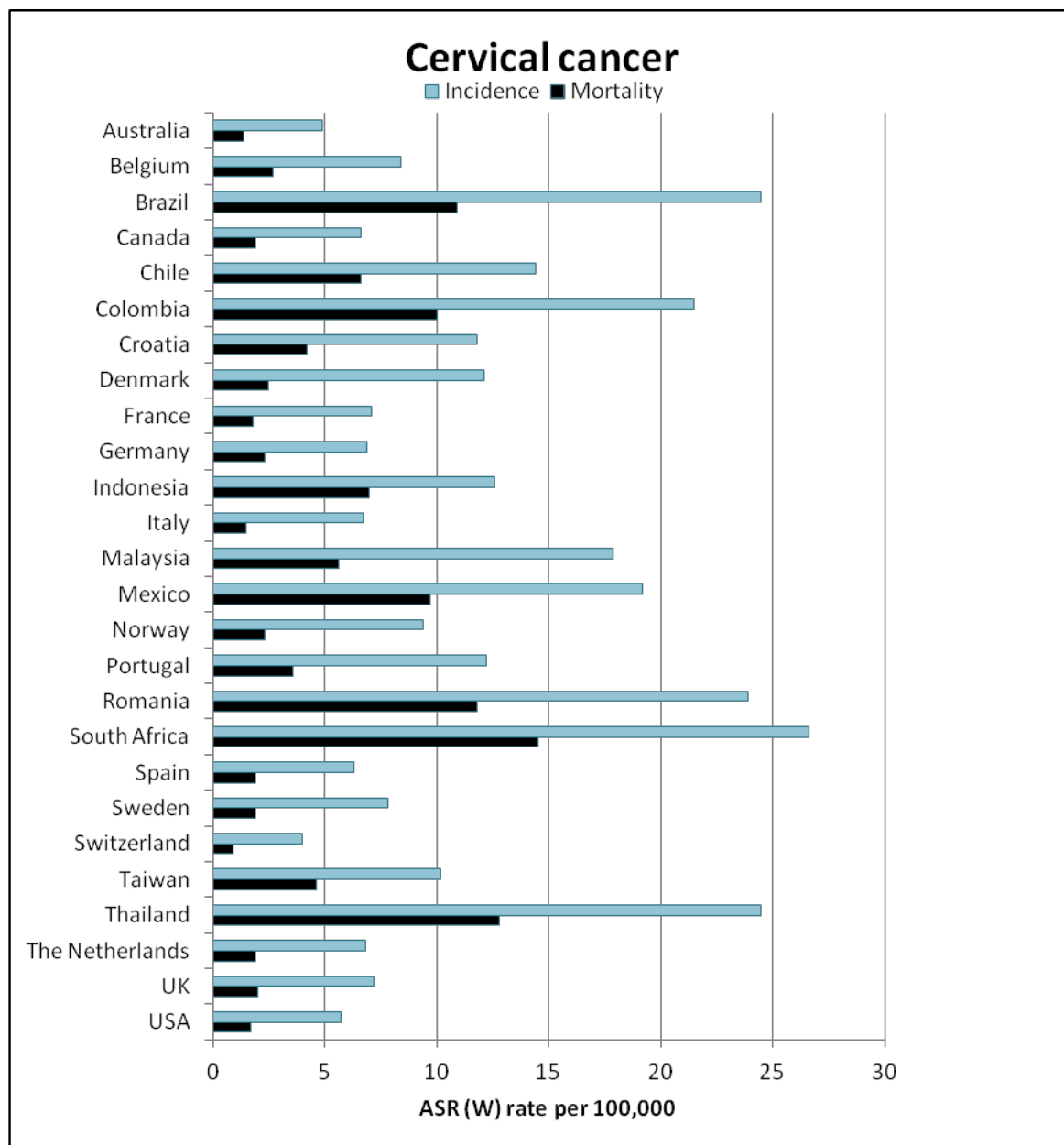
Dodatak Slici 2. Incidencija raka pluća i stope smrtnosti kao dobn standardizirana stopa prilagođena standardnoj populaciji svijeta (ASR (W)) na 100.000 žena u različitim zemljama (prema Globocanu 2008.⁵)



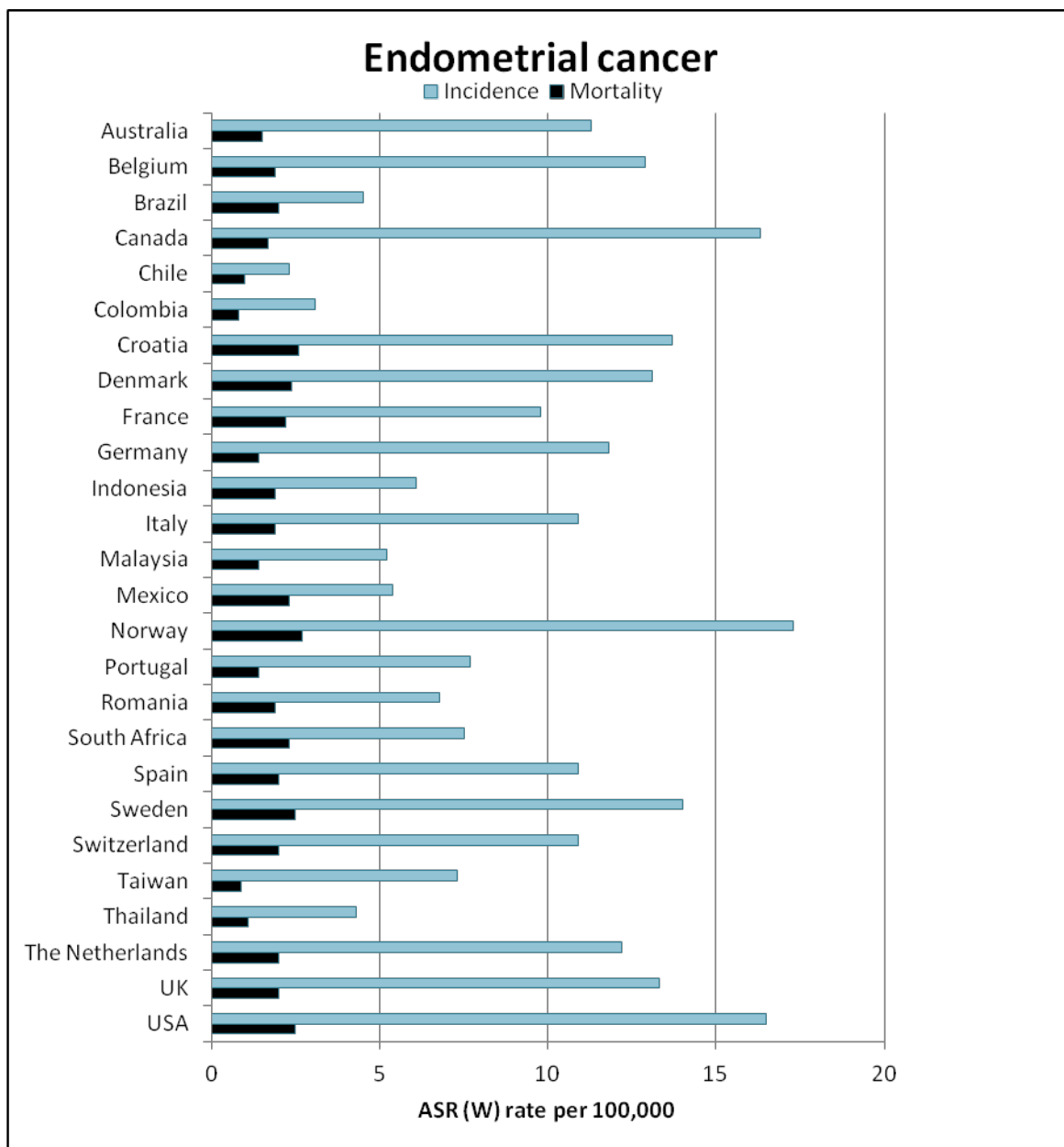
Dodatak Slici 3. Incidencija kolorektalnog raka i stope smrtnosti kao dobno standardizirana stopa prilagođena standardnoj populaciji svijeta (ASR (W)) na 100.000 žena u različitim zemljama (prema Globocanu 2008.⁵)



Dodatak Slici 4. Incidencija raka vrata maternice i stope smrtnosti kao dobno standardizirana stopa prilagođena standardnoj populaciji svijeta (ASR (W)) na 100.000 žena u različitim zemljama (prema Globocanu 2008.⁵)



Dodatak Slici 5. Incidencija raka endometrija i stope smrtnosti kao dobno standardizirana stopa prilagođena standardnoj populaciji svijeta (ASR (W)) na 100.000 žena u različitim zemljama (prema Globocanu 2008.⁵)



Dodatak Slici 6. Incidencija raka jajnika i stope smrtnosti kao dobno standardizirana stopa prilagođena standardnoj populaciji svijeta (ASR (W)) na 100.000 žena u različitim zemljama (prema Globocanu 2008.⁵)

