

**PANEVROPSKI UNIVERZITET „APEIRON“ U BANJOJ LUCI**  
**FAKULTET ZDRAVSTVENIH NAUKA**  
**STUDIJSKI PROGRAM SESTRINSTVO**

**UČESTALOST OBOLIJEVANJA OD KARCINOMA DOJKE**  
**NA PODRUČJU REGIJE BANJA LUKA**

**Diplomski/specijalistički rad**

**Student:**

**Sanja Šolaja**

**Broj indeksa: 62-11/VS**

**Mentor:**

**Doc. dr Željka Cvijetić**

**Banja Luka, oktobar 2016.**

## SADRŽAJ

1. UVOD.....	3
1.1. Epidemiologija karcinoma dojke i faktori rizika .....	3
1.2. Patologija i klasifikacija karcinoma dojke .....	7
1.2.1. Evolucija tumora.....	12
1.2.2. Karcinogeneza .....	13
1.2.3. Način rasta i širenja malignih tumora dojke.....	14
1.3. Dijagnostika tumora dojke i dijagnostičke procedure .....	15
1.3.1. Klinički pregled .....	17
1.3.2. Mamografija .....	17
1.4. Osnovni pristupi u terapiji karcinoma dojke.....	20
1.5. Prevencija karcinoma dojke .....	22
1.5.1. Smjernice za praćenje (follow-up) liječenih žena .....	25
2. OBRAZLOŽENJE TEME I CILJ RADA.....	27
3. MATERIJALI I METODE RADA .....	28
4. REZULTATI RADA.....	29
5. DISKUSIJA.....	36
6. ZAKLJUČAK.....	37
7. SPISAK SLIKA.....	38
8. SPISAK TABELA.....	39
9. SPISAK GRAFIKONA.....	40
10. LITERATURA .....	41

# 1. UVOD

## 1.1. Epidemiologija karcinoma dojke i faktori rizika

Iako su simbol ženstvenosti i materinstva, dojke su nažalost i mjesto brojnih patoloških promjena, uključujući i karcinom dojke koji predstavlja oko trećinu svih malignih tumora kod žene. Prvi opis ove bolesti dali su stari Egipćani prije više od 3500 godina. Najstariji nama znani opis hirurškog tretmana raka dojke nalazi se na „Edwin Smith“ papirusu na kome stoji opis „Nema lijeka“. U današnje vrijeme rana i sve preciznija dijagnostika tumora i postojanje sve efikasnijih načina liječenja, dovodi do produženja života bolesnika, pa i do potpunog izlječenja.

Incidenca raka dojke se povećava svakog dana. To više nije bolest samo starije populacije već se ta granica konstantno pomjera naniže. Statistike u svijetu kažu da svaka deseta žena obolijeva od kancera dojke. U muškaraca se karcinom dojke javlja znatno rjeđe (M:Ž-1:100), treći je po svojoj učestalosti u svijetu, a svoj maksimum dostiže oko pedesete godine. Vrlo rijetko se javlja u osoba mlađih od trideset godina [2].

Godišnje se u Evropi otkrije oko 200.000 novih slučajeva, a preko 60.000 umire. Dnevno se otkriju 744 novooboljele žene (do tada zdrave), a umre 240, odnosno svakog sata se otkrije 31 novi slučaj, a deset ih umre od ove bolesti.

Prema podacima Instituta za Javno zdravstvo Republike Srpske u 2011. godini, ukupan broj oboljelih od karcinoma u Republici Srpskoj iznosi 5454. Broj novooboljelih od karcinoma dojke u Republici Srpskoj je bio 454 dok je za regiju Banja Luka taj broj iznosio 236. Standardizovana stopa incidence od karcinoma dojke na 100 000 stanovnika za Republiku Srpsku u 2011. godini iznosi 35,1. Broj umrlih od slučajeva karcinoma dojke u Republici Srpskoj iznosio je 192, a za regiju Banja Luke iznosio je 84. U 2012. godini broj oboljelih od karcinoma je iznosio 5478. U Republici Srpskoj, broj novooboljelih od karcinoma dojke u toku 2012. godine iznosio je 457, a za regiju Banja Luka 229. Standardizovana stopa incidence od karcinoma dojke je 34,4%. Broj umrlih slučajeva od karcinoma dojke u Republici Srpskoj u toku 2012. godine je 201, a za Banja Luku taj broj iznosi 96 [9].

Učestalost ove vrste raka je različita u odnosu na dob, geografsku lokaciju, rasu i uticaje spoljašnje sredine. Rak dojke predstavlja ogroman problem u javnom zdravstvu širom svijeta. Kumulativni rizik za razvoj dojke tokom životnog vijeka prije 75. godine života iznosi 7,8%, a rizik umiranja 2,1%. Od rođenja pa do smrti, kod svake osme žene (13,22%) dijagnostikovaće se rak.

Karcinom dojke je postao jedan od najučestalijih malignoma u svim dijelovima svijeta. U 1975. godini je otkriveno oko 500 000, a u 2000. godini oko 1 000 000 novih slučajeva. U SAD je 1985. godini otkriveno 120 000 novih slučajeva, a u istoj godini od ove bolesti umrlo je 38 000 žena. Deset godina kasnije prijavljeno je 1 600 000 novooboljelih, a 45 000 umrlo je od iste bolesti. Prema sadašnjoj učestalosti pojavljivanja izračunato je da će svaka deveta Amerikanka u toku svog života oboljeti od karcinoma dojke, a svaka četvrta umrijeti od karcinoma dojke. Oko 25% svih oblika karcinoma kod žena otpada na karcinom dojke. Istovremena pojava karcinoma u obe dojke javlja se kod 1% slučajeva, dok se kod 6 do 8% bolesnica karcinom naknadno razvija u drugoj dojci. Prema literaturnim podacima, obostrani karcinom češće se javlja kod osoba mlađih od 50 godina, posebno ako se radi o lobularnom karcinomu. Pojava karcinoma u trudnoći zapažena je kod oko 1 do 2% slučajeva.

Naša zemlja, takođe, spada u grupu sa povećanom incidencom, gdje se broj oboljelih iz godine u godinu stalno povećava. S obzirom na učestalost, teškoće u dijagnostici i liječenju, kao i na brojne komplikacije koje izaziva, rak dojke spada u grupu bolesti od posebnog interesa, kako za zdravstvene radnike tako i za društvo u cjelini. Razlozi zbog kojih je karcinom dojke najčešće maligno oboljenje žena nisu poznati, kao što nije poznata ni etiologija bolesti, pa je logično da su u takvoj situaciji epidemiološka istraživanja usmjerena na proučavanje faktora rizika. Bolest se najčešće javlja u Sjevernoj Americi i u industrijski razvijenim zemljama Evrope, a najnižu stopu obolijevanja imaju zemlje Afrike i dalekog Istoka. Muškarci 100 puta rjeđe oboljevaju od žena. Posljednjih decenija u većini zemalja sveta bolest je u stalnom porastu i pokazuje tendenciju pomijeranja prema mlađoj životnoj dobi. Najveći broj oboljelih javlja se u godinama poslije menopauze. Bolest se rijetko javlja prije 25 godine života, nakon čega učestalost obolijevanja postepeno raste, a između 40 i 60 godine dostiže vrhunac. Ovaj podatak ukazuje na činjenicu da se porast obolijevanja poklapa sa životnom dobi koja pripada reproduktivnom periodu. Vjerovatno se i promjene u hormonalnoj konstelaciji, koje su češće u ovoj dobi, mogu dovesti u vezu sa ovom bolešću. U tom periodu događaji: trudnoća, dojenje, pobačaj, i druge pojave, skopčane su sa hormonskim promjenama gdje se opravdano postavlja pitanje uloge i značaja hormonskog statusa u kancerogenezi. Poslije šezdesetih godina dolazi takođe do pada incidencije malignoma dojki. Dužina menstrualnog života takođe utiče na pojavu bolesti; duži period nepovoljno utiče na pojavu oboljenja.

Sjeverna Amerika, Kanada i Velika Britanija spadaju u zemlje sa najvećim brojem oboljelih kao i industrijski razvijene zemlje Evrope. Bolest se rijetko javlja u Africi kao i zemljama dalekog Istoka, na prvom mjestu Japana. Zapaženo je da se bolest češće javlja i kod Japanki koje su se preselile i žive u SAD. Krajem šezdesetih, a početkom sedamdesetih godina ovoga vijeka rađene su studije na velikim grupama žena bijele, žute i crne rase. Na 100 000 žena bijele rase bolest se javljala sa incidencom od 81,3, kod žena žute rase u rasponu od 44 - 54,2, dok kod crnkinja karcinom dojke predstavlja rijetku bolest.

Tabela 1 Incidenca karcinoma dojke u USA kod žena različitih rasa

<b>Rasa/Etničko porijeklo</b>	<b>Incidenca/Dobno standardizirana incidenca</b>
Sve rase	127,8/126,1 na 100 000 žena
Bijela rasa	132,5/130,6 na 100 000 žena
Afroameričke žene	118,3/117,5 na 100 000 žena
Žene azijskog porijekla	89,0/89,6 na 100 000 žena
Žene indijanskog porijekla	69,8/75,0 na 100 000 žena
Žene latinoameričkog porijekla	89,3/90,1 na 100 000 žena

Na osnovu mnogobrojnih studija koje su proučavale odnos između socijalnog statusa i obolijevanja od karcinoma dojke, pokazalo se da je bolest češća u grupama sa višim socijalnim i ekonomskim statusom, a niža u siromašnim grupacijama [ 4 ].

Glavni faktori rizika za pojavu raka dojke kod žena su:

1. Starosna dob: incidenca (učestalost javljanja) karcinoma dojke raste sa godinama.
2. Geni: mutacije određenih gena koji su naslijeđeni od majke ili oca povećavaju rizik od raka dojke. Sadašnja saznanja pokazuju da su ovi geni uzrok manje od 10% karcinoma dojke.
3. Porodična istorija raka dojke: srodstvo prvog koljena (majka, sestra, kćerka, brat ili otac) sa oboljelim od raka dojke povećava rizik od razvoja iste bolesti , posebno ako je ovaj srodnik imao manje od 45 godina u trenutku postavljanja dijagnoze. U slučaju da je više članova porodice oboljelo od raka dojke i/ili jajnika u ranoj mladosti, može se posumnjati u genetsku predispoziciju. BRCA1 i BRCA2 su dva glavna gena odgovorna za slučajevne nasljedne forme karcinoma dojke. Životni rizik od oboljenja od raka dojke u prisustvu BRCA1 mutacije je 80-85%, sa 60% vjerovatnoće da će bolest biti obostrana. Rizik od naknadnog obolijevanja od raka dojke i smrtnosti je smanjen zahvaljujući sprovođenju zaštitne (preventivne) hirurgije. Pažljiva genetska procjena i psihološko savjetovanje su obavezni prije takve operacije.
4. Lična istorija: postojeće oboljenje raka dojke povećava rizik od pojave raka na drugom dijelu dojke ili u drugoj dojci.
5. Izloženost estrogenu i progesteronu tokom života:
  - Kod žena čiji je menstrualni period počeo prije dvanaeste godine i završen je nakon 55 godina starosti, rizik od razvoja raka dojke je povećan.
  - Kod žena koje nisu imale djece ili su svoje prvo dijete dobile nakon što su navršile 30 godina, rizik od razvoja raka dojke je povećan.
6. Istorija određenih benignih promjena u dojci: rizik od raka dojke posebno je izražen kod žena čije su dojke bile u stanju atipične lobularne hiperplazije i atipične duktalne hiperplazije.
7. Geografski i socijalni faktori: Kod žena koje žive u zapadnim zemljama sa višim stepenom obrazovanja povećan je rizik za razvoj raka dojke.
8. Korišćenje lijekova koji sadrže estrogen i progesteron:
  - Upotreba kontracepcije, posebno prije prve trudnoće, povećava rizik od raka dojke. Ako žena nije koristila kontraceptivnu pilulu u periodu od 10 godina, povećan rizik od raka dojke od ovakvih lijekova više ne postoji.
  - Upotreba hormonske terapije kao nadoknada prirodnim hormonima nakon menopauze povećava rizik od razvoja raka dojke. Povećan rizik od raka dojke je potvrđen za hormonsku nadoknadnu terapiju koja podrazumijeva kombinaciju estrogena i progesterona, a u manjoj mjeri za hormonsku terapiju koja uključuje samo estrogen. Povećan rizik od raka dojke je prisutan kod trenutnog ili nedavnog korišćenja pomenute terapije. Među korisnicima koji su obustavili hormone kao zamjensku terapiju nadoknade u periodu od najmanje pet godina, rizik nije veći u odnosu na nekoga ko nikada nije dobio hormone kao nadoknadnu terapiju.

9. Radioterapija dojke tokom djetinjstva ili odrastanja: podvrgavanje radioterapiji u toku djetinjstva ili odrastanja povećava rizik obolijevanja od raka dojke u odraslom životnom dobu.
10. Prekomjerna težina i gojaznost: Prekomjerna težina ili gojaznost povećavaju rizik obolijevanja od raka dojke posebno nakon menopauze. Razlog tome može biti proizvodnja estrogena u masnom tkivu- glavni izvor estrogena po završetku menopauze.
11. Alkohol i pušenje: rizik obolijevanja od raka dojke povećava se upotrebom alkohola i cigareta, iako mehanizmi nisu jasni.

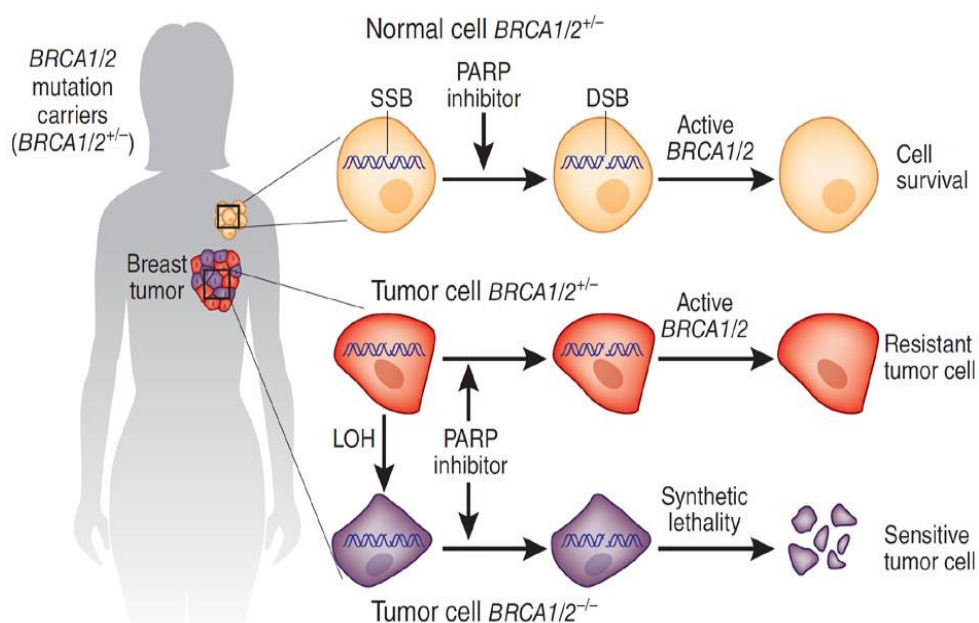
Drugi faktori mogu biti odgovorni za povećan rizik od pojave raka dojke, ali dokazi nisu dosljedni. Nažalost, faktori koji imaju najveći uticaj na rizik od razvoja karcinoma dojke kao što su starost, geni, lična i porodična istorija raka dojke kao i istorija atipične hiperplazije se ne mogu mijenjati [23].

Tabela 2 Faktori rizika za nastanak raka dojke [10]

Visokorizična Skupina	Niskorizična Skupina
<b>Relativni rizik &gt; 4.0</b>	
Zemlja rođenja Industrijske zemlje sjeverne i srednje Europe, SAD, Kanada i Novi Zeland	Zemlje Azije i Afrike
Karcinom dojke u obitelji: majka i/ili sestra, osobito u ranijoj životnoj dobi: prisutan	nije prisutan
Atipične stanice u iscjetku iz dojke: prisutne	nisu prisutne
<b>Relativni rizik 2.1 - 4.0</b>	
Visoka gustoća žljezdanog tkiva u mamogramu Gusto žljezdano tkivo > 75% dojke.	Dojka se sastoji prvenstveno iz masnog tkiva
	Ne
Ranije dijagnosticiran karcinom dojke: Da.	
Karcinom dojke u obitelji: majka i/ili sestra: Da	Ne
Ranije histološki verificirane dobroćudne izrasline dojke: Da.	Ne.
Hiperplastične epitelne stanice bez atipije u iscjetku iz dojke: Da.	Iscjedak iz dojki nije prisutan.
Ionizirajuće zračenje primijenjeno na prsni koš u umjerenim ili visokim dozama: Da	Ne

### Relativni rizik 1.1 - 2.0

Socijalno-ekonomski status Visoki sloj.	Niži sloj
Bračni status Neudana	Udana
Mjesto stanovanja Gradska područja	Seoska područja.
Mjesto stanovanja u Europi Sjeverna Europa.	Južna Europa.
Rasa/etnička pripadnost Bijela rasa.	Južno-Europljanke, Azijatkinje.
Religija Židovska.	Adventisti.
Odstranjenje jajnika prije 40. godine života Ne	Da.
Neplodnost Da.	Ne.
Starost pri 1. porodu > 30 godina.	< 20 godina.
Starost pri 1. menstruaciji	>/= 15 godina.
Starost pri menopauzi >/= 55 godina.	>/= 45 godina.
Druge maligne neoplazme: jajnik, endometrij Da	Ne.
Tjelesna težina nakon 50. godine života Pretilost.	Normalna tjelesna težina.



Slika 1 Mutacija gena BRCA1/2, uzročnika nastanka raka dojke [11]

## 1.2. Patologija i klasifikacija karcinoma dojke

Naziv rak dojke bez drugih oznaka podrazumijeva rak koji nastaje u žljezdanim i duktalnim strukturama dojke. Rak dojke je obostran ili se može naknadno razviti i u drugoj

dojci u 4% ili više slučajeva. Može infiltrirati ili neinfiltrirati, imati mnogo ili malo fibrozne strome.

Neki od ovih tumora izlučuju sluz, a neki se katkada šire u kožu stvarajući Pagetovu bolest. Više od 90% karcinoma dojke nastaje u epitelu vodova. Rijetko nastaje u režnjićima dojke [4].

Karcinomi dojke se klasifikuju u one koji nisu probili bazalnu membranu (neinvazivni) i one koji su probili (invazivni). Glavni oblici karcinoma dojke klasifikuju se na sledeći način:

A. Neinvazivni

Duktalni karcinom in situ (DCIS; intraduktalni karcinom)

Lobularni karcinom in situ (LCIS)

B. Invazivni (infiltrativni)

Invazivni duktalni karcinom („bez daljeg određenja“)

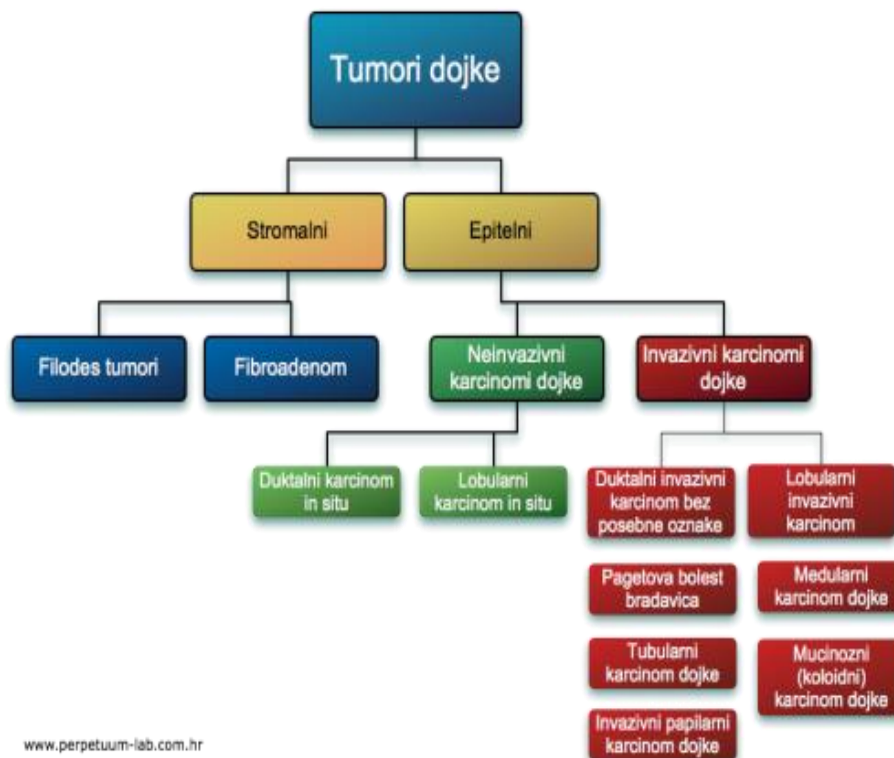
Invazivni lobularni karcinom

Medularni karcinom

Koloidni karcinom (mucinozni karcinom)

Tubularni karcinom

Ostali tipovi (robinson)



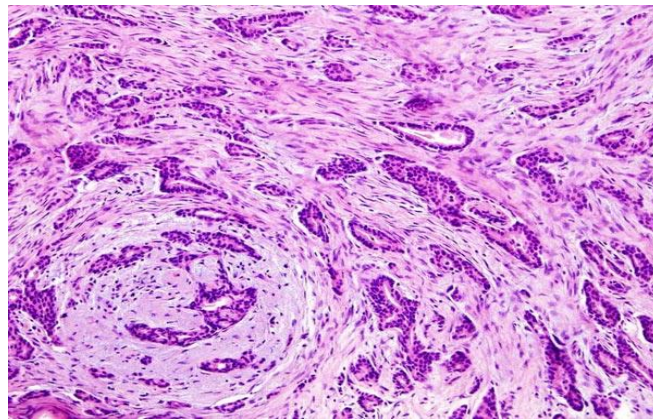
Slika 2 Tumori dojke [12]



Maligni tumori dojke se dijele na neinvazivne i invazivne. Neinvazivni tumori su ograničeni na duktuse ili acinuse, bez prisustva lezije bazalne membrane i invazije, dakle infiltracije okolne strome.

Invazivni karcinom je karcinom dojke čije se ćelije nalaze u stromi dojke, znači prošle su bazalnu membranu. Registruje se uglavnom kod žena u prije i post menopauzi. Histološki postoje različiti tipovi ovog karcinoma dojke, a po učestalosti: invazivni duktalni karcinom 75-80%, invazivni lobularni karcinom 15%, mucinozni 4%, tubularni 2%, medularni 3%, papilarni 2% i ostali tipovi 5%. Najčešći invazivni tumor dojke je invazivni duktalni karcinom dojke. Javlja se kod starijih žena i karakteristične su metastaze u aksilarnim limfnim čvorovima.

Lobularni invazivni karcinom dojke je rijetka neoplazma. Javlja se kod starijih žena u premenopauzi. Nastaje iz lobulusa dojke. Ovaj tip je često multifokalan i bilateralan (6-28%) (Slika 3.).



Slika 3 Invazivni lobularni karcinom [13]

Pagetova bolest klinički može da liči na ekcem, histološki se u epidermisu nalaze velike tumorske ćelije same ili u grupama. Histološki tip karcinoma dojke utiče na prognozu bolesti [4].

Takođe se uz ovu klasifikaciju obavezno određuje i stadijum karcinoma dojke (grading and staging of cancer). Grading ili stepen karcinoma se bazira na stepenu diferencijacije ćelija i broja mitozu unutar tumora. Karcinomi se klasifikuju stepenima I, II i III sa rastućom aplazijom ćelija. Staging ili podjela tumora u skupine i stadije, predstavlja grupisanje pacijenata prema stepenu njihove bolesti.

Ovakva podjela je veoma korisna prilikom odabira terapijskog postupka za pojedine pacijente, procjeni njihove prognoze i upoređivanje rezultata sa drugim tretmanima. Staging se vrši prvenstveno na kliničkim osnovama i baziran je na ljekarskim ispitivanjima kao i laboratorijskim istraživanjima [5].

Najprihvaćenija je podjela prema TNM klasifikaciji gdje je :

- T- veličina primarne lezije
- N- širenje u regionalne limfne čvorove
- M-udaljene metastaze

Tabela 3 TNM klasifikacija [14]

<i>TNM klasifikacija raka dojke</i>
Tx Primarni tumor se ne može dokazati
T0 Nepalpabilan tumor
Tis Preinvazivni rak (carcinoma in situ), neinfiltrirajući intraduktalni rak ili Pagetova bolest bradavice bez znakova tumora
T1 Tumor s najvećim promjerom do 2 cm
T1a Tumor s najvećim promjerom do 0,5 cm
T1b Tumor s najvećim promjerom između 0,5 i 1 cm
T1c Tumor s najvećim promjerom između 1 i 2 cm
T2 Tumor s najvećim promjerom između 2 i 5 cm
T3 Tumor s najvećim promjerom većim od 5 cm
T4 Tumor bilo koje veličine s direktnim širenjem na zid prsnog koša ili kožu (Zid prsnog koša obuhvaća: rebra, interkostalnu muskulaturu i musculus serratus anterior, ali ne i pektoralni mišić)
T4a Zahvaćen zid prsnog koša
T4b Edem, prožimanja ili ulceracija kože dojke (uključujući i peau d'orange) ili okolni kožni čvorovi, u području iste dojke
T4c Obuhvaća T4a i T4b
T4d Upalni karcinom
PNx Regionalni limfni čvorovi se ne mogu odrediti
pN0 Reg. limfni čvorovi nisu zahvaćeni
pN1 Istostrani pazušni limfni čvorovi su zahvaćeni i pomični
pN2 Istostrani pazušni limfni čvorovi srasli međusobno ili na susjedne strukture
pN3 Zahvaćeni su istostrani unutrašnji limfni čvorovi unutar dojke
Mx Metastaze se ne mogu odrediti
M0 Nema dokaza udaljenih metastaza
M1 Udaljene metastaze (uključujući metastaze u istostrane supraklavikularne limfne čvorove)
pN1a mikrometastaze, manje od 0,2 cm
pN1b metastaze u jednom ili više limfnih čvorova veće od 0,2 cm

pN1bI metastaze u jednom do tri limfna čvora, veličine 0,2 do 2 cm

pN1bII metastaze u 4 ili više limfnih čvorova, veličine 0,2 do 2 cm

pN1bIII tumor prelazi kapulu limfnog čvora i manji je od 2 cm

pN1bIV metastaze u limfnom čvoru veličine 2 cm ili veće

Tabela 4 Podjela raka dojke prema stadijumima [14]

<i>Stadij raka dojke</i>			
<b>Stadij 0</b>	Tis	N0	M0
<b>Stadij I</b>	T1	N0	M0
<b>Stadij IIA</b>	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
<b>Stadij IIB</b>	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
<b>Stadij IIIA</b>	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1,N2	M0
<b>Stadij IIIB</b>	T4	Svi N	M0
	Svi T	N3	M0
<b>Stadij IV</b>	Svi T	Svi N	M1

### 1.2.1. Evolucija tumora

Promjena jedne normalne ćelije u malignu ćeliju je dug proces koji ponekad može trajati i godinama. Evolucija tumora se odigrava kroz par faza.

Prva faza evolucije tumora je prekancerska lezija sa pojavom atipičnog epitela. Lezije predstavljaju promijenjene ćelije epitela u vidu različitih zapaljenja, ulkusa, metaplazija.

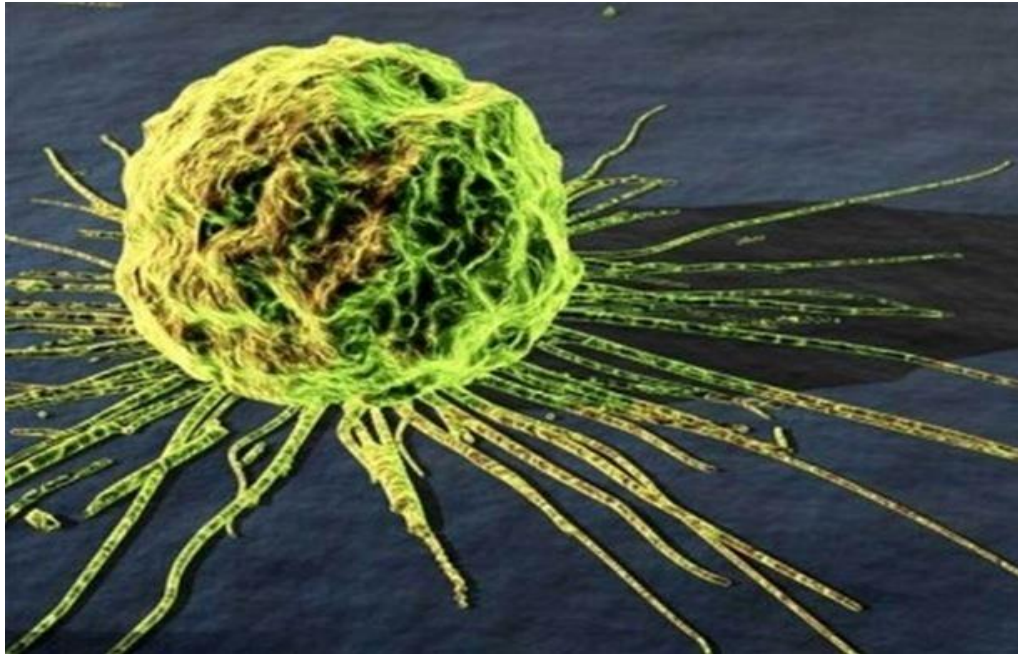
Druga faza je karcinom in situ. Karcinom nije probio bazalnu membranu, postoje ćelije sa karakteristikama malignih ćelija ali koje još nisu probile bazalnu membranu. Karcinom in situ se treba tretirati kao pravi karcinom jer se nikad ne zna kad će probiti membranu i preći u pravi karcinom.

Treća faza je mikroskopski invazivni karcinom. To je pravi, invazivni karcinom. Karcinomske ćelije probijaju bazalnu membranu, urastaju dublje u tkiva i razaraju ih. Promjena je u početku mikroskopska i dijagnostikuje se samo biopsijom.

Četvrta faza je makroskopski invazivni karcinom. Ćelije se dalje umnožavaju i dolazi do stvaranja tumorskog čvora. Kliničkim pregledom se vidi čvor.

Peta faza je prenošenje malignih ćelija putem limfe u regionalne limfne čvorove (regionalne metastaze).

Šesta faza obuhvata maligne ćelije koje se putem krvi i limfe prenose po cijelom organizmu pa u zavisnosti od toga da li se prenose bliže ili dalje po organizmu mogu biti udaljene ili generalizovane metastaze [2,4]. Na slici 4. vidimo kako izgleda ćelija raka dojke.



Slika 4 Ćelija raka dojke [15]

### 1.2.2. Karcinogeneza

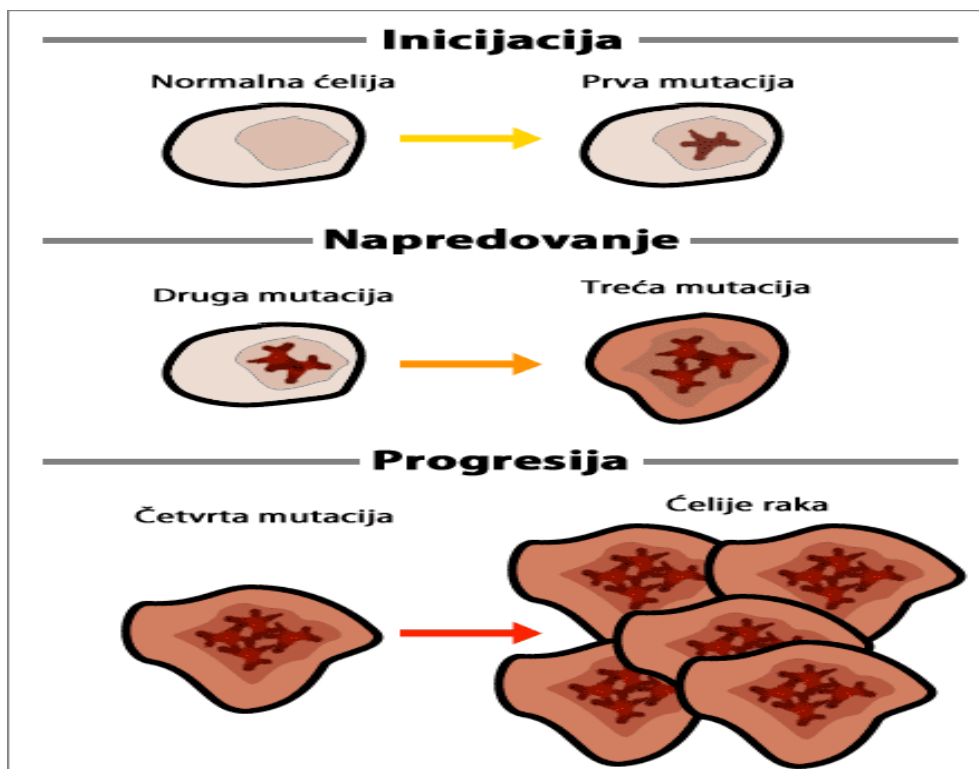
Karcinogeneza predstavlja višestapni proces u kojem agensi (karcinogeni) utiču na normalne ćelije i uzrokuju niz promjena koje mogu da utiču na nastanak tumora (Slika 5.). Agensi koji učestvuju u nastanku maligne neoplazme se nazivaju karcinogeni.

Oni ne izazivaju tumor odmah nakon djelovanja, već se proces karcinogeneze odvija u nekoliko stadijuma. Stadijum u kojem djeluje karcinogen zove se inicijalni stadijum. Iz ovog stadijuma je moguć povratak u prvobitno stanje ukoliko prestane djelovanje karcinogena. Inicijaciju obilježava promjena aktivnosti genoma i može se dogoditi u velikom broju ćelija bez vidljivih fenotipskih promjena.

Inicijacija se događa vrlo brzo, a promjene u ćelijama mogu ostati dugi niz godina, što ne znači da će se na tom mjestu razviti tumor. U ovoj fazi se dešava oštećenje DNK. Nakon inicijacije, nastupa latentni period, koji može trajati kraće ili duže. Inicirane ćelije ostaju latentne sve do djelovanja promocijnih agensa (promotora).

Oni sami po sebi nisu karcinogeni ali indukuju ćelije koje su bile pod dejstvom inicijatora da se dijele i povećavaju njihovu genetsku nestabilnost. Promocija označava proces neoplastičnog razvoja tkiva koje je izmijenjeno prethodnim djelovanjem inicijalnih agensa. To je faza u kojoj inicirano tkivo razvija fokalne proliferacije, a jedna ili više njih mogu biti prekursori za sljedeće stadijume karcinogeneze.

Promocija predstavlja biološki fenomen koji može biti kvantifikovan sa najmanje tri parametra: broj, veličina i brzina pojave fokalnih proliferata. Treći stadijum je stadijum stvaranja karcinoma. Karcinogeni tj. faktori koji izazivaju tumore u prisustvu promocijnih agensa, mogu biti fizički, hemijski i biološki [8].



Slika 5 Faze karcinogeneze [16]

### 1.2.3. Način rasta i širenja malignih tumora dojke

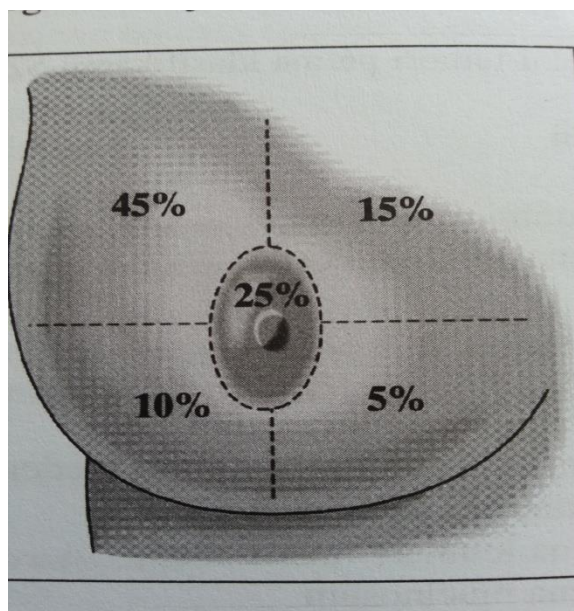
Svi infiltrativni malignomi dojke, bez obzira na histološki tip, tokom vremena ispoljavaju lokalni rast i širenje. Do 70-ih godina prošlog vijeka smatralo se da je karcinom dojke lokalizovano oboljenje koje se vremenom širi prema koži, torakalnom zidu i regionalnim limfnim čvorovima ili se krvlju širi, napada udaljena tkiva i organe. Mehaničku teoriju o širenju raka dojke postavio je Halsted.

Druga, sistemska teorija, govori da se rak dojke jednovremeno širi limfogeno i hematogeno i da rano daje udaljene metastaze.

Limfgena diseminacija može se odvijati u svim pravcima: u pazušnoj jami, u nadključne čvorove i limfne čvorove vrata, u drugu dojku, u trbušne organe, u limfne čvorove lanca unutrašnje mamarne arterije. Najčešći limfogeni putevi širenja su u pravcu pazušnih limfnih čvorova i duž unutrašnje grudne arterije. Čak i tumori iz medijalnih kvadranta češće daju metastaze u pazušne čvorove.

Prema učestalosti maligni tumori dojke najčešće se javljaju u gornjem spoljašnjem kvadrantu, oko 50%, centralni kvadrant zastupljen je sa više od 20%, a najrjeđe promjena se javlja u donjem unutrašnjem kvadrantu. Učestalost oboljenja u gornjem spoljašnjem kvadrantu vjerovatno je zbog toga što on obuhvata najveći dio zapremine žljezdanog tkiva dojke.

Karcinom dojke se nešto češće javlja u lijevoj dojci nego u desnoj i za sada ne postoji objašnjenje za tu razliku. Najčešće ishodište predstavlja duktalni epitel i znatno rjeđe polazi iz žljezdanih struktura dojke [4].



Slika 6 Učestalost pojavljivanja karcinoma dojke u pojedinim predjelima dojke [4]

### 1.3. Dijagnostika tumora dojke i dijagnostičke procedure

Iako je dojka pristupačna za pregled, dijagnostika i rano otkrivanje bolesti su dosta otežani, na šta ukazuje činjenica da se bolest još uvijek rijetko otkriva u ranom stadijumu.

Anamnestički podaci su dosta nekarakteristični, a simptomatologija često oskudna, te nijedan od simptoma nije značajan i specifičan da bi ukazao na pojavu bolesti.

Najčešći razlog za javljanje na pregled je pojava infiltrata u dojci, koje bolesnice opisuju kao “nešto čega ranije nije bilo”.

Displazna bolest, benigni tumori i to najčešće fibroadenomi i ciste, kao i zloćudni tumori, predstavljaju tri najčešća oboljenja koje otkrije lekar ili pacijent. I maligne i benigne neoplazme, kao i neke displazne promjene, posebno one praćene regresivno involutivnim promjenama i hiperplastičnim žarištima, pojavljuju se u formi trodimenzionalnih infiltrata.

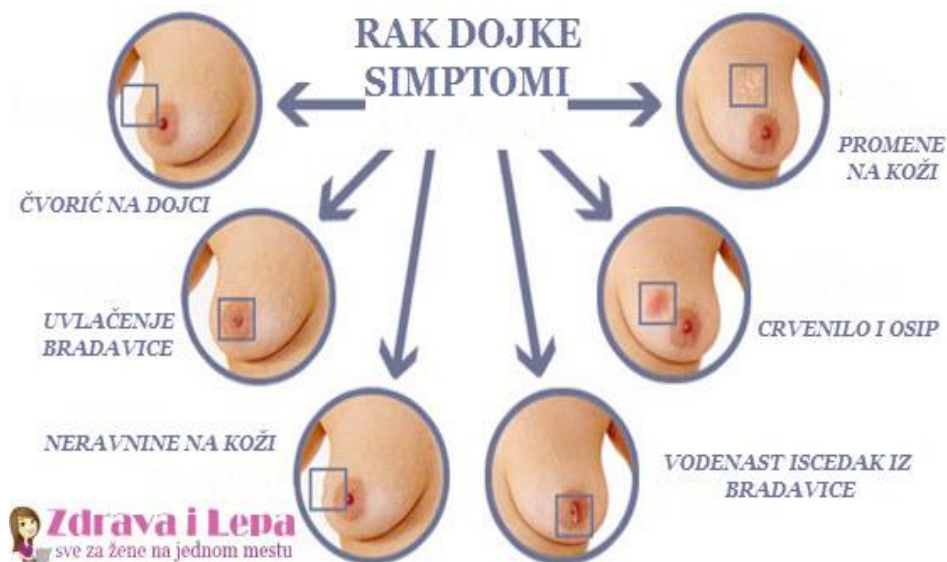
Nekada displazično žarište može praviti veliki dijagnostički problem i najiskusnijim lekarima, jer klinički nalaz može biti veoma sličan nalazu malignih tumora.

Kao što smo ranije napomenuli, kod skoro 80% slučajeva bolest otkriju sami pacijenti.

Promjene zbog kojih pacijenti dolaze na pregled najčešće su:

- bezbolna masa u dojci,
- bolna masa u dojci,
- edem kože,
- lokalni eritem,
- crvenilo kože cijele dojke,

- ulceracije na dojci,
- opipljiva masa u pazušnoj jami,
- simultana pojava infiltrata dojke i otekline u pazušnoj jami,
- bol u dojci,
- retrakcija (uvlačenje) bradavice,
- sekrecija iz bradavice,
- pojava krvi u iscjetku bradavice,
- vlaženje i ekcem bradavice,
- apsces dojke (gnojni procesi).



Slika 7 Upozoravajući simptomi raka [17]

Detekcija tumora dojke kreće se između dvije krajnosti; od jasno prepoznatljive i lako uočljive kliničke slike, do katkad i višemjesečnog neuspješnog traganja za primarnim tumorom, koji je već dao udaljene metastaze, a čije je primarno ishodište upravo u dojci.

U kliničkoj praksi srećemo se sa bolešću od ranog stadijuma (*cancer in situ*) do voluminoznih tumora sa lokoregionalnim odmaklim formama i sa udaljenim metastazama.

Nažalost, u našoj praksi rani stadijum bolesti otkriva se tek oko 10%, dok se u industrijski razvijenijim i bogatijim zemljama liječi 30% žena u ovoj fazi oboljenja.

Dijagnostičke procedure koje se danas koriste u detekciji tumora dojke su sledeće:

1. Klinički pregled
2. Mamografija
3. Kseroradiografija
4. Galaktografija
5. Pneumocistografija



6. Ultrazvučna dijagnostika-ultrasonografija
7. Termografija
8. Kompjuterizovana tomografija- CT
9. Nuklearna rezonanca- NMR
10. Biopsija
11. Laboratorijske analize.

### *1.3.1. Klinički pregled*

Bez obzira na savremena tehnička dostignuća i dijagnostičke metode, pažljiv klinički pregled zadržao je prvorazredan značaj kako za otkrivanje bolesti tako i za njeno stažiranje . Osnovna je pretraga na kojoj se temelje i sa kojom se porede rezultati svih ostalih dijagnostičkih metoda.

Detektabilnost je otežana kod tumora koji su manji od 0,5 cm u prečniku, ali iskusan ljekar kod više od 85% slučajeva može otkriti bolest samo ovom procedurom. Klinički pregled podrazumijeva inspekciju i palpaciju.

### *1.3.2. Mamografija*

Mamografija podrazumijeva rendgensko snimanje dojke. Snimanje se radi u dvije pozicije: lateralni položaj i kraniokaudalni položaj. Njeni počeci datiraju iz 1913. godine, kada je Salomon prvi načinio rendgenski snimak dojki od 3000 žena i svoje nalaze uporedio sa histopatološkim nalazima poslije operacije.

Od tada, a pogotovo poslednjih pedesetak godina, mamografija je postala nezamjenljiva i neprevaziđena dijagnostička metoda u otkrivanju tumora dojke. Uspješnost ove metode u detekciji bolesti kreće se 97% .

Mamografija je nezamjenljiva u vizuelizaciji nepalpabilnih tumora, kao i u otkrivanju mikrokalifikacija koje mogu biti jedna od najsuptilnijih znakova rane pojave bolesti.

Nalaz radiologa dijagnostičara zavisi od gustine tumora i okolnog tkiva, kvaliteta aparature, tehnike snimanja, kao i iskustva samog dijagnostičara.

Mamografiju ne treba raditi kod osoba mlađih od 30 godina, sem ukoliko klinički ne postoje jasni znaci koji ukazuju na malignitet.

Prvo snimanje dojke preporučuje se u 35-36-toj godini života i služi kao bazna mamografija radi kasnijeg praćenja i poređenja stanja u dojkama.



Slika 8 Mamograf- najdjelotvornija rentgenska metoda pregleda dojki [19]

### *1.3.3. Kseroradiografija*

Za razliku od konvencionalne mamografije koja se zasniva na standardnim film emulzijama, fizički princip kseroradiografije zasnovan je na upotrebi amorfnog selena kao fotokonduktora, pri čemu se snimak dojke dobije u vidu crteža na papiru. Metoda je uvedena u kliničku upotrebu 1974. godine.

Kseroradiografija i mamografija predstavljaju dvije komplementarne metode, s tim što kseroradiografija ima prednost u boljem prikazivanju pojedinih struktura, posebno kod voluminoznih dojki bogatih žljezdanim tkivom i u znatno boljem diferenciranju mikrokalifikacija.

Nedostatak metode je što je slabija mogućnost procjene razlike u gustini sjenki.

### *1.3.4. Galaktografija*

Galaktografija predstavlja rendgensko snimanje kanala mliječne žlijezde upotrebom kontrastnog sredstva koje se uz pomoć specijalnih igala pod pritiskom ubacuje kroz proširene kanaliće na bradavice dojke.

Predstavlja metodu izbora kod patološke sekrecije iz bradavica.

### *1.3.5. Pneumocistografija*

Intracistični karcinom dojke je rijetka forma tako da ova metoda ima malo značaja u ranom otkrivanju malignoma. Ona podrazumijeva snimanje cističnih šupljina uz korišćenje vazduha kao kontrasta, a nakon prethodne punkcije i evakuacije cističnog sadržaja.

### *1.3.6. Termografija*

Termografija podrazumijeva registrovanje toplote organa tj. dojki. Sredinom pedesetih godina XX vijeka Loson je objavio rad i dokazao da karcinom dojke proizvodi povećanu temperaturnu emisiju.

Naime, poznato je da tumorsko tkivo, a posebno njegova periferija koja je bogato vaskularizovana pojavom patološke tumorske vaskularizacije, stvara veću temperaturu koja se zbog visokog procenta lažnih rezultata ne može koristiti kao pouzdana metoda za otkrivanje bolesti.

Kada bi se toplota koju proizvodi tumorsko tkivo direktno prenosila ka površini kože bez rasipanja vjerovatno bi i metoda bila uspješnija.

### *1.3.7. Ultrazvučna dijagnostika*

Ultrasonografija se, poslednjih decenija, dosta koristi u dijagnostici promjena u dojkama, a posebno nakon pronalaska visoko rezolucionih i savremenijih aparata. Metoda znatno zaostaje za prethodno navedenom mamografijom. Lošiji rezultati posledice su nehomogenosti dojke kao organa sa prisustvom brojnih i razbacanih reflektujućih površina, kao i zbog toga što karcinom dojke daje sličan eho kao masno tkivo-univerzalno hipoehogen.

Ultrazvuk je pogodna metoda za diferencijaciju cističnih od solidnih infiltrata dojke, ali se njime ne mogu otkriti mikrocalcifikacije.

### *1.3.8. Kompjuterizovana tomografija*

Ova metoda se koristi u dijagnostici tumora, ali uz kritičnost i selektivnost, s obzirom na cijenu koštanja, dužinu ekspozicije, i moguće komplikacije kod primjene kontrastnog sredstva. Ona omogućava preciznu lokalizaciju tumora kao i detekciju kod displaznih promjena koje na mamografiji daju veći stepen gustoće.

CT nema prednost u odnosu na mamografiju i nije pogodan za rutinsku upotrebu.

### *1.3.9. Magnetna rezonanca*

Magnetna rezonanca je moderna dijagnostička metoda koja se takođe ne koristi kao rutinska u otkrivanju tumora dojke. Njen nedostatak je što se ne mogu otkriti mikrocalcifikacije.

### *1.3.10. Laboratorijske analize*

Laboratorijske analize spadaju u neophodan minimum obrade kod bolesnica sa tumorima dojke, uz napomenu da ne daju nikakve specifične pokazatelje za otkrivanje maligniteta, a daju uvid u opšte stanje zdravlja.

Pojedine analize mogu biti od koristi kod slučajeva sa pojavom udaljenih metastaza, kao što su: ubrzana sedimentacija, hiperkalcemija, povišene transaminaze, povećane vrijednosti tumorskih markera CEA, CA15-3, itd.

### *1.3.11. Biopsija*

Hirurška biopsija podrazumijeva uzimanje uzoraka tumorskog tkiva koji se naknadno šalju na citološku ili histopatološku analizu. Razlikujemo tri vrste biopsija: ekscizionu, incizionu i punkcionu.

*Iglena biopsija* može biti aspiraciona, koja se izvodi tankom iglom (FNA) i biopsija sa širokim iglama, specijalno napravljenim za dobijanje tkivnih uzoraka. Aspiracionom biopsijom dobija se citološki razmaz na pločici i materijal se šalje na analizu. Citološki nalaz pomaže u donošenju indikacija za izbor terapijskih procedura.

Uzorak koji se dobije uz pomoć širokih igala za biopsiju je znatno pouzdaniji i dovoljan je za postavljanje dijagnoze. Ovaj vid biopsije najčešće se koristi kod slučajeva sa lokoregionalnim uznapredovalim stadijumom bolesti i udaljenih sekundarnih depozita.



Slika 9 Punkcija dojke širokom iglom [20]

*Inciziona biopsija* podrazumijeva klinasto isjecanje dijela tumorskog tkiva i slanje na standardnu histopatološku provjeru. Izvodi se kod bolesnika sa odmaklim stadijumom bolesti ili kada opšte stanje pacijenta i prateće bolesti ne dozvoljavaju agresivniji hirurški pristup.

*Eksciziona biopsija* je najbolji način za liječenje malih promjena, a podrazumijeva kompletno odstranjivanje tumora i okolnog tkiva do makroskopski zdravih struktura.

Obe hirurške biopsije imaju za cilj uzimanje adekvatnog uzorka na osnovu koga se može donijeti pouzdan histološki nalaz.

Uzimanje uzoraka mora biti izvedeno adekvatno uz veoma pedantnu hemostazu i minucioznu hiruršku tehniku [4].

#### 1.4. Osnovni pristupi u terapiji karcinoma dojke

U borbi protiv opake bolesti uključen je tim hirurga, rekonstruktivnih hirurga, patologa, radiologa i hemioterapeuta. U svom radu i u cilju postizanja što boljih rezultata u liječenju oni koriste više pristupa [9].

Sa terapijskog stanovišta liječenje karcinoma dojke može biti kurativno i palijativno.

Kurativno liječenje primjenjuje se kod slučajeva kod kojih je bolest lokoregionalna, a oslanja se na hirurške i radiološke tehnike.

Palijativni tretman se odnosi na slučajeve sa prisustvom udaljenih metastaza i podrazumijeva primjenu radioterapije, hemioterapijskih agenasa i hormono terapiju.

Halsted je 1894. godine uveo u kliničku primjenu radikalnu mastektomiju sa odstranjivanjem tkiva dojke velikog i malog grudnog mišića uz disekciju sva tri sprata pazušne jame. Od tog vremena pa do 50-ih godina prošlog vijeka primjenjivale su se mutilantne operacije, gdje se pored uklanjanja tkiva dojke i regionalnih limfatika išlo na ablaciju iz suprotne dojke, limfnih čvorova vrata, limfnih čvorova lanca mammarije interne, do zahvata na endokrinim žlijezdama. Kako je vremenom uočeno da i manje radikalni zahvati daju iste šanse bolesnicima i u dužini preživljavanja i dužini intervala do pojave relapsa bolesti, od 50-ih godina prošlog vijeka kao standardne tehnike za operaciju dojke prihvaćene su mastektomije po Patey-u i Madden-u.

Hirurška tehnika po Madden-u podrazumijeva otklanjanje tkiva dojke uz disekciju limfnih čvorova pazušne jame i očuvanje pektoralne muskulature.

Patey-ova operacija podrazumijeva skidanje malog grudnog mišića, disekciju limfnih čvorova sva tri sprata pazušne jame i mastektomiju.

Počev od 70-ih godina uvode se nove tehnike sa znatno manje mutilantnim zahvatima.

U savremenoj onkološkoj hirurgiji kao standardne metode u liječenju malignoma dojke primjenjuje se široka tumorektomija, lampektomija i kvadratna resekcija.

Hemioterapija je uvedena u kliničku praksu 40-ih godina prošlog vijeka. Do šeste decenije primjenjivana je u formi mono terapije, a nakon toga kao polihemioterapija. S početka je primjenjivana kao palijativna procedura kod odmaklih stadijuma bolesti sa pojavom metastaza u pojedinim organima. U novijoj praksi ona se primjenjuje kao neoadjuvantna, prije hirurških i radioterapijskih modaliteta, zatim kao adjuvantna, nakon operativnih zahvata i na kraju kao sistemska. Glavni princip dejstva hemioterapijskih agenasa zasniva se na remećenju ćelijskog metabolizma i sintezi proteina u malignoj ćeliji. Prije početka terapije potrebno je prikupiti sve informacije o samoj bolesti, tipu tumora, o prirodnom toku oboljenja, o prethodnim terapijama i dr. Takođe, potrebno je utvrditi opšti status i metabolički status pacijenta, kao i funkcionalno stanje pojedinih organa i sistema, posebno onih koji učestvuju u metabolizmu i eliminaciji citostatika. Neophodno je poznavanje načina dejstva, sinergizam i toksične efekte svakog pojedinog citostatika.

Hormono terapija je takođe važan način liječenja maligne bolesti dojke. Primjenjuje se kao adjuvantna i kao sistemska terapija.

Zračna terapija je u osnovi lokoregionalna terapija, a sprovodi se u formi: preoperativne zračne terapije, postoperativne zračne terapije ili kao palijativna zračna terapija kod pojave metastaza [4].

## 1.5. Prevencija karcinoma dojke

Kalendar preventivnih pregleda treba da izgleda ovako:

- samopregled svaki mjesec (Tabela 5.);
- do tridesete godine života klinički pregled i ultrazvuk dojki bi trebalo da se rade svake 3 godine;
- od tridesete do četrdesete godine jednom godišnje trebalo bi da se uradi ultrazvuk i klinički pregled;
- u četrdesetoj godini prva mamografija.

Postoje 3 vrste prevencije: primarna, sekundarna i tercijarna prevencija.

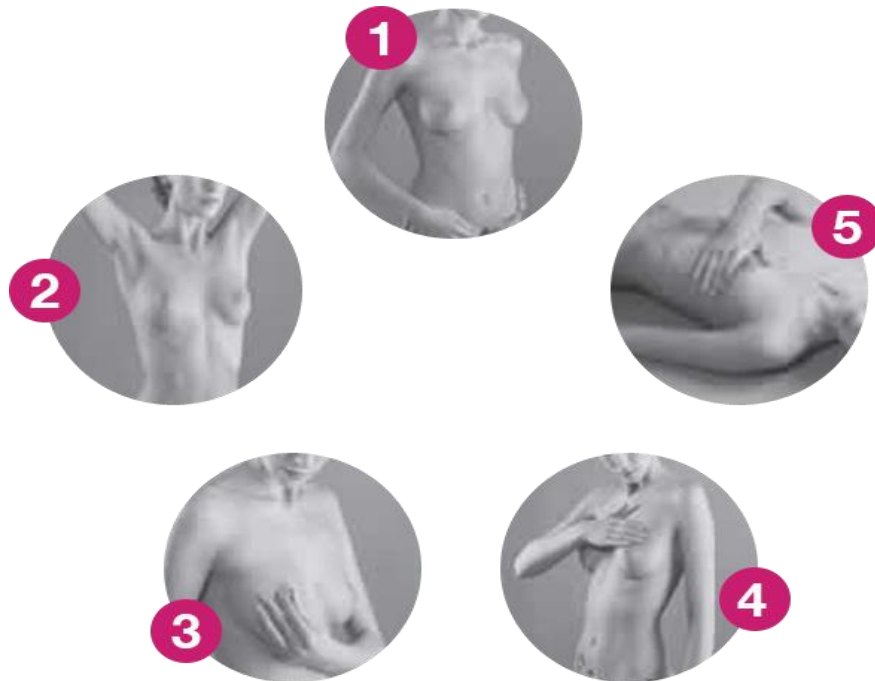
Primarna prevencija zahtijeva promjenu životnog stila: pušenje, alkohol, fizička aktivnost, smanjenje unosa masti, upotreba vitamina A i D, C, E, izbjegavanje zračenja u mlađoj životnoj dobi.

Sekundarna prevencija podrazumijeva rano dijagnostikovanje i liječenje karcinoma, skrining, samopregled, testiranje BRCA gena u žena sa pozitivnom familijarnom anamnezom [2].

Samopregled spada u jedno od najvažnijih procedura sekundarne prevencije. O značaju samopregleda govori sama činjenica da se ovom metodom bolest otkriva u više od 85% slučajeva. Poželjno je da sve osobe ženskoga pola nakon puberteta budu edukovane o načinu i tehnici obavljanja samopregleda. Samopregled treba izvoditi jednom mjesečno, desetog dana ciklusa kod žena u toku menstrualnog perioda i jednom mjesečno, uvijek istog datuma, kod osoba u postmenopauznom periodu. Samopregled treba obavljati ispred velikog ogledala, a prethodno se skinuti do pojasa, uz dobro osvjetljenje. Pregled obavljati u dva akta: posmatranjem dojki i opipavanjem dojki. Posmatranje dojki obavljati sa rukama opuštenim i spuštenim uz tijelo, a zatim se polako okretati na lijevu i desnu stranu i obratiti pažnju na veličinu dojki, simetričnost, promjene na koži dojke (kao što su otok kože, crvenilo kože, uvlačenje dojke, venski crtež kože), zatim obratiti pažnju na bradavice i areole u smislu crvenila, ekcematoznih promjena, uvlačenja bradavica, pojave sekrecije i dr. Otok kože dojke udružen sa crvenilom kože može biti ograničen na jedan dio dojke ili na cijelu površinu. Ovakav nalaz može biti izazvan lokalizovanom upalom dojke ili zapaljenjem cijele dojke kao i malignim tumorom. Pregled se nastavlja podbočenim rukama pri čemu dlanovi snažno pritiskuju bokove sa zatezanjem mišića prednje strane grudnog koša. Zatim, se ruke podižu naviše, do nivoa glave i pri tom posmatraju dojke. Četvrti akt posmatranja obavlja se sa rukama visoko podignutim iznad glave. Pri svakom položaju ruku treba osmatrati da li postoje promjene na koži u smislu uvlačenja, deformiteta, kao i provjeriti predio sulkusa ili prevoja dojke.

Drugi dio samopregleda odnosi se na opipavanje (palpaciju). Palpira se šakom, pri čemu se cijelom dužinom kao i prednji dio dlanova položeni na dojku sa laganim pritiskom prema zidu grudnog koša i talasastim pomjeranjem prstiju. Jedino se tako može postići osjećaj trodimenzionalnosti, a i pregled je manje bolan i manje neprijatan od pregleda koji se obavlja samo vrhovima prstiju. Opipavanje treba vršiti lagano i pažljivo, pregledati cijelu mliječnu žlijezdu i njen pazušni produžetak. Pri prvom pregledu važno je uočiti i zapamtiti normalnu konzistenciju dojki radi poređenja sa kasnijim nalazima. Pregled obavljati kružnim pokretima u smjeru kretanja kazaljke na satu, prvo jednu pa drugu stranu, pri čemu pritisak prstiju mora biti odmjeren, ni suviše nježan ni suviše grub. Samopregled dojki podrazumijeva i opipavanje natključne, potključne regije i pazušnih jama. Opipavanjem se može ustanoviti normalno

elastično tkivo bez patoloških promjena, dvodimenzionalne elastične rezistencije ili otvrdnuća u vidu vretenastih ili pločastih promjena bez izražene treće dimenzije. I najzad opipavanjem se mogu utvrditi trodimenzionalne promjene, odnosno tumori. Samopregled opipavanjem nastaviti u ležećem položaju sa rukom spuštenu uz tijelo i podignutom ispod glave. Takođe, pri ovom pregledu izvršiti detaljno opipavanje obe dojke. Svaku neobičnu promjenu treba registrovati i javiti se kvalifikovanom stručnjaku radi kontrole. Posebno treba istaći da svaka izraslina u dojci ne znači da je u pitanju zloćudni tumor.



Slika 10 Samopregled dojki [18]

Klinički pregled je najvažnija dijagnostička procedura kako u otkrivanju malignog oboljenja, tako i za određivanje stadijuma bolesti. Preporučuje se da se klinički pregledi obavljaju dva puta godišnje kod svih osoba ženskog pola starijih od 20 godina, a takođe pregled dojki treba da obavlja svaki ljekar kod žena koje su došle na pregled bez obzira na razlog javljanja. Kod osoba koje spadaju u rizičnu grupu pregledi moraju biti češći i po potrebi praćeni drugim dijagnostičkim procedurama. U sklopu pregleda dojki potrebno je obaviti i ginekološki pregled, kao i neka endokrinološka ispitivanja, jer je poznato da su oboljenja dojki nerijetko udružena sa ginekološkim oboljenjima i oboljenjima žlijezda sa unutrašnjim lučenjem.

Pregled se sastoji iz anamneze, inspekcije i opipavanja. Od anamnestičkih podataka najvažniji se odnose na porodičnu anamnezu da li je kod srodnika postojala maligna bolest dojki, zatim saznati podatke o menstrualnom statusu, o broju porođaja, broju pobačaja, upotrebi kontraceptivnih sredstava, o dužini menstrualnog perioda, dužini menopauze, ginekološkim operacijama, o drugim malignim oboljenjima. Ukoliko je pacijent sam primijetio promjenu u dojci utvrditi brzinu rasta tumora od dana kada je primjećen, da li je postojalo crvenilo kože i otok, zatim da li je prisutna sekrecija iz bradavica i kakvog je izgleda.

Pregled se obavlja tako da bolesnica sjedi uspravno sa rukama spuštenim u krilo, pri čemu noge ne smiju biti ukrštene. Dok je bolesnica u tom položaju treba obratiti pažnju na simetričnost dojki, da li se bradavice nalaze u istoj visini i da li su jednakog izgleda, ispitati

boju i konzistenciju, njenu prokrvljenost i venski crtež, otok i crvenilo kože, aksilarne nabore, infraklavikularni predio vrata i ramena. U ovom položaju se teže uočava retrakcija kože koja se javlja kod zapaljenskih procesa u dojki ili kod karcinoma. Zatim se bolesnici da nalog da trup savije naprijed i ljekar pri tom uočava da li je pokretljivost obe dojke ista, da li bradavice mijenjaju položaj i ima li retrakcije kože. Nakon prepipavanja limfnih nodusa u pazušnim jamama, na vratu i u predjelu klavikularne regije, prelazi se na opipavanje dojki. Ljekar treba da bude svjestan važnosti kliničkog pregleda i odgovornosti za propuste.

Ljekar kliničar mora potpuno da ovlada tehnikom palpacije dojke i da razvije taktus eruditus. Redovnim i dugogodišnjim pregledima ljekar treba da razvije takvu osjetljivost prstiju da ona može dostići izvjesni projekciono stereognostički kvalitet. Ljekar koji nije dovoljno kvalifikovan i ne obavi sistematičan pregled može previdjeti ozbiljan patološki supstrat ili pak neopravdano pacijenta izvrnuti nepotrebnim invazivnim procedurama i psihološkom stresu. Palpacija u sjedećem položaju daje manje informacija nego u ležećem položaju. Pregled se izvodi distalnim dijelom volarne strane šake i fleksornim dijelovima prstiju, pri čemu treba znati da je osjećaj dodira najizraženiji na fleksornoj strani dvije distalne falange. Palpacija vrhovima prstiju nije pravilna, jer takvim pregledom se često dobije lažna slika trodimenzionalnih infiltrata. Pregled podrazumijeva opipavanje cijele dojke, a posebno obratiti pažnju na aksilarni produžetak i na sulkus dojke. Palpacijom se mogu otkriti razlike u konzistenciji dojki, prisustvo displaznih promjena, prisustvo tumora, temperaturna razlika kože i dr. Nekada, žarišta nenormalne hiperplazije daju prilikom palpacije sliku trodimenzionalnih infiltrata, koje samo iskusan kliničar može prepoznati. Ukoliko se otkrije tumor u dojci, treba što tačnije odrediti njegovu lokalizaciju, veličinu, pokretljivost prema koži i podlozi, ograničenost prema okolnom tkivu, da li je površina glatka ili neravna, konzistenciju tumora, da li je srastao za pektoralnu fasciju ili zid grudnog koša. Takođe, treba provjeriti i lokoregionalne limfne čvorove, ustanoviti da li su uvećani i u kom broju, koje su veličine i njihov odnos prema okolnom tkivu i podlozi. Smanjena elastičnost kože iznad tumora ili diskretno povlačenje kože pri promjeni položaja ruku ili pri promjeni zategnutosti pektoralne fascije su važan klinički nalaz. Pregled dobija na tačnosti ukoliko se izvodi uz pomoć tangencijalnog osvjetljenja posmatrane regije dojke.

Inspekcija se obavlja sa spušenim, podbočenim, podignutim rukama, pri čemu je važno uočiti simetriju, položaj, veličinu, promjene na koži i bradavicama, uvlačenje kože, itd.

Palpacija je najvažniji dio pregleda i obavlja se u stojećem i ležećem položaju pacijenta. Pored opipavanja cijele mliječne žlijezde klinički pregled dojki podrazumijeva i pregled lokoregionalnih limfnih čvorova u koje spadaju:

- pazušne jame
- natključna i
- potključna regija.

Ukoliko se palpacijom otkrije tumor, treba utvrditi njegov položaj u odnosu na kvadrant dojke. Klinički, tkivo dojke je podijeljeno u pet kvadranta: gornji spoljašnji, gornji unutrašnji, donji spoljašnji, donji unutrašnji i centralni kvadrant. Pregled pazušne jame obavlja se pri spušenim rukama i opušenim mišićima grudi i ramenog pojasa pri čemu ljekar pridržava podlakticu pacijenta suprotnom rukom i vrhovima prstiju ulazi prema vrhu pazušne jame, blagim pritiskom vrhova jagodica prstiju prema zidu grudnog koša utvrđuje da li postoje opipljivi limfni čvorovi, te kakva je njihova konzistencija i pokretljivost. Pregled regije ključne kosti vrši se blagim pritiskom vrhova prstiju ispod ključne kosti, iza ključne



kosti i prema vratnim mišićima. Pregled obuhvata obe pazušne jame i obe natključne i potključne regije i pravilo je da se pregled otpočinje od uslovno zdrave strane [4].

Tercijarna prevencija obuhvata sprječavanje invalidnosti i komplikacija, kontrolu bola, socijalnu potporu i aktivnosti udruženja žena sa karcinomom dojke [2].

Tabela 5 Zavisnost režima pregleda i veličine tumora dojke

### **Prosečna veličina tumora dojke u zavisnosti od režima pregleda**

Pregledi	Prosečna veličina tumora
Žene koje ne rade ni samopregled ni KP	3.75 cm
Žene koje povremeno rade samopregled	2.50 cm
Žene koje redovno rade samopregled	1.20 cm
Klinički pregled lekara	1.00 cm
Inicijalna mamografija	0.60 cm
Regularna mamografija	0.20 cm

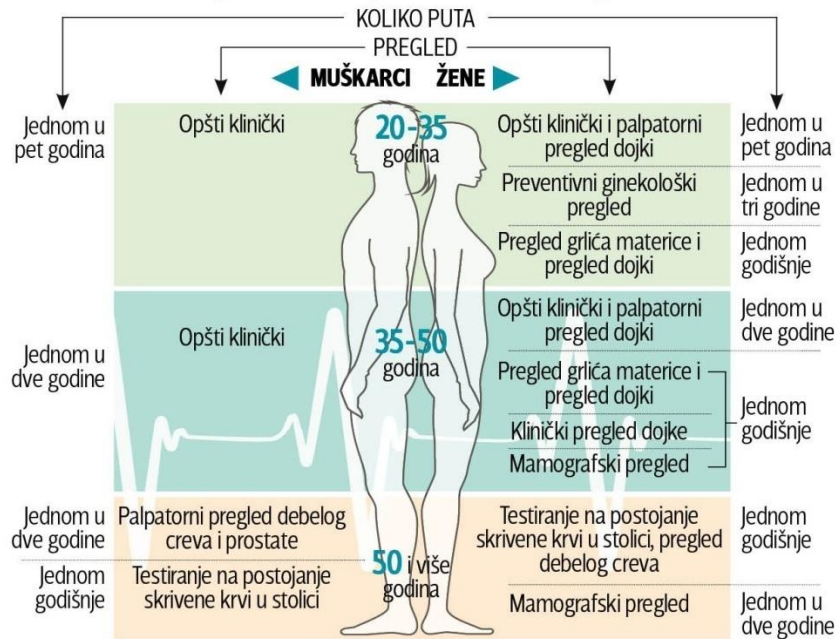
Size of tumor found by search Method  
Susan G. Komen Foundation

#### 1.5.1. Smjernice za praćenje (follow-up) liječenih žena

ASCO smjernice preporučuju uzimanje anamneze i klinički pregled svakih 3-6 mjeseci nakon primarne terapije tokom tri godine, praćeno evaluacijom svakih 6-12 mjeseci tokom naredne dvije godine, a onda jednom godišnje. Mamografija jednom godišnje sa inicijalnim skriningom na šest mjeseci nakon završetka radioterapije za pacijentkinje koje su podvrgute operacijama dojke. Takođe, preporučuje se preventivni samopregled (Slika 10.) [8].

Nakon pet i više godina preporučuje se kontrolni pregled jednom godišnje. U zavisnosti od mjesta gdje se pojave metastaze sprovode se dijagnostički postupci. Prema ESMO preporukama: nakon primarnog tretmana rekurencija se javlja u 10-30% u narednih deset godina za stadijum I i u 40-50% u narednih pet godina za stadijum II, a 85% rekurencija pojaviće se unutar pet godina od dijagnostikovanja bolesti. Lokoregionalni recidiv javlja se u manje od 10% poslije postoperativne radijacione terapije [3].

# PREVENTIVNI PREGLEDI



Slika 11 Kalendar preventivnih pregleda za muškarce i žene [22]

## **2. OBRAZLOŽENJE TEME I CILJ RADA**

Cilj rada je:

1. Da se na osnovu preoperativne obrade pacijentica, koje su imale promjene na dojkaama suspektne na malignitet, pokaže korelacija sa postoperativnim nalazom.
2. Da se odredi stadij bolesti za svaku pacijenticu na osnovu TNM klasifikacije.
3. Prikazati incidencu karcinoma dojke u odnosu na pol.
4. Prikazati prosječnu starost oboljelih.
5. Prikazati učestalost gojaznosti i rane menarhe kao faktora rizika.
6. Utvrđivanje različitih pristupa i dijagnostičkih metoda u liječenju oboljenja.
7. Da se prati preživljavanje pacijentica po stadijima i u zavisnosti od menstrualnog statusa.
8. Značaj rane detekcije, skrininga i zdravstvenog prosvjećivanja pacijenata radi poboljšanja kvaliteta života.

### 3. MATERIJALI I METODE RADA

U radu se analizira moguće postojanje korelacije između dijagnostičkih procedura, kliničkog stadija bolesti i preživljavanja.

Rad je retrospektivno-epidemiološko istraživanje. Korišten je metod deskripcije. Podaci su prikupljeni u Institutu za Javno zdravstvo u Banjoj Luci, u Centru za dojku KBC Banja Luka te u Klinici za onkološke bolesti Kliničkog centra Banja Luka.

Kod pacijenata je dijagnoza postavljena na temelju kliničkih, biohemijskih, hematoloških, mamografskih i ultrazvučnih parametara kao i patohistološkim nalazom tkiva dobijenim biopsijom.

Radom su obuhvaćene 63 pacijentice koje su u vremenu od 1.1.2011.- 31.12.2012., operisane u Centru za dojku KBC-a Banja Luka, a potom je nastavljeno njihovo praćenje na Onkološkoj klinici KBC-a Banja Luka u periodu od dvije godine. Na ovoj klinici su pacijentice tretirane citostaticima ili hormonskom terapijom. Tamo gdje je bilo indikacija za to pacijentice su upućivane na zračenje i ponovo vraćene na praćenje na Onkološku kliniku u Banja Luku.

U radu je istraživana povezanost više parametara sa dvogodišnjim preživljavanjem bolesnica. Obratila se pažnja, kako na stadij bolesti, tako i na starosnu dob pacijentica i njihov menstrualni status.

Upoređivala se učestalost obolijevanja lijeve i desne dojke. Takođe je bila jedna grupa od 14 pacijentica koja nije operisana (u saglasnosti sa hirurgom), jer se radilo o karcinomatoznom mastitisu i o pacijenticima sa egzulcerisanim per magnam karcinomom dojke, koje su terapijski tretirane na Onkološkoj klinici.

Te pacijentice su, iako neoperisane, takođe uvrštene u analize. U analizi se koristila standardna mamografija u dva pravca nadopunjenim ultrazvučnim pregledom, nalazima dobijenim metodom "fine needle aspiration" pod kontrolom ultrazvuka, te biopsijom. Dobijeni rezultati su statistički obrađeni i prikazani u vidu prosječnih vrijednosti, tabelarno i grafički.

## 4. REZULTATI RADA

Na osnovu podataka dobijenih iz protokola Onkološke klinike u periodu za 2011. godinu ukupan broj oboljelih od karcinoma dojke za regiju Banja Luka je iznosio 192, a za 2012. godinu 84. Kod 63 pacijentice je bilo moguće određivanje stadija bolesti prije i postoperativno. U daljem radu praćene su 63 pacijentice koje su imale sljedeću dobnu starost:

Tabela 6 Raspored pacijentica prema starosnoj dobi

Starosna dob	Broj pacijentica	%
30-40	6	9.52%
41-50	17	26.98%
51-60	19	30.16%
61-70	17	26.98%
71-80	4	6.35%
ukupno	63	100%

Od ukupnog broja pacijentkinja najviše ih je u dobnoj grupi 51-60 godina, njih 19 (30.16%), a najmanje iz starosne grupe 71-80 godina (6.35%). Najmlađa pacijentkinja je imala 31 godinu, a najstarija 74 godine.

Tabela 7 Lokalizacija karcinoma dojke u odnosu na desnu i lijevu stranu

Lokalizacija	Broj pacijentica	%
Desna	27	42.86%
Lijeva	28	44.44%
Obostrano	8	12.70%
Ukupno	63	100%

Karcinom je bio podjednako lociran u obe dojke, lijevo kod 28, a desno kod 27 pacijentkinja. Obostrana lokalizacija karcinoma je verifikovana kod 8 pacijentkinja.

Grafikon 1 Raspored javljanja karcinoma u odnosu na lijevu i desnu dojku

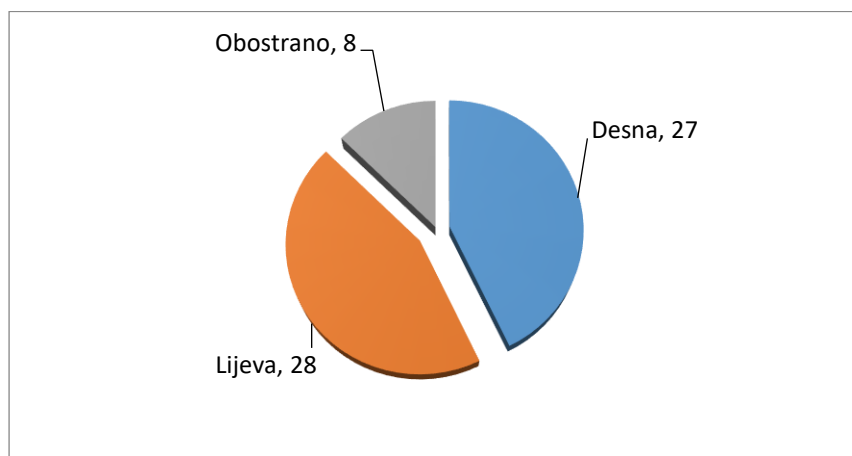


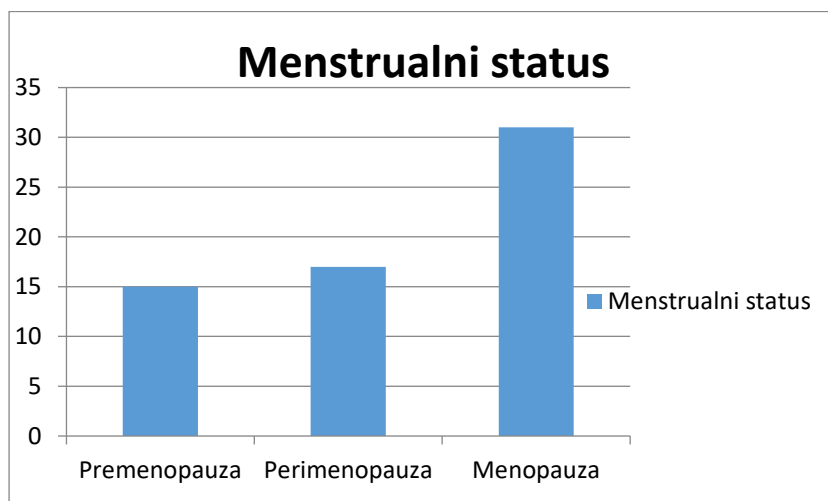
Tabela 8 Raspored pacijentkinja u odnosu na menstrualni status

Menstrualni status	Broj pacijentica	%
Premenopauza	15	23.81%
Perimenopauza	17	26.98%
Menopauza	31	49.21%
Ukupno	63	100.00%

Tabela 9 Preživljavanje u mjesecima pacijentica u premenopauzi u odnosu na stadij bolesti

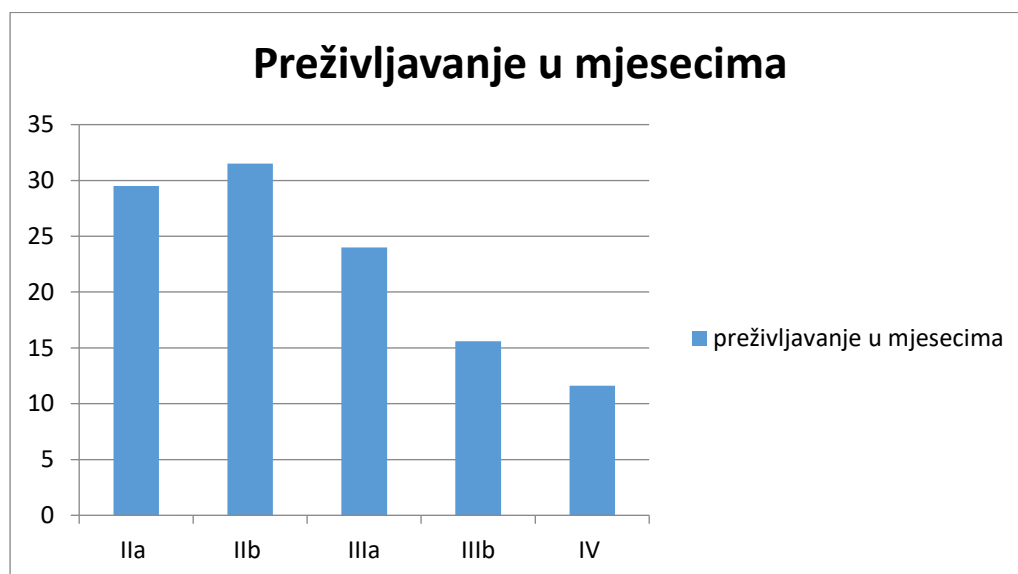
Stadij bolesti	Preživljavanje u mjesecima
IIa	29.5
IIb	31.5
IIIa	24
IIIb	15.6
IV	11.6

Grafikon 2 Broj oboljelih od karcinoma dojke u odnosu na menstrualni status



Uzimajući u obzir menstrualni status, može se uočiti da je najveći broj oboljelih u menopauzi, 31 pacijent (49.21%).

Grafikon 3 Preživljavanje u mjesecima kod premenopauzalnih žena u odnosu na stadij bolesti

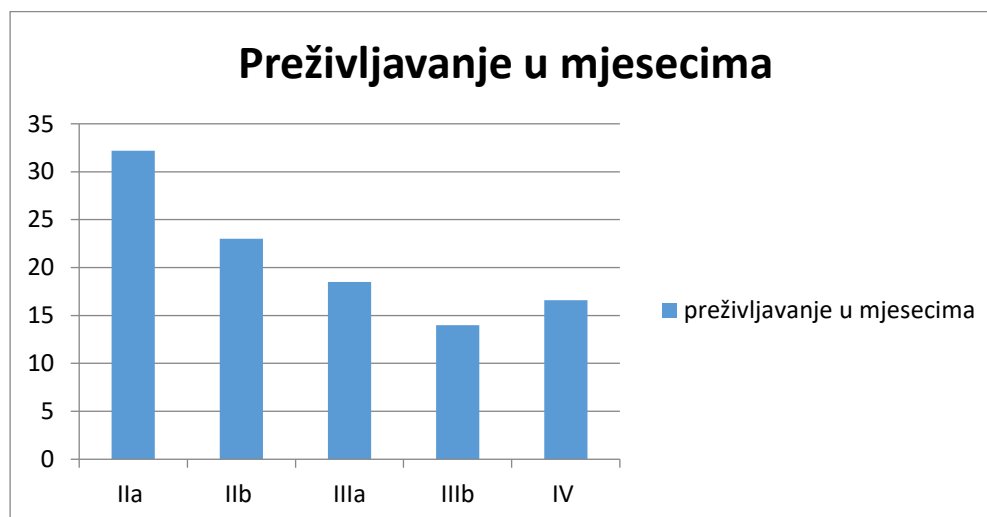


Najduže je preživljavanje u IIb stadiju bolesti kod premenopauzalnih žena.

Tabela 10 Preživljavanje u mjesecima pacijentica u perimenopauzi u odnosu na stadij bolesti

Stadij bolesti	Preživljavanje u mjesecima
IIa	32.2
IIb	23
IIIa	18.5
IIIb	14
IV	16.6

Grafikon 4 Preživljavanje u mjesecima kod perimenopauzalnih žena u odnosu na stadij bolesti

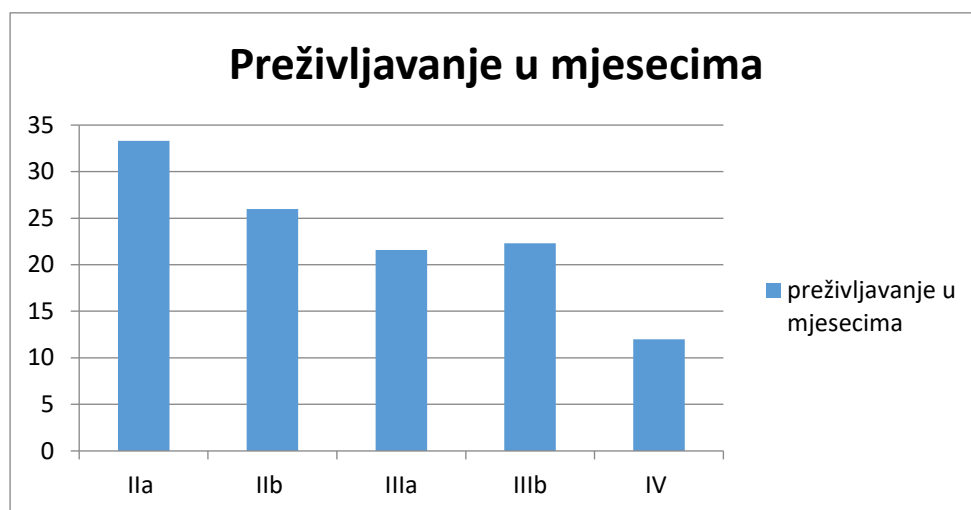


U perimenopauzi najbolje rezultate nalazimo kod pacijentica u IIa stadijumu bolesti.

Tabela 11 Preživljavanje u mjesecima pacijentica menopauzi u odnosu na stadij bolesti

Stadij bolesti	Preživljavanje u mjesecima
IIa	33.3
IIb	26
IIIa	21.6
IIIb	22.3
IV	12

Grafikon 5 Preživljavanje u mjesecima menopauzalnih žena u odnosu na stadij bolesti



Iz tabela i grafikona se vidi da je i kod menopauzalnih žena najduže preživljavanje u IIb stadiju.

Tabela 12 Ukupno preživljavanje u mjesecima u odnosu na stadij bolesti

Stadij bolesti	Preživljavanje u mjesecima
IIa	31.8
IIb	26.8
IIIa	21.4
IIIb	17.3
IV	13.2



Grafikon 6 Ukupno preživljavanje pacijentkinja u mjesecima u odnosu na stadij bolesti

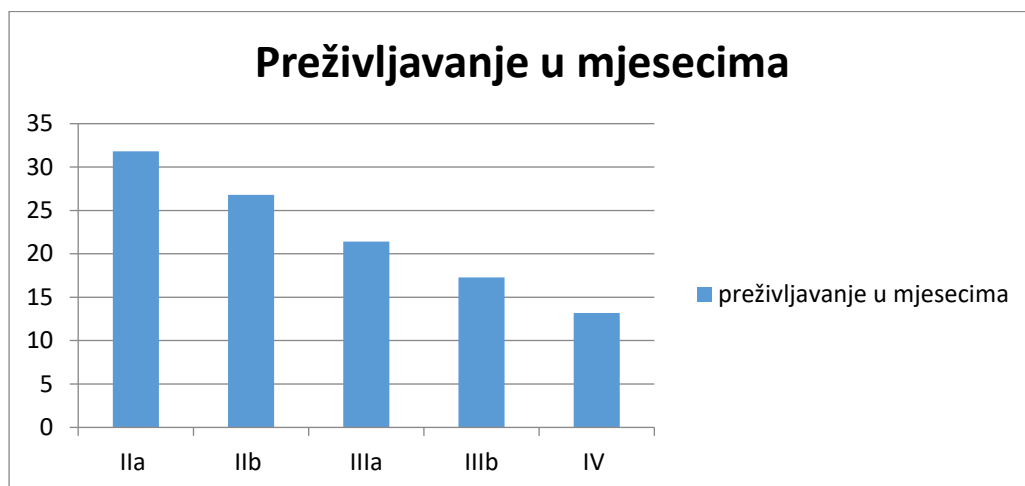
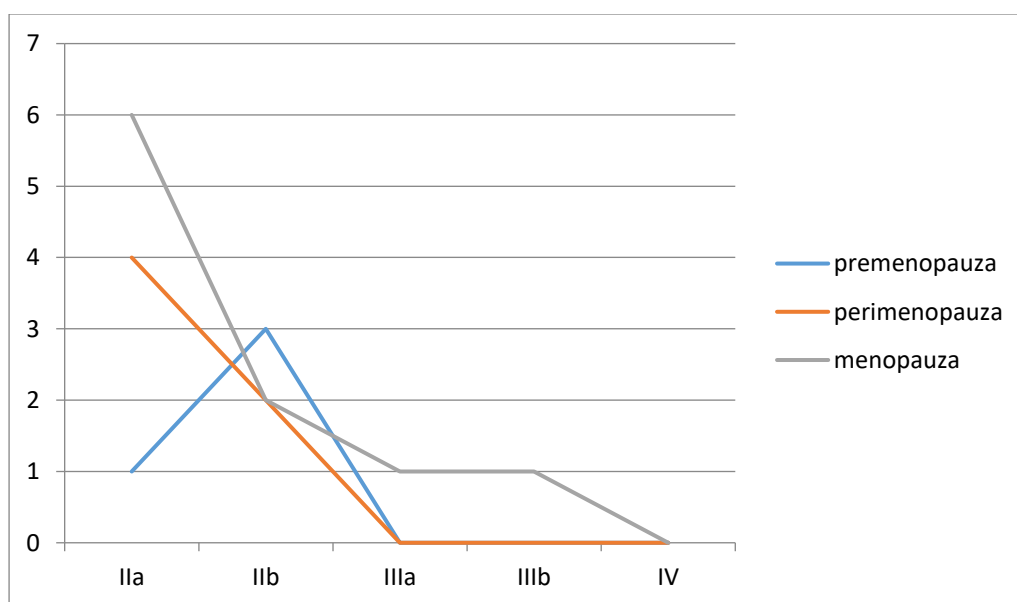


Tabela 13 Raspored pacijentkinja koje su žive nakon dvije godine u odnosu na menstrualni status i stadij bolesti

Stadij bolesti	Premenopauza	Perimenopauza	Menopauza
IIa	1	4	6
IIb	3	2	2
IIIa	0	0	1
IIIb	0	0	1
IV	0	0	0

Grafikon 7 Preživljavanje pacijentkinja u odnosu na menstrualni status



Iz tabele se vidi da u IIa i IIb stajju imamo pacijentkinje koje su žive bez obzira na dob, dok se u IIIa i IIIb o dobrom preživljavanju može govoriti samo u grupi menopauzalnih žena. U stadijumu IV nema preživjelih.

U radu u kojem je uključeno 63 pacijentkinje, njih 14 nije bilo operisano. Razlog tome je što su bile u višim stadijima bolesti kada je operativni zahvat bio otežan ili kada se radilo o karcinomatoznom mastitisu (koji se prema doktrini ne operiše). Takođe se poštovala odluka pacijentkinje, ukoliko je bila u nižem stadijumu bolesti i operabilna, ako nije željela da se podvrgne operativnom zahvatu.

Tabela 14 Odnos operisanih i neoperisanih pacijenata

O / N	Broj pacijentica	%
Operisani	49	77.78%
Neoperisani	14	22.22%
Ukupno	63	100.00%

Grafikon 8 Odnos operisanih i neoperisanih pacijenata

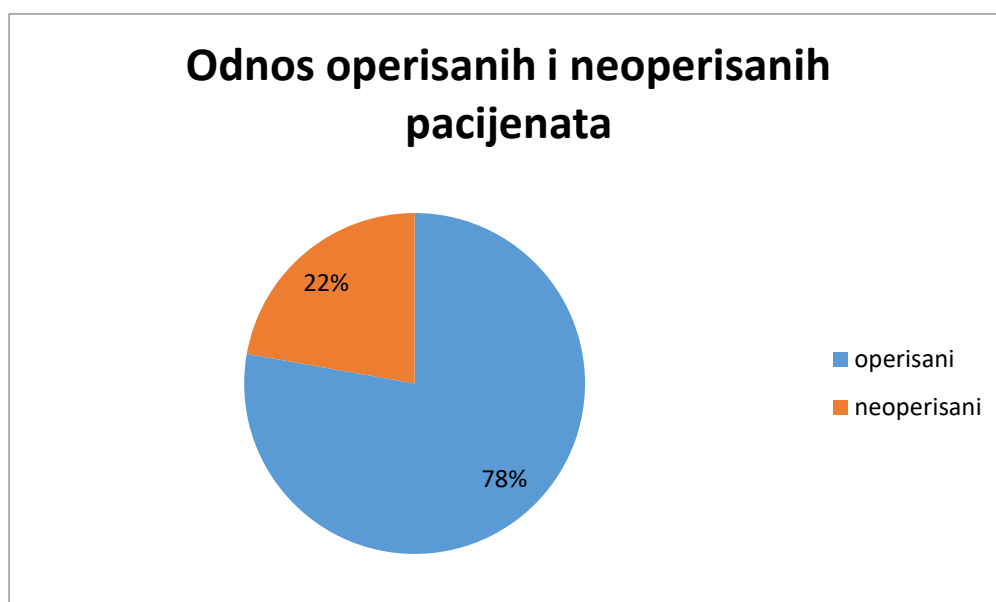
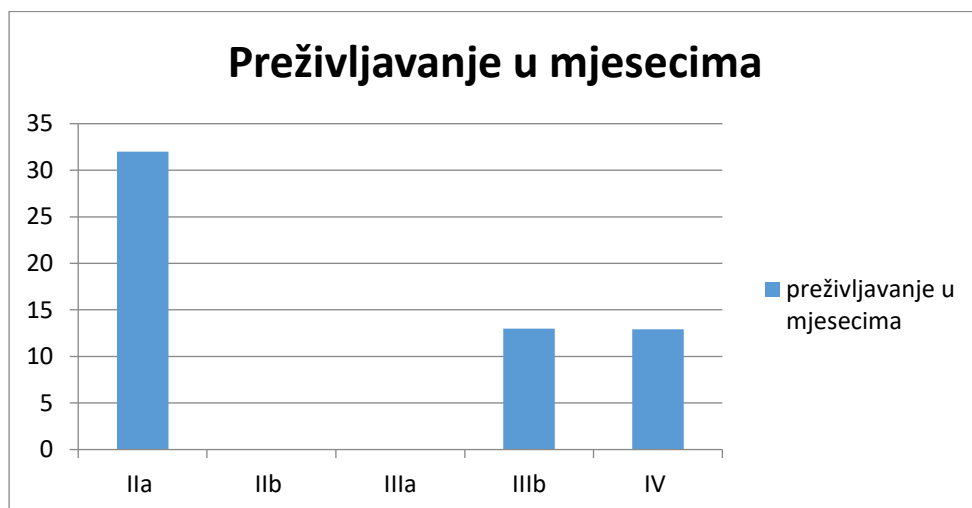


Tabela 15 Preživljavanje u mjesecima neoperisanih pacijenata u odnosu na stadij bolesti

Stadij bolesti	Preživljavanje u mjesecima
IIa	32
IIb	0
IIIa	0
IIIb	13
IV	12.9

Grafikon 9 Grafički prikaz preživljavanja pacijenata u odnosu na stadij bolesti



## 5. DISKUSIJA

Statističkom obradom pokušalo se odgovoriti na pitanja da li postoji povezanost između učestalosti karcinoma dojke u odnosu na dob pacijentkinja, njihov menstrualni status i stadij bolesti. Takođe uporedili smo ukupno preživljavanje u odnosu na stadij bolesti, da bi odredili broj pacijentkinja koje su žive dvije godine poslije operacije. Uz to uporedili smo broj operisanih i neoperisanih, te preživljavanje neoperisanih u odnosu na stadij.

Mnogi autori su istražili uticaj životne dobi na pojavu karcinoma dojke i složili se da nema značajne statističke razlike u preživljavanju mlađih i starijih dobnih grupa.

Pacijenti su podjeljeni po starosnoj strukturi u grupe od 10 godina. U uzorku od 63 pacijentkinje najmlađa je imala 31 godinu, a najstarija 71 godinu. Najveći broj pripada menopauzalnoj dobi. Ako kao granicu za nastanak menopauze uzmemo 50 godina, vidjećemo da je karcinom dojke u tom periodu i periodu neposredno ispred i iza prestanka menstrualnog krvarenja najčešći. Hormonska dešavanja kod žena u tom periodu najvjerojatnije su razlog za učestalost karcinoma.

Analiziranjem podataka, dobija se podatak koji govori da nema bitne razlike u lokalitetu javljanja tumora u desnoj i lijevoj dojci. Kod 28 žena (44.44%) nađen je karcinom u lijevoj dojci, a kod 27 (42,86%) u desnoj, dok je obostrana lokalizacija nađena kod 8 žena (12.70%).

Menstrualni status je faktor koji se često upotrebljava kao prognostički kod bolesnica sa karcinomom dojke. Kod 63 posmatrane pacijentice, 15 je bilo u premenopauznom periodu. U perimenopauznom periodu bilo je 17 pacijentica. Najveći broj pacijentica bio je u menopauzi, njih 31, što se poklapa sa dobijenim rezultatima o učestalosti karcinoma dojke u starosnim grupama i hormonskim dešavanjima u tom periodu.

Prilikom analiziranja preživljavanja u mjesecima u odnosu na menstrualni status, u premenopauzi nađeno je da su najduže živjele pacijentice u IIb stadijumu, 31,5 mjeseci, a najkraće u IV stadijumu, 16,66 mjeseci. U perimenopauzi nađeno je da je najduže preživljavanje u IIa stadijumu 32,28 mjeseci, a najkraće u IIIb stadijumu 14 mjeseci. U menopauzi je isto tako nađeno najduže preživljavanje u IIa stadijumu 33,3 mjeseca, a najkraće su živjeli pacijenti u IV stadijumu bolesti, 12 mjeseci.

To pokazuje i analiza ukupnog preživljavanja u mjesecima u odnosu na stadij bolesti iz koje se isto tako vidi da je prosječno preživljavanje najduže u IIa stadijumu, 31,8 mjeseci, a najkraće u IV stadijumu 13,2 mjeseci.

Analizom pacijentica, koje su žive dvije godine poslije operacije utvrđujemo da se najbolji rezultati dobijaju kod menopauzalnih žena u nižim stadijima bolesti. Takođe u IV stadijumu bolesti nema ni jedne pacijentice koja je živjela više od dvije godine, bez obzira na menstrualni status. U skupini od 63 pacijentice, 14 nije operisano, ali su liječene hemoterapijom, hormonoterapijom i zračenjem. U toj skupini, nema značajnije razlike u preživljavanju po stadijumima, u odnosu na operisane pacijentice.

## 6. ZAKLJUČAK

Na osnovu dobijenih rezultata mogu se iznijeti sljedeći zaključci:

1. Najveći broj pacijentkinja je u dobi od 40 do 70 godina.
2. Nema značajnije razlike u lokalizaciji karcinoma (lijevo ili desno) .
3. U ovoj studiji je potvrđeno da su žene oboljele od raka dojke u znatno većem procentu u odnosu na muškarce.
4. Mamografija je vodeća metoda u dijagnostikovanju bolesti pored ultrazvuka i MRI.
5. Karcinom se češće nalazi kod menopauznih pacijentkinja.
6. Nije bilo pacijentkinja kod kojih je bolest otkrivena u I stadijumu što upućuje na insuficijentnu dijagnostiku i kasno otkrivanje bolesti u dojci, koja je lako pristupačna za pregled, a i samopregled.
7. Preživljavanje je duže u nižim stadijumima bolesti, t.j. sa porastom stadija bolesti smanjuje se preživljavanje.
8. Niži stadijum bolesti iziskuje manje troškove lečenja, a dobit je veća, duže preživljavanje bez znakova bolesti (free survival disease).

## 7. SPISAK SLIKA

Slika 1 Mutacija gena BRCA1/2, uzročnika nastanka raka dojke [11] -----	7
Slika 2 Tumori dojke [12]-----	8
Slika 3 Invazivni lobularni karcinom [13] -----	9
Slika 4 Čelija raka dojke [15]-----	13
Slika 5 Faze karcinogeneze [16]-----	14
Slika 6 Učestalost pojavljivanja karcinoma dojke u pojedinim predjelima dojke [4] -----	15
Slika 7 Upozoravajući simptomi raka [17]-----	16
Slika 8 Mamograf- najdjelotvornija rentgenska metoda pregleda dojki [19] -----	18
Slika 9 Punkcija dojke širokom iglom [20]-----	20
Slika 10 Samopregled dojki [18]-----	23
Slika 11 Kalendar preventivnih pregleda za muškarce i žene [22]-----	26

## 8. SPISAK TABELA

Tabela 1 Incidenca karcinoma dojke u USA kod žena različitih rasa-----	4
Tabela 2 Faktori rizika za nastanak raka dojke [10]-----	6
Tabela 3 TNM klasifikacija [14] -----	10
Tabela 4 Podjela raka dojke prema stadijumima [14]-----	12
Tabela 5 Zavisnost režima pregleda i veličine tumora dojke-----	25
Tabela 6 Raspored pacijentica prema starosnoj dobi-----	29
Tabela 7 Lokalizacija karcinoma dojke u odnosu na desnu i lijevu stranu-----	29
Tabela 8 Raspored pacijentkinja u odnosu na menstrualni status -----	30
Tabela 9 Preživljavanje u mjesecima pacijentica u premenopauzi u odnosu na stadij bolesti	30
Tabela 10 Preživljavanje u mjesecima pacijentica u perimenopauzi u odnosu na stadij bolesti -----	31
Tabela 11 Preživljavanje u mjesecima pacijentica menopauzi u odnosu na stadij bolesti ----	32
Tabela 12 Ukupno preživljavanje u mjesecima u odnosu na stadij bolesti-----	32
Tabela 13 Raspored pacijentkinja koje su žive nakon dvije godine u odnosu na menstrualni status i stadij bolesti -----	33
Tabela 14 Odnos operisanih i neoperisanih pacijenata-----	34
Tabela 15 Preživljavanje u mjesecima neoperisanih pacijenata u odnosu na stadij bolesti----	34

## 9. SPISAK GRAFIKONA

Grafikon 1 Raspored javljanja karcinoma u odnosu na lijevu i desnu dojku -----	30
Grafikon 2 Broj oboljelih od karcinoma dojke u odnosu na menstrualni status -----	30
Grafikon 3 Preživljavanje u mjesecima kod premenopauzalnih žena u odnosu na stadij bolesti -----	31
Grafikon 4 Preživljavanje u mjesecima kod perimenopauzalnih žena u odnosu na stadij bolesti -----	31
Grafikon 5 Preživljavanje u mjesecima menopauzalnih žena u odnosu na stadij bolesti -----	32
Grafikon 6 Ukupno preživljavanje pacijentkinja u mjesecima u odnosu na stadij bolesti -----	33
Grafikon 7 Preživljavanje pacijentkinja u odnosu na menstrualni status -----	33
Grafikon 8 Odnos operisanih i neoperisanih pacijenata -----	34
Grafikon 9 Grafički prikaz preživljavanja pacijenata u odnosu na stadij bolesti -----	35



## 10. LITERATURA

- [1] Bogdanović D, Anatomija grudnog koša, Savremena administracija, Beograd, 2005
- [2] Leucht W, Kelti-Fry, Teaching atlas of breast Ultrasound, second edition, Thieme Medical Publishers, INC, Stuttgart-New York, 1996;23
- [3] Veronesi U, Boyle P, Goldhirsch A, Orecchia R, Viale G. Breast cancer. Lancet 2005; 365:1727–41.
- [4] Inić M, Tumori ženskih polnih organa i dojke, Banja Luka, 2010;
- [5] DeVita V. Hellman S. Rosenberg S. Cancer principles & Practice of Oncology, J.B. Lippincott Company, Philadelphia, 2010
- [6] Goldner B, Milošević Z, Jovanović T, Mamografija u dijagnostici oboljenja dojke, Velarta, Beograd, 2001;3
- [7] Rakita I, Rizični faktori kod oboljelih od karcinoma dojke u regiji Banja Luka, Banja Luka, Juni 2010;
- [8] Maksimović Ž, Hirurgija za studente medicine, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Beograd, 2011.
- [9] Institut za Javno zdravstvo RS-Analysis of Health of population of Republic of Srpska 2012.godina;
- [10] Internet-<http://www.poliklinika-harni.hr/Rak-dojke.aspx>
- [11] <https://www.genesisivfns.com/brca-12-gena-rano-detektovanje-raka-dojke/>
- [12] [www.perpetuum-lab.com.hr](http://www.perpetuum-lab.com.hr)
- [13] <http://www.mamma.cz/klasifikace/who-01-obr-1.html>
- [14] Jakovljević B.-Osnove kliničke onkologije sa radioterapijom. Medicinski fakultet Banja Luka, 2015.godina;
- [15] <http://forum.avaz.ba/archive/index.php/t-5271.html>
- [16] <http://www.moj-imunitet.com/kako-nastaje-rak.html>
- [17] <http://zdravailepa.com/zdravlje/prvi-simptomi-raka-dojke-slike/>
- [18] <http://www.bezbolaudojkama.rs/moje-dojke/dojke-i-menstrualni-ciklus/simptome>
- [19] <http://www.novosti.rs/upload/images/2013//07/22/zp/14%20a.jpg>
- [20] [http://poliklinika-eljuga.hr/poliklinika-teme/zagreb/rak\\_dojke/](http://poliklinika-eljuga.hr/poliklinika-teme/zagreb/rak_dojke/)
- [21] NCCN Practice Guidelines in Oncology-Breast Cancer, verzija 1.2010.
- [22] <http://zena.blic.rs/Zdravlje/18576/Cuvajte-zdravlje-Na-koje-preglede-treba-da-identificirajete-i-kada>
- [23] [www.esmo.org](http://www.esmo.org)