

Ova knjižica namijenjena je ženama s dijagnosticiranim rakom dojke, ali i svima ostalima koji se žele informirati o tome što je rak dojke, kakva je to bolest, koje su mogućnosti dijagnoze i liječenja.

Važno je naglasiti da većina žena s dijagnosticiranim rakom dojke nakon provedenog liječenja nastavlja živjeti ispunjen i produktivan život te može očekivati uobičajeno trajanje života. Čak i nakon pojave metastaza više od 20% žena uz primjenu današnjih metoda liječenja preživi 5 godina.

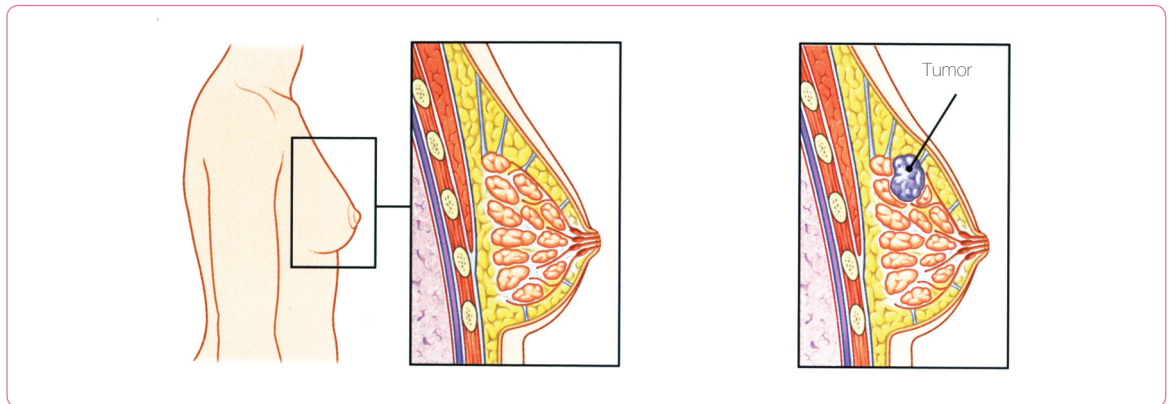
Međutim, kako je svaka žena jedinstvena tako su i njena bolest i situacija jedinstvene.

Sadržaj

3. Što je rak dojke i kako nastaje?
5. Epidemiologija
6. Rizični čimbenici
10. Dijagnoza i utvrđivanje proširenosti (stadija) bolesti
11. Metode ranog otkrivanja raka dojke
13. Biopsija
14. TNM sustav za određivanje stadija bolesti
18. Čimbenici i karakteristike koji određuju biološko ponašanje tumora i koji, uz utvrđen stadij bolesti utječu na prognozu i odabir daljnjeg (adjuvantnog) liječenja
20. Liječenje ranog raka dojke
22. Lokalno liječenje tumora dojke
22. Operacija
23. Zračenje
27. Kemoterapija
29. Imunoterapija
30. Hormonsko liječenje
 - Tamoksifen
 - Inhibitori aromataze
 - Fulvestrant
36. Ako sam već uzimala jedan lijek, hoću li imati koristi od drugog "hormonskog" lijeka?
38. Liječenje uznapredovalog raka dojke

Što je rak dojke i kako nastaje?

Ljudsko tijelo sastoji se od tkiva i organa koji svaki svojom posebnom (specifičnom) funkcijom doprinose skladnom funkcioniranju organizma kao cjeline. Tkiva i organi su izgrađeni od pojedinačnih elemenata, stanica. Stanice (osim živčanih) imaju sposobnost dijeljenja, umnažanja i rasta da bi nadomjestile one starije i odumrle. Taj rast je unutar organizma strogo kontroliran i moguć je samo dok je to korisno za funkciju tkiva ili organa i organizma kao cjeline i prestaje onog trenutka kada narušena funkcija bude ponovno uspostavljena. Ponekad se stanice, zbog genskih i kromosomskih nepravilnosti koje u njima nastanu počnu nekontrolirano i ubrzano umnažati i rasti, a da pritom stare stanice ne odumiru. Tako se stvaraju nakupine velikog broja nepotrebnih stanica, to jest višak tkiva: čvor, kvržica, otekлина odnosno tumor.



RAK, TUMOR
zloćudni izrastaj koji
nastaje atipičnim
bujanjem epitelnih
stanica.

Dobročudni (benigni) tumori ostaju dobro ograničeni od okolnog tkiva, lako se odstranjuju i vrlo rijetko se ponovno pojavljuju. Uglavnom rastu sporo i što su veći rastu sporije. Stanice dobroćudnih tumora ne napadaju ostale zdrave stanice, ne urastaju u okolno tkivo niti u limfne ili krvne žile te se ne šire u limfne čvorove i druge dijelove tijela.

Zloćudni (maligni) tumori rastu brzo i nezaustavljivo te urastaju u okolno zdravo tkivo. Stanice zloćudnih tumora uništavaju okolne zdrave stanice i strukture te ih je zbog toga, osim dok su vrlo mali, teško odstraniti u cijelosti. Vrlo često je potrebno odstraniti cijeli organ želi li se ukloniti svo vidljivo tumorsko tkivo iz organizma.

HIPERPLAZIJA:

povećanje broja pojedinih elemenata tkiva ili organa čime se povećava njihov obim.

IN SITU:

na mjestu, tamo gdje treba biti. Tumor koji nije probio bazalnu membranu.

SCREENING:

odabir, probir

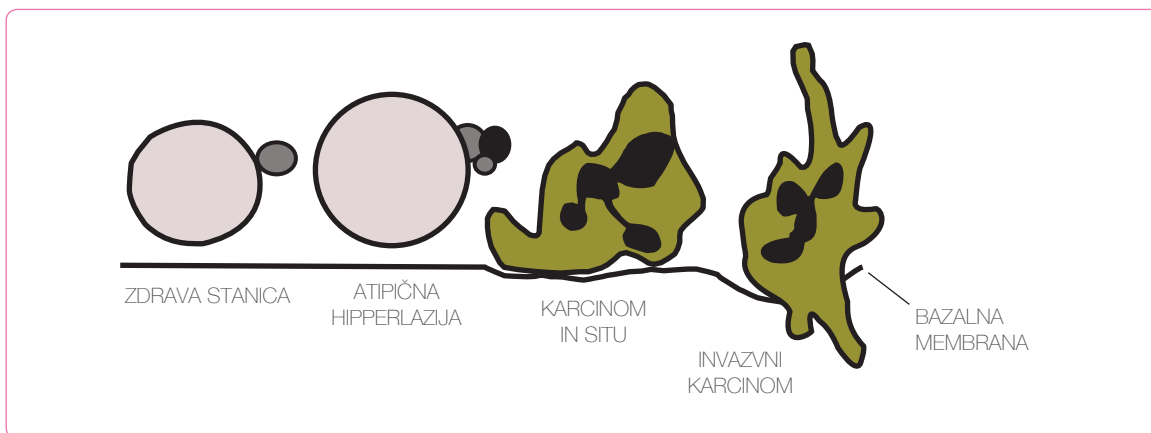
U tijeku procesa nastanka raka dojke moguće je patohistološkim pregledom tkiva uočiti neke karakteristične promjene na određenim točkama u slijedu procesa: atipična hiperplazija i karcinom in situ.

Atipična hiperplazija je prva uočljiva promjena koja upućuje da je počeo ubrzan i nekontroliran rast stanica pri čemu još nije nastao zloćudni tumor sa svim svojim karakteristikama.

Neinvazivni karcinom ili karcinom in situ je zloćudni tumor s gotovo svim karakteristikama zloćudnog tumora osim što još nije postao invazivan i ne uništava okolno tkivo. To je vjerojatno posljednji stupanj koji prethodi nastanku invazivnog karcinoma dojke.

Od nastanka atipične hiperplazije treba najčešće više od desetak godina da nastane duktalni karcinom in situ.

Od nastanka karcinoma in situ do nastanka invazivnog tumora promjera 0,5-1 cm i teškog oko 1 g u kojem ima oko milijardu zloćudnih stanica protekne otprilike sljedećih 6-10 godina.



Mali tumor (do 1 cm) kod velike većine žena (98-99%) još je ograničen na dojku i nije se proširio u limfne čvorove te se vrlo lako liječi i potpuno je izlječiv.

Ako se sistematski provodi rano otkrivanje ili screening raka dojke moguće je gotovo sve tumore dojke uočiti i dijagnosticirati u ranoj fazi.

Epidemiologija

Do značajnog smanjenja smrtnosti (više od 30%) u razvijenim zapadnim zemljama posljednjih dvadesetak godina došlo je ponajprije zbog postavljanja dijagnoze u ranim stadijima bolesti i ranoj primjeni sistemskog liječenja.

- Svake godine u svijetu se dijagnosticira više od 1 200 000 novih slučajeva raka dojke, a oko 500 000 žena umre od ove zloćudne bolesti.
- Rak dojke najčešći je zloćudni tumor u žena. Oko 10% svih zloćudnih tumora otpada na tumore dojke, odnosno isti čine oko 25% svih zloćudnih tumora u žena.
- U Hrvatskoj je 2005. godine dijagnosticirano je 2303 novih slučajeva zloćudnog tumora dojke, a 922 ih je umrlo.
- Rak dojke znatno je češći u razvijenim i zemljama u razvoju nego u nerazvijenim zemljama istoka. U razvijenim zemljama pojavljuje se kod jedne od osam žena. Usprkos visokoj incidenciji, smrtnost o raka dojke u zemljama Europske Unije i u SAD-u kontinuirano se smanjuje posljednjih dvadesetak godina.

GODIŠNJE NA 100000 STANOVNIKA	NOVIH SLUČAJEVA	SMRTI OD RAKA DOJKE	PROSJEČNO 5-GODIŠNJE PREŽIVLJVANJE %
HRVATSKA	92,6	40	75%
EUROPA	110,3	25,0	79%
SAD	130,6	24,4	90,4%

U Hrvatskoj se kod samo 41% žena otkriva tumor u lokaliziranom stadiju.

EPIDEMIOLOGIJA:
znanost koja izučava
razne faktore koji
određuju učestalost,
širenje i raspodjelu
neke bolesti u
ljudskom društvu

U Hrvatskoj je petogodišnje preživljenje bolesnica kojima je dijagnosticiran rak dojke usporedivo s onim u Europi, ali manje od onog u SAD.

Bolesnice s dijagnosticiranim ranim rakom dojke imaju, ako se odmah nakon operacijskog zahvata primjeni adjuvantno sistemsko liječenje (kemoterapija, hormonsko liječenje, imunoterapija) i po potrebi zračenje, vrlo velike izgleda za izlječenje.

Rizični čimbenici

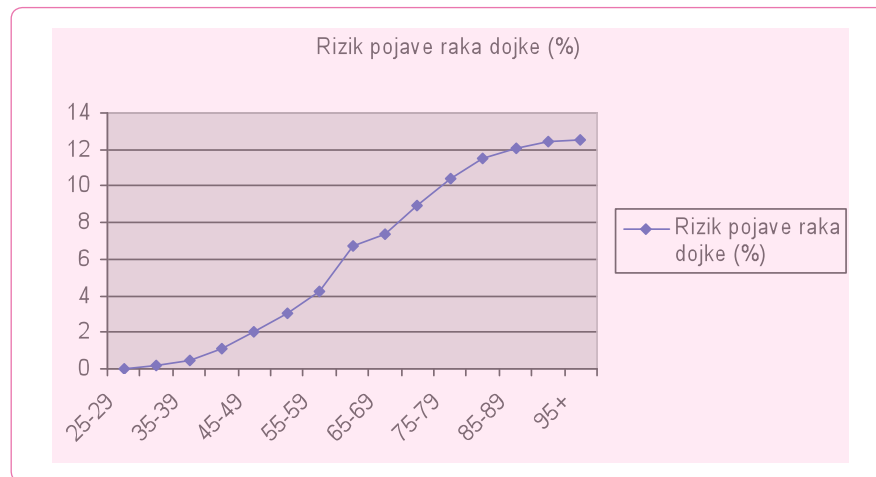
Izbjegavanje rizičnih čimbenika i podvrgavanje programu ranog otkrivanja raka dojke najviše je što možete učiniti da biste u slučaju obolijevanja imali što veće izgleda za uspješno liječenje, odnosno trajno izlječenje od ove ozbiljne i smrtonosne bolesti.

- Žene kod kojih su prisutni rizični čimbenici imaju veću vjerojatnost obolijevanja od raka dojke.
- Najznačajniji od njih su starija životna dob, rak dojke u obitelji, genetika, trudnoća i porod, dojenje, hormonsko nadomjesno liječenje

1. Dob

Dob je najznačajniji rizični čimbenik nastanka raka dojke. Rizik obolijevanja neprestano se povećava i umnogostručuje od puberteta do 75.-80. godine života kada ostaje na istoj razini. Od svih zloćudnih tumora dojke 75-80% njih dijagnosticira se u žena starijih od 50 godina (žena u postmenopauzi).

Rizik pojave raka dojke s obzirom na dob:



GENETIKA:
nauka o nasljeđu

2. Rak dojke u obitelji

Rizik za nastanak raka dojke je 2-3 povećan kod žena čija majka, teta, sestra, kćer ili druge rođakinje u prvom koljenu s majčine strane imaju ili su imale rak dojke ili jajnika. Taj rizik može biti i 8-10 puta veći ako su dvije rođakinje u prvom koljenu s majčine strane oboljele od raka dojke, ako im je bolest dijagnosticirana prije 40. godine života i ako su imale obostrani rak. Muški rođaci s majčine strane oboljeli od raka dojke jednako utječu na procjenu. Rak dojke u očevoj obitelji također blago povećava rizik. U odnosu na ukupan broj samo oko 10-12% karcinoma dojke može se povezati s obiteljskim nasljeđem, odnosno s naslijeđenom genskom predispozicijom za nastanak raka dojke.

3. Genetika

Istraživanja su do sada otkrila da se rak dojke može povezati s oko 400 promijenjenih gena, a tek treba detaljno istražiti promjene u tim genima. Do sada su najbolje istražene promjene u BRCA 1 i BRCA 2 genima. Oko polovina nasljednih tumora dojke dovodi se u vezu s mutacijama tih dvaju gena.

Muškarci nositelji BRCA 2 gena imaju također povećan rizik obolijevanja od raka dojke, a nositelji bilo kojeg od tih gena i povećan rizik obolijevanja od raka prostate. Kod nositelja tih gena, i muškaraca i žena, veća je učestalost i raka debelog crijeva.

Karcinomi dojke nastali u opterećenim obiteljima agresivniji su i u manjem opsegu hormonski ovisni. Ženama nositeljima tih gena i onima s poznatim slučajevima raka dojke kod bliskih rođakinja preporučuje se pojačan oprez te češći kontrolni pregledi i mamografije.

4. Menstruacijski ciklusi

Žene koje su prvu mjesečnicu dobile prije 12 godine života i žene koje imaju redovite mjesečnice i nakon 55 godine (kasna menopauza) imaju povećan rizik nastanka raka dojke.

Žene koje su imale zakašnjelu prvu mjesečnicu ili kojima su prije 35. godine života odstranjena oba jajnika imaju snižen rizika nastanka raka dojke.

Dužina izloženosti djelovanju estrogena i progesterona je važan rizični čimbenik.

**HORMONSKO
NADOMJESNO
LIJEČENJE (HNL):**

postupak je kojim se nadomještaju ženski spolni hormoni čija proizvodnja u jajnicima postupno počinje opadati potkraj reproduktivskog razdoblja između 45. i 50. godine života.

**NODULARNO:
čvorasto**

5. Trudnoća i porod

Žena koja je prvo dijete rodila prije 25. godine ima dvostruko manji rizik da oboli od raka dojke od one koja je prvo dijete rodila nakon 30. godine ili koja uopće nema djece. Žene koje su rodile više djece imaju niži rizik raka dojke. Pobačaji (bilo spontani, bilo izazvani) ne povećavaju rizik nastanka raka dojke.

6. Dojenje

Dugotrajno dojenje (dulje od godinu dana) smanjuje rizik nastanka raka dojke. Ako je dojenje trajalo nekoliko godina rizik je smanjen na polovicu onog koji bi žena imala da nije dojila.

7. Oralna kontracepcija

Oralna kontracepcija nema značajniji utjecaj na povećanje rizika nastanka raka dojke.

8. Hormonsko nadomjesno liječenje

Istraživanja su pokazala da žene koje su uzimale dugotrajno hormonsko nadomjesno liječenje (5-7 godina) imaju značajno povećan rizik obolijevanja od raka dojke. Taj je rizik 1,6 puta veći kod žena koje su uzimale samo estrogene, a 2,5 puta veći kod žena koje su uzimale i estrogene i progesterone.

9. Atipična hiperplazija

Žene kojima je biopsijom dijagnosticirana atipična hiperplazija imaju do 4 puta povećan rizik obolijevanja od raka dojke u odnosu na rizik koji bi imale da hiperplazije nema.

10. Nodularno povećana gustoća na mamografskom nalazu

Kod žena u postmenopauzi mjestimično povećana gustoća na mamografskom nalazu povećava rizik nastanka raka dojke za 2-4 puta jer to znači da je u dojkama još velika količina žljezdanog tkiva, a kod žena u postmenopauzi dojka sadržava uglavnom masno tkivo.

11. Velike doze radioaktivnog zračenja

Velike doze radioaktivnog zračenja primljene na prsni koš također povećavaju rizik obolijevanja do 4 puta.

12. Preboljeli rak dojke

Žene koje su već imale rak dojke imaju više od 4 puta veći rizik obolijevanja u odnosu na rizik koji bi imale da već nisu imale rak dojke.

13. Debljina

Pretila žene u postmenopauzi imaju do 2 puta povećan rizik obolijevanja od raka dojke što se povezuje s povećanim stvaranjem estrogena u masnom tkivu tijekom postmenopauze.

14. Velika količina životinjskih masti u prehrani

Ova je tvrdnja utemeljena na niskoj pojavnosti raka dojke u zemljama istoka u kojima je u prehrani zastupljeno malo životinjskih masti, ali i mnogo povrća i žitarica, odnosno hrane koja sadrži velike količine biljnih vlakana što je također moglo utjecati na smanjenje rizika.

15. Socioekonomski status

Žene višeg socioekonomskog statusa i one koje žive u gradovima mogu imati povećan rizik nastanka raka dojke do 2 puta u odnosu na žene nižeg socioekonomskog statusa i onih koje žive na selu.

16. Manjak fizičke aktivnosti

Manjak fizičke aktivnosti blago povećava rizik nastanka raka dojke.

17. Alkohol

Redovito konzumiranje alkoholnih pića može blago povećati rizik nastanka raka dojke. To se dovodi u vezu sa smanjenom razgradnjom estrogena u jetri.

18. Etnička pripadnost, rasa i religija

Bjelkinje, crkinje i Židovke imaju dvostruko veći rizik nastanka raka dojke od Azijatkinja. Zanimljivo je da je rizik smanjen i kod pripadnica adventističke i mormonske religije.

Dijagnoza i utvrđivanje proširenosti (stadija) bolesti

Da bi se uspješno liječili i izlječili, tumore dojke treba otkriti u što ranijoj fazi, a to znači prije nego ih se može napipati.

Tumor dojke ima vrlo malo uočljivih simptoma i znakova osobito dok je vrlo mali i u početnom stadiju:

- Najčešće je to čvor, otvrdnuće ili zadebljanje koje se može napipati u dojci ili pazuhu.
- Koji puta dolazi do promjene na bradavici, njeno uvlačenje, osjetljivost ili promjena boje.
- Može se primijetiti i da je dio kože dojke neravan ili uvučen. Čitava dojka može promijeniti izgled, a ponekad i veličinu, ali to se događa kada je tumor već prilično uznapredovao.
- Dojka može postati crvena, otečena, osjetljiva i vruća. To je upalna forma raka dojke koji je rijedak, ali vrlo zloćudan.
- Ponekad prvi znak raka dojke bude povećan limfni čvor u pazuhu zbog metastaza u njemu. Tada se već radi o lokalno uznapredovalom raku dojke.

Rani rak dojke obično ne uzrokuje bolove. Međutim, osjeti li žena bol u dojci treba se odmah obratiti liječniku jer to može biti uzrokovano i nekim drugim ozbiljnim problemom, najčešće upalom.

Postupak dijagnosticiranja tumora dojke prije nego su se pojavili bilo kakvi simptomi naziva se rano otkrivanje tumora dojke ili probir, a često i engleskim izrazom screening.

**ULTRAZVUČNI
PREGLED** - (UZV,
ultrasonografija,
ehosonografija)
metoda je oslikavanja
unutarnjih organa koja
se temelji na principu
refleksije zvučnih
valova.

■ Metode ranog otkrivanja raka dojke su:

- Mamografija
- Liječnički pregled dojki
- Samopregled dojki

1. **Mamografija** je rendgensko snimanje dojki posebnim aparatom. To je jednostavna, široko prihvaćena i najbolja metoda ranog otkrivanja raka dojke.

Preporuča se da se mamografski pregledi obavljaju od 50. godine života (neki preporučaju i od 40. godine), a kod žena s visokim rizikom i ranije. Mamografija se treba raditi redovito u određenim vremenskim razmacima (1-2 godine).

Ova metoda često se nadopunjuje ultrazvučnim pregledom dojki. U malom broju slučajeva može se dogoditi da mamografija ne prikaže tumore koji su prisutni („lažno negativni“ nalaz). Također, ponekad se prilikom mamografije prikažu tvorbe koje ukazuju na zloćudni tumor, a za koje se kasnije biopsijom utvrdi da nisu.

U Hrvatskoj se provodi nacionalni program ranog otkrivanja raka dojke mamografijom pod nazivom „Mama“ u koji su uključene žene starije od 50 godina.

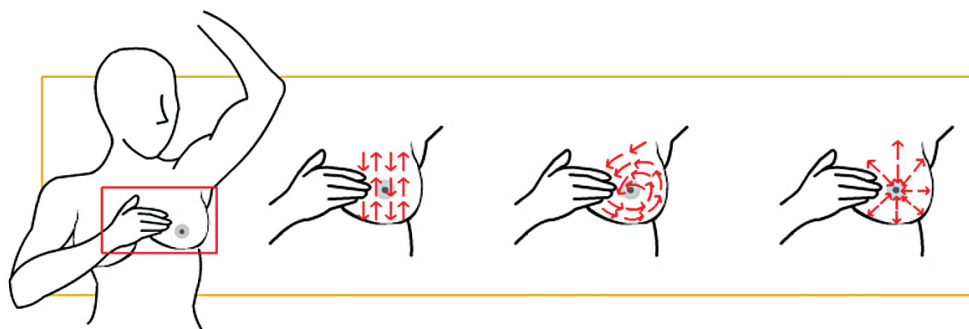
2. **Liječnički pregled dojki**

obavlja liječnik pipanjem dojki, pazuha, područja ispod i iznad ključne kosti i donjeg dijela vrata. Iskusan liječnik može napipati i tvorbu promjera 5-6 mm, odnosno veličine zrna graška. Treba ga obavljati u redovitim vremenskim razmacima, najčešće 1-2 godine ili češće ako tako liječnik odredi. Liječnički pregled dojki ne može zamijeniti redovite mamografije.

MAGNETSKA REZONANCA (MR)

je noviji dijagnostički postupak u kojem se ne primjenjuju rendgenske zrake, već se temelji na rezonanciji vodikovih iona u jakom magnetnom polju. Tijelo, odnosno određeni organ koji se pretražuje tijekom snimanja nalazi se u statičkom magnetnom polju, a primjenom radiofrekventnih valova dolazi do pojave signala, koji se pomoću kompjuterskih programa pretvaraju u sliku.

3. **Samopregled dojki** obavlja sama žena pipanjem dojki, pazuha, područja ispod i iznad ključne kosti i donjeg dijela vrata. Preporuča se samopregled vršiti jedanput mjesečno. Sa samopregledom dojki treba početi već nakon 20-25 godine života. Dojke se mijenjaju tijekom života, tijekom menstruacijskog ciklusa, za vrijeme trudnoće i dojenja te prilikom uzimanja oralne kontracepcije ili hormonskog nadomjesnog liječenja. Sumnjive su one tvorbe koje se ne mijenjaju nakon jednog do dvaju menstruacijskih ciklusa. Također treba obratiti pažnju na izgled bradavice i iscjedak iz nje. Uočavanjem bilo kakve sumnjive promjene treba se odmah javiti liječniku na pregled.



Otkriti tumor ili tvorbu u dojci i posumnjati da se radi o zloćudnom tumoru moguće je pomoću nekoliko pretraga dojki:

- pregledom dojki od strane liječnika (preporučljivo onog koji ima iskustva u takvim pregledima)
- mamografijom i drugim pretragama baziranim na mamografiji
- ultrazvučnim pregledom
- magnetskom rezonancijom

■ Biopsija

Postupak uzimanja tkiva tumora za patohistološki pregled zove se biopsija.

- Svaka sumnjiva tvorba u dojci mora biti patohistološki pregledana kako bi se sa sigurnošću utvrdilo radi li se o zloćudnom tumoru ili ne.
- Biopsiju je moguće napraviti uzimanjem cilindra tkiva tumora širokom iglom. Drugi je način kirurško odstranjenje dijela ili odstranjenjem cijele tvorbe.

Patohistološkom pretragom tumora se, osim postavljanja točne i pouzdane dijagnoze radi li se o zloćudnom tumoru, utvrđuje i jesu li u tkivu tumora prisutni receptori za spolne hormone i HER-2 protein. Ti su podaci važni za utvrđivanje vrste tumora, a istovremeno su važni prediktivni i prognostički čimbenici na temelju kojih se planira daljnje liječenje.

■ Citopunkcija

- Često se do dijagnoze pokušava doći jednostavnijim putem, ciljanom citopunkcijom čvora ili tvorbe pod kontrolom ultrazvuka.
- Nađu li se u citološkom preparatu zloćudne stanice tada je dijagnoza karcinoma relativno sigurna i može se planirati operacijski zahvat. Međutim, ako se u citološkom preparatu ne nađu zloćudne stanice, ne može se sa sigurnošću reći da se ne radi o raku. Tada je citološke pretrage potrebno ponavljati više puta u kraćim vremenskim razmacima, a ni tada se u mnogim slučajevima ne uspije postaviti dijagnoza sa sigurnošću.

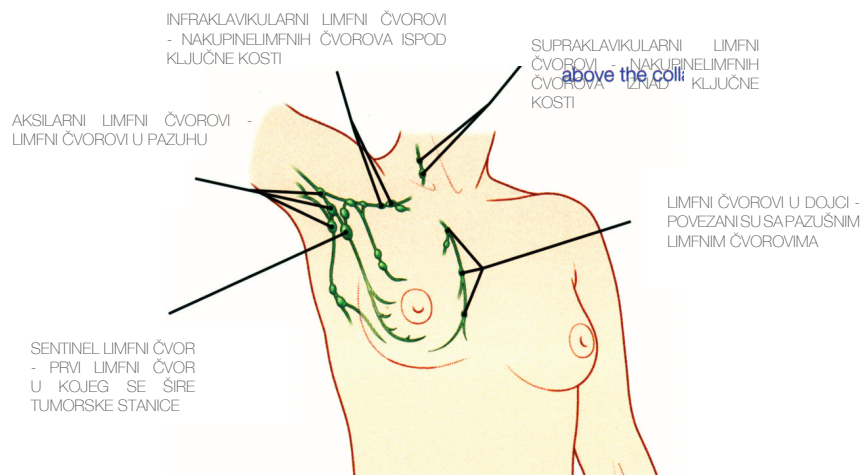
TNM sustav za određivanje stadija bolesti

Stadij bolesti određuje se prema takozvanom TNM sustavu na temelju triju elemenata: veličine tumora („T“ kategorija), broja metastazama zahvaćenih regionalnih limfnih čvorova („N“ kategorija) i (ne)postojanja metastaza u drugim dijelovima organizma („M“ kategorija).

- Limfni čvor stražar (Sentinel limfni čvor) prvi je limfni čvor u pazuhu u kojeg ulaze limfne žile iz dojke i okolnih limfnih čvorova. Ako se u njemu prilikom operacije ne nađu zloćudne stanice vrlo je velika vjerojatnost da niti drugi limfni čvorovi u pazuhu ne sadrže zloćudne stanice te bi njihovo odstranjivanje bilo nepotrebno. Odstranjenje samo ovog limfnog čvora moguće je u slučaju kada drugi limfni čvorovi u pazuhu nisu povećani.

PET/CT je kratica za pozitronsku emisijsku tomografiju, slikovnu metodu kojom se pomoću glukoze obilježene izotopom fluora (^{18}F -FDG) prikazuje metabolička aktivnost stanica. **PET/CT** pretraga koristi **CT** prikaz anatomskih struktura tijela, a **FDG-PET** registrira staničnu aktivnost koja ukazuje da li se radi o metabolički aktivnom tumorskom tkivu.

- Zahvaćenost ostalih regionalnih limfnih čvorova utvrđuje se drugim načinima kliničkih pretraga (CT-om, rendgenskim snimkama, ultrazvukom, MR-om, PET-CT-om). Oni su znatno rjeđe zahvaćeni metastazama negoli pazušni limfni čvorovi.
- Najčešća mjesta metastaza su limfni čvorovi u drugim dijelovima tijela, kosti, jetra, pluća, jajnici, plućna ovojnica, trbušna ovojnica i središnji živčani sustav. Zapravo, metastaze mogu nastati u bilo kojem dijelu tijela.



STADIJI RAKA DOJKE		
Stadij 0	Tumor se nije proširio izvan žljezdanih struktura (izvodnih kanalića i režnjića) dojke, nije probio bazalnu membranu (npr. duktalni karcinom in situ)	RANI RAK DOJKE
Stadij I	Tumor je lokaliziran u dojci, vrlo je mali (promjera do 2 cm) i nije se proširio u regionalne limfne čvorove niti u druge dijelove organizma.	
Stadij II	Tumor je mali (promjera manjeg od 5 cm) i zahvatio je do 3 limfna čvora u pazuhu ili je veći od 5 cm ali nije zahvatio limfne čvorove.	
Stadij IIIA	Tumor je bilo koje veličine i zahvatio je 4-9 pazušnih limfnih čvorova ili limfne čvorove iza prsne kosti (retrosternalne limfne čvorove).	
Stadij IIIB	Tumor je zahvatio kožu i/ili stijenku prsnog koša, ili upalna forma raka dojke koji nije zahvatio regionalne limfne čvorove, ili tumor koji se proširio na pazušne limfne čvorove ili na limfne čvorove iza prsne kosti	UZNAPREDOVALI RAK DOJKE
Stadij IIIC	Tumorom je zahvaćeno više od 10 pazušnih limfnih čvorova, ili su zahvaćeni limfni čvorovi ispod ključne kosti, ili su, uz pazušne, zahvaćeni i čvorovi iza prsne kosti i/ili limfni čvorovi iznad ključne kosti	
Stadij IV	Tumor je bilo koje veličine, obično se proširio u pazušne limfne čvorove; proširio se u druge dijelove organizma (kosti, jetra, pluća, plućna ovojnica, jajnici ili neki drugi dio organizma).	

Vjerojatnost petogodišnjeg preživljenja bolesnica s obzirom na dob i stupanj proširenosti bolesti.

Stadij	Petogodišnje preživljenje (%)	
	Prosječno	U dobi 20-34 godine
Ukupno	89,3%	77,8%
0	100%	98,7%
I	100%	94, 5%
II	86,2%	77,6%
III A	57,2%	50,5%
III B i III C	49%	42,8%
IV	21,2%	19%

Bolesnice s dijagnosticiranim ranim rakom dojke imaju vrlo velike izgleda za izlječenje.

HER2 – protein za humani epidermalni faktor rasta 2 odnosno HER2/neu (protein koji utječe na rast tumorskih stanica)

Čimbenici i karakteristike koji određuju biološko ponašanje tumora i koji, uz utvrđen stadij bolesti utječu na prognozu i odabir daljnjeg liječenja

Značajan utjecaj na ishod liječenja imaju i same karakteristike tumora:

- histološki tip
- gradus, odnosno stupanj zloćudnosti ili diferencijacije
- čimbenici koji potiču tumor na rast (hormonski receptori, HER2 receptori)

Histološki tip

Od različitih histoloških oblika raka dojke nešto bolji ishod od ostalih imaju tubularni, adenoid-cistični (kribriformni/sitasti), mucinozni i papilarni adenokarcinomi. Te su histološke forme karcinoma čine manje od 5% svih karcinoma dojke.

Gradus, stupanj zloćudnosti tumora ili stupanj diferencijacije određuje se iz patohistološkog preparata na temelju određenih specifičnih svojstava stanica od kojih je tumor građen. Za određivanje gradusa najvažnija je brzina rasta i sličnost stanica normalnim stanicama epitela dojke. Tumori dojke svrstavaju se najčešće u 3, a rjeđe u 4 stupnja zloćudnosti.

HORMONI su prirodni spojevi koji nastaju u različitim organima u tijelu te se iz njih prenose krvlju do drugih tkiva i organa. Može se pojednostavnjeno reći kako hormoni prenose svojevrsne poruke koje su važne za normalno odvijanje procesa u tijelu čovjeka

Gradus ili stupanj zloćudnosti tumora	Petogodišnje preživljenje
I	100%
II	93,20%
III	77,60%
IV	78,60%

Čimbenici koji potiču rast tumora :

Hormonski receptori(HR) i HER2 protein su receptorske molekule koje su prisutne na membrani ili unutar zloćudnih stanica. Specifične su za određene čimbenike rasta(ženski spolni hormoni i više različitih čimbenika za HER2) koji se normalno nalaze u cirkulaciji. Potičući čimbenici iz cirkulacije vežu se na te receptorske molekule(HR i HER2) i preko njih djeluju na procese u stanici ubrzavajući rast/dijeljenje stanica i/li sprječavaju odumiranje stanica ili pojačavaju neko drugo svojstvo karakteristično za zloćudne stanice.

Bude li takva molekula blokirana najvjerojatnije će i tumor prestatati rasti i postepeno odumrijeti. Za rast tumora dojke najvažnije takve molekule su receptori za ženske spolne hormone(estrogenski i progesteronski) i HER2(Human Epidermal growth factor Receptor-2) protein. Te molekule su i terapijski cilj za različite „pametne“ lijekove koji se danas upotrebljavaju u liječenju raka dojke.

Tumore u kojima su prisutni hormonski receptori nazivaju se hormonski ovisni tumori. Takve tumore ženski spolni hormoni (estrogen i progesteron) potiču na ubrzan rast i zloćudno ponašanje. Kod žena u premenopauzi 60%, a kod žena u postmenopauzi 67% tumora su hormonski ovisni. Obično su bolje diferencirani, nižeg stupnja zloćudnosti i imaju povoljniji tijek bolesti od hormonski neovisnih tumora. Ako se spriječi djelovanje hormona na receptore u tumoru ili stvaranje spolnih hormona u tijelu doći će do zastoja u rastu tumora i odumiranja zloćudnih stanica ili do značajnog usporenja rasta tumora.

HER2-receptor nalazi se na površini svih zdravih stanica u našem tijelu i preko njega se kontrolira dijeljenje i rast stanica te osigurava obnavljanje oštećenih ili odumrlih stanica i tkiva. Usljed genskih oštećenja nastalih u zloćudnim stanicama dolazi do stvaranja znatno većeg broja molekula tog receptora zbog čega i rast stanica postaje mnogo brži, nekontroliran i nezaustavljiv.

HER2-pozitivni tumori znatno su zloćudniji od ostalih tumora, brže metastaziraju i češće dovode do recidiva i smrti bolesnice. Svaka 5. žena koja oboli od raka dojke ima HER2-pozitivan tumor. Od tumora koji su hormonski ovisni samo ih je oko 10% i HER2-pozitivno.

Liječenje ranog raka dojke

Cilj liječenja ranog raka dojke je odstraniti svo vidljivo tumorsko tkivo iz dojke i regionalnih limfnih čvorova te spriječiti ponovnu pojavu tumora ili metastaza u drugim tkivima i organima, odnosno izlječenje raka dojke.

Ovo podrazumijeva primjenu lokalnih postupaka na dojci i regionalnim limfnim čvorovima (kirurški zahvat i zračenje) te sistemsko liječenje kojim se uništavaju zaostale tumorske stanice u čitavom organizmu, a to su kemoterapija, hormonska terapija i imunoterapija.

Najčešći redoslijed postupaka pri dijagnosticiranju i liječenju bolesnica s ranim rakom dojke.

Uzimanje podataka i liječnički pregled

Pretrage

Mamografija (rendgensko snimanje dojki) i/ili ultrazvučni pregled dojki te biopsija (kako bi se utvrdilo radi li se o zloćudnom tumoru)

Predoperacijska obrada

npr. CT krvne slike i biokemijske pretrage. Izrada rendgenskih snimki, scintigrafija skeleta

Operacijski zahvat

Odstranjivanje tumora i pazušnih limfnih čvorova (ako su povećani i opipljivi), odnosno samo limfnog čvora stražara (ako limfni čvorovi nisu povećani)

Tumorektomija

odstranjenje samo tumora iz dojke

Segmentektomija

odstranjenje tumora i dijela okolnog zdravog tkiva

Mastektomija

odstranjenje čitave dojke

Adjuvantno

ili dodatno liječenje

Bez daljnjeg liječenja

■ Operacija

Liječenje većine bolesnica započinje kirurškim zahvatom kojim se odstranjuje tumor i pazušni limfni čvorovi te se potom odstranjeno tkivo šalje na patohistološke pretrage.

Opseg i vrsta operacijskog zahvata ovise o vrsti i veličini tumora, veličini dojke, smještaju tumora unutar dojke te o tome postoji li više tumora unutar dojke. Tako se mogu izvršiti različiti kirurški zahvati:

- tumorektomija ili odstranjenje samo tumora iz dojke
- segmentektomija ili kvadrantektomija - odstranjenje tumora, dijela okolnog zdravog tkiva dojke oko tumora i dijela kože dojke iznad tog dijela tkiva
- mastektomija-amputacija dojke kojom se odstranjuje tumor i svo zdravo tkivo i koža dojke
- subkutana mastektomija - odstranjuje se svo tkivo dojke ali se ostavlja koža dojke i bradavica.

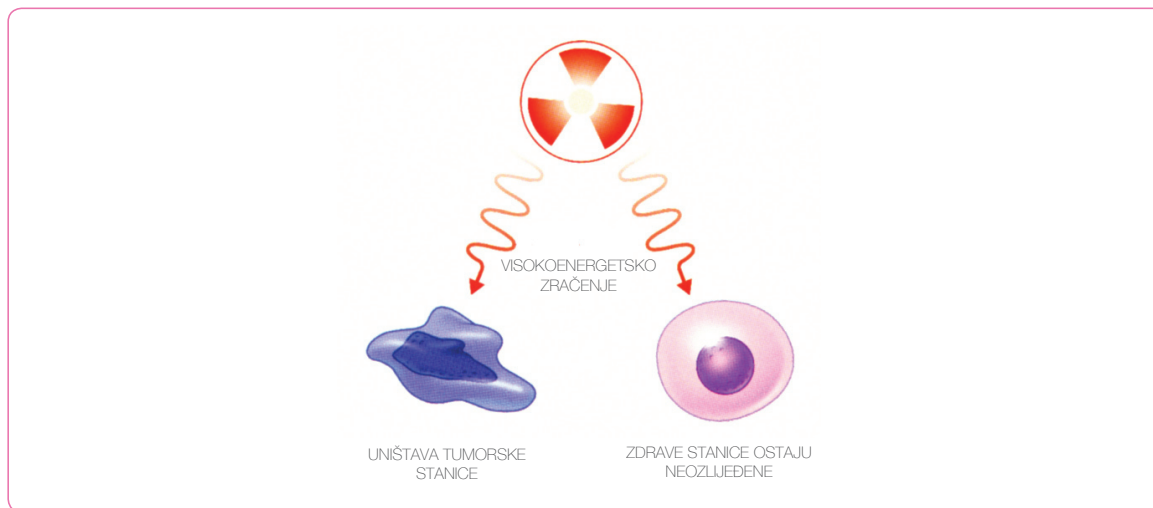
Od limfnih čvorova može biti odstranjen samo limfni čvor stražar (Sentinel limfni čvor) ili svi limfni čvorovi i čitavo masno i ostalo tkivo iz pazuha.

- Preoperacijskom kemoterapijom može se smanjiti veći tumor nakon čega je moguće obaviti manji, poštediti kirurški zahvat kojim će biti odstranjen samo tumor ili tumor i samo dio dojke, odnosno čime bi se sačuvala dojka.
- Odstranjivanje limfnih čvorova iz pazuha i pritom rezanje limfnih žila može u nekim slučajevima uzrokovati limfedem ruke na strani na kojoj je izvršen operacijski zahvat jer kroz pazušne limfne čvorove prolaze i limfne žile ruke, a ne samo dojke.

■ Zračenje

Zračenjem (radioterapijom) se sprječava nastanak lokalnog povrata bolesti i smanjuje učestalost udaljenih metastaza te na taj način produžuje preživljenje bolesnica s ranim rakom dojke do 7%.

Radioterapija ili zračenje je lokalni način liječenja koji koristi radioaktivno zračenje za uništavanje eventualno preostalih tumorskih stanica u organizmu. Primjenjuje se na mjestu gdje se nalazio tumor, na okolnom tkivu i u regionalnim limfnim čvorovima. Prilikom zračenja uništavaju se zloćudne stanice samo u područjima organizma koja su ozračena.



Bolesnice dobivaju male doze zračenja svakodnevno najčešće tijekom 5-6 tjedana. Postoje i drukčije sheme radioterapije te se u kraćem vremenskom razdoblju daju odgovarajuće doze zračenja.

Nuspojave zračenja:

Rane posljedice zračenja mogu biti umor i crvenilo kože (nakon smirivanja upale na koži se često zadrže hiperpigmentacije).

Nekoliko godina nakon zračenja na koži se mogu pojaviti proširene krvne žilice ili teleangiektazije.

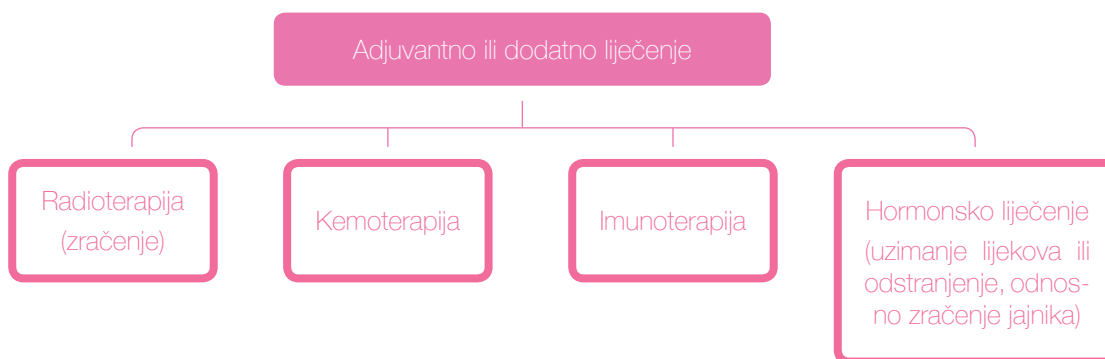
ADJUVANTNO –
pomoćno, dodatno

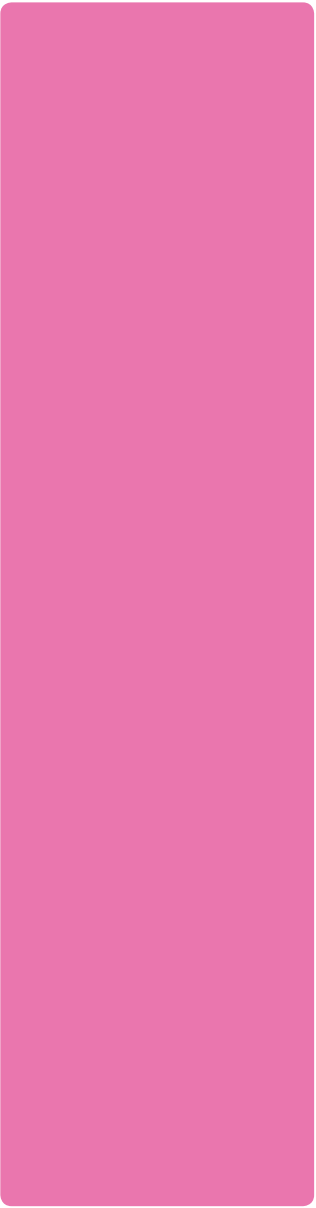
■ Adjuvantno ili dodatno sistemsko liječenje raka dojke

Adjuvantno ili dodatno sistemsko liječenje provodi se da bi se spriječio povrat bolesti i po mogućnosti iskorijenio zloćudni tumor iz organizma.

- Uvođenje adjuvantnog sistemskog liječenja u rutinski svakodnevni tretman bolesnica s dijagnosticiranim ranim rakom dojke najveći je napredak u liječenju ove bolesti u posljednjih 30 godina.
- Upravo adjuvantno sistemsko liječenje ranog raka dojke velikim dijelom doprinijelo smanjenju smrtnosti od raka dojke u visoko razvijenim zemljama posljednjih dvadesetak godina.
- Koja će vrsta ili vrste adjuvantnog liječenja biti predložene pojedinoj bolesnici ovisi o njejoj dobi, stadiju bolesti i biološkim karakteristikama tumora.

Mogućnosti adjuvantnog ili dodatnog liječenja:





Samo kod malog broja žena, od 10 do najviše 15% nije potrebno primjenjivati adjuvantno liječenje, uglavnom kod bolesnica u postmenopauzi s malim (odnosno promjera 1 cm ili manje, a prema nekima 2 cm ili manje) niskoizločnim tumorima koji su hormonski ovisni i HER2-negativni i kod kojih ne postoji limfovaskularna invazija u okolno zdravo tkivo.

CITOTOKSIČAN –
koji uništava stanice

Kemoterapija

Kemoterapija je vrlo djelotvoran način adjuvantnog liječenja ranog raka dojke, a podrazumijeva liječenje posebnim, citotoksičnim lijekovima koji uništavaju zloćudne stanice.

Primjena adjuvantne kemoterapije smanjuje rizik ponovne pojave bolesti u prvih 5 godina za 1/3 do 2/5.

U adjuvantnom liječenju ranog raka dojke upotrebljava se najčešće pet različitih vrsta lijekova koji se daju u kombinaciji dvaju ili više njih:

5-fluorouracil, ciklofosamid, metotreksat, antraciklini (doksorubicin i epirubicin) i taksani (paklitaksel ili docetaksel).

- Citotoksični lijekovi najčešće se daju intravenski, a ciklofosamid i metotreksat se mogu uzimati oralno u obliku tableta.
- Kemoterapija se primjenjuje u takozvanim ciklusima. Lijekovi se daju u kratkim vremenskim razdobljima, najčešće jedan dan, rjeđe nekoliko dana, s dužim stankama nakon toga. Standardni kemoterapijski postupak, koji puta se naziva i kemoterapijski protokol sastoji se od 6 do 8 ciklusa. Duge stanke nakon kemoterapije potrebne su da bi se organizam oporavio od štetnih nuspojava tih lijekova.
- Adjuvantna kemoterapija se u velikoj većini daju ambulantno u „dnevnoj bolnici“ ili „ambulanti za kemoterapiju“ te bolesnice nakon primitka kemoterapije odlaze svojim kućama.
- Prije svakog ciklusa provjerava se krvna slika i utvrđuju znakovi moguće infekcije ili neki drugi razlozi radi kojih bi se kemoterapija odgodila ili prekinula.

Najčešće nuspojave kemoterapije su:

- mučnina i povraćanje
- umor, malaksalost
- naglušnost
- trnci, pečenje ili gubitak osjeta u dlanovima i tabanima
- bolovi u kostima, zglobovima i mišićima
- gubitak kose
- proljev
- poremećaj u broju krvnih stanica
- bolne upale sluznice ustiju s aftama
- prestanak menstruacije
- neplodnost

Danas postoje lijekovi i druge mogućnosti sprječavanja i liječenja nuspojava izazvanih kemoterapijom i vrlo se rijetko događa da kemoterapija uzrokuje trajna oštećenja. Moguće nuspojave kemoterapije ne trebaju biti razlogom za strah ili odustajanje od adjuvantne kemoterapije. Kemoterapija značajno povećava izgleda za izlječenje od raka dojke.

Imunoterapija

Trastuzumab je rekombinantno humanizirano monoklonsko antitijelo usmjereno protiv HER2-receptora na membrani stanica raka dojke.

- Imunoterapija je vrsta biološkog, ciljanog liječenja kojim se potiče tumor da za uništavanje zloćudnih stanica koristi mehanizme slične ili jednake onima kojima imunosni sustav ljudskog organizma uništava infektivne čimbenike bakterije, gljivice, viruse.
- U liječenju raka dojke imunoterapija se primjenjuje tek nekoliko posljednjih godina za liječenje bolesnica s HER2-pozitivnim tumorima.
- Trastuzumab se daje intravenski u trotjednim intervalima, ali se može davati i u tjednim razmacima. Najčešće se daje po završetku kemoterapije u trajanju od godinu dana.

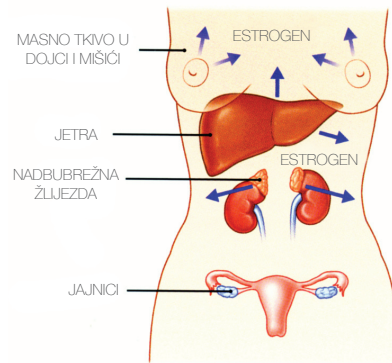
Nuspojave trastuzumaba:

- simptomi poput blagog oblika gripe: zimica, vrućica, glavobolja, mučnina, izuzetno rijetko tresavica i povraćanje
- rijetko dolazi do oštećenja srca te je potrebno kontrolirati stanje srca prije i tijekom primanja terapije
- vrlo rijetko može izazvati jaku alergijsku reakciju, anafilaksiju i anafilaktički šok jer se radi o bjelančevini koja u svom sastavu ima jedan vrlo mali dio stran ljudskom organizmu.

Hormonsko liječenje

Hormonsko liječenje vrlo je učinkovit i blagotvoran način liječenja tumora dojke, i nakon kirurškog zahvata, najstariji je način liječenja raka dojke koji se upotrebljava već više od 100 godina. Primjenjuje se kod svih žena s hormonski ovisnim tumorima, bilo kao jedini način liječenja, bilo u kombinaciji s ostalim načinima. Ne djeluje kod žena s hormonski neovisnim tumorima.

- Glavni izvori estrogena kod žena u premenopauzi su jajnici, a kod žena u postmenopauzi nakon što su jajnici prestali s funkcijom, još uvijek se znatne količine estrogena stvaraju u masnom tkivu, mišićima, jetri, nadbubrežnim žlijezdama i u tkivu dojke.
- Djelujući na receptore u stanicama hormonski ovisnog raka dojke ženski spolni hormoni potiču njihov rast, metastaziranje i zloćudno ponašanje.
- Hormonskim liječenjem se blokira ili proizvodnja ili djelovanje estrogena, čime se ili zaustavlja ili usporava rast tumora.
- Hormonska ovisnost tumora određuje se imunohistokemijskim pretagama tkiva tumora koje se vrše istovremeno kada i patohistološki pregled tumora, na tkivu tumora dobivenom biopsijom ili na tkivu odstranjenog tumora ako je prije operacije rađena samo citološka pretraga.
- Nuspojave ovih lijekova slične su simptomima postmenopauze.



KOD ŽENA U MENOPAUI VEČINA ESTROGENA PROIZVODI SE U MASNOM TKIVU, JETRI, NADBUBREŽNOJ ŽLJEZDI TE U SAMOJ DOJCI

Mogućnosti hormonskog liječenja

Hormonsko liječenje

Tamoksifen
(blokada ER)

Inhibitori
aromataze
(sprječavanje
stvaranja
estrogena)

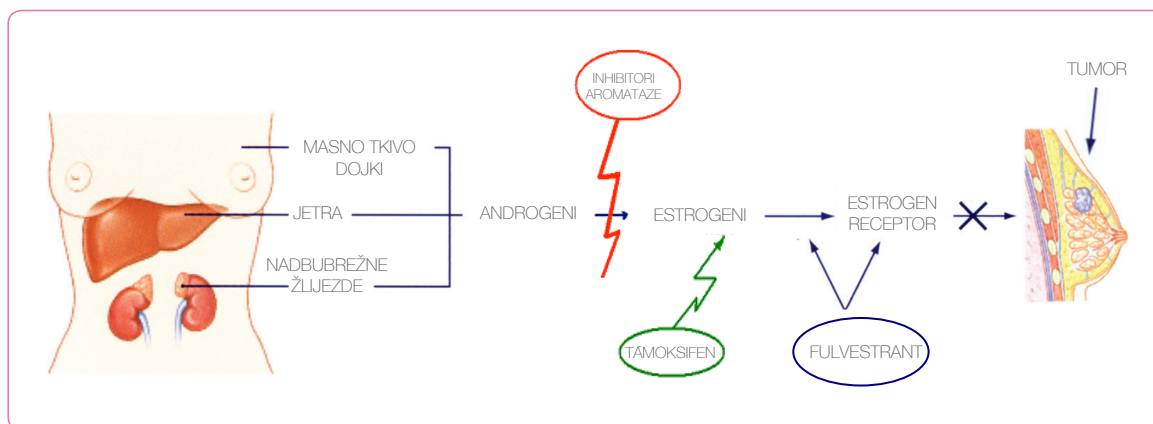
Fulvestrant
(blokada i
uništavanje
ER)

Medikamentozna
(GnRH-agonisti)
ili kirurška kastracija

ER estrogenski receptor

Djelovanje estrogena u postmenopauzalnih bolesnica može se zaustaviti na više načina:

- blokiranjem mjesta na stanici tumora (estrogeni receptor) na koje se estrogen veže i tako potiče rast i umnožavanje tumorske stanice -npr. tamoksifen, fulvestrant
- blokiranjem nastanka estogena (u postmenopauzalnih žena estrogen se proizvodi u masnom tkivu, nadbubrežnoj žlijezdi, jetri, mišićima uz pomoć enzima aromataze) - inhibitori aromataze (anastrozol, letrozol, eksemestan)



**POSTMENO-
PAUZA** – razdoblje
u životu žene koje
nastupa godinu dana
nakon posljednje men-
struacije

- U liječenju premenopauzalnih bolesnica primjenjuje se tamoksifen ili kastracija, bilo medikamentozna LHRH-agonistima, bilo kirurška odstranjenjem jajnika
- Kod postmenopauzalnih žena primjenjuje se tamoksifen ili inhibitori aromataze

■ Tamoksifen

Tamoksifen je “najstariji” lijek za liječenje hormonski ovisnog raka dojke. On blokira djelovanje estrogena vežući se na njegov “receptor“ na tumorskoj stanici, čime sprječava rast tumora.

Nuspojave tamoksifena:

- napadaji vrućine
- slabost
- stanjivanje kose i noktiju
- rak endometrija
- tromboza
- moždani udar

Nuspojave tamoksifena vezane su uz njegovo estrogen-blokirajuće djelovanje te su nalik simptomima postmenopauze. Međutim, tamoksifen ima i stimulirajuće djelovanje na neke estrogene receptore čime može uzrokovati i ozbiljnije nuspojave.

Ako uzimate tamoksifen, a spremate se na operativni zahvat, preporučuje se da ga prestanete uzimati 4 tjedna prije operacije jer povećava rizik nastanka duboke venske tromboze. Dobrobit liječenja tamoksifenom veća je od rizika nuspojava.

INHIBITOR – koji sprječava, koji zabranjuje

■ Inhibitori aromataze

Inhibitori aromataze novija su grupa lijekova za liječenje hormonski ovisnog raka dojke.

Učinkovitiji su od tamoksifena i imaju manje nuspojave.

Toj grupi lijekova pripadaju:

- *Anastrozol*
- *Letrozol*
- *Eksemestan*

- Inhibitori aromataze dostupni su u obliku tableta i uzimaju se svakodnevno.
- Kod žena u postmenopauzi estrogen se uglavnom proizvodi u masnom tkivu, jetri i mišićima, a ovi lijekovi blokiraju enzim koji omogućuje njegov nastanak.
- Nuspojave ovih lijekova slične su simptomima postmenopauze.

KALCIJ -

najzastupljeniji mineral u ljudskom organizmu. Od 1– 1,5 kg kalcija sadržanog u ljudskom organizmu, 99 % se nalazi u kostima i zubima. Neophodan je za izgradnju kosti i zubi, grušanje krvi, prijenos živčanih impulsa te kontrakciju mišića. Međutim, najpoznatija uloga kalcija je prevencija osteoporoze

VITAMIN D3

je esencijalan za apsorpciju i iskorištavanje kalcija i fosfata u organizmu te za ugrađivanje kalcija u kosti.

Nuspojave inhibitora aromataze:

- suhoća rodnice
- umor
- konstipacija/proljev
- prorijeđivanje kose
- glavobolja
- bolovi u mišićima i zglobovima,

Ove nuspojave mogu se pojaviti tijekom uzimanja navedenih lijekova, ali obično nestanu po završetku liječenja.

Inhibitori aromataze mogu povećati rizik od osteoporoze kod nekih žena.

Vaš onkolog i Vaš obiteljski liječnik vode računa i o nuspojavama, te će Vam preporučiti da vodite računa o zdravom načinu života; uz redovitu fizičku aktivnost, kalcij i vitamin D prevenirati ćete gubitak koštane mase.

Primjeren unos kalcija (Ca) iznosi 500-1000 mg dnevno, a vitamina D3 400-800 IU.

Ukoliko se denzitometrijom utvrdi smanjena gustoća kostiju, liječnik će Vam preporučiti odgovarajuće liječenje za zaštitu kostiju.

Ako sam već uzimala jedan lijek, hoću li imati koristi od drugog “hormonskog lijeka”?

Ako Vam je preporučen određeni lijek za hormonsko liječenje raka dojke koji “dobro djeluje”, odnosno sprječava napredovanje bolesti, nastavite ga uzimati što je moguće dulje.

- Za žene u postmenopauzi sa hormonski ovisnim tumorom dojke prvi je izbor za hormonsko liječenje - inhibitor aromataze (anastrozol, letrozol).
- Započeto liječenje tamoksifenom može se nastaviti sa inhibitorom aromataze (anastrozol, eksemestan).
- Važno je redovito uzimati propisani lijek i ne odustajati od uzimanja tableta bez prijašnje konzultacije sa liječnikom.
- Hormonsko liječenje vrlo je učinkovito u sprječavanju ponovnog razvoja ili napredovanja bolesti.
- Već redovitim uzimanjem propisanog lijeka značajno povećavate svoje šanse za izlječenje.

Trajanje hormonskog liječenja

- Početno, takozvano "adjuvantno" hormonsko liječenje traje pet godina, a svrha mu je sprečavanje povrata bolesti.
- Ženama koje imaju vrlo visoki rizik povrata bolesti preporučuje se nakon provedenog petogodišnjeg liječenja tamoksifenom nastaviti liječenje inhibitorom još pet godina.

Ukoliko je bolest napredovala dok ste uzimali određeni tip hormonskog liječenja, liječnik će Vam preporučiti lijek iz druge grupe hormonskih lijekova.

Liječenje uznapredovalog (metastatskog raka dojke)

Unatoč uspješnom adjuvantnom liječenju kod određenog postotka žena pojavit će se povrat bolesti i metastaze, a kod malog postotka žena bolest je već u trenutku dijagnoze ili lokalno proširena, ili već postoje metastaze u drugim dijelovima organizma.

- U liječenju uznapredovalog raka dojke primjenjuje se sistemsko liječenje, zračenje i, rijetko, kirurški zahvati.
- Od sistemskog liječenja primjenjuje se kemoterapija, hormonsko liječenje i imunoterapija.

Kemoterapija

Danas stoji na raspolaganju velik broj vrlo djelotvornih citotoksika čijom se upotrebom (samih ili u različitim kombinacijama) postiže povlačenje bolesti kod velikog postotka žena.

Imunoterapija monoklonskim protutijelima (trastuzumab i bevacizumab) koristi se i za liječenje bolesnica s metastatskim rakom dojke. Uglavnom se primjenjuje u kombinaciji s kemoterapijom ili hormonskim liječenjem, a izuzetno kao jedini način liječenja.

Hormonsko liječenje vrlo je djelotvorno i u liječenju uznapredovalog raka dojke. S obzirom na to da ima vrlo malo nuspojava i ne narušava značajno opće zdravlje bolesnice, preporuča se u liječenju bolesnica s uznapredovalim rakom dojke prvo primijeniti ovaj način liječenja, osobito kod bolesnica koje imaju metastaze u kostima, koži, limfnim čvorovima, pa čak i metastaze manjeg opsega u parenhimnim organima koji bitno ne narušavaju funkciju tih organa i ne ugrožavaju neposredno život ili opće stanje bolesnice.

Način hormonskog liječenja koji je upotrijebljen u prethodnom adjuvantnom liječenju najčešće više nije djelotvoran nakon pojave metastaza te je potrebno primijeniti drugačiji način hormonskog liječenja.

Fulvestrant je lijek izbora za žene s uznapredovalim rakom dojke kod kojih je već provedeno liječenje tamoksifenom i inhibitorima aromataze.

- Primjenjuje se jedanput mjesečno u obliku intramuskularne injekcije.
- Fulvestrant blokira mjesta na stanicama (estrogeni receptori) na koje se veže estrogen i na taj način sprječava njegov rast, a istovremeno izaziva i njihovo smanjivanje.
- Nuspojave fulvestranta blaže su od onih kod tamoksifena i inhibitora aromataze, najčešće se manifestiraju kao crvenilo, otekline, bolnost mjesta injiciranja, te mučnina, umor, glavobolja, valunzi.

Ove nuspojave obično ne traju dugo i nisu jako izražene.

Reference:

1. World Health Organisation, World Cancer Report, 2003.
2. Ferlay J., Bray F., Pisani O., Parkin D. M., GLOBOCAN 2002: Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide, IARC Cancer Base No 5. Version 2.0. Lyon: IARC Press 2004. (<http://www-dep.iarc.fr/globocan/database.htm>)
3. Ferlay J., Autier P., Boniol M., Heanue M., Colombet M. et Boyle P., Estimates of the incidence and mortality in Europe in 2006., *Annals of Oncology*, 2007., 18 : 581.-592.
4. Levi F., Lucchini F., Negri E. et La Vecchia C., Continuing declines in cancer mortality in the European Union, *Annals of Oncology*, 2007. 18 : 593.-595.
5. Coleman M. P., Quaresma M., Berrino F. et al, Cancer survival in five continents: a worldwide population-based study (CONRAD), *Lancet Oncology*, 2008., 9 : 730.-756.
6. Verdecchia A., Francisci S., Brenner H. et al, Recent cancer survival in Europe: a 2000-02 period analysis of EURO-CARE-4 data, *Lancet oncology*, 2007., 8 : 784.-796.
7. Gloeckler Ries L. A. and Eisner M. P., Cancer of the female breast, in SEER Survival monograph; http://www.seer.cancer.gov/publications/survival/surv_breast.pdf, p. 104.
8. SEER Stat Fact Sheets - Cancer of the breast:
http://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast_print.html
9. <http://seer.cancer.gov/cancertopics/factsheets/Detection/probability-breast-cancer>
10. Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Služba za epidemiologiju, Bilteni, Incidencija raka u Hrvatskoj, br. 1-30, HZJZ, Zagreb, 1970.-2007.
11. Šamija M., Strnad M., Ebling Z., Kako spriječiti i rano otkriti rak?, Zagreb, Medicinska naklada, 2007.
12. <http://www.hzjz.hr/rak/bilten04.htm#Relativno%205-godišnje%20preživljenje%20za%20novooboljele%20od%20raka%20u%20Hrvatskoj%20u%20razdoblju%201994-1998>
13. <http://www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/Detection/probability-breast-cancer>
14. 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 : 1713.-1727.
15. Colditz G. A., Hankinson S. E., The Nurses' Health Study: lifestyle and health among women, *Nat Rev Cancer*, 2005., 5 : 388.-396.
16. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy. Collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52 705 women with breast cancer and 108 411 women without breast cancer, *Lancet*, 1997., 350 : 1047.-1059.

17. Writing Group for the Women's Health Investigators. Risk and Benefits of Estrogen plus Progesteron in Healthy Postmenopausal Women: Principal Results From the Women's Health Initiative Randomised Controlled Trial, *JAMA*, 2002., 288 : 321.-333.
 18. Grady D., Herrington D., Bittner V., et al, Cardiovascular disease outcomes durin 6.8 years of hormone therapy: Heart and estrogen/progesteron Replacement Study follow-up (HERS II) [comment], [erratum appears in *JAMA* 2002 Sep 4;1064]. *JAMA*, 2002., 288 : 49.-57.
 19. Beral V., Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study, *Lancet*, 2003., 362 : 419.-427.
 20. Reeves G. K., Beral V., Green J. et al, Hormonal therapy for menopause and breast-cancer risk by histological type: a cohort study and meta-analysis, *Lancet Oncol*, 2006., 7 : 910.-918.
 21. Mitchell H., Goserelin („Zoladex“) - offering patients more choice in early breast cancer, *Eur J Oncol Nurse* 2004; 8: 95.-103.
 22. Mitchell H., Goserelin („Zoladex“) - offering patients more choice in early breast cancer, *Eur J Oncol Nurse* 2002; 8: 95-103
 23. Early Breast Trialists' Collaborative Group: Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials, *Lancet*, 2005., 366 : 2087.-2106.
 24. Early Breast Trialists' Collaborative Group: Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of randomised trials, *Lancet*, 2005., 365 : 1687.-1717.
 25. Henderson I. C., Berry D. A., Demetri G. D. et al, Improved outcome from adding sequential Paclitaxel but not from escalating Doxorubicin dose in an adjuvant chemotherapy regimen for patients with node-positive primary breast cancer, *JCO*, 2003., 21 : 976.-983.
 26. Martin M., Pienkowski T., Mackey J. et al, Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer, *N Engl J Med*, 2005., 352 : 2302.-2313.
 27. De Laurentis M., Cancello G., D'Agostino D. et al, Taxane-Based Combinations As Adjuvant Chemotherapy of Early Breast Cancer: A Meta-analysis of Randomized Clinical trials, *JCO*, 2008., 26 : 44.-53.
 28. Romond E. H., Perez E. A., Bryant J., et al, Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer, *N Eng J Med* 2005., 353(16) : 1673.-1684.
 29. Joensuu H., Kellokumpu-Lehtinen P. L., Bono P., et al, Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer, *N Eng J Med*, 2006., 354 (8) : 809.-820.
 30. Slamon D., Eiermann W., Robert N., et al, BCIRG 006. 2nd interim analysis Phase III randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel (ACT) with doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (ACTH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in Her2neu positive breast cancer patients, *Breast Cancer Res Treat*, 2006., 100 (Suppl 1): General Session 2 (absrt 52).
 31. Smith I., Procter M., Gelber R. D., et al, 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial, *Lancet*, 2007., 369 (9555) : 29.-36.
 32. Forbes J. F., Cuzick J., Buzdar A., Howell A., Tobias J. S., Baum M. et al, Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 100-month analysis of the ATAC trial, *Lancet Oncol.*, 2008. Jan, 9 (1) : 45.-53.
 33. Coates A. S., Keshaviah A., Thürlimann B. et al, Five Years of Letrozol Compared With Tamoxifen As Initial Adjuvant Therapy for Postmenopausal Women With Endocrine Responsive Early Breast Cancer: Update of Study BIG 1-98., *J Clin Oncol*, 2007., 25 : 486.-492.
 34. Coombes R. C., Hall E., Gibson L. J., et al, A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer, *N Engl J Med*, 2004. Mar, 11 : 350 (11) : 1081.-92.
 35. Herold C. I., Blackwell K. L., The impact of adjuvant endocrine therapy on reducing the risk of distant metastases in hormone-responsive breast cancer, *The breast*, 2008., 17 (S1) : S15-S17.
 36. Jakesz R., Hausmaninger H., Kubista E., et al, Randomized Adjuvant Trial of Tamoxifen and Goserelin Versus Cyclophosphamide, Methotrexate, and Fluorouracil: Evidence for the Superiority Of Treatment With Endocrine Blockade in Premenopausal Patients With Hormone-Responsive Breast Cancer-Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 5, *J Clin Oncol*, 2002., 20 (24) : 4621.-4627.
 37. Kaufmann M., Jonat W., Blamey R. et al, Survival analysis from ZEBRA study: goserelin (Zoladex™) versus CMF in premenopausal women with node-positive breast cancer, *EJC*, 2003., 39 : 1711.-1717.
 38. Baum M., Hackshaw A., Houghton J., et al, Adjuvant goserelin in premenopausal patients with early breast cancer: Results from ZIPP study, *EJC*, 2006., 42 : 895.-904.
- Dodwell D., Vergote I., A comparison of fulvestrant and the third-generation aromatase inhibitors in the second-line treatment of postmenopausal women with advanced breast cancer, *Cancer Treat Rev* 2005., 31 : 274.-282.