

Kako spriječiti, liječiti i živjeti s ranim rakom dojke?

How to Prevent, Treat and Live with Early-Stage Breast Cancer?

ANUŠKA BUDISAVLJEVIĆ¹, RENATA KELEMENIĆ DRAŽIN²

¹Odjel internističke onkologije s hematologijom, Služba za internu medicinu, Opća bolnica Pula; ²Odjel za hematologiju, onkologiju i kliničku imunologiju, Služba za interne bolesti, Opća bolnica Varaždin

SAŽETAK _____ Rak dojke predstavlja najčešću malignu bolest u ženskoj populaciji. Ako se otkrije u ranoj fazi bolesti, rani rak dojke ima visoke stope 5-godišnjeg preživljenja. Liječenje ranog raka dojke je kompleksno i sastoji se od kirurškog liječenja, liječenja radioterapijom i sistemskog onkološkog liječenja. Svi modaliteti liječenja imaju široki spektar nuspojava. Pri odabiru sistemske onkološke terapije, uz učinkovitost, sve je bitniji faktor profil nuspojava.

KLJUČNE RIJEČI: rak dojke, epidemiologija, incidencija, onkološka terapija, nuspojave liječenja

SUMMARY _____ Breast cancer is the most common malignant disease in the female population. If detected in the early stages of the disease, early breast cancer has a high five-year survival rate. The treatment of early breast cancer is complex and consists of surgery, radiotherapy and systemic oncological treatment. All treatment modalities have a wide range of side effects. When planning treatment, in addition to effectiveness, the profile of side effects is an increasingly important factor.

KEY WORDS: breast cancer, epidemiology, incidence, oncologic treatment, side effects



Epidemiologija raka dojke _____

Rak dojke najčešća je maligna bolest u ženskoj populaciji te se procjenjuje da se godišnje u svijetu dijagnosticira 2,3 milijuna novih slučajeva, što čini 28 % svih malignih bolesti u žena (1, 2). U Hrvatskoj, prema posljednjim podatcima Registra za rak, tijekom 2020. zabilježeno je 2 869 novih slučajeva raka dojke, uz grubu stopu incidencije 137,9 žena na 100 000 i standardiziranu stopu incidencije 73,4 žena na 100 000 (3). Kumulativna stopa rizika za razvoj raka dojke za žene u Hrvatskoj iznosi 8,4 % do 74. godine života, odnosno do 74. godine života jedna od dvanaest žena oboljet će od raka dojke. Jedan posto oboljelih od raka dojke čine muškarci (3). Tijekom 2020. od raka dojke u Hrvatskoj je preminulo 722 oboljelih (3). Stopa mortaliteta od raka dojke na globalnoj razini iznosi 11,3 na 100 000, a za Hrvatsku je dobno standardizirana stopa mortaliteta od raka dojke 19,1 na 100 000. Rak dojke je najčešći razlog smrtnosti od raka u ženskoj populaciji, kako na globalnoj razini tako i u Hrvatskoj (1, 3).

Etiologija i porast incidencije raka dojke _____

Zadnjih pedeset godina bilježi se trajan porast incidencije raka dojke (4). U razdoblju 1980. – 2000. ovaj je rast bio posljedica uvođenja programa preventivnih *screening* mamografija. Posljednja dva desetljeća zamjetan je daljnji porast

incidencije raka dojke, osobito u industrijski razvijenim zemljama. Primjerice, u Europi i Sjevernoj Americi zabilježen je godišnji rast stope incidencije za 0,3 % (4, 5). Prema najnovijim podacima za Sjedinjene Američke Države, u razdoblju 2012. – 2021. incidencija raka dojke raste godišnje za 1 %. U populaciji mlađoj od 50 godina ovaj je porast izraženiji (1,4 % godišnje) u odnosu na žene starije od 50 godina (0,7 % godišnje) (6). Etiološki gledano, uz otprije poznate čimbenike povećanog rizika raka dojke (poput rane menarhe, kasne menopauze, ostvarenje majčinstva u kasnijoj dobi, kraćeg razdoblja dojenja), u industrijskim zemljama moderan način života, pretilost, nedostatak tjelesne aktivnosti, konzumacija alkohola, trudnoća u kasnijoj dobi i manji broj trudnoća dodatno doprinose riziku za rak dojke (7). Nasljedna sklonost također predstavlja značajan rizik. Smatra se da je 10 % raka dojke nasljedno, od čega se 3 % nasljednog raka dojke povezuje s postojanjem klinički značajnih patogenih varijanti BRCA1 (engl. *BReast CAncer gene 1*), BRCA2 (engl. *Breast Cancer gene 2*) i PALB 2 (engl. *Partner and localizer of BRCA2*) gena, a druga trećina s promjenama na nisko rizičnim genima ATM (engl. *Ataxia teleangiectasia mutated*) i CHEK2 (engl. *Checkpoint kinase 2*) (8).

Najviša incidencija raka dojke je u dobi između 60 i 70 godina života kada se otkrije jedna trećina novooboljelih, dok je

4,6 % slučajeva u dobi mlađoj od 40 godina (3). Preventivna *screening* mamografija namijenjena je u Hrvatskoj populaciji žena u dobi od 50 do 70 godina (9). Pomak incidencije prema mlađoj dobi u pojedinim je zemljama doveo do sveobuhvatnijeg *screeninga* koji započinje u dobi od 40 godina i traje do 75. godine života. Odaziv na *screening* mamografije u Hrvatskoj je 60 %, što je u razini s europskim prosjekom 60,2 %, dok je ciljna stopa odgovora na preventivne preglede 70 % (9). U Hrvatskoj se na 1000 učinjenih *screening* mamografija otkrije 4,3 novih tumora dojke, gdje se ubrajaju invazivni i *in situ* karcinomi dojke (9).

Prosječno se u 85 % svih novootkrivenih slučajeva raka dojke radi o ranom raku dojke, odnosno o bolesti koja je limitirana na dojku i regionalne limfne čvorove, dok 15 % čini inicijalno metastatski rak dojke (10). Stopa izlječenja ranog raka dojke ovisi o podtipu bolesti, inicijalnom stadiju bolesti, zdravstvenim resursima u pojedinim zemljama, organizaciji zdravstvene zaštite te kvaliteti i uspješnosti preventivnih programa. Ako se promatra po TNM klasifikaciji, za razdoblje 2009. – 2015. po SEER bazi podataka (engl. *Surveillance, Epidemiology and End Results Program*), 5-godišnje preživljenje za stadij bolesti I iznosilo je 98 %, za stadij II 92 %, stadij III 75 %, a za metastatsku bolest, odnosno stadij IV bolesti, 27 %.(4, 11)

Inicijalna obrada kod sumnje na rani rak dojke obuhvaća mamografiju i ultrazvuk dojke, a u pojedinim slučajevima radi se i magnetska rezonancija dojke. Slikovna obrada može se proširiti na kompjutersku tomografiju i scintigrafiju kostiju u smislu isključivanja metastatske bolesti (12). Danas se u većini slučajeva izvodi širokoiglena biopsija tumora dojke kojom se postavlja patohistološka dijagnoza, a ujedno se imunohistokemijskom analizom određuje i podtip raka dojke na temelju ekspresije estrogenskih i progesteronskih receptora, amplifikacije HER2 (engl. *human epidermal growth factor receptor 2*) onkogene i proliferativnog indeksa Ki 67 (12). Imunohistokemijski razlikujemo luminalne, odnosno hormonski ovisne tumore – luminal A i luminal B, zatim luminal B HER2 pozitivne, te HER2 pozitivan i trostruko negativni rak dojke (TNBC) (12). Ovi imunohistokemijski profili predstavljaju surogate molekularnih podtipova raka dojke koji se rutinski ne određuju (12).

Liječenje ranog raka dojke

Liječenje ranog raka dojke je multimodalno. Kirurško liječenje predstavlja okosnicu liječenja, zatim se kod većine žena provodi adjuvantno liječenje radioterapijom, a u velikom postotku slučajeva provodi se i liječenje sistemskom onkološkom terapijom (8, 12). Odluku o načinu liječenja raka dojke danas uobičajeno donosi multidisciplinarni tim za bolesti dojke sastavljen od liječnika različitih specijalnosti koji sudjeluju u pojedinim segmentima dijagnostike i liječenja raka dojke te se temelji na procjeni rizika lokalnog ili sistemskog

povrata bolesti. Rizik povrata bolesti ovisi o brojnim faktorima, primjerice, veličini tumora, broju zahvaćenih limfnih čvorova, podtipu bolesti, nuklearnoga gradusa i visini proliferativnog indeksa Ki 67 (8). Ovisno o inicijalnom stadiju, podtipu i riziku povrata bolesti, sistemsko se liječenje provodi prije operativnog zahvata u neoadjuvantnom pristupu ili adjuvantno postoperativno (12). Danas se u procjeni rizika povrata bolesti kod luminalnih HER2 negativnih tumora mogu rabiti multigeniski prognostički testovi (13). Ovi testovi ispituju postojanje i jačinu ekspresije gena za koje je poznato da pridonose agresivnosti bolesti poput invazivnosti i mogućnosti metastaziranja. Neki od ovih testova osim prognostičkog imaju i prediktivni značaj jer mogu također identificirati tumore kod kojih ne postoji značajan benefit liječenja adjuvantnom kemoterapijom (13).

Neoadjuvantno liječenje indicirano je za sve HER2 pozitivne i trostruko negativne tumore veće od 2 cm i/ili s pozitivnim pazušnim limfnim čvorovima (12). U slučaju luminalnih, hormonski ovisnih tumora neoadjuvantno liječenje provodi se kod većih tumora sa zahvaćenim pazušnim limfnim čvorovima ili ako se neoadjuvantnom terapijom želi postići preduvjet za optimalan kirurški zahvat kojim se želi očuvati dojka (14). Ovaj je tip liječenja također indiciran kada se zbog lokalne uznapredovalosti radi o inicijalno inoperabilnoj bolesti ili upalnom karcinomu dojke te se terapijom planira postići *down-staging* bolesti i konverzija u operativnu bolest (14).

U neoadjuvantnom principu liječenja raka dojke bitno je pratiti odgovor na provođeno liječenje. Najčešće se procjena odgovora tijekom liječenja radi kliničkim pregledom i slikovnim metodama, a po dovršenom liječenju magnetskom rezonancijom. Nakon operativnog zahvata ovaj se odgovor procjenjuje patohistološkom analizom tumorskog tkiva (12). Ovisno o patohistološkom nalazu, odnosno je li se neoadjuvantnim liječenjem postigao kompletni tumorski odgovor (engl. *pathologic complete response*, pCR) ili postoji ostatna bolest (engl. *non pathologic complete response*, non pCR), planira se nastavak i oblik adjuvantnog liječenja (12).

Sistemsko liječenje raka dojke danas podrazumijeva cijeli spektar terapijskih opcija poput klasične kemoterapije, HER2 usmjerene terapije, inhibitore kontrolnih točaka, odnosno imunoterapije, inhibitore ciklin ovisne kinaze (CDK4/6 inhibitore), inhibitore poli-adenozin ribozne polimeraze (PARP inhibitore), te antihormonska terapija za luminalne tumore (12). Stadij i podtip bolesti kao i odgovor na eventualno neoadjuvantno liječenje određuju odabir i kombinaciju različitih terapija. Svi ovi modaliteti liječenja nose breme brojnih nuspojava i može se reći da, iako danas postoji jasan trend deeskalacije sistemskog liječenja u slučaju bolesti niskog rizika, i dalje je sistemsko liječenje ranog raka dojke opterećeno brojnim nuspojavama koje imaju fizičke, psihičke, socijalne i ekonomske posljedice (15 – 17).

TABLICA 1. MASCC-ESMO podjela terapije ovisno o riziku pojave kemoterapijom inducirane mučnine i povraćanja, 2023.

TERAPIJA	EMETOGENI RIZIK
visokog rizika	rizik > 90 % slučajeva
srednjeg rizika	rizik 30 – 90 % slučajeva
niskog rizika	rizik 10 – 20 % slučajeva
minimalnog rizika	rizik < 10 % slučajeva

Nuspojave sistemskoga onkološkog liječenja

Liječenje kemoterapijom vrlo često dovodi i do mučnina i povraćanja (18). Ovisno o emetogenom potencijalu kemoterapiju dijelimo na protokole visokoga emetogenog potencijala (> 90 % pacijentica – pojava povraćanja u prva 24 sata nakon primjene kemoterapije), srednjega i niskoga emetogenog potencijala (18). Podjela sistemske onkološke terapije ovisno o riziku izazivanja mučnine i povraćanja (engl. *chemotherapy induced nausea and vomiting*, CINV) prikazana je u tablici 1. Kemoterapijski protokoli koji se najčešće rabe u liječenju ranog raka dojke su protokoli bazirani na antraciklinima ili taksanima (8). Protokol visokoga emetogenog potencijala, kombinacija doksorubicina i ciklofosfamida (AC) često je korišten protokol u adjuvantnom i neoadjuvantnom liječenju ranog raka dojke (18). Nedavno objavljene nove smjernice za sprječavanje mučnine i povraćanja Europskog društva internističke onkologije (engl. *European Society for Medical Oncology*, ESMO) i Multinacionalnog društva potporne terapije u liječenju raka (engl. *Multinational Association of Supportive Care in Cancer*, MASCC) nadopunjene su u skladu s rezultatima novih randomiziranih kliničkih istraživanja (18). Terapijske opcije na raspolaganju su antagonisti neurokinin-1 receptora (NK1-RA), antagonisti 5-hidrotriptaminskih receptora (5-HT3-RA), deksametazon i u preporuci od posljednjih smjernica olanzapin (18). Povraćanje nakon kemoterapije može se javiti akutno, 24 sata nakon primjene lijeka, ili odgođeno, i do 5 – 7 dana nakon primjene lijeka. Planiranje profilaktične terapije protiv mučnine i povraćanja temelji se na jačini emetogenog potencijala i mogućem trajanju ovih simptoma.

Prevenција akutne mučnine i povraćanja kod kemoterapije visokoga emetogenog rizika

Za žene tretirane AC protokolom preporučena terapija prevencije mučnine i povraćanja sastoji se od 5-HT3-RA, NK1-RA, deksametazona i olanzapina. Olanzapin je uveden u preporuku tek u posljednjim smjernicama bez jasno definirane doze od 5 mg ili 10 mg. Ima značajnu ulogu u sprječavanju odgođenog povraćanja te se treba davati od drugog do

četvrtog dana od aplikacije AC protokola. U slučaju jače sedacije olanzapin se može davati u dozi od 5 mg ili prije spavanja. Deksametazon se po novim smjernicama za AC protokol daje samo prvi dan za razliku od prethodnih smjernica gdje je preporuka bila davanje 2 – 3 dana i primjenjuje se u dozi 8 – 12 mg/dnevno jednokratno. Nadalje, preporučuje se dugodjelujući oblik 5-HT3-RA, primjerice, palonozetronklorid, i NK1-RA, primjerice, aprepitant 120 mg prvi dan i potom 80 mg drugi i treći dan. Moguće je i davanje jednokratne fiksne doze kombinacije 5-HT3-RA i NK1-RA (netupitant/palonosetron) u peroralnom obliku (18).

Prevenција mučnine i povraćanja kod kemoterapije srednjega emetogenog rizika

Za protokole srednjega emetogenog rizika preporučuje se kombinacija tri lijeka: 5-HT3-RA, NK1-RA i deksametazona. U ovim protokolima deksametazon se daje samo prvi dan, 5-HT3-RA također jednokratno dugodjelujući oblik (primjerice, palonozetronklorid) te NK1-RA (primjerice, aprepitant) ili netupitant/palonosetron u fiksnoj dozi. Za ove protokole ne preporučuje se olanzapin (18).

Kemoterapija niskoga i minimalnoga emetogenog rizika

Za kemoterapiju niskoga emetogenog rizika za profilaksu rabi se samo jedan lijek, deksametazon, kratkodjelujući 5-HT3-RA ili antagonist dopaminskog receptora poput metoklopramida. Za protokole minimalnoga emetogenog rizika ne preporučuje se profilaktična primjena antiemetogene terapije (18).

Alopecija, umor i osteoporoza

Druga česta nuspojava klasične kemoterapije je medikamentozno uvjetovana alopecija koja se javlja kod 67 % žena na kemoterapiji, obično 2 – 3 tjedna nakon početka liječenja (19). Za više od polovice žena ovo predstavlja najtežu nuspojavu liječenja, a 8 % žena zbog toga nije spremno prihvatiti liječenje kemoterapijom (20). Smatra se da se gubitkom kose bolest iz osobnog premješta u javni prostor, čime bolesnice bivaju izložene dojmovima okoline koji mogu biti empatični, ali mogu imati i negativne konotacije što stvara dodatnu nelagodu.

Umor (engl. *fatigue*) je vrlo česta nuspojava liječenja kemoterapijom i javlja se kod 50 – 90 % pacijentica. Farmakološke mogućnosti liječenja umora uzrokovanog sistemskim onkološkim liječenjem vrlo su skromne te se preporučuje kontinuirana umjerena fizička aktivnost tijekom liječenja koja može značajno reducirati ove tegobe (21).

U slučaju luminalnih tumora indicirano je adjuvantno liječenje antihormonskom terapijom koje se uobičajeno provodi tijekom 5 godina, a za bolest visokog rizika može se produžiti i na 8 – 10 godina (8). Iako načelno sa značajno manje nuspojava od klasične kemoterapije, vrlo se često teško podnosi. Antihormonska terapija određuje se ovisno o menopauzalnom statusu bolesnice (12). Kod premenopauzalnih žena ovo je liječenje kombinacija agonista luteotropnih receptora (LHRH agonisti) uz inhibitore aromataze (IA) ili selektivnim modulatorom estrogenskih receptora tamoksifenom (12). U postmenopauzalnom razdoblju antihormonsko liječenje provodi se inhibitorima aromataze ili tamoksifenom. Inhibitori aromataze najčešće dovode do bolova u kostima i zglobovima osobito u kombinaciji s LHRH agonistima i nose veliki rizik razvoja osteoporoze. Nuspojave antihormonske terapije dovode do slabije adherencije za terapiju te u petoj godini liječenja samo 60 % bolesnica i dalje redovito uzima propisanu terapiju (22). U smislu očuvanja koštanog zdravlja u terapiju se uključuje terapija vitaminom D ili kod bolesti visokog rizika i terapija bisfosfonatima tijekom tri godine (12).

Ovisno o modalitetima liječenja, odnosno vrsti kemoterapije, postoji široki spektar drugih mogućih nuspojava poput, primjerice, polineuropatije, sekundarne anemije, febrilne neutropenije, trombocitopenije, a u slučaju liječenja imunoterapijom to su imunološki posredovane nuspojave (12, 23).

Financijska toksičnost i distress

U posljednjih nekoliko desetljeća dostupno je sve više novih terapija, uz često povoljnije podnošenje i smanjenu toksičnost, no danas se sve više govori o financijskoj toksičnosti (17). Pod ovim pojmom definira se financijska nesigurnost ili opterećenost koja je vezana uz onkološko liječenje. Čak i u slučaju kada je liječenje u cijelosti pokriveno preko osiguravatelja, česti su drugi troškovi, primjerice, za lijekove koji se nalaze u slobodnoj prodaji, a indicirani su za simptomatsko liječenje nuspojava, potom troškovi putovanja u slučaju ne-

mogućnosti ostvarivanja onkološke skrbi u mjestu stanovanja te odsustvo s posla zbog dugotrajnog liječenja, što sve zajedno doprinosi razvoju financijske nesigurnosti. Istraživanja su pokazala da su financijska stabilnost i mogućnost pokrivanja iznenadnih novčanih troškova čimbenici koji imaju pozitivan utjecaj na kvalitetu života ovih bolesnica (24).

Idući važan aspekt u sveobuhvatnom sagledavanju dijagnoze i liječenja ranog raka dojke je mentalno zdravlje oboljelih. Prema istraživanjima, 50 % oboljelih od raka prolazi kroz osjećaj depresivnosti, anksioznosti i stresa koji se javljaju kao odgovor na postavljenu dijagnozu potencijalno smrtonosne bolesti (15). Ovaj spektar neželjenih emocija prema američkom Nacionalnom savezu medicinskih centara za liječenje raka (engl. *National Comprehensive Cancer Network*, NCCN) definiran je kao distress ili kao „multifaktorijalno neugodno iskustvo psihološke (tj. kognitivne, bihevioralne, emocionalne), socijalne, duhovne i/ili fizičke prirode koja može utjecati na sposobnost učinkovitog suočavanja s rakom, fizičke simptome i njihovo liječenje...” (25). Zanimljivo je da bolesnice s ranim rakom dojke pokazuju često visoku razinu psihološke otpornosti, odnosno mogućnost zadržavanja normalnih razina fizičkog i mentalnog funkcioniranja usprkos stresu koji predstavlja dijagnoza raka dojke (26). Smatra se da je ova otpornost posljedica brojnih čimbenika koji osim u osobnosti leže i u faktorima okoline poput socijalne i društvene podrške, vjere u zdravstveni sustav i povjerenje u liječnike i terapiju (24, 26).

Zaključak

Rak dojke predstavlja najčešću malignu bolest u ženskoj populaciji. Visoke stope incidencije i izlječenja čine ju malignom bolesti s najvećom stopom prevalencije u žena (27). Liječenje ranog raka dojke je kompleksno i sastoji se od kirurškog liječenja, liječenja radioterapijom i sistemskoga onkološkog liječenja. Svi ovi oblici liječenja imaju široki spektar nuspojava. Pri odabiru terapije, osim učinkovitosti, sve se više uzima u obzir i profil nuspojava. Nakon završetka terapije ranog raka dojke ove se žene vraćaju svome normalnom funkcioniranju u obiteljskom, poslovnom i socijalnom okruženju, te se liječenjem primarno želi postići maksimalan učinak uz minimalne, osobito kronične, nuspojave liječenja kako bi ovaj povratak u „novo normalno“ bio što uspješniji.

LITERATURA

1. Arnold M, Morgan E, Rumgay H, Mafra A, Singh D, Laversanne M i sur. Current and future burden of breast cancer: Global statistics for 2020 and 2040. *Breast*. 2022 Dec;66:15-23. doi: 10.1016/j.breast.2022.08.010.
2. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I i sur. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2024 May-Jun;74(3):229-263. doi: 10.3322/caac.21834.
3. Šekerija M, Bubanović L, Lončar J, Čukelj P, Veltruski J, Mikolaj L i sur. Cancer incidence in Croatia. Zagreb; 2022. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-prevencija-nezaraznih-bolesti/odjel-za-maligne-bolesti/>. Datum pristupa: 9. 12. 2024.
4. DeSantis CE, Ma J, Gaudet MM, Newman LA, Miller KD, Goding Sauer A i sur. Breast cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin*. 2019 Nov;69(6):438-451. doi: 10.3322/caac.21583.
5. Torre LA, Islami F, Siegel RL, Ward EM, Jemal A. Global Cancer in Women: Burden and Trends. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2017 Apr;26(4):444-457. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-16-0858.
6. Giaquinto AN, Sung H, Newman LA, Freedman RA, Smith RA, Star J I sur. Breast cancer statistics 2024. *CA Cancer J Clin*. 2024 Nov-Dec;74(6):477-495. doi: 10.3322/caac.21863.
7. Brinton LA, Gaudet MM, Gierach GL. Breast Cancer. In: Thun M, Linet MS, Cerhan JR, Haiman CA, Schottenfeld D, editors. *Cancer Epidemiology and Prevention*. Oxford University Press; 2017: 861-88.
8. Curigliano G, Burstein HJ, Gnant M, Loibl S, Cameron D, Regan MM i sur; St Gallen Consensus Conference Panelists 2023. Understanding breast cancer complexity to improve patient outcomes: The St Gallen International Consensus Conference for the Primary Therapy of Individuals with Early Breast Cancer 2023. *Ann Oncol*. 2023 Nov;34(11):970-986. doi: 10.1016/j.annonc.2023.08.017. Epub 2023 Sep 6. Erratum in: *Ann Oncol*. 2024 Dec 2:S0923-7534(24)04882-8. doi: 10.1016/j.annonc.2024.11.001.
9. Šupe Parun A, Čukelj P, Tešić V, Jelavić M, Brkljačić B. Results of the National Breast Cancer Screening Program in Croatia (2006-2016). *Croat Med J*. 2022 Aug 31;63(4):326-334. doi: 10.3325/cmj.2022.63.326.
10. Gennari A, André F, Barrios CH, Cortés J, de Azambuja E, DeMichele A i sur; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol*. 2021 Dec;32(12):1475-1495. doi: 10.1016/j.annonc.2021.09.019.
11. Cserni G, Chmielik E, Cserni B, Tot T. The new TNM-based staging of breast cancer. *Virchows Arch*. 2018 May;472(5):697-703. doi: 10.1007/s00428-018-2301-9.
12. Loibl S, André F, Bachelot T, Barrios CH, Bergh J, Burstein HJ i sur; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2024 Feb;35(2):159-182. doi: 10.1016/j.annonc.2023.11.016.
13. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, Pritchard KI, Albain KS, Hayes DF i sur. Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2018 Jul 12;379(2):111-121. doi: 10.1056/NEJMoa1804710.
14. Rashmi Kumar N, Schonfeld R, Gradishar WJ, Lurie RH, Moran MS, Abraham J I sur. NCCN Guidelines Version 6.2024 Breast Cancer. National Comprehensive Cancer Network. 2024 Dostupno na: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1419> Datum pristupa: 9. 12. 2024.
15. Mehnert A, Hartung TJ, Friedrich M, Vehling S, Brähler E, Härter M i sur. One in two cancer patients is significantly distressed: Prevalence and indicators of distress. *Psychooncology*. 2018 Jan;27(1):75-82. doi: 10.1002/pon.4464.
16. Tommasi C, Airò G, Praticò F, Testi I, Corianò M, Pellegrino B i sur. Hormone Receptor-Positive/HER2-Positive Breast Cancer: Hormone Therapy and Anti-HER2 Treatment: An Update on Treatment Strategies. *J Clin Med*. 2024 Mar 24;13(7):1873. doi: 10.3390/jcm13071873.
17. Abrams HR, Durbin S, Huang CX, Johnson SF, Nayak RK, Zahner GJ i sur. Financial toxicity in cancer care: origins, impact, and solutions. *Transl Behav Med*. 2021 Nov 30;11(11):2043-2054. doi: 10.1093/tbm/ibab091.
18. Herrstedt J, Clark-Snow R, Ruhlmann CH, Molassiotis A, Olver I, Rapoport BL i sur; participants of the MASCC/ESMO Consensus Conference 2022. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. 2023 MASCC and ESMO guideline update for the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting. *ESMO Open*. 2024 Feb;9(2):102195. doi: 10.1016/j.esmoop.2023.102195.

19. Herrstedt J, Clark-Snow R, Ruhlmann CH, Molassiotis A, Olver I, Rapoport BL i sur; participants of the MASCC/ESMO Consensus Conference 2022. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. 2023 MASCC and ESMO guideline update for the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting. *ESMO Open*. 2024 Feb;9(2):102195. doi: 10.1016/j.esmoop.2023.102195.
20. Wikramanayake TC, Haberland NI, Akhundlu A, Laboy Nieves A, Miteva M. Prevention and Treatment of Chemotherapy-Induced Alopecia: What Is Available and What Is Coming? *Curr Oncol*. 2023 Mar 25;30(4):3609-3626. doi: 10.3390/curroncol30040275.
21. Campos MPO, Hassan BJ, Riechelmann R, Del Giglio A. Cancer-related fatigue: a practical review. *Ann Oncol*. 2011 Jun;22(6):1273-1279. doi: 10.1093/annonc/mdq458.
22. Yussof I, Mohd Tahir NA, Hatah E, Mohamed Shah N. Factors influencing five-year adherence to adjuvant endocrine therapy in breast cancer patients: A systematic review. *Breast*. 2022 Apr;62:22-35. doi: 10.1016/j.breast.2022.01.012.
23. Martins F, Sofiya L, Sykiotis GP, Lamine F, Maillard M, Fraga M i sur. Adverse effects of immune-checkpoint inhibitors: epidemiology, management and surveillance. *Nat Rev Clin Oncol*. 2019 Sep;16(9):563-580. doi: 10.1038/s41571-019-0218-0.
24. Mohlin Å, Bendahl PO, Hegardt C, Richter C, Hallberg IR, Rydén L. Psychological Resilience and Health-Related Quality of Life in 418 Swedish Women with Primary Breast Cancer: Results from a Prospective Longitudinal Study. *Cancers (Basel)*. 2021 May 6;13(9):2233. doi: 10.3390/cancers13092233.
25. Riba MB, Donovan KA, Ahmed K, Andersen B, Braun I, Breitbart WS i sur. NCCN Guidelines® Insights: Distress Management, Version 2.2023. *J Natl Compr Canc Netw*. 2023 May;21(5):450-457. doi: 10.6004/jnccn.2023.0026.
26. Seiler A, Jenewein J. Resilience in Cancer Patients. *Front Psychiatry*. 2019 Apr 5;10:208. doi: 10.3389/fpsy.2019.00208.
27. De Angelis R, Demuru E, Baili P, Troussard X, Katalinic A, Chirilaque Lopez MD i sur; EUROCORE-6 Working Group. Complete cancer prevalence in Europe in 2020 by disease duration and country (EUROCORE-6): a population-based study. *Lancet Oncol*. 2024 Mar;25(3):293-307. doi: 10.1016/S1470-2045(23)00646-0.

**ADRESA ZA DOPISIVANJE:**

prim. Anuška Budisavljević, dr. med.
Služba za internu medicinu
Opća bolnica Pula
Santoriova 24a, 52 100 Pula
e-mail: abudisavljevic@obpula.hr

PRIMLJENO/RECEIVED:

11. studenoga 2024./November 11, 2024

PRIHVAĆENO/ACCEPTED:

9. prosinca 2024./December 9, 2024

