

Epidemiologija raka dojke u Hrvatskoj i Brodsko-posavskoj županiji u periodu od 2004.-2013. godine

Štivić, Ivan

Professional thesis / Završni specijalistički

2018

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:122673>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-08-03**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Ivan Štivić

EPIDEMIOLOGIJA RAKA DOJKE U
HRVATSKOJ I BRODSKO-POSAVSKOJ
ŽUPANIJI U PERIODU OD 2004.-2013.
GODINE

POSLIJEDIPLOMSKI SPECIJALISTIČKI RAD

Zagreb, ožujak 2017.

Ovaj završni rad izrađen je u Hrvatskom zavodu za javno zdravstvo, Rockefellerova 7, Zagreb

Voditelj rada: dr.sc. Mario Šekerija

SADRŽAJ

1. UVOD.....	4
1.1 Definicija i patohistološka klasifikacija raka dojke.....	4
1.2 Epidemiologija raka dojke u svijetu	6
1.3 Rak dojke u zemljama članica Europske Unije (EU-28).....	8
1.4 Simptomi raka dojke.....	11
1.5 Dijagnostika raka dojke	12
1.6 Osnovni principi liječenja raka dojke	14
2. CILJ RADA.....	17
3. MATERIJALI I METODE.....	18
4. REZULTATI	20
4.1 Epidemiologija raka dojke u Republici Hrvatskoj	20
4.2 Epidemiologija raka dojke u Brodsko-posavskoj županiji.....	26
5. RASPRAVA.....	32
6. ZAKLJUČAK.....	37
7. ŽIVOTOPIS.....	39
8. LITERATURA	40

1. UVOD

1.1 Definicija i patohistološka klasifikacija raka dojke

Rak dojke je zloćudna bolest koja nastaje nekontroliranim rastom (diobom) stanica dojke pri čemu se narušava integritet zdravog tkiva s tendencijom širenja (metastaziranja) u ostale organe i organske sustave. Rak dojke je najčešći zloćudni tumor u žena u svijetu te kao takav predstavlja veliki javnozdravstveni problem. U Republici Hrvatskoj (RH) 2013. godine rak dojke je činio četvrtinu svih novootkrivenih sijela raka u žena, a gotovo 1 000 ih je umrlo što ga stavlja na prvo mjesto uzroka smrti od raka u žena.

Bolesti dojke možemo podijeliti na dobroćudne (benigne) i zloćudne (maligne). Benigne bolesti dojke (BBD) su znatno učestalije nego zloćudne promjene i uključuju i stanja koja nisu tumori te su kao takve najčešći uzrok problema vezanih za dojku. Kvržica u dojci (najčešće fibroadenom), fibrocistična bolest dojke, bolna dojka, iscjedak iz bradavice, infekcija i apsces dojke su najčešći entiteti.¹ Fibroadenom je najučestaliji benigni tumor dojke koji se otkriva u gotovo 90% svih učinjenih biopsija u žena mlađih od 20 godina, ali i kod gotovo svake desete žene tijekom života.² Rizik od razvoja invazivnog karcinoma dojke s utvrđenim kompleksnim fibroadenomom sličan je onom kod dijagnoze BBD, odnosno takav fibroadenom ne rezultira povećanim rizikom od razvoja raka izvan drugih utvrđenih histoloških značajki poput atipične hiperplazije ili proliferativne bolesti bez atipije.³

S druge strane, zloćudne tumore dijelimo na *in situ* karcinome (neinvazivne) i invazivne (infiltrirajuće) karcinome.⁴ *In situ* karcinomi označavaju heterogenu skupinu zloćudnih novotvorina koje ograničeno zahvaćaju kanaliće i režnjeve (ne probijaju bazalnu membranu) ne šireći se u okolno tkivo dojke, pri čemu razlikujemo:

1. Duktalni karcinom *in situ* (DCIS, eng. *ductal carcinoma in situ*) čini 90% svih *in situ* karcinoma te je ujedno najčešći neinvazivni tumor dojke.⁵ Uz današnju široku primjenu mamografije, DCIS se otkriva u gotovo 20% slučajeva novodijagnosticiranog raka dojke.⁶ S obzirom na građu, razlikujemo 5 podtipova DCIS-a: solidni, papilarni, mikropapilarni, komedo i kribiformni.⁴

2. Lobularni karcinom *in situ* (LCIS, eng. *lobular carcinoma in situ*) čini 1-2% od svih dijagnosticiranih tumora dojke⁷ te je obično slučajan nalaz prilikom biopsije dojke uslijed neke druge indikacije. LCIS se povezuje s povećanim rizikom za razvoj budućeg invazivnog raka ipsilateralne i kontralateralne dojke. Isto tako, 10-20% žena ima šansu razviti invazivni karcinom dojke 15-25 godina nakon postavljanja inicijalne dijagnoze LCIS-a.⁸

Invazivni tumori dojke označavaju heterogenu skupinu zloćudnih promjena koje se infiltriraju u okolna tkiva, a najčešći tipovi s obzirom na patohistološku građu su:

1. Infiltrativni/invazivni duktalni karcinom (IDC, eng. *infiltrating ductal carcinoma*) je uvjerljivo najčešći podtip te čini oko 80% svih pronađenih invazivnih karcinoma. Podtipovi istog su: mucinozni, medularni, tubularni, papilarni i kribriformni pri čemu može biti dobro, umjereno i slabo diferenciran.⁹
2. Invazivni lobularni karcinom (ILC, eng. *infiltrating lobular carcinoma*) je drugi najučestaliji invazivni karcinom s udjelom do 15% od svih pronađenih invazivnih karcinoma.⁹
3. Ostali, manje zastupljeni invazivni tumori dojke su: medularni (do 5%), tubularni (2%), metaplastični, mucinozni i papilarni karcinom.⁵

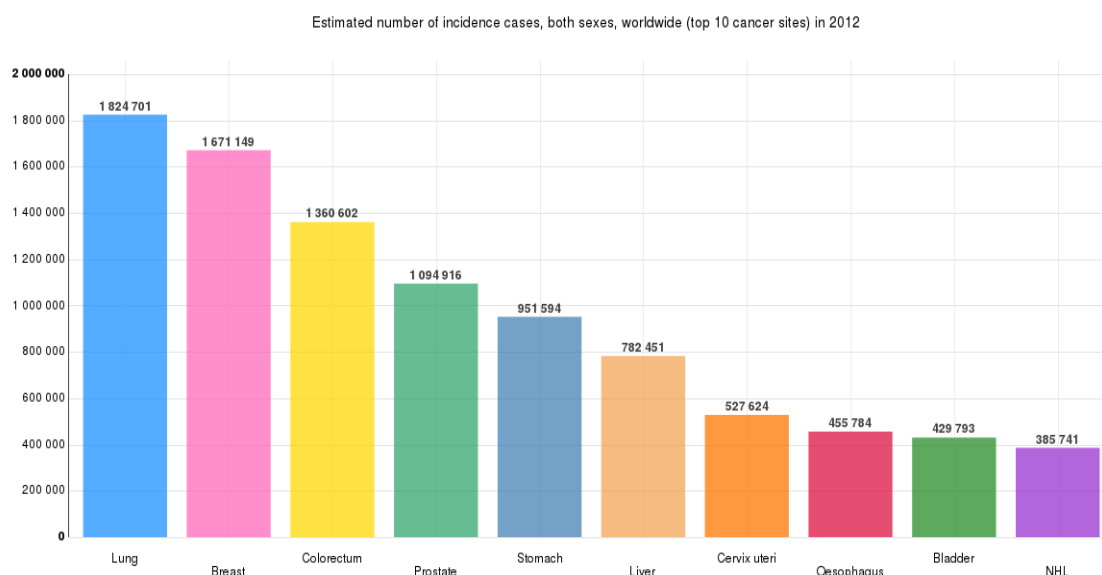
Iznimno rijetki invazivni karcinomi su inflamatorni karcinom i Pagetova bolest. Inflamatorni karcinom (1%) je agresivni karcinom koji je karakteriziran upaljenom (crvenom) i bolnom dojkom uslijed začepjenja limfnih žila tumorskim stanicama. Pagetova bolest je invazivni karcinom zastupljen u svega 1% svih zloćudnih karcinoma, a nastaje u mliječnim kanalićima dojke te se širi sve do kože bradavice i areole.⁵

Osim prikazane patohistološke podjele, prisutna je i surogatna podjela raka dojke prema St.Gallen preporuci koja se koristi u rutinskom radu čemu razlikujemo 5 imunohistokemijskih podtipova: 1. Luminalnom A sličan, 2. Luminalnom B sličan, 3. Luminalnom B sličan HER2 pozitivan, 4. HER2 pozitivan, 5. Trostruko negativnom sličan.¹⁰

1.2 Epidemiologija raka dojke u svijetu

U svijetu je 2012. godine zabilježeno oko 14,1 milijuna novih slučajeva raka, 8,2 milijuna ljudi je umrlo od raka, a čak 32,6 milijuna ljudi je živjelo s nekim oblikom raka čija je dijagnoza postavljena unutar zadnjih 5 godina. Rak pluća s oko 1,8 milijuna novootkrivenih slučajeva zauzima prvo mjesto na listi najčešćih sijela raka, a iza njega su rak dojke (oko 1,7 milijuna) te rak debelog i završnog crijeva s više od 1,3 milijuna novootkrivenih slučajeva¹¹.

Slika 1. Najučestalija sijela raka po broju novootkrivenih slučajeva u oba spola u svijetu 2012. godine



Data source: GLOBOCAN 2012
Graph production: Cancer Today (<http://gco.iarc.fr/today>)
© International Agency for Research on Cancer 2016

International Agency for Research on Cancer
World Health Organization

Izvor podataka: GLOBOCAN 2012, International Agency for Research on Cancer (IARC)

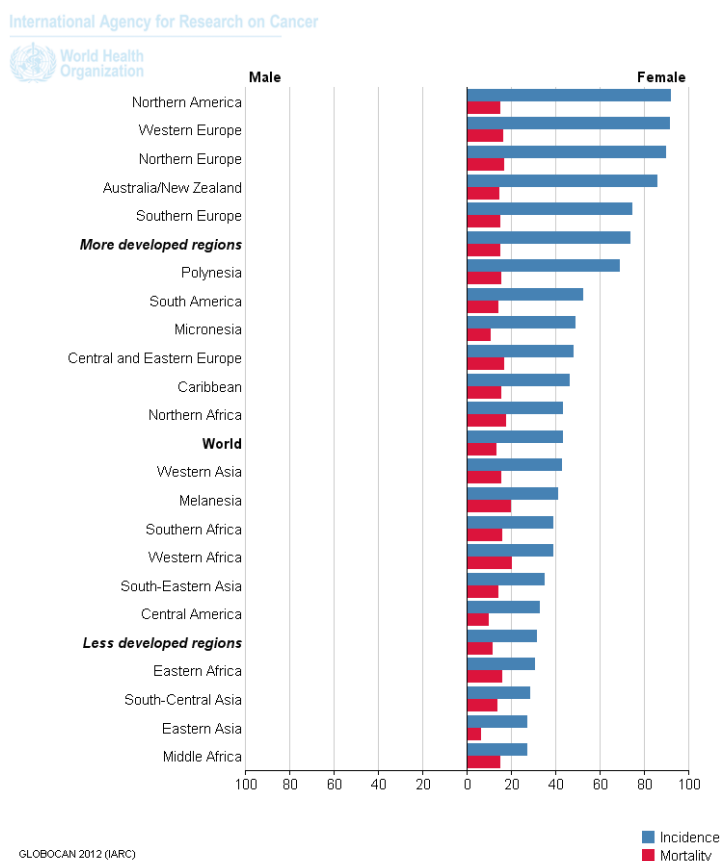
[http://gco.iarc.fr/today/online-analysis-multi-](http://gco.iarc.fr/today/online-analysis-multi-bars?mode=cancer&mode_population=continents&population=900&sex=0&cancer=29&type=0&statistic=0&prevalence=0&color_palette=default)

[bars?mode=cancer&mode_population=continents&population=900&sex=0&cancer=29&type=0&statistic=0&prevalence=0&color_palette=default](http://gco.iarc.fr/today/online-analysis-multi-bars?mode=cancer&mode_population=continents&population=900&sex=0&cancer=29&type=0&statistic=0&prevalence=0&color_palette=default), pristupljeno dana 20. ožujka 2017.

Rak dojke je drugo najučestalije zloćudno oboljenje u svijetu te je uvjerljivo najčešći rak u žena s oko 1,7 milijuna novodijagnosticiranih slučajeva u 2012. godini što čini 25% svih otkrivenih tumora. Navedeni rak ujedno je i peti uzrok smrti u svijetu od raka s ukupno više od 500 000 umrlih osoba.¹¹

Stope incidencije u svijetu variraju u rasponu od 27/100 000 stanovnika u srednjoj Africi i istočnoj Aziji, do više od 90/100 000 stanovnika u Sjevernoj Americi. Raspon stopa mortaliteta je manji od stopa incidencije, tako da su vrijednosti uglavnom u rasponu od 6/100 000 stanovnika u istočnoj Aziji do 20/100 000 stanovnika u zapadnoj Africi.¹¹

Slika 2. Dobno standardizirane stope incidencije i mortaliteta od raka dojke u svijetu 2012. godine



Izvor podataka: GLOBOCAN 2012, International Agency for Research on Cancer (IARC)
http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx, pristupljeno dana 20. ožujka 2017.

1.3 Rak dojke u zemljama članica Europske Unije

Europska unija (EU) je ekonomska i politička zajednica osnovana 1. studenog 1993. godine s početnih 12 zemalja članica. Do danas je Europska Unija imala više proširenja pristupanjem novih članica u svoj sastav, a zadnjim proširenjem od 1. srpnja 2013. godine Hrvatska je postala njena punopravna 28. članica. Prema procjenama u EU je 2013. godine živjelo oko 505,7 milijuna stanovnika na 4,4 milijuna kvadratnih kilometara.¹²

Tijekom 2012. godine u Europi je zabilježeno 3,4 milijuna novih slučajeva raka (isključujući ne-melanomske tumore kože), od čega 1,8 milijuna u muškaraca (53%) te 1,6 milijuna u žena (47%). Rak dojke s novootkrivenih 464 000 slučajeva (13,5% od svih sijela raka) zauzima prvo mjesto na listi najučestalijih sijela raka, a iza njega su redom uslijedili rak debelog crijeva i rektuma (447 000, 13%), rak prostate (417 000, 12,1%) te rak pluća (410 000, 11,9%). Rak dojke je bio najučestalije zloćudno oboljenje ženske populacije (28,8% od svih sijela raka), dok je u muškaraca to bio rak prostate (22,8%).¹³

U EU je 2013. godine umrlo gotovo 5 milijuna ljudi, a vodeći uzroci smrti bile su bolesti srčano-žilnog sustava, zloćudne novotvorine te bolesti dišnog sustava. Iste godine od zloćudnih novotvorina umrlo je oko 1 250 000 ljudi što predstavlja četvrtinu svih uzroka smrti. Standardizirana stopa mortaliteta od raka iznosila je 265/100 000 stanovnika, što je manje od bolesti cirkulacijskog sustava, ali više od drugih uzroka smrti.¹⁴

Slika 3. Standardizirane stope mortaliteta po uzroku smrti u EU tijekom 2012. godine.

	Total									Females		
	Circulatory disease	Heart disease (*)	Cancer (*)	Lung cancer (*)	Colorectal cancer	Respiratory diseases	Diseases of the nervous system	Transport accidents	Suicide	Breast cancer	Cancer of the cervix	Cancer of the uterus
EU-28 (*)	383.4	131.9	265.1	55.2	31.3	82.5	38.1	5.9	11.7	33.2	4.0	6.6
Belgium	301.2	78.4	259.5	61.9	27.7	109.2	51.3	7.2	17.3	38.7	3.1	6.2
Bulgaria	1 085.8	199.5	245.9	47.6	35.5	53.8	14.7	8.3	9.8	30.6	8.7	10.1
Czech Republic	670.3	364.4	289.7	55.5	39.3	82.0	30.4	7.7	15.2	31.8	6.8	8.4
Denmark	267.7	86.8	301.6	72.0	36.6	127.5	42.0	4.1	11.3	38.5	4.0	5.7
Germany	433.1	155.0	256.2	51.1	29.6	76.8	29.9	4.7	11.8	36.3	3.3	5.1
Estonia	718.2	311.1	291.1	51.5	36.5	42.6	22.6	7.3	17.0	27.1	8.1	7.4
Ireland	343.9	166.5	286.2	60.0	34.4	131.3	48.6	4.0	11.1	40.3	4.0	6.7
Greece	404.7	97.9	250.2	61.5	21.8	95.7	15.6	9.5	4.8	32.1	2.3	5.5
Spain	253.1	72.1	238.9	49.5	34.5	91.7	45.7	4.4	8.1	25.3	2.6	6.6
France	212.9	51.8	245.0	49.1	26.8	56.5	52.8	5.1	15.5	32.9	2.3	7.1
Croatia	694.6	310.3	333.8	65.4	50.2	57.8	21.4	10.1	16.2	41.3	5.3	9.5
Italy	322.8	104.2	250.6	50.5	27.8	60.3	34.6	5.8	6.6	31.6	1.2	6.7
Cyprus	341.6	104.2	202.3	36.2	19.6	84.3	30.9	6.2	5.2	30.5	2.5	5.3
Latvia	914.6	462.2	300.6	49.3	34.5	43.1	15.9	9.8	19.1	34.8	11.1	10.0
Lithuania	894.1	589.3	272.6	45.4	32.4	52.0	20.9	11.0	36.1	31.3	10.2	8.5
Luxembourg	310.8	89.7	243.8	47.1	32.0	72.8	44.8	7.8	9.3	39.0	2.4	6.4
Hungary	778.2	396.6	352.1	89.0	56.4	81.3	19.7	7.7	21.2	39.1	7.4	7.4
Malta	405.8	214.2	230.4	40.3	30.2	113.7	23.5	5.1	5.1	40.5	2.0	5.1
Netherlands	282.8	66.5	284.4	67.6	33.9	90.1	54.5	4.2	11.3	37.6	2.7	5.6
Austria	443.8	191.7	249.7	45.9	27.2	50.5	36.9	5.9	15.4	33.5	3.2	5.4
Poland	635.3	140.1	292.4	68.4	36.1	79.8	18.7	10.7	16.4	30.4	8.6	7.9
Portugal	304.8	65.6	243.0	37.6	36.1	123.7	33.4	7.3	9.8	26.8	3.4	6.6
Romania	968.6	323.9	269.7	53.2	32.5	75.7	19.1	12.1	12.2	31.3	16.2	6.1
Slovenia	451.5	111.2	314.7	54.7	41.3	80.4	20.6	8.1	21.7	36.1	3.7	9.5
Slovakia	711.6	433.3	327.1	52.1	53.6	86.1	23.5	7.4	12.1	40.2	9.2	9.8
Finland	388.2	208.5	223.0	41.0	22.7	36.5	141.1	6.1	16.4	28.8	1.8	6.0
Sweden	354.1	139.2	236.8	38.8	29.5	64.2	42.1	3.3	13.0	28.9	3.3	6.5
United Kingdom	276.4	126.1	279.6	61.6	28.1	144.2	44.2	2.7	7.4	35.2	2.8	6.4
Liechtenstein	230.5	87.4	248.3	51.0	11.2	97.6	55.6	2.3	7.5	40.9	11.2	12.7
Norway	288.5	104.9	252.9	52.5	37.0	97.1	41.5	4.8	11.3	26.5	3.2	6.8
Switzerland	294.7	105.7	223.5	42.6	22.4	56.3	45.4	4.3	13.3	31.4	1.7	5.3
Serbia	954.1	158.9	297.9	70.0	39.1	77.4	28.4	8.2	16.8	42.4	11.7	8.7
Turkey (*)	340.4	104.9	175.5	53.0	15.3	89.1	36.2	6.7	2.1	12.1	1.7	3.5

(*) Ischaemic heart diseases.

(*) Malignant neoplasms.

(*) Malignant neoplasm of trachea, bronchus and lung.

(*) For the age standardisation, among older people, the age group aged 85 and over was used rather than separate age groups for 85–89, 90–94 and 95 and over.

(*) 2012.

Source: Eurostat (online data code: hlth_cd_asdr2)

Izvor podataka: Eurostat, http://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/Causes_of_death_statistics, pristupljeno 10. veljače 2017.

S 269 000 umrlih osoba 2013. godine, rak pluća je bio vodeći uzrok smrti od raka u EU. Drugo mjesto zauzeo je kolorektalni karcinom (153 000 umrlih osoba), a treće rak dojke s oko 93 500 umrlih.¹⁵

Od 93 500 umrlih od raka dojke, muškaraca je umrlo tek nešto više od njih 1 000. Rak dojke je u EU bio odgovoran za: 7,2% svih smrti uzrokovanih rakom, 1,9% ukupnog broja umrlih, 16,2% svih smrti od raka u žena te za 3,7% svih smrti u žena. Iste godine standardizirana stopa mortaliteta od raka dojke za žene iznosila je 33,2/100 000 stanovnika, a za muškarce 0,5/100 000 stanovnika. U populaciji starijoj od 65 godina stope su bile višestruko više (67/100 000 stanovnika) nego u populaciji mlađoj od 65 godina (7,5/100 000 stanovnika).¹⁵

Najviše standardizirane stope mortaliteta zabilježene su u Hrvatskoj, Malti i Irskoj, a najniže u Poljskoj, Finskoj i Portugalu.¹⁵ Možemo vidjeti da prema stopama mortaliteta u dobnoj skupini ispod 65 godina Hrvatska nije na samom vrhu, no međutim prema stopama mortaliteta od raka dojke u dobi od 65 godina i više Hrvatska je na samom vrhu s dobno-standardiziranom stopom mortaliteta od 100,1/100 000.

Slika 4. Broj umrlih osoba od raka dojke 2013. godine u populaciji EU.

	Number of deaths (number)	Share of all deaths			Standardised death rate (per 100 000 inhabitants)				
		Total	Males (%)	Females	Total	Males	Females	Persons aged < 65 years	Persons aged 65 and over
EU-28	93 150	1.9	0.0	3.6	19.1	0.5	33.4	7.5	67.0
Belgium	2 337	2.2	0.0	4.2	22.3	0.5	39.0	7.7	82.5
Bulgaria	1 408	1.3	0.1	2.6	19.6	1.3	33.6	9.3	62.1
Czech Republic	1 703	1.6	0.0	3.1	18.8	0.7	31.4	5.8	72.7
Denmark	1 154	2.2	0.0	4.3	23.0	0.5	41.0	7.7	86.3
Germany	17 930	2.1	0.0	3.9	20.5	0.4	36.1	7.4	74.7
Estonia	267	1.7	0.0	3.4	22.2	0.4	34.5	8.3	79.6
Ireland	697	2.4	0.1	4.8	22.2	0.7	39.9	8.7	77.6
Greece	2 033	1.7	0.1	3.5	18.0	0.8	31.9	6.9	64.0
Spain	6 359	1.6	0.0	3.2	14.2	0.5	25.0	6.0	48.0
France	11 949	2.1	0.0	4.2	19.1	0.4	33.1	7.5	66.7
Croatia	1 049	2.0	0.1	4.0	26.4	0.9	43.2	8.6	100.1
Italy	12 108	2.0	0.0	3.8	18.7	0.5	32.6	7.4	65.2
Cyprus	107	1.9	0.1	4.0	16.8	0.7	30.6	7.3	55.9
Latvia	405	1.4	0.0	2.7	20.6	0.3	32.4	9.6	66.2
Lithuania	544	1.3	0.0	2.7	19.1	0.2	31.0	9.3	59.4
Luxembourg	82	2.1	0.1	4.1	19.4	0.9	33.3	6.8	71.4
Hungary	2 119	1.6	0.0	3.2	23.5	0.8	38.2	9.3	82.0
Malta	78	2.3	0.0	4.7	21.8	0.0	38.0	7.0	83.0
Netherlands	3 239	2.3	0.0	4.4	21.9	0.5	38.6	8.8	75.6
Austria	1 549	2.0	0.1	3.7	19.3	0.6	32.8	6.5	72.4
Poland	5 654	1.5	0.0	3.0	17.7	0.6	29.6	7.6	59.6
Portugal	1 781	1.7	0.1	3.3	17.1	0.8	29.1	7.6	56.2
Romania	3 188	1.3	0.0	2.6	17.7	0.8	30.5	8.4	56.4
Slovenia	396	2.1	0.1	4.0	21.9	1.4	35.4	6.4	86.0
Slovakia	900	1.7	0.0	3.5	22.4	0.5	36.7	7.9	82.1
Finland	880	1.7	0.0	3.4	16.7	0.2	29.4	7.0	56.7
Sweden	1 463	1.6	0.0	3.1	15.8	0.3	28.7	6.1	56.0
United Kingdom	11 771	2.1	0.0	3.9	20.4	0.3	36.7	8.1	71.6
Liechtenstein	5	2.3	0.0	4.7	14.9	0.0	28.4	6.1	51.4
Norway	649	1.5	0.0	2.9	15.3	0.2	27.2	5.1	57.4
Switzerland	1 375	2.1	0.0	4.1	18.5	0.1	32.7	6.1	69.7
Serbia	1 688	1.6	0.0	3.3	24.5	1.1	42.9	11.5	78.4
Turkey	2 922	0.9	0.0	2.0	6.7	0.5	12.1	3.6	19.2

Source: Eurostat (online data codes: hlth_cd_aro and hlth_cd_asdr2)

Izvor podataka: Eurostat, http://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/Cancer_statistics_-_specific_cancers, pristupljeno 10. veljače 2017.

1.4 Simptomi raka dojke

Rak dojke u svojoj početnoj fazi razvoja rijetko kada izaziva simptome bolesti (asimptomatsko stanje) te kao takav ostaje nezamijećen. Glavni razlog tomu je premala početna promjena koja bi rezultirala promjenom zdravstvenog stanja u osobe kod koje se i pojavila.

Svaka novonastala bezbolna kvržica (različita od tkiva dojke) ili nepravilna/neuobičajena masa u području dojke i/ili pazušne jame pronađena fizikalnim samopregledom može ukazivati na rak dojke.

Ostali lokalno zamijećeni simptomi i znakovi koji mogu izazvati sumnju na pojavu raka dojke su:

- promjena u veličini i obliku dojke
- osjećaj nelagode, boli u dojci ili nekom njenom dijelu
- kožne promjene dojke (crvenilo, zadebljanje i svrbež)
- uvučena bradavica ili areola
- neuobičajen iscjedak iz bradavice
- uvučena dojka

Oteknuće ruke, uvećani aksilarni, supraklavikularni i infraklavikularni limfni čvorovi ukazuju na proširenu (metastatsku) primarnu bolest. Uz već nabrojane simptome bolesti, metastatski rak dojke u poodmakloj fazi bolesti može ispoljavati i stanja koja su vezana za pojavu udaljenih metastaza u okolna tkiva i organe što rezultira¹⁶:

- iscrpljenošću i gubitkom snage
- smanjenim apetitom i padom tjelesne mase
- bolovima u kostima i frakturom istih
- bolovima u prsnom košu i kašljem
- neurološkim tegobama
- znakovima oštećenja jetre

1.5 Dijagnostika raka dojke

Slikovne dijagnostičke pretrage (mamografija, ultrazvuk, magnetna rezonanca) su uz biopsiju i prateći citološki nalaz osnovne metode koje se koriste u svrhu dijagnostike, stupnjevanja i procjene budućeg liječenja bolesnika s rakom dojke.

S ciljem podizanja svijesti, očuvanja svog zdravlja i rane detekcije novonastalih opipljivih promjena koje mogu biti povezane sa zloćudnim promjenama, većina kliničara ženama preporučuje fizikalni samopregled dojke na mjesečnoj razini iako je korisnost samopregleda kontroverzna u smislu smanjenja smrtnosti od raka dojke.¹⁷

Mamografija je radiološka snimka dojke. U današnje vrijeme sve je više korištena digitalna mamografija (radiološka snimka se konvertira u digitalnu sliku) koja pruža mogućnost preciznije detekcije i lakšeg očitavanja patoloških promjena dojke.¹⁸ Svoju veliku primjenu pronašla je u kliničkoj praksi, ali i u nacionalnim probirima (*screeningu*) na rak dojke. Tako je Američko društvo za rak (eng. *American Cancer Society*) 2015. godine izdalo smjernice za mamografski pregled žena s prosječnim rizikom od razvoja raka dojke, a najvažnije odredbe su: a) ženama u dobi od 40-44 godine života treba omogućiti početak godišnjeg mamografskog probira, b) žene u dobi od 45-54 godina bi trebale biti podvrgnute godišnjem mamografskom pregledu, c) žene starije od 55 godina mogu prijeći na dvogodišnje mamografske preglede ili se pak vratiti na jednogodišnji ciklus probira.¹⁹ Današnjom naprednom tehnologijom koriste se sve manje količine zračenja tako da prednosti mamografskog probira (od 40-74 godine starosti) nadilaze sve potencijalne rizike povezane uz tumore dojke inducirane zračenjem. Primjerice, provođenje mamografskog probira u dobi od 50-74 godine rezultirat će pojavljivanjem 7,7 karcinoma i 1,6 smrtnih događaja na 100 000 žena u dobi od 0-100 godina, ali će isto tako spriječiti 1 121 smrt uzrokovanu rakom dojke.²⁰

Magnetna rezonanca (MRI) je važna dijagnostička tehnika koja uz mamografiju pruža velike mogućnosti u otkrivanju, procjeni i stupnjevanju novootkrivenih lezija dojke što ima veliku ulogu u daljnjem praćenju i liječenju bolesnika. Najčešće indikacije za uporabu MRI su: detaljnija evaluacija bolesnika sa suspektnim lezijama dojke, određivanje proširenosti osnovne bolesti, procjena odgovora na provedenu terapiju, dopunska tehnika pri mamografiji u programima probira te u svim nejasnim stanjima nakon učinjene mamografije i/ili ultrazvuka.¹⁷

Dijagnostika raka dojke u kliničkoj praksi dodatno je poboljšana uvođenjem modernih ultrazvučnih (UZV) aparata visoke rezolucije čime je olakšana diferencijalna i intervencijska dijagnostika lezija dojke. Ultrazvuk ima posebnu važnost kod pregleda žena s gustim parenhimom dojke pri čemu mamografija može imati ograničenu osjetljivost. Takve žene imaju veći rizik od razvoja raka dojke pa je u takvim slučajevima korisna dodatna ultrazvučna obrada.²¹ Tako je primjerice u Maleziji provedeno istraživanje u kojem je uspoređivan ultrazvuk s mamografijom u preciznosti detekcije raka dojke u kojem su rezultati pokazali da je UZV osjetljiviji, a mamografija specifičnija (posebno u dobi od 50 godina na više) metoda u detekciji zloćudnih promjena bez obzira na gustoću parenhima dojke i dob ispitanica. U istoj studiji, 20% svih otkrivenih karcinoma dojke su bili vidljivi jedino na UZV dok su na mamografiji bili nevidljivi (okultni).²²

Definitivnu dijagnozu raka dojke postavljamo biopsijom od koje se posebno izdvaja aspiracijska citologija tankom iglom (eng. *fine needle aspiration cytology*; FNAC) te biopsija širokom iglom (eng. *core needle biopsy*; CNB). Uz fizikalni pregled i mamografiju čini tzv. trojni dijagnostički pristup u otkrivanju lezija dojke. FNAC je najmanje invazivna metoda biopsije dojke koja se izvodi pod kontrolom UZV pri čemu se uzimaju stanice sumnjive lezije te se potom šalju na daljnju citološku obradu. Za razliku od FNAC, CNB rabi širu iglu koja umjesto stanica prikuplja komadiće tkiva suspektne lezije koje se potom analizira.¹⁸ Obje metode pružaju podjednaku preciznost, osjetljivost i specifičnost u dijagnostici suspektnih lezija.²³

Pri sumnji na metastatsku bolest može se koristiti kompjutorska tomografija (CT), scintigrafija, RTG snimke te krvne i jetrene pretrage. Tumorski markeri CA 15-3, CA 27-29 te karcinoembrijski antigen (CEA) imaju nisku specifičnost i osjetljivost pa se ne koriste u ranoj dijagnostici raka dojke.⁹

Određivanje genske ekspresije uz metode molekularne biologije omogućuje analizu hormonskih receptora (estrogenskih i progesteronskih) i protoonkogena HER2 proteina što je posebno važno u daljnjem praćenju, liječenju i prognozi preživljenja osobe s rakom dojke.

1.6 Osnovni principi liječenja raka dojke

Liječenje raka dojke najviše ovisi o svojstvima tumora, njegovoj veličini, stadiju i proširenosti. Glavne metode liječenja raka dojke uključuju: kirurško liječenje, liječenje zračenjem (iradijacijom), kemoterapiju, hormonsku terapiju i ciljano liječenje.

U kirurgiji raka dojke razlikujemo 2 osnovna pristupa liječenju: radikalne i poštudne zahvate. Totalna mastektomija označava kirurško uklanjanje cijele dojke pri čemu se mogu uz nju ukloniti i aksilarni limfni čvorovi (proširena mastektomija), ali i pektoralni mišić pa u tom slučaju govorimo o radikalnoj mastektomiji. Generalno, najčešće indikacije za neki od ovih oblika mastektomije uključuju: nemogućnost primanja terapije zračenjem (zdravstveno stanje, trudnoća) u planiranom liječenju raka dojke, tumor veći od 5 cm, višestruki tumori razasuti po tkivu dojke, inflamatorni/upalni karcinom dojke, nepotpuno uklanjanje tumora nakon konzervativnog zahvata i slično.

Konzervativno kirurško liječenje (lumpektomija, kvadrantektomija, segmentalna i parcijalna mastektomija) obuhvaća odstranjenje tumora uz maksimalno moguće očuvanje okolnog (zdravog) tkiva dojke. Uz spomenute zahvate nerijetko je uključena i potreba za uklanjanjem limfnih čvorova te zračenjem. Generalno se ovakav pristup primjenjuje u ranoj fazi bolesti s ciljem očuvanja tkiva dojke, a indikacije su mahom u suprotnosti s onima za totalnu mastektomiju.²⁴

Kada govorimo o iradijacijskoj terapiji kao načinu liječenja raka dojke tada prvenstveno mislimo na vanjsku (eksternu) primjenu X i Gamma zraka iz odgovarajućeg uređaja. Postupak se odvija u tzv. ciklusima gdje se bolesniku u nekoliko minuta kroz nekoliko tjedana aplicira odgovarajuća doza zračenja. Iradijacijska terapija se obično primjenjuje u sljedećim situacijama: a) poslije poštudnog kirurškog zahvata kako bi se smanjila vjerojatnost povrata bolesti u dojci ili regionalnim limfnim čvorovima, b) poslije mastektomije ukoliko je tumor bio veći od 5 cm ili je pronađen u regionalnim limfnim čvorovima, c) u slučaju metastatskog oblika bolesti.²⁴

Kemoterapija označava periodičnu (cikličnu) intravenoznu primjenu lijekova u svrhu eliminacije zloćudnih stanica raka u organizmu. Adjuvantna kemoterapija označava primjenu lijekova nakon kirurškog zahvata s ciljem uništavanja nevidljivih stanica raka kako bi se smanjila mogućnost povrata bolesti. Ukoliko se kemoterapija prima prije kirurškog liječenja s ciljem smanjenja mase tumora tada govorimo o neoadjuvantnom pristupu liječenju.²⁴ Kemoterapija se može primijeniti i kod proširenog oblika bolesti. Najčešće nuspojave vezane uz primjenu kemoterapije su umor, proljev, povraćanje, gubitak teka i opadanje kose.²⁴

Hormonski ovisni tumori na svojoj površini ispoljavaju receptore za estrogen i/ili progesteron te njihov rast i širenje uvelike ovisi o razini cirkulirajućih hormona u tijelu. Stoga, kako bi se zaustavilo napredovanje takve vrste tumora, može se upotrebljavati sistemska hormonska terapija ili kirurški zahvat koji bi blokirao hormonske receptore na površini tumora čime se onemogućava ili umanjuje utjecaj hormona na razvitak zloćudne bolesti pri čemu razlikujemo:

- selektivne modulare estrogenskih receptora (SERM) koji blokiraju estrogenske receptore te onemogućavaju djelovanje cirkulirajućeg estrogena. Tamoksifen je selektivni modulator estrogenskih receptora te je jedan od najčešće korištenih lijekova ovog tipa liječenja.
- steroidne i nesteroidne inhibitore aromataze s ciljem smanjenja razine estrogena koji se u organizmu stvara nakon menopauze. Koriste se samo u postmenopauzalnih žena s uznapredovalim oblikom bolesti i pozitivnim hormonskim receptorima.
- regulatore uništavanja receptora estrogena koji blokiraju i uništavaju estrogenske receptore na površini stanica raka. Indikacije za primjenu su gotovo identične onima pri primjeni inhibitora aromataze.
- potiskivanje funkcije jajnika u cilju snižavanja razine cirkulirajućeg estrogena. Najčešće metode su kirurško uklanjanje jajnika, zračenje jajnika te medikamentozno korištenjem analoga luteinizirajućeg oslobađajućeg hormona (LHRH).²⁵

Hormonska terapija može se primijeniti adjuvantno i neoadjuvantno. Nuspojave korištenja iste su pojava umora, suhoća vaginalne sluznice i osjećaj vrućine. Međutim, korištenje hormonske terapije dovodi i do potencijalno puno ozbiljnijih stanja poput tromboembolijskih incidenata (srčani i moždani udar) te povećanog rizika za razvoj raka endometrija u postmenopauzalnih žena.²⁴

Za razliku od kemoterapije koja djeluje na sve stanice koje se brzo dijele (među ostalim i tumorske), ciljana terapija djeluje isključivo na stanice raka dojke. Posebno mjesto je našla u liječenju podtipa HER2 pozitivnih tumora (gotovo 20% svih dijagnosticiranih tumora dojke), ali i kao dopunska terapija hormonskoj terapiji s ciljem povećanja učinkovitosti. Temelj ciljane terapije je korištenje industrijski dobivenih monoklonskih protutijela od kojih je najpoznatiji trastuzumab (Herceptin). Nuspojave su rijetke, ali mogu biti ozbiljne poput oštećenja srčanog mišića i oštećenja/smrti ploda u trudnoći.²⁴

2. CILJ RADA

Cilj rada je prikazati usporednu epidemiološku situaciju raka dojke u žena u Brodsko-posavskoj županiji i Hrvatskoj u periodu od 2004.-2013. godine. Specifični ciljevi rada su:

1. Analizirati prikupljene podatke o broju novooboljelih i umrlih žena na području RH i BPŽ, rezultate kumulativnih stopa incidencije i mortaliteta od raka dojke te usporediti grube i dobno-standardizirane stope u RH i BPŽ; te usporediti s vrijednostima incidencije i mortaliteta od raka dojke u Europi i ostatku svijeta.
2. Prikazati trendove dobno-standardiziranih stopa incidencije i mortaliteta od raka dojke u Republici Hrvatskoj (RH) i Brodsko-posavskoj županiji (BPŽ) u periodu od deset godina (2004.-2013. godina).
3. Dobivene rezultate povezati s provedbom Nacionalnog programa ranog otkrivanja raka dojke koji je započeo s radom 2006. godine.

3. MATERIJALI I METODE

Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije (WHO) iz 2012. godine, rak dojke je najčešće zloćudno oboljenje koje pogađa žensku populaciju u svijetu te je stoga posebno važno detaljno utvrditi epidemiološku situaciju raka dojke u Republici Hrvatskoj (RH), kao i na razini županija.

Republika Hrvatska je srednjoeuropska i sredozemna zemlja ukupne kopnene površine od 56 594 km² čiju granicu dijeli sa susjednim zemljama: Srbijom, Mađarskom, Slovenijom, Bosnom i Hercegovinom, Crnom Gorom te Italijom (morska granica).²⁶ Prema zadnjem provedenom popisu stanovništva iz 2011. godine, u Hrvatskoj je živjelo 4 284 889 stanovnika, od čega 2 218 554 (51,7%) žena. Iste godine u našoj zemlji postojala je 21 županija (uključujući i Grad Zagreb), 127 gradova i 429 općina. Glavni grad je Zagreb, s posebnim administrativnim položajem (grada i županije) u kojem je 2011. godine živjelo 790 017 stanovnika.²⁷

Brodsko-posavska županija (BPŽ) smještena je u Slavoniji, južnom dijelu slavonske nizine uz rijeku Savu koja ju odvaja od susjedne Bosne i Hercegovine. Površina županije iznosi 2 043 km² što čini 3,61% ukupne površine Republike Hrvatske. Administrativno i teritorijalno županija se sastoji od 2 grada (Slavonski Brod i Nova Gradiška), 26 općina i 185 naselja.²⁸ Prema zadnjem provedenom popisu stanovništva u Republici Hrvatskoj iz 2011. godine, u BPŽ je živjelo 158 575 osoba (77 115 muškaraca i 81 460 žena).²⁷ Tijekom 2013. godine u BPŽ je umrlo 1 917 osoba.²⁹

Na osnovi dobivenih rezultata napravljena je usporedba s epidemiološkim kretanjima raka dojke u Europi i svijetu. Također, na primjeru Brodsko-posavske županije (BPŽ) kao dijela Hrvatske, prikazana je usporedba kretanja pojavnosti raka dojke u odnosu na ostatak Hrvatske. S obzirom da je rak dojke prije svega zloćudno oboljenje ženskog spola, većina dobivenih i prikazanih podataka odnosi se na žensku populaciju Republike Hrvatske i Brodsko-posavske županije.

Metode deskriptivne epidemiologije su temelj u prikazivanju podataka i to:

- broj novooboljelih i umrlih od raka dojke u Brodsko-posavskoj županiji (BPŽ) i Republici Hrvatskoj (RH)
- vrijednosti grubih stopa incidencije i mortaliteta za BPŽ i RH uz procjenu broja ženskog stanovništva u tekućoj godini prema podacima Državnog zavoda za statistiku RH
- dobno-standardizirane stope incidencije i mortaliteta od raka dojke u BPŽ i RH standardizirane na Europsku standardnu populaciju uz procjenu broja ženskog stanovništva u tekućoj godini prema podacima Državnog zavoda za statistiku RH
- kumulativne stope incidencije i mortaliteta od raka dojke za BPŽ i RH uz procjenu broja ženskog stanovništva u tekućoj godini prema podacima Državnog zavoda za statistiku RH

Za izvor podataka o incidenciji raka dojke korišteni su podaci Registra za rak, na Odjelu za maligne bolesti pri Hrvatskom zavodu za javno zdravstvo (HZJZ) te procjena broja ženskog stanovništva u tekućoj godini iz Državnog zavoda za statistiku Republiku Hrvatske (www.dzs.hr), kao i podaci o mortalitetu Državnog zavoda za statistiku. U svrhu usporedbe epidemiologije raka dojke u svijetu i Europi s Republikom Hrvatskom korištena je baza podataka GLOBOCAN 2012 Međunarodne agencije za istraživanje raka (IARC)¹¹ s procjenama incidencije i mortaliteta za sve svjetske zemlje te web stranica Eurostata (službena statistika Europske Unije i europskog područja).¹²

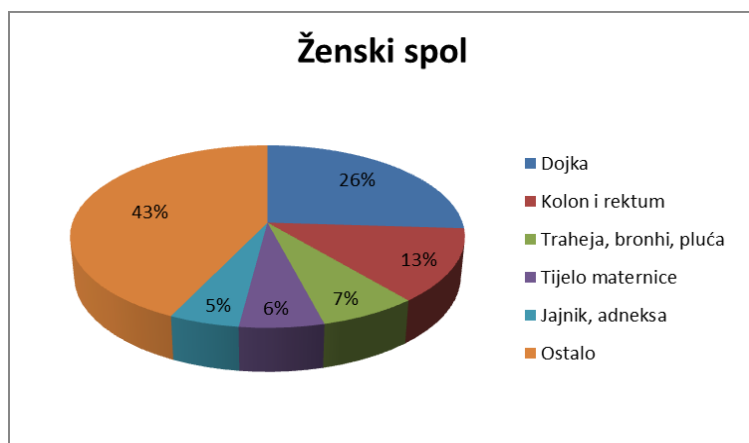
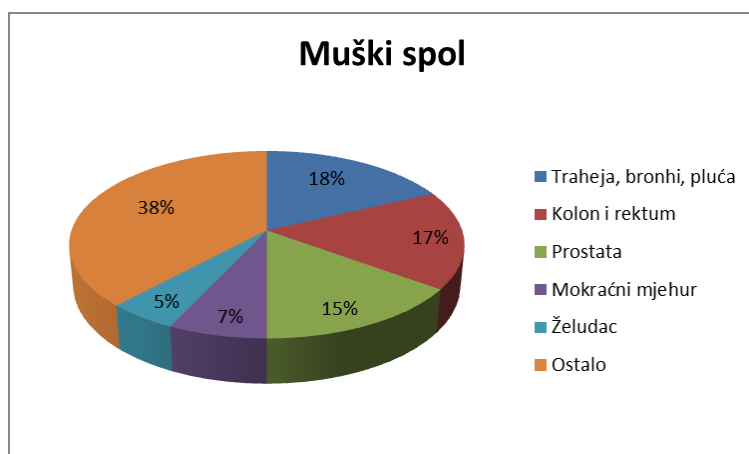
Mogućnosti sekundarne prevencije raka dojke u Brodsko-posavskoj županiji i Hrvatskoj bit će predstavljene kroz prikaz provedbe Nacionalnog programa ranog otkrivanja raka dojke kojim su obuhvaćene žene u dobi od 50-69 godina. Za potrebe prikupljanja rezultata provedbe Programa koristit će se dobiveni podaci iz Odsjeka za nacionalne programe prevencije HZJZ-a. Uz pomoć programa Microsoft Excel 2010 svi dobiveni podaci bit će prikazani tablično i grafički kroz praćeno desetogodišnje razdoblje (od 2004.-2013. godine).

4. REZULTATI

4.1 Epidemiologija raka dojke u Republici Hrvatskoj

U Republici Hrvatskoj 2013. godine je ukupno umrlo 50 386 osoba, i to 24 988 muškaraca (49,6%) te 25 398 žena (50,4%).²⁹ Najčešći uzroci smrti su redom cirkulacijske bolesti, novotvorine, trovanja, ozljede te bolesti probavnog i dišnog sustava.³⁰ Iste godine je bilo ukupno 20 905 novodijagnosticiranih bolesnika s invazivnim rakom (šifra C00-C97- MKB10, bez raka kože šifra C44 –MKB10) od čega 11 136 muškaraca te 9769 žena. Stopa incidencije je bila viša u muškaraca no u žena te je iznosila 487,9/100 000 stanovnika, dok je u žena ona iznosila 440,3/100 000 stanovnika. Tijekom 2013. godine od invazivnog raka je umrlo 7 888 muškaraca i 5900 žena. Stope mortaliteta, kao i stope incidencije bile su više u muškaraca te su iznosile 321,8/100 000, a u žena 265,9/100 000.³¹

Slika 5. Najčešća sijela raka u Hrvatskoj prema spolu u 2013. godini.³¹



Prema prikazu, rak traheje, bronha i pluća je najučestalije zloćudno oboljenje muškog spola, dok je rak dojke to uvjerljivo u ženskog spola. Rak dojke s udjelom od čak 26% predstavlja veliki javnozdravstveni problem jer predstavlja oko četvrtinu svih primarnih sijela raka ženske populacije. U periodu od 2004. do 2013. godine u Republici Hrvatskoj su od raka dojke oboljele ukupno 24 252 osobe, od čega je 23 989 slučajeva zabilježeno u žena, a 263 u muškaraca. Broj novooboljelih žena od raka dojke u Hrvatskoj 2004.godine iznosio je 2 153 slučaja, a 2013.godine 2 562 slučaja (tablica 1.). U tom razdoblju najveći broj novooboljelih žena bio je 2007. godine kada je zabilježeno 2 584 slučajeva raka dojke.

Tablica 1. Broj novooboljelih žena i muškaraca od raka dojke u Hrvatskoj u periodu od 2004.-2013. godine

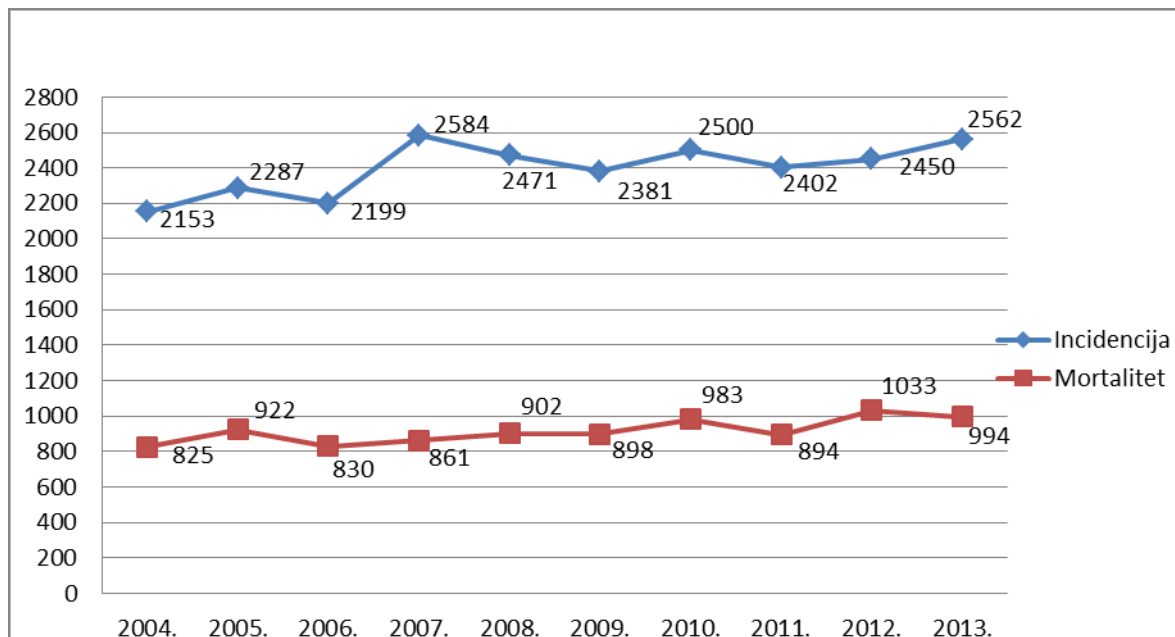
	2004.	2005.	2006.	2007.	2008.	2009.	2010.	2011.	2012.	2013.	Ukupno
Žene	2153	2287	2199	2584	2471	2381	2500	2402	2450	2562	23989
Muškarci	23	27	31	19	24	33	21	30	26	29	263
Ukupno	2176	2314	2230	2603	2495	2414	2521	2432	2476	2591	24252

U Hrvatskoj su 2004. godine umrle 844 osobe, a 2013. godine 1 010 osoba. U 10-godišnjem periodu ukupno su umrle 9 292 osobe, a od tog broja u više od 98% se radilo o pripadnicama ženskog spola. Početkom promatranog perioda bilo je najmanje smrtnih ishoda, da bi 2012. godine bilo zabilježeno najviše smrtnih ishoda od raka dojke, njih čak 1 048.

Tablica 2. Broj smrtnih slučajeva uzrokovanih rakom dojke po spolu u Hrvatskoj u periodu od 2004.-2013. godine

	2004.	2005.	2006.	2007.	2008.	2009.	2010.	2011.	2012.	2013.	Ukupno
Žene	825	922	830	861	902	898	983	894	1033	994	9142
Muškarci	19	10	16	11	18	19	12	14	15	16	150
Ukupno	844	932	846	872	920	917	995	908	1048	1010	9292

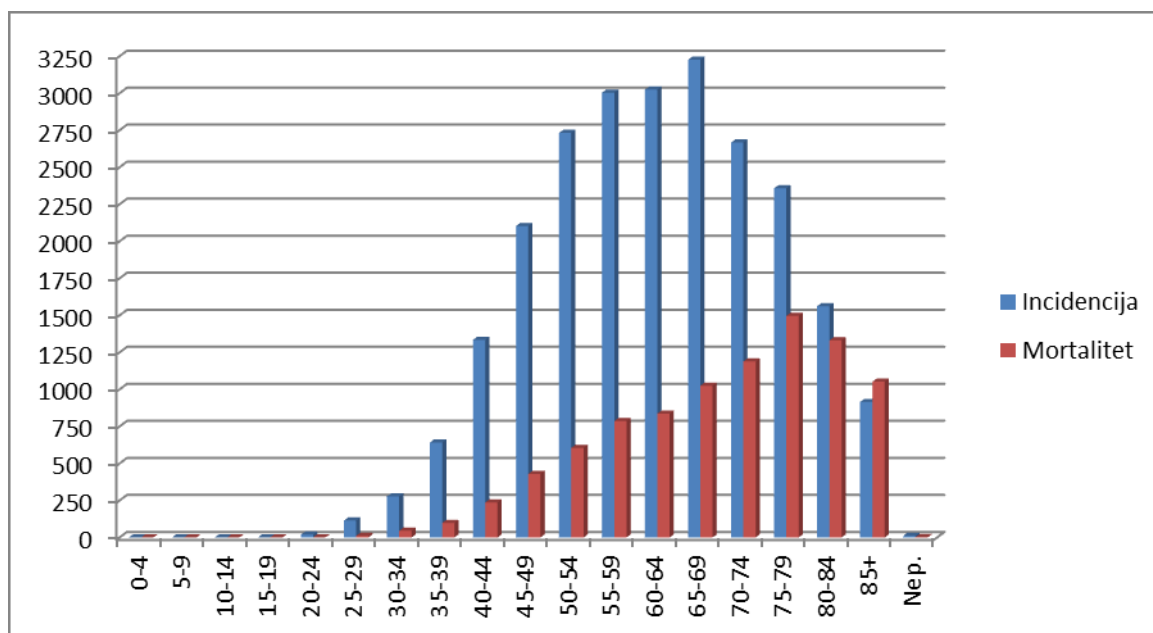
Graf 1. Kretanje ukupnog broja novooboljelih i umrlih žena od raka dojke u Hrvatskoj u periodu od 2004.-2013. godine



Promatrajući zbirnu raspodjelu novooboljelih žena od raka dojke po dobnim skupinama u Hrvatskoj tijekom razdoblja od 2004. do 2013. godine, uočavamo trend stalnog porasta broja novootkrivenih slučajeva raka u starijim dobnim skupinama. Povećanje incidencije raka dojke prati starenje ženske populacije tako da je vidljiv zamjetan rast broja novih slučajeva raka u starijim dobnim skupinama. Prvi novootkriveni slučaj raka je zabilježen u dobnoj skupini od 10-14 godina starosti, da bi se dobnu specifična incidencija povećavala s dobi sve do dobne skupine od 65-69 godina kada je najviša te se potom smanjuje.

Analizirajući raspodjelu umrlih žena od raka dojke po dobnim skupinama u Hrvatskoj od 2004.-2013. godine, njihov najveći broj (vrhunac) je zabilježen u starosnoj dobi od 75-79 godina s evidentiranih 1 496 smrtnih slučajeva. Najmlađa žena umrla od raka dojke zabilježena je u dobnoj skupini od 20-24 godine. U narednim dobnim skupinama se povećava broj smrtnih slučajeva tako da prije navršene 40-te godine života dostiže brojku od gotovo stotinu smrtnih slučajeva, dok u žena starijih od 65 godina dostiže brojku od više od 1 000 smrtnih ishoda uzrokovanih rakom dojke. U starosnoj dobi višoj od navršenih 80 godina primjetno je smanjenje broja umrlih.

Graf 2. Ukupni broj novooboljelih i umrlih žena od raka dojke u Hrvatskoj po dobnim skupinama u periodu od 2004.-2013. godine, zbirno



U promatranom desetogodišnjem razdoblju gruba stopa incidencije od raka dojke u žena u Hrvatskoj se povećavala od najmanjih vrijednosti 2004. godine (96,2/100 000 oboljelih žena), na najviše vrijednosti 2013. godine (116,7/100 000 oboljelih žena).

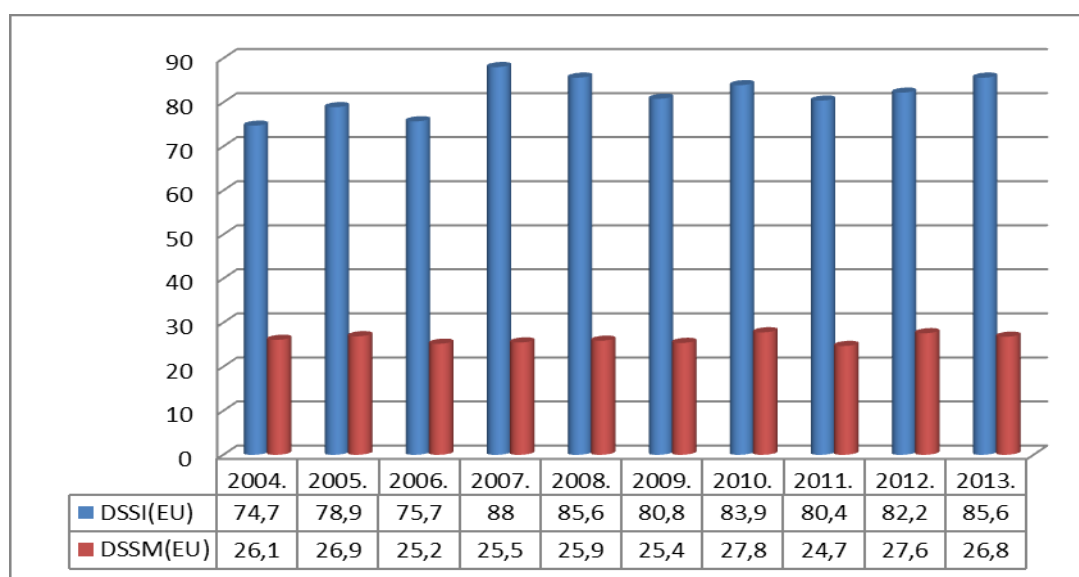
Tablica 3. Grube stope incidencije i mortaliteta od raka dojke u žena u Hrvatskoj u periodu od 2004.-2013.godine

Žene RH/god.	2004.	2005.	2006.	2007.	2008.	2009.	2010.	2011.	2012.	2013.
Incidenција	96,2	102,1	98,3	115,8	110,8	107	112,7	108,6	111,2	116,7
Mortalitet	36,9	41,2	37,1	38,6	40,4	40,3	44,3	40,4	46,8	45,3

Dobno standardizirane stope incidencije ($DSSI_{(EU)}$) raka dojke u Hrvatskoj računane su direktnom standardizacijom na Europsku populaciju³² uz podatke o procjeni broja ženskog stanovništva u tekućoj godini Državnog zavoda za statistiku. Stopa je bila najniža u 2004. godini (74,7/100 000 žena), a na kraju promatranog razdoblja 2013. godine iznosila je 85,6/100 000 žena. Najviša $DSSI_{(EU)}$ je iznosila 88,0/100 000 žena (2007. godine), što ujedno predstavlja i najveći skok vrijednosti u odnosu na prethodne godine tijekom desetogodišnjeg perioda.

Dobno standardizirane stope mortaliteta ($DSSM_{(EU)}$) računane su kao i $DSSI_{(EU)}$ direktnom standardizacijom na Europsku populaciju uz procjenu broja ženskog stanovništva u tekućoj godini te su najniže vrijednosti zabilježene 2011. godine (24,7/100 000 žena), a najviše godinu ranije (27,8/100 000 žena). Tijekom razdoblja od 2004.-2013. godine nema značajnijih promjena $DSSM_{(EU)}$ u populaciji žena Republike Hrvatske.

Graf 3. Dobno standardizirane stope incidencije ($DSSI_{(EU)}$) i mortaliteta ($DSSM_{(EU)}$) od raka dojke u žena u Hrvatskoj na 100 000 žena tijekom perioda od 2004.-2013. godine



Vrijednosti kumulativne stope incidencije (KSI) od raka dojke u žena (0-74 godine života) u Hrvatskoj tijekom desetogodišnjeg praćenja pokazuju blagi porast; 2004. i 2006. godine zabilježena najmanja vrijednost (5,92%), a 2007. godine dosegla najviših 7,23%. Nakon 2007. godine pa do kraja promatranog perioda bilježe se više vrijednosti KSI nego početnih godina mjerenja (2004.-2006. godina).

Kumulativna stopa mortaliteta (KSM) od raka dojke u žena (0-74 godina života) u Hrvatskoj je bila najmanja 2007. godine (1,75%), a najviša 2010. godine (1,99%). Nakon 2010. godine dolazi do pada vrijednosti KSM, tako da je ona 2013. godine iznosila 1,82%, što je i dalje niža vrijednost nego početkom desetogodišnjeg perioda praćenja.

Tablica 4. Kumulativne stope incidencije i mortaliteta od raka dojke u žena (0-74 godine života) u Hrvatskoj tijekom perioda od 2004.-2013. godine

Republika Hrvatska/god.	2004.	2005.	2006.	2007.	2008.	2009.	2010.	2011.	2012.	2013.
Kum.stopa incidencije	5,93%	6,10%	5,92%	7,23%	6,98%	6,16%	6,67%	6,15%	6,44%	6,89%
Kum.stopa mortaliteta	1,86%	1,94%	1,86%	1,75%	1,90%	1,86%	1,99%	1,82%	1,85%	1,82%

4.2 Epidemiologija raka dojke u Brodsko-posavskoj županiji

U BPŽ od raka dojke je tijekom perioda od 2004. do 2013. godine ukupno oboljelo 859 osoba, od toga 848 žena te 11 muškaraca. Najveći broj novooboljelih od raka dojke zabilježen je 2013. godine (99 slučajeva), a najmanji 2010. i 2012. godine (77 slučajeva). Promatrajući desetogodišnji period praćenja (2004. do 2013.godine), nema značajnije promjene broja novooboljelih, s tim da je najveći broj novooboljelih zabilježen 2013. (97 slučajeva).

Tablica 5. Broj novooboljelih žena i muškaraca od raka dojke u Brodsko-posavskoj županiji u periodu od 2004.-2013. godine

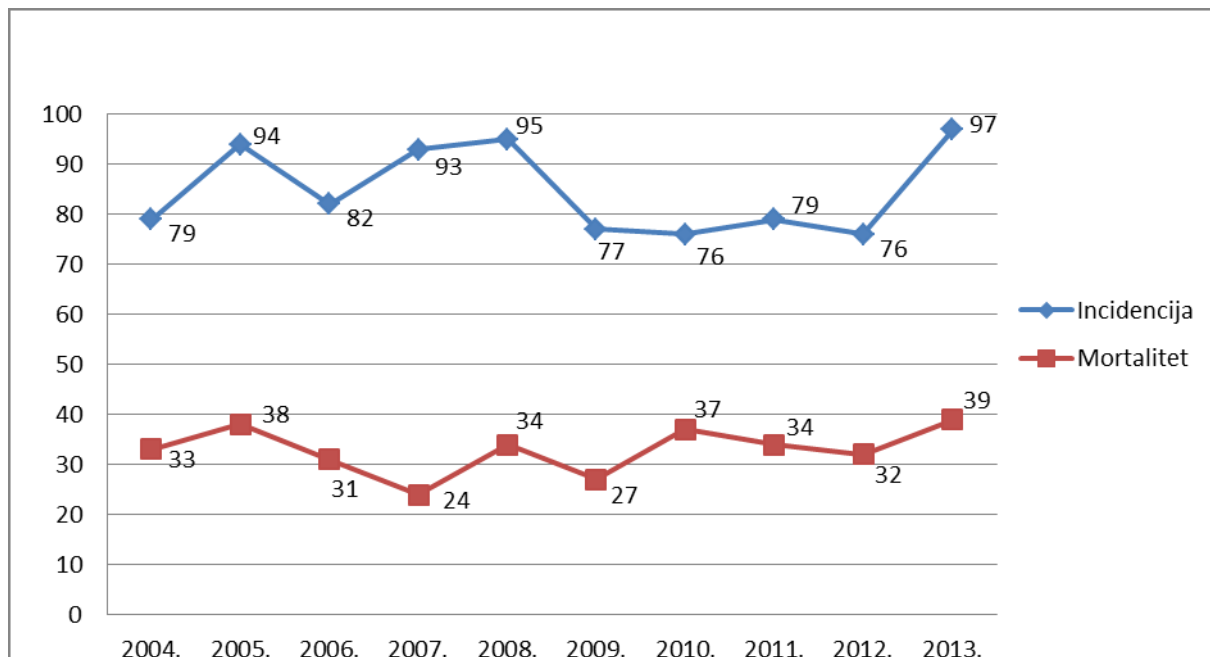
	2004.	2005.	2006.	2007.	2008.	2009.	2010.	2011.	2012.	2013.	Ukupno
Žene	79	94	82	93	95	77	76	79	76	97	848
Muškarci	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	11
Ukupno	80	95	83	94	96	78	77	80	77	99	859

U istom promatranom razdoblju, u BPŽ su umrle 334 osobe, od toga 329 žena te 5 muškaraca. Zadnje godine praćenja (2013. godine) je umrlo 40 osoba što je ujedno i najveći broj umrlih, dok je 2007. godine umrlo najmanje osoba, njih 24.

Tablica 6. Broj smrtnih slučajeva uzrokovanih rakom dojke po spolu u Brodsko-posavskoj županiji u periodu od 2004.-2013.godine

	2004.	2005.	2006.	2007.	2008.	2009.	2010.	2011.	2012.	2013.	Ukupno
Žene	33	38	31	24	34	27	37	34	32	39	329
Muškarci	1	0	0	0	0	1	1	0	1	1	5
Ukupno	34	38	31	24	34	28	38	34	33	40	334

Graf 4. Kretanje ukupnog broja novooboljelih i umrlih žena od raka dojke u Brodsko-posavskoj županiji u periodu od 2004.-2013. godine



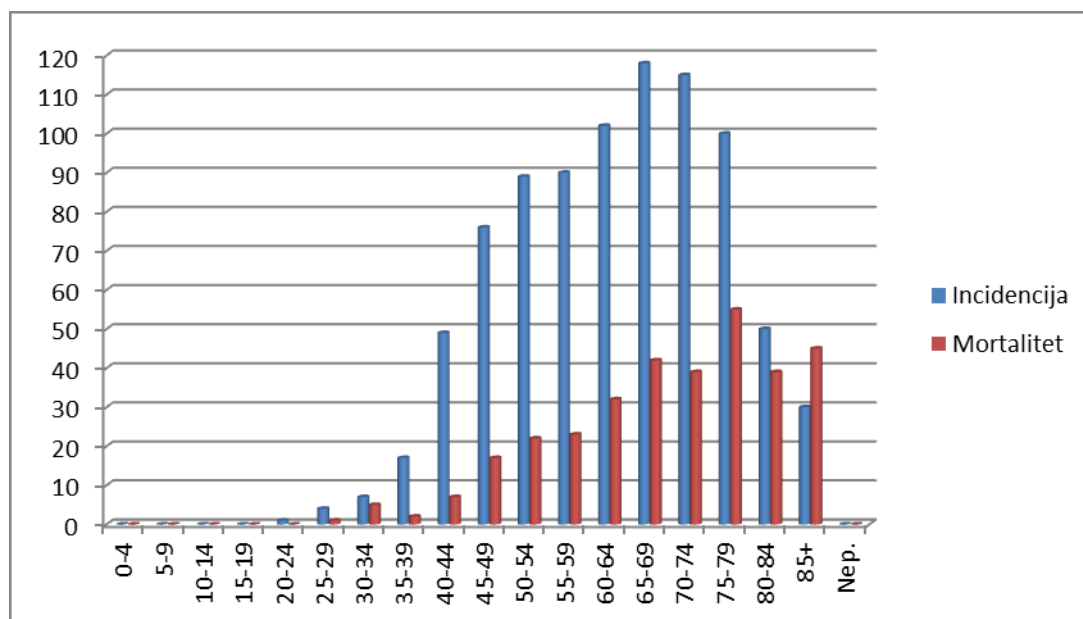
Analizirajući zbirnu raspodjelu novooboljelih žena od raka dojke po dobnim skupinama tijekom desetogodišnjeg perioda praćenja u Brodsko-posavskoj županiji, vidljiv je veći broj novootkrivenih slučajeva raka u starijim dobnim skupinama.

Prvi novootkriveni slučaj raka dojke je zabilježen u dobnj skupini od 20-24 godine života, da bi nakon toga incidencija raka dojke rasla s dobi sve do dobi od 70 godina života.

U dobi nakon 70 godina života bilježi se pad broja novooboljelih žena što je posebno izraženo u dobnj skupini starijoj od 80 godina života.

Prvi smrtni slučaj uzrokovan rakom dojke u Brodsko-posavskoj županiji zabilježen je u dobnj skupini od 25-29 godina života. Kao i incidencija, mortalitet od raka dojke se povećava sa starijom životnom dobi žena te je tako najveći broj umrlih (njih 55) bio u dobnom razredu od 75-79 godina života. Pad mortaliteta od raka dojke nastupa u dobi nakon navršениh 80 godina života.

Graf 5. Ukupni broj novooboljelih i umrlih žena od raka dojke u Brodsko-posavskoj županiji po dobnim skupinama u periodu od 2004.-2013. godine, zbirno



Vrijednosti grubih stopa incidencije od raka dojke u žena Brodsko-posavske županije su početkom istraživanja (2004. godine) iznosile 93,6/100 000 žena, a najviše zabilježenih 121,9/100 000 žena 2013. godine. Najniža vrijednost grube stope incidencije od raka dojke u žena iznosila je 93,1/100 000 žena 2010. godine.

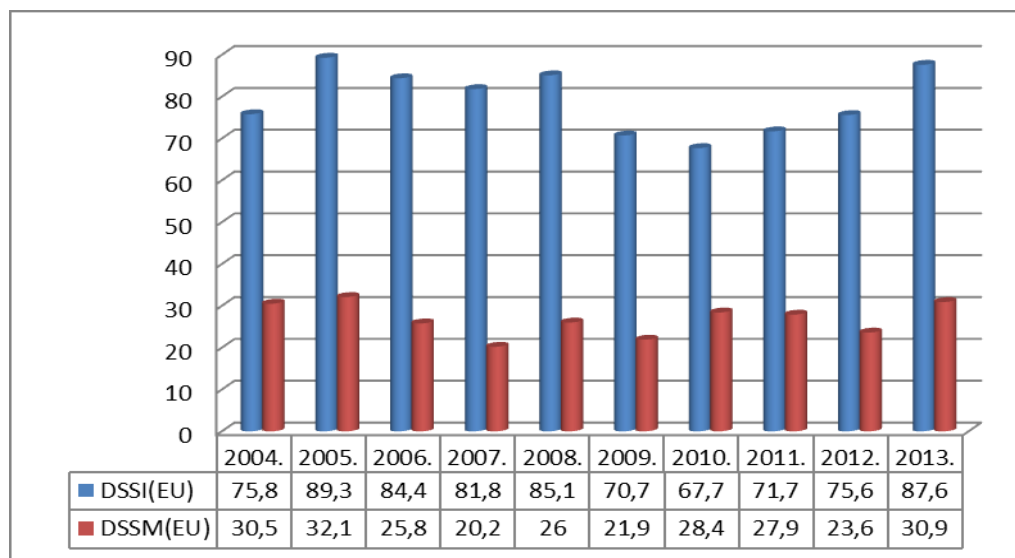
Najniža vrijednost grube stope mortaliteta od raka dojke u žena Brodsko-posavske županije je bila 2009. godine (32,7/100 000 žena), a najviše 2013. godine (49/100 000 žena).

Tablica 7. Grube stope incidencije i mortaliteta od raka dojke u žena Brodsko-posavske županije u periodu od 2004.-2013. godine

Žene BPŽ/god.	2004.	2005.	2006.	2007.	2008.	2009.	2010.	2011.	2012.	2013.
Incidenција	93,6	111,8	98	111,4	114,3	93,4	93,1	97,4	94,4	121,9
Mortalitet	39,1	45,2	37	28,7	41	32,7	45,3	41,9	39,7	49

Dobno standardizirane stope incidencije ($DSSI_{(EU)}$) raka dojke u Brodsko-posavskoj županiji računane su direktnom standardizacijom na Europsku populaciju uz procjenu broja ženskog stanovništva u tekućoj godini te su tako najniže vrijednosti (67,7/100 000 žena) zabilježene 2010. godine, a najviše (89,3/100 000 žena) 2005. godine. Promatrajući cijeli period praćenja, više vrijednosti $DSSI_{(EU)}$ karakteristične su za kratkotrajno razdoblje od 2005. do 2008. godine, dok su nešto niže vrijednosti evidentirane od 2009. do 2012. godine. Dobno standardizirane stope mortaliteta ($DSSM_{(EU)}$) od raka dojke računane su kao i $DSSI_{(EU)}$ direktnom standardizacijom na Europsku populaciju uz procjenu broja ženskog stanovništva u tekućoj godini te su najniže vrijednosti (20,2/100 000 žena) zabilježene 2007. godine, a najviše (32,1/100 000 žena) 2005. godine.

Graf 6. Dobno standardizirane stope incidencije ($DSSI_{(EU)}$) i mortaliteta ($DSSM_{(EU)}$) od raka dojke u žena Brodsko-posavske županije na 100 000 žena tijekom perioda od 2004.-2013. godine



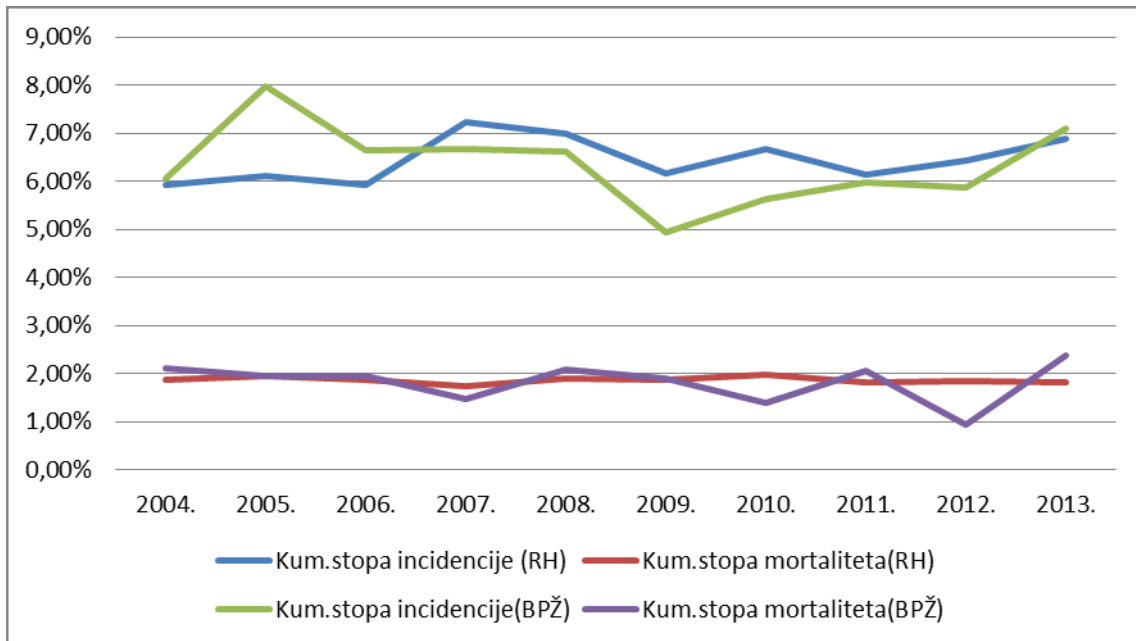
Vrijednosti kumulativne stope incidencije (KSI) od raka dojke u žena (0-74 godine života) Brodsko-posavske županije početkom desetogodišnjeg perioda praćenja (2004. godina) su iznosile 6,06%, a na kraju promatranja (2013. godine) su bile 7,11%. Najviša vrijednost KSI od raka dojke u žena u BPŽ je zabilježena 2005. godine (7,99%), dok je najniža bila 2009. godine (4,95%).

Kumulativna stopa mortaliteta (KSM) od raka dojke u žena (0-74 godina života) u BPŽ je bila najmanja 2012. godine (0,94%), a najviša iduće godine te je iznosila 2,38%. Od 2004. do 2011. godine vrijednosti KSI su pokazivale stabilni raspon od oko 1,4% do 2,1%. Najveća odstupanja u odnosu na taj period su zabilježene na kraju praćenja (2012. i 2013. godina) kada je KSI od raka dojke bila najniža, odnosno najviša u cijelom desetogodišnjem periodu.

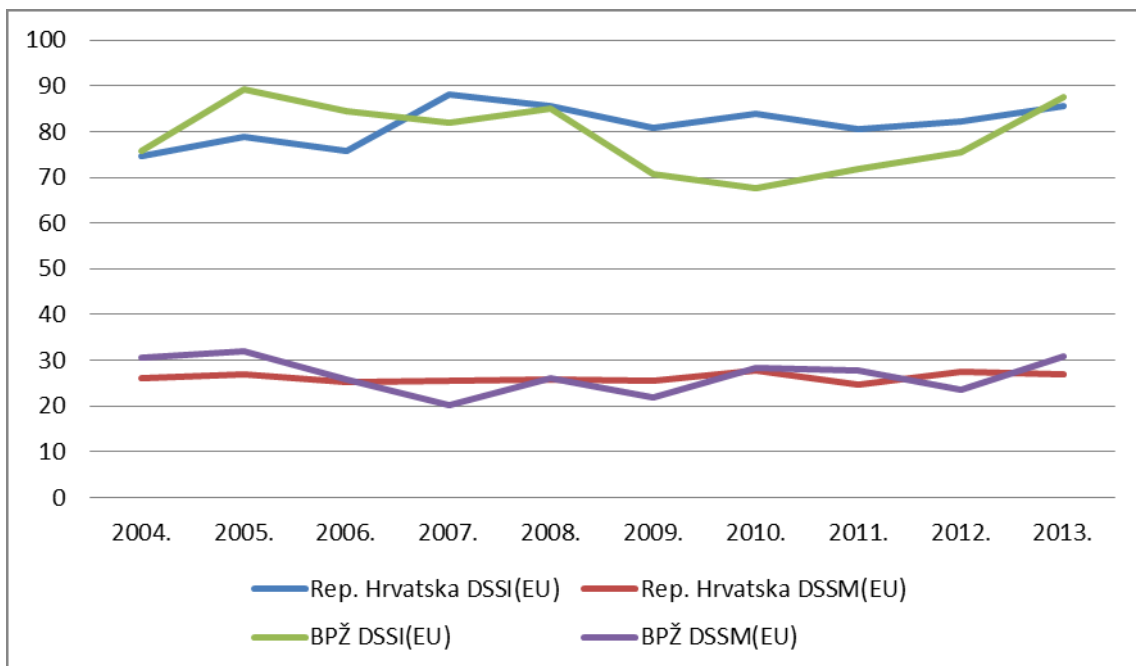
Tablica 8. Kumulativne stope incidencije i mortaliteta od raka dojke u žena (0-74 godine života) u Brodsko-posavskoj županiji tijekom perioda od 2004.-2013. godine

BPŽ/godina	2004.	2005.	2006.	2007.	2008.	2009.	2010.	2011.	2012.	2013.
Kum.stopa incidencije	6,06%	7,99%	6,65%	6,68%	6,61%	4,95%	5,63%	5,98%	5,86%	7,11%
Kum.stopa mortaliteta	2,10%	1,96%	1,96%	1,48%	2,09%	1,89%	1,38%	2,05%	0,94%	2,38%

Graf 7. Usporedba kretanja kumulativnih stopa incidencije i mortaliteta od raka dojke u žena u Hrvatskoj i Brodsko-posavskoj županiji tijekom perioda od 2004.-2013. godine



Graf 8. Usporedba kretanja DSSI_(EU) i DSSM_(EU) od raka dojke u žena u Hrvatskoj i Brodsko-posavskoj županiji tijekom perioda od 2004.-2013. godine



5. RASPRAVA

U Republici Hrvatskoj je tijekom promatranog desetogodišnjeg perioda (2004.-2013.godine) zabilježeno ukupno 24 252 novooboljele osobe od raka dojke, od čega 23 989 slučajeva u žena te 263 u muškaraca. Uzevši navedene brojeke u obzir, primjetno je da je rak dojke prvenstveno zloćudno oboljenje ženske populacije jer muški spol čini svega oko 1% ukupnog broja oboljelih³³ što je u skladu sa svjetskim podacima. U promatranom razdoblju bilježi se konstantan porast broja novootkrivenih slučajeva. Gledajući zbirnu raspodjelu po dobi žena oboljelih od raka dojke tijekom desetogodišnjeg perioda, najveći broj slučajeva raka otkriven je u dobi nakon 50. godine života. Primjerice, u toj dobi evidentirano je oko 19 500 slučajeva raka od njih gotovo 24 000 ukupno dijagnosticiranih. Značajan porast broja novooboljelih nastupa nakon navršene 40. godine života te se nastavlja sve do starosti od 70 godina (vrhunac incidencije) kada nastupa postupan pad broja novooboljelih. Posebno je zabrinjavajuća pojava raka dojke u mlađim dobnim skupinama gdje su prvi slučajevi raka dojke dijagnosticirani već prije navršene 25. godine života.

U istom desetogodišnjem periodu u Republici Hrvatskoj od raka dojke ukupno su umrle 9 292 osobe, od toga 9 142 žene te 150 muškaraca. Kroz promatrano desetogodišnje razdoblje zamjetan je porast broja umrlih od karcinoma dojke tako da je najmanje žena umrlo 2004. godine, a najviše 2012. godine.

U Brodsko-posavskoj županiji u periodu od 2004.-2013. godine dijagnosticirano je 859 slučajeva raka dojke gdje su žene kao i na razini Republike Hrvatske činile većinu oboljelih. U tom periodu prisutan je razmjerno stabilan godišnji broj novooboljelih žena od raka dojke. Na istom području od 2004.-2013.godine nije bilo velikih oscilacija u broju umrlih žena tako da se njihov broj kretao u rasponu od 27-39 slučajeva godišnje. Analizirajući dobnu raspodjelu oboljelih i umrlih žena od raka dojke u Brodsko-posavskoj županiji, primjetna je slična raspodjela kao i na razini Republike Hrvatske.

Vrijednosti grubih stopa incidencije od raka dojke u žena u Republici Hrvatskoj pokazuju blagi porast tijekom desetogodišnjeg perioda praćenja. Uz povremene oscilacije, vrijednosti grubih stopa mortaliteta od raka dojke u našoj zemlji pokazuju trend porasta tijekom perioda od 2004.-2013. godine. Takvo stanje preslikava se i na područje Brodsko-posavske županije.

U odnosu na prosjek Republike Hrvatske, vrijednosti grubih stopa mortaliteta u Brodsko-posavskoj županiji bile su više početkom i krajem promatranog perioda, dok su veći dio desetogodišnjeg praćenja (2006.-2012. godine) bile ispod ili na približno jednakoj razini Republike Hrvatske. Grube stope incidencije od raka dojke u Brodsko-posavskoj županiji bile su iznad prosjeka Republike Hrvatske sve do početka provođenja Nacionalnog programa ranog otkrivanja raka dojke. U periodu od 2007. do 2012. godine bilježe se u pravilu niže vrijednosti nego na razini Hrvatske te je takav trend zadržan sve do 2013. godine kada je uočen značajan porast istih.

Dobno-standardizirane stope incidencije ($DSSI_{(EU)}$) kao i kumulativne stope incidencije na razini Hrvatske pokazuju nešto više vrijednosti od 2007. godine pa sve do kraja promatranog perioda. Vrijednosti $DSSI_{(EU)}$ i kumulativnih stopa incidencije većim dijelom desetogodišnjeg perioda pokazuju nešto više vrijednosti u odnosu na prosjek Brodsko-posavske županije.

U Hrvatskoj tijekom desetogodišnjeg perioda praćenja, dobno-standardizirane stope mortaliteta ($DSSM_{(EU)}$) te kumulativne stope mortaliteta raka dojke pokazuju stabilne vrijednosti bez većih odstupanja u smislu pojave silaznog ili uzlaznog trenda. Na području Brodsko-posavske županije (BPŽ) vrijednosti istih također ne pokazuju značajnija (pozitivna ili negativna) odstupanja od državnog prosjeka. Stoga, za Brodsko-posavsku županiju možemo reći da nema kontinuiranog trenda trajno viših ili nižih vrijednosti kumulativnih i dobno-standardiziranih stopa mortaliteta u odnosu na prosjek cijele Hrvatske.

Sukladno provedenom tipu istraživanja, ne možemo sa sigurnošću utvrditi uzroke dobivenih i prikazanih vrijednosti, ali bi se njihovo kretanje na županijskoj i državnoj razini moglo u određenoj mjeri povezati s više čimbenika poput provedbe Nacionalnog programa ranog otkrivanja raka dojke, trenutnog stanja dostupnosti dijagnostičkih i terapijskih mogućnosti u Hrvatskoj, depopulacijskih pokazatelja (migracije i starenja populacije) te životnih navika. Prvi od tih čimbenika svakako je početak provedbe Nacionalnog programa ranog otkrivanja raka dojke koji je započeo 2006. godine. Temelj provedbe Nacionalnog programa čini pozivanje svih žena u dobi od 50-69 godina na besplatni i dobrovoljni mamografski pregled svake dvije godine. Cilj probira je otkriti rak u ranijoj fazi bolesti, smanjiti smrtnost od raka dojke za 25% te poboljšati kvalitetu života u žena s dijagnosticiranim rakom dojke.³⁴

Na državnoj razini u prvom ciklusu provedbe programa koji je trajao do pred kraj 2009. godine bilo je ukupno dijagnosticirano 1 640 karcinoma dojke. Tijekom drugog ciklusa (2010.-2011. godina) na nacionalnoj razini su pronađena ukupno 963 karcinoma dojke.³⁵

Na području Brodsko-posavske županije tijekom prvog ciklusa pozivanja dijagnosticiran je 71 karcinom, dok je u provedbi drugog ciklusa pronađeno njih 44.³⁶ S tim podacima možemo djelomično objasniti značajniji porast broja novooboljelih od raka dojke tijekom 2007. i 2008. godine u odnosu na razdoblje koje je prethodilo promjeni, a prisutno je bilo i na razini Hrvatske i Brodsko-posavske županije. Tijekom prvog ciklusa pozivanja otkriveno je više karcinoma no u drugom ciklusu što se može dovesti u vezu s trendom pada broja novooboljelih u godinama vezanim za provedbu drugog ciklusa pozivanja. Spomenuto je posebno izraženo na području Brodsko-posavske županije gdje se u obliku stabilnog trenda održalo sve do kraja 2012. godine. Utjecaj Nacionalnog programa vidi se i u naglom porastu broja novootkrivenih karcinoma u dobnim skupinama koje on svojom provedbom obuhvaća (50-69 godina). Upravo u tim dobnim skupinama zamijećen je najveći broj oboljelih žena. Također, moramo imati na umu da se određeni broj karcinoma dojke otkrije u hrvatskom bolničkom sustavu mimo rada preventivnog Nacionalnog programa. Manji broj i stope novootkrivenih slučajeva raka dojke u dobi nakon 70 godina života je očekivan s obzirom na poznatu epidemiološku raspodjelu dobi kao rizičnog čimbenika za rak dojke, kao i zbog pojačanih dijagnostičkih aktivnosti u mlađoj životnoj dobi (50-69 godina) unutar Nacionalnog programa ranog otkrivanja raka dojke.

Izolirani nagli porast umrlih žena od raka dojke u Hrvatskoj tijekom 2012. godine, te godinu kasnije na području Brodsko-posavske županije nije moguće jednoznačno protumačiti. Za takvo što je potrebna daljnja statistička obrada podataka u narednom periodu da bi se utvrdilo da li je riječ o izoliranom „slučaju“ ili početku trenda porasta broja oboljelih žena od ove maligne bolesti, kao i analiza smrtnosti prema dobnim skupinama kako bi se vidjelo je li suvišak smrtnosti vezan uz određene dobne skupine.

Godišnje kretanje broja novooboljelih žena od raka dojke na području BPŽ možemo povezati i sa smanjenim brojem ženskog stanovništva na navedenom području. Naime, prema podacima Državnog zavoda za statistiku i dvaju provedenih popisa stanovništva u Hrvatskoj, u BPŽ 2001. godine je živjelo oko 9 500 ženskih osoba više no 2011. godine.

Za očekivati je da se takav depopulacijski trend nastavio i nakon 2011. godine, a rezultat je mahom negativnog prirodnog prirasta stanovništva i migracije (iseljavanja) istog.

Na razini Hrvatske brojke su naravno još i više te pokazuju da je 2011. godine u našoj zemlji živjelo oko 83 000 manje ženskih osoba no deset godina ranije. Također, preostalo stanovništvo je sve starije pa je i pod povećim rizikom za obolijevanje od raka. Modernija (preciznija) dijagnostička oprema te njena dostupnost u bolničkim centrima omogućila je otkrivanje većeg broja tumora no što je to bilo moguće u prijašnjim vremenima.

Kao što je ranije u tekstu spomenuto, jedan od ciljeva provedbe Nacionalnog programa raka dojke je i smanjenje smrtnosti od istog što se tijekom promatranog razdoblja nažalost nije dogodilo. Razloge možemo potražiti u još kratkom periodu provođenja Programa te u manjem odazivu žena na besplatnu mamografiju nego što je očekivano. Također, na razini Hrvatske treba u obzir uzeti i nejednakost dostupnosti kvalitetne dijagnostičke opreme, kao i kvalitetnog, brzo dostupnog liječenja. Svakako treba težiti da svakoj osobi kojoj je dijagnosticiran rak dojke liječenje započne u što kraćem, razumnom roku, s ciljem izlječenja i/ili produljenja života.

Da bi došli do preciznijih informacija vezanih za duljinu preživljenja za pojedini tip tumora u Hrvatskoj, potrebna su istraživanja koja bi utvrdila duljinu (trajanje) vremenskog perioda koje je prošlo od postavljanja dijagnoze bolesti pa do njenog smrtnog ishoda. Međutim, kao što je prethodno spomenuto u tekstu radnje, duljina preživljenja uvelike ovisi o osobitostima tumora, njegovoj proširenosti te o dostupnosti dijagnostičko-terapijskih mogućnosti što svakako treba uzeti u obzir kada se u cijelosti promatra situacija. Prema podacima EURO-CARE-5 studije, u Hrvatskoj je tijekom proučavanog perioda od 1999.-2007. godine relativno petogodišnje preživljenje žena s novodijagnosticiranim rakom dojke u Hrvatskoj iznosilo 76,3%, što je manje u odnosu na Europski prosjek (81,8%).³⁷ Usporedbe radi, CONCORD-2 studija za našu zemlju tijekom perioda od 2005.-2009. godine prikazala je relativno petogodišnje preživljenje od 77,9% u žene s novodijagnosticiranim rakom dojke.³⁸

Promatrajući zbirnu dobnu raspodjelu umrlih žena na području Hrvatske i Brodsko-posavske županije, broj umrlih žena se povećava sa starijom životnom dobi pri čemu je vrhunac dostignut u starosnoj dobi od 75-79 godina života, dok je vrhunac incidencije u mlađoj životnoj dobi (65-69 godina).

Način prikupljanja i metodološka obrada podataka na državnoj i županijskoj razini mogu imati utjecaj na stvarni prikaz broja umrlih osoba od određene dijagnoze. U cilju smanjenja takvog utjecaja potrebno je raditi na informiranju i edukaciji mrtvozorničke službe kako bi se podigla kvaliteta mortalitetnih podataka. Naime, kvaliteta mortalitetnih podataka uvelike ovisi o šifriranju uzroka smrti pa bi takav postupak trebao biti standardiziran i pravilno izvođen sukladno napisanim smjernicama. Pozornost treba usmjeriti i na točnost podataka koji su vezani uz adresu prebivališta preminule osobe čime bi se izbjeglo pripisivanje smrti krivom mjestu stanovanja, što je posebno vidljivo na regionalnoj/županijskoj razini.

6. ZAKLJUČAK

Zaključno, analiza postojećih obrađenih podataka koji opisuju epidemiološku situaciju raka dojke u Republici Hrvatskoj i Brodsko-posavskoj županiji pokazala je sljedeće:

- na razini Republike Hrvatske prisutan je porast broja novootkrivenih slučajeva raka dojke, kao i grubih i dobno-standardiziranih stopa incidencije
- rak dojke je i dalje vodeći uzrok smrti od raka u žena na području cijele Republike Hrvatske
- Republika Hrvatska ubraja se u skupinu zemalja s najvišim vrijednostima dobno-standardiziranih stopa mortaliteta od raka dojke u Europi
- u promatranom desetogodišnjem periodu nije došlo do smanjenja broja umrlih žena, niti stopa smrtnosti, od raka dojke na razini Republike Hrvatske i Brodsko-posavske županije unatoč provedbi Nacionalnog programa ranog otkrivanja raka dojke i ostalih javno-zdravstvenih intervencija u populaciji
- u Brodsko-posavskoj županiji prisutan je razmjerno stabilan broj umrlih žena od raka dojke u promatranom desetogodišnjem razdoblju što ukazuje na potrebu za pojačanim preventivnim javno-zdravstvenim aktivnostima, kao i dostupnijem, suvremenijem liječenju i dijagnostici raka dojke
- vrijednosti dobno standardiziranih stopa incidencije i mortaliteta od raka dojke za Brodsko-posavsku županiju većim dijelom praćenja pokazuju podjednake ili niže vrijednosti u usporedbi s hrvatskim prosjekom

U cilju smanjenja mortaliteta od raka dojke u žena svih dobnih skupina na razini Republike Hrvatske i Brodsko-posavske županije nužno je provoditi zdravstvene mjere i politike na više razina i to:

- pojačanom medijskom kampanjom putem raznih oglašivača i društvenih mreža s ciljem poticanja svjesnosti o očuvanju zdravlja i preventivnih zdravstvenih pregleda

- poticati žene u dobi od 50-69 godina da se u što većem broju odazovu na besplatne periodične mamografske preglede unutar provedbe Nacionalnog programa ranog otkrivanja raka dojke
- poboljšati suradnju između liječničkih timova (liječnik opće prakse, radiolog, kirurg, internist, županijski koordinator) koji sudjeluju u provedbi Nacionalnog programa ranog otkrivanja raka dojke
- ujednačiti i osuvremeniti dijagnostičku opremu na razini cijele Hrvatske
- svim osobama kojima je dijagnosticiran rak dojke omogućiti pravovremeno i kvalitetno (standardizirano) liječenje u svim bolničkim centrima
- poboljšati kvalitetu mortalitetnih podataka (šifriranje i prikupljanje), kao i kvalitetu prikupljanja podataka za Registar za rak

7. ŽIVOTOPIS

Ivan Štivić rođen je 1986. godine u Slavonskom Brodu. Po završetku osnovne škole upisuje se u Gimnaziju Matija Mesić (opći smjer) gdje je i maturirao 2005. godine. Iste godine upisan je na Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, koji je uspješno završio 2011. godine. Po završetku fakulteta odrađuje pripravnički staž u trajanju od 12 mjeseci u Općoj bolnici „Dr. Josip Benčević“ u Slavonskom Brodu. U ožujku 2013. godine započinje specijalizaciju iz epidemiologije u Zavodu za javno zdravstvo Brodsko-posavske županije. Tijekom specijalističkog usavršavanja radio je na projektu WHO European Child Obesity Surveillance Initiative (COSI), pohađao radionicu iz područja meta analize na temu HIV/AIDS-a (WHO Collaborating Centre for HIV Strategic Information, Zagreb 2015.) te regionalni skup u sklopu Twinning programa (Unaprjeđenje kvalitete provedbe Nacionalnih programa ranog otkrivanja raka - CRO SCREENING). Uz spomenuto pohađao je i druge stručne skupove i predavanja iz domene epidemiologije i infektologije.

8. LITERATURA

1. Sangma MBM, Panda K, Dasiah S. A Clinico-Pathological Study on Benign Breast Diseases. *J Clin Diagn Res.* 2013;7(3):503–506.
2. Lakoma A, Kim ES. Minimally invasive surgical management of benign breast lesions. *Gland Surg.* 2014;3(2):142–148.
3. Nassar A, Visscher DW, Degnim AC et al. Complex Fibroadenoma and Breast Cancer Risk: A Mayo Clinic Benign Breast Disease Cohort Study. *Breast Cancer Res Treat.* 2015;153(2):397–405.
4. Malhotra GK, Zhao X, Band H, Band V. Histological, molecular and functional subtypes of breast cancers. *Cancer Biol Ther.* 2010;10(10):955–960.
5. Sharma GN, Dave R, Sanadya J, Sharma P, Sharma KK. Various Types and management of breast cancer: An overview. *J Adv Pharm Technol Res.* 2010;1(2):109–126.
6. Van Cleef A, Altintas S, Huizing M, Papadimitriou K, Van Dam P, Tjalma W. Current view on ductal carcinoma in situ and importance of the margin thresholds: A review. *Facts Views Vis Obgyn.* 2014;6(4):210–218.
7. Cutuli B, De Lafontan B, Kirova Y, Auvray H, Tallet A, Avigdor S et al. Lobular carcinoma in situ (LCIS) of the breast: is long-term outcome similar to ductal carcinoma in situ (DCIS)? Analysis of 200 cases. *Radiat Oncol.* 2015;10:110
8. Chester R, Bokinni O, Ahmed I, and Kasem A. UK national survey of management of breast lobular carcinoma in situ. *Ann R Coll Surg Engl.* 2015;97(8):574–577.
9. Nounou MI, ElAmrawy F, Ahmed N, Abdelraouf K, Goda S, Syed-Sha-Qhattal H. Breast Cancer: Conventional Diagnosis and Treatment Modalities and Recent Patents and Technologies. *Breast Cancer (Auckl).* 2015; 9(2):17-34
10. Goldhirsch A1, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B i sur. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol.* 2013;24(9):2206-23
11. GLOBOCAN 2012, International Agency for Research on Cancer.
http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx (pristupljeno dana 09. veljače 2017.)

12. Eurostat. Glossary: European Union (EU). [http://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/Glossary:European_Union_\(EU\)](http://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/Glossary:European_Union_(EU)) (pristupljeno dana 09.02.2017.)
13. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JW, Comber H i sur. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer*. 2013;49(6):1374-403
14. Eurostat. Cancer statistics. http://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/Cancer_statistics. (pristupljeno dana 09.02.2017.)
15. Eurostat. Specific cancer statistics. http://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/Cancer_statistics_-_specific_cancers (pristupljeno dana 09.02.2017.)
16. Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B: *Interna medicina*. Zagreb; Naklada Ljevak, 2008. Str. 1050-1051.
17. Shah R, Rosso K, Nathanson SD. Pathogenesis, prevention, diagnosis and treatment of breast cancer. *World J Clin Oncol*. 2014;5(3):283–298.
18. Engstrøm MJ, Opdahl S, Hagen AI, Romundstad PR, Akslen LA, Haugen OA, i sur. Molecular subtypes, histopathological grade and survival in a historic cohort of breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat*. 2013;140(3):463–473.
19. Viale PH. The American Cancer Society Guidelines on Screening for Breast Cancer: What's New? *J Adv Pract Oncol*. 2015;6(6):508–510.
20. De Gelder R, Draisma G, Heijnsdijk EA, de Koning HJ. Population-based mammography screening below age 50: balancing radiation-induced vs prevented breast cancer deaths. *Br J Cancer*. 2011;104(7):1214–1220.
21. Madjar H. Role of Breast Ultrasound for the Detection and Differentiation of Breast Lesions. *Breast Care (Basel)*. 2010;5(2):109–114.
22. Tan KP, Mohamad Azlan Z, Rumaisa MP, Siti Aisyah Murni MR, Radhika S, Nurismah MI, Norlia A, Zulfiqar MA. The comparative accuracy of ultrasound and mammography in the detection of breast cancer. *Med J Malaysia*. 2014; 69(2):79-85

23. Moschetta M, Telegrafo M, Carluccio DA, Jablonska JP, Rella L, Serio G, i sur. Comparison between fine needle aspiration cytology (FNAC) and core needle biopsy (CNB) in the diagnosis of breast lesions. *G Chir.* 2014;(7-8):171–176.
24. American Cancer Society. <https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/treatment.html> (pristupljeno dana 10.02.2017.)
25. <http://www.onkologija.hr/rak-dojke/rak-dojke-lijecenje/rak-dojke-hormonska-terapija/> (pristupljeno dana 20.03.2017)
26. Središnji državni ured za razvoj digitalnog tržišta. <http://www.digiured.hr/Adresari-imenici/Adresar-tijela-javne-vlasti/Opci-podaci-o-RH> (pristupljeno dana 10.03.2017.)
27. Državni Zavod za statistiku. Popis stanovništva Republike Hrvatske, 2011. http://www.dzs.hr/Hrv/censuses/census2011/results/htm/H01_01_01/H01_01_01.html (pristupljeno dana 16.02.2017.)
28. Službena internet stranica Brodsko-posavske županije. http://www.bpz.hr/opci_podaci/default.aspx (pristupljeno dana 16.02.2017.)
29. Državni Zavod za statistiku Republike Hrvatske. Prirodno kretanje stanovništva Republike Hrvatske u 2013. godini. http://www.dzs.hr/Hrv_Eng/publication/2014/07-01-01_01_2014.htm (pristupljeno dana 09.02.2017.)
30. Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 2013. godinu. Poljičanin T, Benjak T, ur. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2014. http://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2014/12/Ljetopis_2013.pdf (pristupljeno dana 09.02.2017)
31. Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Registar za rak Republike Hrvatske. Incidencija raka u Hrvatskoj 2013., Bilten 38, Zagreb, 2015.
32. Waterhouse JAH, Muir CS, Correa P, Powell J, eds. Cancer incidence in five continents. Lyon: IARC, 1976;3:456.
33. Weiss JR, Moysich KB, Swede H. Epidemiology of male breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005;14(1):20-6

34. Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Služba za epidemiologiju kroničnih nezaraznih bolesti, Nacionalni program ranog otkrivanja raka dojke, <http://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-prevenција-nezaraznih-bolesti/odjel-za-nacionalne-programe-probira-u-odrasloj-populaciji> (pristupljeno dana 22.02.2017.)
35. Ministarstvo zdravlja. Nacionalni program ranog otkrivanja raka dojke (Dr. Andrea Šupe Parun, osobna komunikacija)
36. Jurišić I, Kolovrat A, Mitrečić D, Cvitković A. National program of breast cancer early detection in Brod-Posavina County (East Croatia). *Coll Antropol.* 2014;38(3):961-7.
37. De Angelis R, Sant M, Coleman MP, Francisci S, Baili P, Pierannunzio D, i sur. Cancer survival in Europe 1999–2007 by country and age: results of EURO CARE-5—a population-based study. *Lancet Oncol* 2014;15:23–34
38. Allemani C, Weir HK, Carreira H, Harewood R, Spika D, Wang XS, i sur. Global surveillance of cancer survival 1995–2009: analysis of individual data for 25 676 887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2). *Lancet* 2015;385:977–1010