



РАК НА ГЪРДАТА

има ли неизползван
потенциал
за профилактика
и ранна диагностика
в България

Надя Димитрова



БИБЛИОТЕКА
МОРЕ

1

Надя Димитрова

РАК НА ГЪРДАТА: ИМА ЛИ НЕИЗПОЛЗВАН ПОТЕНЦИАЛ ЗА
ПРОФИЛАКТИКА И РАННА ДИАГНОСТИКА В БЪЛГАРИЯ

Варна
2019

Надя Димитрова

РАК НА ГЪРДАТА

има ли неизползван
потенциал за профилактика
и ранна диагностика в България



Научни консултанти

проф. д-р Иван Гаврилов

проф. д-р Константа Тимчева

доц. д-р Мирчо Вуков

© Надя Димитрова, автор

© Димитър Калев, редактор

© Арт Трейсър ООД, издател

ISBN 978-619-7094-44-2

СЪДЪРЖАНИЕ

Въведение	11
I. Рак на гърдата – най-честото злокачествено заболяване при жените по света и в Европа.....	15
II. Заболяемост от рак на гърдата в България – има ли особености, които да насочат към избор на подходящи действия за контрол на болестта	27
2.1. Тенденции в заболяемостта от рак на гърдата при жените – по възрастови групи, стадии, морфологични видове и области в България за периода 2002 – 2012 г.	32
2.1.1. Тенденции в заболяемостта от рак на гърдата при жените на различна възраст	34
2.1.2. Тенденции в заболяемостта от рак на гърдата по стадии	35
2.1.3. Тенденции в заболяемостта от рак на гърдата по морфологични видове	39
2.1.4. Тенденции в заболяемостта от рак на гърдата по области в България	41
2.1.5. Обсъждане на резултатите за тенденции в заболяемостта от рак на гърдата при жените в България.....	44

2.2.	Различия в характеристиките на случаите с рак на гърдата при жените и мъжете в България	48
-------------	---	----

III. Кои са рисковите и протективните фактори за рак на гърдата – можем ли да намалим риска от заболяване

55

3.1.	Пол, възраст, раса, етническа принадлежност и социален статус	57
3.2.	Фамилна анамнеза и генетични фактори	58
3.3.	Репродуктивни и хормонални фактори	60
3.4.	Биологични и клинични фактори.....	63
3.5.	Фактори, свързани с начина на живот и хранене	64
3.6.	Фактори от околната среда	74
3.7.	Други фактори	75
3.8.	Механизми на действие на рисковите фактори и отражението им върху епидемиологичните показатели и риска от рак на гърдата	78
3.9.	Обща оценка на риск за рак на гърда и риск-регуиращи подходи	85
3.10.	Препоръки за профилактика на рак на гърдата	88
3.11.	Програми за профилактика на рак на гърдата	90

IV. Значимост на рисковите фактори за рак на гърдата в България – можем ли да ограничим тяхното влияние..... 97

4.1. Начин на живот, хранене, демографски индикатори и фактори на околната среда..... 98

4.2. Социално-икономически индикатори и организация на медицинското обслужване 103

4.3. Повишен риск от инвазивен карцином на гърдата след *in situ* при жените в България 107

4.4. Множествени злокачествени тумори, един от които е рак на гърдата..... 109

4.4.1. Клинико-биологични характеристики на пациентите с рак на гърдата в България, при които е диагностициран следващ втори злокачествен тумор 110

4.4.2. Анализ на съчетаните тумори при жените в България, при които ракът на гърдата е втори тумор..... 118

V. Ранна диагностика на рак на гърдата – какви са препоръките за скрининг 121

5.1. Ранна диагностика 121

5.1.1. Клиничен преглед 124

5.1.2. Самоизследване на гърдите..... 125

5.1.3.	Мамографски скрининг за рак на гърда – общи принципи	126
5.2.	Европейско ръководство за скрининг и диагностика на рак на гърда	129
5.2.1.	На каква възраст жените трябва да участват в организирана програма за мамографски скрининг	136
5.2.2.	През какъв интервал от време жените трябва да участват в организирана програма за мамографски скрининг	137
5.2.3.	Какъв диагностичен метод трябва да се използва при скрининг за рак на гърдата.....	138
5.2.4.	Какъв метод трябва да се използва при скрининг за рак на гърдата у жени с увеличена плътност на гърдата	139
5.2.5.	Каква е оптималната стратегия за покана на жените за участие в организирана скринингова програма.....	139
5.2.6.	Какъв вид комуникация трябва да се използва при социално неравнопоставени жени, за да се осигури тяхното участие в организирана скринингова програма.....	140
5.2.7.	Трябва ли да се използва специален инструмент, подпомагащ вземането на решения, при информирането на жени за ползите и рисковете от участие в организирана програма за скрининг за рак на гърдата.....	141
5.2.8.	Как трябва да се прилага мамографският скрининг.....	142
5.2.9.	Как трябва да се разчитат мамографиите.....	142

5.2.10.	Каква е оптималната стратегия за покана на жени за участие в периодичните прегледи от скрининговата програма	143
5.2.11.	Каква е оптималната стратегия за съобщаване на резултата от скрининговия тест	144
5.2.12.	Кой метод трябва да се използва за вземане на материал за изследване от лезия, подозрителна за рак на гърдата	144
5.2.13.	Какъв вид насочване трябва да се използва при извършване на биопсия поради калцификат в гърда	145
5.2.14.	Какъв тест трябва да се използва за диагностика на жени, поканени за повторно изследване поради подозрителна лезия за рак на гърдата, открита при мамографски скрининг	145
5.3.	Потенциален ефект на европейското ръководство за рак на гърдата върху политиката на Европейската комисия за контрол на злокачествените болести	146
5.4.	Потенциални възможности за приложение на Европейското ръководство и Системата за качество на медицинското обслужване в лечебни заведения за рак на гърда в България.....	148
Заключение		153
Информационни източници		155
Приложения		175
Използвани съкращения		181

Посвещавам на моята майка, която почина от рак на гърдата на 56 години, но вярваше, че един ден за жените с тази диагноза в България ще има по-добър шанс за живот



ВЪВЕДЕНИЕ

Като най-чест при жените от целия свят, ракът на гърдата (РГ) е във фокуса на вниманието на изследователи от различни специалности, здравни власти и пациентски организации. Въпреки голямата значимост на заболяването, която се определя не само от високата му честота, но и от тенденцията за увеличаване на фона на застаряващо население, от засягане на все по-млади жени и от хетерогенния му характер (като предизвикателство при индивидуализиране на лечението), съществуват научно обосновани и установени в практиката стратегии за

профилактика и ранна диагностика, доказали своята роля в контрола на РГ. За осъществяването на ефективно планиране и реализиране на комплексни мерки за профилактика и ранна диагностика, адекватно лечение, проследяване на пациентите и палиативни грижи са необходими значителни ресурси, които са според възможностите предимно на по-богатите държави. Затова в условия на ограничени ресурси, както е в България, е още по-важно специалистите и обществото като цяло да обединят усилията си за предприемане на адекватни действия за повишена информираност за мерките за предотвратяване на заболява-

нето или диагностицирането му на ранен етап, когато възможностите за лечение са най-големи.

Изучаването на моделите на разпространение на РГ и съответните рискови фактори, откриването на тенденции и закономерности, специфични за отделни региони или възрастови групи, допринасят за вземането на работещи решения, приложими за конкретната ситуация в дадена държава. От друга страна, резултатите, постигнати от различни държави за контрола на болестта, могат да послужат като ценен пример за прилагане на добрите практики и избягване повторение на допуснати грешки.

Настоящата разработка представя актуални данни за значимостта на РГ в Европа и България, както и съвременните, основани на научни доказателства, препоръки за профилактика и ранна диагностика, вкл. скрининг.

Част I съдържа информация за заболяемост по региони в Европа и по възрастови групи,

и представя тенденциите в заболяемостта през последните 20 години.

В Част II е направен подробен преглед на нивата на заболяемост и тенденциите по възрастови групи, пол, региони в България, стадии и хистологични видове на РГ.

Част III представя актуална информация за рисковите и протективни фактори, както и съвременните препоръки за профилактика на заболяването.

Част IV се фокусира върху значимостта на рисковите фактори в България.

Част V е посветена на препоръките, основани на научни доказателства, за ранна диагностика, вкл. скрининг.

В края на всяка част присъстват избрани акценти, които представят по-важната информация в обобщен вид.

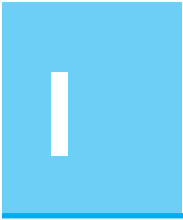
Надяваме се с написаното да сме полезни на широк кръг читатели и извън медицинските среди, както и да допринесем за повишаване информираността относно начините за нама-

ляване на риска от заболяване от РГ и възможно най-ранното му диагностициране. Това наше желание е изразено и чрез снимката, която направихме специално за книгата – на фона

на забързания ритъм на вечерния трафик е изобразена в близък план длан с нарисувано сърце, символизиращи грижата и обичта, като неизменна част от ежедневието ни.



Изрезка обич в забързания ритъм (фото Надя Димитрова)

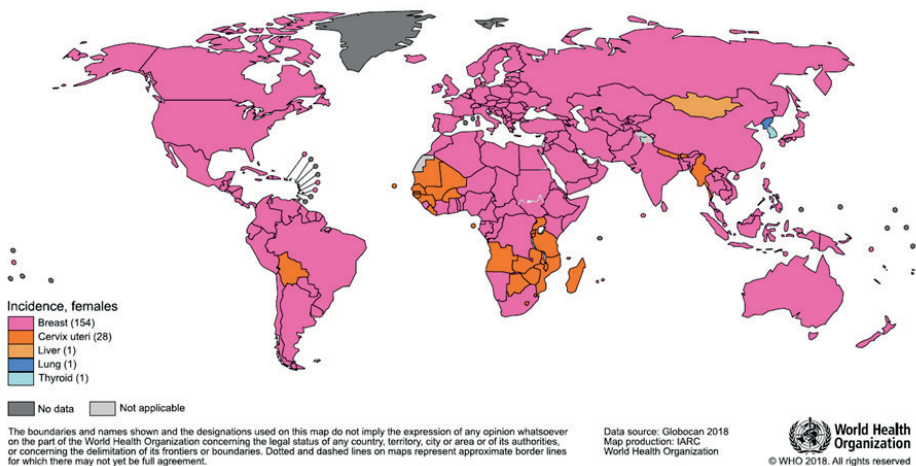


Рак на гърдата – най-честото злокачествено заболяване при жените по света и в Европа

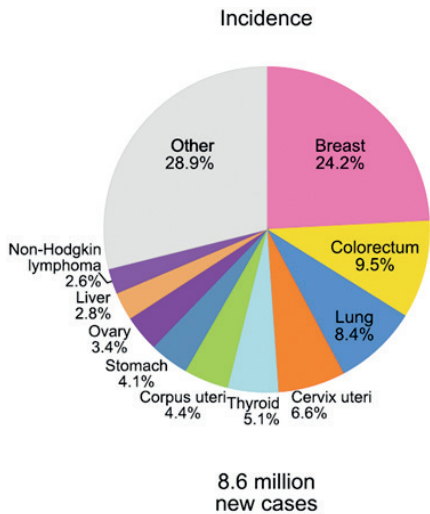
Ракът на гърдата е най-честото злокачествено заболяване при жените от целия свят с около 2.1 млн. нови случаи, диагностицирани годишно, които представляват една четвърт от всички злокачествени заболявания при тях (*Фиг. 1.1 и 1.2*) [Bray F, 2018]. Описани са различия в заболяемостта между отделни географски райони и възрастови групи, както и според социалноикономически статус, пре- и постменопаузално приложение на дейности за профилактика и ранна диагностика, организация на медицинското обслужване и др., което показва, че разпространението на заболяването не е

равномерно и се влияе от различни фактори.

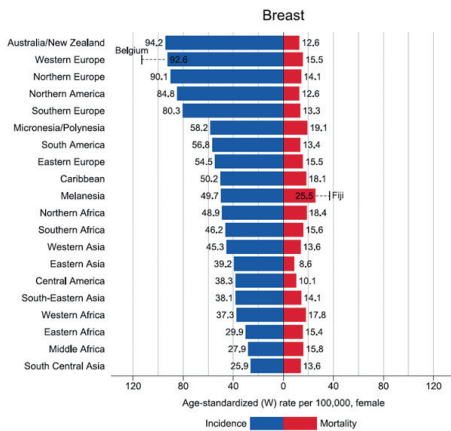
Стандартизираната заболяемост (по световен стандарт на 100 000) е 46.3 и варира в широки граници между отделните държави като разликата между най-слабо и най-силно засегнатите области на света е около 4 пъти. Най-ниска е заболяемостта в Южна Централна Азия (26 на 100 000 жени), най-висока – в Австралия и Нова Зеландия (94 на 100 000 жени) (*Фиг. 1.3*). Заболяемостта от РГ е по-висока във високо и много високо развитите региони на света, определени според HDI (Human Development Index) на Обединените нации, откол-



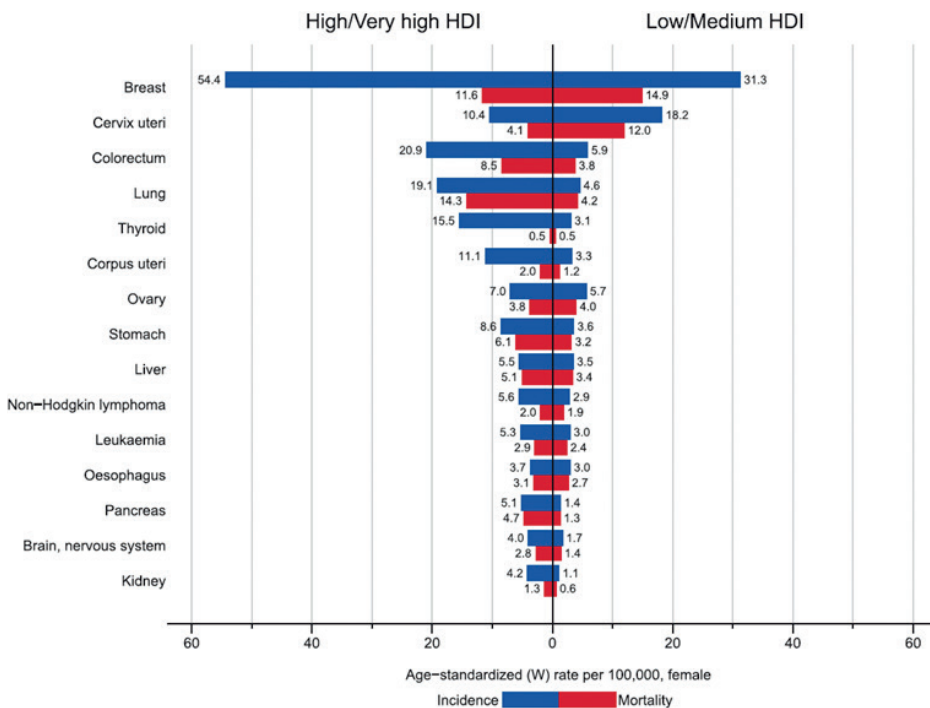
Фигура 1.1. Карта на света, представяща най-честите злокачествени болести при жените в отделни държави. Globocan 2018 [Bray F, 2018]



Фигура 1.2. Структура на заболяемостта от злокачествени болести при жените по света. Globocan 2018 [Bray F, 2018]



Фигура 1.3. Стандартизирана (световен стандарт на 100 000) заболяемост и смъртност от РГ при жените по региони в света. Globocan 2018 [Bray F, 2018]

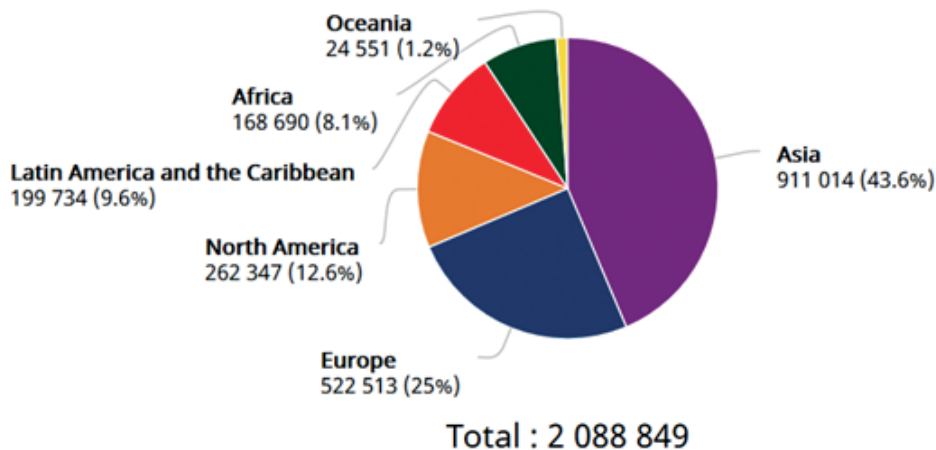


Фигура 1.4. Заболяемост и смъртност (световен стандарт на 100 000) от 15-е най-честти злокачествени болести при жените по света, според HDI (Human Development Index), Globocan 2018 [Bray F, 2018]

кото в средно и ниско развитите региони – съответно 54.4 и 31.3 на 100 000 (Фиг. 1.4).

Относителният дял на пациентите от Европа е сравнително голям – 25% (523 000 нови случая през 2018 г.) (Фиг. 1.5). При жените в Европа РГ е 28.2% от всички злокачествени

болести и заболяемостта е 74.4 на 100 000 (прогнозни данни за 2018 г., европейски стандарт за популация) [ECIS 2018]. Засягането на Европейските държави е неравномерно – заболяемостта варира от 48.1 на 100 000 жени в Албания до 113.2 на 100 000 жени в Белгия



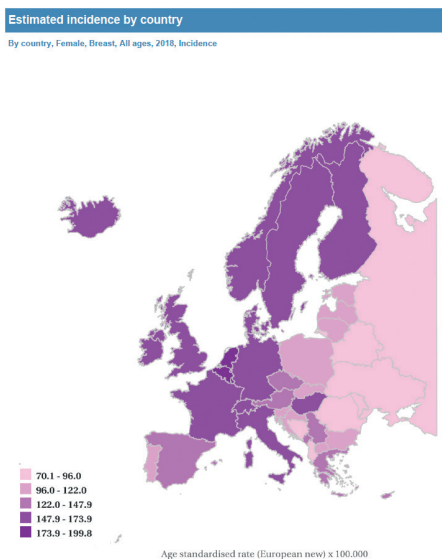
Data source: GLOBOCAN 2018
 Graph production: Global Cancer Observatory (<http://gco.iarc.fr/>)
 © International Agency for Research on Cancer 2018

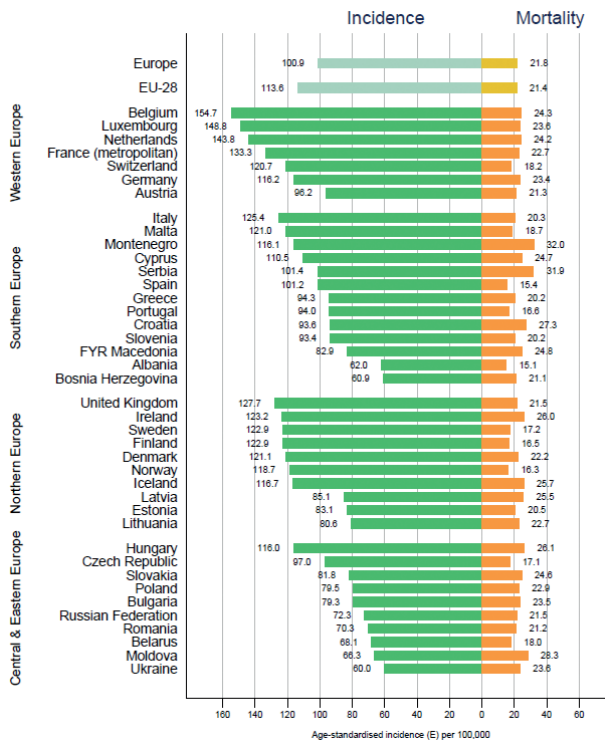
Фигура 1.5. Разпределение на очаквания брой нови случаи с рак на гърдата при жените по континенти през 2018 г. Globocan 2018 (<http://gco.iarc.fr/today/>)

(Фиг. 1.6 и 1.7). Относителната разлика на заболяемостта в отделните държави със средната за Европейски съюз (EU28) е представена на Фиг. 1.8 – от -51.6% за Албания до +37.9% за Белгия.

Освен териториални различия, такива се наблюдават и по възрастови групи – забо-

Фигура 1.6. Очаквана заболяемост (нов европейски стандарт на 100 000) от РГ при жените в Европа през 2018 г. European Cancer Information System – ECIS 2018





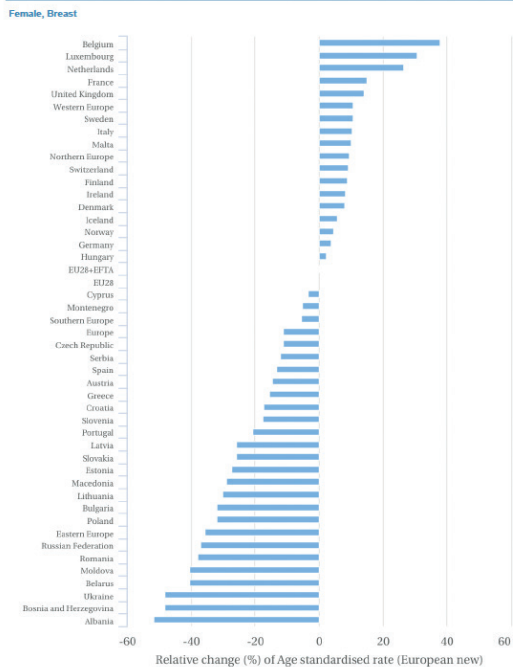
Фигура 1.7. Стандартизирана (европейски стандарт) заболяемост и смъртност (на 100 000) от РГ по региони в Европа – прогнозни данни за 2018 г. [Ferlay J, 2018]

ляемостта се увеличава плавно след 35-годишна възраст, достига своя пик при 60-69-годишните, след което постепенно намалява (Фиг. 1.9).

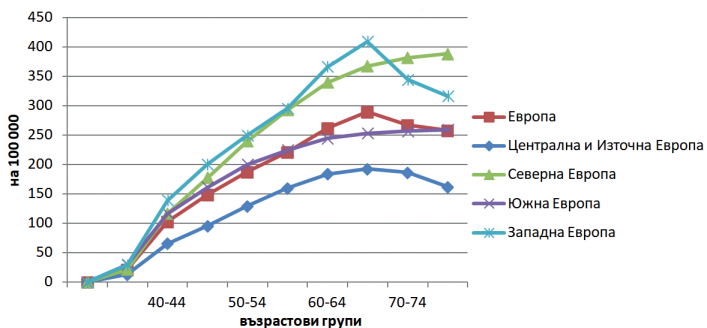
Анализът според менопаузален статус показва, че през последните години най-висока заболяемост от РГ, диагностициран след менопаузата, се

наблюдава в Северна Европа, с изключение на трите Прибалтийски държави, в които заболяемостта е най-ниска в Европа и близка до тази в Източна и Централна Европа. Заболяемостта от РГ, диагностициран преди менопаузата, е висока в Южна и Западна Европа, с най-високи стойности, реги-

Estimated incidence by country - comparison with EU28



Фигура 1.8. Очаквана заболяемост (нов европейски стандарт на 100 000) от РГ при жените от Европа през 2018 г. – относителна разлика (%) на заболяемостта за отделните държави в сравнение с тази на 28 държави от Европейския съюз (EU28)



Фигура 1.9. Възрастово-специфична заболяемост от РГ при жените по региони в Европа, Globocan 2012

стрирани в Италия, Франция и Нидерландия (> 140 на 100 000). Най-ниски са нивата в Централна и Източна Европа, както и в Прибалтийските държави (< 90 на 100 000). [Arnold M, 2015]

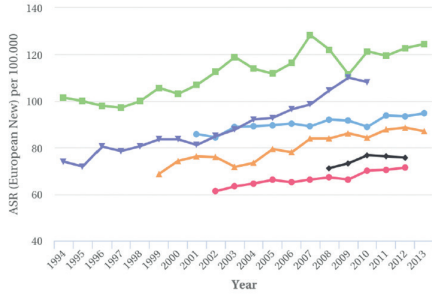
Относно тенденциите – заболяемостта от РГ като цяло се увеличава с 3.1% средногодишно за периода 1980-2010 г. [Forouzanfar MH, 2011]. Само в някои държави (САЩ, Канада, Обединеното кралство, Франция, Австрия, Германия, Норвегия) се наблюдава стабилизиране или намаляване, което се обяснява с ефективните действия за контрол на заболяването и ограничаване на приемането на хормонални препарати през менопаузата [American Cancer Society, 2011; Katalinic A, 2008; Lambre M, 2010; Parkin DM, 2009; Seradour B, 2009; Canfell K, 2008].

В повечето държави от Южна, Западна и Северна Европа, където заболяемостта от РГ е била сравнително висока още през 1990-те години, нарастването е в малка степен (Фиг. 1.10). За разлика от това,

в Източна Европа и Прибалтийските държави, където заболяемостта е била по-ниска, се наблюдава сравнително по-голямо увеличение през последните години.

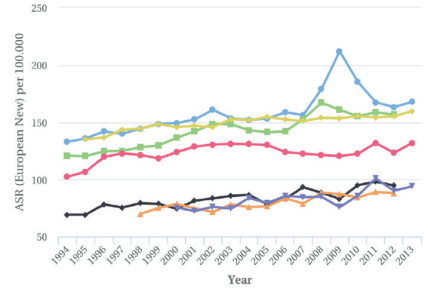
За заболяемостта от РГ, диагностициран преди менопаузата, след 1998 г. се наблюдава предимно стабилизиране на тенденцията, дори в държавите с увеличаваща се заболяемост през предишните години (Словакия, Ирландия, Испания, Франция и Нидерландия) [Arnold M, 2015]. Различията в тенденциите на заболяемостта при пре- и постменопаузалните жени може да се дължат както на различната значимост на рисковите фактори в отделните възрастови групи (за повече подробности виж Раздел III), така и с приложението на скрининг, който се препоръчва за жените над 50 години.

В държавите, където функционира скринингова програма за РГ, са наблюдавани различни тенденции в заболяемостта според възрастовата група. Например във Финландия, Дания



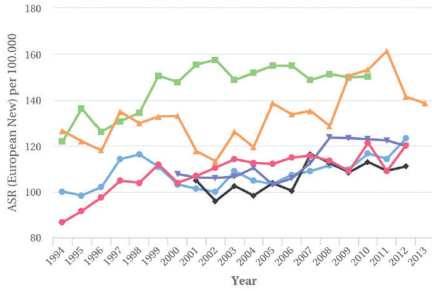
Indicator	Registry	Sex	Cancer	Age Group	Legend
Incidence	BG Bulgaria	Female	Breast female	0-85+	—
Incidence	BY Belarus	Female	Breast female	0-85+	—
Incidence	CZ Czech Republic	Female	Breast female	0-85+	—
Incidence	PL Poland	Female	Breast female	0-85+	—
Incidence	SK Slovakia	Female	Breast female	0-85+	—
Incidence	UA Ukraine	Female	Breast female	0-85+	—

Централна и Източна Европа



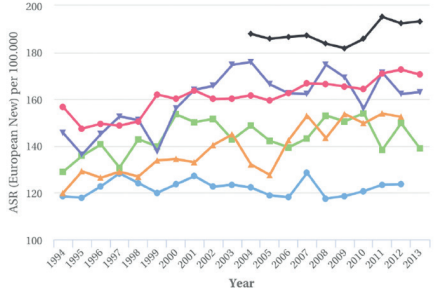
Indicator	Registry	Sex	Cancer	Age Group	Legend
Incidence	DK Denmark	Female	Breast female	0-85+	—
Incidence	EE Estonia	Female	Breast female	0-85+	—
Incidence	IE Ireland	Female	Breast female	0-85+	—
Incidence	LT Lithuania	Female	Breast female	0-85+	—
Incidence	LV Latvia	Female	Breast female	0-85+	—
Incidence	NO Norway	Female	Breast female	0-85+	—
Incidence	UK England	Female	Breast female	0-85+	—

Северна Европа



Indicator	Registry	Sex	Cancer	Age Group	Legend
Incidence	ES Basque Country	Female	Breast female	0-85+	—
Incidence	HR Croatia	Female	Breast female	0-85+	—
Incidence	IT Tuscany	Female	Breast female	0-85+	—
Incidence	MT Malta	Female	Breast female	0-85+	—
Incidence	PT South Region	Female	Breast female	0-85+	—
Incidence	SI Slovenia	Female	Breast female	0-85+	—

Южна Европа



Indicator	Registry	Sex	Cancer	Age Group	Open/close the legend
Incidence	AT Austria	Female	Breast female	0-85+	—
Incidence	BE Belgium	Female	Breast female	0-85+	—
Incidence	CH Zürich	Female	Breast female	0-85+	—
Incidence	DE Saarland	Female	Breast female	0-85+	—
Incidence	FR Isere	Female	Breast female	0-85+	—
Incidence	NL Netherlands	Female	Breast female	0-85+	—

Западна Европа

Фигура 1.10. Тенденци в заболяемостта (стандартизирана по европейски стандарт на 100 000) от РГ при жените от избрани държави в Европа през периода 1994-2013 г., общо за всички възрастни групи. ECIS 2018

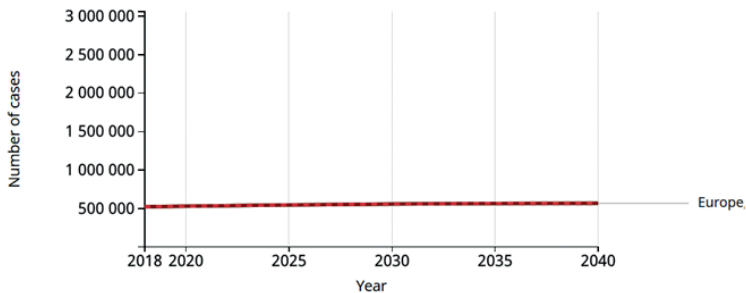
и Норвегия, където се провежа скрининг от 1990-те години, увеличаване на заболяемостта се е наблюдавало и преди началото на скрининга за всяка от възрастовите групи (25-49, 50-74 и 75+), но след въвеждането на скрининг увеличението на заболяемостта е най-голямо за 50-74-годишните, които са обхванати в скрининговата програма. Това не се наблюдава в държави, в които няма скринингова програма или тя е стартирала сравнително скоро, например в България, Чехия, Словения – темпът на увеличение на заболяемостта не се различава при отделните възрастови групи [*IARC Handbook of cancer prevention, 2016*].

Въпреки че тенденциите в заболяемостта от РГ са задълбочено анализирани в редица проучвания, те се отнасят за всички възрастови групи заедно или предимно за постменопаузалните пациенти. Това е така, защото значимостта на заболяването е най-голяма в тази възрастова група. Според прогностичните данни за 2018 г. [*Ferlay*

J, 2018] в Европа броят на случаи с РГ сред жените на възраст 65+ е 233 650 (стандартизирана заболяемост 289.2 на 100 000 жени), които са 42% от всички злокачествени болести в тази възрастова група; 45% от всички случаи с РГ се диагностицират при жените на възраст 65+. В отделните райони на Европа заболяемостта в тази възрастова група варира от 203.9 на 100 000 жени в Източна Европа до 365.8 на 100 000 жени в Западна Европа [*ECIS, 2018*].

Leclere B et al. (2013) изучават тенденциите в заболяемостта специално при младите жени до 40 години и установяват увеличение с +1.2% за периода 1990-2008 г., като за възрастовата група (15-34 години) увеличението е два пъти по-голямо от това при 35-39-годишните – съответно с +2.0% и с +1.1%. Същото проучване обръща внимание и на особеностите в тенденциите на заболяемостта при младите жени от различните държави – в повечето от тях се наблюдава плавно увеличение на заболяемостта, с изключение на

Estimated number of incident cases from 2018 to 2040, breast, females, all ages



Data source: Globocan 2018
Graph production: Global Cancer Observatory (<http://gco.iarc.fr/>)
© International Agency for Research on Cancer 2018

International Agency for Research on C
World Health Organization

Фигура 1.11. Прогнозен брой нови случаи с РГ за периода 2018 – 2040 г. в Европа (Globocan, 2018)

Италия и България, където има промяна на тенденцията около 2000 г. До 2000 г. заболяемостта в Италия се е увеличавала с +2.3% средно годишно, но след това следва намаление с -2.3% средногодишно, за разлика от България – стабилна тенденция до 2000 г. и увеличение след 2001 г. с +2.4% средно годишно. Авторите на проучването описват различия в заболяемостта и по хистологични видове – заболяемостта от дуктален карцином се увеличава (с +3.7% средно годишно), от лобуларен и смесени видове карцином е без статистически значима промяна и при неуточнените

хистологични видове намалява (с -4.9% средногодишно).

Прогнозните данни за периода 2018 – 2040 г. не показват тенденция за съществено увеличение на броя новодиагностицирани случаи с РГ в Европа, ако действат същите фактори, влияещи на заболяемостта, както в момента (Фиг. 1.11).

Рискът от развитие на РГ се увеличава с възрастта и е мярка за вероятността, която съществува за една здрава жена да се разболее от рак на определена възраст. Тази мярка се използва за изразяване на значимостта на заболяването по по-достъпен начин. Например

една жена в САЩ през 2013 г. е имала около 12% кумулативен риск да се разболеет от РГ, което означава, че 1 от всеки 8 жени може да се разболеет преди да стане на 90 години. През 70-те години на 20. век този риск е бил за 1 от всеки 11 жени. Увеличаването на риска се дължи на по-голяма продължителност на живота и нарастване на заболяемостта от РГ [American Cancer Society, 2013]. Към 2018 г. кумулативният риск за РГ (0-74 години) е най-висок (над 9% или 1 от 11 жени) в Северна Америка, Западна Европа, Австралия и Нова Зеландия. Той е най-нисък (под 3% или 1 от 33 жени) в Средна Африка и Южна Централна Азия. В Европа кумулативният риск варира от 6% (1 от 16 жени) в Централна и Източна Европа до 10% (1 от 10 жени) в Северна и Западна Европа [GLOBOCAN 2018].

При мъжете РГ е около 100 пъти по-рядък, отколкото при жените и кумулативният риск от заболяване е 1 от 1000 мъже. Заболяемостта от РГ при мъжете е сравнително постоянна през последните 30 години [American Cancer Society, 2013]. Характеристиките на заболяването при мъжете се различават от тези при жените – по-късна възраст при диагностициране, по-голям относителен дял на дуктален карцином и по-малък – на лобуларен, по-висока експресия на естроген и прогестерон рецептори. Мъжете се диагностицират в по-напреднал стадий от жените – имат по-голям тумор и по-често засягане на регионалните лимфни възли, което може да се дължи на по-ниската информираност за разпространението на заболяването при тях [Perkins GH, 2003; Giordano S, 2004].



АКЦЕНТИ

- 1) Ракът на гърдата е 28% от всички злокачествени болести при жените в Европа.
- 2) Съществуват териториални, възрастови, социалноикономически и други различия в разпространението на заболяването, което насочва към влиянието на разнообразни рискови фактори.
- 3) Заболяемостта от рак на гърдата като цяло се увеличава, но с различни темпове в отделните държави; в някои от тях се наблюдава стабилизиране, а в други – дори понижаване на заболяемостта, което се отнася предимно на ефективни дейности за профилактика и ранна диагностика.
- 4) Ракът на гърдата при мъжете е около 100 пъти по-рядък, отколкото при жените, но заболяването при тях има свои особености, които изискват по-задълбочено изучаване.



Заболяемост от рак на гърдата в България – има ли особености, които да насочат към избор на подходящи действия за контрол на болестта

За анализа на заболяемост от РГ в България използвахме данни от Българския национален раков регистър (БНРР). Той е популационен и покрива цялата територия на страната; създаден е през 1952 г. Данните в него постъпват от регионалните ракови регистри (РРР), които събират информация за пациентите, диагностицирани и лекувани в лечебните заведения (ЛЗ) на територията, която обслужват. Всеки РРР е отговорен за една, две или три области. Регионалните ракови регистри поддържат регионални бази данни, съдържащи информацията за

регистрираните и диспансеризирани пациенти от съответния регион. Периодично (4-5 пъти годишно) регионалните бази данни се изпращат в БНРР, където се обединяват и образуват националната база данни. В БНРР се извършват проверки за пълнота, точност и съгласуваност на данните. При необходимост от корекция или уточняване случаите се изпращат на РРР за допълнителна проверка. Процесът на проверки и корекции се извършва в БНРР отново при всяко получаване на регионалните бази данни, което осигурява максимално добро качество на

данните. Процедурите по регистрацията на злокачествените заболявания в РРР и БНРР са представени схематично в *Приложение 1*.

Информацията за всеки отделен случай в база данните е структурирана в над 85 полета по следните характеристики:

- данни за пациента – местоживеене, персонален идентификационен номер, име, презиме, фамилия, пол, възраст, ЕГН, рождена дата, семеен статус, професия, социална група, витален статус, дата на смърт или изгубване от наблюдение и др.
- данни за злокачественото заболяване – дата на диагноза, начин на доказване, локализация и морфология, TNM-класификация, стадий, локализация на метастази, грейд, естроген- и прогестерон-рецептори, HER2-рецептори, първична множественост и др.
- данни за лечението и развитието на заболяването – хирургично лечение, лъ-

челечение, химиотерапия, таргетна терапия, хормонотерапия, друга лекарствена терапия, данни за метастази и рецидиви в хода на заболяването и др.

Така структурирана, информацията от БНРР позволява използването ѝ в различни епидемиологични проучвания, за което е предпоставка и доброто качество на данните. Качеството на данните в БНРР се оценява по следните показатели: сравнимост, пълнота и валидност.

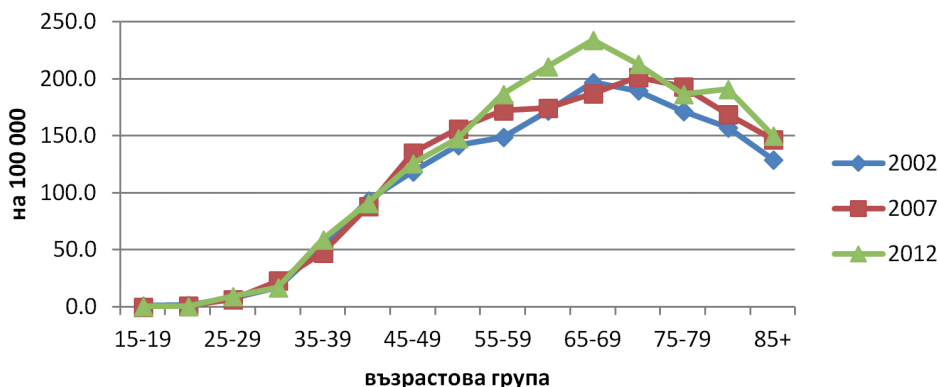
Сравнимостта се осигурява чрез прилагането на международни стандарти и класификации за регистрацията на злокачествените заболявания, отнасящи се до кодиране на топография и морфология на туморите, дата на заболяване, начин на доказване на диагнозата, определяне на първична туморна множественост и стадий на заболяването. Топография и морфология на злокачествените тумори на гърдата се кодират по Международната класификация на бо-

лестите с код C50 (МКБ-10). За дата на заболяване се приема датата на диагноза, определена според правилата на Европейската мрежа на раковите регистри (ENCR) – с приоритет е датата на морфологично потвърждение на диагнозата [Tyczynski JE, 2003]. Начин на доказване на диагнозата се кодира също според правилата на ENCR – само най-валидният начин на доказване на диагнозата се регистрира в базата данни, който се избира от йерархичен списък [Tyczynski JE, 2003]. Тъй като при пациенти с РГ могат да се диагностицират повече от един злокачествени тумори (първична туморна множественост), които не са рецидив или метастаза от първичния тумор на гърдата, в база данните на БНРР се регистрират всички случаи на злокачествено заболяване при един пациент, спазвайки международните правила за това [IACR, 2000]. Стадий на заболяването при пациенти с РГ се определя според TNM-класификацията, като при регистрация в БНРР

се използва 6-о издание [Sobin LH, 2002].

Пълнотата на регистрацията на случаите с РГ се изразява като относителен дял на регистрираните от всички възникнали случаи в популацията и се оценява чрез директни и индиректни методи. Оценката чрез индиректни (сравнителни) методи на пълнотата на регистрацията на случаите с РГ за периода 2006-2010 г. показва плавно увеличение на заболяемостта, без съществени флуктуации, сходна тенденция с наблюдаваната в други гържави от региона, характерна възрастово-специфична крива на заболяемостта (Фиг. 1.9 и 2.1) и съотношение смъртност:заболеемост = 1:3, което не се различава статистически значимо от средното за Югоизточна Европа [Димитрова Н, 2013]. Оценката чрез директни методи показва пълнотата на регистрацията на РГ за същия период 94.8 – 95.4%.

Оценихме валидността на данните за РГ в БНРР чрез показателите относителен дял



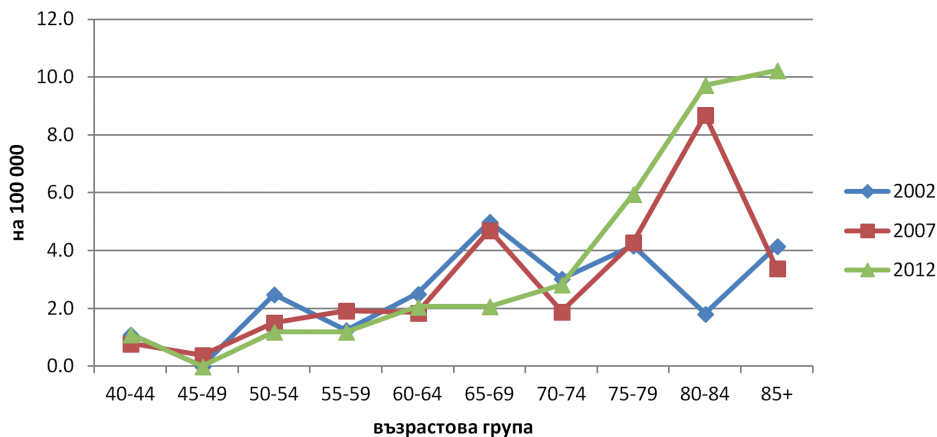
Фигура 2.1. Възрастово-специфична заболяемост от РГ при жените в България по година на диагноза

на морфологично верифицираните случаи (MV%), на тези, регистрирани само въз основа на информацията от съобщения за смърт (DCO%) и на тези с неуточнен стадий на заболяването. За периода 2006-2010 г. стойностите на изброените показатели за РГ са съотв. 95.8%, 1.8% и 2.7%. Тези стойности са в рамките на приетите за добро качество на данните в международни епидемиологични проучвания [Shin H, 2007].

Методите за изчисляване на фактическа и стандартизирана заболяемост са подробно описани в специализираните издания на БНПП [Димитрова Н, 2014].

Заболяемостта от РГ в България е по-ниска от средната за Европа. Прогнозните данни за 2018 г. (стандартизирана, нов европейски стандарт за популация) (ECIS, 2018) показват заболяемост за България 98.8 на 100 000 жени при средна за Европейски съюз (EU28) – 144.9 на 100 000 жени.

Ракът на гърдата е на първо място по честота при жените в България и представлява 27.3% от всички злокачествени болести при тях. Ежегодно се регистрират около 4 000 нови случаи. Фактическата заболяемост е 104.6 на 100 000 жени (2012 г.). За периода 1980-2012 г.



Фигура 2.2. Възрастово-специфична заболяемост от РГ при мъжете в България по година на диагноза

заболяемостта (стандартизирана по световен стандарт, на 100 000 жени) се увеличава 1.5 пъти – от 33.8 до 52.7. [Валерианова З, 2014]. Възрастово-специфичната заболяемост е най-висока при жените на 60-69 години (около 200 на 100 000) (Фиг. 2.1). Формата на кривата, изразяваща възрастово-специфичната заболяемост от РГ, е характерна – покачване след 35 години, пик около 65 години, последван от плавно снижаване, което се наблюдава и в други региони от Европа (Фиг. 1.9).

Кумулативният риск за заболяване от РГ до 75-годишна

възраст на жените в България е 6.3%, което означава, че една от всеки 16 жени има вероятност да се разболе. За сравнение: кумулативният риск за Европа варира от 6% (Централна и Източна Европа) до 10% (Северна и Западна Европа) [GLOBOCAN 2018].

Ракът на гърдата при мъжете е рядко заболяване – 0.2% от всички злокачествени болести при тях и около 1% от всички случаи с РГ. Годишно в България се диагностицират 40-45 нови случаи и фактическата заболяемост е 1.2 на 100 000 мъже [Валерианова З, 2014]. За пери-

ода 1980-2012 г. заболяемостта (стандартизирана по световен стандарт, на 100 000 мъже) се увеличава повече от два пъти – от 0.4 на 0.9. Възрастово-специфичната заболяемост е най-висока при мъжете над 75 години – над 6/100 000 (Фиг. 2.2).

2.1. Тенденции в заболяемостта от рак на гърдата при жените – по възрастови групи, стадии, морфологични видове и области в България за периода 2002 – 2012 г.

Епидемиологичните данни за тенденциите в заболяемостта от РГ дават информация за влиянието на различните рискови фактори и отразяват промените в действието им – все по-ранна възраст на менархе, по-късно първо раждане, по-малък брой бременности, по-често използване на хормонозаместителна терапия през менопаузата, по-широко приложение на скрининг [Albrecht T, 2008; Botha JL, 2003; Coleman MP, 1993; Katalinic A, 2008; Lambe M, 2010].

Анализът на тенденциите в заболяемостта по възрастови групи може да даде по-детайлна представа за влиянието на различните рискови фактори в отделните групи, както и за степента на диагностична активност (вкл. скрининг) при тях.

Проследяването на тенденциите в заболяемостта по стадии разкрива степента на ранна диагностика, която повлиява стадийното разпределение.

Разглеждането на тенденциите в заболяемостта по морфологични видове може да даде представа за прецизността на морфологичната диагностика, както и за влиянието на рискови фактори, свързани с възникването на тумор с определен морфологичен вид.

Изучаването на тенденциите в заболяемостта по териториални области подпомага идентифицирането на най-засегнатите от тях, както и планирането на ресурси за контрол на заболяването на регионално ниво.

Анализът на тенденциите в заболяемостта е направен за най-скорошния 11-годишен период – от 2002 до 2012 г. (за който са налични пълни данни с добро качество), за да отрази действието на актуалните рискови фактори и съвременната диагностична активност. Тъй като след 2013 г. пълнотата на информация в БНРР намалява поради различни, предимно законово-организационни причини, по-скорошни данни не са включени в анализа [*Валериано-Ва 3, 2017*].

Използвани са данни от Българския национален раков регистър за заболяемост от РГ (С50, МКБ-10) при жените по възрастови групи, стадии, морфологични видове и по области за периода 2002 – 2012 г. и от Националния статистически институт – за женското население по възрастови групи и по области за същия период. Заболяемостта е изчислена като стандартизиран показател (ASRW, световен стандарт) на 100 000 за всяка от възрастовите групи – 15-39, 40-49, 50-69,

над 70 и общо; по стадии – I, II, III, IV, неуточнен; по морфологични видове – гуктален карцином, лобуларен карцином, други и неуточнени, както и за всяка от 28-те области.

Възрастовите групи са дефинирани по този начин, за да се проследят тенденциите при младите жени (до 40 години), при тези, които подлежат на скрининг според съответните стандарти (50-69 години), и при най-възрастните [*Perry N. 2006*].

Тенденциите са анализирани с Joinpoint регресия, при което е оценена посоката на тенденцията и средногодишната промяна (AAPC%) на заболяемостта [*National Cancer Institute 2014; Димитрова Н, 2012*]. Статистически значимите стойности за AAPC% са определени при $\alpha = 0.05$. Тенденцията при AAPC от -0.5% до 0.5% се приема за стабилна (без промяна, \leftrightarrow), при AAPC < -0.5% се отчита понижаване (\downarrow), при AAPC > 0.5% – повишаване (\uparrow) на заболяемостта.

2.1.1 Тенденции в заболяемостта от рак на гърдата при жените на различна възраст

Броят нови случаи през 2012 г. е 1.15 пъти повече от началото на наблюдавания период. Най-голям брой пациенти са диагностицирани във възрастовата група 50-69 години – 1708 (49.9%) през 2002 г. и 2058 (52.5%) през 2012 г. (Табл. 2.1.1 и Фиг. 2.1.1).

Голям е относителният дял и на диагностицираните наг 70-годишна възраст – 26.6% през 2002 г. и 28.3% през 2012 г.

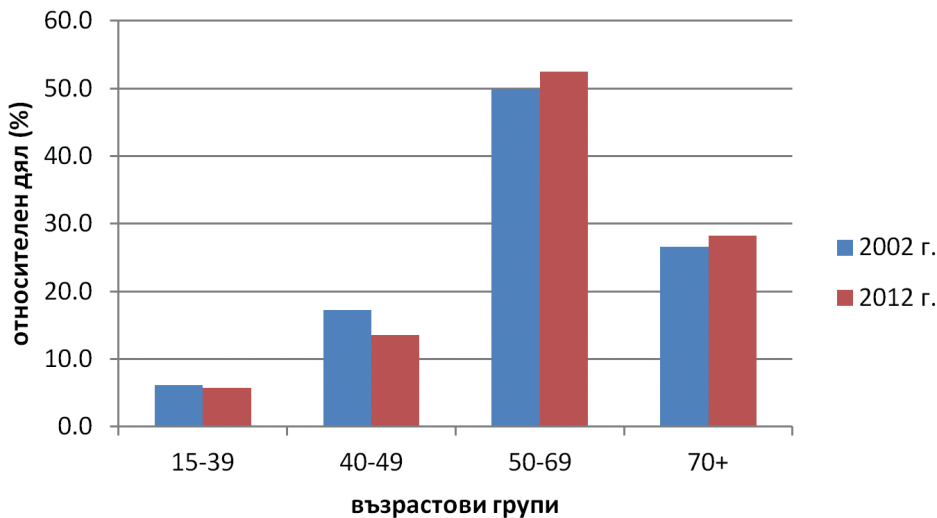
Относителните дялове на пациентите от възрастовите групи 40-49 и 15-39 години намаляват от 17.3% на 13.5% и от 6.1% на 5.7% съотв. през 2002 г. и 2012 г. (Фиг. 2.1.1).

Заболяемостта от РГ се увеличава от 50.5 на 100 000 жени през 2002 г. до 56.6 на 100 000 жени през 2012 г. Най-висока е заболяемостта при жените наг 70 години – 196.0 на 100 000 през 2012 г., следвана от 50-69-годишните – 189.6 на 100 000. Най-ниска е заболяемостта във възрастовата гру-

Таблица 2.1.1. Заболяемост от РГ и тенденции по възрастови групи за периода 2002 – 2012 г. при жените в България

възрасто- ви групи (години)	заболяемост				тенденции	
	2002		2012		AAPC ² 2002-2012	посока
	брой нови случаи	ASRW ¹ на 100 000	брой нови случаи	ASRW на 100 000		
15-39	210	13.6	225	14.6	2.4*	↑
40-49	592	105.9	530	108.6	-0.3	↔
50-69	1708	161.5	2058	189.6	1.3*	↑
70+	911	173.6	1110	196.0	1.1*	↑
общо	3421	50.5	3923	56.6	0.9*	↑

¹ ASRW: възрастово-специфична заболяемост по световен стандарт
² AAPC: средногодишна промяна (%) в заболяемостта за периода
* AAPC е статистически значимо различно от нула при $\alpha = 0.05$



Фигура 2.1.1. Разпределение на броя нови случаи с РГ, диагностицирани през 2002 г. и 2012 г., по възрастови групи при жените в България

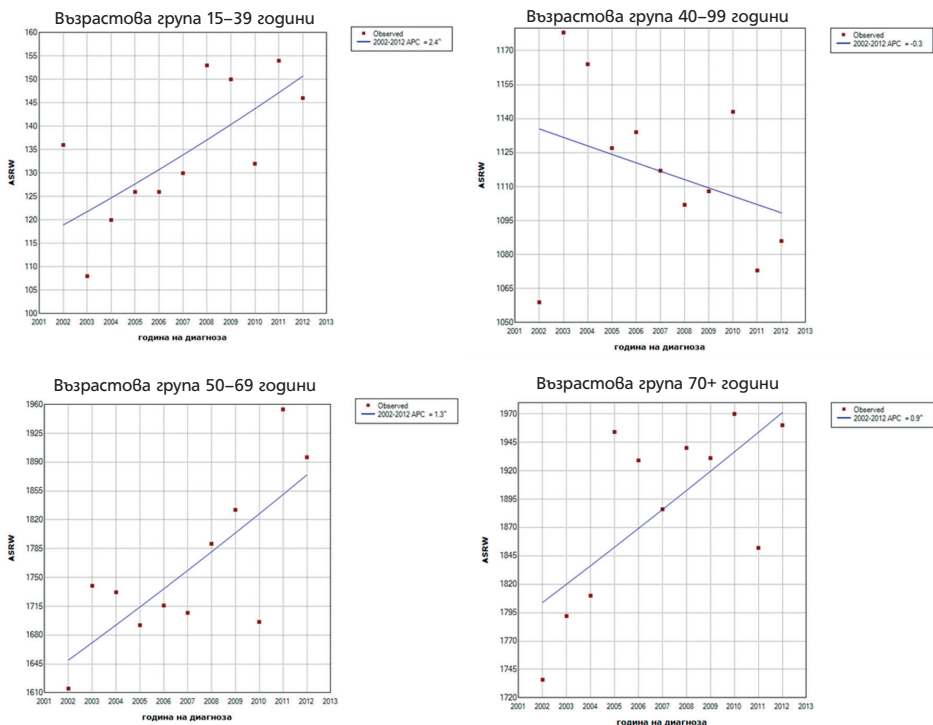
на 15-39 години – 14.6 на 100 000 (2012 г.) (Табл. 2.1.1).

През разглеждания период заболяемостта за всички възрастови групи общо се увеличава с 0.9% средно годишно. Статистически значимо увеличение на заболяемостта се наблюдава при почти всички възрастови групи, с изключение на 40-49-годишните. Средно годишната промяна е най-голяма при най-младите жени – с +2.4%, най-малка – при тези над 70 години – с +1.1%. Тен-

денциите по възрастови групи са представени на Фиг. 2.1.2.

2.1.2. Тенденции в заболяемостта от рак на гърдата по стадии

Най-голям брой пациенти са диагностицирани в стадий II – 1631 (47.7%) през 2002 г. и 1647 (42.0%) през 2012 г. (Табл. 2.1.2 и Фиг. 2.1.3). Голям е относителният дял и на диагностицираните в стадий III – 21.3% през 2002 г. и 21.2% през 2012 г. Относителният дял на пациентите в стадий I се увеличава от



Фигура 2.1.2. Тенденции в заболяемостта от РГ по възрастови групи за периода 2002 – 2012 г. при жените в България

18.6% през 2002 г. на 27% през 2012 г., а на диагностицираните в стадий IV намалява съответно от 8.4% на 5.5%. Относителният дял на пациентите с неуточнен стадий се увеличава незначително от 3.9% (2002 г.) на 4.3% (2012 г.) (Фиг. 2.1.3).

Стандартизираната заболяемост по стадии е представена в Табл. 2.1.2. Най-висока е

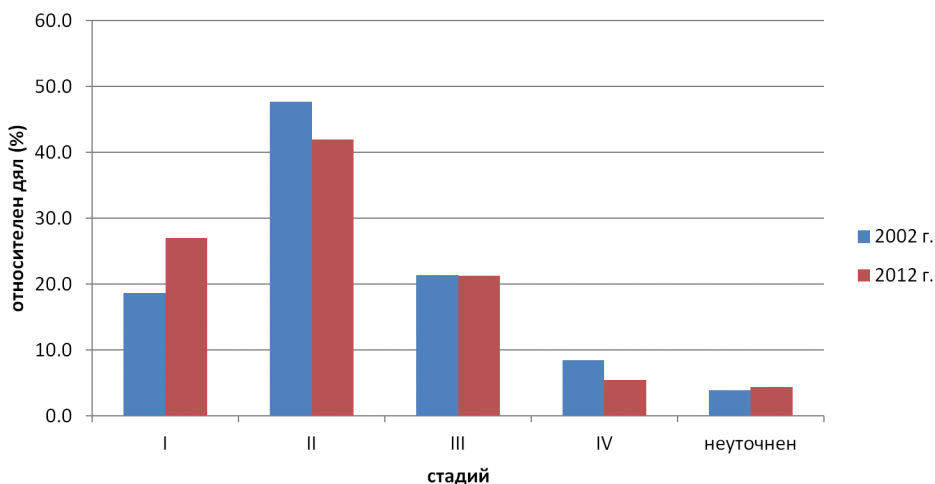
заболяемостта от РГ в стадий II – 24.6 на 100 000 жени през 2002 г. и 24.2 на 100 000 жени през 2012 г. с набелязана тенденция за намаление, която не е статистически значима (Фиг. 2.1.4).

Най-голямо средно годишно увеличение на заболяемостта се наблюдава при стадий I – с 4.5%, от 10.2 на 100 000 през

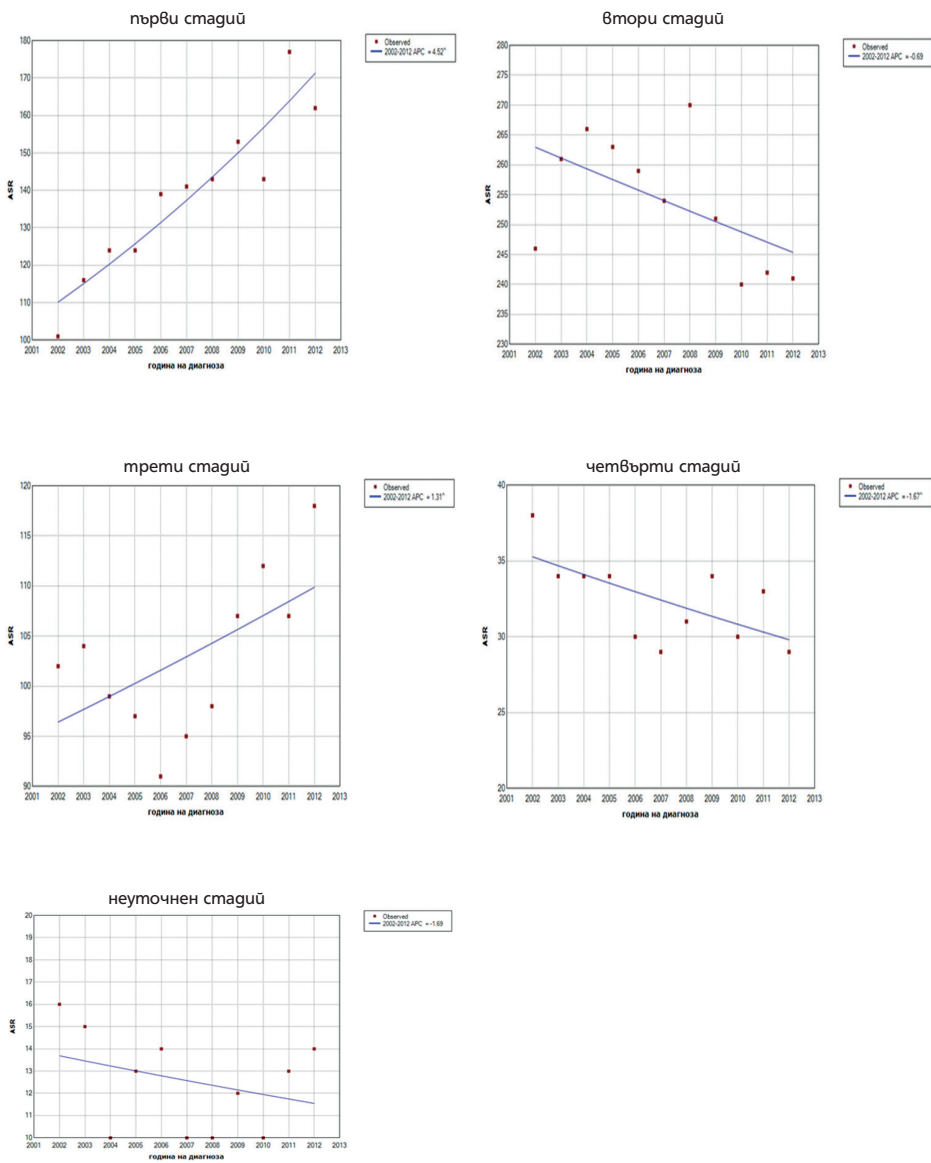
Таблица 2.1.2. Заболяемост от РГ и тенденции по стадии за периода 2002 – 2012 г. при жените в България

стадий	заболяемост				тенденции	
	2002		2012		AAPC ² 2002-2012	посока
	брой нови случаи	ASRW ¹ на 100 000	брой нови случаи	ASRW на 100 000		
I	637	10.2	1060	16.3	4.5*	↑
II	1631	24.6	1647	24.2	-0.7	↓
III	730	10.3	833	11.8	1.3*	↑
IV	289	3.8	214	2.9	-1.7*	↓
неуточнен	134	1.6	169	1.4	-1.7	↓
общо	3421	50.5	3923	56.6	0.9*	↑

¹ ASRW: Възрастово-специфична заболяемост по световен стандарт
² AAPC: средногодишна промяна (%) в заболяемостта за периода
* AAPC е статистически значимо различно от нула при $\alpha = 0.05$



Фигура 2.1.3. Разпределение на броя нови случаи с РГ, диагностицирани през 2002 г. и 2012 г., по стадий при жените в България



Фигура 2.1.4. Тенденции в заболяемостта от РГ по стадий за периода 2002 – 2012 г. при жените в България

2002 г. до 16.3 на 100 000 през 2012 г. (Табл. 2.1.2 и Фиг. 2.1.4). Статистически значимо средно годишно увеличение на заболяемостта се отчита и при стадий III – с 1.3%, от 10.3 на 100 000 през 2002 г. до 11.8 на 100 000 през 2012 г. Благоприятна е тенденцията за статистически значимо намаление на заболяемостта от РГ в стадий IV – с -1.7% средно годишно, от 3.8 на 100 000 (2002 г.) до 2.9 на 100 000 (2012 г.). Заболяемостта от РГ с неуточнен стадий е с набелязана тенденция за намаление през разглеждания период, която не е статистически значима.

2.1.3. Тенденции в заболяемостта от рак на гърдата по морфологични видове

Най-голям брой пациенти са диагностицирани с гуктален карцином – 1985 (58%) през 2002 г. и 2669 (68%) през 2012 г. (Табл. 2.1.3 и Фиг. 2.1.5). Лобуларен карцином е диагностициран при 13% от пациентите през 2002 г. и при 12.1%

от тях – през 2012 г. Относителният дял на другите уточнени морфологични видове се увеличава от 13.3% през 2002 г. на 14.6% през 2012 г., а на неуточнените намалява значително съотв. от 15.7% на 5.2% (Фиг. 2.1.5).

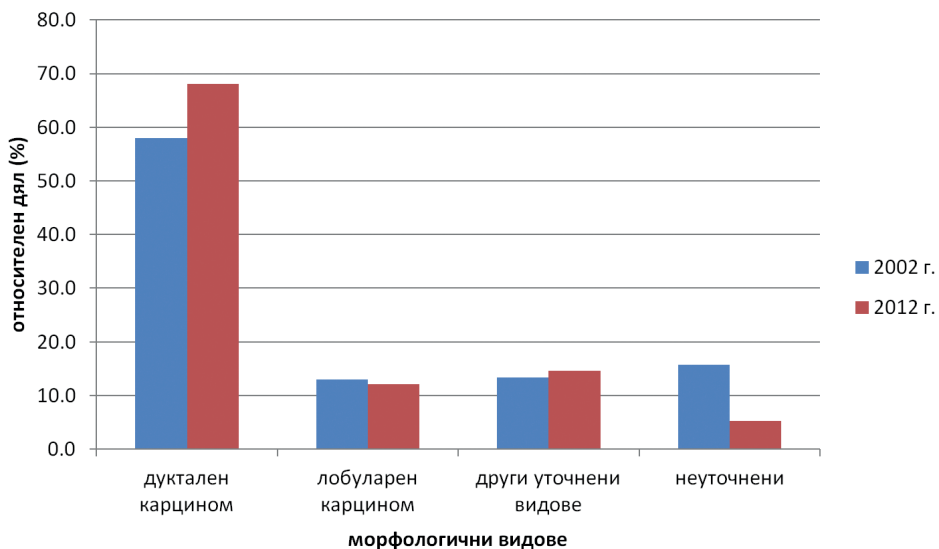
Стандартизираната заболяемост по морфологични видове е представена в Табл. 2.1.3. Най-висока е заболяемостта от гуктален карцином – 30.7 на 100 000 през 2002 г. и 39.5 на 100 000 през 2012 г. с тенденция за увеличение с 2.3% средно годишно, която не е статистически значима (Фиг. 2.1.6). Заболяемостта от лобуларен карцином през 2012 г. е малко по-висока от тази през 2002 г. – съотв. 7.0 и 6.7 на 100 000 жени, но увеличението не е статистически значимо (Табл. 2.1.3).

Най-голямо средно годишно увеличение на заболяемостта се наблюдава при другите уточнени морфологични видове – с 5.1%, от 6.5 на 100 000 жени през 2002 г. до

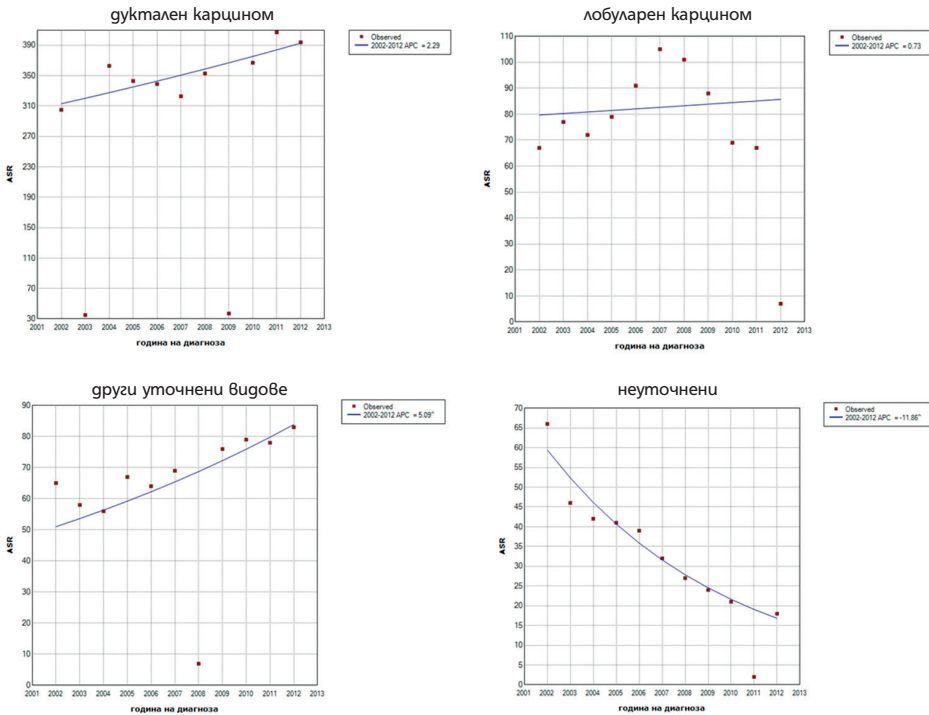
Таблица 2.1.3. Заболяемост от рак на гърдата и тенденции по морфологични видове за периода 2002 – 2012 г. при жените в България

морфологичен вид	заболяемост				тенденции	
	2002		2012		AAPC ² 2002-2012	посока
	брой нови случаи	ASRW ¹ на 100 000	брой нови случаи	ASRW на 100 000		
дуктален карцином	1985	30.7	2669	39.5	2.3	↑
лобуларен карцином	445	6.7	476	7.0	0.7	↑
други уточнени видове	455	6.5	573	8.3	5.1*	↑
неуточнени	536	6.6	205	1.8	-11.9*	↓
общо	3421	50.5	3923	56.6	0.9*	↑

¹ ASRW: възрастово-специфична заболяемост по световен стандарт
² AAPC: средногодишна промяна (%) в заболяемостта за периода
* AAPC е статистически значимо различно от нула при $\alpha = 0.05$



Фигура 2.1.5. Разпределение на броя нови случаи с РГ, диагностицирани през 2002 г. и 2012 г., по морфологични видове при жените в България



Фигура 2.1.6. Тенденции в заболяемостта от РГ по морфологични видове за периода 2002 – 2012 г. при жените в България

8.3 на 100 000 жени през 2012 г. (Табл. 2.1.3 и Фиг. 2.1.6). Статистически значимо средно годишно намаление на заболяемостта се отчита за неуточнените случаи – с -11.9%, от 6.6 на 100 000 през 2002 г. до 1.8 на 100 000 през 2012 г., което е благоприятна тенденция.

2.1.4. Тенденции в заболяемостта от рак на гърдата по области в България

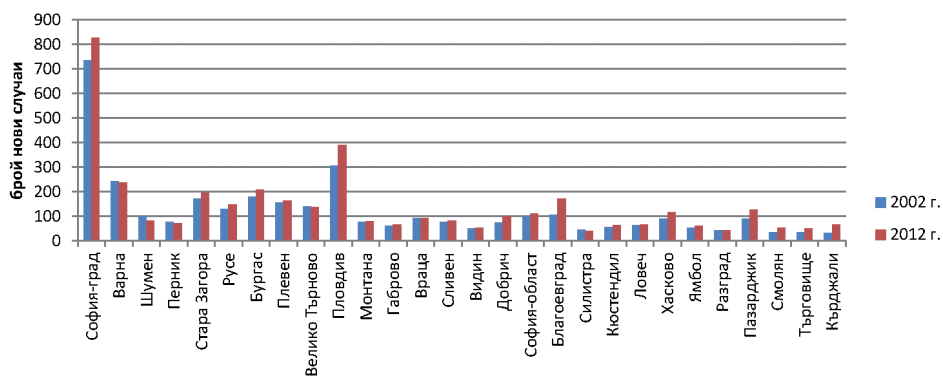
Най-голям е броят на диагностичираните пациенти от София-град – 734 (21.5% от всички) през 2002 г. и 827 (21.1%) през 2012 г. Най-малък – на пациентите от Кърджали – 32 през 2002 г. и от Силистра – 41 през

Таблица 2.1.4. Заболяемост от РГ и тенденции за периода 2002 – 2012 г. при жените по области в България

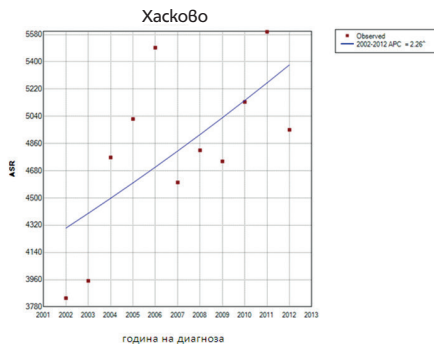
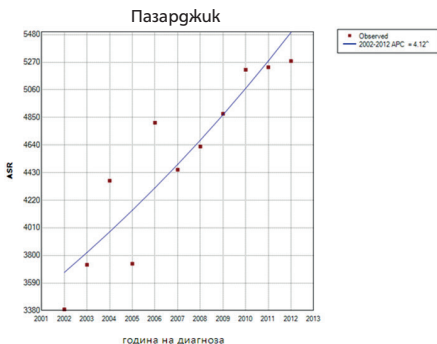
Административна област ³	заболяемост				тенденции	
	2002		2012		2002-2012	
	брой нови случаи	ASRW ¹	брой нови случаи	ASRW	AAPC ²	посока
на 100 000		на 100 000				
София-град	734	71.8	827	70.2	-0.1	↔
Варна	244	64.4	237	56.2	-0.7	↓
Шумен	100	61.2	82	46.8	-1.1	↓
Перник	76	59.2	73	52.3	-1.6	↓
Стара Загора	172	55.6	195	61.6	1.4	↑
Русе	131	55.4	147	67.3	0.9	↑
Бургас	179	53.5	208	56.2	1.5	↑
Плевен	156	51.6	164	57.8	0.8	↑
Велико Търново	141	51.4	139	53.4	1.0	↑
Пловдив	305	49.8	391	59.3	0.9	↑
Монтана	77	48.2	81	55.5	1.7	↑
Габрово	62	48.0	68	52.0	-1.2	↓
Враца	92	44.9	93	53.4	-1.3	↓
Сливен	76	44.4	83	47.5	0.6	↑
Видин	51	44.4	53	49.8	0.9	↑
Добрич	75	43.3	102	54.3	0.7	↑
София-област	101	42.4	112	49.4	0.7	↑
Благоевград	105	40.6	173	62.9	2.3	↑
Силистра	45	39.8	41	39.0	2.0	↑
Кюстендил	57	39.7	65	41.8	1.6	↑
Ловеч	65	39.5	68	48.7	0.9	↑

Административна област ³	заболяемост				тенденции	
	2002		2012		2002-2012	
	брой нови случаи	ASRW ¹ на 100 000	брой нови случаи	ASRW на 100 000	AAPC ²	посока
Хасково	90	38.4	117	49.5	2.3*	↑
Ямбол	53	37.2	62	45.7	4.1*	↑
Разград	43	36.7	44	41.9	0.9	↑
Пазарджик	90	33.9	128	52.8	4.1*	↑
Смолян	35	31.6	54	43.5	2.0	↑
Търговище	34	29.9	50	48.7	2.4	↑
Кърджали	32	27.2	66	50.8	6.9	↑

¹ ASRW: възрастово-специфична заболяемост по световен стандарт
² AAPC: средногодишна промяна (%) в заболяемостта за периода
³ Областите са сортирани в низходящ ред според заболяемостта (ASR/100 000) през 2002 г.
* AAPC е статистически значимо различно от нула при $\alpha = 0.05$



Фигура 2.1.7. Разпределение на броя случаи с РГ, диагностицирани през 2002 г. и 2012 г. при жените в България, по области



Фигура 2.1.8. Тенденции в заболяемостта от РГ за периода 2002 – 2012 г. при жените от Пазарджик и Хасково

2012 г. (Табл. 2.1.4 и Фиг. 2.1.7). Стандартизираната заболяемост е най-висока в София (71.8 на 100 000 през 2002 г. и 70.2 на 100 000 през 2012 г.) и най-ниска е в Кърджали през 2002 г. (27.2 на 100 000) и в Силистра през 2012 г. (39.0 на 100 000). При 22 от 28-те области заболяемостта се увеличава през разглеждания период с от 1% до 7% средно годишно. Във Варна, Шумен, Перник, Габрово и Враца заболяемостта намалява с около -1% средно годишно, а в София се задържа без промяна. Статистически значимо увеличение се наблюдава в Ямбол, Пазарджик и Хасково (Фиг. 2.1.8). С най-голямо средногодишно увеличение на заболяемостта

(с 4% до 7%) са областите, които са имали една от най-ниската заболяемост през 2002 г. – Ямбол, Пазарджик и Кърджали. В областите, които са имали най-висока заболяемост през 2002 г. (София-град, Варна, Шумен и Перник), тенденцията е стабилна (без промяна) или към понижаване с около 1% средно годишно.

2.1.5. Обсъждане на резултатите за тенденции в заболяемостта от рак на гърдата при жените в България

Настоящото проучване е първото, което представя систематизирани данни за тен-

генциите в заболяемостта от РГ при жените по възрастови групи, стадии, морфологични видове и области в България. Забелязват се някои благоприятни тенденции, но повечето са обезпокоителни, с подчертани различия между възрастовите групи и отделните области.

Заболеемостта се увеличава при повечето възрастови групи с 0.4% до 2.8% средно годишно, което е тенденция, наблюдавана и от други автори [Forouzanfar MH, 2011]. Leclere B et al. (2013) изучават тенденциите в заболяемостта при младите жени до 40 години и установяват увеличение с +1.2% за периода 1990 – 2008 г. Същото проучване обръща внимание и на особеностите в тенденциите на заболяемостта при младите жени от различните държави – в повечето от тях се наблюдава плавно увеличение на заболяемостта, но в България има промяна на тенденцията около 2000 г. До 2000 г. заболяемостта е била без промяна, а след 2001 г. се увеличава

с +2.4% средно годишно – резултат, сходен с този от нашето проучване (Табл. 2.1.1).

Друго проучване, проведено сред държавите от Югоизточна Европа [Dimitrova N, 2017], представя подобни данни за младите жени (15-39 годишни). При тях заболяемостта варира от 6 (в Румъния и Молдова) до 18 (в Сърбия) на 100 000 жени и се увеличава с 2-4% средно годишно за периода 2000 – 2010 г. Увеличението е статистически значимо в България, Чехия, Словения и Турция. Подобна тенденция за увеличение на заболяемостта от РГ при младите жени се наблюдава и в страните от Западна Европа [Merlo DF, 2012]. Публикуваните проучвания до момента не могат да дадат по-конкретно обяснение на резултатите, но комбинираното влияние на диагностични практики и на рисков фактори се счита, че допринася за това.

В същото проучване [Dimitrova N, 2017] се описват и тенденциите за останалите възрастови групи:

- При жените на средна възраст (40-49-годишни) заболяемостта е най-ниска в Молдова (54 на 100 000) и най-висока в Малта – 167 на 100 000. Статистически значимо увеличение с 2-5% се наблюдава в Малта, Словакия и Турция.
- Във възрастовата група, за която се препоръчва провеждане на скрининг (50-69 години), също има големи различия в заболяемостта, която варира от 99 на 100 000 в Румъния до 283 на 100 000 в Малта. Средногодишното увеличение на заболяемостта е с 1% (в България и Украйна) до 4% (Румъния и Турция).
- При най-възрастните жени (70+) заболяемостта е от 88 на 100 000 (в Босна и Херцеговина) до 399 на 100 000 в Малта, със средногодишно увеличение от 1 до 6% в няколко от анализираните държави.

Тенденциите в заболяемостта от РГ при жените на възраст 65+ години могат да се проследят

в отделни региони от Европа, използвайки данните и от European Cancer Information System [ECIS, 2018]. Според тях, за периода 1994 – 2013 г. се наблюдава увеличение на заболяемостта с 1.4% средно годишно в Чехия (като представител на Източна Европа), с 0.6% средно годишно в Нидерландия (Западна Европа), с 1.0% в Парма, Италия (Южна Европа). В Дания (Северна Европа) средногодишното увеличение до 2010 г. е с 2.3%, след което започва намаляване на заболяемостта с -3.4% средно годишно.

Както се вижда от анализите по възрастови групи от различни проучвания, тенденциите, наблюдавани от групи изследователи, са сходни с представените в настоящото проучване (Табл. 2.1.1), с изключение на възрастовата група 40-49, при която в България не се установява увеличение на заболяемостта. Особености в разпространението на рисковите фактори и организацията на дейности за ранна диагностика могат да допри-

насят за различията в заболяемостта от РГ между отделните възрастови групи (повече подробности са представени в следващите раздели).

Установените териториални различия (средногодишно увеличение с 1% до 5%) в тенденциите на заболяемостта по области в България са в рамките на очакваното за Югоизточна Европа, където има статистически значимо увеличение (за всички възрастови групи общо) с 1% средно годишно в Чехия, Украйна, Хърватия и Словения до 3% средно годишно в Румъния, Словакия, Кипър и Турция [Dimitrova N, 2017].

Тенденциите в заболяемостта по стадии се влияят значително от провеждането на скрининг – увеличава се заболяемостта в стадий I и намалява тази в стадий II [Baeyens-Fernandez JA, 2018; Welch HG, 2016; Simbrich A, 2016]. Резултатите от нашето проучване в условия на опортюнистичен скрининг показват увеличение на заболяемостта в стадий I, но без статистически значимо

намаление на заболяемостта в стадий II. Заболяемостта в стадий IV намалява и се увеличава тази в стадий III, което насочва към сравнително посвоевременна диагностика, но вече при наличие на симптоми (Табл. 2.1.2). Резултатите от популяционно проучване на факторите, които оказват влияние върху стадия на диагностициране на РГ в България показват, че при жените с по-ниска степен на образование, от области с по-неблагоприятни социално-икономически показатели и по-ограничен достъп до медицинско обслужване вероятността да бъдат диагностицирани в напреднал стадий е по-голяма [Димитрова Н, 2011]. Относителният дял на диагностицираните с РГ в начален (I) стадий в Източна Европа е 41%, в локорегионален (II + III) – 40% и в метастатичен (IV) – 7%, останалите случаи (12%) са с неуточнен стадий [Minicozzi P, 2018]. Стадийното разпределение е по-различно в другите европейски региони, където относителният дял на случаите в

начален стадий е по-голям и варира от 44% в Южна до 48% в Северна Европа; на тези в локорегионален е по-малък – от 31% в Централна до 35% в Южна Европа, а на тези в метастатичен стадий – от 5% в Северна до 7% в Южна Европа. Резултатите от нашето проучване за България показват сравнително малък дял на диагностицираните в ранен стадий (I) – пог 30% и сравнително голям относителен дял на диагностицираните в локорегионален (II + III) стадий – над 60% (Табл. 2.1.2).

Относно тенденциите по хистологични видове, *Leclere V et al.* (2013) представят данни за увеличаваща се заболяемост от гуктален карцином (с +3.7% средногодишно), намаляваща заболяемост от РГ с неуточнен хистологичен вид (с -4.9% средногодишно) и липса на статистически значима промяна в тенденциите при лобуларен и смесени видове карцином. Нашето проучване показва статистически значимо увеличение на заболяемостта от други (различни от гуктален

и лобуларен) хистологични видове с +5.1% средно годишно, което едновременно със статистически значимото намаляване на неуточнените видове с -11.9% може да се интерпретира като подобрена прецизност на морфологичната диагностика. Тенденциите в заболяемостта от гуктален и лобуларен карцином са без статистически значима промяна в България (Табл. 2.1.3).

2.2. Различия в характеристиките на случаите с рак на гърдата при жените и мъжете в България

За да сравним характеристиките на случаите с РГ при жените и мъжете в България, анализирахме данните от БНРР за периода 2002 – 2012 г. През този период са диагностицирани 41 387 случая с РГ. От тях 40 901 (98.8%) са при жените и 486 (1.2%) – при мъжете. Медианната възраст към момента на диагноза е 67 години (от 20 до 91) за мъжете и 61 години (от 14 до 100) за жените. Морфологично доказани са 91.2% от

туморите при мъжете и 94.5% от тези при жените. Регистрирани само по информацията от съобщенията за смърт са 4.3% от мъжете и 1.9% от жените.

Разпределението на случаите по пол и отделни характеристики е представено в Табл. 2.2.1. Статистически значими различия ($p < 0.0001$) между двата пола се наблюдават по всички разглеждани характеристики, с изключение на степен на диференциация на туморите.

При мъжете заболяването се диагностицира на по-късна възраст, отколкото при жените – 70% са над 60 години в сравнение с 54% при жените. При мъжете по-често се диагностицират други морфологични видове, различни от дуктален и лобуларен – 18.7%, в сравнение с 12.9% при жените и по-често се срещат случаи с неуточнена морфология – съотв. 13.2% срещу 8.1%. Относителният дял на лобуларен карцином е почти два пъти по-малък при мъжете, отколкото при жените – съотв. 6.2% и 14.7%. Сред другите морфологични видове при жените преобладава смесеният

дуктален и лобуларен карцином (27.4%), докато при мъжете – аденокарциномите (25.3%) – (данните не са показани в таблицата).

Заболяването при мъжете се диагностицира по-често на по-късен стадий – 41% са в стадий III или IV в сравнение с 27% при жените. Неуточненият стадий е също по-чест при мъжете, отколкото при жените – съотв. 9.5% и 3.0%, както и неуточнената T-категория (съотв. 10.3% и 3.4%), неуточнените регионални лимфни възли (съотв. 18.1% и 8.2%) и неуточнените далечни метастази (съотв. 22.6% и 14.2%). Към момента на диагнозата мъжете са по-често от жените с по-напреднало заболяване, което се изразява в по-големия относителен дял на T4 (съотв. 27.2% и 12.4%) и наличието на далечни метастази (съотв. 12.1% и 6%).

Тенденцията в броя нови случаи с РГ през периода 2002 – 2012 г. при мъжете и жените е представена на Фиг. 2.2.1. И при двата пола се наблюдава увеличение – с 25% при мъжете и с 12% при жените.

Настоящият анализ показва, че РГ е с различни характеристики при мъжете и жените в България, като по-неблагоприятни са те при мъжете. Този факт се потвърждава и от други изследователи [Giordano S, 2004; Perkins GH, 2003; Briesta S, 2009; Rudan I, 1995; Rudan I, 1997]. В своето проучване Giordano S et al [Giordano S, 2004] обръщат внимание на това, че медианната възраст на диагноза на заболяването при мъжете е по-голяма, отколкото при жените и то е в по-напреднал стадий – с по-голям тумор и по-често ангажиране на регионалните лимфни възли. Подобни са резултатите и от настоящото проучване, като се установява и по-често наличие на метастази при диагностицирането при мъжете (Табл. 2.2.1). Това наблюдение може да се дължи на ниската информираност сред населението относно РГ при мъжете, тъй като повечето мероприятия за ранна диагностика са насочени към жените.

Разпределението по морфологични видове на случаите от нашето проучване съот-

ветства на това при мъжете, анализирани от други изследователи [Giordano S, 2004; Briesta S, 2009, Greif JM, 2012]. Най-чест, както и при жените, е дукталният карцином, но сравнително по-рядък е лобуларният карцином, което се обяснява с рядкото наличие на терминални лобули в мъжката гърда [Briesta S, 2009]. По-големият относителен дял на „други“ хистологични видове при мъжете в България в сравнение с този при жените (съотв. 18.7% и 12.9%) е трудно да се коментира на този етап, тъй като така дефинирана, групата включва много различни хистологии, но разделянето ѝ на подгрупи не е целесъобразно поради малкия брой случаи. Резултатите на Giordano S et al [Giordano S, 2004] показват, че при мъжете на второ място по честота след дукталния карцином е папиларният (2.6%), следван от муцинозния (1.8%). В проучването на Aggarwal A et al [Aggarwal A, 2014] папиларният карцином при мъжете е 8%.

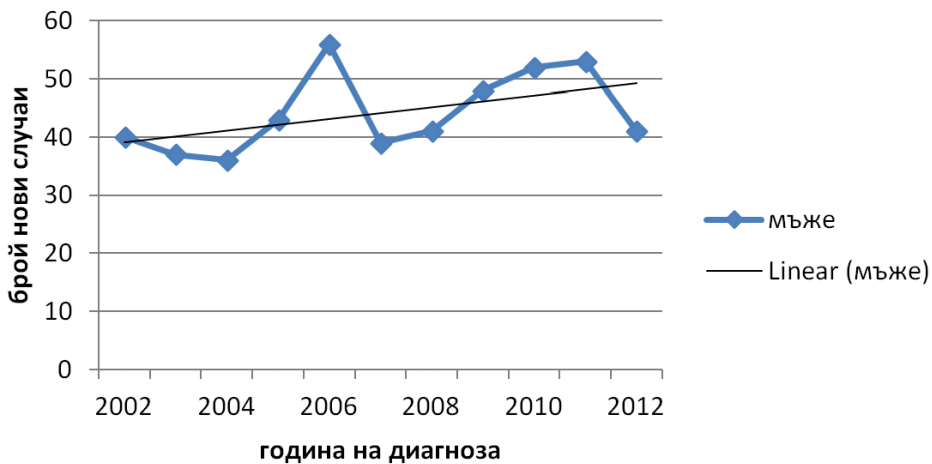
Увеличаване на заболяемостта от РГ при мъжете е установено и от други автори и се отнася до влиянието на рисковите фактори (високи естрогенни нива от прием на хормони, съдържащи се в лекарства или в храната, затлъстяване, чернодробни увреждания), фамилна история за РГ, облъчване на гръдната стена, злоупотреба с алкохол и др.,

Таблица 2.2.1. Разпределение на случаите с РГ, диагностицирани през периода 2002 – 2012 г. в България, по пол и отделни характеристики

Характеристики	мъже		жени		
	N = 486		N = 40901		
Възраст	брой	%	брой	%	$p < 0.0001$
<39	11	2.3	2368	5.8	
40-49	40	8.2	6481	15.8	
50-59	93	19.1	9775	23.9	
60-69	138	28.4	10793	26.4	
70+	204	42.0	11484	28.1	
морфологичен вид					$p < 0.0001$
дуктален	301	61.9	26279	64.3	
лобуларен	30	6.2	6003	14.7	
груз вид	91	18.7	5296	12.9	
неуточнен	64	13.2	3323	8.1	
степен на диференциация					$p = 0.180$
1	28	5.8	2519	6.2	
2	152	31.3	13932	34.1	
3	65	13.4	6202	15.2	
неуточнена	241	49.6	18248	44.6	

Характеристики	мъже		жени		
	N = 486		N = 40901		
стагий					$p < 0.0001$
1	72	14.8	10021	24.5	
2	169	34.8	18732	45.8	
3	134	27.6	8233	20.1	
4	65	13.4	2674	6.5	
неуточнен	46	9.5	1241	3.0	
размер на тумора (Т-категория)					$p < 0.0001$
1	97	20.0	14371	35.1	
2	168	34.6	16789	41.0	
3	39	8.0	3278	8.0	
4	132	27.2	5068	12.4	
неуточнен	50	10.3	1395	3.4	
регионални лимфни възли с метастази					$p < 0.0001$
незасегнати	169	34.8	17726	43.3	
засегнати	229	47.1	19837	48.5	
неизвестно	88	18.1	3338	8.2	
далечни метастази					$p < 0.0001$
няма	317	65.2	32613	79.7	
има	59	12.1	2469	6.0	
неизвестно	110	22.6	5819	14.2	

някои от които са все още не достатъчно изучени [Giordano S, 2004; American Cancer Society, 2013; Aggarwal A, 2014; Ruddy KJ, 2013].



Фигура 2.2.1. Тенденция в броя нови случаи с РГ, диагностицирани през периода 2002 – 2012 г. в България, по пол

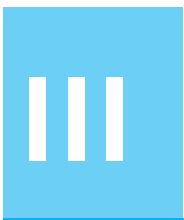
Диагностицирането на РГ на по-късен стадий при мъжете, както и тенденцията за зачестяване на заболяването, обуславят необходимостта от провеждане на по-задълбо-

чени проучвания при мъжете с цел изясняване влиянието на рисковите фактори, биологичните особености и оптималните възможности за лечение.



АКЦЕНТИ

- 1) Най-голям брой нови случаи с РГ в България се диагностицират при жените на възраст 50-69 години и най-малко при тези на 15-39 години.
- 2) Заболяемостта от РГ показва трайна тенденция за увеличаване във всички възрастови групи (с изключение на 40-49-годишните).
- 3) Наблюдават се подчертани различия между възрастови групи и области както по отношение нивата на заболяемост от РГ, така и в тенденциите. Най-обезпокоително е увеличението на заболяемостта след 2004 г. при най-младите жени.
- 4) Заболяемостта в стадий I се увеличава, което показва тенденция за по-ранно диагностициране в условия на опортюнистичен скрининг. Увеличаващата се заболяемост в стадий III подсказва, че дейностите за ранна диагностика не са достатъчно ефективни.
- 5) Статистически значимото увеличение на заболяемостта от други (различни от дуктален и лобуларен) хистологични видове, едновременно със статистически значимото намаление на неуточнените видове, може да се интерпретира като подобрена прецизност на морфологичната диагностика.
- 6) Резултатите от настоящото проучване могат да послужат при вземането на решения относно планиране и реализиране на дейности, специално насочени към отделни възрастови групи и/или области за намаляване на заболяемостта от РГ и ранното му диагностициране.
- 7) Диагностицирането на РГ на по-късен стадий при мъжете, както и тенденцията за зачестяване на заболяването, обуславят необходимостта от провеждане на по-задълбочени проучвания с цел изясняване влиянието на рисковите фактори, биологичните особености и оптималните възможности за лечение при тях.



Кои са рисковете и протективните фактори за рак на гърдата – можем ли да намалим риска от заболяване

Изучаването на факторите, които увеличават (рискови фактори) или намаляват (протективни фактори) риска от развитие на РГ е в основата на планиране на профилактични дейности и идентифициране на групи с повишен риск, към които да бъде приложен по-специален подход с цел намаляване на риска и/или ранна диагностика на заболяването.

Рисковете фактори за РГ могат да бъдат групирани по следния начин [*Gierach G, 2004; Vogel V, 2012*]:

- ❑ Демографски фактори – пол, възраст, раса и етническа принадлежност, социален статус;
- ❑ Генетични фактори – BRCA1-, BRCA2-мутации;
- ❑ Хормонални и репродуктивни фактори – прием на орални контрацептиви и хормонозаместителна терапия през менопаузата, нива на ендогенни хормони, възраст на менархе и менопауза, възраст при първа бременност, кърмене и др.;
- ❑ Други биологични фактори – маммографска плътност на гърдата, костна минерална плътност, нива на растежни фактори (IGF1) и др.;
- ❑ Фактори, свързани с начина на живот и хранене – физическа активност, затлъстя-

ване, консумация на алкохол Други фактори – йонизираща радиация, инфекции, тютюнопушене, работа на стрес и др. нощни смени и др.;

Таблица 3.1. Фактори, които увеличават риска от РГ при жените

Релативен риск (RR)	Фактор
> 4.0	Възраст (65+ в сравнение с < 65)
	Атипична хиперплазия, потвърдена с биопсия
	BRCA1- и/или BRCA2-мутации
	Лобуларен карцином in situ
	Маммографски плътна гърда
	Лична анамнеза за РГ, диагностициран преди 40-годишна възраст
	Двама или повече родственици от първа линия с РГ, диагностициран на млада възраст
2.1 – 4.0	Лична анамнеза за РГ, диагностициран след 40-годишна възраст
	Високи ендогенни нива на естроген или тестостерон (постменопаузално)
	Облъчване на гърдната стена във високи дози
	Един родственик от първа линия с РГ
1.1 – 2.0	Консумация на алкохол
	Тютюнопушене (> 20 пакетозодини)
	Произход от рода евреи Ашкенази (Източна Европа)
	Експозиция на диетилstilбестрол
	Ранно менархе (< 12 години)
	Ръст (> 1.75 m)
	Висок социално-икономически статус
	Късна възраст на първо раждане (> 30 години)
	Късна менопауза (> 55 години)
	Липса на кърмене
	Липса на бременности
	Затлъстяване (постменопаузално)/наддаване на тегло при възрастните
	Лична анамнеза за ендометриален, овариален или колоректален рак
	Дългосрочно приложение на хормонозаместителна терапия с естроген и прогестин
Скорошна употреба на орални контрацептиви	

Отделните рискови фактори повишават риска в различна степен. Релативният риск (RR) е мярка за това колко пъти рискът от заболяване е по-висок в групата на експонираните, отколкото в групата на неекспонираните. В Табл. 3.1 е представен списък на известните рискови фактори и съответния релативен риск [American Cancer Society, 2013; Vogel V, 2012].

3.1. Пол, възраст, раса, етническа принадлежност и социален статус

Полът е рисков фактор за РГ – заболяването се среща около 70 пъти по-често при жените и отношението жени:мъже варира от 70 до 130 пъти за различните райони на света [Shelan SL, 1990].

Заболеемостта от РГ се увеличава с напредване на възрастта. До 50-годишна възраст на жените увеличението на заболеемостта е по-бързо, след което се наблюдава забавяне, плато и дори леко

понижаване на заболеемостта при най-възрастните. Данните от Националния раков институт на САЩ и програмата за мониториране на епидемиологичните показатели (Surveillance Epidemiology and End Results, SEER) показват, че заболеемостта е най-ниска за възрастовата група 20-24-годишни жени (1.5 на 100 000) и най-висока за 75-79-годишните (421.3 на 100 000), което се потвърждава и от данните на групи ракови регистри по света [American Cancer Society, 2012; Ferlay J, 2013]. Корелацията между напредването на възрастта и увеличаващата се заболеемост от РГ е свързана с баланса между експозицията на рискови фактори, предразполагащи към генни мутации (които се натрупват с времето), и способността на ДНК за възстановяване [Campisi J, 2003, 2005; Smetana K Jr, 2016].

Заболеемостта от РГ е по-висока при белите, отколкото при черните жени [American Cancer Society, 2012]. По данни на SEER за периода 2004 – 2008 г. заболяе-

мостта при белите американки е 125.4 на 100 000, в сравнение с 116.1 на 100 000 при афроамериканките и 91.0 на 100 000 за тези с мексикански произход. Заболяемостта на черните американки е по-близка по стойност до белите американки, отколкото до черните жени от Африка [Shelan SL, 1990]. Освен това при японците, които емигрират в САЩ, се наблюдава по-висока заболяемост, отколкото при сънародниците им в Япония. Fejerman et al. публикуват данни за по-висок риск от РГ при американките от Европейски произход [Fejerman L, 2010]. Проучвания на жени, които мигрират от райони с по-ниска към райони с по-висока заболяемост, показват, че след едно или две поколения рискът за РГ се изравнява с този в страната-домакин. Това подчертава значимостта на факторите на околната среда за развитието на болестта [McPherson K, 2000].

Социалният статус повлиява риска за РГ косвено, основно чрез въздействие върху репродуктивните фактори.

Заболяемостта при жените от най-високите социални класи е с почти 50% по-висока от заболяемостта при жените от най-ниските слоеве на обществото (Фиг. 1.4) [Robert SA, 2004; Barbone F, 1996].

3.2. Фамилна анамнеза и генетични фактори

Жени с фамилна анамнеза за РГ на родственик от първа линия (майка, сестра, гъщеря, баща или брат) имат 1.8 пъти по-висок риск от РГ. Ако заболяването у родственика е диагностицирано преди 40-та му година, рискът се увеличава до 6 пъти. При двама родственици от първа линия рискът е 3 пъти по-висок, при трима и повече родственици рискът е 4 пъти по-висок. Фамилна анамнеза за овариален карцином, както и съчетание между злокачествено заболяване на яйчник и гърда също увеличава риска за РГ. Важно е да се отбележи, че повечето от жените с един или повече засегнати от заболяването родственици от първа линия никога не се

разболяват от РГ, а много от тези, които са диагностицирани с това заболяване, нямат родственици от първа линия със същото заболяване. Случаите с РГ, които се дължат на наследствени фактори, са около 5-10% от всички случаи с РГ, което е сравнително малка, но важна група, защото представлява високорискова популация.

Гените, предразполагащи към РГ, се разделят на високо-, умерено- и ниско-пенетрантни в зависимост от релативния риск за развитие на РГ у носителите. Мутации във високо-пенетрантните гени (*BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2*, *TP53*, *PTEN*, *STK11*, *CDH1*) увеличават риска от РГ повече от 5 пъти [*Collaborative group on hormonal factors in breast cancer, 2001*]. От тази група гените *BRCA1* и *BRCA2* са с най-голямо значение – те са отговорни за около 3-5% от всички случаи с РГ и за около 20-50% от всички унаследени случаи [*Rahman, 2014*]. Тези мутации се откриват при по-малко от 1% от населението, но са по-чести при някои

етнически групи като евреите Ашкенази [*Schwartz GF, 2008*].

Мутации в умерено-пенетрантни гени (*CHEK2*, *ATM*, *BRIP1*, *NBS1*, *RAD51C* и *XRCC2*) увеличават риска от РГ 2 до 5 пъти. Идентифицирането на мутации в гените, предразполагащи към РГ, има голямо клинично значение както за пациентите, така и за здравите родственици, носители на патогенен вариант. Анализ на умерено-панетрантните гени се препоръчва при лица с висок фамилен риск, при които не са открити мутации във високо-пенетрантните гени. Симптомите, насочващи към наличие на герминативни мутации в гени, предразполагащи към РГ, са: (1) необичайни форми на болестта – поява в ранна възраст, рецидиви, двустранно развитие, РГ при мъже, редки хистопатологични диагнози (тройно негативен карцином, медуларен или атипичен медуларен вид), естроген-рецептор негативен; (2) натрупване на случаи с РГ в някои семейства; (3) множествени тумори (РГ

при пациенти, които са диагностицирани и с друг вид злокачествен тумор – на яйчник, дебело черво или меланом).

Мутации в ниско-пенетрантни гени увеличават риска от РГ по-малко от 2 пъти и нямат клинично значение към момента [*Michailidou, 2013*].

Синдромите на *Lynch*, *Lifraumeni* и *Cowden* също са свързани с РГ в по-малка степен.

Повечето от случаите на фамилен РГ най-вероятно възникват в резултат от комбинация между генетични и фактори от начина на живот, общи за семейството [*Lichtenstein P, 2000*].

3.3. Репродуктивни и хормонални фактори

В научната литература през последните десетилетия са представени многобройни доказателства за ролята на хормоните в етиологията на РГ [*Henderson BE, 1982; Clavel-Chapelon F, 2002; Kaaks R, 2002*].

Репродуктивните хормони повлияват риска от РГ поради това, че увеличават про-

лиферацията на клетките в гърдата и клетъчния растеж. Ранното менархе (< 12 години) и късната менопауза (> 55 години) може да увеличат риска от РГ поради удължената експозиция на тези хормони.

По-младата възраст на първо раждане (< 30 години) и по-големият брой бременности намаляват риска от РГ, както и продължителното кърмене [*Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer, 2002*]. Наблюдаваната през последните десетилетия тенденция за увеличаване на възрастта при първо раждане в много гържави в Европа и Северна Америка се счита като една от причините за нарастване на заболяемостта от РГ [*Soerjomataram I, 2008*]. Някои изследователи представят доказателства за преходно увеличаване на риска от РГ наскоро след раждане, особено сред жени, които са по-възрастни при първото раждане [*Lambe M, 1994*].

Кърменето е свързано с намаляване на риска от РГ у майката както преди, така и постменопаузално.

При еднакъв брой бременности рискът от РГ намалява с около 4% за всеки 12 месеца на кърмене в сравнение с жените, които не са кърмили [*Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer, 2002*]. Механизмите, чрез които лактацията и кърменето повлияват риска от РГ, са няколко. Лактацията индуцира уникална комбинация от хормонални промени на фона на период на аменорея. Това намалява експозицията на полови хормони, което е свързано с понижен риск за РГ [*Key T, 2002*]. Лактацията също индуцира епигенетични промени с дългосрочен ефект върху канцерогенезата. В допълнение, експозицията на тъканта на гърдата по време на лактация и масивната епителна апоптоза в края на лактацията може да намаляват риска чрез елиминиране на клетки с потенциални мутации в ДНК.

Високите нива на ендогенни хормони (естроген или тестостерон, произвеждани нормално в тялото) при постменопаузални жени, увеличават около 2

пъти риска от РГ в сравнение с жените с ниски стойности [*Fuhrman BJ, 2012*]. Високите нива на циркулиращи хормони може да отразяват ефекта на други рискови фактори – замлъстяване през менопаузата и употреба на алкохол. Скорошни проучвания при пременопаузални жени също показват връзка между високите естрогенни нива и риска от РГ [*Walker K, 2011*]. Високите нива в кръвта на инсулиноподобен растежен фактор (IGF-1) са свързани с около 30% увеличение на риска от РГ при пре- и постменопаузалните жени [*Key, 2010*]. Високите нива в кръвта на пролактин са свързани с около 30% по-висок риск от РГ при постменопаузалните жени [*Tworoger, 2013; Tikki, 2014*].

Използването на комбинирани естроген-прогестерон препарати като орални контрацептиви причинява РГ [*IARC, 2012*]. След 10-та година на използване относителният риск е 1.24 при настоящо приложение и намалява с времето след спиране на употребата

им. Не е установен допълнителен риск от РГ 10 или повече години след преустановяване на употребата им – жени, които са спрели използването им за 10 години и повече, имат същия риск като тези, които никога не са ги използвали. Като цяло, продължителността на употреба, възрастта при първи прием, дозата и вида хормон в препарата не показват допълнително увеличение на риска [Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer, 1996]. Рискът се увеличава при настоящо приложение у жени с доброкачествени заболявания на гърдата или при употреба от жени, по-млади от 20 години [IARC, 2012].

Използването на комбинирани естроген-прогестерон препарати като хормонозаместителна терапия през менопаузата увеличава риска от РГ. Относителният риск е < 2 при използване в продължение на 5 и повече години или в по-високи дози [IARC, 2012]. При спиране след продължително използване (> 5 години) рис-

кът все още се увеличава през следващите няколко години [Fournier, 2014]. Като цяло увеличението на риска се оценява на 2% за всяка допълнителна година на използване. Проучване на Wunderle M et al (2019) показва, че сред изследваните рискови фактори (възраст, индекс на телесна маса, хормонозаместителна терапия, тютюнопушене, възраст при менопауза, брой раждания, възраст на първо раждане, кърмене и фамилна история за РГ) хормонозаместителната терапия е показала най-силна зависимост с молекулярния субтип на РГ [Perou SM, 2000] – пациентите, които са били на хормонозаместителна терапия към момента на диагностициране, са били по-често със субтип Luminal A (83.7%) в сравнение с тези, които не са били на хормонозаместителна терапия или са я спрели (75.5%). Субтип Luminal B и HER2-положителен РГ е бил диагностициран по-често при жените, които не са били на хормонозаместителна терапия или са я спрели.

3.4. Биологични и клинични фактори

Високата плътност на гърдата (мамографски индикатор за структурата) е независим рисков фактор за развитие на рак [Pettersson, 2014]. Плътността на гърдата корелира с някои други рискови фактори за РГ, включително генетична предиспозиция и генетичен полиморфизъм [Peng, 2011]. Някои медикаменти също повлияват плътността на гърдата – *tamoxifen* я намалява, комбинираното хормонално лечение през менопаузата я увеличава. Рискът от РГ нараства с увеличаване на плътността ѝ. Жените с много висока плътност на гърдите имат 4-6 пъти увеличен риск от рак в сравнение с тези с пониска плътност. Допълнително, диагностицирането на РГ с мамография се затруднява при по-плътни гърди – по-голяма е вероятността за фалшиво отрицателни мамографии поради маскиращият ефект на по-плътната тъкан [Ursin G, 2009; Ginsburg OM, 2008].

Някои доброкачествени заболявания на гърдата са свързани с повишен риск от рак. Лезиите без пролиферация (фиброкистични промени, кисти и умерена хиперплазия) не повлияват риска от РГ. Пролиферативните лезии без атипизъм (епителиална хиперплазия) повишават риска с 1.5 до 2 пъти. Пролиферативните лезии с атипизъм (атипична дуктална хиперплазия и атипична лобуларна хиперплазия) са свързани с 4 до 5 пъти по-висок риск от рак. При атипичната хиперплазия в съчетание с фамилна анамнеза за РГ при родственик от първа линия рискът се увеличава до 10 пъти [Vogel V, 2012]. В България З. Гаранина сравнява заболяемостта от РГ при две групи пациенти – (1) с пролиферативни изменения и съчетание на две и повече хистологични лезии и (2) с пролиферативни изменения и единични хистологични лезии [Гаранина З, 2013]. Тя установява статистически значимо по-висока заболяемост в първата група пациенти.

Диагностицирането на лобуларен карцином *in situ* увеличава със 7 до 12 пъти риска за жената да се разболеє от инвазивен РГ [Kilbride KE, 2010].

Жените с РГ са с по-висок риск от развитие на втори злокачествен тумор, особено ако ракът е диагностициран на по-млада възраст. Жените с РГ преди 40-годишна възраст имат 3 пъти по-висок риск от развитие на втори злокачествен тумор и 4.5 пъти по-висок риск от втори РГ. Генетичната предиспозиция, както и общите рискови фактори (хормонални и начин на живот), допринасят за повишения риск от развитие на втори злокачествен тумор на гърда, яйчник или матка [Schottenfeld D, 2006].

Високата костна минерална плътност постменопаузално е свързана с повишен риск от РГ. Връзката между костната плътност и РГ е медирана от хормонални фактори. Високата костна плътност вероятно отразява кумулативната експозиция на естроген [Chen Z, 2008].

3.5 Фактори, свързани с начина на живот и хранене

В доклада на World Cancer Research Fund International от 2017 г. [WCRF 2017] доказателствата за рисковите и протективни фактори за РГ, отнасящи се до начин на живот и хранене, са представени отделно за пременопаузалните и постменопаузалните жени (Табл. 3.2). Съществуват убедителни доказателства за ролята на физическата активност, наднорменото тегло, кърменето, консумацията на алкохол и някои фактори на развитието, които водят до по-висок ръст или по-голямо тегло при раждане. Неубедителни са доказателствата за ролята на консумацията на определени храни.

Доказателствата за протективния ефект на физическата активност са убедителни. Интензивната и умерената физическа активност намаляват риска от рак на гърдата пре- и постменопаузално. Обсъждат се няколко прегнолагаеми механизма, по които

Таблица 3.2. Рискови и протективни фактори за РГ, WCRF 2017

	Пременопаузални жени	Постменопаузални жени
	Убедителни доказателства	
Протективни фактори	Интензивната физическа активност намалява риска от РГ	Физическата активност, включително интензивната, намалява риска от постменопаузален РГ
	Наднорменото тегло и затлъстяването във възрастта между 18 и 30 години, както и във възрастта преди менопаузата, намалява риска от пременопаузален РГ	Наднорменото тегло и затлъстяването във възрастта между 18 и 30 години намалява риска от постменопаузален РГ
	Кърменето намалява риска от РГ у майката	
Рискови фактори	Консумацията на алкохолни напитки увеличава риска от пременопаузален РГ	Консумацията на алкохолни напитки увеличава риска от постменопаузален РГ
	Фактори на развитието, които водят до по-висок ръст, увеличава риска от пременопаузален РГ	Фактори на развитието, които водят до по-висок ръст, увеличава риска от постменопаузален РГ
	Фактори, които водят до по-голямо тегло при раждане, увеличава риска от пременопаузален РГ	Наднормено тегло и затлъстяване през цялото време като възрастни, както и по-голямо наддаване на тегло след менопаузата, увеличава риска от постменопаузален РГ
	Неубедителни доказателства	
Протективни фактори	Консумацията на зеленчуци, несъдържащи скорбяла, може да намали риска от ER-негативен РГ	
	Консумацията на храни, съдържащи каротеноиди, може да намали риска от РГ	
	Консумацията на млечни продукти може да намали риска от пременопаузален РГ	Консумацията на диетата, богатата на калций, може да намали риска от постменопаузален РГ
	Консумацията на диетата, богатата на калций, може да намали риска от пременопаузален РГ	
	Физическата активност може да намали риска от пременопаузален РГ	

физическата активност може да повлияе риска от рак на гърдата:

- усилената физическа активност може да доведе до намаляване на мазнините в тялото в определени области – подкожно, около вътрешните органи, вкл. черния дроб. По този начин се повлиява профила на много ендокринни и растежни фактори, които имат отношение към възникването на злокачествен тумор. Например, физическата активност подобрява чувствителността на клетките към инсулин, което води до намаляване на нивата на инсулин на гладно и на С-реактивния протеин, което от своя страна се свързва с намаление на риска [McTiernan A., 2008].
- физическата активност намалява нивата на естрогени и андрогени у постменопаузалните жени, а някои проучвания показват също намаление на циркулиращия естроген и удължаване на

менструалния цикъл при пременопаузалните жени с високо ниво на физическа активност.

- физическата активност има имуномодулиращ ефект – наблюдавано е подобрене на биомаркерите, свързани с имунния отговор, което може да има отношение към елиминирането на ракови клетки от тялото.
- физически активните хора, които прекарват повече време на открито, имат по-продължително излагане на слънце и следователно по-високи нива на вит. Д, което също може да повлияе риска от РГ [Friedenreich SM, 2010; Deeb KK, 2007].

Като цяло, физическата активност от различен вид, продължителност и интензивност има множествени физиологични ефекти, които повлияват по различни механизми риска от РГ. Провеждането на допълнителни проучвания може да определи взаимодействието с други фактори като

генетична предразположеност и хранене, за да се по-ясно представя за значението на физическата активност като протективен фактор.

Метаанализ на *Autier P et al* (2014) показва протективния ефект на по-високата физическа активност, независимо от възрастта, както и намаления риск от естроген- и прогестерон-отрицателни тумори. Проучване сред афроамериканките представя резултати за намаление с 47% на риска от развитие на естроген-отрицателен РГ при редовни упражнения поне 3 пъти седмично в сравнение с физическа активност средно 1 час на седмица [*Adams-Campbell LL, 2013*]. Упражнения за 8 и повече часа седмично намаляват риска от смърт от РГ [*Holick CN, 2008*].

Затлъстяването е рисков фактор за РГ при постменопаузалните жени, но е вероятен протективен фактор при пременопаузалните. Рискът от РГ се увеличава с 7% за всеки 4 kg/m² увеличение на индекса на телесната маса при постменопа-

узалните жени и намалява с 11% за всеки 4 kg/m² увеличение на индекса на телесната маса при пременопаузалните жени [*Van den Brandt PA, 2000*].

Увеличеният индекс на телесна маса във възрастта 18-30 години намалява риска от пре- и постменопаузален РГ. Предполагат се различни механизми за този ефект. Натрупването на телесни мазнини през детството и юношеството се свързва със забавен растеж на ръст (увеличеният растеж на ръст увеличава риска за РГ) [*Berkey CS, 1999*]. Инсулиноподобният растежен фактор (IGF-I) е доказан рисков фактор за РГ [*Key TJ, 2010*], но може да е с по-ниски нива при жени, които са имали по-висок индекс на телесна маса през детството и юношеството [*Poole EM, 2011*]. Половите хормони може също частично да обяснят обратната зависимост между наднорменото тегло при младите жени и намаления риск от РГ – произвежданата от мастната тъкан естроген може да доведе до по-ранно

съзряване на тъканта на гърдата, правейки я по-устойчива на туморогенеза, което е демонстрирано при модели с лабораторни животни [Grubbs CJ, 1985; Hilakivi-Clarke L, 2001]. Като цяло все още съществува неяснота относно точните механизми на взаимодействие между различни фактори, водещи до обратната зависимост между наднорменото тегло при младите жени и намаления риск от РГ. Тази зависимост контрастира с наблюдавания увеличен риск от постменопаузален РГ при затлъстяване през по-късна възраст. Дисбалансът между приемана и изразходвана енергия, водещ до натрупване на мазнини в тялото, е комплексен процес, който има множество биологични ефекти, повлияващи риска от РГ. Натрупването на мазнини директно се отразява на концентрацията на много циркулиращи хормони като инсулин, инсулиноподобен растежен фактор, естроген, други растежни фактори, създавайки среда, благоприятства-

ща канцерогенезата в гърдата [De Pergola G, 2013]. Инсулин и лептин са повишени при хората със затлъстяване и могат да промотират растеж на туморни клетки. В допълнение на това съществува и увеличена инсулинова резистентност, което води до повишено производство на инсулин. Половите хормони, включително естроген, андрогени и прогестерон, също имат връзка със затлъстяването и риска от рак. След менопаузата мастната тъкан е основният източник на ендогенен естроген.

Затлъстяването е свързано и със състояние на нискостепенно хронично възпаление в организма. Излишната мастна тъкан се характеризира с инфилтрация на имунокомпетентни клетки и може да активира локално или системно възпаление. Клетките на мастната тъкан може да произвеждат фактори, имащи отношение към възпалението – хората със затлъстяване имат повишени нива на циркулиращи цитокини като тумор-некроти-

зиращ фактор алфа (TNF-alpha), интерлевкин-6 и С-реактивен протеин в сравнение със слабите хора. Активирането на пътищата на възпаление е един от процесите, който предразполага към канцерогенеза [Calle EE, 2004].

Затлъстяването не само увеличава риска от заболяване, но и от по-лоша прогноза, независимо от фенотипа на тумора и проведеното лечение [Whiteman MK, 2005]. Значимостта на този рисков фактор нараства поради големия относителен дял на хората с наднормено тегло в редица държави по света и тенденцията за увеличаване броя на погроставащите със затлъстяване. Захарният диабет тип 2, който е хронично заболяване, свързано със затлъстяването, също е независим рисков фактор за повишена заболяемост от РГ, повишена смъртност и диагностициране в напреднал стадий [Larsson SC, 2007; Coughlin SS, 2004; Fontanella C, 2014].

Консумацията на алкохол има канцерогенен ефект и причиня-

ва РГ [IARC, 2012]. Съществуват убедителни доказателства, че консумацията на алкохол повишава заболяемостта от РГ както преди, така и след менопаузата, независимо от вида алкохолна напитка. Консумацията на три или повече алкохолни напитки на ден повишава риска от РГ с 40-50%, като ефектът е дозозависим и е свързан с ендогенните нива на естроген [Seitz, 2012]. Жени, които са на хормонозаместителна терапия през менопаузата и употребяват 20 години и повече алкохол на ден, имат 2 пъти по-висок риск от РГ в сравнение с тези, които не приемат хормони и не употребяват алкохол. Един от механизмите, по които алкохолът увеличава риска от РГ, е чрез повишаване нивата на естроген и андроген. Употребата на алкохол увеличава повече риска за естроген-положителни, отколкото за естроген-отрицателни тумори на гърдата [Li C, 2010; Falk RT, 2014; Fagherazzi G, 2015]. Възможно е наблюдаваните зависимости да се дължат и на хранителните навици на

хората, консумиращи повече алкохол, които може да се различават от тези при останалите. Хората, консумиращи повече алкохол, имат неадекватен прием на различни важни хранителни вещества, което може да направи организма им по-податлив на канцерогенеза. Например храните, съдържащи фолати, се консумират по-рядко от хората, употребяващи повече алкохол, а фолатите участват в метилацията на ДНК, която може да се наруши при канцерогенеза. Ниският прием на фолати се асоциира с повишен риск от ER+ и PR+ РГ [Jung S, 2016]. Някои проспективни кохортни проучвания [Suzuki R, 2010; Fagherazzi G, 2015], но не всички [Maruti SS, 2009; Park SY, 2014], представят резултати за това, че консумацията на алкохол в комбинация с нисък прием на фолати повишава риска от РГ. Проучвания с лабораторни животни показват, че алкохолът уврежда метаболизма на каротиноиди и ретиноиди, което има потенциален вреден ефект

върху растежа на клетката, клетъчната диференциация и чувствителност към канцерогенеза [Dumitrescu RG, 2005]. В допълнение на това, ефектът на алкохола може да се медира чрез влияние върху метаболизма на биоактивните липиди, включително производството на простагландини, липидна пероксидация и генериране на свободни радикали. Алкохолът също действа като разтворител и потенциално може да улесни проникването на канцерогени в клетките. Алкохолът се метаболизира до ацеталдехид главно в черния дроб, но също и в гърдата, потенциално произвеждайки свободни кислородни радикали, които могат да увредят ДНК и да иницират канцерогенеза [IARC, 2012]. Рискът от рак при консумация на алкохол може да се модулира от генетични фактори, свързани с генетичен полиморфизъм на гените, отговорни за алкохолния (ADH, CYP2E1), фолатния и метиониновия метаболизъм, и възстановяването на ДНК [Boffetta P, 2006].

Фактори на развитието, които водят до по-висок ръст, повишават риска от пре- и постменопаузален РГ. Ръстът при възрастните е свързан както с наследственост, така и с процесите на растеж по време на вътреутробното развитие и детството [Barker DJ, 2013; Rolland-Cachera MR, 2005]. Здравословното състояние и храненето през детството се отразяват на сексуалното съзряване, което има отношение към риска за РГ. Растежът и развитието на гърдата се регулират от различни хормонални и растежни фактори и сигнални пътища, които имат връзка и с канцерогенезата. Следователно хранителни фактори, които повлияват ръста, могат да модулират и риска от рак. По-високите хора имат по-високи нива на инсулин и растежни хормони. По-високият ръст при възрастните може да служи като маркер за кумулативен ефект от експозиция на различни хранителни фактори през вътреутробното разви-

тие и детството, отразяващ се на хормонални и метаболитни пътища, свързани с риска от РГ.

Фактори на развитието, които водят до по-голямо тегло при раждане, повишават риска от пременопаузален РГ. Теглото при раждане е свързано както с наследственост, така и със здравословното състояние и храненето на майката. По-голямото тегло при раждане увеличава нивата на циркулиращ естроген у майката и може да увеличи също инсулиноподобния растежен фактор. Действието на естрогена и на инсулиноподобния растежен фактор са важни за растежа на плода и развитието на тъканта на гърдата. Те имат отношение и към риска от РГ [Innes K, 2000]. Проучвания с лабораторни животни представят доказателства за това, че експозиция на естроген и други фактори по време на феталното развитие и ранното детство се отразяват на риска от РГ [Hilakivi-Clarke L, 1997].

Доказателствата за протективния ефект на някои храни по отношение риска от РГ са неубедителни, но съществуват в литературата. Вероятният протективен ефект на биоактивните компоненти на зеленчуците е по-явен при ER-негативни тумори на гърдата, отколкото при ER+. Фитохимикалите, съдържащи се в зеленчуците, се предполага, че намаляват експресията на рецептора за епидермален растежен фактор, което от своя страна може да намали риска от развитие на ER-негативни тумори на гърдата [Jung S, 2013].

Каротеноидите се съдържат в различни плодове и зеленчуци. Концентрацията на каротеноиди в кръвта и тъканите се влияе не само от количеството, приемано с храната, но и от фактори, повлияващи абсорбцията и метаболизма, както и от начина на обработка и приготвяне на продуктите. Нивата на каротеноиди в кръвта и тъканите може да служи като

индиректен маркер за прететите биоактивни фитохимикали с плодовете и зеленчуците, които имат синергично действие, намаляващо риска от РГ [Aune D, 2012]. Алфа-каротен, бета-каротен и бета-криптоксантин са провитами А каротеноиди и могат да се метаболизират до ретинол, който от своя страна влияе на различни рецепторни пътища, свързани с канцерогенезата. Метаболизмът на каротеноидите има отношение към процесите на клетъчен растеж, диференциация и апоптоза, също свързани с канцерогенезата [Zhang X, 2012]. Каротеноидите действат като антиоксиданти и могат да улавят различни свободни радикали, предотвратявайки увреждания на ДНК и по този начин имат директен протективен ефект върху гърдата [Elliott R, 2005].

Млечните продукти са източник на калций, който има протективен ефект и поради това консумацията на млечни продукти се свързва с понижа-

ване на риска от (пременопаузален) РГ. Калцият участва в много клетъчни функции, включително клетъчен растеж, диференциация и апоптоза и по този начин играе потенциално важна роля в канцерогенезата [Cui Y, 2006]. Калциевата хомеостаза в организма се регулира от ендокринната система (паратиреоиден хормон и калцитонин), заедно с метаболизма на вит. Д. Промени в калциевия метаболизъм може да оказват ефект върху канцерогенезата, но конкретен механизъм не е открит при хората. Доказателствата, че диета, богата на калций, намалява риска от пре- и постменопаузален РГ, са ограничени.

Други хранителни продукти също са изследвани за влиянието им върху риска от РГ, но наличните доказателства за тях не са достатъчни, за да се направи извод. Сред тях са мазнини, фибри, плодове, соя и соеви продукти, червено месо, риба, кафе, чай, въглехидрати, вит. Д, зърнени храни, картофи, варива, вит. А, В6, В12, С, Е, желя-

зо, селен и др. [Michels KB, 2007] Усилията на изследователите в тази област са насочени към определяне на времето на експозиция на специфични хранителни съставки, както и към това дали рискът се различава в зависимост от хормоналния статус.

Ролята на активното и пасивното тютюнопушене като рисков фактор за РГ е изучавана подробно в редица проучвания. През 2009 г. Международната агенция за проучване на рака (IARC) заключава, че има ограничени доказателства за това, че тютюнопушенето причинява РГ. Все пак резултатите от различни проучвания показват от 15% до 40% увеличение на риска в зависимост от статуса (бивши, настоящи пушачи или никога пушили), времето на започване (в младежка възраст, пре- или постменопаузално) и броя пакетогодини, поради което ограничаването на тютюнопушенето се счита като риск-регуираща мярка [Gaudet MM, 2013; IARC Monographs, 2018].

3.6. Фактори от околната среда

Експозицията на йонизираща радиация е доказан рисков фактор за РГ [IARC, 2012]. Връзката между йонизиращата радиация и РГ е изучавана в проучвания, включващи жени, оцелели след атомни бомбардировки или такива, получили допълнително облъчване при флуороскопия (за скрининг на туберкулоза) или лъчелечение при болестта на *Hodgkin*. Влиянието на радиацията е изучавано и при професионална експозиция, напр. медицински работници, стюардеси. Увеличението на риска е в зависимост от дозата, възрастта на експозиция, фамилната анамнеза, анамнеза за доброкачествено заболяване на гърдата и др. [Hill DA, 2002]. Рискът е най-висок за жените, които са били облъчвани между 10- и 30-годишна възраст, около 8 години след облъчването и продължава да е висок за повече от 25 години след това [Travis LB, 2003]. Експозицията на йонизираща радиация с лечебна цел

(например рентгенови лъчи), дори в ниски дози и особено през време на пубертета, увеличава риска от РГ. Изучаван е и ефектът на лъчелечението по повод РГ върху риска от рак на контралатералната гърда [Boice, 1992; Storm, 1992]. Резултатите показват, че лъчелечението при РГ в дози от 2.8 Gy и след 45-годишна възраст не повлиява риска за рак на другата гърда. Експозицията на радиация по време на маммографски скрининг е минимална (2 mGy), но тъй като радиацията е рисков фактор, внимателно трябва да се следи кумулативната доза, която получават жените, участващи в скринингови програми [Hauge, 2014].

Експозицията на *diethylstilbestrol* (лекарство, предписвано на бременни жени през 60-те години на 20. век като профилактика на спонтанни аборти) увеличава риска от РГ с около 30% за жените, които са премали лекарството и в по-малка степен за жените, чиито майки са го приемали през бременността си [Hoover RN, 2011].

Токсини от околната среда, които са изследвани като рискови фактори за РГ, са диоксини, пестициди с органичен хлор (ДДТ), линдан, хексахлорбензен и др., без да е установена връзка между тези елементи и РГ.

3.7. Други фактори

Други предполагаеми рискови фактори, обсъждани в научната литература, са аборт (спонтанен или индуциран), импланти в гърдата, професионални вредности, работа на нощни смени и др. За повечето от тях няма солидни епидемиологични доказателства, че повишават риска от РГ, но през 2007 г. Международната агенция за проучване на рака (IARC) включва работата на смени (особено нощни) като вероятен канцероген [IARC, 2007]. Някои изследователи предполагат, че увеличеният риск от РГ може да се дължи на понижени нива на мелатонин, което се наблюдава при дълъг престой на изкуствено осветление, тъй като мелатонинът вероятно повлиява нивата на

естроген и действа като туморен супресор.

Ролята на инфекциите в етиологията на РГ не е задълбочено проучена, въпреки че през 1936 г. е описан вирусът MMTV (mouse mammary tumour virus), който причинява РГ у лабораторни мишки. През 1990 г. с молекулярни техники, които не са били достъпни по-рано, са изолирани уникални последователности от MMTV, които не се срещат в човешкия геном, нито в този на друг вид организми. *Liu B et al* демонстрират, че цяла провирусна структура, хомоложна с MMTV (90-95%), се открива в генома на клетки от злокачествен тумор на човешка гърда [Liu B et al, 2001]. Този т.нар. HMTV (human mammary tumour virus) не се открива в здрава тъкан на гърдата, нито в други тумори. Интересен е фактът, че разпространението на HMTV е сходно с това на домашните мишки. В шест държави от Западна Европа, Северна и Южна Америка и Австралия, където заболяемостта от РГ е висока,

30-40% от човешките злокачествени тумори на гърдата съдържат НМТV-последователности, докато в четири гържави от Азия, където заболяемостта е ниска, само в 0-12% от пробите са открити тези последователности [Holland JF, 2004]. НМТV се открива и в млякото на 8% от здрави кърмачки в Америка [Holland JF, 2014]. Тези данни увеличават вероятността за това някои видове РГ да имат инфекциозна етиология, което от своя страна би дало възможност за нови видове лечение и профилактика, както и да обсъжда не ролята на други „преносими ДНК“ в етиологията на човешките злокачествени тумори.

Психологическият стрес е отдавна установен рисков фактор за някои заболявания, свързани с остаряването (сърдечносъдови болести, диабет, депресия), но отношението му към злокачествените заболявания е по-слабо изучено. Хроничният психологически стрес е свързан със скъсяване на теломерите, които са про-

тективни области, разположени в края на хромозомите [Blackburn EH, 2014]. Теломерите са динамични структури, изпълняващи много функции за правилното функциониране на клетките и предотвратяване на геномната нестабилност. Скъсяването на теломерите може съществено да увеличи риска за развитие на някои от най-честите видове рак. Нарастващ брой проучвания показват връзката между различните видове психологически стрес, дистрес и лош начин на живот (напр. тютюнопушене и липса на физическа активност) със скъсяването на теломерите. В допълнение, социални фактори, които причиняват хроничен психологически стрес, са също установен рисков фактор за някои хронични заболявания, свързани с остаряването. Следователно, стресът, скъсените теломери и рискът от заболяване са взаимно свързани по три начина: стрес – скъсяване на теломерите, стрес – риск от заболяване и скъсяване на те-

ломерите – риск от заболяване [Blackburn EH, 2012]. Фактът, че увреждането на теломерите е свързано със заболявания, сходни с тези, свързани със стреса, води до хипотезата, че скъсяването на теломерите поне частично обяснява как стресът може да причини много заболявания, свързани с остаряването, включително едни от най-честите видове рак [Willeit P, 2011].

Ракът на гърдата, асоцииран с бременност (диагностициран по време на бременността или до 1 година след нея), е също по-агресивен – с увеличен риск от неблагоприятен фенотип (естроген-отрицателен, недиференциран, открит в напреднал стадий) и с по-неблагоприятна прогноза, която вероятно се дължи и на модифицираните терапевтични режими с цел запазване здравето на плода, както и на променената фармакокинетика на химиотерапевтиците през бременността [Lyons TR, 2009; Van Calsteren K, 2010]. Повишеният риск от РГ по време

на бременност се обуславя от високите нива на естроген, прогестерон и инсулиноподобен растежен фактор 1, а след раждането – от ремоделирането на тъканите на гърдата по механизъм, подобен на зарастването на рана и на възпалителен процес (масивно освобождаване на цитокини и ангиогенни фактори), което има проонкогенен ефект. Поради това РГ след раждането е с по-лоша прогноза. Резултатите от проучване на *Amant F et al*, публикувани през 2013 г., показват, че няма съществена разлика в преживяемостта на жените, диагностицирани с РГ през бременността, в сравнение с небременните жени. Бременните жени в проучването са провели химиотерапия през втория или третия триместър в същите дози, както небременните жени, изчислени според телесната повърхност, което не е довело до разлика в прогнозата за двете групи. Доказателствата от различни проучвания, че стандартното лечение на РГ по време на

бременността, включително химиотерапия, е безопасно за майката и плода, дават увереност на лекарите и пациентите при провеждането му, което осигурява оптимална прогноза за майката [Amant F, 2012; Loibl S, 2012].

Резултатите от няколко проучвания показват, че младите жени до 40 години с РГ имат по-висок риск от диагностицирането му в напреднал/метастатичен стадий, което е в допълнение на това, че младата възраст на заболяване е сама по себе си неблагоприятен фактор [Johnson RH, 2013; Anders CK, 2009; Fredholm H, 2009]. Увеличаването на заболяемостта от РГ в напреднал стадий при жените до 40 години не може да бъде обяснено еднозначно от изследователите, които подчертават необходимостта от разширяване на проучванията в тази област.

Рисковите фактори, специфични за мъжете, не са добре проучени. Предполага се ролята на високи естрогенни нива (прием на хормони, съдържащи

се в лекарства или в храната, затлъстяване, чернодробни увреждания), фамилна история за РГ, облъчване на гърдната стена, злоупотреба с алкохол и др. [Giordano S, 2004; American Cancer Society, 2013; Aggarwal A, 2014; Ruddy KJ, 2013].

3.8. Механизми на действие на рисковите фактори и отражението им върху епидемиологичните показатели и риска от рак на гърдата

Изследователите обсъждат главно два пътя, по които рисковите фактори действат – хормонални и метаболитни.

Хормоналните пътища са добре проучени – в тях основна роля играят естрогените и по този механизъм действат предимно репродуктивните фактори. На тях се основава и лечението (и профилактиката) с *tamoxifen*, която има добър ефект при естроген/прогестерон-положителните тумори на гърдата.

Метаболитните пътища се основават на нискостепен-

но хронично възпаление, което е един от механизмите на действие на няколко рискови фактора: затлъстяването, диабета, обезгвижването и бременността. *Allin et al* (2011) установяват, че пациентите с инвазивен РГ и с повишени нива на С-реактивен протеин ($> 3 \text{ mg/l}$) към момента на диагноза имат 1.7 пъти по-висок риск от смърт в сравнение с пациентите със стойности на С-реактивния протеин $< 1 \text{ mg/l}$. *Goodwin P et al* (2009) изследват прогностичната роля на вит. Д при пациенти с РГ и установяват, че тези от тях, които са имали дефицит на вит. Д ($< 50 \text{ pmol/l}$) са с повишен риск от поява на далечни метастази (HR = 1.94, 95% CI: 1.16, 3.25) и с повишен риск от смърт (HR = 1.73, 95% CI: 1.05, 2.86) в сравнение с пациентите без недостиг на вит. Д ($> 72 \text{ pmol/l}$). *Bellia et al* (2011) показват обратната връзка между серумните нива на вит. Д и С-реактивния протеин, IL-6 и TNF- α при пациенти със затлъстяване. *Autier P et al* (2014)

представят доказателства за причинно-следствената връзка между възпалението и ниските нива на вит. Д, които се наблюдават както при редица хронични заболявания (затлъстяване, диабет тип 2, болести на сърдечносъдовата система), така и при РГ.

От проучванията до момента се установява, че рисковите фактори, действащи по метаболитните пътища, са свързани с развитие на по-агресивни форми на РГ и с по-лоша прогноза, независимо от фенотипа и проведеното лечение.

Някои от рисковите фактори директно увеличават експозицията на естроген – ранно менархе, късна менопауза, прием на хормони, затлъстяване, докато други влияят индиректно – социално-икономически статус, който корелира с репродуктивните фактори – възраст на първо раждане, брой раждания и др. Някои от рисковите фактори са неизменяеми – възраст, фамилна анамнеза, ранно менархе, късна менопауза. Други са

изменяеми (подлежат на промяна) – затлъстяване през менопаузата, прием на хормони, начин на хранене и двигателна активност. Някои от рисковите фактори са свързани не само с повишена заболяемост, но и с развитие на по-агресивни форми на рак (тройно негативен – с отрицателни естроген-прогестерон и HER2-рецептори, по-често диагностициран в напреднал стадий), както и с по-лоша прогноза, независимо

от фенотипа на карцинома и проведеното лечение. Пример за такива рискови фактори, които увеличават риска едновременно на няколко нива (заболеемост, смъртност или неблагоприятен фенотип), са затлъстяване [Whiteman MK, 2005], диабет [Larsson SC, 2007] и много ниска физическа активност [Autier P, 2014, Holick CN, 2008].

В Табл. 3.3 са представени основните рискови фактори и

Таблица 3.3. Обобщени резултати за влиянието на различни фактори върху заболяемостта и смъртността от РГ

Фактор	Влияние върху заболяемостта	Влияние върху смъртността	Тенденция в разпространението на рисковия фактор в Европа през 2000-2010 г.
Напредване на възрастта	Увеличава ++	Увеличава ++	Застаряване на населението
Репродуктивни фактори			
По-ранна възраст на менархе	Увеличава ++	Несигурно	Без промяна
Късна възраст на първо раждане	Увеличава +++	Несигурно	Нараства
По-голям брой раждания	Намалява ++	Несигурно	Намалява или е без промяна
По-голяма продължителност на кърмене	Намалява +	Несигурно	Нараства
По-късна възраст на менопауза	Увеличава +	Несигурно	Без промяна
Късна възраст на раждане	Несигурно	Увеличава +	Нараства

Фактор	Влияние върху заболяемостта	Влияние върху смъртността	Тенденция в разпространението на рисковия фактор в Европа през 2000-2010 г.
Прием на хормони			
Орални контрацептиви	Увеличава +	Несигурно	Без промяна
Хормонозаместителна терапия	Увеличава ++	Несигурно	Намалява
Начин на живот и хранене			
Повишена консумация на алкохол	Увеличава +	Несигурно	Без промяна или нараства
Наднормено тегло и затлъстяване	Увеличава +	Увеличава +	Нараства
Диабет	Увеличава +	Увеличава +	Нараства
Физическа активност	Намалява +	Намалява +	Променлива
Мамографски скрининг	Увеличава?	Намалява ?	Без промяна или нараства
Диагностика и лечение			
Късна диагностика	Не е приложимо	Увеличава +	Неизвестно
Забавяне на лечението	Не е приложимо	Спорни резултати	Полагат се усилия за намаляване
Проведено лечение	Не е приложимо	Намалява +++	Променлива

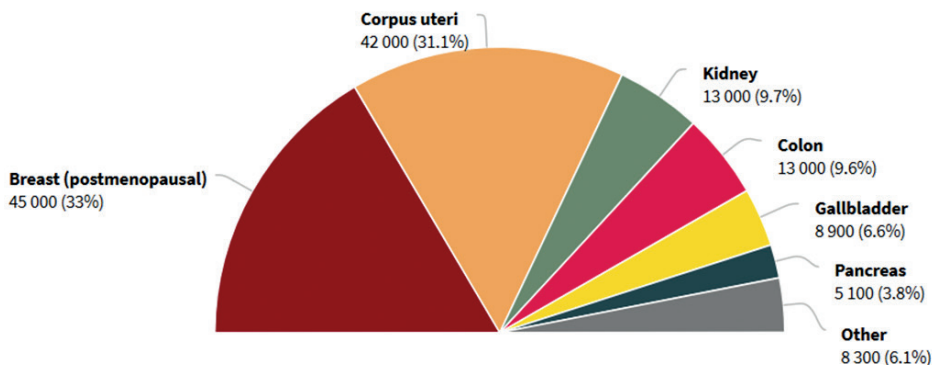
тяхното влияние върху заболяемостта и смъртността от РГ [Autier P, 2014]. При намаляване на действието на изменяемите рискови фактори може да се очаква и понижение на заболяемостта и/или смъртността.

Отделните рискови фактори допринасят в различна степен за нивото на заболя-

емост от РГ. Това тяхно качество се измерва с показателя РАФ% (population attributable fraction – популационна атрибутивна фракция), който дава представа с колко може да бъде намалена заболяемостта при евентуалното отстраняване на съответния рисков фактор. В Табл. 3.4 е представен РАФ% за някои рискови фактори, свърза-

Таблица 3.4. Популяционна атрибутивна фракция (PAF%) за избрани рискови фактори за заболяемост от РГ

Регион	Менопаузален статус	Рисков фактор	PAF%	Референция
Държави с висок доход/висока заболяемост от рак на гърдата				
В света		Консумация на алкохол	9	Danaei et al, 2005
	Постменопаузално	Наднормено тегло/затлъстяване	12.5	Arnold et al, 2015
В Европа		Недостатъчна физическа активност	20	Friedenreich et al, 2010
Държави с нисък и среден доход/ниска заболяемост от РГ				
В света		Консумация на алкохол	4	Danaei et al, 2005
	Постменопаузално	Наднормено тегло/затлъстяване	4.4	Arnold et al, 2015

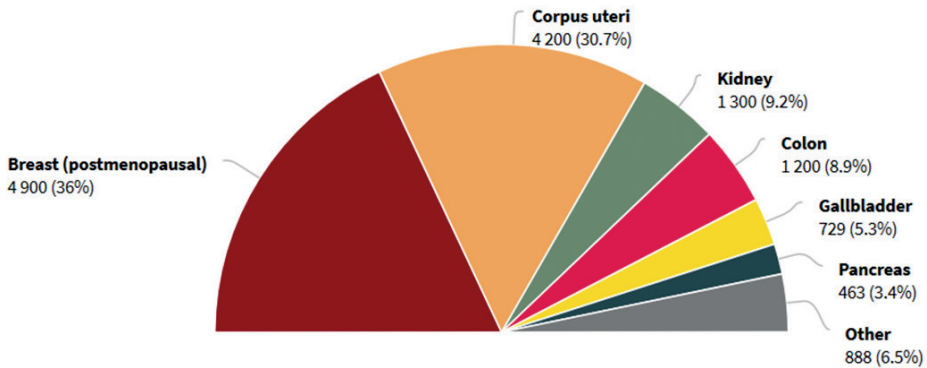


Фигура 3.1. Брой нови случаи на злокачествени болести при жените в Европа и относителен дял (%) според локализацията, които може да се дължат на наднормено тегло. Global Cancer Observatory, <http://gco.iarc.fr/causes/obesity/tools-pie>

ни с начина на живот (адаптирана от IARC 2016).

Изчислено е, че от всички нови случаи с рак при жените в Европа, които се дължат на наднормено тегло, 33% са на

гърдата (Фиг. 3.1) [Arnold M, 2015]. Същите автори изчисляват и броя случаи на рак при жените в Европа, които могат да бъдат предотвратени, ако индекса на телесна маса се за-



Фигура 3.2. Брой нови случаи на злокачествени болести при жените в Европа и относителен дял (%) според локализацията на тези, които биха могли да бъдат предотвратени, ако средните нива на индекс телесна маса (BMI) се запазят на нива като през 1982 г. Global Cancer Observatory, <http://gco.iarc.fr/causes/obesity/tools>

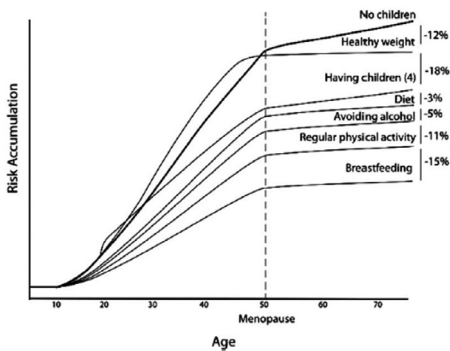
пази на нива от 1982 г. – 36% от тези случаи са на гърдата (Фиг. 3.2). Това показва големите потенциални възможности за намаляване на заболяемостта от РГ само при отстраняване на рисковия фактор наднормено тегло при постменопаузалните жени.

Наднорменото тегло и ниската физическа активност са рискови фактори, на които трябва да се обърне специално внимание, защото, действайки заедно, те допринасят за около 30% от новите случаи с РГ в Европа, които могат да бъдат предотвратени при

отстраняването им. Затова здравословният начин на живот, включващ физическа активност, балансирана диета и поддържане на оптимално телесно тегло, са лесни, но изключително важни действия за намаляване на риска от РГ. Тъй като повечето рискови фактори, свързани с начина на живот, действат едновременно, *Ellingjord-Dale M et al* създават комбиниран индикатор за т.нар. рисков стил на живот, за да оценят кумулативния ефект на няколко фактора заедно върху риска за РГ [*Ellingjord-Dale M, 2018*]. Комби-

нираният индикатор включва: пушачи; консумация на алкохол повече от 3 чаши седмично; физическа активност по-малко от 4 часа седмично; използване на хормонозаместителни препарати през менопаузата; индекс на телесна маса ≥ 25 kg/m². Стойностите на комбинирания индикатор са от 0 (липса на рискови фактори) до 5 (действие на всички рискови фактори). Резултатите показват почти два пъти по-висок риск от РГ при действие на всички рискови фактори в сравнение с липсата им. Ефектът е най-силен при субтип Luminal A и при Luminal-B HER2-положителен. Увеличен риск при действието на всички рискови фактори (рисков индикатор = 5) се наблюдава и при субтип Luminal B HER-2-отрицателен, тройно негативен субтип и при ER-/PR-/HER2+ субтип, но резултатите не са статистически значими. Проучването показва, че при контролиране или отстраняване на рисковите фактори, свързани с начина на живот, жени-

те могат съществено да понижат своя риск от РГ, което се потвърждава и от други изследователи [McKenzie F, 2015; Dartois L, 2014; Guinter MA, 2018]. Едновременният ефект на рискови фактори, свързани с начина на живот, е предмет на изследване, защото е установено, че те често са групирани [Spring B, 2015; Poortinga W, 2007; Arthur R, 2018]. Khalis M et al прилагат комбиниран индикатор, включващ хранене, физическа активност, индекс телесна маса, пушене, консумация на алкохол и кърмене в популация от жени от Мароко – държава, класифицирана от Световната банка като такава с нисък и среден доход (LMIC – low and middle income country), за да изследват риска от РГ в среда, специфична за тези държави [Khalis M, 2019]. Те установяват, че в групата на най-здравите жени (хранещи се здравословно, с висока физическа активност (повече от 60 min упражнения с умерена натовареност всеки ден), нисък индекс на телесна маса



Фигура 3.3. Модел на потенциалните ползи от превантивните мерки, предприети на различна възраст, по отношение намаляване на риска от РГ [Colditz G, 2014]

(пог 25 kg/m^2), непушачи, неупотребяващи алкохол и с продължителност на кърмене повече от 24 месеца) рискът от РГ е намален с 85%.

На Фиг. 3.3 е представен модел, разработен от Colditz et al, който показва потенциалните ползи от превантивните мерки, предприети на различна възраст по отношение намаляване на риска от РГ [Colditz G, 2014]. Авторите подчертават важността на приложението на тези мерки при младите жени, което допълнително допринася за намаляване на риска.

3.9. Обща оценка на риск за рак на гърда и риск-регулаторни подходи

Оценка на риск за РГ се прави с цел да се идентифицират жени с повишен риск сред общата популация, чиито риск се приема за среден. Рискът за РГ варира между различните популации и за Европейските жени той е 1:8 [ECIS, 2018], което означава, че една от осем жени може да се разболее от РГ през живота си (виж Раздел I). Жените, които имат индивидуален риск, сходен с този на популацията, от която произхождат, се приема, че са със среден риск. Жените, които имат повишен индивидуален риск над средния, са тези със: (1) лична анамнеза за РГ; (2) пожизнен риск $> 20\%$, определен чрез модели, използващи информация от фамилната история (напр. Claus, BRCA1, BRCA2, BOADICEA, Tyrer-Cuzick) [NCCN, 2017]; (3) пациенти, получили лъчелечение в областта на гърден кош преди 30-годишна възраст; (4) 5-годишен риск от карцином на гърда $\geq 1.7\%$ при жени ≥ 35 години (по модел

на *Gail*, <http://www.cancer.gov.bcisktool/default.aspx>); (5) жени с пожизнен риск > 20% въз основа на анамнеза за LCIS (лобуларен карцином *in situ*), ADH/ALH (атипична дуктална/лобуларна хиперплазия); (6) родословно дърво, предполагащо или показващо генетична предиспозиция.

Идентифицирането на жени с повишен риск дава възможност да се приложат специфични мерки за намаляване на риска (промени в начина на живот, приложение на риск-редуциращи агенти (*tamoxifen*, *anastrozole*, *exemestane*) или хирургични методи), както и дейности за възможно най-ранно откриване на симптоми за карцином (скрининг и клиничен преглед през по-кратки интервали) [NCCN, 2017].

Оценката на индивидуалния риск при жена, която няма диагноза РГ или DCIS, започва с първоначална оценка на фамилни/генетични рискови фактори, за да се прецени дали са необходими по-задълбочена генетична оценка на риска и генетично

консултиране. При жени, за които е преценено, че нямат риск от фамилен/наследствен РГ, се прави оценка на влиянието на групи рискови фактори – демографски (възраст, етническа група) [Roa BB, 1996; Colditz GA, 1993], репродуктивна история (брой раждания, възраст на менархе и първо раждане, използване на хормонозаместителни препарати) [Islam T, 2012], индекс на телесна маса [Vrieling A, 2010], начин на живот (хранене, гъзгателна активност) [Hamajima N, 2002]. Анамнеза за LCIS, ADH/ALH [Hartmann LC, 2014], лъчелечение в областта на гръден кош, проведено преди 30-годишна възраст [Travis LB, 2005], гърди с плътна тъкан, измерена маммографски [Chiu SY, 2010], също са рискови фактори за РГ (виж по-горе в същия раздел). Жени ≥ 35 -годишна възраст, които нямат *BRCA1/2*-, *TP53*- или *PTEN*-мутации, фамилна предразположеност, анамнеза за LCIS или ADH/ALH, или проведено лъчелечение в областта на гръден кош преди 30-годишна възраст, подлежат на оценка на

риска по модела на *Gail* [NCCN, 2017]. В допълнение може да се използват и други от представените по-долу модели, отчитайки предимствата и ограниченията на всеки от тях.

Модели за определяне на риск за рак на гърдата

Модел Gail [Gail MH, 2001]. Базиран е на софтуер, разработен от National Cancer Institute (NCI) (The Breast Cancer Risk Assessment Tool, със свободен достъп в интернет, www.cancer.gov/bcrisktool). Рискът за инвазивен карцином се изчислява на базата на въпросник, включващ данни за предшестваща история за РГ, възраст, начало на първа менструация, години при първо раждане, болни родственици от първа степен, проведени биопсии, етническа принадлежност и др. В изчислението се включват само родственици от първа степен, което може да подцени реалния риск.

Модел Claus [Claus EB, 1993, 1994]. Използва се за определяне на риск за РГ при фамилен анамнез на болестта и не включва нена-

следствени рискови фактори (<http://breast-cancer-research.com/content/9/5/213#B36>).

Модел BRCAPRO [Parmigiani G, 1998]. Базиран е на честота на мутации в *BRCA1* и *BRCA2*, информация за болест/здраве/без данни, начало на болестта при родственици от първа/втора степен. Предимство на модела е включване на данни за болни и здрави родственици. Определя се вероятност за носителство на *BRCA1*- или *BRCA2*-мутация в семейството.

Модел BOADICEA [Antoniou AC, 2008]. Разработен е в Кембридж за определяне на риска за РГ/овариален карцином и носителски статус (Breast and Ovarian Analysis of Disease Incidence and Carrier Estimation Algorithm). Той отчита мултипликативен ефект на мутации в *BRCA1* и *BRCA2* и на множество гени с малък ефект върху риска за РГ.

Модели Couch [Couch FJ, 1997] и *Shattuck-Eidens* [Shattuck-Eidens D, 1997]. С тях се определя вероятност за носителство на генни мутации в *BRCA1* и *BRCA2*

на базата на позитивна фамилна история.

Модел Tyrer-Cuzick [Tyrer J, 2004]. Анализът включва генетични и негенетични фактори. Родословието проследява три поколения и се определя вероятност за носителство на мутации в *BRCA1* и *BRCA2* или на хипотетичен ген с ниска пенетрантност.

Границата, която е възприето да се използва при вземане на решение какви риск-регулиращи стратегии да се приложат, е $\geq 1.7\%$ петгодишен риск за РГ, определен по модела на *Gail*, по препоръка на NCCN Breast Cancer Risk Reduction Panel, което е използвано и за идентифициране на жени за проучванията NSABP Breast Cancer Prevention Trial – BCPT [Fisher B, 2005] и Study of Tamoxifen and Raloxifene – STAR [Vogel VG, 2010].

3.10. Препоръки за профилактика на рак на гърдата

Въз основа на съществуващите научни доказателства

за рисковете и протективни фактори за РГ са формулирани следните препоръки за профилактика (за намаляване на риска от заболяване) [WCRF, 2017; CDC, 2018]:

1. Поддържай теглото си в препоръчителните граници;
2. Бъди физически активна поне 30 минути всеки ден;
3. Избягвай високо калорични храни и напитки, съдържащи захар;
4. Консумирай повече плодове, зеленчуци, зърнени храни и варица;
5. Консумирай по-малки количества червено месо (около 500 г на седмица) и избягвай преработено месо (бекон, шунка);
6. Избягвай консумацията на алкохол;
7. При възможност кърми своето бебе;
8. Ако приемаш хормонални препарати, консултирай се с лекаря, който ги е предписал, относно страничните ефекти;
9. Ако имаш роднина с РГ, консултирай се с лекар относно начините за намаляване на индивидуалния риск от заболяване.

Повечето от рисковите фактори за РГ имат значение и за други видове рак и/или хронични болести, така че контролът на тези рискови фактори може да намали заболяемостта и от тях. Европейският кодекс за контрол на рака (European Code against cancer, <http://cancer-code-europe.iarc.fr/index.php/en/>) описва 12 действия (основани на съвременните научни доказателства), които могат да се предприемат (от всеки индивидуално и от обществото като цяло), за да се намали рискът от злокачествени болести, вкл. РГ [Schüz J, 2015]:

1. Не пуши. Не използвай тютюн под никаква форма [Leon ME, 2015];

2. Пази дома си свободен от тютюнев дим. Подкрепяй политиките за ограничаване тютюнопушенето на работното ти място [Leon ME, 2015];

3. Поддържай нормално телесно тегло [Anderson AS, 2015];

4. Бъди физически активен всеки ден. Намали времето, което прекарваш седнал [Leitzmann H, 2015];

5. Храни се здравословно: консумирай повече пълнозърнести храни, варива, зеленчуци и плодове; намали висококалоричните храни и избягвай напитки, съдържащи захар; избягвай преработени меса, ограничи червеното месо и храните, съдържащи много сол [Norat T, 2015];

6. Ако употребяваш алкохол, ограничи консумацията му. За профилактика на рака е по-добре изобщо да не се консумира алкохол [Scoccianti C, 2016];

7. Избягвай прекомерно излагане на слънце, особено при деца. Използвай предпазни средства при излагане на слънце. Не използвай солариум [Greiner R, 2015];

8. На работното място спазвай инструкциите за безопасност с цел предпазване от излагане на вредни вещества [Espina C, 2015];

9. Вземи мерки в дома ти за намаляване на евентуална експозицията на радон от естествен източник [McColl N, 2015];

10. За жените: Кърменето намалява риска от РГ у майка-

та. При възможност кърми бебето си. Хормонозаместителната терапия увеличава риска от някои видове рак. Ограничи използването на хормонозаместителна терапия [Scoccianti C, 2015; Friis S, 2015];

11. Осигури участие на децата си в имунизационни програми за: хепатит В (при новородени) и човешки папиломен вирус (HPV) за момичета [Villain P, 2015];

12. Участвай в организирани скринингови програми за рак на дебело черво (мъже и жени), гърда (жени), маточна шийка (жени) [Armaroli P, 2015].

3.11. Програми за профилактика на рак на гърдата

Информацията за разпространението и рисковите фактори за РГ може да се използва за организиране на дейности за ограничаване на това заболяване – както на индивидуално ниво (спазване на препоръките за профилактика), така и в обществото – в рамките на различни програми. По-специално внимание трябва да се обърне

на изменяемите рискови фактори, на тези, които действат на повече от едно ниво (заболяемост, смъртност, агресивен фенотип на тумора) и по метаболитен път (виж по-горе в същия раздел). Световната здравна организация (СЗО) публикува поредица от ръководства за контрол на злокачествените болести, едно от които е посветено на организирането на програми за профилактика [WHO, 2007]. Ръководството предлага следния подход при планиране на такива програми:

Стъпка 1. Оценка на сегашното състояние – кои са най-съществените рискови фактори в дадена популация, какво е тяхното разпространение, с колко би могла да се намали заболяемостта и/или смъртността от съответната злокачествена болест при отстраняването им.

Стъпка 2. Какво може да се направи – какви интервенции да се предпиремат, за да се намали експозицията на рискови фактори.

Стъпка 3. Как да се направи – да се приложат на практика съответните препоръки, да се изберат действия, реализирани с наличните ресурси, да се използват примери за добри практики, осъществени сред други (сходни) популации.

Приложението на планираните действия трябва да е съобразено с особеностите на отделните държави/региони, където те ще се осъществяват. Необходимо е да бъдат идентифицирани ключови дейности, които се счита, че ще са най-ефективни – ще ограничат влиянието на група от рискови фактори, действащи едновременно, което от своя страна ще се отрази благоприятно на повече от едно заболяване и/или на по-голяма група от хора. Например дейности, насочени към поддържане на нормално телесно тегло, редовна физическа активност и ограничаване приема на алкохол, могат да облагодетелстват всички жени, докато специфични дейности могат да бъдат насочени към жени

с повишен риск (виж по-горе). Определянето на приоритети е още по-наложително в условия на ограничени ресурси. Важно е да се осигури подкрепата, вкл. финансова и морална, на правителствени и неправителствени организации, както и на обществото като цяло, за да може дейностите да се прилагат систематично и дългосрочно до постигане на желаните ефекти. Освен практични ръководства, СЗО разработва различни стратегии (WHO Framework Convention on Tobacco Control; WHO Global Strategy on Diet, Physical Activity and Health) и препоръки (за ограничаване на професионални вредности и др.), с които да подпомогне отделните държави в дейностите им за ограничаване влиянието на най-важните рискови фактори.

Създадена е и Европейска платформа за дейности относно хранене, физическа активност и здраве (https://ec.europa.eu/health/nutrition_physical_activity/platform_en), която е разработена с участието на

експерти от всички европейски държави и съдържа информация, нужна за вземане на решения и определяне на политиката в различни области като:

- намаляване консумацията на сол, наситени мазнини и добавени въглехидрати;
- увеличаване консумацията на плодове и зеленчуци;
- намаляване влиянието на реклами за нездравословни храни върху децата;
- увеличаване на редовната физическа активност и ограничаване на заседналият начин на живот;
- подпомагане на продължителното кърмене;
- намаляване на неравнопоставеността относно достъпа до здравословни храни и спортни дейности.

Участници в платформата са представители на хранителната индустрия, ресторанти, организации на потребители, неправителствени организации в областта на общественото здраве, научни

и професионални организации. Всички те представят своите планове и дейности за постигане на определени цели, които след това се преглеждат и коментират от експерти от Световната здравна организация и Обединения изследователски център на Европейската комисия, за да се подберат тези от тях, които да бъдат публикувани в платформата като примери за добра практика, с възможност да бъдат приложени и от други участници на различни места. В допълнение към това е и Информационният портал за промоция на здраве и превенция на болести (<https://ec.europa.eu/jrc/en/health-knowledge-gateway>), който съдържа подробности за влиянието на различни рискови фактори и тяхното разпространение в държавите от Европейския съюз. Много полезни материали по тази тема са събрани и в рамките на инициативата на Европейския парламент за Общи действия относно хранене и

физическа активност, които биха подпомогнали планирането на съответни дейности в отделните държави, както и мониторирането на тяхната ефективност: (https://ec.europa.eu/health/nutrition_physical_activity/projects/ep_funded_projects_en#fragment4).

Въз основа на събраните материали, за подобряване на храненето и физическата активност се препоръчват интервенции в следните области:

□ **Политики** – регулации в земеделието на ниво производство на храни, данъчни облекчения в зависимост от качеството на произвежданата храна, публично-частно партньорство при реализирането на специфични инициативи, налагане на забрани относно включване на вредни съставки в храните, въвеждане на стандарти за състава и производството на храни, масмедийни кампании и др.

□ **Продажби** – коректно етикетане на продуктите с

описание на състав и количества, позволяващо информиран избор, промоции на определени продукти в магазините, регулиране на количеството храна в отделните порции в заведенията и др.

□ **Обществен живот** – промотиране на стил на живот с повече движение – участие в спортни събития, разходки или отиване на работа или училище с велосипед, изкачване на стълби, вместо с асансьор, детски игри на открито, упражнения в организирани групи по местоживене или месторабота и др.

□ **Училища и университети** – изготвяне на подходящи менюта в столовете и закувалните, целенасочено промотиране (напр. с награди и състезания) на консумация на плодове и зеленчуци и избягване на храни с много сол, захар и мазнини в състава им, предлагане на разнообразни спортни занимания, които да са достъпни за ученици и студенти с

различни физически способности, лекции за пълноценно хранене и разумен избор на храни и др.

- **Работно място** – достъп до здравословни храни, възможност за използване на почивките за движение, организирани на спортни състезания между отбори от различни отдели и др.
- **Здравеопазване** – дейности за информиране относно рискови фактори, превенция на затлъстяване, организирани на лекции, профилактични прегледи и др.

Резултатите от приложение на различни интервенции показват, че те са най-ефективни, когато ангажират няколко области едновременно – политики, обществен живот, работно място, училище и т.н. [*European Commission, 2018*].

Информация за рисковите фактори би трябвало да се предлага редовно на жените, които подлежат на скрининг, заедно с обяснения за ползите и вредите от мамографията.

Интересни резултати представя проучване, проведено през 2017 г. в пет европейски държави, което оценява реалната информираност на жените относно риск за РГ и ефективност на скрининга [*Wegwarth O, 2018*]. Оценката е направена преди и след предоставянето на информация по тези теми под формата на брошура. Участвали са жени на възраст 40-75 години с различно ниво на образование. Резултатите показват, че жените надценявали риска от РГ и подценявали нежеланите ефекти от скрининга. Информираността на жените, подлежащи на скрининг (50-69 години) не се различавала съществено от тази на жените в другите възрастови групи. След прочитане на брошурата информираността значително се подобрила и жените дали много по-точни отговори на същите въпроси, които били зададени преди това. Авторите на проучването подчертават важността на това да се предоставя информацията по подходящ начин, за да бъде

разбрана и полезна за жените при вземането на информирани решения – да се описва риска от РГ с абсолютни числа (напр. 1 от 8 жени), вместо на 100 000, значението на отделните рискови фактори, ползите и вредите от интервенцията (профилактична дейност, мамография) да се представят балансирано като се сравняват също и последствията от участие или неучастие, за да има възможност за избор [McDowell M, 2016].

Ролята на специалистите от първичната медицинска помощ за промотирането на здравословни навици е доказана в практиката [Whitlock EP, 2002; Atwood K, 1997]. Предлага се приложението на подход в 5 стъпки (5 „П“) – попитай (за настоящи навици), посъветвай (използвайки ясни и персонализирани послания), прецени (готовността за промяна на навици), помогни (чрез предоставяне на информация за различни стратегии за промяна на навици),

приложи (проследяване на резултати). Този подход може да бъде покрепен и от политически решения относно регулиране цените и достъпа до алкохолни напитки, до качествени храни и повече възможности за спортни дейности.

Кампании за повишена информираност относно рискови фактори и ранни симптоми за РГ се организират редовно и от различни международни организации, напр. The European Breast Cancer Coalition – Europa Donna (<http://www.europadonna.org/>), The International Agency for Research on Cancer – IARC (www.iarc.fr), The Union for International Cancer Control (www.uicc.org) и др. Октомври е обявен за световен месец, посветен на теми, свързани с РГ, а 4-ти февруари – за световен ден с фокус върху злокачествените болести (<https://www.uicc.org/what-we-do/convening/world-cancer-day>), които имат своя отзвук и в България.



АКЦЕНТИ

- 1) Информацията за разпространението на заболяването и рисковите фактори може да се използва за организиране на дейности за контрола му, както на индивидуално ниво (спазване на препоръките за намаляване риска от РГ), така и в обществото като цяло – в контекста на програми и кампании.
- 2) Наднорменото тегло и недостатъчната физическа активност са рискови фактори, на които трябва да се обърне специално внимание, защото заедно те допринасят за около 30% от новите случаи на РГ в Европа, които могат да бъдат предотвратени при отстраняването им. Затова здравословният начин на живот, включващ физическа активност, балансирана диета и поддържане на оптимално телесно тегло, са лесни, но изключително важни действия за намаляване на риска от РГ.
- 3) При жени ≥ 35 -годишна възраст, които нямат *BRCA1/2*-, *TP53*- или *P TEN*-мутации, фамилна предрасположеност, анамнеза за лобуларен карцином *in situ* (LCIS) или атипична дуктална/лобуларна хиперплазия (ADH/ALH), или проведено лъчелечение в областта на гръден кош преди 30-годишна възраст, се препоръчва оценка на риска по модела на *Gail*.
- 4) Идентифицирането на жени с повишен риск за РГ дава възможност да се предприемат специфични мерки за намаляване на риска (промени в начина на живот, приложение на риск-регулируващи стратегии), както и дейности за възможно най-ранно откриване на симптоми: скрининг (мамография или магнитнорезонансна томография) и клиничен преглед през по-кратки интервали от стандартния период, определен за популационен скрининг (6-12 месеца).

IV

Значимост на рисковите фактори за рак на гърдата в България – можем ли да ограничим тяхното влияние

Отделните рискови фактори за рак на гърдата имат различна степен на значимост според географския район и социално-икономическото развитие. Затова си заслужава да се обърне по-специално внимание на разпространението им в района на Югоизточна Европа, към който принадлежи и България. Около 45 000 нови случаи с РГ се диагностицират ежегодно в държавите от Югоизточна Европа, което представлява около 14% от всички случаи с РГ в Европа [Znaor A, 2013]. Повечето от тези държави споделят сходна съдба относно социално-икономическите и демографски промени през

последните години – увеличена продължителност на живот, увеличаваща се възраст на майките при първо раждане, намаляващ брой родени деца, разпространение на т.нар. „западен“ стил на живот, свързан с промени в храненето, консумацията на алкохол, тютюнопушене и физическа активност, които водят до съответните последици. Поради това може да се очакват и сходни модели на разпространение на РГ в региона, както и да се предполага, че сходни подходи за контрол на болестта биха били ефективни.

Данни за някои от рисковите фактори за РГ се събират

систематично на национално и европейско ниво в рамките на инициативи за оценка здравния статус на населението. Избрахме някои държави от Югоизточна Европа и сравнихме техните данни за годините след 1990 г., които може да имат влияние върху настоящото състояние на заболяемостта и да обяснят наблюдаваните модели на разпространение на болестта, което от своя страна може да подпомогне планирането на дейности за профилактика [*European Core Health Indicators, 2018; WHO, 2013*]. Резултатите са представени в Приложение 2 и са дискутирани в текста по-долу.

4.1. Начин на живот, хранене, демографски индикатори и фактори на околната среда

Информацията за рискови фактори, свързани с начина на живот (физическа активност, наднормено тегло, хранене, тютюнопушене и консумация на алкохол), се събира систематично в отделните евро-

пейски държави, защото имат отношение към контрола на няколко социално значими хронични болести, включително злокачествени.

Към 2012 г. около половината от населението на Европейския съюз е било с наднормено тегло – индекс на телесна маса (BMI) > 25 kg/m² [Anderson A, 2015]. Относителният дял на жените с наднормено тегло варира от 8% в Румъния до 30% в Унгария и е 11% в България. Най-голям е относителният дял на жените с наднормено тегло във възрастовата група 65-74-годишни и най-малък – при 18-24-годишните. В България с наднормено тегло са около 70% от 65-74-годишните, 55% от 45-64-годишните, 28% от 25-44-годишните и 8% от 18-24-годишните. Тези стойности са сходни с наблюдаваните в други държави от Източна Европа (Словакия, Румъния, Полша) и по-ниски от тези в Западна Европа за по-младите възрастови групи, но по-високи при по-възрастните жени (Eurostat database,

http://epp.eurostat.ec.europa.eu/portal/page/portal/health/health_status_determinants).

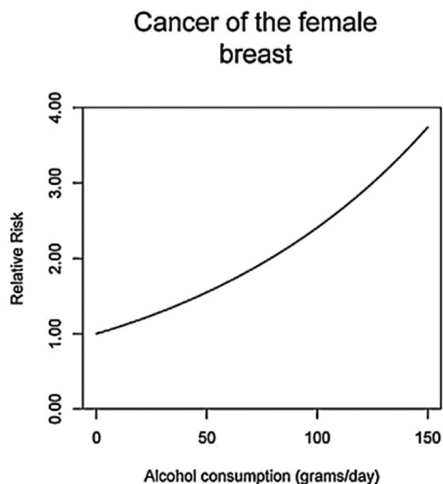
Относителният дял на жените с наднормено тегло варира според нивото на образование – по-нисък е при по-високо образованите жени. В България около 55% от ниско образованите жени са с наднормено тегло, 43% от тези със средно образование и 30% от тези с висока образователна степен. Стойностите според отделните степени на образование са сходни със съответните в други държави от Източна Европа.

Наднорменото тегло е доказан рисков фактор за постменопаузален РГ (виж *Раздел III*) и отстраняването му може да доведе до предотвратяване на около 16% от новите случаи [WCRF2017]. Целенасочената регулация на тегло е свързана с намаляване на заболяемостта от постменопаузален РГ поради намаляване нивата на естроген, инсулин и лептин и увеличаване нивото на глобулина, свързващ полови хормони (SHBG) [Birks S, 2012; Campbell KL, 2012].

Ниската физическа активност е друг рисков фактор, свързан с наднорменото тегло, чието отстраняване може да доведе до предотвратяване на около 12% от новите случаи с РГ [WCRF2017, Leitzmann H, 2015]. Благоприятният ефект е посилен при постменопаузалните жени [Monninkhof EM, 2007]. Данни на СЗО, базирани на анкети, показват, че 35% от възрастните (над 15 години) в Европа са недостатъчно физически активни. Според проучване на Европейската комисия през 2010 г. [European Commission, 2010] относителният дял на физически активните (5 или повече пъти седмично каране на колело, разходки, танци, градинарство), извън организирани спортни занимания, е под 20% в Италия, Австрия, Гърция, Чехия, Португалия и Румъния, а е над 40% в Унгария, Нидерландия, Дания и Латвия. В България 25% от участвалите в проучването са физически активни. Мъжете са по-активни в сравнение с жените и физическата активност намалява с възрастта, особено

след 60-годишна възраст [Hallal PC, 2012]. Данни от проведеното от НЦОЗА (Национален център за обществено здраве и анализи) през 2014 г. в България Национално проучване на факторите на риска за здравето [НЦОЗА, 2014] показват, че по 2-3 пъти седмично практикуват физически упражнения или спорт през свободното време 9.5% от жените (варира от 19% от 20-24-годишните до 4.7% при 65+), ежедневно спортуват 7.4% от жените, а по-рядко от 2-3 пъти месечно – 42.4% от тях. Наг 300 минути среднодневно прекарват в сигнала положение 40% от анкетираните жени.

Консумацията на алкохол е рисков фактор за РГ. Относителният риск се увеличава с дозата (Фиг. 4.1), при 10 г/ден етанол той е увеличен с 10% [Scoccianti C, 2016]. Колко от новите случаи с РГ могат да бъдат предотвратени с отстраняването на този рисков фактор, зависи от консумацията на алкохол в отделните държави. Данните за 2016 г. показват,



Фигура 4.1. Отношение между относителния риск за РГ и консумацията на алкохол [Corrao G, 2004]

че един възрастен в Европейския съюз консумира средно 9.8 литра чист алкохол на година [OECD/EU, 2018]. В Литва консумацията е най-висока – 13.2 литра, следвана от Франция, Чехия, България с повече от 11 литра на възрастен/годишно. Със сравнително ниска консумация са Гърция, Италия и Швеция – по-малко от 8 литра чист алкохол на възрастен/годишно. Данни от проведеното от НЦОА през 2014 г. в България Национално проучване на факторите на риска за здравето

[НЦЗОА, 2014] показват, че редовно консумират алкохол 11% от жените и консумацията е по-честа при по-младите жени (15% при 20-44-годишните).

Увеличаващата се възраст на майката при първо раждане се счита, че има връзка с нарастващата заболяемост от РГ [Ewertz M, 1990]. За държавите от Югоизточна Европа средната възраст на майката при първо раждане е била 22-23 години през 1972 г. и 24-27 години през 2002 г., оставайки най-ниска в България и най-висока в Словения [Soerjomataram I, 2008]. По данни за България на Националния статистически институт за 2011 г. тази възраст е 26.9 години и показва тенденция за увеличаване. Процентът на живородени деца на майки на възраст 35 години и повече се увеличава в повечето държави от региона (освен в Румъния и Малта) през 2000 г. в сравнение с 1990 г. – с 1-2 процентни пункта в България, Чехия и Словакия до 4-5 процентни пункта в Хърватия, Словения и Кипър, като достига най-високи стойности

в Кипър (12%). През същия период показателят *плодовитост* (среден брой деца, които една жена ражда през целия си детороден период) намалява с от 0.2 пункта в Румъния и Словения до 1.1 пункта в Молдова, достигайки най-ниски нива в Чехия (1.1 през 2000 г.) (Приложение 2). В България този показател показва повишение – от 1.1 през 1997 г. до 1.5 през 2015 г. [НЦЗОА, 2015]. Кърменето е протективен фактор за РГ при майката. Рискът се намалява с 4% за всеки 12 месеца кърмене в допълнение към вече намаления риск от факта, че е родено дете [Collaborative group, 2002]. Данни за Европейския съюз показват, че с най-висок относителен дял на кърмените деца е Германия, следвана от Финландия, Ирландия, Швейцария и Австрия; с най-нисък дял са Франция, Шотландия и Белгия. Данни за България не са представени [WHO, 2019].

През 2002 г. Women's Health Initiative показва, че комбинираните естроген-прогестин препарати увеличават риска от РГ

[*Women's Health Initiative, 2002*]. В резултат на това предписването на хормонозаместителна терапия намалява [*Lakey SL, 2010*]. Проучване в Турция представя резултати за използването на хормонозаместителна терапия сред постменопаузални жени, което е сравнително ниско (22-30%), но рискът от РГ е по-висок сред жените, които са на такава терапия [*Sezer H, 2011*]. Според проучване в Хърватия сред 52 752 жени на възраст 50-69 години, подлежащи на скрининг, 6% от тях са използвали хормонозаместителни препарати (през 2007 – 2009 г.), което е по-малък дял в сравнение с 16% през предишни години [*Tesic V, 2013*]. Подобна информация за приложението на хормонозаместителна терапия в другите държави от региона не ни е известна, което подчертава необходимостта от събирането ѝ, защото би могла да е полезна при планиране на профилактични дейности, напр. по-внимателно предписване на хормонозаместителна терапия [*Katalinic A, 2008*].

Друг фактор, който може да има влияние в региона, е радиация. Проучване в Украйна изследва корелацията между увеличената заболяемост от РГ след 1986 г. и експозицията на радиация след аварията в Чернобил. Резултатите показват статистически значимо гвукратно увеличение на риска в най-замърсените райони. Заключението на изследователите е, че „е малко вероятно това увеличение да се дължи само на увеличената диагностична активност в тези райони“ [*Pukkala E, 2006*]. В България редовно се извършва мониторинг на облъчването на населението, включително около обектите на ядрена енергетика и хранилища за радиоактивни отпадъци. Резултатите за 2015 г. показват, че радиоактивността на въздуха, водата, почвата, флората и фауната варира в нормални граници и няма отклонения от нормативните изисквания за радиационна защита [*НЦОЗА, 2015*]. Провежда се и мониторинг на медицинското облъч-

ване, резултатите от който показват, че през 2014 г. средната годишна индивидуална ефективна доза от рентгенова диагностика е 0.6 mSv, което е два пъти по-малко от този показател за Европа.

4.2. Социално-икономически индикатори и организация на медицинското обслужване

Според доклада на НЦОЗА за състоянието на здравето (2015 г.) най-съществено влияние върху здравето на гражданите имат социално-икономическите фактори на средата, следвани от начина на живот на отделните граждани, семейства и групи от обществото. Въздействието на здравната система се оценява на едва 10% от значимостта на всички рискови фактори. Неблагоприятното влияние на социално-икономическите фактори се изразява в създаване на уязвими групи от населението, които са по-чувствителни към рисковите фактори. Хората в най-

неравнопоставените групи са в много по-лошо здраве от тези в социални групи с по-благоприятни условия на живот. По данни на НСИ реалните доходи на населението през 2015 г. са с 3% повече от предходната година, но нарастват и разходите на българските домакинства. Разходите за здравеопазване се увеличават в структурата на разходите на домакинствата и гражданите – от 3.6% през 2000 г. до 6.1% през 2015 г. Относителният дял на хората в риск от бедност и социално изключване е сравнително висок – 40% и е над средното равнище за Европейския съюз. Нивото на образование има отношение към информираността на гражданите относно рисковите фактори и грижата за здравето им. През учебната 2015/2016 г. студентите български граждани в университети и специализирани висши училища са намалели с 3.6% в сравнение с предходната учебна година, което може да се дължи и на увеличения интерес към обучение в чужбина.

Организацията на медицинското обслужване (диагностични дейности) също може да оказва влияние върху тенденциите в заболяемостта от РГ. Организиран маммографски скрининг е въведен само в пет държави от региона – Чехия (през 2002 г.), Хърватия (през 2006 г.), Кипър (през 2007 г.), Малта (през 2007 г.) и централната част на Словения (през 2008 г.). Таргетната възрастова група е 50-69 годишните жени, с изключение на Чехия (45-69 годишни) и Малта (50-60 годишни). Маммографията се провежда през 2 години и относителният дял на участвалите жени варира от 47% (Кипър, 2008 г.) до 76% (Словения, 2013 г.) (*Приложение 2*) [Majek O, 2011; Ljubicic N, 2011; Farazi, 2014; *Screening DORA, 2014; Cancer screening in the European Union, 2017*].

Увеличение на заболяемостта в скрининговата група, което обаче не е статистически значимо, се е наблюдавало непосредствено след началото на скрининговите програми в

тези държави. Споменатите пет държави са класифицирани като високо-доходни икономики (high-income economies) от Световната банка, докато останалите държави от проучването са средно доходни (middle-income) [*The World Bank, 2015*]. Тъй като организирането на ефективни скринингови програми за РГ изисква създаването и поддържането на специализирана инфраструктура, а това е възможно само при наличие на необходими ресурси, в държавите с по-ниски доходи се провежда предимно опортюнистичен скрининг, който е по-малко ефективен и в крайна сметка по-скъп [Vol Karsa, 2014]. Повече информация за скрининг за РГ е представена в *Раздел V*.

Проучване, проведено в Турция [Baris E, 2011], показва, че засилената диагностична активност през последните години, изразяваща се в увеличен брой посещения при лекар на глава от населението, дори не специфично за пациенти с РГ, в комбинация с опортюнистичен

скрининг и повишена информираност на жените, може да е допринесло за увеличението на заболяемостта от РГ в Турция. Това може да се обсъжда и в други държави от региона, при които има подобни промени в организацията на здравеопазването.

Структурата на здравната система в България включва лечебни заведения за болнична и извънболнична помощ, както и специализирани, вкл. онкологични центрове. През 2015 г. Народното събрание приема Национална здравна стратегия 2020 (www.parliament.bg), в която са формулирани три приоритета: (1) създаване на условия за здраве за всички през целия живот; (2) развитието и управление на справедлива, устойчива и ефективна здравна система, ориентирана към качество и резултати; (3) укрепване на капацитета на общественото здравеопазване. Очаква се приложението на тази стратегия да допринесе за намаляване въздействието на най-значимите рискови фак-

тори и да подобри достъпа до качествено медицинско обслужване, намалявайки неравнопоставеността между различни социални групи, което може да се отрази и на заболяемостта от РГ.

Сред държавите от региона се наблюдава благоприятна тенденция за увеличаване на отделените средства за здравеопазване, което също може да се отрази и на тенденциите в заболяемостта от РГ като резултат от провеждане на по-активни дейности за профилактика и ранна диагностика (*Приложение 2*). Данните за България показват, че разходите за здравеопазване през 2015 г. са с 3.6% повече от предходната година [*НЦО-ЗА, 2015*]. Финансирането на здравни дейности от МЗ се осъществява чрез програмен бюджет, включващ програми в рамките на три основни политики: (1) промоция, превенция и контрол на общественото здраве; (2) диагностика и лечение; (3) лекарствени продукти и медицински изделия. Програ-

мите в областта на промоция, превенция и контрол на общественото здраве включват и промоция и превенция на незаразните болести, което има отношение и към контрола на РГ. Разходите по тази политика се увеличават от 69.1 млн. лева през 2014 г. на 76.9 млн. лева през 2015 г. Чрез бюджета на МЗ се извършват и разходи по национални програми, приети с решения на Министерски съвет. През 2015 г. по Национална програма за превенция на хроничните незаразни болести са изразходвани 39 хил. лева, което е 0.6% от общите разходи за национални програми, заплащани от МЗ през 2015 г. Дейностите, които са извършени, включват провеждане на семинари, обучителни курсове, кампании за ограничаване на тютюнопушенето, за подобряване информираността на населението относно кърмене, физическа активност, подготвени са телевизионни и радиопредавания, както и публикации в пресата. Участието в международни проекти по

тази тема също допринася за изграждане на капацитета на местните специалисти в планирането и осъществяването на мерки за профилактика и контрол на РГ.

Въпреки наблюдаваните благоприятни тенденции в политиката по отношение контрола на незаразните болести, включително РГ, се отчита, че все още съществува неизползван потенциал за постигане на по-добър ефект, особено в областта на промоция на здравето и профилактика на болестите [НЦОЗА, 2015; OECD, 2017]. Недостатъчно използван потенциал по отношение намаляване риска от РГ в България има в дейностите за поддържане на нормално телесно тегло, оптимална физическа активност и намаляване консумацията на алкохол. СЗО дава насоки за това, което може да се предприеме, в зависимост от наличните ресурси [WHO, 2007]. Повечето от тези препоръки са вече разписани в националните ни програми и включват участието

на семейството и обществото в различни активности в дома, училището, работното място и обществените места, както и осигуряването на съответното законодателство, финансиране и мониториране от страна на държавата. В доклада за здравето в Европейския съюз през 2018 г. [OECD/EU, 2018] се описват и успешни практики в различни държави относно ограничаване продажбите на алкохол, осигуряване на възможност за информиран избор на хранителни продукти чрез точно описание на съставките, създаване на повече лесно достъпни места за спорт през свободното време – спортни площадки в парка и велосипедни алеи, контрол върху рекламата на храни и напитки с високо съдържание на захар и мазнини, и др.

4.3. Повишен риск от инвазивен карцином на гърдата след *in situ* при жените в България

Карцином на гърда *in situ* е един от рисковите фактори за

развитие на инвазивен карцином. Резултатите от различни проучвания показват 8- до седемкратно увеличен риск от инвазивен след *in situ* КГ, което съответства на 10-годишен кумулативен риск от 7% за пациентите. [Soerjomataram I, 2006; Warnberg F, 2000; Claus EB, 2003]

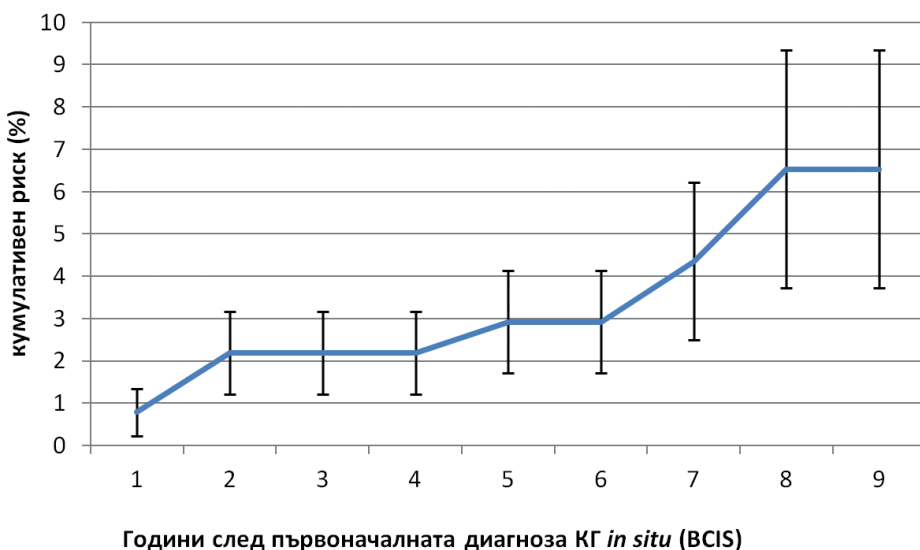
Заболяемостта от КГ *in situ* (BCIS) в България през 2010 г. е 10 на 1 000 000 жени. Въпреки че е ниска, тя се увеличава с около 2% средно годишно през последните 10 години в условията на опортюнистичен скрининг.

С настоящия анализ имахме за цел да оценим риска от следващ инвазивен (включително контралатерален) карцином на гърдата за пациентите с *in situ* карцином в България.

Използвахме данни от БНРР за пациентите с *in situ* и инвазивен КГ (кодове D05 и C50, МКБ-10), диагностицирани през периода 2002-2011 г. Пациентите с BCIS са проследени до датата на смърт (ако са починали), до датата на диагностициране на инвазивен КГ

Таблица 4.1. Показателите SIR (standardised incidence ratio) и AER (absolute excess risk) за пациентите с КГ *in situ*, диагностицирани през периода 2002-2011 г., при които е регистриран следващ инвазивен КГ

Втори злокачествен тумор	Относителен и абсолютен риск					
	Брой наблюдавани случаи	Брой очаквани случаи	SIR	95% доверителен интервал		AER
Гърда	8	2.3	3.5	1.8	6.9	39.8



Фигура 4.2. Кумулативен риск от инвазивен КГ след BCIS

или до края на проучването (31.12.2012 г.) – в зависимост от това кое събитие се е случило първо. Само пациентите с ≥ 1 година на проследяване са включени в анализа. Изчислихме

следните показатели:

1) SIR (standardized incidence ratio) – като мярка за релативния риск от развитие на следващ инвазивен КГ, сравнявайки заболяемостта от втори ин-

вазивен КГ при пациентите с BCIS и заболяемостта от инвазивен КГ в цялата популация.

2) AER (absolute excess risk) – като мярка за допълнителната (excess) заболяемост от втори инвазивен КГ на 10 000 жени.

3) Кумулативният риск от развитие на втори инвазивен КГ, представляващ относителният дял на пациентите, живи към даден момент t , за които може да се очаква да развият втори инвазивен КГ, е изчислен по метода Лайф тейбъл.

Резултатите показват, че сред 271 пациенти с BCIS, диагностицирани през периода 2002-2011 г. (на средна възраст 55.1 години), 8 (2.9%) са развили инвазивен КГ. Наблюдава се трикратно увеличен риск от инвазивен карцином при пациентите с BCIS – SIR: 3.5 (95% ДИ: 1.8-6.9) (Табл. 4.1). Допълнително 40 на 10 000 пациенти с BCIS развиват следващ инвазивен КГ – AER: 39.8. Кумулативният 10-годишен риск за втори инвазивен КГ е 7% ($\pm 3\%$) (Фиг. 4.2).

Резултатите за пациентите от България са сходни с

публикуваните от други проучвания и потвърждават значително увеличаване на риска от инвазивен КГ след предхождащ BCIS. Това подчертава необходимостта от активно дългосрочно наблюдение на жените с BCIS с цел инвазивният КГ да се диагностицира в ранен стадий, което е предпоставка за подобрена преживяемост.

4.4. Множествени злокачествени тумори, един от които е рак на гърдата

Личната анамнеза за РГ, за ендометриален, овариален или колоректален рак увеличава риска от диагностициране на следващ РГ от 2 до 4 пъти [Schottenfeld D, 2006]. За да идентифицираме характеристики, които насочват към вероятна поява на втори злокачествен тумор, анализирахме клинично-биологичните особености на жени с два злокачествени тумора в два варианта на анализа – (1) РГ е първи тумор (период на диагностициране 1994 – 2009 г.) и (2) РГ

е втори тумор (период на диагностика 1993 – 2010). Използвахме данните за случаи с РГ, регистрирани в Българския национален раков регистър (БНРР) за посочените периоди.

Характеристиките – пол и възраст на пациентите, дата на диагноза, стадий, морфология, локализация и грейд на туморите, естроген (ER), прогестерон (PgR) и HER2-статус са кодирани от обучени регистратори по съответните стандарти за регистрация на злокачествените заболявания. Локализацията и морфологията на туморите са кодирани по МКБ-10 [ICD-10]. Стадият е определен по TNM6 [Sobin LH, 2002]. Грейдът (степен на диференциация, G) е по тристепенна скала. Множествените злокачествени тумори (повече от един тумор, диагностициран при същия пациент) са кодирани според правилата на Международната асоциация на раковите регистри [IACR, 2004]. Възрастовите групи са определени според възрастта при диагностициране на

първия тумор. Молекулярните субтипове за диагностицираните през 2005 – 2009 г. (информация за рецепторите се събира от 2005 г. в БНРР) са определени като Luminal A (ER+, PgR+/-, HER2-); Luminal B (ER+, PgR+/-, HER2+); Basal like (ER-, PgR-, HER2+); TNBC (ER-, PgR-, HER2-) и Ucn (неуточнен – един или повече от рецепторите са неизвестни).

Анализът на времето до поява на втори тумор е по метода на *Kaplan-Meier*, значимостта на разликите е определена с *log-rank* тест. За зависимости между качествените променливи е използван *Pearson χ^2* тест. Оценка влиянието на отделните фактори е извършена с регресионен модел на *Cox*.

4.4.1. Клинико-биологични характеристики на пациентите с рак на гърдата в България, при които е диагностициран следващ втори злокачествен тумор

Жените с РГ са с по-висок риск от развитие на втори злокачествен тумор, особено ако

РГ е диагностициран на по-млада възраст. Жените с РГ преди 40-годишна възраст имат 3 пъти по-висок риск от развитие на втори злокачествен тумор и 4.5 пъти по-висок риск от втори РГ [Schottenfeld D, 2006]. Увеличената продължителност на живот като цяло и по-специално увеличената преживяемост на пациентите с РГ, както и използването на съвременни методи за диагностика и лечение, предразполагат към нарастване на вероятността при пациентите, преживели един злокачествен тумор, да бъде диагностицирани още един в хода на техния живот [Noh SK, 2008; Rheingold SR, 2000; Marrioto A, 2007].

Появата на следващ злокачествен тумор се свързва с [Rheingold SR, 2000; Li C, 2009]:

(1) генетични мутации: *BRCA1*, *BRCA2*, синдром на *Li-Fraumeni*, p53;

(2) провеждане на предхождащо антитуморно лечение: химиотерапия, хормонотерапия или лъчелечение [Curtis RE, 1996; Voice JD, 1992; Neugut AI, 1994];

(3) общи рискови фактори за първия и следващите злокачествени тумори – затлъстяване, нерационално хранене, репродуктивен хормонален статус и др. [Neugut AI, 1991; Schatzkin A, 1988].

Жените, преживели РГ, са сред групата пациенти, които са най-застрашени да развият втори злокачествен тумор поради подобрената обща преживяемост, проведеното лъче-, химио- и ендокринно лечение. По данни от различни автори кумулативният риск за нов първичен тумор в контралатералната гърда е 4% на 5-а година от диагнозата на първичния тумор, 6% – на 10-а, 9% – на 15-а и 13% – на 20-а година. При жени, които са диагностицирани с РГ преди 50-годишна възраст, което най-често е свързано с фамилност, честотата на втори първичен тумор на контралатералната гърда е почти 2 пъти по-висока, отколкото при жени, диагностицирани след 50-годишна възраст [Raymond JS, 2006; Liu L, 2011; Evans H, 2001].

Резултатите от настоящия анализ показват следното: за периода 1994 – 2009 г. в БНРР са регистрирани общо 53 978 случая с РГ при жените. От тях 91.7% (49 682) са единствен тумор. При 8.3% (4485) от случаите РГ е съчетан с други тумори (с един – при 7.8%, с два – при 0.5%, с три – при 0.04%), диагностицирани преди, едновременно или след него.

По-подробно анализирахме 1 043 пациенти с два вида пър-

вично злокачествено заболяване, първото от които е РГ. Тези случаи са 2.1% от всички, при които РГ е първо или единствено злокачествено заболяване. Най-честата локализация на втория (метахронен) тумор е отново гърда – 30.9%, следвана от тяло на матка – 13.1%, кожа – 12.3% (немеланомни кожни тумори), дебело черво и яйчник – по 5.8%, шийка на матката – 4.5% от случаите (Табл. 4.2).

Таблица 4.2. Разпределение на случаите с метахронни злокачествени тумори при пациентите РГ, диагностицирани през 1994 – 2009 г.

Локализация	МКБ10	брой	%
гърда	C50	323	30.9
тяло на матка	C54	137	13.1
кожа (немеланомни кожни тумори)	C44	128	12.3
дебело черво	C18	61	5.8
яйчник	C56	61	5.8
маточна шийка	C53	47	4.5
стомах	C16	34	3.3
ректум	C20	28	2.7
бял дроб	C34	25	2.4
<i>in situ</i> на маточна шийка	D06	22	2.1
пикочен мехур	C67	17	1.6
панкреас	C25	15	1.4
меланом	C43	12	1.1
бъбрек	C64	9	0.9
меки тъкани	C49	8	0.8
други		116	11.2
общо		1043	100.0

Таблица 4.3. Характеристики на пациентките с два тумора, първият от които е РГ, диагностицирани в периода 1994 – 2009 г.

	Медианно време до диагностициране на втория тумор				p-стойност
	< 56 месеца n = 518		≥ 56 месеца n = 525		
	брой	%	брой	%	
година на диагноза					< 0.0001
1994-2001	212	33.1	427	66.9	
2002-2009	306	75.7	98	24.3	
възраст (години)					0.003
< 50	113	41.7	158	58.3	
≥ 50	405	52.4	367	47.6	
морфология					0.305
дуктален	329	49.6	333	50.4	
лобуларен	84	44.7	104	55.3	
груз вид	82	54.7	68	45.3	
неуточнен	23	53.5	20	46.5	
грейг (G)					< 0.0001
1	24	61.5	15	38.5	
2	102	72.9	38	27.1	
3	38	76.0	12	24.0	
неуточнен	354	43.4	460	56.6	
стагий					0.221
I	106	47.7	116	52.3	
II	275	47.7	301	52.3	
III	110	56.1	86	43.9	
IV	21	58.3	15	41.7	
неуточнен	6	46.2	7	53.8	
локализация на тумора					0.05
централна част	66	56.4	51	43.6	
медиална част	75	51.4	71	48.6	
латерална част	288	47.2	321	52.8	
повече от една част	60	59.4	41	40.6	
неуточнена	29	41.4	41	58.6	

Медианното време до диагностициране на втори тумор след РГ е 55.9 месеца (4.6 години). Пациентите са разделени на две групи според времето до диагностициране на втория тумор и са сравнени характеристиките им (Табл. 4.3).

При повече от половината (52.4%) от пациентките над 50-годишна възраст вторият тумор е диагностициран по-рано от 4.6 години, което се е случило при 41.7% от жените под 50 години ($p = 0.003$). Втори тумор, диагностициран преди 4.6 години, е по-често при пациентките, които са имали умерено и ниско диференцирани тумори на гърдата (G 2 и 3, $p < 0.0001$), разположени в централната и медиалната ѝ част ($p = 0.05$), открити в напреднал стадий (III и IV, $p = 0.221$), с морфология, различна от дуктален или лобуларен карцином ($p = 0.305$). По-кратко време до диагностициране на второ злокачествено заболяване се наблюдава при жените, на които диагнозата КГ е поставена през периода 2002

– 2009 г., в сравнение с периода 1994 – 2001 г. ($p < 0.0001$).

Резултатите от мултивариантния анализ на разглежданите фактори – година на диагноза, възраст, морфология, грейд, стадий и локализация на тумора в гърдата са представени в Табл. 4.4. Те показват 3.5 пъти по-висок риск (HR – hazard ratio) от по-ранно диагностициране на втори тумор при жените с диагноза РГ, поставена през периода 2002 – 2009 г. Този риск е с 27% по-нисък при жените под 50-годишна възраст. След стандартизация по година на диагноза, възраст и локализация на тумора в гърдата HR не се променя съществено.

За периода 2005 – 2009 г. пациентите с две злокачествени заболявания, първото от които е РГ, са 213. При тях е разгледано времето до диагностициране на втори тумор според ER, PgR и HER2-рецепторния статус, както и според молекулярния субтип (Табл. 4.5). Наблюдаваните разлики не са статистически значими, но се отбелязва тенденция за

Таблица 4.4. Унивариантен и мултивариантен Соx-регресионен анализ на риска (HR) от ранна поява на Втори тумор при жени с РГ, диагностицирани в периода 1994 – 2009 г.

	Унивариантен модел			Мултивариантен модел		
	HR	95% доверителен интервал		HR	95% доверителен интервал	
година на диагноза						
1994-2001	1.00			1.00		
2002-2009	3.46	2.90	4.13	3.49	2.91	4.17
възраст (години)						
< 50	0.73	0.59	0.90	0.77	0.62	0.94
≥ 50	1.00			1.00		
морфология						
неуточнен	0.93	0.59	1.48			
дуктален	0.83	0.65	1.06			
лобуларен	0.73	0.54	0.98			
друг вид	1.00					
Грейг (G)						
1	1.00					
2	1.21	0.77	1.89			
3	1.53	0.92	2.55			
неуточнен	0.56	0.37	0.85			
стагий						
I	1.00					
II	0.98	0.79	1.23			
III	1.26	0.97	1.65			
IV	1.53	0.96	2.44			
неуточнен	1.14	0.50	2.59			
локализация на тумора						
централна част	1.00			1.00		
медиална част	0.86	0.61	1.19	1.09	0.78	1.52
латерална част	0.76	0.58	0.99	0.79	0.61	1.04
повече от една част	1.08	0.76	1.54	1.01	0.71	1.43
неуточнена	0.66	0.43	1.02	0.83	0.54	1.29

Таблица 4.5. Резултати от анализа на Времето до диагностициране на втори тумор при жените с РГ, 2005 – 2009 г., проследени до 30.09.2011 г., според ER, PgR, HER2-рецепторния статус и молекулярния субтип

рецептор/субтип	Брой случаи n = 213	Медианно време до диагностициране на втори тумор	95% доверителен интервал		Log rank мест
		месеци	долна граница	горна граница	p-стойност
естроген-рецептор					0.265
положителен	102	25.4	19.8	30.9	
отрицателен	47	19.9	14.1	25.8	
неуточнен	64	24.7	15.1	34.3	
прогестерон-рецептор					0.774
положителен	89	25.4	19.1	31.6	
отрицателен	60	20.9	13.9	27.8	
неуточнен	64	24.7	15.1	34.3	
HER2-рецептор					0.293
положителен	22	25.4	19.1	31.6	
отрицателен	107	20.9	14.3	27.5	
неуточнен	84	26.2	18.9	33.5	
молекулярен субтип					0.216
Luminal A	81	22.0	16.0	27.9	
Luminal B	17	25.4	16.4	34.5	
Basal like	5	14.7	0.0	31.1	
TNBC	24	15.2	1.7	28.7	
неуточнен	86	26.2	18.8	33.6	

по-ранно диагностициране на втори тумор при ER-отрицателните, PgR-отрицателните, HER2-отрицателните и съответно – при тройно негативните тумори (TNBC). В настоящото проучване са разгледани факторите, кои-

то влияят върху времето до диагностициране на втори злокачествен тумор след РГ. Най-честата локализация на втория тумор е контралатерална гърда, следвана от тяло на матка, кожа, дебело черво, яйчник и маточна шийка. Като обща група гениталиите (тяло на матка, яйчник и маточна шийка) са на второ място след контралатералната гърда. Тези локализации се посочват като най-често засегнати от злокачествено заболяване след РГ и от други автори [Noh SK, 2008; Rheingold SR, 2000; Neugut AI, 2001; Schatzkin A, 1988; Raymond JS, 2006; Liu L, 2011; Evans H, 2001]. Най-честият втори тумор е на гърдата (от 18% до 60%. според различните автори), следван от гениталии – 12-16%, колоректален и кожа – по 10-15% [Liu L, 2007; Mariotto A, 2007]. Международната агенция за проучване на рака (IARC) и изследователи от Нидерландия публикуват резултатите от серия проучвания за риска от развитие на втори тумор след първи на гърдата, които

показват, че пациентите с рак имат повишен риск от диагностициране на следващ злокачествен тумор в сравнение с общата популация [Mellemkjaer L, 2006; Soerjomataram I, 2005]. Интересен факт, който се наблюдава в нашето проучване, е скъсяването на времето до откриване на втория тумор при пациенти с РГ, диагностицирани след 2001 г. Това вероятно се дължи на подобрените диагностични методи, съвременното онкологично мислене на екипите, проследяващи пациентите, и осигуряване на своевременен достъп до квалифицирана медицинска помощ.

От анализа на факторите, които влияят върху времето до диагностициране на втори тумор, установихме следното:

(1) съществува по-висок риск от втори злокачествен тумор при пациентки с РГ, които имат ниско диференцирани тумори, с хистология различна от дуктален или лобуларен карцином, ER-, PgR- и HER2-отрицателни и на възраст над 50 години при установяване на заболяването им;

(2) по-висока честота на втори тумор на следните органи: контралатерална гърда, тяло на матка и кожа;

(3) скъсява се времето до поява на втори злокачествен тумор при жени с РГ, диагностицирани след 2001 г.;

(4) средата на 4-та година от проследяването на пациентите с РГ е критична за извадата на втори злокачествен тумор.

Обобщено, с повишен риск от по-ранно развитие на втори злокачествен тумор (< 4.6 години) след РГ са пациентките: (1) диагностицирани след 2001 г.; (2) на възраст над 50 години; (3) с ниско диференцирани (грейд 3) тумори на гърдата; (4) с ER-отрицателни, PgR-отрицателни, HER2-отрицателни и съответно – тройно негативни тумори; (5) с централна или мултифокална локализация на тумора в гърдата; (6) с морфологичен вид, различен от дуктален или лобуларен карцином.

Представените резултати могат да послужат за индивиду-

гуализиране на проследяването на пациентите с РГ с цел предотвратяване или ранно диагностициране на следващ злокачествен тумор [Димитрова Н, 2013; Гаврилов И, 2013].

4.4.2. Анализ на съчетаните тумори при жените в България, при които ракът на гърдата е втори тумор

Тъй като според литературните данни личната анамнеза за ендометриален, овариален или колоректален рак увеличава риска от диагностициране на следващ РГ от 2 до 4 пъти [Schottenfeld D, 2006], анализирахме данните за пациентите в България и във вариант, при който РГ е вторият от диагностицираните тумори, за да идентифицираме честотата на локализация на първичния тумор.

Резултатите показват, че за периода 1993 – 2010 г. в БНРР са регистрирани 246 830 жени с онкологични заболявания, от които 7978 (3.2%) са с два тумора. Ракът на гърдата като

Таблица 4.6. Брой жени с множествени злокачествени тумори

Брой жени със злокачествени тумори, 1993-2010	246830
с гва тумора	7978 (3.2%)
с втори тумор РГ (от тези с гва тумора)	1593 (20%)

Таблица 4.7. Разпределение на случаите с втори тумор РГ

Локализация на първия тумор, МКБ10		Брой	%
кожа	C44	328	20.6
гърда	C50	316	19.8
маточно тяло	C54	256	16.1
маточна шийка	C53	133	8.3
дебело черво	C18	102	6.4
яйчник	C56	98	6.2
други		360	22.8
общо		1593	100

Втори тумор е диагностициран при 1593 (20%) от тях (Табл. 4.6).

Като най-чест първи тумор са злокачествените заболявания на кожа (20.6%), гърда (19.8%), маточно тяло (16.1%) и маточна шийка (8.3%) (Табл. 4.7).

Времето до поява на втория тумор е средно 4.9 години, като варира от 3.9 години при рак на дебелото черво и ректума до 5.7 години при рак на маточното тяло и другата гърда (Табл. 4.8).

Представените резултати потвърждават наблюдаваното и от други изследователи повишаване на риска от рак на гърдата при предхождащ злокачествен тумор на другата гърда, гениталиите или дебелото черво, което трябва да се има предвид при проследяването на пациентите с тези диагнози с цел предотвратяване или ранно диагностициране на (следващ) РГ [Гаврилов И, 2013].

Таблица 4.8. Средно време до диагностициране на втори тумор РГ

Локализация на първия тумор	Брой пациенти	Години
колон и ректум	163	3.9
яйчник	98	4.2
щитовидна жлеза	32	4.3
маточно тяло	133	5.0
меланом	42	5.0
гърда	316	5.7
маточно тяло	256	5.7
общо	1593	4.9



АКЦЕНТИ

- 1) Разпространението на рисковите фактори в България обяснява наблюдаваните нива и тенденции в заболяемостта.
- 2) Въпреки благоприятните тенденции в политиката на България по отношение на контрола на незаразните болести, включително РГ, се отчита, че все още съществува неизползван потенциал за постигане на по-добър ефект, особено в областта на промоцията на здравето и профилактика на болестите. Недостатъчно използван потенциал за намаляване на риска от РГ в България има в дейностите за поддържане на нормално телесно тегло, оптимална физическа активност и намаляване употребата на алкохол.
- 3) При пациентите, диагностицирани с дуктален РГ *in situ*, злокачествени тумори на гърда, гениталии и дебело черво, трябва да се има предвид повишен риск от РГ и това да се съобрази при проследяването им.

V

Ранна диагностика на рак на гърдата – какви са препоръките за скрининг

5.1. Ранна диагностика

С ранната диагностика на РГ се цели да се намалят сериозните усложнения при напреднало заболяване и смъртността чрез приложение на клинични методи за своевременно откриване на симптоми на болестта или скрининг на жени без симптоми [Sankaranarayanan R, 2000]. Чрез приложение на ефективни схеми за лечение на заболяването в начален стадий се подобрява прогнозата за пациента, осъществява се подобър локорегионален контрол на болестта и се осигурява по-добро качество на живот. За това е необходим достъп до добре организирани структури за диагностика и лечение

[von Karsa, 2014]. Дейностите за ранна диагностика са част от стратегиите за контрол на РГ, които трябва да включват също и информираност, добре подготвени медицински кадри (и в първичната медицинска помощ), наличие на достъпно и ефективно медицинско обслужване за диагностика, стадиране, лечение и проследяване на пациентите [Unger-Saldana K, 2014; Pout A, 2014; Caplan L, 2014]. Въпреки че намаляване на риска от РГ може да бъде постигнато чрез отстраняване на някои рискови фактори, ранната диагностика допринася съществено за по-ефективен контрол на болестта. В рамките на проек-

та Breast Health Global Initiative (BHGI) експерти разработват препоръки за ранна диагностика на РГ, вземайки предвид

наличните ресурси в отделните държави (Табл. 5.1) [Yip CH, 2008; Anderson BO, 2003; Smith RA, 2006; Anderson BO, 2006].

Таблица 5.1. Препоръки за ранна диагностика според наличните ресурси [Yip CH, 2008]

Ниво на наличните ресурси	Обучение на обществото и повишаване на информираността	Методи за ранна диагностика	Цел	Индикатори за мониториране
I (само най-основни ресурси)	Разработване на обучителни материали и програми, адаптирани към културните и лингвистични особености на обществото/таргетните групи, относно рискови фактори и методи за ранна диагностика на РГ (самоизследване)	Анамнеза, фамилна история и клиничен преглед	Повишаване на информираността	Брой жени с документирана анамнеза, фамилна история и клиничен преглед; относителен дял на прегледаните жени от всички поглеждащи от даден регион, в който се провеждат мероприятия за ранна диагностика на РГ
II (ограничени ресурси)	Обучителни материали и програми, промотиране на клинични прегледи за РГ при високо рискови групи жени	Клиничен преглед с/без ултразвук и маммография при наличие на симптоми; маммографски скрининг на таргетни групи, определени според специфични за района демографски показатели и налични ресурси	Диагностициране на болестта във възможно най-ранен стадий при наличие на симптоми	Относителен дял на жените с установени симптоми при клиничен преглед, насочени за диагностично уточняване с маммография

Ниво на наличните ресурси	Обучение на обществото и повишаване на информираността	Методи за ранна диагностика	Цел	Индикатори за мониториране
III (допълнителни ресурси)	Обучителни програми (на регионално ниво) за РГ като част от общи програми за женско здраве	Маммографски скрининг през 2 години на 50-69-годишни жени със среден риск и специализиран скрининг през по-къси интервали за високо рискови групи	Диагностициране на болестта във възможно най-ранен стадий при асимптомни жени	Относителен дял на асимптомни жени на 50-69-годишна възраст, провели маммографски скрининг
IV (оптимални ресурси)	Национални програми и кампании за информираност относно РГ	Скрининг през 2 години на 50-69-годишни жени със среден риск и специализиран скрининг през по-къси интервали за високо рискови групи; използване на модерни технологии за образни изследвания (томосинтеза)	Диагностициране на болестта във възможно най-ранен стадий при всички таргетни групи жени	Индикатори според стандартите за медицинско обслужване в държави с високи доходи

При планирането на дейности за ранна диагностика се препоръчва приложение на ситуационен анализ, вземайки предвид демографските показатели на населението, общата и възрастово-специфична заболяемост от РГ, разпределе-

ние по стадии на новодиагностицираните случаи и налични ресурси, както и съществуваща достъпна инфраструктура за диагностично уточняване и лечение. Културални и религиозни особености, които може да представляват пречка за

приложението на методите за ранна диагностика, също трябва да се вземат предвид [Yip CH, 2008].

Популационните ракови регистри са незаменим източник на информация при планирането на дейности за ранна диагностика като предоставят данни за общата и възрастово-специфична заболяемост от РГ, разпределение по стадии на новодиагностицираните случаи и тенденциите в заболяемостта, смъртността и преживяемостта на пациентите. Ролята на популационните ракови регистри в контрола на РГ е традиционно подценявана, но резултатите от завършили наскоро проекти като EUROCOURSE, EUROCARE, CONCORD, CIS и ECIS категорично подчертават техния принос в мониториране ефективността на предприетите дейности относно ограничаване значимостта на заболяването [Dimitrova N, 2014; Zanetti R, 2018; Coebergh JW, 2015; Bray F, 2018; De Angelis R, 2014].

Основни елементи на ранната диагностика са: клиничен преглед, самоизследване на гърдите и скрининг с мамография.

5.1.1. Клиничен преглед

При наличие на симптоми за РГ, открити от самата жена или при първичен преглед, тя трябва да бъде насочена своевременно за диагностично уточняване. Това предполага добро познаване на симптомите от страна на лекарите от първичната медицинска помощ. На клиничния преглед като метод за ранна диагностика се разчита повече в гържави, където няма скринингови програми, като се прилага специфична техника за оглед и палпация на гърдите [Coleman, 2001]. За целите на оценка ефективността на метода се използват следните дефиниции на: *чувствителност* – относителен дял на злокачествените тумори, открити чрез клиничен преглед, сред всички случаи на РГ, диагностицирани в продължение на 12 месе-

ца провеждане на скрининг; *специфичност* – относителен дял на жените, при които чрез клиничен преглед не е установен злокачествен тумор на гърдата и които не са диагностицирани с РГ през следващите 12 месеца след прегледа, от всички жени, които не са диагностицирани с РГ през следващите 12 месеца след скрининга. Изследователи докладват 50-60% чувствителност и над 90% специфичност на метода [Bobo, 2000; Pisani P, 2006; Sankaranarayanan R, 2006]. При клиничния преглед трябва да се имат предвид факторите, които оказват влияние върху ефективността му – възраст, менопаузален статус, телесно тегло, плътност и хомогенност на гърдата, етнос, използване на хормонозаместителна терапия [Bobo, 2000; Oestreicher N, 2002]. Рангомизирани проучвания, сравняващи клиничен преглед с липса на интервенция за ранна диагностика, показват значителна промяна в стадия на диагностициране на РГ – от късен

стадий (Т3/Т4) към по-ранен (Т1/Т2) при жените, преминали клиничен преглед [Pisani P, 2006; Sankaranarayanan R, 2011]. Докладвани са и някои странични ефекти – болка и дискомфорт при прегледа. Въпреки че няма доказателства, че клиничният преглед като самостоятелна интервенция за ранна диагностика намалява смъртността от РГ, има достатъчно доказателства, че съдейства за диагностициране на заболяването в по-ранен стадий.

5.1.2. Самоизследване на гърдите

Жените могат да самоизследват периодично гърдите си, за да познават тяхната нормална форма и структура и да установят, ако има промяна. Това се счита за добър подход като цяло, защото жената е отговорна за своето здраве, но изследователи представят резултати за повишена тревожност и извършване на ненужни биопсии при прилагането му [Mark K,

2014; Mac Bride MB, 2012]. На този подход се разчита повече в държави, където няма скринингови програми, за да се подобри ранната диагностика [Yip, 2008]. Самоизследването се извършва чрез оглед пред огледало и палпация с меката част на върховете на средните три пръста [Baines, 1992]. Установена е около 60% чувствителност и около 90% специфичност на метода, след като е проведено целенасочено обучение на жените за самоизследване [Wilke, 2009]. Степента на образованост, социално-икономическия статус, семейния статус и работната заетост са установени като фактори, влияещи върху мотивацията на жените да провеждат самоизследване на гърдите си [Madan, 2000; Azage M, 2013]. Тъй като няма доказателства, че този метод за ранна диагностика намалява смъртността от РГ и имайки предвид много-то фалшиво положителни резултати (много от бучките, напипани от жените, са били

доброкачествени лезии), предизвикващи ненужно безпокойство у жените, се счита, че отношението риск-ползи е твърде голямо, за да се прилага систематично.

5.1.3. Мамографски скрининг за рак на гърда – общи принципи

Скринингът на жени без симптоми за РГ е част от дейностите за ранна диагностика на болестта и включва както извършване на мамография през определен интервал от време, така и насочване на жените с позитивна скринингова находка за допълнителни диагностични изследвания и, ако е необходимо, за лечение. Скрининг може да се провежда в рамките на организирани програми или под формата на опортюнистичен скрининг [von Karsa L, 2014]. Основната му цел е да осигури възможност за адекватно лечение преди РГ да е напреднал, като по този начин се постига намаление на смъртността [Duffy SW, 2003, Perry N, 2006].

Организираните скринингови програми се характеризират с: (1) централизирана система за информирание за ползите и вредите от скрининга и покана за първи и следващи скринингови тестове на жени от добре дефинирана таргетна популация; (2) своевременно информирание за резултата от теста; (3) последващи диагностични изследвания, лечение и проследяване; (4) централизирана система за оценка на качеството на дейността и (5) скринингова база данни с възможност за обмен на информация с раков регистър, клинични и други бази данни. Повечето скринингови програми за РГ предлагат мамография на жени със среден риск от заболяване, на възраст от 40-50 г. до 69-74 години, най-често през 2 години [Ponti A, 2017]. Организираните скринингови програми се управляват от екипи на национално или регионално ниво, отговорни за координацията и качеството на предлаганата медицинска услуга, които също така изготвят редовно докла-

ди за оценка на постигнатите резултати.

Оценка на качеството на скринингови програми. За да се осигури максимална полза и минимална вреда, трябва да се гарантира оптимално качество на всяка стъпка от скрининговия процес [von Karsa, 2013]. Отделни държави разработват и прилагат ръководства и препоръки относно различни аспекти на качеството на мамографския скрининг. Международни професионални организации предлагат възможност за акредитация, включваща изчерпателен одит на изпълнението на скрининговите програми. Основни индикатори за мониториране и оценка ефективността на скрининговата програма са [IARC, 2016]: (1) степен на спазване на скрининговите стандарти; (2) чувствителност (на скрининговия тест, на скрининговата програма и на скрининговия епизод) и брой случаи с РГ, диагностицирани в интервала между скрининговите тестове; (3) смъртност от РГ.

Опортюнистичен скрининг се извършва по желание на жените или по време на рутинен профилактичен преглед и не е координиран и контролиран така, както организираната скринингова програма, поради което резултатите от него не могат да бъдат точно оценени.

Принципите на скрининг, определени от СЗО през 1968 г., са развити и наградени с опит от приложението му през последните десетилетия в различни държави [Ponti A, 2017, WHO, 2007]. Това довежда до поставяне и на въпроса за осигуряване на баланс между ползи и вреди от скрининг. Основните ползи са снижение на смъртността от РГ, както и на случаите с напреднал стадий при диагностицирането му [Taplin SH, 2004, Gøtzsche PC, 2006], докато вредите са свързани със странични ефекти от провеждането на скринингов тест, допълнителни диагностични процедури и лечение, наличие на фалшиво положителни резултати, свръхдиагностика

и безпокойство при жените [Paci E, 2012].

Баланс между ползи и вреди от скрининг, както и ефективно използване на наличните ресурси, може да се постигне чрез прилагане на препоръки, основани на доказателства, и включени в достоверни ръководства, разработени от експерти от различни специалности. Такова е *Европейското ръководство за осигуряване на качество при скрининг и диагностика на карцином на гърда* от 2006 г. [Perry N, 2006], препоръките от което са в процес на актуализация и се публикуват онлайн в разработващото се в момента *Европейско ръководство за скрининг и диагностика на рак на гърда* (накратко *Европейско ръководство за рак на гърда* – <http://ecibc.jrc.ec.europa.eu/recommendations/>), което заменя ръководството от 2006 г.

Поради наблюдаваните различия в епидемиологичните показатели (Раздел I), Европейската комисия издава декларация за скрининг за злокачествени боле-

сти (Council Recommendation on cancer screening from December 2003), въз основа на която е разработено Европейско ръководство за осигуряване на качество при скрининг и диагностика на РГ [Perry N, 2006]. Позицията на европейските институции относно значението на скрининга за РГ като ефективна стратегия за намаляване на смъртността от това заболяване, както и важността от прилагане на комплексни мерки за контрола на злокачествените болести, е потвърдена и в поредица документи на Европейската комисия и Европейския парламент.¹

¹ Council Conclusions on reducing the burden of cancer (2008) Consolidated Treaty of the EU (2007),

The European Parliament Resolutions of 2003, 2006 and 2008

Commission of the European Communities. Communication from the Commission to the European Parliament, the Council, the European Economic and Social Committee and the Committee of the regions on Action Against Cancer: European Partnership. Brussels, COM(2009) 291/4. http://ec.europa.eu/health/ph_information/dissemination/diseases/docs/com_2009_291.en.pdf

Commission of the European Communities. White Paper Together for Health: A Strategic Approach for the EU 2008-

5.2. Европейско ръководство за скрининг и диагностика на рак на гърба

Разработването на ръководства за добра клинична практика е традиционен подход за намаляване на различията в качеството на медицинското обслужване. Модерните ръководства са основани на съществуващи доказателства, идентифицирани при систематичен обзор на публикуваните източници, позволяващи също така гъвкавост при необходимост от прилагане на индивидуализиран подход. Методите за разработване на такива ръковод-

2013. Brussels, COM(2007) 630. http://ec.europa.eu/health/strategy/docs/whitepaper_en.pdf

European Parliament. Written Declaration on the fight against breast cancer in the European Union (2015), 0017/2015 <http://www.europarl.europa.eu/sides/getDoc.do?pubRef=-%2F%2FEP%2F%2FNONSGML%2BWDECL%2BP8-DCL-2015-0017%2B0%2BD0C%2BPDF%2BV0%2F%2FEN>

Council of the European Union. Council conclusions „Innovative approaches for chronic diseases in public health and healthcare systems“. Brussels, 7 December 2010 http://www.consilium.europa.eu/uedocs/cms_Data/docs/pressdata/en/lsa/118282.pdf

ства се развиват в последните години в посока към формулиране на препоръки, основани на доказателства, вместо само на експертно мнение или консенсус. Това в никакъв случай не омаловажава ролята на експертите от различни специалности, защото от тях се очаква да преценят наличните доказателства, да ги интерпретират, отчитайки степента на тяхната достоверност и да вземат решение относно формулирането на съответната препоръка [Eccles MP, 2012, Oxman AD, 2006, Woolf S, 2012]. Процесът по разработване на ръководства става по-структуриран, следвайки ясно дефинирани правила, позволяващи недвусмисленост на препоръките и гарантиращи качеството на крайния продукт [Alonso-Coello P, 2016, Neumann I, 2016]. Поради развитието на методите за създаване на ръководства възниква необходимостта от ново Европейско ръководство за скрининг и диагностика на РГ, съдържащо препоръки, основани на актуалните доказателства.

В този раздел представяме процеса на разработване на препоръките, включени в *Европейското ръководство за рак на гърдата*, защото този подход може да бъде използван и при разработването на други подобни препоръки, актуални на национално ниво.

Европейската комисия прилага съвременните методи за разработване на достоверни ръководства, следвайки примера и на други международни организации. Основните изисквания към всяко достоверно ръководство са [Greenfield S, 2011]:

(1) да бъде разработено от мултидисциплинарен екип от експерти, които имат необходимите знания и представляват ключовите организации/групи, за които се отнася ръководството;

(2) да е основано на систематичен преглед на съществуващите доказателства;

(3) да взема предвид гледните точки на пациентски групи, където е приложимо;

(4) да е основано на точен и прозрачен процес за разработване, който свежда до мини-

мум различни влияния, например поради конфликт на интереси;

(5) представя ясно обяснение на логичните връзки между различните варианти на прилаганите методи в здравеопазването и резултатите от тях;

(6) представя оценка на качеството на доказателствата и на тежестта на формулираната препоръка;

(7) включва възможност за промяна и актуализация, когато възникнат нови доказателства.

За да изпълни тези изисквания, Европейската комисия предприема поредица от стъпки в рамките на проекта ECIBC (European Commission Initiative on Breast Cancer):

(1) Организира набирание на експерти от различни специалности, които да участват в разработването на Европейското ръководство за рак на гърдата (за повече информация <http://ecibc.jrc.ec.europa.eu/working-groups>). Тези експерти са разпределени в работни групи (GDG – Guidelines development group и QASDG – Quality assurance scheme development group), които включват и пациенти, епи-

демиолози, методолози, специалисти по здравни грижи и др.

(2) Систематичният преглед на съществуващите доказателства се провежда от външен изпълнител (Iberoamerican Cochrane center – CClb) с цел да се избегне конфликт на интереси, според правилата на Европейската комисия (<http://ecibc.jrc.ec.europa.eu/rules>).

(3) Препоръките се разработват с помощта на специализиран инструмент – GRADE Evidence to Decision (EtD) Frameworks, който позволява представяне в структуриран вид на наличните доказателства, тяхното качество и гостоверност, резултатите, които са от значение за пациента, баланса между ползи и рискове, както и тежестта на препоръката. Процесът е базиран на инструкциите за разработване на ръководства на GIN-McMaster [*Schunemann HJ, 2014*]. Всеки въпрос, подлежащ на разглеждане от експертите, се формулира в т.нар. PICO формат, който означава: P – популационна група, за която се отнася препоръката; I – интервенцията, която се обсъжда; C – интервенция, с

която се сравнява; О – резултати.

(4) Подготвена е дългосрочна стратегия за актуализация на препоръките според възникването на нови доказателства.

(5) Обединеният изследователски център (JRC) на Европейската комисия отговаря за координацията на дейностите и работните групи, финансирането на ръководството, управлява конфликта на интереси и осигурява възможност за публикуване на резултатите.

(6) На създадения за проекта уеб сайт се публикуват всички документи, описващи отделните елементи на ECIBC, учас-

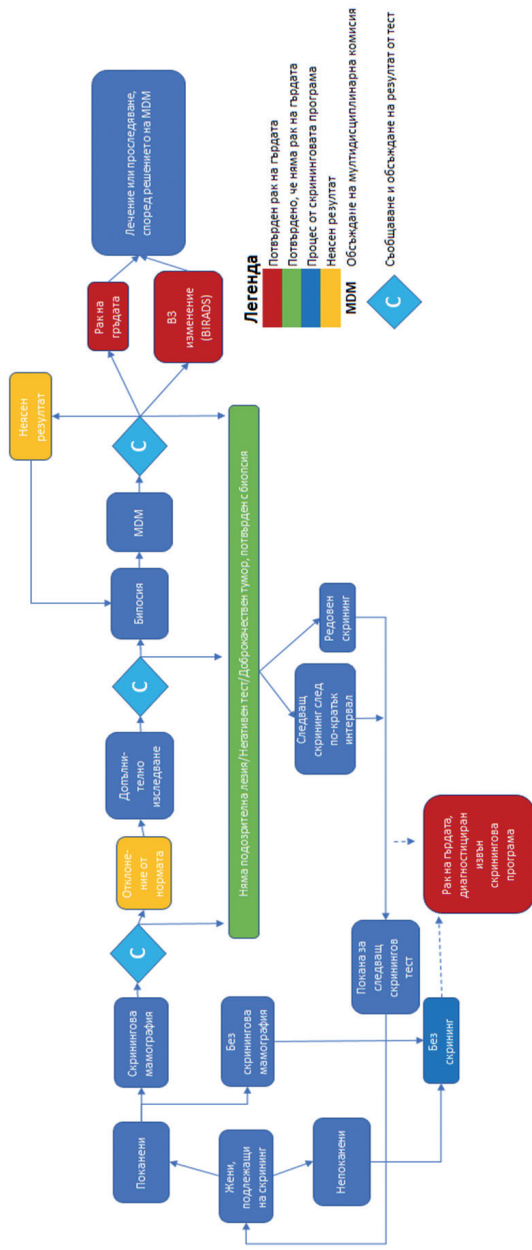
тниците в работните групи и готовите препоръки (<http://ecibc.jrc.ec.europa.eu/>).

Процесът по разработване на препоръките и участниците във всеки етап са представени на *Фиг. 5.1*.

Европейското ръководство за рак на гърдата съдържа следните раздели, определени от GDG и съгласувани с потенциалните ползватели на ръководството чрез публично обсъждане: (1) скрининг, (2) диагностика, (3) комуникация, (4) обучение, (5) интервенции за намаляване на неравнопоставеност, (6) мониторинг и оценка на скрининг и диагно-



Фигура 5.1. Процес по разработване на Всяка от препоръките в Европейското ръководство за РГ и участници в отделните етапи. GDG – Guidelines development group, JRC – Joint Research Centre, CClb – Iberoamerican Cochrane center, EtD – Evidence to Decision Frameworks



Фигура 5.2. Схема на процесите в скрининговата програма

стика [Dimitrova N, 2016]. Всеки раздел включва съответните препоръки, разработени, следвайки описания по-горе процес. Създадена е и схема, описваща отделните процеси, свързани с дейностите по скрининговата програма, за улеснение на управлението ѝ – *Фиг. 5.2*.

Европейското ръководство за рак на гърдата се представя само като онлайн ръководство, не се планира отпечатването му. Това позволява публикуването на нови препоръки веднага след разработването им, както и своевременна актуализация при възникване на нови доказателства. Допълнително удобство е, че формулировката на препоръките е съобразена с нуждите на основните групи ползватели – пациенти и граждани, професионалисти и политици в областта на здравеопазването, поради което на сайта на ECIBC (<http://ecibc.jrc.ec.europa.eu/recommendations/>) има възможност за избор на съответния профил и разглеждане на съдържащата се там информация, представена според профила на ползвателя. Освен сама-

та препоръка, може да се види значимостта на препоръката (категорична или условна), доказателствата, използвани при формулирането ѝ, оценките, направени от експертите от работната група (GDG) и библиография, включваща източниците на доказателства за съответната препоръка (*Фиг. 5.3*).

За препоръките, които са условни, се използва формулировката „предлага да...“, а за препоръките, които са категорични, се използва формулировката „препоръчва да...“. Когато препоръката е категорична, повечето жени биха искали тя да се изпълни; когато препоръката е условна, изпълнението ѝ подлежи на обсъждане в зависимост от условностите в отделните ситуации. Това дали препоръката ще е условна, или категорична зависи от преценката на експертите от работната група въз основа на сигурността (много ниска, ниска, умерена или висока) на представените доказателства. Първоначалното ниво на сигурност на доказателствата, определено според това дали са от рандомизирани проучвания

Recommendations from European Breast Guidelines

Read me



I'm a patient/individual



I'm a professional



I'm a policy maker



Should screening using tomosynthesis (including synthesised 2D images) in addition to digital mammography vs. digital mammography be used for early detection of breast cancer in asymptomatic women?

Recommendation

Justification

Considerations

Assessment

Bibliography

Recommendation

For asymptomatic women with an average risk of breast cancer, the ECIBC's Guidelines Development Group (GDG) suggests screening with either DBT (Digital Breast Tomosynthesis) in addition to DM (Digital Mammography) or DM alone, in the context of an organised screening programme (conditional recommendation, very low certainty in the evidence).

Recommendation strength

- Strong recommendation against the intervention
- Conditional recommendation against the intervention
- Conditional recommendation for either the intervention or the comparison
- Conditional recommendation for the intervention
- Strong recommendation for the intervention

[Read more](#) ▶

Subgroup

Women with high mammographic breast density are likely to benefit most from the increased detection capability of DBT plus DM. However, this group was not specifically considered in this question.

Фигура 5.3. Пример за структура на всяка от препоръките, представени на сайта на Европейското ръководство за рак на гърдата (<http://ecibc.jrc.ec.europa.eu/recommendations/>)

(висока сигурност), или от наблюдателни проучвания (ниска сигурност), може да се модифицира по преценка на експертите, които вземат предвид няколко фактора. Факторите, които понижават сигурността

на доказателствата, са: риск от систематична грешка, несъответствия в резултатите, неясна посока на изводите, неточност и влияния, свързани с публикуването на проучването. Факторите, които повишават

сигурността на доказателствата, са: голям ефект на интервенцията, зависимост на отговора от дозата, възможните замъглявания или систематични грешки на резултатите са контролирани. Видът на препоръката (условна или категорична), както и окончателната преценка за сигурността на доказател-

ствата се публикуват заедно с всяка от препоръките, за да подпомогнат вземането на решенията относно приложението им, както е показано по-долу за препоръките за скрининг, публикувани на сайта (<http://ecibc.jrc.es.europa.eu/recommendations/>)² към май 2019 г.

² Забележка: Преводът на български език не е официален, оригиналната версия на английски език трябва да се има предвид при необходимост от вземане на решения въз основа на препоръките (<http://ecibc.jrc.es.europa.eu/recommendations/>).

5.2.1. На каква възраст жените трябва да участват в организирана програма за маммографски скрининг

Следните препоръки са за жени, които нямат симптоми за РГ и нямат установени фактори, повишаващи риска от РГ:

Предлага се при жени на възраст от 40 до 44 години със среден риск от развитие на РГ и без симптоми на болестта да не се провежда маммографски скрининг	условна препоръка, умерена сигурност на доказателства
Предлага се при жени на възраст от 45 до 49 години със среден риск от развитие на РГ и без симптоми на болестта да се провежда дигитален маммографски скрининг в контекста на организирани скринингови програми	условна препоръка, умерена сигурност на доказателства
Препоръчва се при жени на възраст от 50 до 69 години със среден риск от развитие на РГ и без симптоми на болестта да се провежда дигитален маммографски скрининг в контекста на организирани скринингови програми	категорична препоръка, умерена сигурност на доказателства

Предлага се при жени на възраст от 70 до 74 години със среден риск от развитие на РГ и без симптоми на болестта да се провежда гизитален маммографски скрининг в контекста на организирани скринингови програми	условна препоръка, умерена сигурност на доказателства
---	---

5.2.2. През какъв интервал от време жените трябва да участват в организирана програма за маммографски скрининг

Цел на препоръките е да определят най-подходящия интервал от време за участие

на жените на различна възраст в организирана програма за маммографски скрининг. Това е важно, защото наред с възможностите за ранна диагностика, маммографският скрининг крие и определени рискове, ако се провежда през неподходящи интервали.

Предлага се при жени на възраст от 45 до 49 години със среден риск от развитие на РГ и без симптоми на болестта да се провежда маммографски скрининг в контекста на организирани скринингови програми през две или три години, но не ежегодно	условна препоръка, много ниска сигурност на доказателства
Препоръчва се при жени на възраст от 50 до 69 години със среден риск от развитие на РГ и без симптоми на болестта да не се провежда ежегоден маммографски скрининг в контекста на организирани скринингови програми	категорична препоръка, много ниска сигурност на доказателствата
Предлага се при жени на възраст от 50 до 69 години със среден риск от развитие на РГ и без симптоми на болестта да се провежда маммографски скрининг в контекста на организирани скринингови програми през две, вместо през три години	условна препоръка, много ниска сигурност на доказателства

<p>Препоръчва се при жени на възраст от 70 до 74 години със среден риск от развитие на РГ и без симптоми на болестта да не се провежда ежегоден маммографски скрининг в контекста на организирани скринингови програми</p>	<p>категорична препоръка, много ниска сигурност на доказателствата</p>
<p>Предлага се при жени на възраст от 70 до 74 години със среден риск от развитие на РГ и без симптоми на болестта да се провежда маммографски скрининг в контекста на организирани скринингови програми през три, вместо през две години</p>	<p>условна препоръка, много ниска сигурност на доказателства</p>

5.2.3. Какъв диагностичен метод трябва да се използва при скрининг за рак на гърдата

Когато се провежда скрининг за РГ, може да се използват

различни методи при жени, които нямат симптоми за РГ и нямат установени фактори, повишаващи риска от РГ. Следните препоръки се отнасят за използването на маммография или томосинтеза:

<p>Предлага се при жени със среден риск от развитие на РГ и без симптоми на болестта да се провежда скрининг с дигитална маммография (DM-Digital Mammography), вместо с томосинтеза (DBT-Digital Breast Tomosynthesis), в контекста на организирани скринингови програми. Тази препоръка се отнася най-вече за възрастовата група 50-69 годишни, защото за тях препоръката за провеждане на скрининг е категорична</p>	<p>условна препоръка, много ниска сигурност на доказателства</p>
<p>Предлага се при жени със среден риск от развитие на РГ и без симптоми на болестта да се провежда скрининг само с дигитална маммография (DM), вместо DBT (Digital Breast Tomosynthesis) в допълнение към DM (Digital Mammography), в контекста на организирани скринингови програми</p>	<p>условна препоръка, много ниска сигурност на доказателства</p>

5.2.4. Какъв метод трябва да се използва при скрининг за рак на гърдата у жени с увеличена плътност на гърдата

Жени, при които маммографията не показва наличие на

РГ, но имат увеличена плътност на гърдата, може да се наложи провеждане на допълнително изследване. Следните препоръки се отнасят за допълнителните изследвания, които да бъдат проведени при тях:

<p>Предлага се при жени без симптоми за РГ, но с висока маммографска плътност на гърдата и негативна дигитална маммография, направена в контекста на организирана скринингова програма, да не се провежда допълнителен скрининг с автоматизирана система за ехография на гърда (ABUS), а само дигитален маммографски скрининг</p>	<p>условна препоръка, много ниска сигурност на доказателствата</p>
<p>Предлага се при жени без симптоми за РГ, но с висока маммографска плътност на гърдата и негативна маммография, направена в контекста на организирана скринингова програма, да не се провежда допълнителен скрининг с HHUS (hand-held ultrasound), а само маммографски скрининг там, където това все още не е въведено като практика</p>	<p>условна препоръка, ниска сигурност на доказателствата</p>
<p>Предлага се при жени без симптоми за РГ, но с висока маммографска плътност на гърдата и негативна маммография, направена в контекста на организирана скринингова програма, да не се провежда допълнителен скрининг с ядреномагнитен резонанс, а само маммографски скрининг</p>	<p>условна препоръка, много ниска сигурност на доказателствата</p>

5.2.5. Каква е оптималната стратегия за покана на жените за участие в организирана скринингова програма

За да бъде скрининговата програма ефективна относно намаляване на смъртността от РГ, е нужно участие на значителен дял от подлежащото

население. Когато участието е ниско, това може да компроментира ефективността на програмата и да предразполага към неравнопоставеност в достъпа до медицинско

обслужване. Поради това са формулирани препоръки за най-добрите стратегии, за да се поканят жените за участие в организирана скринингова програма за РГ:

<p>Препоръчва се използване на писмо за покана за участие в организирана скринингова програма на жени без симптоми за РГ на възраст 50-69 години със среден риск от развитие на РГ (за които препоръката за провеждане на маммографски скрининг е категорична)</p>	<p>категорична препоръка, умерена сигурност на доказателствата</p>
<p>Предлага се използване на писмо с подпис на личния лекар или писмо с фиксиран ден и час за изследване, или писмо, придружено с телефонно обаждане, или писмо, последвано от писмено напомняне, вместо само писмо за покана за участие в организирана скринингова програма на жени без симптоми за РГ на възраст 50-69 години със среден риск от развитие на РГ (за които препоръката за провеждане на маммографски скрининг е категорична)</p>	<p>условна препоръка, умерена сигурност на доказателствата</p>
<p>Предлага се да не се използва писмо, придружено с личен контакт (лице в лице), за покана за участие в организирана скринингова програма на жени без симптоми за РГ на възраст 50-69 години със среден риск от развитие на РГ (за които препоръката за провеждане на маммографски скрининг е категорична)</p>	<p>условна препоръка, много ниска сигурност на доказателствата</p>

5.2.6. Какъв вид комуникация трябва да се използва при социално неравнопоставени жени, за да се осигури тяхното участие в организирана скринингова програма

За да бъде скрининговата програма ефективна за намаляване на смъртността от РГ, е нужно участие на значителен дял от подлежащото население. Когато участието е ниско, това може да компроментира ефективността на програмата и да предразполага към не-

равнопоставеност в достъпа до медицинско обслужване. Съществуват различни социално-демографски, икономически, мотивационни и организационни пречки, които повлияват участието в организирани про-

грами за скрининг за РГ. Поради това са формулирани препоръки за най-добрите стратегии, за да се покняят социално неравнопоставени жени за участие в такава програма:

Предлага се да се използва специфична стратегия за комуникация, вместо обща такава, за да се увеличи участието на социално неравнопоставени жени на възраст от 50 до 69 години в организирана програма за скрининг за РГ	условна препоръка, ниска сигурност на доказателствата
Предлага се да се използва специфична стратегия за комуникация, вместо обща такава, за да се увеличи участието на жени с умствена изостаналост на възраст от 50 до 69 години в организирана програма за скрининг за РГ	условна препоръка, ниска сигурност на доказателствата
Предлага се да се използва специфична стратегия за комуникация, вместо обща такава, за да се увеличи участието на жени на възраст от 50 до 69 години, които не говорят официалния език на страната, в организирана програма за скрининг за РГ.	условна препоръка, ниска сигурност на доказателствата

5.2.7. Трябва ли да се използва специален инструмент, подпомагащ вземането на решения, при информирането на жени за ползите и рисковете от участие в организирана програма за скрининг за рак на гърдата

Инструментите, подпомагащи вземане на решения, са дефинирани от International Patient

Decision Aids Standards (IPDAS) Collaboration като: основани на доказателства инструменти, създадени да подпомагат пациенти при вземането на решения, свързани с медицинското обслужване. Въпреки че няколко такива инструменти са създадени специално за скрининг за РГ, само някои от тях са валидирани и нивата на информиран избор остават ниски. Следната препоръка се отнася за използ-

ването на такъв инструмент в сравнение с обикновено писмо за покана, с цел информиране на

жените за ползите и вредите от участие в организирана програма за скрининг за РГ:

Предлага се използване на инструмент, подпомагащ вземане на решение, който обяснява ползите и вредите от скрининг за РГ, в сравнение с „обикновено“ писмо, което съдържа тази информация

условна препоръка, умерена сигурност на доказателствата

5.2.8. Как трябва да се прилага маммографският скрининг

Въпреки че маммографският скрининг се препоръчва за жени на възраст от 45 до 74 години (за 50-69 годишните препоръката е категорична, за останалите – условна), съществуват различия в организацията на приложението му – пог форма на организирани

програми или неорганизиран в специфична програма. През 2003 г. Европейският съвет препоръчва приложението на организирани скринингови програми, каквито вече съществуват в много европейски държави. Но тъй като паралелно се прилага и неорганизиран скрининг, чиято ефективност е под въпрос, се формулира следната препоръка:

Препоръчва се да се прилага организирана програма за маммографски скрининг за ранна диагностика на РГ у жени без симптоми на болестта

категорична препоръка, умерена сигурност на доказателствата

5.2.9. Как трябва да се разчитат маммографиите

Един от методите за повишаване чувствителността на маммографския скрининг е двойното разчитане на маммографиите, което означава, че те се

разглеждат от двама независими обучени маммографисти. Ако техните заключения не съвпадат, маммографията може да се разгледа от трети експерт (арбитър) или да се обсъди от двамата експерти, за да се постигне консенсус. Препоръката

се отнася до това кой от подхо- дите е най-ефективен – двойно разчитане (от независими ек- перти, двойно сляпо) с обсъжда-

не за постигане на консенсус или двойно разчитане с арбитър, в сравнение с разчитане от само един мамографист.

Предлага се приложение на метода с двойно разчитане (с постигане на консенсус или с арбитър), вместо единично разчитане на мамографиите при скрининг за ранна диагностика на РГ	условна препоръка, умерена сигурност на доказателствата
---	---

5.2.10. Каква е оптималната стратегия за покана на жени за участие в периодичните прегледи от скрининговата програма

Жените, които имат отрицателен резултат при скрининга за РГ, ще бъдат поканени за следващ преглед след 2 или 3 години. Следните препоръки са за оптимална стратегия за покана на тези жени за участие в периодични прегледи от скрининговата програма:

Препоръчва се да се използва писмо за покана на жените за участие в периодичните прегледи от скрининговата програма	категорична препоръка, умерена сигурност на доказателствата
Предлага се писмото за покана на жените за участие в периодичните прегледи от скрининговата програма да е подписано от семейния лекар, да съдържа определен ден и час за преглед, да бъде придружено от напомняне по телефона или да бъде последвано от писмено напомняне за поканата	условна препоръка, умерено до висока сигурност на доказателствата
Предлага се писмото за покана на жените за участие в периодичните прегледи от скрининговата програма да не се придружава от лична среща, освен в случаите, когато жената е имала фалшиво положителен резултат от предишното изследване	условна препоръка, ниска сигурност на доказателствата

5.2.11. Каква е оптималната стратегия за съобщаване на резултата от скрининговия тест

Отделните етапи от скрининга са свързани с предоставяне на специфична информация на жената. Следните препоръки се отнасят до начините, по които да се съобщи резултата от скрининговия тест:

Предлага се да се използва писмо за информирание на жените, които имат отрицателен резултат от скрининговия тест	условна препоръка, много ниска сигурност на доказателствата
Предлага се да не се използва телефонно обаждане или лична среща за информирание на жените, които имат отрицателен резултат от скрининговия тест	условна препоръка, много ниска сигурност на доказателствата
Предлага се да се използва писмо, придружено с телефонно обаждане, за покана на жените за допълнително диагностично уточняване в рамките на скрининговата програма	условна препоръка, ниска сигурност на доказателствата

5.2.12. Кои метод трябва да се използва за вземане на материал за изследване от лезия, подозрителна за рак на гърдата

Жените, при които е открита лезия, подозрителна за РГ при маммографски скрининг, подлежат на допълнително диагностично уточняване, с цел прецизиране на лечението – избягване на ненужни операции, но своевременна

реакция при клинично значими изменения. За поставяне на точна диагноза на подозрителната лезия преди хирургично лечение се използват два метода: (1) тънкоиглена аспирационна биопсия, при която се вземат клетки от тъканта на гърдата, и (2) кор-биопсия, при която се отстранява част от лезията със запазване на структурата ѝ за изследване. Следната препоръка е за използването на тези два метода:

Препоръчва се при маммографски открита лезия, подозрителна за РГ (включително бучка, асиметрична плътност на гърдата, калцификати и/или нарушена архитектура), извършване на кор-биопсия, вместо тънкоиглена аспирационна биопсия (цитология) с цел диагностично уточняване	категорична препоръка, умерена сигурност на доказателствата
---	---

5.2.13. Какъв вид насочване трябва да се използва при извършване на биопсия поради калцификат в гърда

Когато с мамография или друг скринингов тест е открит калцификат или микрокалцификат в гърда, което може да е или да

не е признак на РГ, тази лезия трябва да се изследва допълнително. За тази цел трябва се вземе тъкан от гърдата (биопсия). Следната препоръка е за това какъв тип насочване (навигация) да се използва, за да се взема материал с кор-биопсия от точното място:

Препоръчва се използване на стереотактично насочвана кор-биопсия вместо ултразвуково насочвана кор-биопсия при установени калцификати в гърда с цел диагностично уточняване на лезията	категорична препоръка, ниска сигурност на доказателствата
--	---

5.2.14. Какъв тест трябва да се използва за диагностика на жени, поканени за повторно изследване поради подозрителна лезия за рак на гърдата, открита при мамографски скрининг

Когато е открита подозрителна лезия за РГ при мамографски скрининг, жената се поканва за допълнително изследване. Следната препоръка е за това дали трябва да се използва дигитална томосинтеза или мамография в допълнителна проекция за диагностично уточняване на лезията:

Предлага се използване на дигитална томосинтеза (digital breast tomosynthesis - DBT) вместо мамография в допълнителни проекции при диагностично уточняване на жени с подозрителна лезия за РГ при мамографски скрининг.	условна препоръка, умерена сигурност на доказателствата
---	---

5.3. Потенциален ефект на европейското ръководство за рак на гърдата върху политиката на Европейската комисия за контрол на злокачествените болести

Контролът на злокачествените болести, включително РГ, изисква сътрудничество на европейско ниво, което се е доказало като ефективен подход при справянето с различни проблеми. Комплексният подход, промотиран от Европейската комисия³ за приложение с цел намаляване значимостта на хроничните болести в Европа, може да се допълни

³ European Commission, DG Health and Food Safety, Public Health, Major and chronic diseases policy, http://ec.europa.eu/health/major_chronic_diseases/policy/index_en.htm

Commission of the European Communities. Communication from the Commission to the European Parliament, the Council, the European Economic and Social Committee and the Committee of the regions on Action Against Cancer: European Partnership. Brussels, COM(2009) 291/4. http://ec.europa.eu/health/ph_information/dissemination/diseases/docs/com_2009_291.en.pdf

и с разработването на ръководства, основани на доказателства, каквото е *Европейското ръководство за рак на гърдата*. В документа на Европейската комисия *Commission Communication on Action Against Cancer: European Partnership* се поставя цел за намаляване значимостта на злокачествените болести чрез приложение на скрининг за РГ, маточна шийка и колоректален карцином при 100% от подлежащото население. Като допълнение към това, в Декларация на Европейския парламент [*European Parliament, 2015*] се подчертава значението на скрининга за РГ за намаляване на смъртността от това заболяване.

Поради това очаква се *Европейското ръководство за рак на гърдата* да има най-голям ефект в областта на скрининга като интервенция на популационно ниво. Например препоръките за скрининг на различните възрастови групи жени и приложението на различни видове техники може да доведе до модифициране на

практиките, прилагани в отделните държави.

Препоръките за диагностика може да изискват скъпи инвестиции, което да е предизвикателство за някои държави – например, въвеждането на скрининг с DBT (Digital Breast Tomosynthesis). Това от своя страна може да доведе до неравнопоставеност в достъпа до този вид диагностика сред жените от държави, които разполагат с по-ограничени ресурси.

Няколко различни инициативи на Европейската комисия могат да бъдат подпомогнати чрез *Европейското ръководство за рак на гърдата*:

(1) Намаляване на неравнопоставеността в областта на здравеопазването и по-специално в достъпа до скринингови програми чрез приложение на ефективни стратегии за покана на жените за участие.

(2) Подкрепа на кампаниите за информираност относно начините за контрол на хроничните болести – един от разделите на *Европейското*

ръководство за рак на гърдата е посветен на стратегии за ефективна комуникация на ползите и вредите при приложението на популяционен скрининг с цел достигане до информирано решение от страна на жените от маргетните групи.

(3) Европейски кодекс за контрол на рака⁴ – една от 12-те препоръки в този кодекс се отнася до участие в организирани скринингови програми (виж *Раздел III*). Следователно разработването и своевременното актуализиране на *Европейското ръководство за рак на гърдата* може да подпомогне приложението на тази препоръка.

Препоръките от *Европейското ръководство за рак на гърдата* са в основата на изискванията, включени в *Европейската система за качество на медицинското обслужване в лечебни заведения за рак на гърдата* (съкратено *Европейска система за качество*), която също се разработва в рамките на ECIBC (<https://ecibc.jrc.ec.europa.eu/>).

⁴ European Code Against Cancer – 12 ways to reduce your cancer risk. <http://cancer-code-europe.iarc.fr/index.php/en/>

5.4. Потенциални възможности за приложение на Европейското ръководство и Системата за качество на медицинското обслужване в лечебни заведения за рак на гърдата в България

На сайта на ECIBC са публикувани данни за всяка от държавите, които участват в инициативата (<http://ecibc.jrc.ec.europa.eu/ecibc-country-profiles>).

За България е представена информация за официалното лице за контакт от Министерството на здравеопазването (контакти и на други експерти по темата са включени в базата данни на ECIBC), отбелязани са въпросниците, на които България е отговорила до момента относно: (1) организацията на медицинското обслужване на пациентите с РГ, (2) наличието на популационен скрининг, (3) организацията на обучението на специалистите по маммография, (4) обхват на *Европейското ръководство за рак на гърдата* и

Европейската система за качество и (5) акредитационни схеми, прилагани в областта на РГ.

Активността от страна на българските експерти по отношение на темите, разглеждани в ECIBC, включително и участието им в редица работни и пленарни срещи, показва, че има интерес към *Европейското ръководство за рак на гърдата* и *Европейската система за качество*, както и очакване за приложението на тези разработки и в България по подходящ начин.

Една от предпоставките за приложение на препоръките от *Европейското ръководство за рак на гърдата* в България е, че те са разгледани от експертния борд, отговарящ за актуализацията на българското ръководство за РГ, и са включени в последното му издание [Калев Д, 2018].

Съществуват и достатъчно подробни данни за заболяемост по възрастови групи, тенденции и разпределение по стадии на новодиагностицираните случаи (раздел II), които

да се използват при планиране на съответните дейности и определяне на приоритети според наличните ресурси (виж по-горе в същия раздел).

Според анализ на Гергов И. (2016 г.) на възможностите за използване на маммография и ултразвуково изследване за ранна диагностика на РГ, в България има достатъчно лечебни заведения с маммографски апарати на съвременно ниво - 177, сключили договор с Националната здравно-осигурителна каса (НЗОК) (през 2015 г.), които са равномерно разпределени на територията на страната.

В България не се провежда популационен скрининг в рамките на организирана програма, но Националната здравно-осигурителна каса (НЗОК) финансира високо специализираното медико-диагностично изследване „маммография на двете млечни жлези“ за жени на възраст 50-69 години. През 2015 г. средната стойност на показателя на 10 000 здравно-осигурени лица е 232 изследвания, който е по-висок в сравнение с предходната година. Най-високи стойности

на показателя са отчетени в Пловдив (358), Смолян (343) и Плевен (334), най-ниски – във Враца (85), Търговище и Силистра (125). Тенденцията за увеличаване на тези изследвания може да се отрази и на тенденцията в заболяемостта от РГ в отделните области (табл. 2.1.4). Гергов И. (2016 г.) обръща внимание на това, че през 2016 г. плануваните за финансиране от НЗОК маммографии са повече от предишните години, но всъщност те са били достатъчни да обхванат само около 30% от подлежащите жени от населението на възраст 50-69 г.

През последните години в България са проведени и няколко кампании за ранна диагностика – „Спри и се прегледай“ на Министерство на здравеопазването, „За да си здрава, прегледай се днес“ на Столична община и Програма с подвижен маммограф на НОМЦ (Национален онкологичен медицински център към Университетска онкологична болница в гр. София). В рамките на тези инициативи е създаден скринингов регистър към НЦО-ЗА, въведена е системата VI-

RADS за класификация на мамографските находки, определена е подходящата таргетна група жени – на възраст 50-69 години, разработено е специализирано ръководство „Организиран популационен скрининг за рак на млечна жлеза“ от *Кирова Г. и съавтори* (2011 г.), проведена е обучителна кампания на медицински специалисти.

Наред с тези постижения, съществуват и съществени предизвикателства относно приложението на европейските препоръки за скрининг в България [*НЦОЗА, 2015; Гергов И, 2016*]. Необходимо е:

- ❑ създаване на специализирана инфраструктура за целия път на жената от скрининг и диагностика до лечение на РГ и проследяване на пациентите, осигуряваща приемственост и продължение на грижата на всеки следващ етап (*Приложение 3*);
- ❑ осигуряване с кадри и тяхното обучение;
- ❑ регламентиране на заплащането на съответните дейности;

- ❑ създаване на специализирани структури за акредитация и сертифициране на лечебни заведения за РГ, вкл. лаборатории;

- ❑ въвеждане на специфични стандарти;

- ❑ дългосрочно осигуряване на съответните ресурси.

Въпреки че проведените през последните години кампании за ранна диагностика на РГ не са били достатъчно ефективни (само 13.4% от поканените жени са участвали в „Спри и се прегледай“, в скрининговия регистър не се внасят подробни данни, не са спазвани точно препоръките за провеждане на качествено изследване и документирание на резултата и др.), опитът от провеждането им може да бъде полезен при организирането на програма за популационен скрининг в България според съвременните стандарти, след отстраняване на допуснатите пропуски.

Организацията на здравеопазването е отговорност на правителствата на отделни

те държави членки, но Европейските институции предоставят помощ при справянето с общи и значими предизвикателства, каквото е контролът на злокачествените болести и в частност РГ. Разработването на съвременно ръководство, основано на доказателства, и приложено чрез система за осигуряване на качество в лечебните заведения за РГ, може да подпомогне професионалистите, гражданите, пациентите

и политиците при иницирането на необходими промени с цел подобряване резултатите и оптимизация на медицинското обслужване. Приложението на тези разработки в България изисква преодоляване на съществени затруднения, което може да се постигне, но само с категоричната подкрепа и правилни решения от страна на отговорните държавни институции, в сътрудничество с гражданското общество.



АКЦЕНТИ

- 1) Методите за ранна диагностика на РГ включват клиничен преглед, самоизследване на гърдите и маммографски скрининг.
- 2) Маммографски скрининг за РГ в рамките на организирани програми, обхващащи жени на възраст 50-69 години, се препоръчва като най-ефективен метод за ранна диагностика.
- 3) Спазването на съвременни препоръки, основани на доказателства, за скрининг, диагностика и лечение на РГ може да осигури по-добра прогноза при болестта.

Заклучение

Значимостта на РГ за съвременното ни общество е безспорна. Едновременно с това съществуват основания на доказателства методи за намаляване на риска от РГ и ранното му диагностициране. Тяхното приложение на индивидуално ниво и от обществото като цяло може да допринесе за намаляване на заболяемостта и подобряване на прогнозата за пациентите.

Недостатъчно използван потенциал по отношение намаляване риска от РГ в България има в дейностите за поддържане на нормално телесно тегло, оптимална физическа активност и намаляване употребата на алкохол. Разработените програми за контрол на хро-

ничните незаразни болести, включително злокачествени, са предпоставка за постигане на напредък в тази област.

Препоръките от *Европейското ръководство за рак на гърдата* са разгледани от експертния борд, отговарящ за актуализацията на българското ръководство за рак на гърдата, и са включени в последното му издание, което спомага за повишаване информираността на българските специалисти. Съществуват и достатъчно подробни данни за заболяемост по възрастови групи, тенденции и разпределение по стадии на новодиагностицираните случаи, които да се използват при планиране на съответните дейности и оп-

ределяне на приоритети според наличните ресурси. Опитът от проведени в страната кампании за ранна диагностика може да послужи при организиране на програма за популяционен скрининг в страната.

Въпреки тези благоприятни обстоятелства, съществуват и съществени затруднения от-

носно приложението на съвременните препоръки за профилактика и ранна диагностика в България, преодоляването на които може да се постигне само с категоричната подкрепа и правилни решения от страна на обществото и отговорните държавни институции.

VII

Информационни източници

1. Adams-Campbell LL et al. Vigorous exercise across the lifespan and reduced risk of estrogen receptor negative breast cancer in African American women. 36th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium, December 2013
2. Aggarwal A, Liu ML, Krasnow S. Breast cancer in male veteran population: an analysis from VA cancer registry. *JCSO* 2014; 12 (8): 293-297
3. Albrecht T, McKee M, Alexe DM, et al. Making progress against cancer in Europe in 2008. *Eur J Cancer* 2008; 44: 1451-1456
4. Allin KH, et al. Elevated C-reactive protein in the diagnosis, prognosis, and cause of cancer. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2011; 48 (4): 155-170
5. Alonso-Coello P, Oxman AD, Moberg J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 2: Clinical practice guidelines. *BMJ* 2016; 353: i2089
6. Althuis MD, Dozier JM, Anderson WF, Devesa SS, Brinton LA. Global trends in breast cancer incidence and mortality 1973–1997. *Int J Epidemiol* 2005; 34: 405-412
7. Amant F, et al. Long-term cognitive and cardiac outcomes after prenatal exposure to chemotherapy in children aged 18 months or older: an observational study. *Lancet Oncol* 2012; 13: 256-264
8. Amant F, et al. Prognosis of women with primary breast cancer diagnosed during pregnancy: results from an International Collaborative Study. *J Clin Oncol* 2013; 31 (20): 2532-2539
9. American Cancer Society. Breast Cancer Facts and Figures 2011-2012. Atlanta: American Cancer Society, Inc.
10. American Cancer Society. Breast Cancer Facts and Figures 2013-2014. Atlanta, American Cancer Society, Inc. 2013
11. American Cancer Society. Global Cancer Facts & Figures 2nd Edition. Atlanta: American Cancer Society; 2011
12. Anders CK, et al. Breast cancer before age 40 years. *Semin Oncol* 2009; 36 (3): 237-249
13. Anderson AS, Key TJ, Norat T, et al. European Code against cancer 4th edition: Obesity, body fatness and cancer. *Cancer Epidemiol* 2015; 39S: S34-S45

14. Anderson BO, Braun S, Lim S, et al. Early detection of breast cancer in countries with limited resources. *Breast J* 2003; 9 (Suppl 2): S51-S59
15. Anderson BO, Yip CH, Ramsey SD, et al. Breast cancer in limited-resource countries: health care systems and public policy. *Breast J* 2006; 12 (Suppl 1): S54-69
16. Antoniou A, Pharoah PD, Narod S, et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 and BRCA2 mutations detected on case series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet* 2003; 72 (5): 1117-1130
17. Antoniou AC, et al. The BOADICEA model of genetic susceptibility to breast and ovarian cancers: updates and extensions. *Br J Cancer* 2008; 98: 1457-1466
18. Armaroli P, Villain P, Suonio E, et al. European Code against Cancer, 4th Edition: Cancer screening. *Cancer Epidemiol* 2015; 39S: S139-S152
19. Arnold M, et al. Recent trends in incidence of five common cancers in 26 European countries since 1988: Analysis of the European Cancer Observatory. *Eur J Cancer* 2015; 51 (9): 1164-1187
20. Arnold M, Lam F, Ervik M, Soerjomataram I. Cancer and Obesity: Global burden of cancer attributable to excess weight. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Available from: <http://gco.iarc.fr/obesity>, accessed [30/12/2018]
21. Arnold M, Pandeya N, Byrnes G, et al. Global burden of cancer attributable to high body-mass index in 2012: a population-based study. *Lancet Oncol* 2015; 16 (1): 36-46
22. Arthur R, Wassertheil-smoller S, Manson JE, et al. The combined association of modifiable risk factors with breast cancer risk in the women's health initiative. *Cancer Prev Res Phila Pa* 2018; 11: 317-326
23. Atwood K, Colditz GA, Kawachi I. From public health science to prevention policy: placint science in its social and political contexts. *Am J Public Health* 1997; 87: 1603-1606
24. Aune D, et al. Fruits, vegetables and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 134 (2): 479-493
25. Aune D, Chan DS, Vieira AR, et al. Dietary compared with blood concentrations of carotenoids and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Am J Clin Nutr* 2012; 96: 356-373
26. Autier P, et al. Evolving risk factors for breast cancer occurrence and death. EBCC9, Glasgow 19-21 March 2014
27. Autier P, et al. Vitamin D status and ill health: a systematic review. *The Lancet Diabetes and Endocrinology* 2014; 2 (1): 76-89
28. Azage M, Abeje G, Mekonnen A. Assessment of factors associated with breast self-examination among health extension workers in West Gojjam Zone, Northwest Ethiopia. *Int J Breast Cancer* 2013; 2013: 814395
29. Baer HJ, Colditz GA, Willett WC, et al. Adiposity and sex hormones in girls. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16: 1880-1888
30. Baeyens-Fernandez JA, Molina-Portillo E, Pollan M, et al. Trends in incidence, mortality and survival in women with breast cancer from 1985 to 2012 in Granada, Spain: a population-based study. *BMC Cancer* 2018; 18: 781

31. Baines CJ. Breast self-examination. *Cancer* 1992; 69 (Suppl 17): 1942-1946
32. Barbone F, Filiberti R, Franceschi S, et al. Socioeconomic status, migration and the risk of breast cancer in Italy. *Int J Epidemiol* 1996; 25 (3): 479-487
33. Baris E, Mollahaliloglu S, Aydin S. Healthcare in Turkey: from laggard to leader. *BMJ* 2011; 342: c7456.
34. Barker DJ and Thomburg KL. Placental programming of chronic diseases, cancer and lifespan: a review. *Placenta* 2013; 34: 841-845
35. Bellia A, et al. Serum 25-Hydroxyvitamin D levels are inversely associated with systemic inflammation in severe obese subjects. *Interm Emerg Med* 2011; published on-line 25 March 2011
36. Berkey CS, Frazier AL, Gardner JD, et al. Adolescence and breast carcinoma risk. *Cancer* 1999; 85: 2400-2409
37. Berrino F, De Angelis R, Sant M, Rosso S, Lasota MB, Coebergh JW, et al. Survival for eight major cancers and all cancers combined for European adults diagnosed in 1995-99: results of the EURO-CARE-4 study. *Lancet Oncology* 2007; 8: 773-783
38. Birks S, Peeters A, Backholer K, O'Brien P, Brown W. A systematic review of the impact of weight loss on cancer incidence and mortality. *Obesity Reviews* 2012; 13 (10): 868-891
39. Blackburn EH, Epel ES. Telomeres and adversity: too toxic to ignore. *Nature* 2012; 490: 169-171
40. Blackburn EH. Reconciling stress and cancer: insights from telomeres. In: Stewart BW, Wild CP (eds.). *World Cancer Report 2014*. International Agency for Research on Cancer. Lyon, 2014, pp. 77-80
41. Bobo J, Lee N. Factors associated with accurate cancer detection during a clinical breast examination. *Ann Epidemiol* 2000; 10 (7): 463
42. Bobo JK, Lee NC, Thames SF. Findings from 752,081 clinical breast examinations reported to a national screening program from 1995 through 1998. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92 (12): 971-976
43. Boffetta P and Hashibe M. Alcohol and cancer. *Lancet Oncol* 2006; 7: 149-156
44. Boice J D Jr, Harvey E B, Blettner M, et al. Cancer in the contralateral breast after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med* 1992; 326: 781-785
45. Botha JL, Bray F, Sankila R, Parkin DM. Breast cancer incidence and mortality trends in 16 European countries. *European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)* 2003; 39 (12): 1718-1729
46. Bray F, Colombet M, Mery L, Pineros M, Znaor A, Zanetti R, et al. *Cancer incidence in five continents, vol XI*, Lyon, IARC Scientific Publication No. 166, 2018
47. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018; (0): 1-31
48. Breast Cancer Risk Reduction. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 1-2017
49. Briesta S, Vangb R, Terrellc K, et al. Invasive lobular carcinoma of the male breast: A rare histology in an uncommon disease. *Breast Care* 2009; 4: 36-38
50. Calle EE and Kaaks R. Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nat Rev Cancer* 2004; 4: 579-591

51. Campbell KL, Foster-Schubert KE, Alfano CM, et al. Reduced-calorie dietary weight loss, exercise, and sex hormones in postmenopausal women: Randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2012; 30 (19): 2314-2326
52. Campisi J. Ageing, tumor suppression and cancer: high wire-act! *Mech Ageing Dev* 2005; 126: 51-58
53. Campisi J. Cancer and ageing: rival demons? *Nature Reviews Cancer* 2003; 3: 339-349
54. Cancer screening in the European Union (2017). Report on the implementation of the Council Recommendation on cancer screening. European Commission, 2017.
55. Canfell K, et al. Decrease in breast cancer incidence following a rapid fall in use of hormone replacement therapy in Australia. *Med J Austr* 2008; 188 (11): 641-644
56. Caplan L. Delay in breast cancer: implications for stage at diagnosis and survival. *Front Public Health* 2014; 2: 87
57. CDC (Centers for Disease Control and Prevention, https://www.cdc.gov/cancer/breast/basic_info/prevention.htm): What Can I Do to Reduce My Risk of Breast Cancer?, accessed on 10 Dec 2018
58. Chen Z, Arendell L, Aickin M, et al. Hip bone density predicts breast cancer risk independently of Gail score: results from the Women's Health Initiative. *Cancer* 2008; 113 (5): 907-915
59. Chiu SY, et al. Effect of baseline breast density on breast cancer incidence, stage, mortality, and screening parameters: 25-year follow-up of a Swedish mammographic screening. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010; 19: 1219-1228
60. Claus EB, et al. Autosomal dominant inheritance of early-onset breast cancer. Implications for risk prediction. *Cancer* 1994; 73: 643-651
61. Claus EB, et al. The calculation of breast cancer risk for women with a first degree family history of ovarian cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1993; 28: 115-120
62. Claus EB, Stowe M, Carter D, Holford T. The risk of a contralateral breast cancer among women diagnosed with ductal and lobular breast carcinoma in situ: data from the Connecticut Tumor Registry. *Breast* 2003; 12: 451-456
63. Clavel-Chapelon F. E3N-EMC Group. Differential effects of reproductive factors on the risk of pre- and postmenopausal breast cancer. Results from a large cohort of French women. *Br J Cancer* 2002; 86: 723-727
64. Clayton D, Schifflers E. Models for temporal variation in cancer rates. I: age-period and age-cohort models. *Stat Med* 1987; 6: 449-467
65. Clayton D, Schifflers E. Models for temporal variation in cancer rates. II: age-period-cohort models. *Stat Med* 1987; 6: 469-481
66. Coebergh JW, Van den Hurk C, Rosso S, et al. EUROCAOURSE lessons learned from and for population-based cancer registries in Europe and their programme owners: improving performance by research programming for public health and clinical evaluation. *Eur J Cancer* 2015; 51: 997-1017
67. Colditz GA, et al. Family history, age, and risk of breast cancer. Prospective data from the Nurses' Health Study. *JAMA* 1993; 270: 338-343

68. Colditz GA, Bohlke K. Priorities for the primary prevention of breast cancer. *Cancer J Clinic* 2014; 64 (1): 186-194
69. Coleman EA, Heard JK. Clinical breast examination: an illustrated educational review and update. *Clin Excell Nurse Pract* 2001; 5 (4): 197-204
70. Coleman MP, Estève J, Damiecki P, Arslan A, Renard H. Trends in cancer incidence and mortality. *IARC Scientific Publications* 1993; 121: 1-806
71. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet* 1996; 347 (9017): 1713-1727
72. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50, 302 women with breast cancer and 96, 973 women without the disease. *Lancet* 2002; 360 (9328): 187-195
73. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58,209 women with breast cancer and 101,986 women without the disease. *Lancet* 2001; 358 (9291): 1389-1399
74. Commission of the European Communities. Communication from the Commission to the European Parliament, the Council, the European Economic and Social Committee and the Committee of the regions on Action Against Cancer: European Partnership. Brussels, COM(2009) 291/4 http://ec.europa.eu/health/ph_information/dissemination/diseases/docs/com_2009_291.en.pdf
75. Commission of the European Communities. White Paper Together for Health: A Strategic Approach for the EU 2008-2013. Brussels, COM(2007) 630. http://ec.europa.eu/health/strategy/docs/whitepaper_en.pdf
76. Consolidated Treaty of the EU (2007)
77. Corrao G, Bagnardi V, Zambon A, et al. A meta-analysis of alcohol consumption and the risk of 15 diseases. *Preventive Medicine* 2004; 38 (5): 613-619
78. Couch FJ, et al. BRCA1 mutations in women attending clinics that evaluate breast cancer risk. *N Engl J Med* 1997; 336: 1409-1415
79. Coughlin SS, et al. Diabetes mellitus as a predictor of cancer mortality in a large cohort of US adults. *Amer J Epidemiol* 2004; 159 (12): 1160-1167
80. Council Conclusions on reducing the burden of cancer (2008)
81. Council of the European Union. Council conclusions „Innovative approaches for chronic diseases in public health and healthcare systems“. Brussels, 7 December 2010 http://www.consilium.europa.eu/uedocs/cms_Data/docs/pressdata/en/lsa/118282.pdf
82. Cui Y and Rohan TE. Vitamin D, calcium, and breast cancer risk: a review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15: 1427-1437
83. Curtis RE, Boice JD Jr, Shriner DA, Hankey BF, Fraumeni JF Jr. Second cancers after adjuvant tamoxifen therapy for breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88 (12): 832-834

84. Danaei G, Vander Hoorn S, Lopez AD, et al. Comparative Risk Assessment collaborating group (Cancers). Causes of cancer in the world: comparative risk assessment of nine behavioural and environmental risk factors. *Lancet* 2005; 366 (9499): 1784-1793
85. Dartois L, Fagherazzi G, Boutron-Ruault MC, et al. Association between five lifestyle habits and cancer risk: Results from the E3N cohort. *Cancer Prev Res* 2014; 7 (5): 516-525
86. De Angelis R, Sant M, Coleman MP, et al. Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: results of EURO CARE-5 – a population-based study. *Lancet Oncol* 2014; 15: 23-34
87. De Pergola G and Silvestris F. Obesity as a major risk factor for cancer. *J Obes* 2013; 2013: 291546
88. Deeb KK, Trump DL, Johnson CD. Vitamin D signalling pathways in cancer: potential for anticancer therapeutics. *Nat Rev Cancer* 2007; 7: 684-700
89. Dhillon PK, Yeole BB, Dikshit R, Kurkure AP, Bray F. Trends in breast, ovarian and cervical cancer incidence in Mumbai, India over a 30-year period, 1976–2005: an age–period–cohort analysis. *British Journal of Cancer* 2011; 105: 723-730
90. Dimitrova N, Saz Parkinson Z, Bramesfeld A, et al. European Guidelines for Breast Cancer Screening and Diagnosis – The European Breast Guidelines. JRC Technical report, EU 2016
91. Dimitrova N, et al. Breast cancer in South-Eastern European countries since 2000: Rising incidence and decreasing mortality at young and middle ages. *EJC* 2017; 83: 43-55
92. Dimitrova N. The under-used role of the Bulgarian National Cancer Registry in cancer control. In: Magrath I. (ed.) *Cancer Control 2014. Cancer Care in Emerging Health Systems*, INCTR, Brussels 2014, pp. 134-137, <http://cancercontrol.info/articles-from-cancer-care-2014/>
93. Duffy SW, Tabar L, Vitak B, et al. The relative contributions of screen-detected in situ and invasive breast carcinomas in reducing mortality from the disease. *Eur J Cancer* 2003; 39 (12): 1755-1760
94. Dumitrescu RG and Shields PG. The etiology of alcohol-induced breast cancer. *Alcohol* 2005; 35: 213-225
95. Eccles MP, Grimshaw JM, Shekelle P, Schunemann HJ, Woolf S. Developing clinical practice guidelines: target audiences, identifying topics for guidelines, guideline group composition and functioning and conflicts of interest. *Implementation science: IS*. 2012; 7: 60.
96. ECIS – European Cancer Information System, European Commission 2018, <https://ecis.jrc.ec.europa.eu/index.php>, accessed: 30 June 2018
97. Effectiveness of breast cancer screening. In: *IARC Handbooks of cancer prevention. Breast cancer screening*, vol. 15. IARC, Lyon, France, 2016, pp. 281-451
98. Ellingjord-Dale M, Vos L, Hjerkind KV, et al. Number of risky lifestyle behaviours and breast cancer risk. *JNCI Cancer Spectrum* 2018; 2 (3): pky030
99. Elliott R. Mechanisms of genomic and non-genomic actions of carotenoids. *Biochim Biophys Acta* 2005; 1740: 147-154
100. Espina C, Straif K, Friis S, et al. *European Code against Cancer 4th Edition: Environment, occupation and cancer. Cancer Epidemiology* 2015; 39S: S84-S92

101. EUROCARE-4. Survival of cancer patients diagnosed in 1995-1999. Results and commentary. Sant M, Allemani C, Santaquilani M, Knijn A, Marchesi F, Capocaccia R, the EUROCARE Working Group. *European Journal of Cancer* 2009; 45: 931-991
102. European Code Against Cancer – 12 ways to reduce your cancer risk. <http://cancer-code-europe.iarc.fr/index.php/en/>
103. European Commission – 2010. Eurobarometer 72.3. Sport and physical activity.
104. European Commission, DG Health and Food Safety, Public Health, Major and chronic diseases policy, http://ec.europa.eu/health/major_chronic_diseases/policy/index_en.htm
105. European Commission, DG Health and Food Safety (2018). Reviews of scientific evidence and policies on nutrition and physical activity. EU, 2018
106. European Core Health Indicators. http://ec.europa.eu/health/population_groups/indicators/index_en.htm. [Accessed 12 December 2018].
107. European Parliament. Written Declaration on the fight against breast cancer in the European Union (2015), 0017/2015, <http://www.europarl.europa.eu/sides/getDoc.do?pubRef=-%2F%2FEP%2F%2FNONSGML%2BWDECL%2BP8-DCL-2015-0017%2B0%2BDOC%2BPDF%2BV0%2F%2FEN>
108. Evans H, Lewis C, Robinson D, Bell C, Møller H, and Hodgson S. Incidence of multiple primary cancers in a cohort of women diagnosed with breast cancer in southeast England. *Br J Cancer* 2001; 84 (3): 435-440
109. Ewertz M, Duffy SW, Adami HO, Kyale G, Lund E, Meirik O, et al. Age at first birth, parity and risk of breast cancer: a metaanalysis of 8 studies from the Nordic countries. *Int J Cancer* 1990; 46: 597e603.
110. Fagherazzi G, Vilier A, Boutron-Ruault MC, et al. Alcohol consumption and breast cancer risk subtypes in the E3N-EPIC cohort. *Eur J Cancer* 2015; 24: 209-214
111. Falk RT, Maas P, Schairer C, et al. Alcohol and risk of breast cancer in postmenopausal women: an analysis of etiological heterogeneity by multiple tumor characteristics. *Am J Epidemiol* 2014; 180: 705-717
112. Farazi PA. Cancer trends and risk factors in Cyprus. *Ecancermedicalscience* 2014; 8: 389
113. Fejerman L, I Romieu, EM John, et al. European ancestry is positively associated with breast cancer risk in Mexican women. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention* 2010; 19 (4): 1074-1082
114. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Dyba T, Randi G, Bettio M, Gavin A, Visser O, Bray F. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. *Eur J Cancer* 2018; 103: 356-387
115. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JWW, Comber H, et al. Reprint of: Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer* 2015; 51 (9): 1201-1202
116. Ferlay J, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015; 136 (5): E359-E386

117. Fisher B, et al. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: current status of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 1652-1662
118. Fontanella C, et al. Effect of diabetes mellitus on early breast cancer patients receiving neoadjuvant therapy. EBCC-9, Glasgow 2014, Abstract 416
119. Forouzanfar MH, et al. Breast and cervical cancer in 187 countries between 1980 and 2010: a systematic analysis. *The Lancet* 2011; 378 (9801): 1461-1484
120. Fournier A, et al. Risk of breast cancer after stopping menopausal hormone therapy in the E3N cohort. *Breast Cancer Res Treat* 2014; 145 (2): 535-543
121. Fredholm H, et al. Breast cancer in young women: poor survival despite intensive treatment. *PLoS One* 2009; 4 (11): e7695
122. Friedenreich CM, Neilson HK, Lynch BM. State of the epidemiological evidence on physical activity and cancer prevention. *Eur J Cancer* 2010; 46 (14): 2593-604
123. Friis S, Kesminiene A, Espina C, et al. European Code against Cancer 4th Edition: Medical exposures, including hormone therapy, and cancer. *Cancer Epidemiology* 2015; 39S: S107-S119
124. Fuhrman BJ, et al. Estrogen metabolism and risk of breast cancer in postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst* 2012; 104 (4): 326-339
125. Gail MH, et al. Validating and improving models for projecting the absolute risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 334-335
126. Gaudet MM, et al. Active smoking and breast cancer risk: original cohort data and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2013; 105 (8): 515-525
127. Gierach G, Vogel V. Epidemiology of breast cancer. In: Singletary SE, Robb GL, Hortobagyi GN, eds. *Advanced Therapy of Breast Disease*. 2nd ed. Hamilton, Ontario: BC Decker; 2004; pp 58-83
128. Ginsburg OM, Martin LJ, Boyd NF. Mammographic density, lobular involution, and risk of breast cancer. *Br J Cancer* 2008; 99 (9): 1369-1374
129. Giordano S, Cohen D, Buzdar A, et al. Breast carcinoma in men. A population-based study. *Cancer* 2004; 101 (1): 51-57
130. GLOBOCAN 2012, International Agency for Research on Cancer, 2012, <http://gco.iarc.fr/>
131. GLOBOCAN 2018, International Agency for Research on Cancer, 2018, <http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/20-Breast-fact-sheet.pdf>
132. Goodwin PJ, et al. Prognostic effects of 25-Hydroxyvitamin D levels in early breast cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27 (23): 3757-3763
133. Gøtzsche PC, Nielsen M. Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (4): CD001877
134. Greenfield S, Mancher M, Wolman DM, Graham R, Services BHC, et al. *Clinical practice guidelines we can trust*. National Academies Press, 2011
135. Greif JM, Pezzi CM, Klimberg VS, Bailey L, Zuraek M. Gender differences in breast cancer: analysis of 13,000 breast cancers in men from the National Cancer Data Base. *Ann Surg Oncol* 2012; 19 (10): 3199-204
136. Greiner R, de Vries E, Erdmann F, et al. European Code against Cancer 4th Edition: Ultraviolet radiation and cancer. *Cancer Epidemiology* 2015; 39S: S75-S83

137. Grubbs CJ, Farnell DR, Hill DL, et al. Chemoprevention of N-nitroso-N-methylurea-induced mammary cancers by pretreatment with 17 beta-estradiol and progesterone. *J Natl Cancer Inst* 1985; 74: 927-923
138. Guinter MA, McLain AC, Merchant AT, et al. An estrogen-related lifestyle score is associated with risk of postmenopausal breast cancer in the PLCO cohort. *Breast Cancer Res Treat* 2018; 170 (3): 613-622
139. Hallal PC, Andersen LB, Bull FC, et al. for the Lancet Physical Activity Series Working Group. Global physical activity levels: surveillance progress, pitfalls, and prospects. *The Lancet* 2012; 380 (9838): 247-257
140. Hamajima N, et al. Alcohol, tobacco and breast cancer – collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58,515 women with breast cancer and 95,067 women without the disease. *Br J Cancer* 2002; 87: 1234-1245
141. Hartmann LC, et al. Understanding the premalignant potential of atypical hyperplasia through its natural history: a longitudinal cohort study. *Cancer Prev Res (Phila)* 2014; 7: 211-217
142. Hauge IH, Pedersen K, Olerud HM, et al. The risk of radiation-induced breast cancers due to biennial mammographic screening in women aged 50-69 year is minimal. *Acta Radiol* 2014; 55 (10): 1174-1179
143. Henderson BE, Ross RK, et al. Endogenous hormones as a major factor in human cancer. *Cancer Res* 1982; 42: 3232-3239
144. Hilakivi-Clarke L, Forsen T, Eriksson JG, et al. Tallness and overweight during childhood have opposing effects on breast cancer risk. *Br J Cancer* 2001; 85: 1680-1684
145. Hilakivi-Clarke L. Mechanisms by which high maternal fat intake during pregnancy increases breast cancer risk in female rodent offspring. *Breast Cancer Res Treat* 1997; 46: 199-214
146. Hill DA, Preston-Martin S, Ross RK, et al. Medical radiation, family history of cancer, and benign breast disease in relation to breast cancer risk in young women, USA. *Cancer Causes Control* 2002; 13: 711-718
147. Holick CN, et al. Physical activity and survival after diagnosis of invasive breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; 17: 379-386
148. Holland JF, Pogo B. Mouse mammary tumor virus-like viral infection and human breast cancer. *Clinical Cancer Research* 2004; 10: 5647-5649
149. Holland JF. Do infections play a role in breast cancer? In: Stewart BW, Wild CP (eds.). *World Cancer Report 2014*. International Agency for Research on Cancer. Lyon, 2014, p. 111
150. Hoover RN, et al. Adverse health outcomes in women exposed in utero to diethylstilbestrol. *N Engl J Med* 2011; 365 (14): 1304-1314 IARC Handbooks of cancer prevention. Breast cancer screening, vol. 15. IARC, Lyon, France, 2016
151. IARC, WHO Monographs. List of classifications by cancer site (<http://monographs.iarc.fr/agents-classified-by-the-iarc/>), last update November 2018
152. Innes K, Byers T and Schymura M. Birth characteristics and subsequent risk for breast cancer in very young women. *Am J Epidemiol* 2000; 152: 1121-1128
153. International Association of Cancer Registries. International Rules for Multiple Primary Cancers (ICD-O-3). Internal Report No. 2004/02. IARC, Lyon, 2004

154. International Agency for Research on Cancer. IARC Handbook of cancer prevention, vol. 15. Breast cancer screening. Lyon, France, 2016
155. International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Volume 98. Shift-work, painting and fire-fighting. Lyon, France. IARC, 2007
156. International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Personal habits and indoor combustions. Vol. 100D: 1-437
157. International Agency for Research on Cancer. Pharmaceuticals. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. 100A:1-437, <http://monographs.iarc.fr>
158. International Association on Cancer Registries. Multiple Primaries. IARC Internal Report 2000/03. International Agency for Research on Cancer (IARC), 2000
159. International statistical classification of diseases and related health problems, 10th revision – ICD-10. World Health Organisation, 2004
160. Islam T, et al. Reproductive and hormonal risk factors for luminal, HER2-overexpressing, and triple-negative breast cancer in Japanese women. *Ann Oncol* 2012; 23: 2435-2441
161. Johnson KC, Miller AB, Collishaw NE, Palmer JR, Hammond SK, Salmon AG, et al. Active smoking and secondhand smoke increase breast cancer risk: the report of the Canadian expert panel on tobacco smoke and breast cancer risk. *Tob Control* 2011; 20 (1): e2
162. Johnson RH, et al. Incidence of breast cancer with distant involvement among women in the United States, 1976 to 2009. *JAMA* 2013; 309 (8): 800-805
163. Jung S, et al. Fruit and vegetable intake and risk of breast cancer by hormone receptor status. *J Natl Cancer Inst* 2013; 105 (3): 219-236
164. Jung S, Wang M, Anderson K, et al. Alcohol consumption and breast cancer risk by estrogen receptor status: in a pooled analysis of 20 studies. *Int J Epidemiol* 2016; 45: 916-928
165. Kaaks R, Rinaldi S, Key TJ, et al. Postmenopausal serum androgens, oestrogens and breast cancer risk: the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Endocr Relat Cancer* 2002; 12: 1071-1082
166. Karim-Kos HE, de Vries E, Soerjomataram I, et al. Recent trends of cancer in Europe: a combined approach of incidence, survival and mortality for 17 cancer sites. *Eur J Cancer* 2008; 44 (10): 1345-1389
167. Katalinic A, Rawal R. Decline in breast cancer incidence after decline in utilization of hormone replacement therapy. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 107 (3): 427-430
168. Key T, Appleby P, Barnes I, et al. Endogenous sex hormones and breast cancer in postmenopausal women: reanalysis of nine prospective studies. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 606-616
169. Key TJ, Spittleby PN, Reeves GK, et al. Insulin-like growth factor 1 (IGF1), IGF binding protein 3 (IGFBP3) and breast cancer risk: pooled individual data analysis of 17 prospective studies. *Lancet Oncol* 2010; 11: 530-542

170. Khalis M, Chajes V, Moskal A, et al. Healthy lifestyle and breast cancer risk: A case-control study in Morocco. *Cancer Epidemiology* 2019; 58: 160-166
171. Kilbride KE, et al. Lobular carcinoma in situ: Clinical management. In: Harris JR et al. (eds.) *Diseases of the breast*, 4th edition, Lippincott Williams&Wilkins, 2010
172. Kim HJ et al. Vitamin D deficiency is correlated with poor outcomes in patients with luminal-type breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2011; 18 (7): 1830-1836
173. Lakey SL, Reed SD, LaCroix AZ, Grothaus L, Newton KM. Self-reported changes in providers' hormone therapy prescribing and counseling practices after the Women's Health Initiative. *J Womens Health (Larchmt)* 2010; 19 (12): 2175e81.
174. Lambe M, et al. Transient increase in the risk of breast cancer after giving birth. *N Engl J Med* 1994; 331 (1): 5-9
175. Lambe M, Wigertz A, Holmqvist M, et al. Reductions in use of hormone replacement therapy: effects on Swedish breast cancer incidence trends only seen after several years. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 121 (3): 679-683
176. Larsson SC, et al. Diabetes mellitus and risk of breast cancer: A meta-analysis. *Int J Cancer* 2007; 121: 856-862
177. Leclere B, et al. Trends in incidence of breast cancer among women under 40 in seven European countries: a GRELL cooperative study. *Cancer Epidemiology* 2013; 37: 544-549
178. Leitzmann H, Powers H, Anderson AS, et al. *European Code against cancer* 4th edition: Physical activity and cancer. *Cancer Epidemiology* 2015; 39S: S46-S55
179. Leon ME, Peruga A, McNeill A, et al. *European Code against Cancer*, 4th Edition: Tobacco and cancer. *Cancer Epidemiology* 2015; 39S: S20-S33
180. Leung GM, Thach TQ, Lam TH, Hedley AJ, Foo W, Fielding R, Yip PS, Lau EM, Wong CM. Trends in breast cancer incidence in Hong Kong between 1973 and 1999: an age-period-cohort analysis. *Br J Cancer* 2002; 87: 982-988
181. Li C, Daling J, Porter P, et al. Relationship between potentially modifiable lifestyle factors and risk of second primary contralateral breast cancer among women diagnosed with estrogen receptor-positive invasive breast cancer. *JCO* 2009; 27 (32): 5312-5318
182. Li CI, Anderson BO, Daling JR, Moe RE. Trends in incidence rates of invasive lobular and ductal breast carcinoma. *JAMA* 2003; 289: 1421-1424
183. Li CL, et al. Alcohol consumption and risk of postmenopausal breast cancer by subtype: the women's health initiative observational study. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102 (18): 1422-1431
184. Lichtenstein P, Holm NV, Verkasalo PK, et al. Environmental and heritable factors in the causation of cancer – analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark and Finland. *N Eng J Med* 2000; 343 (2): 78-85
185. Liu B, Wang Y, Mellana SM, Pelisson I, Najfeld V, Holland JF and Pogo B. Identification of a Proviral Structure in Human Breast Cancer. *Cancer Research* 2001; 61: 1754-1759
186. Liu L, De Vries E, Louwman M, et al. Prevalence of multiple malignancies in the Netherlands in 2007. *Int J Cancer* 2011; 128: 1659-1667
187. Ljubicic N, Ivanda T, Strnad M, Brkljatic B. The Croatian national breast cancer screening program "Mamma". *Breast J* 2011; 17 (1): 106-108

188. Loibl S, et al. Treatment of breast cancer during pregnancy: an observational study. *Lancet Oncol* 2012; 13: 887-896
189. Lyons TR, et al. Pregnancy and breast cancer: when they collide. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2009; 14: 87-98
190. Mac Bride MB, Pruthi S, Bevers T. The evolution of breast self-examination to breast awareness. *Breast J* 2012; 18 (6): 641-643
191. Madan AK, Barden CB, Beech B, et al. Socioeconomic factors, not ethnicity, predict breast self-examination. *Breast J* 2000; 6 (4): 263-266
192. Majek O, Danes J, Skovajsova M, Bartonkova H, Buresova L, Klimes D, et al. Breast cancer screening in the Czech Republic: time trends in performance indicators during the first seven years of the organised programme. *BMC Public Health* 2011; 11: 288
193. Malta Breast Screening Programme. <http://maltabreastscreening.info/>. Last visited 15.04.2015.
194. Mariotto A, Rowland J, Ries L. et al. Multiple Cancer Prevalence: A growing challenge in long-term survivorship. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16: 566-571
195. Mark K, Temkin SM, Terplan M. Breast self-awareness: the evidence behind the euphemism. *Obstet Gynecol* 2014; 123 (4): 734-736
196. Maruti SS, Ulrich CM and White E. Folate and one-carbon metabolism nutrients from supplements and diet in relation to breast cancer risk. *Am J Clin Nutr* 2009; 89: 624-633
197. McColl N, Auvinen A, Kesminiene A, et al. European Code against Cancer 4th Edition: Ionising and non-ionising radiation and cancer. *Cancer Epidemiology* 2015; 39S: S93-S100
198. McDowell M, Rabitschek FG, Gigerenzer G, et al. A simple tool for communicating the benefits and harms of health interventions: A guide for creating a fact box. *MDM Policy Pract* 2016; 1: 2381468316665365
199. McKenzie F, Ferrari P, Freisling H, et al. Healthy lifestyle and risk of breast cancer among postmenopausal women in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition cohort study. *Int J Cancer* 2015; 136 (11): 2640-2648
200. McPherson K, Steel CM and Dixon JM. ABC of breast diseases. Breast cancer epidemiology, risk factors and genetics. *BMJ* 2000; 321: 624-628
201. McTiernan A. Mechanisms linking physical activity with cancer. *Nat Rev Cancer* 2008; 8: 205-11
202. Mellemejaer L, Friis S, Olsen J, et al. Risk of second cancer among women with breast cancer. *Int J Cancer* 2006; 118: 2285-2292
203. Merlo DF, Ceppi M, Filiberti R, Bocchini V, Znaor A, Gamulin M, et al. Breast cancer incidence trends in European women aged 20-39 years at diagnosis. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 134 (1): 363-370
204. Michailidou K, et al. Breast and ovarian cancer susceptibility collaboration; hereditary breast and ovarian cancer research group Netherlands (HEBON); kConFab Investigators; Australian Ovarian Cancer Study group; GENICA network. Large scale genotyping identifies 41 new loci associated with breast cancer risk. *Nat Genet* 2013; 45 (4): 353-361
205. Michels KB, Mohllajee AP, Roset-Bahmanyar E, et al. Diet and breast cancer: a review of the prospective observational studies. *Cancer* 2007; 109 (12 Suppl): 2712-2749

206. Minicozzi P, Walsh PM, Sanchez MJ, et al. Is low survival for cancer in Eastern Europe due principally to late stage at diagnosis? *European Journal of Cancer* 2018; 93: 127-137
207. Monninkhof EM, Elias SG, Vlems FA, et al. Physical activity and breast cancer: A systematic review. *Epidemiology* 2007; 18 (1): 137-157
208. National Cancer Institute. Joinpoint regression program, 4.1.1 ed, Bethesda: Statistical Research and Application Branch, National Cancer Institute, 2014
209. NCCN Guidelines Version 1.2017. Breast Cancer Screening and Diagnosis
210. Neugut A I, Murray T I, Lee W C, Robinson E. The association of breast cancer and colorectal cancer in men: an analysis of SEER program data. *Cancer* 1991; 68: 2069-2073
211. Neugut A I, Murray T, Santos J, et al. Increased risk of lung cancer after breast cancer radiation therapy in cigarette smokers. *Cancer* 1994; 73: 1615-1620
212. Neumann I, Brignardello-Petersen R, Wiercioch W, Carrasco-Labra A, Cuello C, Akl E, et al. The GRADE evidence-to-decision framework: a report of its testing and application in 15 international guideline panels. *Implement Sci* 2016; 11 (1): 93
213. Noh SK, Yoon JY, Ryoo UN. A case report of quadruple cancer in a single patient including the breast, rectum, ovary, and endometrium. *J Gynecol Oncol* 2008; 19 (4): 265-269
214. Norat T, Scoccianti C, Boutron-Ruault MC, et al. European Code against cancer 4th edition: Diet and cancer. *Cancer Epidemiology* 2015; 39S: S56-S66
215. OECD/EU (2017). State of Health in EU. България – здравен профил на страната.
216. OECD/EU (2018). Health at a Glance: Europe 2018: State of Health in the EU Cycle. OECD Publishing, Paris, https://doi.org/10.1787/health_glance_eur-2018-en
217. Oestreicher N, White E, Lehman CD, et al. Predictors of sensitivity of clinical breast examination (CBE). *Breast Cancer Res Treat* 2002; 76 (1): 73-81
218. Oxman AD, Fretheim A, Schunemann HJ. Improving the use of research evidence in guideline development: introduction. *Health Res Policy Syst* 2006; 4: 12
219. Paci E, EUROSCREEN Working group. Summary of the evidence of breast cancer service screening outcomes in Europe and first estimate of the benefit and harm balance sheet. *J Med Screen* 2012; 19 (Suppl 1): 5-13
220. Park SY, Kolonel LN, Lim U, et al. Alcohol consumption and breast cancer risk among women from five ethnic groups with light to moderate intakes: the Multiethnic Cohort Study. *Int J Cancer* 2014; 134: 1504-1510
221. Parkin DM. Is the recent fall in incidence of post-menopausal breast cancer in UK related to changes in use of hormone replacement therapy? *Eur J Cancer* 2009; 45 (9): 1649-1653
222. Parmigiani G, et al. Determining carrier probabilities for breast cancer susceptibility genes BRCA1 and BRCA2. *Am J Hum Genet* 1998; 62: 145-148
223. Pasquali R, Pelusi C, Genghini S, et al. Obesity and reproductive disorders in women. *Hum Reprod Update* 2003; 9: 359-372

224. Peng S, et al. Genetic polymorphisms and breast cancer risk: evidence from meta-analyses, pooled analyses, and genome-wide association studies. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 127 (2): 309-324
225. Peppone LJ, et al. The association between breast cancer prognostic indicators and serum 25-OH vitamin D levels. *Ann Surg Oncol* 2012; 19 (8): 2590-2599
226. Perkins GH. Breast cancer in men. *BMJ* 2003; 327 (7409): 239-240
227. Perou CM, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000; 406 (6797): 747-752
228. Perry N, Broeders N, de Wolf C, Tornberg S, Holland R, von Karsa L (eds.). European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. Fourth edition. Office for Official Publications of the European Communities, Luxembourg, 2006
229. Peters TM, Schatzkin A, Gierach GL, et al. Physical activity and postmenopausal breast cancer risk in the NIH-AARP diet and health study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18 (1): 289-296
230. Pettersson A, Graff RE, Ursin G, et al. Mammographic density phenotypes and risk of breast cancer: a meta analysis. *J Natl Cancer Inst* 2014; 106 (5): dju078
231. Pisani P, Parkin DM, Ngelangel C, et al. Outcome of screening by clinical examination of the breast in a trial in the Philippines. *Int J Cancer* 2006; 118 (1): 149-154
232. Ponti A, Anttila A, Ronco G, et al. Cancer screening in the European Union (2017). Report on the implementation of the Council Recommendation on cancer screening.
233. Poole EM, Tworoger SS, Hankinson SE, et al. Body size in early life and adult levels of insulin-like growth factor 1 and insulin-like growth factor binding protein 3. *Am J Epidemiol* 2011; 174: 642-651
234. Poortinga W. The prevalence and clustering of four major lifestyle risk factors in an English adult population. *Prev Med* 2007; 44: 124-128
235. Porter PL. Global trends in breast cancer incidence and mortality. *Salud Publica Mex* 2009; 51 (Suppl 2): S141-S146
236. Poum A, Promthet S, Duffey SW, Parkin DM. Factors associated with delayed diagnosis of breast cancer in northeast Thailand. *J Epidemiol* 2014; 24 (2): 102-108
237. Pukkala E, Kesminiene A, Poliakov S, Ryzhov A, Drozdovitch V, Kovgan L, et al. Breast cancer in Belarus and Ukraine after the Chernobyl accident. *Int J Cancer* 2006; 119: 651e8
238. Rahman N. Mainstreaming genetic testing of cancer predisposition genes. *Clin Med* 2014; 14 (4): 436-439
239. Raymond J, Hogue C. Multiple primary tumours in women following breast cancer, 1973 – 2000. *British Journal of Cancer* 2006; 94: 1745-1750
240. Rheingold SR, Neugut AI, Meadows AT. Secondary Cancers: Incidence, Risk Factors, and Management. In: Bast RC Jr, Kufe DW, Pollock RE, et al., editors. *Holland-Frei Cancer Medicine*. 5th edition. Hamilton (ON): BC Decker; 2000. Chapter 156. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK20948/>
241. Roa BB, et al. Ashkenazi Jewish population frequencies for common mutations in BRCA1 and BRCA2. *Nat Genet* 1996; 14: 185-187

242. Robert SA, Strombom I, Trentham-Dietz A, et al. Socioeconomic risk factors for breast cancer: distinguishing individual- and community-level effects. *Epidemiology* 2004; 15 (4): 442-450
243. Rolland-Cachera MF. Rate of growth in early life: a predictor of later health? *Adv Exp Med Biol* 2005; 569: 35-39
244. Rudan I, Rudan N, Basić N, Basić V, Rudan D. Differences between male and female breast cancer. II. Clinicopathologic features. *Acta Med Croatica* 1997; 51 (3): 129-133
245. Rudan I, Rudan N, Strnad M. Differences between male and female breast cancer. I. Epidemiological features. *Acta Med Croatica* 1995; 49 (3): 117-120
246. Ruddy KJ, Winer EP. Male breast cancer: risk factors, biology, diagnosis, treatment, and survivorship. *Ann Oncol* 2013; 24: 1434-1443
247. Sankaranarayanan R, Ramadas K, Thara S, et al. Clinical breast examination: preliminary results from a cluster randomised controlled trial in India. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103 (19): 1476-1480
248. Sankaranarayanan R. Integration of cost-effective early detection programs into the health services of developing countries. *Cancer* 2000; 89 (3): 475-481
249. Saz-Parkinson Zuleika, Neamțiu Luciana, Pylkkanen Liisa, Deandrea Silvia, Dimitrova Nadya, Ambrosio Massimo, Bocchi Giulia, Bramesfeld Anke, Ulutürk Aslı, Lerda Donata and the Guidelines Development Group. Report on the call for feedback about The Scope of the European guidelines for breast cancer screening and diagnosis. JRC Technical report, 2017
250. Schatzkin A, Baranovsky A, Kessler LG. Evidence from associations of multiple primary cancers in the SEER Program. *Cancer* 1988; 62: 1451-1457
251. Schottenfeld D, Beebe-Dimmer J. Multiple Primary Cancers. In: Schottenfeld D, Fraumeni JF, Jr., eds. *Cancer Prevention and Early Detection Third Edition*. New York: Oxford University Press. 2006: 1269-1280
252. Schunemann HJ, Wiercioch W, Etzeandía I, Falavigna M, Santesso N, Mustafa R, et al. Guidelines 2.0: systematic development of a comprehensive checklist for a successful guideline enterprise. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2014 Feb 18; 186 (3): E123-42
253. Schüz J, Espina C, Villain P, et al. European Code against Cancer 4th Edition: 12 ways to reduce your cancer risk. *Cancer Epidemiology* 2015; 39S: S1-S10
254. Schwartz GF, Hughes KS, Lynch HT, et al. Proceedings of the international consensus conference on breast cancer risk, genetics and risk management. April 2007. *Cancer* 2008; 113 (10): 2627-2637
255. Scocciati C, Cecchini M, Anderson AS, et al. European Code against Cancer 4th Edition: Alcohol drinking and cancer. *Cancer Epidemiology* 2016; 45: 181-188
256. Scocciati C, Key TJ, Anderson A, et al. European Code against Cancer 4th Edition: Breastfeeding and cancer. *Cancer Epidemiology* 2015; 39S: S101-S106
257. Screening for Breast Cancer e DORA Programme. In: Republic of Slovenia, Ministry of Health. *The National Cancer Control Programme. Annual report 2014*, p 48-51

258. Seitz HK, et al. Epidemiology and pathophysiology of alcohol and breast cancer: update 2012. *Alcohol* 2012; 47 (3): 204-212
259. Seradour B, Allemand H, Weill A, Ricordeau P. Changes by age in breast cancer incidence, mammography screening and hormone therapy use in France from 2000 to 2006. *Bull Cancer* 2009; 96 (4): E1-6
260. Sezer H, Yilmaz M, Gurler H, Koyuncu A. Breast cancer risk factors in Turkey: a hospital-based case-control study. *Asian Pac J Cancer Prev* 2011; 12: 2317e22
261. Shattuck-Eidens D, et al. BRCA1 sequence analysis in women at high risk for susceptibility mutations: risk factor analysis and implications for genetic testing. *JAMA* 1997; 278: 1242-1250
262. Shelan SL, Parkin DM, et al. (eds.) Patterns of Cancer in Five Continents. IARC Scientific Publication No. 102, IARC 1990. Lyon, France
263. Shin H, Curado M, Ferlay J, Heanue M, Edwards B, Storm H. Chapter 5: Comparability and quality of data. In: Curado M, Edwards B, Shin H, Storm H, Ferlay J, Heanue M, Boyle P (eds.). Cancer Incidence in Five Continents Vol. IX. IARC Scientific Publication No. 160. Lyon, 2007, pp. 67-94
264. Simbrich A, Wellmann I, Heidrich J, Heidinger O, Hense HW. Trends in advanced breast cancer incidence rates after implementation of a mammography screening program in a German population. *Cancer Epidemiology* 2016; 44: 44-51
265. Smetana K Jr, Lacina L, Szabo P, et al. Ageing as an important risk factor for cancer. *Anticancer Res* 2016; 26 (10): 5009-5017
266. Sobin LH, Wittekind C (eds.). TNM Classification of Malignant Tumours. Sixth Edition. International Union Against Cancer, 2002
267. Soerjomataram I, Louwman W, De Vries E, et al. Primary malignancy after primary female breast cancer in the South of the Netherlands, 1972 – 2001. *Breast Cancer Res Treat* 2005; 93: 91-95
268. Soerjomataram I, Louwman W, Lemmens C, et al. Risks of second primary breast and urogenital cancer following female breast cancer in the south of the Netherlands, 1972 – 2001. *Eur J Cancer* 2005; 41: 2331-2337
269. Soerjomataram I, Louwman WJ, Van der Sangen MJC, Roumen RMH, Coebergh JW. Increased risk of second malignancies after in situ breast carcinoma in a population-based registry. *BJC* 2006; 95: 393-397
270. Soerjomataram I, Pukkala E, Brenner H, Coebergh JW. On the avoidability of breast cancer in industrialized societies: older mean age at first birth as an indicator or excess breast cancer risk. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 111 (2): 297-302
271. Spring B, King AC, Pagoto SL, et al. Fostering multiple healthy lifestyle behaviours for primary prevention of cancer. *Am Psychol* 2015; 70: 75-90
272. Steliarova-Foucher E, O'Callaghan M, Ferlay J, Masuyer E, Forman D, Comber H, Bray F. European Cancer Observatory: Cancer Incidence, Mortality, Prevalence and Survival in Europe. Version 1.0 (September 2012) European Network of Cancer Registries, International Agency for Research on Cancer. Available from <http://eco.iarc.fr>, accessed on 18/06/2013.

273. Stewart B, Wild C (Eds.). World cancer report 2014, International Agency for Research on Cancer, Lyon (2014), pp. 330-336
274. Storm HH, Andersson M, Boice JD Jr, et al. Adjuvant radiotherapy and risk of contralateral breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1992; 84 (16): 1245-1250
275. Summaries for patients. Alcohol, postmenopausal hormone therapy, and breast cancer. *Ann Intern Med* 2002; 137:443
276. Suzuki R, Iwasaki M, Inoue M, et al. Alcohol consumption-associated breast cancer incidence and potential effect modifiers: the Japan Public Health Center-based Prospective Study. *Int J Cancer* 2010; 127: 685-695
277. Taplin SH, Ichikawa L, Buist DS, et al. Evaluating organised breast cancer screening implementation: the prevention of late-stage disease? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004; 13 (2): 225-234
278. Tesic V, Kolaric B, Znaor A, Kuna SK, Brkljacic B. Mammographic density and estimation of breast cancer risk in intermediate risk population. *Breast J* 2013; 19 (1): 71e8
279. The World Bank. Country and Lending Groups. <http://data.worldbank.org/about/country-and-lending-groups>. [Accessed 16 April 2015]
280. Travis LB, et al. Cumulative absolute breast cancer risk for young women treated for Hodgkin lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 1428-1437
281. Travis LB, et al. Breast cancer following radiotherapy and chemotherapy among young women with Hodgkin disease. *JAMA* 2003; 290 (4): 465-475
282. Tyczynski JE, Demaret E, Parkin DM (eds.). Standards and Guidelines for Cancer Registration in Europe. IARC Technical Publication No 40. IARC, Lyon, 2003
283. Tyczynski JE, Plesko I, Aarleid T, et al. Breast cancer mortality patterns and time trends in 10 new EU member states: mortality declining in young women, but still increasing in the elderly. *Int J Cancer* 2004; 12: 1056-1064
284. Tyrer J, et al. A breast cancer prediction model incorporating familial and personal risk factors. *Stat Med* 2004; 23 (7): 1111-1130
285. Unger-Saldana K. Challenges to the early diagnosis and treatment of breast cancer in developing countries. *World J Clin Oncol* 2014; 5 (3): 465-477
286. Ursin G, Lillie EO, Lee E, et al. The relative importance of genetics and environment on mammographic density. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18 (1): 102-112
287. Van Calsteren K, et al. Pharmacokinetics of chemotherapeutic agents in pregnancy: a preclinical and clinical study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2010; 89: 1338-1345
288. Van den Brandt PA, Spiegelman D, Yaun SS, et al. Pooled analysis of prospective cohort studies on height, weight, and breast cancer risk. *Am J Epidemiol* 2000; 152: 514-527
289. Verdecchia A, Francisci S, Brenner H, Gatta G, Micheli A, Mangone L, et al. Recent cancer survival in Europe: a 2000-02 period analysis of EURO-CARE-4 data. *Lancet Oncology* 2007; 8: 784-796
290. Villain P, Gonzalez P, Almonte M, et al. European Code against Cancer 4th Edition: Infections and Cancer. *Cancer Epidemiology* 2015; 39S: S120-S138

291. Vogel V. Epidemiology of Breast Cancer. In: Dabbs D. Breast Pathology. 2012 Saunders, Elsevier Inc.; pp 44-56
292. Vogel VG, et al. Update of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 Trial: Preventing breast cancer. *Cancer Prev Res (Phila)* 2010; 3: 696-706
293. von Karsa L, Arrossi S. Development and implementation of guidelines for quality assurance in breast cancer screening: the European experience. *Salud Publica Mex* 2013; 55 (3): 318-328
294. von Karsa L, Dean PB, Arrossi S, Sankaranarayanan R. Screening – principles. In: Stewart BW, Wild CP (eds.) World cancer report 2014. Lyon, France, IARC, pp: 322-9
295. Von Karsa L, Y.L. Quao, K. Ramadas, N. Keita, S. Arrossi, P.B. Dean, et al. Screening – implementation In: Stewart B, Wild C, editors. World cancer report 2014. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2014. pp. 330-336.
296. Vrieling A, et al. Adult weight gain in relation to breast cancer risk by estrogen and progesterone receptor status: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 123: 641-649
297. Walker K, et al. Premenopausal endogenous estrogen levels and breast cancer risk: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2011; 105 (9): 1451-1457
298. Warnberg F, Yuen J, Holmberg L. Risk of subsequent invasive breast cancer after breast carcinoma *in situ*. *Lancet* 2000; 355: 724-725
299. Wegwarth O, Widschwendter M, Cibula D, et al. What do European women know about their female cancer risks and cancer screening? A cross-sectional online intervention survey in five European countries. *BML Open* 2018; 8: e023789
300. Weich HG, Prorok PC, O'Malley AJ, Kramer BS. Breast cancer tumor size, overdiagnosis and mammography screening effectiveness. *N Engl J Med* 2016; 375: 1438-1447
301. Where we are: health status in Europe and the case for Health 2020. In: World Health Organization, editor. The European health report 2012. Charting the way to well-being. WHO; 2013. pp. 1-57.
302. Whiteman MK, et al. Body mass and mortality after breast cancer diagnosis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14: 2009-2014
303. Whitlock EP, Orleans CT, Pender N, Allan J. Evaluating primary care behavioral counseling interventions: an evidence-based approach. *Am J Prev Med* 2002; 22: 267-284
304. WHO (2007). Cancer control: Knowledge into action. WHO guide for effective programmes. Module 3: Early detection. Geneva, Switzerland: WHO, <http://www.who.int/cancer/publications>
305. WHO (2007). Cancer control: Knowledge into action. WHO guide for effective programmes. Prevention. Geneva, Switzerland: WHO, <http://www.who.int/cancer/publications>
306. Wilke LG, Broadwater G, Rabiner S, et al. Breast self-examination: defining a cohort still in need. *Am J Surg* 2009; 198 (4): 575-579
307. Willeit P, Willeit J, Kloss-Brandstatter A, et al. Fifteen-year follow-up of association between telomere length and incident cancer and cancer mortality. *JAMA* 2011; 306: 42-44
308. Woolf S, Schunemann HJ, Eccles MP, Grimshaw JM, Shekelle P. Developing

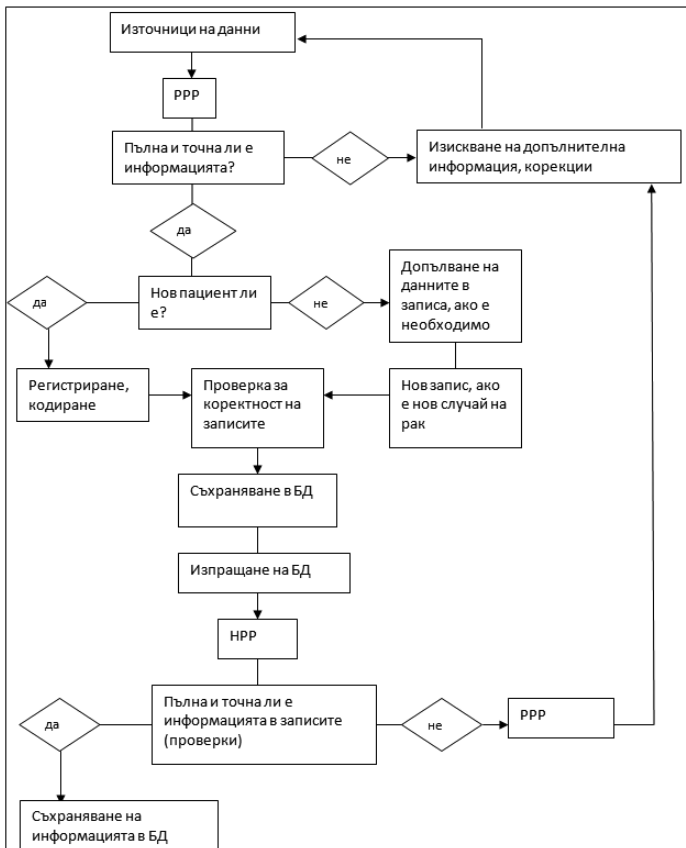
- clinical practice guidelines: types of evidence and outcomes; values and economics, synthesis, grading, and presentation and deriving recommendations. *Implementation science*: IS. 2012; 7: 61
309. World Cancer Research Fund International/American Institute for Cancer Research. Continuous Update Project Report: Diet, Nutrition, Physical activity and Breast Cancer 2017. Available at wcrf.org/breast-cancer-2017
310. World Health Organization. Global Health Observatory Data Repository. Nutrition: Exclusive breastfeeding under 6 months. Data by country (accessed January 2019). <http://apps.who.int/gho/data/view.main.NUT1730?lang=en>
311. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. 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 (3): 321-333
312. Wunderle M, Pretscher J, Brucker SY, et al. Association between breast cancer risk factors and molecular type in postmenopausal patients with hormone receptor-positive early breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment* 2019; <https://doi.org/10.1007/s10549-018-05115-6>
313. Yip CH, Smith RA, Anderson BO, et al. Breast Health Global I resource allocation. Cancer initiative Early Detection Panel. Guideline implementation for breast health care in low- and middle-income countries: early detection resource allocation. *Cancer* 2008; 113 (Suppl 8): 2244-2256
314. Zanetti R, Sacchetto L, Coebergh JW, Rosso S. To accelerate cancer prevention in Europe: Challenges for cancer registries. *EJC* 2018; 104: 151-159
315. Zhang X, Spiegelman D, Baglietto L, et al. Carotenoid intakes and risk of breast cancer defined by estrogen receptor and progesterone receptor status: a pooled analysis of 18 prospective cohort studies. *Am J Clin Nutr* 2012; 95: 713-725
316. Znaor A, Van de Hurk C, Primic-Zakelj M, Agius D, Coza D, Demetriou A, Dimitrova N, Eser S, Karakilinc H, Zivkovic S, Bray F, Coebergh JW. Cancer incidence and mortality patterns in South Eastern Europe in the last decade: gaps persist compared with the rest of Europe. *EJC* 2013; 49: 1683-1691
317. Валерианова З, Димитрова Н, Тонев С, Вуков М. Заболяемост от рак в България, 2012. Том XXIII, Български национален раков регистър, София, 2014
318. Валерианова З, Атанасов Т, Вуков М. Заболяемост от рак в България, 2014 и 2015 г., том XXV, Български национален раков регистър, София, 2017
319. Гаврилов И, Димитрова Н, Гаврилова И. Анализ на съчетаните тумори при жените в България, при които ракът на млечната жлеза е втори тумор. *Онкология* 2/2013: 12-15
320. Гаврилов И, Димитрова Н, Чакалова Г, Валерианова З, Гаврилова И. Множествените тумори – нарастващо предизвикателство при жените с рак на гърдата в България. *МедикАрт Онкология* 3/2013: 19-22
321. Гаранина З. Оценка на индивидуализиран диагностичен подход при доброкачествени образувания на млечната жлеза и риск от малигнизация.

- Дисертационен труд за присъждане на образователна и научна степен „доктор“, София, 2013 г.
322. Герзов И. Ролята на маммографията и ултразвуковия преглед в първичната диагностика на рака на гърдата. Автореферат на дисертационен труд за присъждане на образователна и научна степен „доктор“. София, 2016 г.
323. Димитрова Н, Вуков М, Валерианова З. Заболяемост от рак в България, 2010. Български национален раков регистър. София, 2012
324. Димитрова Н, Вуков М, Валерианова З. Заболяемост от рак в България, 2011. Български национален раков регистър. София, 2013
325. Димитрова Н, Вуков М, Тонев С. Анализ на тенденции – методи и приложения при заболяемостта от злокачествени новообразувания в България. *Социална медицина* 4/2012: 24-27
326. Димитрова Н, Гаврилов И, Вуков М. Рак на гърдата: Анализ на факторите, свързани с късното диагностициране при жените в България. *Онкология* 3/2011: 5-13
327. Димитрова Н, Христова М, Гаврилов И, Куртева Г. Клинико-биологични характеристики на пациентите с рак на гърдата в България, при които е диагностициран следващ втори злокачествен тумор. *Онкология* 2/2013: 21-26
328. Димитрова Н. Анализ и комплексна оценка на качеството на данните в Българския национален раков регистър. Дисертационен труд за присъждане на образователна и научна степен „доктор“. София, 2013
329. Димитрова Н. Рак на млечната жлеза при мъжете в България – популационно проучване на различията в характеристиките на заболяването от това при жените. *Онкология* 3/2015: 23-26
330. Димитрова Н. Роля на Българския национален раков регистър в съвременното обществено здравеопазване. *Социална медицина* 4/2012:2
331. Димитрова Н. Част I. Въведение. Организация на регистрацията на злокачествените заболявания в България. Във: Валерианова З, Димитрова Н, Тонев С, Вуков М. Заболяемост от рак в България, 2012. Том XXIII, Български национален раков регистър, София, 2014, 11-24
332. Калев Д (ред.). Национално ръководство Поведение при карцином на гърда, версия 2.2018. АртТрейсър, Варна, 2018
333. Национален център за здравна информация и анализи. Годишен доклад за състоянието на здравето на гражданите в Република България и изпълнение на Националната здравна стратегия. НЦЗОА, 2015
334. Национален център за здравна информация и анализи. Национално изследване на факторите на риска за здравето сред население на възраст 10-19 г. и над 20 г. МЗ, НЦЗОА, 2014
335. Световна здравна организация. Международна статистическа класификация на болестите и проблемите, свързани със здравето. Десета ревизия. Женева, 2003 г.

VIII

Приложения

Приложение 1. Процедури при регистрация на злокачествените заболявания в регионалните (РРР) и националния (НРР) ракови регистри в България; БД – база данни



Приложение 2. Данни за държавите от Югоизточна Европа, свързани с РГ – демографски и социално-икономически индикатори, индикатори за стил на живот, здравеопазване

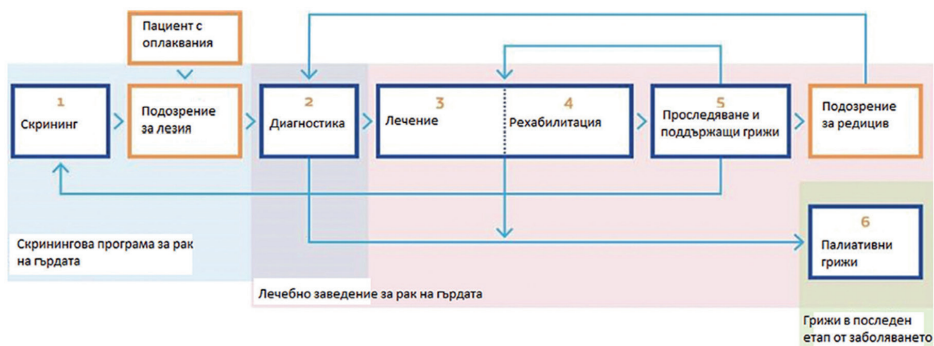
Държава и регион	Демографски и социално-икономически индикатори							
	Брой живородени на 1000 души население*		Коефициент плодovitост*		Относителен дял (%) на живородените деца от майки на 35 години или по-възрастни**		UNDP Human development index (HDI)*	
	1990	2000	1990	2000	1990	2000	1990	2000
Източна Европа								
България	11.7	9.0	1.7	1.2	3.5	4.3	0.704	0.721
Чехия	12.6	8.8	1.8	1.1	4.0	6.1	...	0.824
Молдова	17.6	8.6	2.3	1.2	0.65	0.592
Румъния	13.5	10.4	1.5	1.3	6.6	4.8	0.706	0.709
Словакия	15.1	10.2	2.0	1.2	4.7	6.7	0.754	0.785
Украйна	12.7	7.8	...	1.2	0.714	0.673
Южна Европа								
Босна и Херцеговина	14.9	10.3	...	1.3
Хърватия	11.6	9.9	1.6	1.3	6.1	11.1	0.716	0.755
Малта	15.1	11.3	2.0	1.7	14.0	10	0.757	0.801
Сърбия	...	9.8	2.1	1.4	...	5.9	...	0.726
Словения	11.1	9.1	1.4	1.2	5.6	9.6	...	0.842
Западна Азия								
Кипър	18.3	12.1	2.4	1.6	8.0	12.1	0.779	0.808
Турция	25.6	21.2	3.0	2.3	0.569	0.645
*WHO Europe (http://www.euro.who.int/)								
**ECHI - European Core Health Indicators (https://ec.europa.eu/health/indicators/echi_en)								

Индикатори за начина на живот и хранене									
Държава и регион	Относителен дял (%) на жени на възраст 15+, които пушат ежедневно **	Относителен дял (%) на жени на възраст 18+, които са със затлъстяване (BMI) ≥ 30 kg/m ² **	Относителен дял (%) на жени на възраст 15+, които практикуват ежедневно физически упражнения **	Консумация на чист алкохол, литър на глава на население на възраст 15+*		Относителен дял (%) на жени на възраст 15+, които консумират зеленчуци поне веднъж дневно **	Относителен дял (%) на жени на възраст 15+, които консумират плодове поне веднъж дневно **	Средно количество плодове и зеленчуци, които са на разположение на човек на година (kg)*	
				1990	2000			1990	2000
Източна Европа									
България	18.9	11.3	41.7	11.4	9.6	59.0	50.5	209.4	193.2
Чехия	19.4	18.3	54.7	12.9	13.2	65.9	74.5	...	146.8
Молдова	6.1	224.0
Румъния	9.1	8.0	...	10.8	10.1	56.4	49.2	182.7	201.7
Словакия	12.3	15.7	47.5	13.4	11.0	58.3	73.8	...	147.9
Украйна	5.6	4.5	133.1
Южна Европа									
Босна и Херцеговина	11.8	3.9	161.4
Хърватия	15.9	12.6	179.3
Малта	15.1	21.1	18.2	7.2	5.7	57.5	78.2	213.7	294.2
Сърбия	7.3
Словения	15.5	16.3	...	13.7	9.9	78.6	82.3	...	233.6
Западна Азия									
Кипър	14.3	14.5	39.0	9.4	7.9	69.7	68.3	259.5	245.0
Турция	...	19.8	...	1.0	1.5	63.0	53.4	330.6	365.8
*WHO Europe (http://www.euro.who.int/)									
**ECHI - European Core Health Indicators (https://ec.europa.eu/health/indicators/echi_en)									

Организация на медицинското обслужване					
Държава и регион	Income levels (The World Bank)	Health expenditure per capita (current US\$), The World Bank		Total health expenditure as % of GDP, WHO estimates*	Private households' out-of-pocket payments on health as % of total health expenditure
		2000	2010	2000	2000
Източна Европа					
България	Upper middle	98	488	6.1	39.0
Чехия	High	361	1410	6.3	9.6
Молдова	Lower middle	23	197	6.6	42.8
Румъния	Upper middle	73	483	4.3	18.8
Словакия	High	208	1378	5.5	10.6
Украйна	Lower middle	36	233	5.5	44.0
Южна Европа					
Босна и Херцеговина	Upper middle	104	429	7.1	43.2
Хърватия	High	371	1144	7.7	13.8
Малта	High	687	1754	6.5	26.6
Сърбия	Upper middle	66	541	6.8	27.4
Словения	High	831	2083	8.2	11.4
Западна Азия					
Кипър	High	753	2038	5.7	55.8
Турция	Upper middle	207	566	4.9	27.6
*WHO Europe (http://www.euro.who.int/)					
**ECHI - European Core Health Indicators (https://ec.europa.eu/health/indicators/echi_en)					
*** as of 2016					

Мамографски скрининг				5-годишна преживяемост от РГ (%), CONCORD-2		
Вид***	Година начало	Възрастова група	% участвали	1995-99	2000-04	2005-09
опортюнис- тичен	68.0	71.2	73.9
организирана програма	2002	45-69	51% in 2008	72.7	77.8	80.0
опортюнис- тичен	–
опортюнис- тичен	75.0 (Cluj)
опортюнис- тичен	74.0	72.1
опортюнис- тичен	–
опортюнис- тичен	–
организирана програма	2006	50-69	60% in 2013	77.5	75.1	77.9
организирана програма	2007	50-60	67% in 2012	71.3	76.3	76.3
опортюнис- тичен	–
организирана програма	2008	50-69	76% in 2013	71.3	78.3	80.2
организирана програма	2007	50-69	47% in 2008	...	88.7	90.6
опортюнис- тичен	72.8 (Izmir)	81.5 (Izmir)	78.6 (Izmir)

Приложение 3. Схематично представяне на етапите на обслужване на пациент с рак на гърда [Dimitrova N, 2017]



IX

Използвани съкращения

БНРР	– Български национален раков регистър	JRC	– Joint Research Centre
НЦОЗА	– Национален център за обществено здраве и анализи	ER	– естрогенов рецептор
РРР	– регионален раков регистър	PgR	– прогестеронон рецептор
ECIBC	– European Commission Initiative on Breast Cancer	HER2	– human epidermal growth factor receptor 2
ECIS	– European Cancer Information System	RR	– relative risk
ENCR	– European Network of Cancer Registries	HR	– hazard ratio
IARC	– International Agency for Research on Cancer	AAPC	– average annual percent change
		PAF	– population attributable fraction

Надя Димитрова

**РАК НА ГЪРДАТА: ИМА ЛИ НЕИЗПОЛЗВАН
ПОТЕНЦИАЛ ЗА ПРОФИЛАКТИКА И РАННА
ДИАГНОСТИКА В БЪЛГАРИЯ**

Българска. Първо издание

Надя ДИМИТРОВА, автор
Димитър КАЛЕВ, редактор
Петър ЖЕЛЕВ, компютърен гизайн и прегпечат

Арт Трейсър ООД, издател

Формат 16/70x100

Печатни коли 11.5

ISBN 978-619-7094-44-2



9 786197 094442



БИБЛИОТЕКА
МОРЕ

Библиотека *МОРЕ* е поредица от публикации на български, предназначена за всички читатели, професионално свързани с доставката на здравни грижи в българската клинична онкология.

Библиотека *МОРЕ* представя утвърдени автори и авторски дебюти от всички направления на националната и световната онкология.

Библиотека *МОРЕ* включва монографични трудове с фундаментална и клинична тематика, третиращи актуални проблеми от онкологията на солидните тумори и хематологичните неоплазии.

Библиотека *МОРЕ* (в перифраза на Хорхе Борхес) е идеен проект, съдържащ всички онкологични творби, които някога са били написани или ще бъдат написани.



Надя Димитрова завършва медицина през 1997 г. в Медицински университет - София. Работи последователно като лекар в спешна медицинска помощ, участъков терапевт и общопрактикуващ лекар. През 2007 г. постъпва в Национален раков регистър към Университетска специализирана болница по онкология, София, а през периода 2010 - 2013 г. е и негов ръководител. Придобива специалности по обща медицина (2006 г.) и здравен мениджмънт (2007 г.), защитава дисертация по научната специалност онкология (2013 г.) и се хабилитира като доцент (2015 г.). Притежава допълнителна квалификация по онкоепидемиология и регистрацията на злокачествени болести, придобита във Великобритания (Лондонско училище по хигиена и тропическа медицина - LSHTM, Лондон), Швеция (Каролинска институт, Стокхолм) и Франция (Международна агенция за проучване на рака - IARC, Лион). От 2016 г. работи в Обединения изследователски център на Европейската комисия в Италия по проекти за рак на гърдата (ECIBC) и информационна система за злокачествени болести в Европа (ECIS). Участието ѝ като изследовател в различни международни проекти и като съавтор в над 130 научни публикации ѝ позволяват да натрупа знания и опит в областта на контрола на злокачествените болести, част от която споделя с читателите на настоящата монография.

