

RAK PRI ŽENSKAH

WOMEN'S CANCER

AVTORICA / AUTHOR:

dr. Simona Borštnar, dr. med.

*Oddelek za internistično onkologijo,
Onkološki inštitut Ljubljana,
Zaloška 2, 1000 Ljubljana*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: sborstnar@onko-i.si

ALI STE VEDELI?

- V letu 2018 je vsakih 75 minut ena Slovenka zbolela za rakom. Trenutno v naši državi živi skoraj 70.000 žensk z diagnozo raka.
- Večina rakov se razvije zaradi kombinacije dednih in okoljskih dejavnikov, vključno s kajenjem, alkoholom, debelostjo in prehrano. Le 5–10 % vseh rakov je v celoti dednih. Raziskovalci verjamejo, da je polovico vseh primerov raka – in do polovico vseh smrti zaradi raka – mogoče preprečiti.

1 UVOD

V letu 2017 je v Sloveniji za rakom zbolelo 7013 žensk. Če pogledamo vidik najpogostejših rakov pri ženskah, je na prvem mestu (enako kot pri moških) kožni (nemelanomski) rak s 22,9 % in nato rak dojke z 19,9 %. Sledijo mu rak pljuč s 8,1 %, kolorektalni rak s 7,6 %, maternično telo s 5 %, maligni melanom s 4 %, trebušna slinavka s 3 %, ne-Hodgkinovi limfomi z 2,8 %, rak želodca z 2,5% in rak ščitnice z 2,3 %. Vsi ostali raki pa skupaj zajemajo ostalih 21,8 % (1).

Če gledamo z vidika anatomije, torej na rake, ki jih najdemo samo ali pa večinoma pri ženskah, pa poleg raka dojke

POVZETEK

V Sloveniji za rakom zboli okoli 7000 žensk letno. Od teh tretjino zavzemajo raki, značilni za ženski spol. To so rak dojke in ginekološki raki. Za dva ženska raka imamo v Sloveniji organizirana presejalna programa, in sicer ZORA za rak materničnega vratu in DORA za rak dojke. Med vsemi ženskimi raki je rak dojke najpogostejši in tudi najbolj obvladljiv z najboljšim preživetjem. Zdravljenje vseh ženskih rakov je multidisciplinarno in sestoji iz kirurgije, obsevanja in sistemske terapije. Dopolnilna sistemska terapija z zdravili z namenom uničevanja mikrozasevkov je pomembna predvsem pri raku dojke ter raku jajčnikov in jajcevodov. V zdravljenju razsejane bolezni sistemska terapija, kot so: citostatiki, tarčna zdravila in hormonska terapija, blaži simptome in zmanjša obseg bolezni, odloži čas do naslednjega zagona bolezni in podaljša preživetje.

KLJUČNE BESEDE:

rak dojke, ginekološki raki, protirakava zdravila

ABSTRACT

In Slovenia, around 7,000 women get cancer every year. One third of these are female-only cancers. These are breast and gynaecological cancers. There are screening programs for two female cancers in Slovenia, namely ZORA for cervical cancer and DORA for breast cancer. Of all female cancers, breast cancer is the most common and also the best manageable with the best survival. Treatment of all woman cancers is multidisciplinary and consists of surgery, radiation and systemic therapy. Adjuvant systemic therapy to destroy micrometastases is particularly important in breast cancer and ovarian cancer. In treatment of metastatic disease chemotherapy, target drugs and endocrine therapy, are used to alleviate symptoms, reduce the extent of the disease, prolong the time to progression and prolong survival.

KEY WORDS:

breast cancer, gynaecologic cancers, anticancer drugs

med ženske rake uvrščamo ginekološke rake, ki zajemajo skupaj samo dobro desetino vseh rakov pri ženskah. Mednje uvrščamo naslednje lokalizacije raka: zunanje spolovilo,

nožnico, maternični vrat, maternično telo, posteljico in jajčnik z jajcevodi (1, 2).

2 RAZLIKE V INCIDENCI IN PREŽIVETJU MED SPOLOMA

Ženske manj pogosto zbolijo za rakom kot moški, ki imajo na splošno tudi slabše preživetje. V letu 2017 je bilo v Sloveniji petletno preživetje žensk z rakom 60,4 %, moških pa 56,7 %. Pričakovati je, da bosta do svojega 75. leta starosti za rakom zbolela eden od dveh moških in ena od treh žensk (1). Razlika v obolevnosti med spoloma je posledica genetskih in epigenetskih dejavnikov, pa tudi razlik v genski regulaciji in izražanju (3). Nedvomno pa na večjo pojavnost raka pri moških vplivajo tudi vedenjski vzorci, kot je slabša skrb za zdrav način življenja, saj so najpogostejši raki povezani z nezdravim življenjskim slogom, čezmernim sončenjem, nepravilno prehrano, kajenjem in čezmernim pitjem alkoholnih pijač.

3 RAK DOJK

V Sloveniji letno zbolijo za rakom dojk okoli 1400 žensk ter okoli 10 moških. Med dejavniki tveganja so poleg spola še starost, družinska obremenitev ter dejavniki, ki večajo raven estrogena v telesu (zgodnja menarha, pozna menopavza, ničrodnost, pozen prvi porod, majhno število otrok, kratek kumulativni čas dojenja, peroralna hormonska kontracepcija in hormonsko nadomestno zdravljenje). Okoli 5 % bolnic je nosilk mutiranega gena BRCA1 ali 2. Ženska, ki je nosilka mutacije gena BRCA, ima kar 60–85 % verjetnost, da bo zbolela za rakom dojk, medtem ko je v splošni populaciji ta verjetnost 10 %. Na splošno ima med vsemi raki eno najboljših prognoz, saj večino bolnic z lokalno omejenim rakom pozdravimo. Petletno preživetje vseh bolnic je 88 %, kar je za dobrih deset odstotkov več kot pred dvema desetletjema. Izboljšanje prognoze je bilo doseženo predvsem z uvajanjem novih zdravil v zdravljenju zgodnjega in razsejanega raka, pa tudi boljše osveščenostjo, boljše diagnostiko in tudi organiziranim presejanjem žensk v starosti od 50 do 69 let v programu DORA, ki zadnji dve leti pokriva celo državo (1).

Rak dojk je heterogena bolezen z različnimi biološkimi značilnostmi. Zdravljenje je multidisciplinarno, sestoji iz lokalnega zdravljenja z operacijo in obsevanjem ter sistemskega zdravljenja z zdravili. Sistemsko zdravljenje je pomembno zato, ker že zgodaj v poteku bolezni, ko v dojki najdemo samo nekaj milimetrov velik tumor, posamezne rakave celice potujejo po krvnih in limfnih žilah in tvorijo mikrozasovke, te pa lahko z zdravili uničimo (4).

Zaporedje sistemskega in lokalnega zdravljenja in izbira vrste zdravil temelji na bioloških značilnostih tumorja in na obsegu bolezni (velikost tumorja, zajetost pazdušnih bezgavk).

Glede na biološke značilnosti tumorja rak dojk delimo na:

- luminalne A (prisotnost hormonskih receptorjev (HR), brez prekomerne izraženosti receptorja za epidermalni rastni dejavnik tipa 2 (HER2), nizka stopnja diferenciacije tumorja in proliferacijski marker Ki 67),
- luminalne B (ostali s pozitivnimi HR),
- HER2 pozitivne (prekomerna izraženost HER2, negativni HR) in
- trojno negativen podtip (odsotnost HR in negativen status HER2) (5).

Pri tumorjih, ki so večji od 2 cm in imajo zasevke v pazdušnih bezgavkah, zdravljenje praviloma začnemo s predoperativno kemoterapijo (KT) in jih nato operiramo. Glede na odgovor (ali je dosežena patološka popolna remisija ali ne) se odločimo o potrebi po dopolnilni terapiji. Načeloma vse rake, ki imajo prisotne HR (takih je okoli 75 %), zdravimo s hormonsko terapijo, vse, ki imajo pozitiven status HER2 (takih je 15 %), pa s terapijo anti-HER2. Približno polovica bolnikov prejme tudi kemoterapijo. Pri trojno negativnih rakah (takih

ALI STE VEDELI?

- Avstralija je prva država, ki je napovedala, da bo raka materničnega vratu eliminirala do leta 2035, ko naj bi v Avstraliji zabeležili manj kot 4 nove primere in manj kot 1 smrt na 100.000 žensk zaradi tega raka. Avstralija se lahko pohvali z dobro precepljenostjo žensk in moških proti okužbi s HPV ter dobro delujočim in učinkovitim presejalnim programom za raka materničnega vratu.
- Tamoksifen je prvo v skupini zdravil, znanih kot selektivni modulatorji estrogenih receptorjev, odobreno za zdravljenje raka. Prvotno so ga razvili kot kontraceptiv, za zdravljenje raka dojk pa je v uporabi že od leta 1978. Ocenjuje se, da je bilo s tem zdravilom rešenih največ življenj bolnic z rakom dojk.



je okoli 12 %) je KT edino zdravljenje (4). Pri rakah s pozitivnimi HR in negativnim statusom HER2 ter do tremi pozitivnimi pazdušnimi bezgavkami, si pri odločitvi o potrebi po KT pomagamo z večgenskim testiranjem tumorskega tkiva, kar imenujemo tudi genski podpis (6, 7).

Pri okoli 6–8 % bolnic je bolezen primarno razsejana. Žal kljub ustreznemu zdravljenju zgodnjega raka še dodatno pri približno četrtini bolnic pride do sekundarnega razsoja. Tako imamo letno na novo okoli 400 bolnic z razsejanim rakom dojk. Pri teh zdravljenjih temelji na obvladovanju bolezni z zdravili, ki jih izbiramo glede na lastnosti tumorja. Z zdravili lahko dosežemo ublažitev ali prenehanje simptomov, zmanjšanje obsega bolezni, podaljšanje časa do naslednjega zagona bolezni in podaljšanje preživetja (8). Pri razsejanih rakah s pozitivnimi HR je osrednje zdravljenje hormonska terapija, ki jo kombiniramo z enim od tarčnih zdravil, s katerimi preprečujemo odpornost na hormonsko

terapijo in tako dosežemo daljše trajanje remisije. Takšna tarčna zdravila so zaviralci od ciklina odvisnih kinaz 4/6, zaviralec fosfatidilinozitol-3-kinaze alpelizib in zaviralec m-TOR everolimus (8, 9, 10). HER2 pozitivne rake zdravimo z zdravili anti-HER2, ki jih kombiniramo s kemoterapijo ali hormonsko terapijo (HT), če so hkrati pozitivni tudi HR (8, 11). Pri trojno negativnih rakah je osrednje zdravljenje kemoterapija. Pri približno četrtini bolnic, pri katerih na imunskih celicah tumorja dokažemo izraženost liganda za receptor za programirano celično smrt (PD-L1), pa lahko uporabimo tudi imunoterapijo z zaviralcem imunskih kontrolnih točk atezolizumabom (8, 12). Za bolnice z razsejanim rakom z negativnim statusom HER2, ki imajo dokazano zarodno mutacijo BRCA, prihaja v poštev zdravljenje z zaviralci poli (ADP-riboza) polimeraze (PARP) (8, 13). Zdravila, ki jih uporabljamo pri zdravljenju raka dojk, so navedena v preglednici 1.

Preglednica 1: Zdravila za rak dojk.

Table 1: Drug therapy for breast cancer.

ZDRAVILA ZA ZGODNJI RAK DOJK	
HORMONSKA TERAPIJA	ANTIESTROGENI: tamoksifen, ZAVIRALCI AROMATAZE: letrozol, anastrozol, eksemestan AGONIST LHRH: goserelin
KEMOTERAPIJA	POGOSTO UPORABLJENI: doksorubicin, epirubicin, ciklofosamid, docetaksel, paklitaksel OBČASNO UPORABLJENI: 5-fluoracil, metotreksat, kapecitabin
TARČNA ZDRAVILA	ANTI-HER2: trastuzumab, pertuzumab, T-DM1
ZDRAVILA ZA RAZSEJAN RAK DOJK	
HORMONSKA TERAPIJA	ANTIESTROGENI: tamoksifen, fulvestrant ZAVIRALCI AROMATAZE: letrozol, anastrozol, eksemestan AGONIST LHRH: goserelin PROGESTINI: megestrol acetat
KEMOTERAPIJA	doksorubicin, epirubicin, liposomalni doksorubicin, ciklofosamid, docetaksel, paklitaksel, nab-paklitaksel, 5-fluoracil, metotreksat, kapecitabin, gemcitabin, cisplatin, karboplatin, vinorelbin, eribulin
TARČNA ZDRAVILA	ANTI-HER2: trastuzumab, pertuzumab, T-DM1, lapatinib, T-DXd, tukatinib ZAVIRALEC m-TOR: everolimus ZAVIRALCI OD CIKLINA ODVISNIH KINAZ 4/6: abemaciclib, ribociclib, palbociclib ZAVIRALEC FOSFATIDILINOZITOL-3-KINAZE: alpelizib ZAVIRALCI PARP: olaparib, talazoparib
IMUNOTERAPIJA	atezolizumab

LH-RH= gonadotropin sproščujoči hormon; T-DM1= trastuzumab emtanzin; T-DXd = trastuzumab derukstekan; m-TOR: tarča rapamicina pri sesalcih; PARP= poli (ADP-riboza) polimeraza-1

4 GINEKOLOŠKI RAKI

4.1 RAK ZUNANJEGA SPOLOVILA

Rak zunanjega spolovila je redek rak, na leto zbolijo povprečno 45 Slovencek, 20 jih umre. Ključno vlogo pri nastanku ima okužba z onkogenim humanim papiloma virusom (HPV), dejavniki tveganja pa so večje število spolnih partnerjev, zgodnji spolni odnosi, kajenje in imunska oslabiljenost (2). Standardno zdravljenje zgodnjih stadijev je kirurško, ki je v primeru zasevkov v več kot eni regionalni bezgavki dopolnjeno še z obsevanjem. Pri lokalno napredovalih rakih je način zdravljenja kemoradioterapija, ko se obsevanje kombinira s cisplatinom. V zdravljenju razsejane bolezni se uporabljajo različni citostatiki, kot so: 5-fluorouracil, bleomicin, cisplatin, mitomicin C in taksani (14).

4.2 RAK NOŽNICE

Rak nožnice je izjemno redek, zbolijo povprečno 10 Slovencek letno, 4 pa umrejo. Večinoma zboleijo po šestdesetem letu. Vzroki niso dobro poznani, verjetno je najpomembnejša okužba s HPV (2).

V nižjih stadijih bolezni sta najpomembnejša načina zdravljenja kirurgija ter zunanje in/ali notranje obsevanje. Vloga sistemske kemoterapije je omejena na neoperabilno in razsejano bolezen, in sicer prihajajo v poštev predvsem cisplatin in karboplatin, pa tudi nekateri drugi citostatiki (14).

4.3 RAK MATERNIČNEGA VRATU

Rak materničnega vratu je pogostejši kot rak zunanjega spolovila in nožnice, vendar pa se je po zaslugi presejalnega programa ZORA, ki se je pričel izvajati v letu 2003, incidenca skoraj prepolovila. V zadnjem desetletju zboleva okoli 120 žensk letno. Najpogostejše zboleijo ženske okoli 45 leta starosti. Tudi tu je pomemben dejavnik tveganja okužba s HPV, od ostalih pa še kajenje, dolgotrajno jemanje kontracepcijskih tablet in veliko število porodov. Petletno preživetje je 67,8 % (1, 2). K nadaljnjem zmanjševanju pojavnosti tega raka bi lahko pripomogla boljša precepljenost deklic proti HPV, ki je v naši državi nizka, in še boljša udeležba žensk v presejalnem programu.

Zgodnji stadij je asimptomatski. Odkrijemo ga naključno ali pri presejalnih pregledih, zato so priporočeni redni ginekološki pregledi in udeležba v presejalnem programu. Lo-

kalno omejeno bolezen zdravimo z operacijo ali obsevanjem. Standardno zdravljenje lokalno napredovale bolezni je radikalno zunanje obsevanje s sočasno kemoterapijo, ki jima sledi notranje obsevanje (brahiterapija). Sistemsko zdravljenje uporabljamo pri razsejani bolezni, in sicer predvsem kemoterapijo na osnovi platine v kombinaciji s paklitakselom ali pa topotekanom. Učinkovita je tudi kombinacija kemoterapije z zaviralcem žilnega endotelne ravnega faktorja (VEGF) bevacizumabom (15).

4.4 RAK MATERNIČNEGA TELESA

Rak materničnega telesa velja za bolezen razvitega sveta. V Sloveniji zajema peto mesto po pogostosti med ženskami, med ginekološkimi raki pa je najbolj pogost. Zbolijo nekaj več kot 300 žensk letno, večinoma po 60. letu. Bolj so ogrožene ženske, ki so zgodaj dobile menstruacijo in jo izgubile pozno, tiste, ki niso rodile in ki imajo čezmerno telesno težo. Petletno preživetje je 80,3 % (2).

Osnovno in najpomembnejše je operativno zdravljenje. Pri rakah s srednjim ali velikim tveganjem se operaciji doda še dopolnilno obsevanje s brahioradioterapijo ali teleradioterapijo ali kombinacijo obeh. Pri bolnicah, kjer operacija ni možna zaradi prevelikega obsega ali pridruženih bolezni ali pri lokalni ponovitvi bolezni, je zdravljenje izbora radioterapija z ali brez sočasne kemoterapije s cisplatinom. Pri bolnicah z velikim tveganjem ponovitve bolezni lahko dopolnilno sistemsko zdravljenje s preparati platine v kombinaciji s taksani zmanjša delež ponovitev bolezni. Pri 15–20 % bolnic se bolezen ponovi. Razsejano bolezen lahko obvladujemo s kemoterapijo s preparati platine, antraciklini, taksani, in sicer v kombinaciji ali kot monoterapijo. Če so v tumorju izraženi HR, je učinkovita tudi terapija z megestrol acetatom, pa tudi antiestrogeni in zaviralci aromataze (16).

4.5 GESTACIJSKE TROFOBLASTNE NEOPLAZIJE

Gestacijske trofoblastne neoplazije so skupina izjemno redkih oblik malignih tumorjev. Mednje uvrščamo invazivno molo, horiokarcinom, trofoblastni tumor ležišča posteljice in epitelioidni trofoblastni tumor (17).

4.6 RAK JAJČNIKOV IN JAJCEVODOV

V Sloveniji zbolijo vsako leto okoli 160 žensk za rakom jajčnikov, okoli 50 za mejno malignimi tumorji jajčnikov, 7 za rakom jajcevodov in 11 za primarnim tumorjem peritoneja (2). Rake jajčnikov nadalje delimo glede na izvor, in sicer



na epiteljske (več kot 90 %), zarodne (5%) in stromalne (redki) (18). Zbolevajo ženske v vseh starostnih obdobjih, pogosteje pa po 50. letu. Dejavniki tveganja so ničrodnost in neplodnost. Manjše tveganje pa imajo ženske z zavrtovulacijo (nosečnost, peroralni kontraceptivi) ter ženske po histerektomiji in ligaturi jajcevodov. Eden najpomembnejših dejavnikov tveganja je družinska obremenjenost, prisotnost mutacije BRCA 1/2 in Lynchev sindrom. Pri nosilkah mutacije gena BRCA je verjetnost, da bo zbolela za rakom jajčnikov ali jajcevodov 20–40 % (pri ženskah brez okvare 1–2 %). Med vsemi ginekološkimi raki imajo bolnice z rakom jajčnikov in jajcevodov najslabšo prognozo. Petletno preživetje raka jajčnikov je komaj 40 % (1, 2). Najpomembnejšo vlogo imata kirurško in sistemsko zdravljenje. S kirurškim posegom je treba doseči maksimalno citoredukcijo, saj je preživetje odvisno od velikosti preostalega tumorja. Pri operaciji odstranijo tudi maternico in jajceveda, medenične in paraortalne bezgavke, omentum in slepič. Pri večini bolnic je po kirurškem zdravljenju potrebno dopolnilno sistemsko zdravljenje s kemoterapijo v kombinaciji karboplatina in paklitaksela. Bolnice stadijev IIIB, IIIC in IV prejmejo tudi tarčno zdravilo bevacizumab. Kadar izhodiščno ni možna radikalna odstranitev, se sistemsko kemoterapija izvede pred operacijo. V zdravljenju razsejane bolezni izbor zdravil temelji predvsem na intervalu, ki je minil od predhodnega zdravljenja. Uporabljamo različne citostatike in tarčna zdravila. Med temi je pri bolnicah z zarodno ali somatsko mutacijo v genih BRCA1 in 2 zelo pomemben zaviralec PARP olaparib (18, 19). Zdravila za raka jajčnikov so navedena v preglednici 2.

5 RAK PRI MLADIH ŽENSKAH V REPRODUKTIVNEM OBDOBJU

Štiri odstotke žensk je ob diagnozi raka mlajših od 40 let, največ od teh je bolnic z rakom dojk (1). Mnoge od njih še niso rodile in so na začetku kariere poti. Njihove skrbi so večplastne in povezane s skrbjo zaradi morebitne neplodnosti, izgube ženskosti in materinstva, nezadovoljstvom s

podobo telesa in spolnostjo, skrbi glede zmenkov, razkritja in zavrnitve (bodočega) partnerja, spremljajo jih občutki nezadostnosti in strahu pred nezmožnostjo izpolnitve pomembnih življenjskih ciljev (20).

Posledica kemoterapije je lahko akutna odpoved jajčnikov ali zmanjšana rezerva jajčnikov in posledična prezgodnja odpoved jajčnikov. Zato je pomembno, da mlade bolnice seznanimo s tem neželenim učinkom zdravljenja in poskušamo ohraniti plodnost. Hranimo lahko: zarodke (če imajo partnerja), jajčne celice (adolescentke, bolnice brez partnerja) in tkivo jajčnika (21). V Sloveniji poteka dobro sodelovanje med onkologi in reproduktivnimi ginekologi, tako da je vsaki bolnici omogočeno posvetovanje glede ohranjanja plodnosti, postopki pa so kriti s strani Zavoda za zdravstveno zavarovanje Slovenije.

6 RAK V NOSEČNOSTI

Rak v nosečnosti se razvije pri 1 na 1000 nosečnic. Najpogostejši je rak dojk, sledijo rak materničnega vratu, limfomi, rak jajčnikov, levkemija, kolorektalni karcinom in melanom. Zdravljenje raka zaradi nosečnosti ni odloženo, je pa prilagojeno. Kirurško zdravljenje se praviloma izvede kljub morebitnemu tveganju zapletov. Kemoterapije v prvem trimestru nosečnosti ne smemo dati, saj lahko povzroči okvaro ploda, v drugem in tretjem trimestru nosečnosti pa te ne povzroči, vendar pa je lahko povezana s prezgodnjim porodom ali izgubo ploda. Ostale vrste sistemskega zdravljenja (tarčna terapija, HT) se morajo pričeti šele po porodu, enako tudi obsevanje (22).

7 SKLEP

Rak je ne glede na spol in vrsto velik zdravstveni problem. Rak pri ženskah je manj pogost in bolj obvladljiv kot rak

Preglednica 2: Zdravila za zdravljenje karcinoma jajčnikov in jajcevodov.

Table 2: Drugs for the treatment of ovarian and fallopian tube cancer.

KEMOTERAPIJA	karboplatin, pegilirani liposomalni doksorubicin, paklitaksel, gemcitabine, trabektidin, etopozid, docetaksel, topotekan
TARČNA ZDRAVILA	ZAVIRALEC VEGF: bevacizumab; ZAVIRALEC PARP: olaparib

VEGF = žilni endotelni rastni dejavnik; PARP = poli (ADP-riboza) polimeraza-1

pri moških. Deloma je to povezano z bolj zdravim življenjskim slogom, boljše osveščenostjo, pa tudi dejstvom, da dva od treh presejalnih programov v Sloveniji pokrivata ženske rake. Med vsemi ženskimi raki je rak dojke najpogostejši. Ne glede na vrsto pa so vsi ženski raki, če so odkriti dovolj zgodaj, v lokalizirani obliki, v večini primerov ozdravljivi.

8 LITERATURA

1. Rak v Sloveniji 2017. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije, 2020.
2. Zadnik V. Epidemiologija ginekoloških rakov. V: Takač I (ur.), Arko D. Ginekološka onkologija. 1. izd. Maribor: Univerzitetna založba Univerze, 2020. Str. 35–41.
3. Lopes-Ramos CM, Quackenbush J, DeMeo DL. Genome-Wide Sex and Gender Differences in Cancer. *Front Oncol.* 2020; 10: 597788.
4. Borštnar S. Pristop k zdravljenju raka dojk. V: Duratović Konjević A (ur.), Borštnar S (ur.). Zbornik prispevkov. Šola raka dojk, Ljubljana, 3. oktober 2019. Ljubljana: Združenje za senologijo SZD, 2019. Str. 46–51.
5. Waks AG, Winer EP. Breast Cancer Treatment: A Review. *JAMA.* 2019 Jan 22; 321(3): 288–300.
6. Sparano JA, Gray RJ, Ravdin PM, Makower DF, Pritchard KI, Albain KS, et al. Clinical and Genomic Risk to Guide the Use of Adjuvant Therapy for Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2019 Jun 20; 380(25): 2395–2405.
7. Cardoso F, van't Veer LJ, Bogaerts J, Slaets L, Viale G, Delaloge S, et al. 70-Gene Signature as an Aid to Treatment Decisions in Early-Stage Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2016 Aug 25; 375(8): 717–729.
8. Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, Curigliano G, Aapro MS, André F, et al.. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Ann Oncol.* 2020 Dec; 31(12): 1623–1649.
9. Andrahennadi S, Sami A, Manna M, Pauls M, Ahmed S. Current Landscape of Targeted Therapy in Hormone Receptor-Positive and HER2-Negative Breast Cancer. *Curr Oncol.* 2021 May 11; 28(3): 1803–1822.
10. Kovač A, Matos E, Kuhar CG et al. Efficacy and safety of selective cyclin-dependent kinases 4/6 inhibitors in hormone-receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer – results from a real-world setting. *Cancer Treat Res Commun.* 2020; 25: 100201.
11. Hurvitz SA, Gelmon KA, Tolaney SM. Optimal Management of Early and Advanced HER2 Breast Cancer. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2017; 37: 76–92.
12. Heeke AL, Tan AR. Checkpoint inhibitor therapy for metastatic triple-negative breast cancer. *Cancer Metastasis Rev.* 2021 Jun; 40(2): 537–547.
13. Cortesi L, Rugo HS, Jackisch C. An Overview of PARP Inhibitors for the Treatment of Breast Cancer. *Target Oncol.* 2021 May; 16(3): 255–282.
14. Klopp AH, Eifel PJ, Berek JS et al. (2015). Cancer of the cervix, vagina, and vulva. In DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology: Tenth Edition Wolters Kluwer Health Adis (ESP).
15. Marth C, Landoni F, Mahner S, McCormack M, Gonzalez-Martin A, Colombo N; ESMO Guidelines Committee. Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017 Jul 1; 28(suppl_4): iv72–iv83.
16. Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *International Journal of Gynecologic Cancer* 2021; 31: 12–39.
17. Pakiž M, Verbančič T, Dovnik A. Gestacijska trofoblastna bolezen. In: Takač I (ed.), Arko D. Ginekološka onkologija. 1. izd. Maribor: Univerzitetna založba Univerze, 2020. Str. 688–695.
18. Ledermann JA, Raja FA, Fotopoulou C et al. ESMO Guidelines Working Group. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2013 Oct; 24 Suppl 6: vi24–32.
19. Škof E. Sistemsko zdravljenje malignih tumorjev jajčnikov. In: Takač I (ed.), Arko D. Ginekološka onkologija. 1. izd. Maribor: Univerzitetna založba Univerze, 2020. Str. 774–781.
20. Benedict C, Thom B, Friedman DN, Pottenger E, Raghunathan N, Kelvin JF. Fertility information needs and concerns post-treatment contribute to lowered quality of life among young adult female cancer survivors. *Support Care Cancer.* 2018 Jul; 26(7): 2209–2215.
21. Vrtačnik-Bokal E. Postopki zunajtelesne oploditve pri bolnicah z rakom = Different approaches to fertility preservation program. V: Reljič M (ur.). Dobra klinična praksa pri postopkih zunajtelesne oploditve : osnovni tečaj : zbornik predavanj : klinični in laboratorijski vidiki : Medicinska fakulteta Univerze v Mariboru, 27. in 28. 1. 2017. Maribor: Univerzitetni klinični center. 2017, str. 130–134.
22. Poggio F, Tagliamento M, Pirrone C et al. Update on the Management of Breast Cancer during Pregnancy. *Cancers (Basel).* 2020 Dec 3; 12(12): 3616.

