

## Etiologija i patogeneza tumora dojke

Milivoj Boranić

Klinička bolnica Osijek

Pregledni članak

UDK 618.19-006.6-02

Prispjelo: 15. svibnja 2006.

Karcinom dojke u razvijenim zemljama, uključivši i Hrvatsku, najučestaliji je maligni tumor u žena. Stopa učestalosti raka dojke u Hrvatskoj jest 61,74 na 100.000 stanovnika, a stopa smrtnosti 15,7. Rizični činitelji za obolijevanje od raka dojke, utvrđeni epidemiološkim istraživanjem, jesu dob, nasljeđe, prehrana i način života, reproduktivna aktivnost, socioekonomski status i rasna pripadnost. Molekularno-genetičke studije upućuju na ulogu mutagenih činitelja, spolnih hormona, slobodnih radikala i onkogeni. Rana menarhe, kasna menopauza, neradaanje ili kasno rađanje prvoga djeteta povećavaju rizik obolijevanja od raka dojke. Predispozicija se nasljeđuje kao autosomno dominantna značajka. U obiteljima s visokom učestalošću raka dojke identificirane su mutacije dvaju tumorsupresornih gena - BRCA1 i BRCA2 (naziv je skraćenica od engl. breast carcinoma). S rakom dojke u svezi su još dva tumorsupresorna gena, p53 i PTEN, onkogen Ha-ras i geni za estrogenske receptore. Pretilost povećava rizik od raka dojke, vjerojatno stoga što masno tkivo proizvodi estrogene metabolizirajući androgeni hormon androstendion. Prilikom duljega uzimanja estrogenskih oralnih kontraceptiva, rizik obolijevanja od raka dojke povećava se u žena u dobi između 40. i 50. godina na 1,3 do 1,5. Slično vrijedi za nadomjesnu hormonsku terapiju nakon menopauze. Utvrđena je i povezanost raka dojke s preobilnim unosom kalorija i kakvoćom prehrane, poglavito sa sadržajem masnoća životinjskoga podrijetla. Heterociklični amini koji nastaju kod prženja ili žarenja hrane imaju karcinogena svojstva. Zaštitna se uloga pripisuje fizičkoj aktivnosti te prehrani bogatoj voćem i povrćem, koja sadrži vitamine i antioksidativne tvari.

**Ključne riječi:** etiologija, patogeneza, rak dojke

### UVOD

Karcinom dojke u žena na drugom je mjestu učestalosti te u svijetu čini oko 18% svih malignih tumora u žena. U razvijenim je zemljama (uključivši i Hrvatsku) čak na prvom mjestu (16). Rizik obolijevanja povećava se do menopauze tako da do 50. godine od raka dojke oboli približno 2% žena. Prema podacima Hrvatskoga registra za rak, dobno standardizirana stopa učestalosti raka dojke u Hrvatskoj jest 61,74 na 100.000 stanovnika (1). Od karcinoma dojke umrlo je 2000. godine u svijetu oko pola milijuna žena (17). U Hrvatskoj je stopa smrtnosti od raka dojke 15,7 na 100.000 stanovnika (za oba spola), što znači da je u pogledu smrtnosti rak dojke u nas na trećem mjestu, iza karcinoma bronha i karcinoma debeloga crijeva (1). Rak je dojke, dakle, važan javnozdravstveni problem.

Epidemiološka su istraživanja utvrdila nekoliko rizičnih činitelja za obolijevanje od raka dojke, kao što su dob, nasljeđe, prehrana i način života, reproduktivna aktivnost, socioekonomski status i rasna pripadnost (7,12); (v. tablicu 1.). Eksperimentalne su pak i molekularno-genetičke studije pokazale ulogu mutagenih činitelja, spolnih hormona, slobodnih radikala i onkogeni. U tekstu koji slijedi podrobnije je opisana uloga rizičnih činitelja, značenje genetičkih promjena te uloga hormona i izvanjskih karcinogeni.

### 1. Dob i reproduktivna aktivnost

Rak dojke pojavljuje se u žena već prije tridesete godine života. Do menopauze učestalost raste, udvostručujući se svakih deset godina. Rana menarhe, kasna menopauza, neradaanje ili kasno rađanje prvoga djeteta (pogotovo poslije 35. godine života) povećavaju rizik obolijevanja od raka dojke. (10,19). Ako je

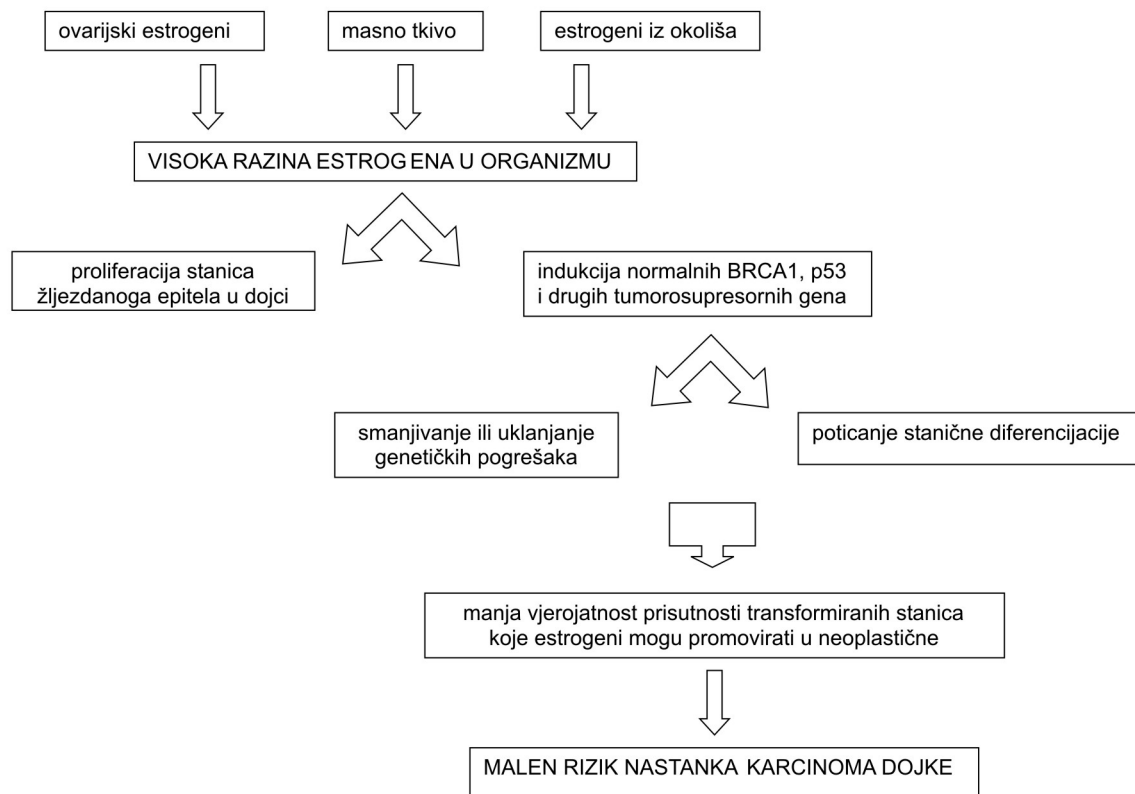
menopauza nastupila poslije 55. godine, rizik je obolijevanja dvaput veći nego ako je nastupila poslije 45. godine, a u žena koje su prvo dijete rodile poslije 30. godine života rizik je dvaput veći nego u žena koje su prvo dijete rodile prije 20. godine života (12).. Neradaanje povećava rizik (10,19). Dojenje djeteta smanjuje rizik, pogotovo ako žena doji nekoliko mjeseci ili više od godine dana (27).

### 2. Obiteljska sklonost

U europskim se zemljama oko 10% slučajeva raka dojke pripisuje nasljednoj predispoziciji (23). Predispozicija se nasljeđuje od oba roditelja kao autosomno dominantna značajka ograničene penetrantnosti<sup>a</sup>, što znači da predispoziciju za rak mogu prenijeti na potomstvo i osobe u kojih se rak dojke nije očitovao. U obiteljima s visokom učestalošću raka dojke (tj. četiri i više oboljelih među bliskim rođakinjama) identificirane su mutacije dvaju gena - BRCA1 i BRCA2 (15) (naziv je skraćenica od engl. breast carcinoma). To su veliki geni te su njihove mutacije vrlo brojne i zahvaćaju različita mjesta u lancu DNA. Tipične mutacije BRCA1 jesu primjerice 185 del AG (delecija adenina i gvanina na poziciji 185), 5382 ins C (inercija citozina na poziciji 5382), 6174 del T (delecija timozina na 6174) i 999 del 5 (delecija 5 baza na 999). Procjenjuje se da mutaciju BRCA1 ima otprilike 1 od 300 žena (0,33%). Mutacijama BRCA1 pripisuje se oko 4% svih slučajeva raka dojke.

Kako je rečeno, u obiteljskoj se analizi predispozicija za rak očituje kao autosomno dominantno svojstvo, ali na staničnoj razini

<sup>a</sup> penetrantnost genskoga obilježja jest postotak nosilaca u kojih se to obilježje fenotipski očituje



SLIKA 1.

Učinak estrogena na normalnu dojku. Visoka razina estrogena pomaže normalnu staničnu diferencijaciju i potiče aktivnost tumorsupresornih gena BRCA1, p53 i dr. koji štite stanični genom i sprječavaju zloćudnu preobrazbu. Modificirano prema ref. 8.

BRCA1 i BRCA2 imaju svojstva tumorsupresornih gena (21), dakle gena koji nisu dominantni nego recesivni. Recesivnost znači da zaštitna funkcija tumorsupresornih gena postoji ako je bar jedan član alelskoga para normalan (dakle ako postoji heterozigotnost), a prestaje onda kad su mutirala oba člana ili onda kad jedan mutira, a drugi bude deletiran (dakle ako se heterozigotnost izgubi). Drugim riječima, preduvjet za zloćudnu preobrazbu stanice jest gubitak heterozigotnosti<sup>b</sup> tumorsupresornoga genskoga lokusa.

S rakom dojke u svezi su još dva tumorsupresorna gena, p53 i PTEN, onkogen Ha-ras i geni za estrogenske receptore.

U obiteljima s visokom učestalošću raka dojke zabilježena je i veća učestalost raka jajnika, debelog crijeva, prostate (u muškaraca) te raka na drugim sjelima (12).

### 3. Hormoni

Ovisnost obolijevanja od raka dojke o spolu te o dobi menarhe, menopauze i rođenja prvoga djeteta nedvojbeno upućuju na značajnu ulogu ženskih spolnih hormona u etiologiji te neo-

plazme (3,10,19). Pretilost povećava rizik od raka dojke vjerojatno stoga što masno tkivo proizvodi estrogene metabolizirajući androgeni hormon androstendion koji se izlučuje iz nadbubrežnih žlijezda.

Velika se pozornost poklanja ulozi estrogenih hormona uzetih radi sprječavanja ili pak poticanja trudnoće te kao nadomjesna terapija. Opsežna studija Svjetske zdravstvene organizacije kojom je prije nekoliko godina bilo obuhvaćeno 67 milijuna žena u svim zemljama svijeta (25) pokazala je da se pri duljem uzimanju oralnih kontraceptiva rizik obolijevanja žena od raka dojke u dobi između 40. i 50. godine povećava na 1,3 do 1,5. Slično vrijedi za nadomjesnu terapiju hormonima nakon menopauze (7).

### 4. Prehrana i navike

Epidemiološke studije upućuju na povezanost raka dojke s kakvoćom prehrane, poglavito sa sadržajem masnoća životinjskoga podrijetla (mesa, mliječnih proizvoda) (2). Eksperimenti na miševima upućuju na nepovoljan učinak  $\Omega$ -6 nezasićenih masnih kiselina (npr. linolenske) i zaštitni učinak  $\Omega$ -3 masnih kiselina. Ima, međutim, podataka da učestalost raka dojke više ovisi o preobilnom unosu kalorija, nego o sadržaju masnoća u hrani (13). Neke studije opovrgavaju navedene veze (4).

<sup>b</sup> gubitak heterozigotnosti označava se skraćenicom LOH, od engl. loss of heterozygosity

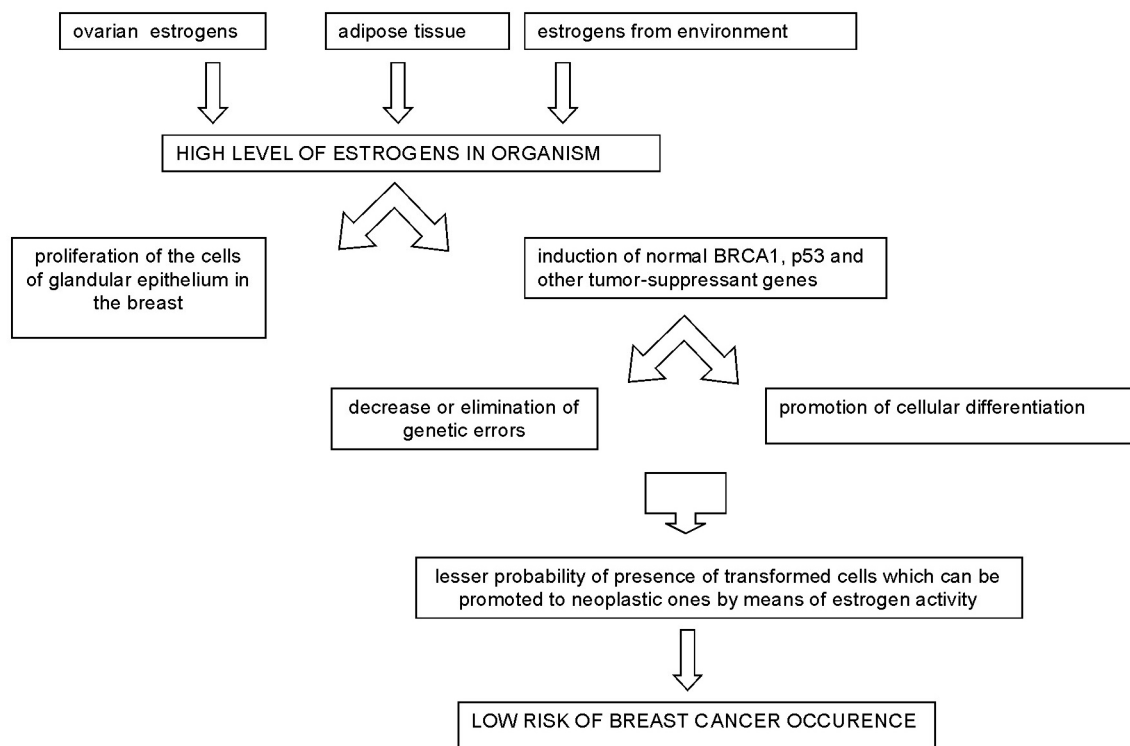


IMAGE 1

Estrogen effect on normal breast. High level of estrogen helps in normal cellular differentiation and enhances the activity of tumor-suppressant genes BRCA1, p53 etc. which protect the cellular genome and prevent malignant transformation. Modified according to Ref.8.

Epidemiološki podaci upućuju i na povezanost pijenja alkohola i obolijevanja od raka dojke, ali je povezanost relativno slaba, a neka istraživanja ističu značenje pridruženih činitelja (12).

Smatra se da heterociklični amini koji nastaju pri prženju ili žarenju hrane imaju karcinogena svojstva (22).

Pušenje ne utječe na rizik obolijevanja od raka dojke (12). Zaštitna se pak uloga pripisuje fizičkoj aktivnosti te prehrani bogatoj voćem i povrćem, koja sadrži vitamine i antioksidativne tvari. Vitamin A (retinol) potiče staničnu diferencijaciju in vitro, a karotenoidi i vitamin C djeluju kao antioksidansi te sprječavaju oštećenja DNA reaktivnim radikalima kisika. U eksperimentalnim uvjetima navedene tvari doista imaju antitumorsko djelovanje, ali epidemiološke studije nisu sa sigurnošću dokazale njihovu značajnu ulogu u prevenciji raka dojke i drugih tumora (5,9). Zaštitna uloga pripisuje se i biljnim estrogenima koji se nalaze primjerice u soji (tofu) (14).

## 5. Estrogeni i rak dojke

Kako smo vidjeli, epidemiološki i klinički podaci pokazuju da rizik obolijevanja od raka dojke stoji u svezi s duljinom izlaganja ženskim spolnim hormonima jer je učestalost obolijevanja to veća što je menarhe nastupila ranije, a menopauza kasnije. Estrogenska nadomjesna terapija te pojačan metabolizam estrogena u

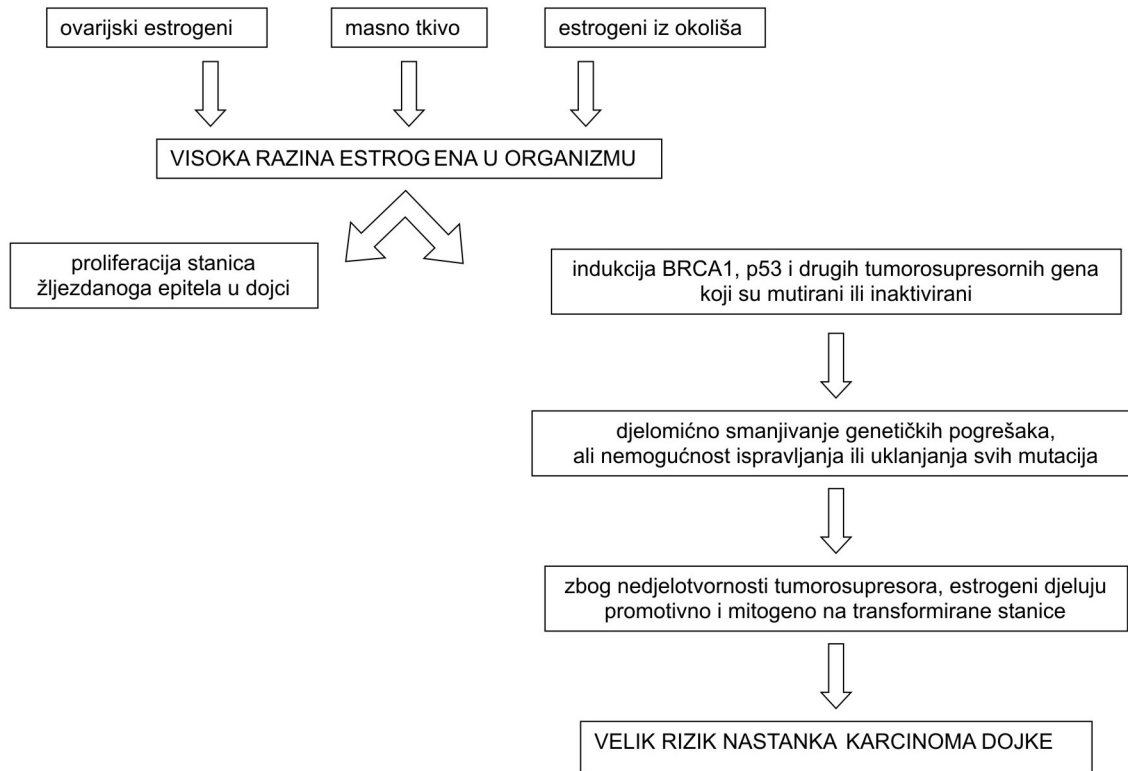
masnom tkivu također povećavaju učestalost obolijevanja. Estrogeni su dakle bitan činitelj u etiologiji raka dojke, premda u tome sudjeluju i drugi hormoni, brojni čimbenici rasta i niz karcinogenih tvari o kojima će još biti riječi.

Fiziološko djelovanje estrogena ostvaruje se vezivanjem na estrogenske receptore (ER)  $\alpha$  i  $\beta$  koji se nalaze u staničnoj jezgri. Receptor se aktivira, promijeni konformaciju (prostorni oblik), vezuje na staničnu DNA i regulira prepisivanje gena. Tako estrogeni reguliraju staničnu proliferaciju i diferencijaciju - ne samo u dojki, nego i u drugim tkivima i organima, primjerice u kostima, kardiovaskularnom sustavu i mozgu. Estrogeni djeluju i na funkciju nervnih stanica te utječu na kognitivne funkcije i raspoloženje.

Međutim, estrogeni i njihovi metaboliti koji nastaju djelovanjem citokromnih enzima familije P450 mogu i izravno djelovati na staničnu DNA, izazivajući mutacije. Ciljni geni tih genotoksičnih činitelja smješteni su poglavito na kromosomima 3., 11. i 17.

Estrogeni bi prema tome imali dvojak učinak na dojku: zaštitni (protektivni) i štetni (genotoksični i promotorski).

U normalnoj dojci (slika 1.), estrogeni bi štitali žljezdani epitel od zloćudnih transformacija tako što bi poticali izražavanje i/ili



Slika 2.

Učinak estrogena na dojku ako postoji nasljedna ili stečena mutacija tumorsupresornih gena, odnosno ako u dojci postoje stanice s početnim oštećenjima genoma u inicijalnoj fazi zloćudne preobrazbe. Visoka razina estrogena potiče (promovira) proliferaciju zloćudno promijenjenih stanica. Modificirano prema ref. 8.

aktivnost tumorsupresornih gena BRCA1, p53 i RB1 (8). Ti geni sprječavaju izražavanje zloćudnih mutacija jer pokreću mehanizme za popravak DNA, zaustavljaju stanični ciklus ili pak upućuju mutiranu stanicu u programiranu smrt (apoptozu). Ako su, međutim, BRCA1 ili p53 mutirani - bilo u zametnim stanicama (kao nasljedna značajka), bilo zbog djelovanja štetnih činitelja na somatske stanice, zaštitni se učinak estrogena ne može ostvariti te dolazi do izražaja njihov genotoksični i promotorski učinak (slika 2.); (8). Mutacijama BRCA1 pripisuje se oko 50% familijarnih oblika karcinoma dojke i oko 5% ukupne učestalosti raka dojke.

Duktalni sustav mliječne žlijezde čini u odrasle žene 15 - 25 mliječnih vodova koji izlaze na bradavicu. Stijenka vodova građena je od epitelnih stanica koje oblažu lumen i od sloja mioepitelnih stanica. Epitelne stanice vodova najčešće su sijelo zloćudnih preobrazbi. Njihova proliferativna aktivnost ovisi o hormonskim utjecajima, poglavito o estrogenima i progesteronu, te se sinteza DNA u terminalnim pupoljcima ciklički povećava ili smanjuje (11). Kronično izlaganje proliferirajućih epitelnih stanica u dojci mutagenim tvarima iz okoliša dovodi do sve većega broja mutacija ciljnih gena, a kad zbog udruženoga djelovanja genskih promjena popusti strogi nadzor nad staničnom proliferacijom i dozrijevanjem, zloćudna se preobrazba očituje klinički manifestnom promjenom parenhima dojke. U dojci se nakupljaju funkcionalne promjene zbog mutacije niskopenetrantnih gena koji kodiraju enzime za metabolizam izvanjskih karcinogena te

se pojača aktivnost enzima koji karcinogene aktiviraju ili pak oslabi aktivnost enzima koji karcinogene inaktiviraju. Stoga se, kako je već rečeno, učestalost karcinoma dojke povećava s dobi.

## 6. Egzogeni karcinogeni

Jedini izvanjski činitelj čije je karcinogeno djelovanje na rak dojke u žena uvjerljivo dokazano jest ionizirajuće zračenje (24). Karcinogeno djelovanje kemijskih agensa na rak dojke dokazano je u pokusnih životinja. To su različite liposolubilne tvari koje se mogu svrstati u nekoliko većih skupina, navedenih u tablici 2.

Visok sadržaj lipida u dojci omogućuje nakupljanje liposolubilnih tvari, dakle i karcinogena, koji tada mogu mutageno djelovati na epitelne stanice. Prisutnost karcinogenih spojeva dokazana je u aspiratima bradavice, u tekućini mamarnih cista, ekstraktima masnoga tkiva dojke, pa i u mlijeku. Ti se spojevi kemijski vežu za DNA i uzrokuju stabilne promjene nukleotida, tzv. adukte.

Većina ksenobiotika koji djeluju karcinogenično uključuje se u organizmu u metaboličke procese u kojima se stupnjevito mijenjaju tako da nastaju spojevi koji oštećuju DNA. Glavno sijelo biotransformacijskih procesa jest jetra, središnji metabolički organ ljudskoga tijela, gdje se ksenobiotici ne samo aktiviraju, nego i inaktiviraju ili pak konjugiraju u neškodljive spojeve koji

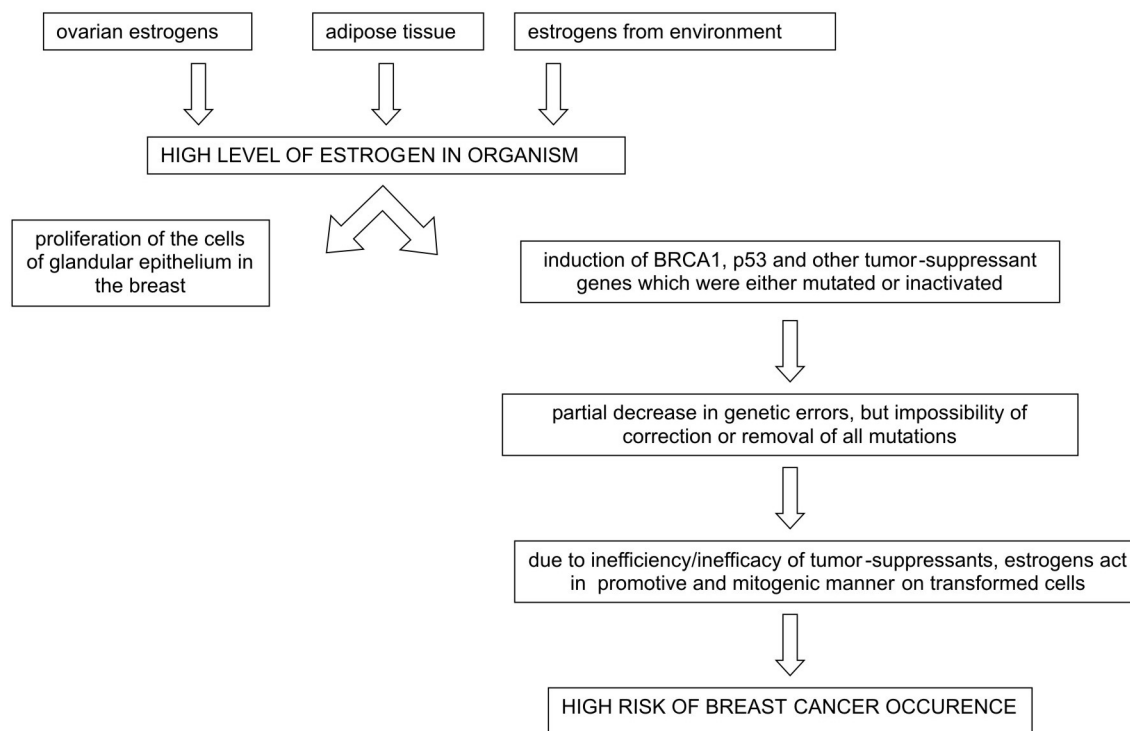


IMAGE 2

Estrogen effect on breast if there is a hereditary or acquired mutation of tumor-suppressant genes, i.e. if there are cells with initial genome damages in initial phase of malignant transformation present in the breast. High level of estrogen promotes proliferation of malignantly transformed cells. Modified according to Ref.8.

se izluče iz organizma. Mnogi se biotransformacijski procesi zbivaju i u samoj dojci, tako da aktivacija karcinogena može započeti u jetri i nastaviti u ciljnom organu, dojci. Glavni enzimi koji sudjeluju u metabolizmu ksenobiotika jesu citokromi P450<sup>c</sup> koji obavljaju njihovu oksidaciju, zatim metil-transferaze, acetil-transferaze, sulfataze, laktoperoksidaze, lipoksigenaze i dr (26). Svi su ti enzimi inducibilni, što znači da prisutnost ksenobiotika inducira njihovu sintezu i aktivaciju. Prema tome, između ksenobiotika i njihovih metaboličkih enzima postoji uzajamno djelovanje i povratna sprega. Biotransformacijski procesi ksenobiotika i njihova uloga u zloćudnoj transformaciji prikazani su na slici 3. (18).

## 8. Prehrana i rak dojke

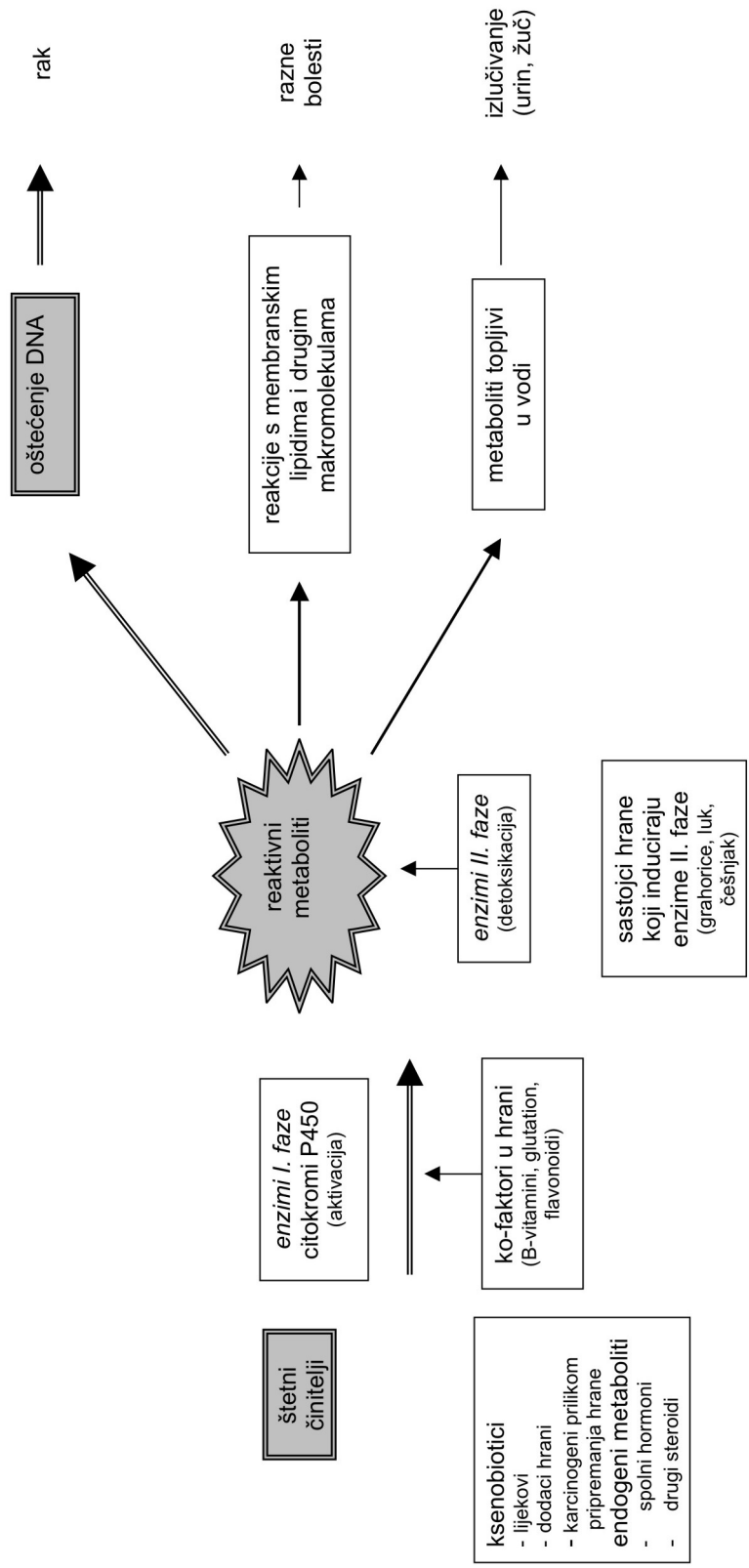
Epidemiološka istraživanja upućuju na značajnu ulogu prehrane u nastanku raka, pa tako i raka dojke. Prehrambenim se činiteljima pripisuje 20%, a u razvijenim zemljama čak i 60% ukupnog obolijevanja od raka (6,18). Hranom se, naime, u organizam unose mnogi i različiti karcinogeni i potencijalni karcinogeni. Međutim, rizik obolijevanja od raka ovisi i o kalorijskoj vrijednosti hrane, jer masno tkivo sudjeluje u biotransformaciji potencijalnih karcinogena. Nadalje, hrana sadrži i brojne nehranjive (nekalorijske) sastojke, primjerice vlaknate tvari, vitamine, mi-

nerale, oligoelemente, flavonoide, alil-sulfide, indole, folate i druge biološki aktivne spojeve. Te tvari imaju zaštitno djelovanje jer potiču sintezu ili aktivnost enzima koji metaboliziraju, konjugiraju i/ili inaktiviraju karcinogene.

S druge strane, genetički i genski činitelji, kako je već rečeno, također imaju vrlo bitnu ulogu u nastanku raka dojke. Samim genetičkim činiteljima, primjerice BRCA1, pripisuje se međutim manje od 5% raka. Općenito, smatra se da činitelji koji su u svezi s kakvoćom i sastavom hrane, načinom pripremanja, prehrambenim navikama, kalorijskim unosom, sadržajem štetnih i zaštitnih tvari i sl., djeluju tako što stupaju u interakcije s genima i njihovim proizvodima, mijenjajući im ekspresiju, aktivnost, afinitet i specifičnost za supstrate. U tom su pogledu osobito važni brojni geni niske penetracije koji utječu na metaboličku aktivaciju, detoksikaciju i eliminaciju karcinogena te na oporavak DNA, stabilnost kromosoma, prijenos signala s membrane u citoplazmu i jezgru, afinitet staničnih receptora i metabolizam hormona. Tim skupinama gena svojstven je polimorfizam, što će reći da postoji velik broj alela (tj. gena koji čine parove) i niska penetrantnost, dakle malen postotak nosilaca u kojih se gensko obilježje fenotipski očituje. Ta dva svojstva - polimorfizam i niska penetrantnost - uzrok su nejasne uzročno-posljedične veze između izlaganja karcinogenim činiteljima i obolijevanja od raka na *individualnoj* razini.<sup>d</sup>

<sup>c</sup> geni koji kodiraju te enzime označavaju se skraćenicom CYP, od engl. cytochrome(s) P450

<sup>d</sup> Ilustrativan je primjer pušenje duhana. U statističkom mjerilu, pušenje bez dvojbe uzrokuje rak pluća, ali na individualnoj razini postoji samo vjerojatnost obolijevanja.



SLIKA 3.

Biotransformacija ksenobiotika u tijelu. Ksenobiotici se uključuju u metaboličke procese u jetri i drugim (ciljnim) organima i tako aktiviraju, inaktiviraju i/ili konjugiraju te izlučuju. Aktivni metaboliti mogu oštetiti staničnu membranu, citoplazmatske strukture ili jezgrinu DNA. Oštećenja DNA u obliku adukata i mutacija rezultiraju zloćudnom preobrazbom. Modificirano prema ref. 18.

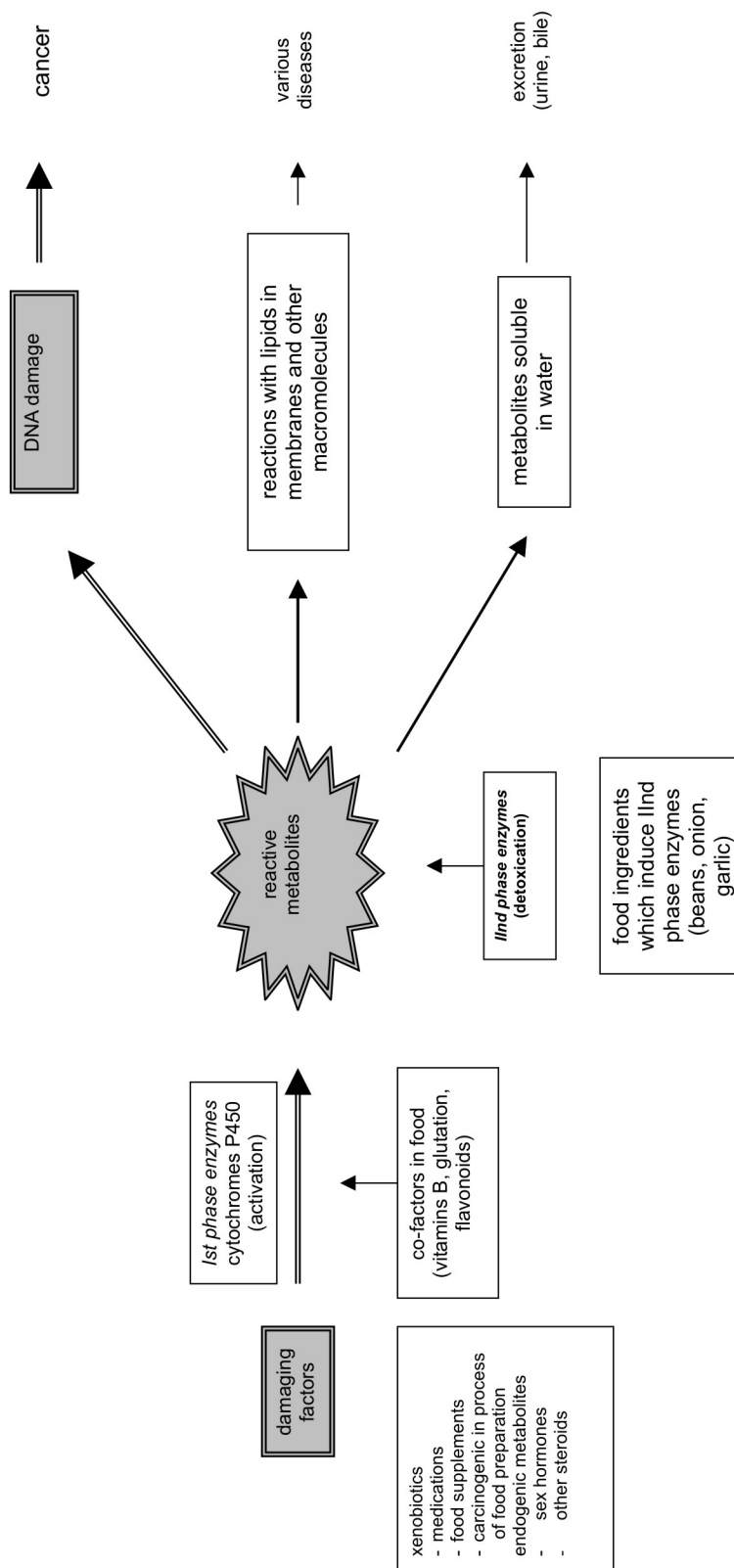


IMAGE 3

Biotransformation of xenobiotics in the body. Xenobiotics are involved in metabolic processes in the liver and other (target) organs and in that manner they activate, inactivate and/or conjugate, as well as excrete. Active metabolites can damage the cell membrane, cytoplasmic structures or nuclear DNA. The damages of DNA in form of adducts and mutations result in malignant transformation.

Modified according to Ref.18.

TABLICA 1.  
 Rizični činitelji kod raka dojke (7,12)  
 TABLE 1  
 Risk factors in breast cancer (7,12)

Činitelj Factor	Visokorizična skupina High-risk group	Rizik Risk
dob age	starije žene older women	> 10
zemljopisno područje geographic area	razvijene zemlje developed countries	5
ranije benigne promjene u dojki earlier benign changes in breasts	atipična hiperplazija atypical hyperplasia	4 – 5
ionizirajuće zračenje ionizing radiation	prekomjerno izlaganje prije 10. godine excessive exposure before the age of 10	3
menarhe menarche	prije 11. godine before the age of 11	3
prva kompletna trudnoća first complete pregnancy	poslije 30. godine after the age of 30	3
menopauza menopause	poslije 54. godine after the age of 54	2
obiteljska sklonost hereditary inclination	rak dojke u mlađih prvostupanjskih rođakinja breast cancer in younger first degree female relatives	≥ 2
socioekonomski status socio-economic status	povoljan ili visok favorable or high	2
prehrana nutrition	hrana bogata zasićenim mastima food rich in saturated fats	1,5
tjelesna masa body mass	tjelesni indeks > 35 BMI>35	
	– prije menopauze – before menopause	0,7
	– poslije menopauze – after menopause	2
štetne navike damaging habits	alkohol alcohol	1,3
hormonski preparati hormonal preparations	oralna kontracepcija, nadomjesna terapija oral contraceptives, replacement therapy	1,24 – 1,35

### ZAKLJUČAK

Epidemiološka su istraživanja pokazala da rizik obolijevanja od raka dojke (na statističkoj razini) ovisi o hormonskim činiteljima, dobi, rasnoj pripadnosti, socioekonomskom statusu i prehrani, a s druge strane o nasljednim činiteljima. Identificirani su geni (BRCA1, p53) čija mutacija uzrokuje zloćudnu preobrazbu stanica dukalnoga epitela, ali se nasljeđu može pripisati manje od 5% obolijevanja od raka dojke. Prehrana i način života imaju važnu ulogu jer različiti sastojci hrane utječu na gensku

kontrolu, izražavanje i aktivnost enzima koji metaboliziraju estrogene hormone te izvanjske karcinogene i potencijalne karcinogene. Općenito se prihvaća stajalište da je rak dojke multifaktorska bolest koja ovisi o interakciji izvanjskih (okolišnih) i unutarnjih (genskih, hormonskih i metaboličkih) činitelja.



TABLICA 2.  
 Osnovne skupine karcinogenih tvari.  
 TABLE 2  
 Basic groups of carcinogenic substances

Skupina karcinogena Group of carcinogens	Podrijetlo Origin
polciklični aromatski ugljikovodici polycyclic aromatic hydrocarbons	nepotpuno sagorijevanje ugljikovodika incomplete hydrocarbon burning
nitropoliciklični aromatski ugljikovodici nitropolycyclic aromatic hydrocarbons	sagorijevanje diesel-goriva diesel-fuel burning
aromatski amini aromatic amines	prisutni u bojama i duhanskom dimu present in dyes and tobacco smoke
heterociklični amini heterocyclic amines	nastaju kod pripremanja bjelančevinskih namirnica na visokoj temperaturi produced during preparation of protein-rich food in high temperatures
organoklorni spojevi organochloric compounds	klorinirani pesticidi chlorinated pesticides
metaboliti prirodnih estrogena metabolites of natural estrogens	hormoni ili prirodni estrogeni iz okoliša hormones or natural estrogens from the environment
metaboliti kolesterola cholesterol metabolites	endogeni spojevi ili iz hrane endogenous compounds or originating from food

LITERATURA

- Boranić M, i sur. Karcinogeneza. Zagreb: Medicinska naklada; 2000.
- Boyd NF, Martin LJ, Noffel M, Lockwood GA, Trichler DL. A meta-analysis of studies of dietary fat and breast cancer risk. *Br J Cancer*. 1993;68:627-36.
- Cauley JA, Gutal JP, Kuller LH, LeDonne D, Powell JC. The epidemiology of serum sex hormones in postmenopausal women. *Am J Epidemiol*. 1989;132:1120-31.
- Giovannucci E, Stampfer MJ, Colditz GA, Manson JE, Rosner BA, Longnecker M, i sur. A comparison of prospective assessment of diet in the study of breast cancer. *Am J Epidemiol*. 1993;137:502-11.
- Graham S, Zielezny M, Marshall J, Priore R, Freudenheim J, Brasure J, i sur. Diet in the epidemiology of postmenopausal breast cancer in the New York State cohort. *Am J Epidemiol*. 1992;136:1327-37.
- Greenwald P. The potential of dietary modification to prevent cancer. *Prev Med*. 1996;25:41-3.
- Hulka BS, Liu ET, Lininger RA. Steroid hormones and risk of breast cancer. *Cancer*. 1994;74:1111-24.
- Hilakivi-Clarke L. Estrogens, BRCA1, and breast cancer. *Cancer Res*. 2000;60:4993-5001.
- Hunter DJ, Manson JE, Colditz GA, Stampfer MJ, Rosner B, Hennekens CH, i sur. A prospective study of the intake of vitamins C, E, and A and the risk of breast cancer. *N Engl J Med*. 1993;329:234-40.
- Kelsey JL, Gammon MD, John EM. Reproductive factors and breast cancer. *Epidemiol Rev*. 1993;15:36-47.
- McManus MJ, Welsh CW. Hormone-induced ductal DNA synthesis of human breast tissues maintained in athymic nude mouse. *Cancer Res*. 1981;41:3300-5.
- McPherson K, Steel CM, Dixon JM. Breast cancer - epidemiology, risk factors, and genetics. *Br Med J*. 2000;321:624-8.
- Mehta RS, Harris SR, Gunnert CA, Bunce OR, Hartle DK. The effect of patterned calorie-restricted diets on mammary tumor incidence and plasma endothelin levels in DMBA-treated rats. *Carcinogenesis*. 1993;14:1693-6.
- Messina M, Barnes S. The role of soy products in reducing risk of cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1991;83:541-6.
- Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, Futreal PA, Harshman K, Tavtigian S, i sur. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science*. 1994;266:66-71.
- Parkin DM, Muir CS, Whelan SL, Gao YT, Ferlay J, Powell J, ur. Cancer incidence in five continents. Vol 6. Lyon: IARC Scientific Publication; 1992.
- Pisani P, Parkin DM, Ferlay J. Estimates of the worldwide mortality from eighteen major cancers in 1985: implications for prevention and projections for future burden. *Int J Cancer*. 1993;55:891-903.
- Rock CL, Lampe JW, Patterson RE. Nutrition, genetics, and risks of cancer. *Annu Rev Public Health*. 2000;21:47-64.
- Rosner B, Colditz G, Willet W. Reproductive risk factors in a prospective study of breast cancer: the nurses' health study. *Am J Epidemiol*. 1994;139:819-35.
- Russo J, Hu YF, Tahin Q, Mihaila D, Slater C, Areef MH, Russo IH. Carcinogenicity of estrogens in human breast epithelial cells. *APMIS* 2001;109:39-52.
- Shattuck-Eidens D, McClure MC, Simard J, Labrie F, Navod S, Couch F. A collaborative survey of 80 mutations in the breast and ovarian cancer susceptibility gene. *JAMA*. 1995;273:535-41.
- Sugimura T, Nagao M, Wakabayashi K. Heterocyclic amines in cooked foods: candidates for causation of common cancer. *J Nat Cancer Inst*. 1994;86:2-3.
- Weber BL, Garber JE. Family history and breast cancer, probabilities and possibilities. *JAMA*. 1993;270:1602-3.
- Weiderpass E, Pukkala E, Kaupinen T, Mutanen P, Paakkulainen H, Vasama-Neuvonen K, Boffetta P, Partanen T. Breast cancer and occupational exposures of women in Finland. *Am J Ind Med*. 1999;36:48-53.
- WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives. Breast cancer and combined oral contraceptives: results from a multinational study. *Br J Cancer*. 1990;61:110-19.
- Williams JA, Phillips DH. Mammary expression of xenobiotic metabolizing enzymes and their potential role in breast cancer. *Cancer Res*. 2000;60:4667-77.
- Yoo KY, Tajima K, Kuroishi T, i sur. Independent protective effect of lactation against breast cancer: a case-control study in Japan. *Am J Epidemiol*. 1992;135:726-33.

## ETIOLOGY AND PATHOGENESIS OF BREAST CANCER

Milivoj Boranić  
University Hospital Osijek

### ABSTRACT

In the developed countries, including Republic of Croatia, the breast cancer is the most frequent malignant tumor in female population. Breast cancer frequency rate in the Republic of Croatia is 61,74/100.000 inhabitants, and mortality rate amounts to 15,7. Risk factors for getting breast cancer determined by means of epidemiological research are age, hereditary factors, nutrition and the way of life, reproductive activities, socio-economic status and racial affiliation. Molecular and genetic studies refer to the role of mutagenic factors, sex hormones, free radicals and oncogens. Early menarche, late menopause, nulliparity or late first birth increase the risk of getting breast cancer. Predisposition is being inherited as autosomal dominant characteristic. In families with high breast cancer rate the mutations of two tumor-suppressant genes - BRCA1 and BRCA2 (the abbreviation from engl. breast carcinoma) have been identified. In connection with breast cancer there are another two tumor-suppressant genes, p53 and PTEN, oncogen Ha-ras and estrogen receptor genes. Obesity increases the risk from breast cancer, probably because the adipose (fat) tissue produces estrogens by metabolizing the androgenic hormone androstendione. When taking the estrogenic oral contraceptives for a longer period of time, the risk of getting breast cancer increases in women aged between 40 and 50 from 1,3 to 1,5. The same applies to replacement hormonal therapy after menopause. The connection between breast cancer and excessive calories intake and nutrition quality, especially the one whose contents are animal fats, has been determined. Heterocyclic amines which are produced by frying or grilling the food have carcinogenic characteristics. The protective role is assigned to physical activities, as well as nutrition rich in fruits and vegetables, which contains vitamins and antioxidants.

**Key words:** breast, cancer, nutrition, oncogens, carcinogens, hormones