

MENSTRUALNI FAKTORI I RIZIK ZA NASTANAK KARCINOMA DOJKE

Zorana Đorđević, Jelena Đoković-Jovanović, Olgica Gajović
Klinika za infektivne bolesti, Klinički centar Kragujevac

MENSTRUAL FACTORS AND BREAST CANCER RISK

Zorana Djordjevic, Jelena Djokovic-Jovanovic, Olgica Gajovic
Infectious Diseases Clinic, Clinical Centre Kragujevac

SAŽETAK

Etiopatogeneza raka dojke je kompleksna i još uvek nedovoljno poznata. Cilj rada je ispitivanje uloge menstrualnih funkcija žene kao rizika za pojavu ovog malignoma. Podaci za ovo istraživanje dobijeni su iz anketa anamnestičke (case-control) studije, koja je obuhvatila 120 žena obolelih od karcinoma dojke i isto toliko kontrola. Mečovanje je izvršeno po uzrastu (± 3 godine) i menstruaunom statusu. Epidemiološkim upitnikom prikupljeni su podaci o faktorima rizika za rak dojke. Izračunati su osnovni statistički parametri (aritmetička sredina, standardna devijacija, minimalne i maksimalne vrednosti) i urađen t-test i McNemar-ov test. Za varijable koje su pokazale statističku značajnost, rađena je multivarijantna logistička regresija. Kriterijum za statističku značajnost bila je verovatnoća $p < 0,05$. Prosečan uzrast javljanja menarha kod obolelih ispitanica je 13,7 godina, kod žena iz kontrolne grupe 14,5 godina, a razlika je dostigla nivo statističke značajnosti ($t = 3,44$, $p < 0,01$). U odnosu na regularnost menstrualnih ciklusa nije nađena statistički značajna razlika između ispitivanih grupa (McNemar test = 2,78, $p > 0,05$, OR=2,29, 95% CI 0,94<OR<5,56). Obolele osobe su statistički znatno češće imale obilna menstrualna krvarenja u nego osobe iz kontrolne grupe (McNemar test =28,21, $p < 0,001$, OR=4,36, 95%CI 2,44<OR<7,79), patile od bolnih menstruacija (McNemar test = 19,94, $p < 0,001$, OR=4,36, 95%CI 2,02<OR<6,58), izraženijeg premenstruatnog sindroma (McNemar test=7,02, $p < 0,01$, OR=2,17, 95% CI 1,24<OR<3,79) i imale bol u dojkama pred menstruaciju (McNemar test = 20,57, $p < 0,001$, OR=3,85, 95%CI 2,09< R<7,08). Prosečan uzrast obolelih ispitanica u kojem je nastupala menopauza bio je 49,4 godine, dok je u kontrolnoj grupi prosečno menopauza nastupala sa 49,5 godina, ali razlika nije statistički značajna ($t = 0,14$, $p > 0,05$). U ispitivanim menstrualnim faktorima multi-varijantna logistička regresija, izdvaja obilnu menstruaciju kod žena kao povećani rizik za nastanak karcinoma dojke. Ovo istraživanje ukazalo je na potrebu daljeg istraživanja uloge pojedinih menstrualnih faktora kao rizika za nastanak raka dojke.

Ključne reči: neoplazije dojke; faktori rizika; menstrualni ciklus; menarha; menopauza.

ABSTRACT

The etiopathogenesis of breast cancer is complex and still insufficiently known. The aim of this research was to investigate the role of menstrual function of women as a risk for the occurrence of cancer. The data for this study was obtained from the survey from an anamnesis (case-control) study, which included 120 women suffering from breast cancer and the equal number of control subjects. Matching was performed by age (± 3 years) and menstrual status. Epidemiological questionnaire collected data on risk factors for breast cancer. Basic statistical parameters were calculated (arithmetic mean, standard deviation, minimum and maximum values) and t-test and McNemar's test were performed. For those variables that showed statistical significance, the multivariate logistic regression was performed. The criterion for statistical significance was the probability of $p < 0.05$. The average age at which menarche occurred was 13.7 years for the patients and 14.5 years for the women from the control group, and the difference reached statistical significance ($t = 3.44$, $p < 0.01$). In relation to the regularity of menstrual cycle, statistically significant differences between the studied groups were not found (McNemar test=2.78, $p > 0.05$, OR=2.29, 95% CI 0.94<OR<5.56). The ill persons were significantly more likely to have extensive menstrual bleeding compared to the women from the control group (McNemar test=28.21, $p < 0.001$, OR=4.36, 95% CI 2.44<OR<7.79), suffered from painful menstruation (McNemar test=19.94, $p < 0.001$, OR=4.36, 95% CI 2.02<OR<6.58), as well as more expressed premenstrual syndrome (McNemar test=7.02, $p < 0, 01$, OR=2.17, 95% CI 1.24<OR<3.79) and had breast pain before menstruation (McNemar test=20.57, $p < 0.001$, OR=3.85, 95% CI 2,09<OR<7.08). The average age of patients surveyed in which menopause occurred was 49.4 years, while it was 49.5 years in the control group, but the difference was not statistically significant ($t = 0.14$, $p > 0.05$). Among the menstrual factors investigated, the multivariate logistic regression showed extensive menstrual bleeding in women as the factor of increased risk from breast cancer. This research has highlighted the need for further study of the role of particular menstrual factors as risks of breast cancer development.

Key words: breast neoplasms; risk factors; menstrual cycle; menarche; menopause.

UVOD

Karcinom dojke zauzima značajno mesto u humanoj patologiji, zbog visokih stopa incidence i mortaliteta u mnogim zemljama sveta. SZO procenjuje da 16% svih karcinoma u populaciji žena pripada ovom malignomu (1). Karcinom dojke je, takođe, najčešće maligno oboljenje i vodeći uzrok smrti među malignim tumorima žena u Srbiji (2). Prema podacima Državnog registra za rak godišnje se registruje oko 2 500 novih slučajeva žena obolelih od ovog malignoma, a stopa incidence iznosi oko 50 na 100 000 žena. Zbog toga je u poslednje vreme dobio veliki publicitet i postao fokus intenzivnog proučavanja, kako po pitanju nastanka tako i u pogledu usavršavanja dijagnostičkih i terapijskih pristupa.

Etiopatogeneza raka dojke je, bez sumnje, kompleksna i još nedovoljno poznata. Pretpostavlja se da više činilaca može uzrokovati različite patološke promene u epitelu dojke koje na kraju rezultiraju karcinogenezom. Svi do danas poznati faktori rizika uspeli su da objasne samo 40-50% ukupnog rizika za nastanak raka dojke, a i njih je veoma teško kontrolisati radi prevencije bolesti.

Uloga menstrualnih faktora žene na nastanak karcinoma dojke privlačila je pažnju mnogobrojnih istraživača. Međutim, rezultati tih ispitivanja često su kontradiktorni.

Cilj ovog istraživanja bio je da se ispita uticaj menstrualnih faktora žene koji su od značaja za pravovremeno sagledavanje njihove uloge na pojavu karcinoma dojke.

MATERIJAL I METODE RADA

Podaci za ovo istraživanje dobijeni su iz anketa anamnestičke (case-control) studije. Anketiranje obolelih žena obavljeno je za vreme njihovog lečenja u Dispanzeru za onkologiju u Kruševcu, a žena iz kontrolne grupe na Odeljenju interne medicine i Ortopedije Zdravstvenog centra u Kruševcu.

U radu je korišćen deskriptivni i analitički epidemiološki metod rada.

Za potrebe ovog ispitivanja koncipiran je poseban anketni upitnik koji je pored osnovnih demografskih podataka o ispitanicama, obuhvatio i aktuelne hipotetičke faktore rizika vezane za menstrualne funkcije žene.

U analizu su uključene samo ispitanice koje su ispunjavale sledeće kriterijume:

A. grupa obolelih: žene obolele od raka dojke, koje su lečene u Dispanzeru za onkologiju, a čija patohistološka potvrda maligne bolesti dojke nije starija od tri godine.

B. kontrolna grupa: žene koje su lečene od drugih bolesti (povreda koštano-zglobnog sistema i kardiovaskularnih tegoba), a bez anamnestičkog ili dijagnostičkog podatka za rak dojke.

Mečovanje bolesnica (120) i njihovih kontrola (120) izvršeno je prema godinama života (± 3 godine) i prema menstrualnom statusu.

Za sve ankete i podatke dobijene iz anamnestičke studije izvršeno je šifriranje, a uz pomoć softverskog paketa EPI 5 napravljena je baza podataka. Zahvaljujući istom softverskom paketu, kao i statističkom softverskom paketu SPSS, urađena je statistička obrada i analiza podataka, koja se sastojala u obradi sledećih parametara: aritmetičke sredine, standardne devijacije, minimalnih i maksimalnih vrednosti. Pored toga je, za varijable za koje je to bilo moguće, urađen Studentov t-test i McNemar-ov test.

Za varijable koje su pokazale statističku značajnost, urađena je multivarijantna logistička regresija, pri čemu su sve pomenute varijable uzete kao nezavisno promenljiva obeležja, a za zavisno promenljivu varijablu uzeto je zdravstveno stanje ispitanica (obolela-zdrava). Kriterijum za statističku značajnost bila je verovatnoća $p < 0,05$.

Adekvatnost logističkog modela procenjena je s verovatnoćom $p \leq 0,05$, a značajnost nezavisnih varijabli s verovatnoćom $p \leq 0,05$.

REZULTATI

Prosečan uzrast u kojem se javila menarha kod obolelih ispitanica je 13,7 godina, dok se kod žena iz kontrolne grupe ona javljala prosečno sa 14,5 godina. Ispitivanjem je utvrđeno postojanje statistički značajne razlike između dve grupe ispitanica u odnosu na ovu varijablu (Tabela 1). Posle izvršene stratifikacije ispitanica u odnosu na menstrualni status, statistički značajna razlika ustanovljena je u grupi koju su činile postmenopauzalne žene (Tabela 2a), dok je nije bilo u grupi premenopauzalnih žena (Tabela 2b).

Daljim ispitivanjem obavljena je kategorizacija ispitanica na one koje su dobile menarhu do 12-te godine života (rana menarha) i na ispitanice kod kojih je menarha nastupila posle navršene 12-te godine života. Testiranja su pokazala da, iako je ispitanica sa

Uzrast	X	SD	Min	Max
Obolele	13,7	1,76	9	18
Kontrole	14,5	1,77	11	19

$$t=3,44 \quad p<0,01$$

Tabela 1: Uzrast pojavljivanja menarhe kod ispitanica

Uzrast	X	SD	Min	Max
Obolele	13,9	1,83	9	18
Kontrole	14,8	1,78	11	19

$$t=3,06 \quad p<0,01$$

Tabela 2a: Uzrast pojavljivanja menarhe kod ispitanica u postmenopauzi

Uzrast	X	SD	Min	Max
Obolele	13,3	1,56	10	18
Kontrole	13,9	1,61	11	18

$$t=1,72 \quad p>0,05$$

Tabela 2b: Uzrast pojavljivanja menarhe kod ispitanica u predmenopauzi

ranom menarhom bilo više među obolelim ženama, ni u jednom stratumu nije postojala statistički značajna razlika između ispitivanih grupa (sve ispitanice: McNemar test = 2,04, $p > 0,05$, OR = 2,0, 95%CI 0,86 < OR < 4,67, premenopauzalne žene McNemar test = 0,57, $p > 0,05$, OR = 2,50, 95%CI 0,49 < OR < 12,89, postmenopauzalne žene McNemar test = 0,94, $p > 0,05$, OR = 1,83 95%CI 0,68 < OR < 4,96).

U odnosu na regularnost menstrualnih ciklusa nije nađena statistički značajna razlika između ispitivanih grupa, iako su bolesnice češće imale neregularne cikluse (McNemar test = 2,78, $p > 0,05$, OR = 2,29, 95%CI 0,94 < OR < 5,56).

Statistički značajna razlika između ispitivanih grupa utvrđena je u odnosu na obilnost menstrualnih krvarenja. Obolele ispitanice češće su davale podatke o obilnijim menstrualnim krvarenjima nego zdrave ispitanice (Tabela 3).

Obolele osobe su statistički češće patile od bolnih menstruacija od osoba iz kontrolne grupe (Tabela 4).

Obilne menstruacije		Zdrave ispitanice		Svega
		Da	Ne	
Obolele ispitanice	Da	18	61	79
	Ne	14	27	41
Ukupno		32	88	120

$$McNemar\ test=28,21, p<0,001, OR=4,36, 95\%CI, 2,44<OR<7,79$$

Tabela 3: Zastupljenost obilnih menstruacija

Bolne menstruacije		Zdrave ispitanice		Svega
		Da	Ne	
Obolele ispitanice	Da	22	51	73
	Ne	14	33	47
Ukupno		36	84	120

$$McNemar\ test=19,94, p<0,001, OR=4,36, 95\%CI, 2,02<OR<6,58$$

Tabela 4: Zastupljenost bolnih menstruacija

Bolesnice sa rakom dojke su statistički češće imale izraženiji predmenstrualni sindrom i bol u dojkama pred menstruaciju nego ispitanice u kontrolnoj grupi (Tabele 5 i 6).

Izražen PMS		Zdrave ispitanice		Svega
		Da	Ne	
Obolele ispitanice	Da	31	39	70
	Ne	18	32	50
Ukupno		49	71	120

$$McNemar\ test=7,02, p<0,01, OR=2,17, 95\%CI, 1,24<OR<3,79$$

Tabela 5: Izražen PMS kod ispitanica

Bol dojke pred menstruaciju		Zdrave ispitanice		Svega
		Da	Ne	
Obolele ispitanice	Da	33	50	83
	Ne	13	24	37
Ukupno		46	74	120

$$McNemar\ test=20,57, p<0,001, OR=3,85, 95\%CI, 2,09<OR<7,08$$

Tabela 6: Bol dojke pred menstruaciju

Prosečan uzrast obolelih ispitanica u kojem je nastupala menopauza bio je 49,4 godine, dok je u kontrolnoj grupi ispitanica menopauza nastupala, u proseku, sa 49,5 godina. Testiranjem je utvrđeno da između ispitivanih grupa nema statistički značajne razlike u pogledu vremena nastupanja menopauze (Tabela 7).

Multivatijantna logistička regresija

U ovoj analizi zdravstveno stanje ispitanica (zdrava-bolesna) uzeto je za zavisno promenljivu varijablu. Sva

Uzrast	X	SD	Min	Max
Obolele	49,4	3,74	38	56
Kontrole	49,5	5,53	34	62

$$t=0,14 \quad p>0,05$$

Tabela 7: Uzrast nastupanja menopauze

obeležja koja su prema prethodnim testiranjima pokazala statistički značajnu razliku između grupa, ušla su u model multivarijantne logističke regresije kao nezavisne varijable.

Na osnovu rezultata multivarijantne logističke regresije može se reći da povećanje rizika za nastanak karcinoma dojke, u odnosu na posmatrane menstrualne faktore, možemo očekivati kod žena koje imaju obilne menstruacije (Tabela 8).

DISKUSIJA

Menstrualni ciklusi kod devojčice počinju pojavom menarhe koja predstavlja dramatičnu promenu biološkog statusa organizma. To je jedna od najznačajnijih prekretnica u životu žene. Prvo menstrualno krvarenje u životu – menarha označava početak reproduktivnog života, a nastaje oko dve godine pošto dojke započnu svoj rast, dok menopauza (prestanak funkcije jajnika) označava kraj tog perioda. Prvi ciklusi obično su anovulatorni i variraju u svojoj dužini. Kod današnjih devojčica u zemljama Zapadne Evrope i SAD-u menarha obično nastupa u 13. godini života, što je znatno ranije nego u XIX veku, kada se menarha u proseku javljala sa 16,5 godina. Izračunato je da u poslednjih 100 godina vreme pojave menarhe ima tendenciju smanjenja za 3 - 4 meseca na svakih deset godina. Smatra se da je to posledica kvalitetnije ishrane dece, boljih socijalno-ekonomskih uslova života, boljeg opšteg zdravlja u godinama koje prethode menarhi (3). Utvrđeno je da pre početka hormonskih promena devojčica mora da dostigne kritičnu telesnu masu, s odgovarajućom količinom masnog tkiva i telesnih tečnosti (4).

Ovom studijom pokazano je da postoji statistički značajna razlika između ispitivanih grupa u odnosu na uzrast u kome se javljala menarha, t.j. da su obolele ispitanice prosečno ranije dobijale menarhu. Naši podaci su u skladu sa literaturnim podacima, da žene s

karcinomom dojke imaju raniju pojavu menarhe (5-8), što se dovodi u vezu s bržim fizičkim razvojem u detinjstvu (9). Hassey i sar. (10) navode da se rizik za karcinom dojke smanjuje za 20% za svaku godinu za koju se odloži menarha.

Novija istraživanja (11) ukazuju na to da se ranija pojave menarhe, pored toga što se dovodi u vezu s povećanim rizikom od pojave karcinoma dojke, može povezati i sa rizikom za nastanak dijabetesa i gojaznosti u kasnijem životnom dobu.

Naše ispitanice podelili smo na one sa menarhom do 12-te i posle 12-te godine života. Ali, razlika u odnosu na ovu varijablu među ispitivanim grupama nije utvrđena. Najveći broj studija sprovedenih u svetu pokazao je da rana pojava menarhe (pre 12 godine) povećava rizik za nastanak raka dojke (12-14).

Iako nije poznata prava uloga menarhe u etiologiji karcinoma dojke, poznato je da se u početku puberteta povećava lučenje gonadotropina, što može biti modifikabilan metabolički faktor. Devojke sa ranom menarhom imaju i rano dostignut visok nivo folikulo-stimulišućih hormona, a zatim i estradiola, što može dovesti do povećane proliferacije u tkivu dojke. Ova proliferacija, kao i kumulativni efekat hormona jajnika, može biti faktor rizika za nastanak karcinoma dojke u kasnijim godinama života (15).

Dojka, kao hormonski zavisna žlezda, razvija se na diskontinuiran način tokom života žene. Još u toku intrauterinog života dojka se nalazi pod uticajem mezenhimalnih i hormonskih faktora (16). Dojka neonatusa nosi rudimentarna obeležja, a kod mladih devojčica do puberteta ona poprima obeležja ekskretorne žlezde. U pubertetu, pod uticajem hipotalamo-hipofizo-gonadne ose, dojka naglo buja (alometričan rast). Primaran hormonski uticaj u ranom pubertetu i ranoj adolescenciji imaju estrogen i progesteron, ali i prolaktin, insulin, hormon rasta i hidrokortizon. Potpuni razvoj alveolo-bulbarnih struktura, što znači razvoj zrele dojke, postiže se čim počnu ovulacije, zajedničkim delovanjem estrogena i progesterona (17).

U toku menstrualnih ciklusa nastaju ciklične promene i u dojkama pod uticajem ovarijalnih hormona. Te promene se mogu podeliti na one koje prate proliferativnu fazu i one koje prate sekretornu fazu endometrijuma. Ipak najdinamičnije promene u dojkama dešavaju se u vreme trudnoće i laktacije.

Variabla	B	SE	Sig	RR	95%CI
Obilne menstruacije	1,4240	0,5005	0,0044	4,1537	1,56 - 11,08

B - koeficijent logističke regresije

RR - relativan rizik

SE - standardna greška

95%CI - granice poveranja

Tabela 8: Statistički značajno obeležje prema multivarijantnoj logističkoj regresiji

U odnosu na regularnost menstrualnih ciklusa (regularnan ciklus traje između 26 - 32 dana) nije nađena statistički značajna razlika između obolelih i njihovih kontrola. Naši rezultati su u saglasnosti s rezultatima ispitivanja koja su obavili drugi istraživači (18). Prema rezultatima Coopera i sar. (19) rizik od karcinoma dojke je u obrnutoj relaciji s trajanjem menstrualnih ciklusa. Oni smatraju da učestaliji ciklusi povećavaju rizik za nastanak raka dojke. Terry i sar. (20) navode da duži ili nepravilni ciklusi u dobi od 18 do 22 godine ili u ranom odraslom dobu nisu povezani sa smanjenjem rizika od raka dojke kod premenopausalnih žena.

Ovo ispitivanje je pokazalo da su obolele ispitanice češće imale obilne i bolne menstruacije, kao i jače izražene tegobe u okviru PMS-a, od zdravih ispitanica. Postojanje premenstrualnog sindroma (PMS) dugo je osporavano u medicinskoj literaturi, iako ga pominje još Hipokrat. Danas je on definisan kao skup redovnih psiholoških i somatskih simptoma koji se javljaju neposredno pred menstruaciju ili u toku nje, ali bi trebalo da postoji i period od najmanje jedne sedmice posle menstruacije bez ikakvih simptoma (21). Pomenuta definicija omogućava da veliki broj simptoma bude obuhvaćen ovim sindromom, ali ćemo pomenuti najčešće:

- Psihološki: razdražljivost, agresija, napetost, zabrinutost, depresija, letargija, nesanica, promene apetita, plačljivost, promene libida, gubitak koncentracije, slaba koordinacija, nespretnost i dr.
- Somatski: osećaj „nadutosti“ i osećaj povećane telesne mase, bol i osetljivost grudi (mastodinija), oticanje zglobova, napadi vrućine, glavobolje, bol u karlici, promene u varenju, promene na koži.

Dobro je poznato da veliki procenat normalno zdravih žena u izvesnom stepenu ima jedan ili više predmenstrualnih simptoma. Danas se zna da su za većinu ovih tegoba odgovorni hormoni potpomognuti drugim činiocima. Tako, npr., nastanak predmenstrualnog bola u karlici objašnjava se različitim uzrocima, uključujući i sekreciju prostaglandina, karličnu venoznu kongestiju i širenje krvnih sudova usled viška tečnosti. Ispitivanja etiologije bola u dojkama koncentrisana su uglavnom na estrogen, progesteron i prolaktin (21). Iako nema egzaktnih statističkih podataka, pretpostavlja se da oko 70 - 75 % svih žena s vremena na vreme oseti neku od navedenih tegoba, 30 - 40% žena ima tako jake bolove koji tokom dva do 3 dana menjaju uobičajeni ritam života, dok je 5% žena je potpuno onesposobljeno za normaln funkcionisanje. Ranije se pojava PMS-a dovodila u vezu sa psihičkim problemima, ali se danas zna da osnovu PMS-a čine fizički znaci i tako im pristupa.

Kao prihvatljivo objašnjenje nastanka PMS navodi se hormonska neravnoteža, koja se karakteriše poviše-

nim vrednostima hormona estrogena i progesterona koje se naglo smanjuju u poslednjoj nedelji pred menstruaciju. Ta neravnoteža dovodi do pojačanog zadržavanja tečnosti, što remeti cirkulaciju i utiče na smanjeno snabdevanje krvlju pojedinih organa (mozga, polnih organa), a samim tim dovodi i do smanjenog lučenja nekih hormona, npr., melatonina, serotonina i drugih endorfina. Sve to pogoduje lošem raspoloženju i depresiji. Zapaženo je da pojedine žene koje imaju izraženiji PMS imaju i druge poremećaje, npr., nestabilan metabolizam šećera, a kod nekih je utvrđena i loša funkcija štitne žlezde.

Navedeni simptomi mogu uticati i na osetljivo tkivo dojke. Naglašavamo da su to samo delimična objašnjenja etiologije PMS-a i pojedinih simptoma koji se u okviru njega javljaju i da je treba sprovesti dalja ispitivanja u tom pravcu.

U odnosu na godine u kojima je nastupala menopauza nije zabeležena statistički značajna razlika između ispitivanih grupa. Prema rezultatima mnogih studija (14, 22, 23) godine u kojima nastupa menopauza smatraju se važnim faktorom rizika za nastanak karcinoma dojke. Sve one ukazuju da rana menopauza smanjuje rizik za ovaj karcinom. Bitno je istaći da se uzrast u kojem nastupa menopauza kod žena nije promenio poslednjih decenija, a kako se menarha javlja nekoliko godina ranije, to znači da je dojka duže vreme izložena dejstvu ovarijalnih hormona, a pre svih estrogena. Novija ispitivanja (24, 25) ukazuju na to da je rizik za nastanak karcinoma dojke manji za 44% kod žena kod kojih je prirodna menopauza nastupila u 45 godini života u odnosu na žene kod kojih je ona nastupila u 55 godini. Danas se smatra da ovariektomija i sledstvena rana menopauza (pre 40 godine) ima visok zaštitni efekat (18, 26).

Nezavisno od etiologije menopauze, sve promene koje u menopauzi nastaju posledica su promena u nivou hormona i najviše su odraz manjka/nedostatka estrogena, čije je stvaranje pod kontrolom viših centara u mozgu. Preko odgovarajućih receptora estrogeni deluju na mnoga tkiva i organe. Stoga će se manjak ili nedostatak estrogena ispoljiti drugačijom funkcijom tih organa, pa i dojke. U menopauzi, sa gubitkom ovarijalne funkcije nastaju involutivne promene u dojci, na osnovu gubitka glandularnog tkiva. Važno je razlikovati involuciju posle laktacije od involucije u menopauzi, jer u prvoj nema mnogo gubitka alveolo-bulbarnih elemenata. Regresivne involutivne promene mogu biti prisutne i pre prave menopauze, kada se u samo jednom delu žlezde skupljaju masti. Naravno da je prava involucija ona u postmenopauzi, kada je zahvaćena cela dojka, a odlikuje se ireverzibilnim procesom propadanja epitelnih ćelija mehanizmom apoptoze. Ti procesi se događaju posve individualno i direktno zavisne od ranijeg hormonskog statusa žene i njene reproduktivne aktivnosti (27).

ZAKLJUČAK

Ovo istraživanje je ukazalo da menstrualni faktori imaju svoju ulogu u riziku za nastanak karcinoma dojke, ali je istovremeno ukazano na potrebu daljeg istraživanja u pravcu rasvetljavanja još uvek nedovoljno poznatih mehanizama njihovog delovanja.

Poznato je da su menstrualni faktori određeni genetikom, ali da na njih delimično utiču i spoljašnji činioci (npr. okruženje u kojima devojčice rastu). Iz tog razloga njihovim boljim poznavanjem moglo bi se uticati na njihovu modifikaciju, a time i na smanjenje rizika od karcinoma dojke.

LITERATURA

1. <http://www.who.int/cancer/detection/breastcancer/en/index1.html> (Accessed: Jul 14th, 2010)
2. Institut za javno zdravlje Srbija "Dr Milan Jovanović - Batut". Učestalost karcinoma i smrtnosti u centralnoj Srbija 2006. Registar za rak Centralne Srbije: Izveštaj broj 5. Beograd, 2009.
3. Mishra GD, Cooper R, Tom SE, Kuh D. Early life circumstances and their impact on menarche and menopause. *Womens Health (Lond Engl)* 2009; 5(2): 175-90.
4. Rees M. The age of menarche. *O.R.G.Y.N.* 1995; (4): 2-4.
5. Largent JA, Capanu M, Bernstein L, et al. Reproductive history and risk of second primary breast cancer: the WECARE study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16(5): 906-11.
6. Iwasaki M, Otani T, Inoue M, Sasazuki S, Tsugane S. Japan Public Health Center-based Prospective Study Group. Role and impact of menstrual and reproductive factors on breast cancer risk in Japan. *Eur J Cancer Prev* 2007; (2): 116-23.
7. Díez Collar MC, Ortega Molina P, Villanueva Orbaiz R, et al. Epidemiological characteristics of breast cancer development in pre and postmenopausal women. *Med Clin (Barc)* 2000; 115 (8): 281-6 (in Spanish).
8. Minami Y, Ohuchi N, Fukao A, Hisamichi S. Determinants of infant feeding method in relation to risk factors for breast cancer. *Prev Med* 2000; 30 (5): 363-70.
9. De Stavola BL, dos Santos Silva I, McCormack V, Hardy RJ, Kuh DJ, Wadsworth ME. Childhood growth and breast cancer. *Am J Epidemiol* 2004; 159(7): 671-82.
10. Hassey ED, Dow K. Pocket guide to breast cancer. Boston: Jones and Bartlett, 2005: 3-12.
11. Ahmed ML, Ong KK, Dunger DB. Childhood obesity and the timing of puberty. *Trends Endocrinol Metab* 2009; 20(5): 237-42.
12. Hamilton A, Mack T. Puberty and Genetic Susceptibility to Breast Cancer in a Case-Control Study in Twins. 2003; 23(348): 2313-22.
13. Butler LM, Potischman NA, Newman B, et al. Menstrual risk factors and early-onset breast cancer. *Cancer Causes Control* 2000; 11(5): 451-8.
14. Purwanto H, Sadjimini T, Dwiprahasto I. Lactacion and risk of breast cancer. *Gan To Kagaku Ryoho* 2000; 2: 474-81.
15. Clavel-Chapelon F. Cumulative number of menstrual cycles and breast cancer risk: results from the E3N cohort study of French women. *Cancer Causes Control* 2002; 13: 831-8.
16. Farra WB, Walker MJ, Minton JP. Physiology of the breast. In: Donegan Spratt. *Cancer of the Breast*. 1995; 4th ed., 43-51.
17. Fajdić J. Bolesti dojke. Zagreb: Nakladni Zavod Globus, 1998.
18. Titus-Ernstoff L, Longnecker MP, Newcomb PA, et al. Menstrual factors in relation to breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998; 7(9): 783-9.
19. Cooper GS, Sandler DP, Whelan EA, Smiht KR. Association of physical and behavioral characteristics with menstrual cycle patterns in women age 29-31 years. *Epidemiology* 1996; 7(6): 624-8.
20. Terry KL, Willett WC, Rich-Edwards JW, Hunter DJ, Michels KB. Menstrual cycle characteristics and incidence of premenopausal breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14(6): 1509-13.
21. Matijašević S. Klinička reproduktivna endokrinologija. Beograd: Velarta, , 1995; 217-70.
22. Ng E, Gao F, Ji CY, Ho GH, Soo KC. Risk factors for breast carcinoma in Singaporean Chinese Women. *Cancer* 1997; 80: 725-31.
23. Fioretti F, Tavani A, Bosetti C, et al. Risk factors for breast cancer in nulliparous women. *Br J Cancer* 1999; 79(11-12): 1923-8.
24. Graham A. Epidemiology and prevention of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14: 768-72.
25. The Endogenous Hormones and Breast Cancer Collaborative Group. Endogenous sex hormones and breast cancer in postmenopausal women: reanalysis of nine prospective studies. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 606-16.
26. Rao CV. Does full-term pregnancy at a young age protect women against breast cancer through hCG. *Obstet Gynecol* 2000; 96: 783-6.
27. Pitelka DR. The mammary gland. Cell and tissue biology 6th ed. Baltimore: Urban Schwarzenberg, 1983: 879-97.