

Ю.О. Тимовська¹
М.Ф. Анікусько²
С.О. Собченко²

¹Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України

²Київський міський клінічний онкологічний центр, Київ, Україна

Ключові слова: рак молочної залози, фактори ризику, репродуктивний період, менопауза.

ВІДНОСНЕ ЗНАЧЕННЯ ОКРЕМИХ ФАКТОРІВ РИЗИКУ У ВИНИКНЕННІ РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ У ЖІНОК РІЗНОГО ВІКОВОГО ПЕРІОДУ

Мета: визначити, які з відомих на сьогодні факторів ризику виникнення раку молочної залози (РМЗ) мають переважне значення для розвитку цієї патології у жінок, які захворіли у різні вікові періоди. **Об'єкт і методи:** хворі на РМЗ ($n = 141$) репродуктивного віку, в період ранньої та глибокої менопаузи; опитувальні анкети, статистичний аналіз (відмінності достовірні при $p \leq 0,05$). **Результати:** показано, що з підвищеним ризиком виникнення РМЗ у жінок у репродуктивному віці (ВР 1,59; 95% ДІ 0,6365–3,9566) та в період ранньої менопаузи (ВР 1,54; 95% ДІ 0,45–5,17) ($p \leq 0,05$) асоціюється перша вагітність, яка закінчилася абортom. Водночас встановлено, що ризик виникнення РМЗ у репродуктивний період підвищують такі фактори, як ендометріоз (ВР 2,29; 95% ДІ 0,74–6,97), тривалий прийом комбінованих оральних контрацептивів (ВР 4,68; 95% ДІ 1,79–12,20) та тютюнопаління (ВР 5,64; 95% ДІ 1,91–16,60). Тривалість естрогенового вікна > 10 років асоціюється з підвищеним ризиком розвитку РМЗ у жінок в ранній менопаузі (ВР 5,94; 95% ДІ 2,77–12,69). Наявність гострих гнійних абсцедивних маститів в анамнезі (ВР 2,50; 95% ДІ 1,19–5,24), ожиріння (ВР 4,04; 95% ДІ 1,89–8,60) та цукровий діабет (ВР 18,25; 95% ДІ 1,05–316,15) підвищують ризик розвитку РМЗ у жінок в період глибокої менопаузи. **Висновок:** не всі відомі фактори ризику відіграють однаково роль у виникненні РМЗ у репродуктивний період та під час ранньої та глибокої менопаузи.

ВСТУП

Рак молочної залози (РМЗ) — захворювання, в етіології та патогенезі якого відіграють роль численні фактори [1, 2]. Поєднання кількох факторів ризику (ФР), їх тривалість та інтенсивність дії можуть спричинити виникнення пухлин у жінок будь-якого віку [2]; водночас відносне значення різних ФР (груп факторів) у різних вікових періодах встановлено не до кінця.

ФР розвитку РМЗ можна поділити на групи. До першої групи належать чинники, пов'язані з функціонуванням репродуктивної системи (раннє менархе, тривалий період між початком менструацій і першими пологами та пізня менопауза) [3, 4], а до другої — такі фактори, як перша вагітність, яка закінчилася абортom, відсутність пологів та лактації [2, 4–6]. Також до ФР відносять тривалий прийом комбінованих оральних гормональних контрацептивів (КОК), травми молочної залози, наявність гострих абсцедивних маститів [6, 7]. Надлишкова маса тіла, тютюнопаління, ендокринопатії та метаболічний синдром також є чинниками, які можуть відігравати роль в канцерогенезі [9, 10]. Окремо виділяють фактори, пов'язані з сімейним онкологічним анамнезом [11]. Вчені в усьому світі вивчають значення ФР у виникненні РМЗ. Щорічно з'являються нові

дані, які підтверджують вплив того чи іншого фактора на процес малігнізації епітелію молочної залози.

Ми поставили перед собою завдання визначити, які з відомих на сьогодні ФР мають переважне значення для розвитку РМЗ у жінок, які захворіли у різні вікові періоди.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Проведено анкетування 141 хворої на РМЗ, які перебували на лікуванні в Київському міському клінічному онкологічному центрі протягом 2013 р., та дали інформовану згоду на включення у дослідження. У запропонованих анкетах (табл. 1) хворі зазначили наявність тих чи інших відомих ФР, які могли б відіграти роль у розвитку РМЗ.

Залежно від менструальної функції всіх хворих було розподілено на 3 вікові групи: до першої групи віднесли 57 пацієнток зі збереженою менструальною функцією (репродуктивний період), до другої — 19 хворих з ранньою менопаузою (до 5 років), до третьої — 65 осіб, які знаходилися в глибокій менопаузі (більше 5 років) (табл. 2).

Статистичний аналіз отриманих результатів проводили за допомогою програми Statistica. Значення показників для різних груп порівнювали з використанням t-критерію Стьюдента, у випад-

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ку $p \leq 0,05$ відмінності вважали достовірними. Для кожної вікової групи і кожного фактора розраховано ризик розвитку РМЗ (відносний ризик — ВР) та 95% довірчий інтервал (ДІ).

Таблиця 1

Анкета з визначення ФР, які могли спричинити РМЗ

ФР	Так	Ні
Початок менструацій		
10–12 років		
13–15 років		
> 15 років		
Вік першої вагітності, яка закінчилася пологам		
До 20 років		
20–25 років		
> 25 років		
Чим закінчилася перша вагітність		
Аборт		
Пологи		
Викидень		
Тривалість періоду від початку менструацій до перших пологів		
До 5 років		
5–9		
> 10 років		
Тривалість грудного вигодовування		
До 6 міс		
> 6 міс		
Приєм оральних контрацептивів більше 3 міс		
Паління		
Наявність зл�якісних пухлин у родичів		
Рак яєчника		
Рак матки		
РМЗ		
Інші (вказати які)		
Захворювання органів репродуктивної системи		
Ендометріоз		
Фіброміома матки		
Кіста яєчника		
Мастит (після пологів)		
Наявність ендокринопатій		
Цукровий діабет		
Гіпотиреоз		
Гіпертиреоз		
Антропометричні дані		
Зріст		
Маса тіла		

Таблиця 2

Характеристика груп хворих різних вікових періодів

Віковий період	Середній вік, роки	Розподіл хворих за стадією РМЗ, n (%)		
		I T1N0M0	IIA T1N1M0 T2N0M0	IIB T2N1M0
Репродуктивний період (n = 57)	41,8±2,5	17 (29,8)	20 (35,1)	20 (35,1)
Рання менопауза (n = 19)	51,4±1,3	8 (47,1)	9 (47,4)	2 (10,5)
Менопауза (n = 65)	67,2±1,8	25 (38,5)	25 (38,5)	15 (23,0)

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

На першому етапі дослідження ми проаналізували ФР РМЗ, пов'язані з репродуктивною системою: вік, в якому розпочалися менструації (менархе) (табл. 3), чим закінчилася перша вагітність

(табл. 4), вік перших пологів (табл. 5) та тривалість періоду між початком менструацій та першими пологами (естрогенове вікно) (табл. 6).

Таблиця 3

Розподіл хворих на РМЗ різного періоду за віком менархе

Віковий період	Розподіл хворих за віком початку менархе, n (%)		
	До 12 років	12–15 років	Після 15 років
Репродуктивний період (n = 57)	16 (28,1)	34 (59,6)	7 (12,3)
Рання менопауза (n = 19)	3 (15,8)	14 (73,7)	2 (10,5)
Менопауза (n = 65)	11 (16,9)	43 (66,2)	11 (16,9)

Як видно з даних, наведених в табл. 3, початок менструацій у більшості досліджених хворих на РМЗ відзначали у віці від 12 до 15 років. До 12 років менструації почалися в 28,1% хворих, в яких РМЗ виник у репродуктивному віці, та у 15,8 і 16,9% жінок, в яких РМЗ розвинувся в ранній та пізній менопаузі, відповідно. Пізній початок менструацій реєстрували у всіх досліджених групах з однаковою частотою.

Таблиця 4

Розподіл хворих за результатом першої вагітності

Віковий період	Чим закінчилася перша вагітність, n (%)		
	Пологи	Викидень	Аборт
Репродуктивний період (57)	42 (73,7)	4 (7,0)	11 (19,3)
Рання менопауза (19)	14 (73,7)	1 (5,3)	4 (21,0)
Менопауза (65)	53 (81,5)	5 (7,7)	7 (4,8)

Згідно з даними літератури, одним із важливих чинників, який відіграє роль у розвитку РМЗ, є результат першої вагітності. Як видно з даних, наведених в табл. 4, у більшості хворих різних вікових періодів перша вагітність закінчилася пологам. Від 5,3 до 7,7% вагітностей у хворих на РМЗ, які брали участь у дослідженні, закінчилися мимовільним абортom. Водночас нами встановлено, що лише в 4,6% пацієнток, які захворіли на РМЗ у віці глибокої менопаузи, перша вагітність закінчилася абортom (ВР 0,49; 95% ДІ 0,18–1,29), що є значно нижчим показником ($p \leq 0,05$) за відповідні у хворих, в яких РМЗ виник у репродуктивному віці — 19,3% (ВР 1,59; 95% ДІ 0,6–3,95) та в період ранньої менопаузи — 21,0% (ВР 1,54; 95% ДІ 0,45–5,17). Таким чином ми встановили, що у жінок, в яких перша вагітність закінчилася абортom, підвищується ризик захворіти на РМЗ в репродуктивному віці або в період ранньої менопаузи.

Оскільки у більшості досліджених хворих перша вагітність закінчилася пологам, на наступному етапі ми проаналізували дані про вік, в якому вперше народжували учасниці дослідження (див. табл. 5). Як видно, у більшості жінок з усіх досліджуваних груп перші пологи були у віці 20–25 років. Перші пологи мали місце у період до 20 років у 29,8% хворих (ВР 2,13; 95% ДІ 0,94–4,76), які захворіли в репродуктивному віці, та у 21,5% учасниць (ВР 0,94; 95% ДІ 0,2–3,06), в яких хвороба виникла в період ранньої менопаузи. У групі пацієнток, які захворіли на РМЗ в період пізньої менопаузи, перші пологи у віці до 20 років

реєстрували в меншій частині випадків — 13,4% (BP 0,48; 95% ДІ 0,20–1,10) ($p < 0,05$). Таким чином, ранні перші пологи не асоціюються зі зниженням ризику розвитку РМЗ у жінок репродуктивного віку та в період ранньої менопаузи.

Таблиця 5

Віковий період	Розподіл за віком перших пологів, n (%)		
	до 20 років	20–25 років	більше 25 років
	Репродуктивний період (n = 57)	17 (29,8)	27 (47,4)
Рання менопауза (n = 19)	4 (21,05)	11 (57,9)	4 (21,05)
Менопауза (n = 65)	10 (13,4)	42 (64,6)	13 (20,0)

Відомо, що ризик виникнення РМЗ також залежить від тривалості естрогенового вікна (період від початку менструацій до перших пологів). У більшості (70,2%) пацієнток, які захворіли на РМЗ у репродуктивному віці, тривалість естрогенового вікна була < 5 років (див. табл. 6). У 63,2% учасниць дослідження, у яких РМЗ виник в ранній менопаузі, тривалість естрогенового вікна була > 10 років (BP 5,94; 95% ДІ 2,77–12,69) ($p < 0,05$). Таким чином, тривалість естрогенового вікна > 10 років може асоціюватися з ризиком розвитку РМЗ у жінок в ранній менопаузі.

Таблиця 6

Віковий період	Розподіл за тривалістю естрогенового вікна, n (%)		
	< 5 років	5–9 років	> 10 років
	Репродуктивний період (n = 57)	40 (70,2)	8 (14,0)
Рання менопауза (n = 19)	2 (10,5)	5 (26,3)	12 (63,2)
Менопауза (n = 65)	19 (29,2)	22 (33,9)	24 (36,9)

На другому етапі дослідження нами вивчено роль факторів, пов'язаних з гінекологічним анамнезом: регулярність менструального циклу, тривалий прийом КОК та наявність генітальної патології (фіброміома матки, ендометріоз та кіста яєчника) (табл. 7). Як видно, у більшості хворих на РМЗ в усіх досліджуваних групах відзначали регулярний менструальний цикл.

Розподіл хворих (n (%)) за факторами гінекологічного анамнезу

Віковий період	Менструальний цикл		Прийом КОК (тривало)	Фіброміома матки	Ендометріоз	Кіста яєчника
	регулярний	нерегулярний				
Репродуктивний період (n = 57)	51 (89,5)	6 (10,5)	17 (29,8)	11 (19,3)	8 (14,0)	4 (7,0)
Рання менопауза (n = 19)	16 (84,2)	3 (15,8)	1 (5,3)	6 (31,6)	2 (10,5)	0 (0,0)
Менопауза (n = 65)	53 (81,5)	12 (18,5)	6 (9,2)	19 (29,2)	4 (2,6)	3 (4,6)

Таблиця 7

Розподіл хворих (n (%)) за характеристиками лактаційного періоду і маститу в анамнезі

Віковий період	Лактація	Тривалість лактації		Гострий гнійний абсцедивний мастит
		< 6 міс	> 6 міс	
Репродуктивний період (n = 57)	47 (82,5)	22 (46,8)	25 (53,2)	14 (24,6)
Рання менопауза (n = 19)	18 (94,7)	6 (33,3)	12 (66,7)	2 (10,5)
Менопауза (n = 65)	58 (89,2)	23 (39,7)	35 (60,3)	26 (40,0)

Фіброміоми матки дещо частіше відзначали у хворих в ранній та глибокій менопаузі, порівняно з пацієнтками репродуктивного віку. Ендометріоз достовірно частіше реєстрували у жінок, які захворіли на РМЗ в молодому віці, — 14,0% (BP 2,29; 95% ДІ 0,74–6,97; $p < 0,05$), ніж у хворих, у яких рак розвинувся в період глибокої менопаузи (2,6%). Тобто, наявність ендометріозу може асоціюватися з ризиком розвитку РМЗ у хворих репродуктивного віку. Щодо тривалого прийому КОК, то ми встановили, що 29,8% пацієнток, які захворіли на РМЗ в репродуктивному віці, тривалий час приймали гормональні препарати із вмістом жіночих статевих гормонів (BP 4,68; 95% ДІ 1,79–12,20). Цей показник значно вищий за відповідні серед пацієнток, які захворіли на РМЗ в період ранньої (5,3%; BP 0,25; 95% ДІ 0,03–1,97) та пізньої (9,2%; BP 0,33; 95% ДІ 0,12–0,88) менопаузи ($p < 0,05$). Тобто, нами показано, що ризик виникнення РМЗ у жінок репродуктивного віку достовірно підвищується на фоні тривалого прийому КОК, але застосування цих препаратів не асоціюється з ризиком розвитку РМЗ у жінок в менопаузальний період. Частота кіст яєчника в групах хворих різних вікових періодів не мала статистично суттєвих відмінностей (див. табл. 7).

Таким чином, ми встановили, що тривалий прийом КОК та ендометріоз асоціюються з ризиком розвитку РМЗ у хворих в репродуктивному віці. Майже третина учасниць дослідження, які захворіли на РМЗ в період ранньої та пізньої менопаузи, мали фіброміому матки, що також може вказувати на подібні механізми розвитку РМЗ та доброякісних пухлин матки у жінок менопаузального віку.

Окрім чинників, які характеризують репродуктивну функцію та гінекологічний анамнез, нас цікавили й інші ФР, які могли мати значення для розвитку РМЗ у жінок у різні вікові періоди. Такими ФР були наявність та тривалість лактації, гострі гнійні абсцедивні мастити, обтяжений сімейний онкоанамнез і тютюнопаління.

Майже у всіх досліджених хворих була лактація; тривалість грудного вигодовування > 6 міс становила більше ніж у половини учасниць кожної з груп (табл. 8). Щодо гострих абсцедивних маститів, то найчастіше цю патологію реєстрували в анамнезі пацієнток, які захворіли на РМЗ в період глибокої менопаузи, — 40% (BP 2,50; 95% ДІ 1,19–5,24).

Цей показник значно перевищував відповідні у хворих з інших досліджуваних груп ($p \leq 0,05$). Таким чином, ми встановили, що наявність гострих абсцедивних маститів асоціюється з розвитком РМЗ у жінок в період менопаузи (див. табл. 8).

За нашими даними, обтяжений сімейний онкоанамнез мав місце у хворих з різними віковими періодами виникнення РМЗ майже з однаковою частотою (табл. 9). Тютюнопаління частіше ($p \leq 0,05$) відзначали у пацієнок, які захворіли на РМЗ у репродуктивному віці (26,3%; ВР 5,64; 95% ДІ 1,91–16,60), ніж у хворих, в яких рак розвинувся в період ранньої (10,5%; ВР 0,60, 95% ДІ 0,12–2,80) та пізньої (7,7%; ВР 0,29, 95% ДІ 0,10–0,83) менопаузи (див. табл. 9). Тобто, ризик виникнення РМЗ у жінок репродуктивного віку асоціюється з тютюнопалінням.

Таблиця 9
Розподіл хворих (п (%)) за обтяженим онкоанамнезом і тютюнопалінням

Віковий період	Обтяжений сімейний онкоанамнез		Паління
	РМЗ	Рак жіночих статевих органів	
Репродуктивний період (n = 57)	12 (21,1)	5 (8,8)	15 (26,3)
Рання менопауза (n = 19)	4 (21,1)	2 (10,5)	2 (10,5)
Менопауза (n = 65)	9 (13,8)	7 (10,8)	5 (7,7)

Також загальновідомо, що з ризиком розвитку РМЗ асоціюються ендокринопатії та надлишкова маса тіла хворих. Нас цікавило питання, які з цих ФР ризику частіше спостерігаються у жінок, що захворіли на РМЗ в різні вікові періоди.

Як видно з табл. 10, захворювання щитоподібної залози відзначали у пацієнок із РМЗ різних вікових періодів з однаковою частотою. Цукровий діабет реєстрували частіше у хворих на РМЗ менопаузального віку (ВР 18,25; 95% ДІ 1,05–316,15; $p \leq 0,05$), ніж репродуктивного. Що стосується індексу маси тіла, то нормальну масу тіла відзначали частіше у хворих репродуктивного віку, а ожиріння — у пацієнок менопаузального (ВР 4,04; 95% ДІ 1,89–8,60; $p \leq 0,05$). Інакше кажучи, ожиріння та цукровий діабет є ФР виникнення РМЗ у жінок в період менопаузи.

Таким чином, за результатами проведеного анкетування пацієнок, які захворіли на РМЗ в різні вікові періоди, ми встановили, що не всі ФР відіграють однакову роль у виникненні цього захворювання в репродуктивний період та під час ранньої або глибокої менопаузи. Тотожні дані отримали автори інших досліджень [4, 12, 13]. Виокремлено низку факторів, які асоціюються з виникненням РМЗ

у жінок в репродуктивний та менопаузальний період. Зокрема, показано, що з підвищеним ризиком розвитку РМЗ у жінок в репродуктивному віці (ВР 1,59; 95% ДІ 0,63–3,95) та в період ранньої менопаузи (ВР 1,54; 95% ДІ 0,45–5,17) асоціюється перша вагітність, яка закінчилася абортom. Дані про те, що перша вагітність, яка закінчилася абортom, є ФР виникнення РМЗ, отримані ще в середині ХХ століття [14], але свідчень про те, що ризик розвитку РМЗ при цьому підвищується у жінок у репродуктивний та ранній менопаузальний період, ми не знайшли.

Продемонстровано, що підвищення ризику виникнення РМЗ у репродуктивний період асоціюване з наявністю ендометріозу, тривалим прийомом КОК та тютюнопалінням. L.A. Brinton та співавтори [15] встановили, що ендометріоз може бути ФР виникнення РМЗ та раку яєчника, але автори не вказували, в жінок якого віку підвищується ризик розвитку цих злоякісних пухлин. Щодо тривалого прийому КОК, то таку терапію вважають ФР розвитку РМЗ у жінок тільки в період менопаузи [6, 7, 16]. За даними, отриманими в дослідженні [17], тютюнопаління також є ФР виникнення РМЗ у жінок, незалежно від віку та менструальної функції. За нашими результатами, тютюнопаління підвищує ризик розвитку РМЗ у жінок репродуктивного віку.

Також встановлено, що підвищений ризик розвитку РМЗ у жінок в ранній менопаузі визначається, в першу чергу, тривалістю естрогенового вікна > 10 років. Отримані нами дані не зовсім збігаються з даними дослідження [18], згідно яким тривалий період між початком менструацій та першими пологами асоціюється з підвищеним ризиком розвитку РМЗ у молодих жінок.

Показано, що підвищення ризику розвитку РМЗ у жінок в період глибокої менопаузи асоціюється з наявністю гострих гнійних абсцедивних маститів в анамнезі, ожирінням та цукровим діабетом. Зарубіжні колеги вказують, що ризик виникнення РМЗ підвищується у жінок, які отримували променеви терапію як складову лікування гострих гнійних абсцедивних маститів [19]. На теренах нашої держави традиційно променеви терапію не використовували при лікуванні маститів, тому ми вважаємо ФР виникнення РМЗ перенесені гострі гнійні абсцедивні мастити, а не променеви терапію. Що стосується ожиріння та цукрового діабету, то отримані нами дані збігаються з даними зарубіжних дослідників про те, що ці чинники є ФР розвитку РМЗ у жінок літнього віку [9, 10].

Також ми встановили, що ранній початок менструацій та наявність лактації не спричиняли значно-

Таблиця 10

Розподіл хворих (п (%)) за наявністю ендокринопатій та індексом маси тіла

Віковий період	Ендокринопатії		Індекс маси тіла		
	Захворювання щитоподібної залози	Цукровий діабет	18,5–24,9 норма	25,0–30,0 надлишкова маса	> 30,0 ожиріння
Репродуктивний період (n = 57)	6 (10,5)	0 (0,0)	33 (57,9)	21 (36,8)	3 (5,3)
Рання менопауза (n = 19)	2 (10,5)	1 (5,3)	6 (31,6)	2 (10,5)	11 (57,9)
Менопауза (n = 65)	9 (13,9)	10 (15,4)	7 (10,8)	27 (41,5)	31 (47,7)

го впливу на виникнення РМЗ у жінок як в репродуктивний, так і в менопаузальний період, що збігається з даними, отриманими іншими авторами [12].

ВИСНОВКИ

Результати, одержані в нашому дослідженні, дозволили зробити наступні висновки:

1. Не всі ФР відіграють однакову роль у виникненні РМЗ у жінок в репродуктивний період, під час ранньої та глибокої менопаузи.

2. Перша вагітність, яка закінчилася абортom, асоціюється з підвищеним ризиком виникнення РМЗ у жінок у репродуктивному віці (ВР 1,59; 95% ДІ 0,63–3,95) та в період ранньої менопаузи (ВР 1,54; 95% ДІ 0,45–5,17).

3. Підвищують ризик виникнення РМЗ у жінок в репродуктивний період такі ФР, як ендометріоз (ВР 2,29; 95% ДІ 0,74–6,97), тривалий прийом КОК (ВР 4,68; 95% ДІ 1,79–12,20) та тютюнопаління (ВР 5,64; 95% ДІ 1,91–16,60).

4. Тривалість естрогенового вікна > 10 років асоціюється з підвищеним ризиком розвитку РМЗ у жінок в період ранньої менопаузи (ВР 5,94; 95% ДІ 2,77–12,69).

5. Наявність гострих гнійних абсцедивних маститів в анамнезі (ВР 2,50; 95% ДІ 1,19–5,24), ожиріння (ВР 4,04; 95% ДІ 1,89–8,60) та цукровий діабет (ВР 18,25; 95% ДІ 1,05–316,15) підвищують ризик розвитку РМЗ у жінок в період глибокої менопаузи.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

- Porter P. «Westernizing» Women's Risks? Breast Cancer in Lower-Income Countries. *N Engl J Med* 2008; **358**: 213–6.
- McPherson K, Steel CM, Dixon JM. Breast cancer — epidemiology, risk factors, and genetics. *Br Med J* 2000; **321**: 624–8.
- Gao Y-T, Shu X-O, Dai Q. Association of menstrual and reproductive factors with breast cancer risk: Results from the Shanghai breast cancer study. *Int J Cancer* 2000; **87** (2): 295–300.
- Clavel-Chapelon F. 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**: 723–7.
- Ewertz M, Duffy SW, Adami Hans-Olov. Age at first birth, parity and risk of breast cancer: A meta-analysis of 8 studies from the nordic countries. *Int J Cancer* 1990; **46** (4): 597–603.
- Vessey MP, McPherson K, Yeates D. Oral contraceptive use and abortion before first term pregnancy in relation to breast cancer risk. *Br J Cancer* 1982; **45** (3): 327–31.
- Ross RK, Paganini-Hill A, Wan PC. Effect of Hormone Replacement Therapy on Breast Cancer Risk: Estrogen Versus Estrogen Plus Progestin. *J Natl Cancer Inst* 2000; **92** (4): 328–32.
- History of Breast-Feeding in Relation to Breast Cancer Risk: a Review of the Epidemiologic Literature. *J Natl Cancer Inst* 2000; **92** (4): 302–12.
- Morimoto LM, White E, Chen Z. Obesity, body size, and risk of postmenopausal breast cancer: the Women's Health Initiative (United States). *Cancer Causes and Control* 2002; **13** (8): 741–51.
- Larsson SC, Mantzoros ChS, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of breast cancer: A meta-analysis. *Int J Cancer* 2007; **121** (4): 856–62.
- Berkey CS, Tamimi RM, Rosner B. Young women with family history of breast cancer and their risk factors for benign breast disease. *Cancer* 2012; **118** (11): 2796–803.
- Butt Z, Haider SF, Arif S. Breast cancer risk factors: a comparison between pre-menopausal and post-menopausal women. *J Pak Med Assoc.* 2012; **62**(2): 120–4.

13. Hirose K, Tajima K, Hamajima N, *et al.* A Large-scale, Hospital-based Case-Control Study of Risk Factors of Breast Cancer According to Menopausal Status. *Cancer Sci* 1995; **86** (2): 146–54.

14. Hadjimichael OC, Boyle CA, Meigs JW. Abortion before first livebirth and risk of breast cancer. *Br J Cancer.* 1986; **53** (2): 281–4.

15. Brinton LA, Gridley G, Persson I *et al.* Cancer risk after a hospital discharge diagnosis of endometriosis. *Am J Obstet and Gynecol* 1997; **176** (3): 572–9.

16. Horn J, Åsvold BO, Opdahl S, *et al.* Reproductive factors and the risk of breast cancer in old age: a Norwegian cohort study. *Breast Cancer Res Treat* 2013; **139**(1): 237–43.

17. Gao C-M, Ding J-H, Li S-P, *et al.* Active and Passive Smoking, and alcohol drinking and breast cancer risk in Chinese women. *Asian Pacif J Cancer Prev* 2013; **14** (2): 993–6.

18. Li ChI, Beaver EF, Tang M-TC, *et al.* Reproductive factors and risk of estrogen receptor positive, triple-negative, and HER2-neu overexpressing breast cancer among women 20–44 years of age. *Breast Cancer Res Treat* 2013; **137** (2): 579–87.

19. Barcellos-Hoff MH. New Biological Insights on the Link Between Radiation Exposure and Breast Cancer Risk. *J Mamm Gland Biol Neoplas* 2013; **18** (1): 3–13.

THE RELATIVE SIGNIFICANCE OF INDIVIDUAL RISK FACTORS OF BREAST CANCER IN WOMEN OF DIFFERENT AGES

Y.O. Tymovska, M.F. Anikusko, S.O. Sobchenko

Summary. Objectives: to determine which of the presently known risk factors for breast cancer (BC) are important for the development of this disease in women who get this disease in different age periods. **Patients and methods:** patients with breast cancer ($n = 141$) of reproductive age and during the early and late menopause, questionnaires. **Results:** the increased risk of breast cancer in women in the reproductive age (OR 1,59 95% CI 0,6365–3,9566) and during early menopause (OR 1,54 95% CI 0,45–5,17) ($p \leq 0,05$) associated with the first pregnancy that ended in abortion. At the same time, found that the risk of breast cancer in the reproductive period increased by factors such as endometriosis (OR 2,29 95% CI 0,74–6,97), long-term use of combined oral contraceptives (OR 4,68 95% CI 1,79–12,20) and smoking (OR 5,64 95% CI 1,91–16,60). Duration of estrogen-ups over 10 years is associated with an increased risk of breast cancer in women in early menopause (OR 5,94 95% CI 2,77–12,69). Acute suppurative mastitis in the past (OR 2,50 95% CI 1,19–5,24), adiposity (OR 4,04 95% CI 1,89–8,60) and diabetes (OR 18,25 95% CI 1,05–316,15) increase the risk of breast cancer in women during late menopause. **Conclusion:** not all known risk factors play an equal role in the occurrence of breast cancer in the reproductive period and during the early and late menopause.

Key words: breast cancer, risk factors, reproductive period, menopause.

Адреса для листування:

Тимовська Ю.О.

03022, Київ, вул. Васильківська, 45

Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України

Одержано: 28.08.2013