Terapijski pristupi i osobitosti tumora dojke u Republici Hrvatskoj u 2017. godini

Majer, Ana

Master's thesis / Diplomski rad

2019

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

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:171:958559

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET
UNIVERSITAS STUDIORUM SPALATENSIS
FACULTAS MEDICA

Repository / Repozitorij:

MEFST Repository

zir.nsk.hr

UNIVERSITY OF SPLIT

dabar
DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET

Ana Majer

TERAPIJSKI PRISTUPI I OSOBITOSTI TUMORA DOJKE U REPUBLICI HRVATSKOJ U 2017. GODINI

Diplomski rad

Akademska godina:

2018./2019.

Mentor:

dr. sc. Ivana Mrklić, dr. med.

Split, srpanj 2019.

SADRŽAJ

1. UVOD **1**
1.1. Karcinom dojke **2**
1.1.1. Epidemiologija **2**
1.1.2. Rizični čimbenici **2**
1.1.3. Klinička slika **3**
1.1.4. Histološka klasifikacija **3**
1.1.5. Imunohistokemijska i genska klasifikacija **7**
1.1.6. TNM klasifikacija i klinički stadiji raka dojke **9**
1.1.7. Prognostički i prediktivni čimbenici **12**
1.2. Dijagnostika raka dojke **13**
1.2.1. Anamneza i klinički pregled **13**
1.2.2. Radiološka dijagnostika **13**
1.2.3. Konačna dijagnoza i određivanje stadija **14**
1.3. Liječenje raka dojke **15**
1.3.1. Kirurško liječenje **15**
1.3.2. Biopsija limfnog čvora stražara **19**
1.3.3. Onkološko liječenje **20**
2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA I HIPOTEZE **22**
2. 1. Ciljevi istraživanja **23**
2. 2. Hipoteze **23**
3. MATERIJALI I METODE **24**
3.1. Organizacija studije **25**
3.2. Ispitanici **25**
3.3. Metode **25**
3.3.1. Histološke analize **25**
3.3.2. Primarne mjere ishoda **25**
3.3.3. Sekundarne mjere ishoda **26**
3.3.4. Statistička obrada podataka **26**
4. REZULTATI **27**
5. RASPRAVA **39**
6. ZAKLJUČCI **45**
7. POPIS CITIRANE LITERATURE **48**

8. SAŽETAK **54**
9. SUMMARY **56**
10. ŽIVOTOPIS **58**

ZAHVALA

Zahvaljujem svojoj mentorici, dr. sc. Ivani Mrklić na uloženom trudu i strpljenju za vrijeme izrade diplomskog rada.

Hvala mojoj obitelji na kontinuiranoj podršci i savjetima tijekom školovanja.

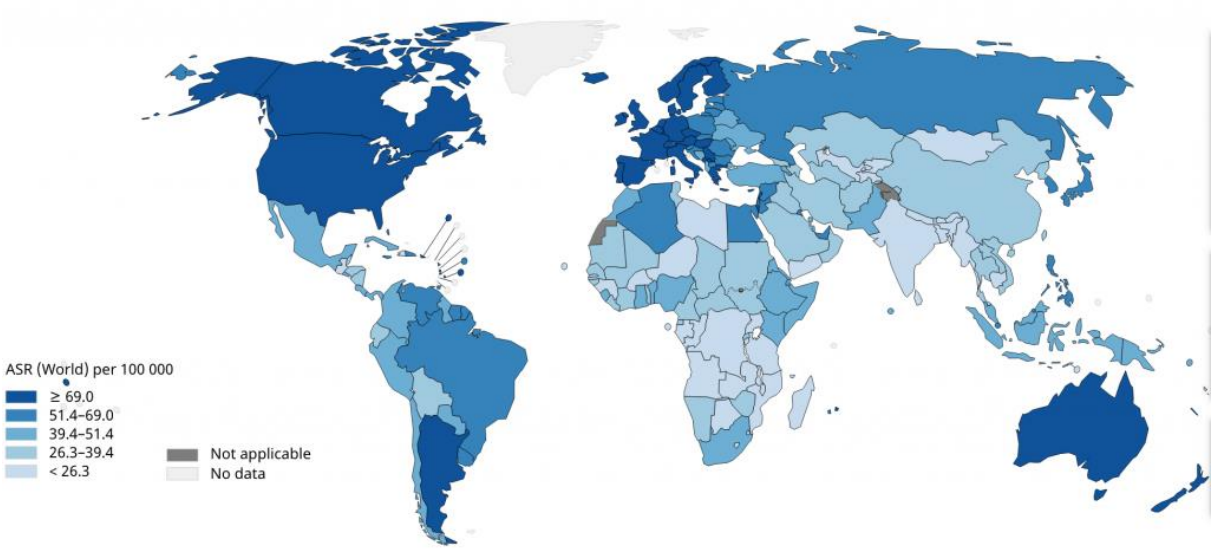
1. UVOD

1.1. Karcinom dojke

Karcinom dojke jedan je od najvećih javnozdravstvenih problema zapadnog svijeta te najčešći zloćudni tumor u žena. Čini gotovo 25% tumora u žena, a uzrokuje oko 15% smrti zbog raka (1).

1.1.1. Epidemiologija

Zabilježena je različita zemljopisna rasprostranjenost raka dojke, sa visokom stopom incidencije u zapadnom svijetu, koja iznosi više od 69 na 100 000 žena (Slika 1). Učestalost raka dojke mnogo je niža u Japanu, i općenito u Aziji. Osim zemljopisne varijacije postoji i različita učestalost s obzirom na ekonomsku razvijenost. Incidencija u slabije razvijenim zemljama je između 20 i 60/100 000 žena, uz kontinuiran porast incidencije. Razvijene zemlje imaju incidenciju od 60 do 100/100 000 žena. U Hrvatskoj je rak dojke po incidenciji na prvom mjestu, a godišnje se dijagnosticira oko 2 600 novih slučajeva, što svrstava Hrvatsku među zemlje s visokom incidencijom karcinoma dojke (1).



Slika 1. Zemljopisna raspodjela učestalosti raka dojke u 2018. godini (Preuzeto iz: Mammalive, The Healthy Breast Program, Global Breast Cancer Incidence 2018)

1.1.2. Rizični čimbenici

Utvrđeni su brojni rizični čimbenici za nastanak karcinoma dojke. Najznačajniji je starija životna dob. Iako se karcinom dojke može javiti u bilo kojoj životnoj dobi, učestalost

značajno raste nakon 35. do 40. godine, a malokad se javlja prije 25. godine. Žene koje imaju pozitivnu obiteljsku anamnezu, odnosno žene kojima je majka ili teta oboljela od raka dojke, imaju relativni rizik za nastanak raka dojke 8 puta veći od žena bez pozitivne obiteljske anamneze. Također, što je dulja izloženost djelovanju estrogena, veća je vjerojatnost nastanka karcinoma dojke. S duljinom djelovanja estrogena povezana je dob pri prvom porođaju, broj porođaja, rana menarha i kasna menopauza. Žene koje su prvi porod imale u starijoj životnoj dobi imaju veći rizik za nastanak karcinoma dojke. Uz to, bitan je i broj porođaja. Nerotkinje imaju 4 puta veći rizik za nastanak raka dojke. Žene s ranom menarhom i kasnom menopauzom imaju 2,5 puta veći rizik za nastanak raka dojke. Debljina u postmenopauzalnom razdoblju također uzrokuje veću izloženost estrogenima, zbog čega povećava rizik za nastanak karcinoma dojke. Uzimanje oralnih kontraceptiva prije 25. godine i dulje od 4 godine povećava rizik za 1,52 puta. Uzimanje oralnih kontraceptiva nakon 25. godine nije povezano s nastankom raka dojke. Hormonska nadomjesna terapija povećava rizik za 1,36 puta. Bitni su i čimbenici okoliša, kao što je dijagnostičko ili terapijsko ionizirajuće zračenje koje povećava rizik za nastanak karcinoma dojke, pogotovo u žena mlađih od 40 godina. Uloga prehrane još je uvijek nedovoljno istražena (1).

1.1.3. Klinička slika

Karcinom dojke najčešće se očituje kao bezbolan čvor u dojci. Nešto je učestaliji u lijevoj dojci nego u desnoj. Najčešće nastaje u gornjem lateralnom kvadrantu (oko 50% slučajeva), oko 10% u svakom od ostalih kvadranta te oko 20% u središnjem dijelu dojke, oko bradavice (2). Može se pojaviti uvlačenje bradavice, iscjedak iz bradavice, najčešće smeđasto-krvavi, uvlačenje kože i upala u području tumora. Ako su regionalni limfni čvorovi zahvaćeni i oni se mogu palpirati ili vidjeti. Kod uznapredovalih slučajeva može biti prisutan edem ruke. Posebnu kliničku sliku čini pojava crvene, otečene dojke i kože poput kore naranče koja se vidi kod upalnog raka dojke. Ako postoje udaljene presadnice, klinička slika ovisi o organu ili tkivu u kojem se one nalaze (1).

1.1.4. Histološka klasifikacija

Karcinom dojke najčešće nastaje iz epitela terminalnih kanalića ili duktulo – lobularnih jedinica (2). S obzirom na invazivnost, dijele se na neinvazivne, mikroinvazivne i invazivne.

U neinvazivne spadaju intraduktalni karcinom (DCIS), intraduktalni papilarni karcinom i lobularni karcinom *in situ* (LCIS). Od invazivnih razlikujemo invazivni duktalni karcinom

bez posebne oznake, invazivni lobularni karcinom, Pagetovu bolest bradavice, medularni karcinom, mucinozni karcinom, tubularni karcinom, invazivni papilarni karcinom i ostale rijetke tumore (2).

1.1.4.1. Neinvazivni karcinomi dojke

Neinvazivni karcinomi dojke, karcinomi *in situ*, definiraju se kao tumori kod kojih je proliferacija tumorskih stanica ograničena na duktuse ili lobule te nije prisutna invazija bazalne membrane (2).

1.1.4.1.1. Duktalni karcinom *in situ*

Duktalni karcinom *in situ* najčešći je oblik preinvazivnog karcinoma dojke. Najčešće se nalazi u žena između 40 i 60 godina. Primjena mamografije kao metode probira za rak dojke povećala je dijagnostiku ovog podtipa. Duktalni karcinom *in situ* karakteriziran je proliferacijom epitelnih stanica koje izgledaju kao zloćudne stanice unutar kanalića tkiva dojke, a izostaje invazija kroz bazalnu membranu kanalića. U većine žena dijagnosticira se slučajno, zato što rijetko uzrokuju makroskopske promjene. Mikroskopski, tumorske stanice ispunjavaju kanaliće i uzrokuju njihova proširenja. Prema izgledu intraduktalnih žarišta, tumori se klasificiraju u nekoliko skupina: solidni, komedo, mikropapilarni i kribriformni. Prema izgledu jezgara tumorskih stanica može biti niskog, srednjeg i visokog nuklearnog gradusa (2).

1.1.4.1.2. Lobularni karcinom *in situ*

Lobularni karcinom *in situ* čini 3 – 5% karcinoma dojke. Javlja se u mlađih žena, 90% bolesnica je premenopauzalne dobi. Makroskopski se gotovo nikada ne može uočiti, također rijetko se vidi mamografski pa se najčešće dijagnosticira pregledom bioptičkih uzoraka dojke koji su uzeti zbog druge indikacije. Mikroskopski, nalaze se lobuli koji su većim dijelom ispunjeni malim neoplastičnim stanicama, jednoličnih jezgara. Često nastaje multifokalno u istoj dojci (2).

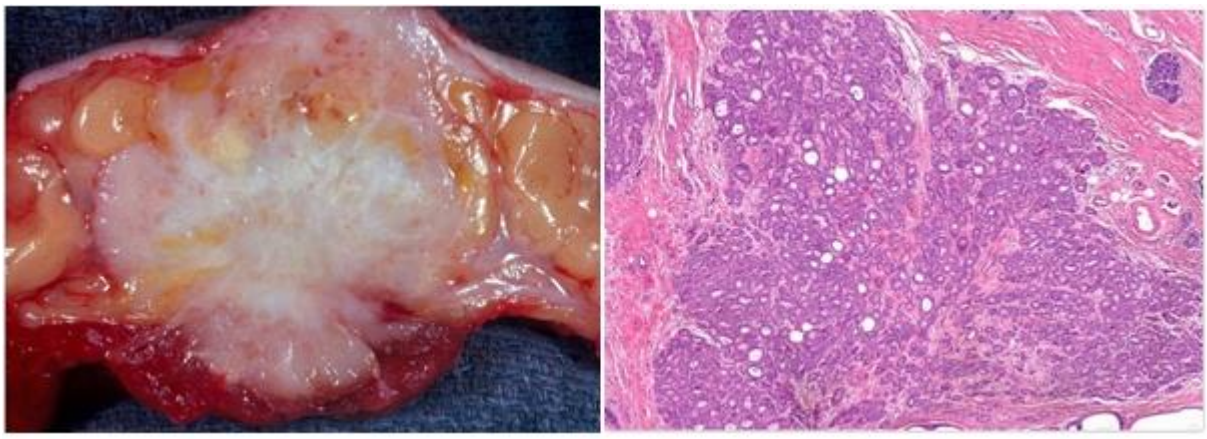
1.1.4.2. Mikroinvazivni karcinomi dojke

Mikroinvazivni karcinom karakteriziran je probojem bazalne membrane, uz postojanje jednog ili više invazivnih mikroskopskih žarišta koji infiltriraju stromu u debljini ≤0,1 cm (2,3).

1.1.4.3. Invazivni karcinomi dojke

1.1.4.3.1. Duktalni invazivni karcinom dojke

Duktalni invazivni karcinom nastaje iz epitela terminalnih kanalića dojke. Dijagnosticira se palpacijom, jer se najčešće očituje kao kvržica čvrste konzistencije, ili mamografijom, gdje se prikazuje kao povećanje gustoće i promjena nepravilnih rubova. Kod uznapredovalih slučajeva, može doći do fiksacije na prednju stijenku prsnog koša i uvlačenja kože ili bradavice. Još se naziva i sciroznim (*grč. skirrhos* – čvrst) rakom jer je ponekad tkivo toliko čvrsto da daje otpor pri rezanju nožem. Mikroskopski, građen je od atipičnih epitelnih stanica koje su nakupljene u obliku tračaka, solidnih žarišta, tubula, žlijezda, anastomozirajućih žarišta ili mješavine svega navedenoga (Slika 2) (2).



Slika 2. Makroskopski i mikroskopski prikaz duktalnog invazivnog karcinoma dojke (Preuzeto s: WebPathology, Infiltrating Ductal Carcinoma)

1.1.4.3.2. Lobularni invazivni karcinom

Lobularni invazivni karcinom nastaje u terminalnoj duktulo – lobularnoj jedinici. Čini oko 10% svih invazivnih tumora dojke. U posljednje je vrijeme došlo do porasta incidencije ovog tumora kod žena starije dobne skupine, što se povezuje se s korištenjem nadomjesne hormonske terapije. Makroskopski, najčešće se prikazuje kao palpabilni čvor u dojci. Mikroskopski, najčešće je građen od tračaka tumorskih stanica uniformnog izgleda, a može formirati i solidne nakupine. Karakteristično za ovaj karcinom je koncentrično redanje stanica oko očuvanih kanalića. Česta je bilateralna pojava te multicentrična pojavnost u istoj dojci (2).

1.1.4.3.3. Pagetova bolest bradavice

Poseban tip duktalnog karcinoma jest Pagetova bolest bradavice. Nastaje u glavnim izvodnim kanalićima dojke kao neinvazivni duktalni karcinom. Širi se proksimalno prema koži koju zahvaća sekundarno. Uzrokuje promjene na bradavici koje nalikuju na dermatološke bolesti. Bradavica može izgledati hrapavo, zadebljano, ulcerirano, često vlaži. Mikroskopski, unutar epidermisa nalaze se tumorske stanice, tj. Pagetove stanice. To su velike, hiperkromatske stanice koje imaju svijetlu citoplazmu. Uz zahvaćenost kože nalazi se i neinvazivni ili invazivni oblik duktalnog karcinoma dojke (2).

1.1.4.3.4. Medularni karcinom

Medularni karcinom dobro je ograničen tumor. Građen je od solidnih, anastomozirajućih žarišta polimorfnih atipičnih epitelnih stanica okruženih nakupinama limfocita, uz oskudnu vezivnu stromu i bez žljezdanih struktura. Palpatorno je mekan tumor, veličine od 1 – 5 cm, a mamografski se prikazuje kao dobro ograničena tvorba zbog čega se može zamijeniti za dobroćudnu promjenu (2).

1.1.4.3.5. Mucinozni karcinom

Mucinozni karcinom spororastući je tumor koji se obično javlja u starijih žena. Najčešće je dobro ograničen, mekane konzistencije. Mikroskopski, građen je od stanica koje stvaraju veću količinu sluzi unutar koje se nalaze otočići tumorskih stanica. Mucinozna žarišta mogu biti izmiješana sa žarištima običnog invazivnog duktalnog karcinoma, a tumor se klasificira kao mucinozni ako više od 90% tumora ima karakterističnu mikroskopsku sliku (2).

1.1.4.3.6. Tubularni karcinom dojke

Tubularni karcinom dojke rijedak je tumor, obično malen i zvjezdolika izgleda. Javlja se u bolesnica starije životne dobi. Tumor ima izvrsnu prognozu. Mikroskopski, građen je od tubula koji su obloženi jednim redom epitelnih stanica, s otvorenim, praznim lumenima. Tubuli izgledaju poput plamena svijeće, ovalni su ili zašiljeni na jednome kraju. Epitelne stanice su uniformne, male, s tamnim jezgrama i rijetkim mitozama. Stroma je dezmoplastična. Mogu se pronaći i kalcifikati. Dijagnoza se postavlja ako više od 90% tumora ima karakterističnu mikroskopsku sliku (2).

1.1.4.3.7. Papilarni karcinom

Invazivni papilarni karcinom rijedak je tumor, čini manje od 1% svih tumora dojke. Obično je dobro ograničen, mekan. Najčešće se očituje krvarenjem iz bradavice. Mikroskopski, nastaje u većim izvodnim kanalićima. Građen je od papilarnih izdanaka koji se projiciraju u lumen kanalića i imaju fibrovaskularni držak obložen s više redova zloćudnih epitelnih stanica. Sadrži i invazivnu komponentu koja infiltrira okolno tkivo (2).

1.1.4.3.8. Inflamatorni karcinom dojke

Inflamatorni karcinom dojke rijedak je, ali agresivan oblik karcinoma dojke. Nastaje širenjem malignih stanica u limfatičke prostore uz često zahvaćanje aksilarnih limfnih čvorova. Klinički, dojka je crvena, otečena i topla, zbog tumorskih stanica koje dovode do opstrukcije limfnih žila. Češće se javlja u mlađih žena. Lošiju prognozu imaju bolesnice sa zahvaćenim aksilarnim limfnim čvorovima u trenutku postavljanja dijagnoze, bolesnice s ER – negativnim tumorom i prisutnom mutacijom p53 gena (2).

1.1.5. Imunohistokemijska i genska klasifikacija

Karcinome dojke, s obzirom na genska obilježja, dijelimo u pet podtipova: luminalni A, luminalni B, HER2 pozitivni, bazalni i podtip „nalik normalnoj dojci“. Ova podjela temelji se na ekspresiji različitih gena i podrijetlu tumora iz određene vrste epitelnih stanica (luminalne ili bazalne) (4,5).

Luminalni tumori tipa A imaju nisku ekspresiju citokeratina male molekulske mase, a visoku ekspresiju hormonskih receptora i njima povezanih gena te su HER2/neu negativni.

Luminalni tumori tipa B imaju nisku ekspresiju citokeratina male molekulske mase, umjerenu ekspresiju hormonskih receptora i njima povezanih gena te varijabilnu ekspresiju HER2/neu. Najčešće imaju veću proliferaciju i viši histološki gradus nego luminalni tumori tipa A.

HER2 pozitivni tumori imaju visoku ekspresiju HER2/neu te nisku ekspresiju ER i njima povezanih gena. Često su visokog histološkog gradusa, visokog proliferacijskog indeksa, uz češću infiltraciju limfnih čvorova.

Tumori dojke bazalnog podtipa imaju visoku ekspresiju bazalnih epitelnih gena i bazalnih citokeratina, nisku ekspresiju ER i njima povezanih gena te nisku ekspresiju HER2/neu.

Karcinomi dojke "nalik normalnoj dojci" imaju visoku ekspresiju gena koji su izraženi u adipoznom tkivu i stanicama bazalnog epitela. Slični su uzorcima fibroadenoma i normalnih dojki uz visok sadržaj stromalnih stanica (4,5).

Obzirom da je gensko profiliranje skupa i za većinu centara nedostupna metoda, u rutinskoj dijagnostici prihvaćena je surogatna imunohistokemijska klasifikacija zasnovana na imunohistokemijskoj ekspresiji estrogenskih i progesteronskih receptora, prekomjernoj ekspresiji i/ili amplifikaciji HER2 onkogena te Ki – 67 proliferacijskom indeksu (6).

Prema imunohistokemijskim obilježjima, tumore dojke dijelimo u četiri podtipa: luminalne tumore tipa A, luminalne tumore tipa B, HER2 pozitivne i trostruko negativne tumore (Tablica 1) (1).

Luminalni tumori tipa A čine oko 40% karcinoma dojke. Imaju visoku razinu estrogenskih i progesteronskih receptora, nizak proliferacijski indeks te su HER2 negativni. Odgovaraju na kemoterapiju i hormonsku terapiju te imaju bolju prognozu od luminalnih tumora tipa B.

Luminalni tumori tipa B imaju visoku razinu estrogenskih receptora, a uz to mogu imati i nisku razinu progesteronskih receptora ili nizak indeks proliferacije ili biti HER2 negativni. Dobro odgovaraju na hormonsku terapiju, a ako su HER2 pozitivni i na imunoterapiju. Različito odgovaraju na kemoterapiju.

HER2 pozitivni tumori negativni su na estrogenske i progesteronske receptore. Dobro odgovaraju na kemoterapiju i imunoterapiju (trastuzumab). Agresivnijeg su ponašanja i slabijeg preživljenja.

Trostruko negativni tumori čine otprilike 20% karcinoma dojke. Kod trostruko negativnih tumora negativni su hormonski receptori i HER2. Osnovu njihove terapije čini kemoterapija. Ovaj podtip agresivnog je tijeka, s visokim rizikom recidiva (1,2,7-9).

Tablica 1. Imunohistokemijska klasifikacija.

Podtip karcinoma dojke	Karakteristike
Luminalni tumor tipa A	Visoka razina estrogenskih i progesteronskih receptora Ki-67 < 20% HER2 -
Luminalni tumor tipa B	Razina progesteronskih receptora < 20% ili Ki-67 > 20% ili HER2 +
HER2 pozitivni tumor	HER2 + ER - PR -
Trostruko negativni tumor	HER2 - ER - PR -

1.1.6. TNM klasifikacija i klinički stadiji raka dojke

TNM klasifikacija označava kliničku proširenost tumora, koja je bitna za prognozu i liječenje raka dojke. Osnovu TNM klasifikacije napravio je Francuz Pierre Denoix koji je tumor (T) svrstao prema tome je li zahvatio regionalne limfne čvorove (N) ili već stvorio i udaljene metastaze (M).

TNM klasifikacija:

- **Tx** - primarni tumor ne može se odrediti
- **T0** - ne može se dokazati primarni tumor
- **Tis (DCIS)** - duktalni karcinom *in situ*
- **Tis (Paget)** - Pagetova bolest bradavice bez podležećeg invazivnog ili *in situ* karcinoma
- **T1** - tumor ≤20mm u najvećem promjeru
  T1mic - tumor ≤1mm u najvećem promjeru
  T1a - tumor >1mm, ali ≤5mm u najvećem promjeru

T1b - tumor >5mm, ali ≤10mm u najvećem promjeru

T1c - tumor >10mm, ali ≤20mm u najvećem promjeru

- **T2** - tumor >20mm, ali ≤50mm u najvećem promjeru
- **T3** - tumor >50mm u najvećem promjeru
- **T4** - tumor bilo koje veličine s direktnom invazijom stijenke prsnog koša i/ili kože (ulceracija ili makroskopski kožni čvorovi)

  T4a - ekstenzija tumora na stijenku prsnog koša, invazija ili adherencija pektoralnog mišića u odsutnosti invazije struktura stijenke prsnog koša ne kvalificira se kao T4

  T4b - ulceracija i/ili ipsilateralni makroskopski satelitski čvor i/ili edem kože, koji ne uključuje kriterije inflamiranog karcinoma

  T4c - prisutni kriteriji T4a i T4b

  T4d - inflamirani karcinom

- **Nx** - ne može se procijeniti (nije uzet uzorak za PHD analizu)
- **N0** - nije se identificiralo metastaza u limfnim čvorovima ni ITC (*isolated tumor cells*)

  N0 (i+) - samo ITCs (nakupine malignih stanica ne veće od 0.2 mm) u regionalnim limfnim čvorovima

  N0 (mol+) - pozitivan nalaz RT-PCR-om; nije se detektiralo ITCs
- **N1**

  N1mi - mikrometastaze (>0,2 mm, ali ≤2mm)

  N1a - metastaze u 1 – 3 aksilarna limfna čvora, najmanje 1 metastaza >2 mm

  N1b - metastaza u ipsilateralne interne mamarne limfne čvorove čuvare, isključujući ITC

  N1c – N1a i N1b
- **N2**

  N2a - metastaza u 4 -9 limfnih čvorova (najmanje jedan tumorski depozit >2 mm)

  N2b - metastaze klinički detektirane u internim mamarnim limfnim čvorova, sa ili bez mikroskopske potvrde; s patološki negativnim aksilarnim limfnim čvorovima
- **N3**

  N3a - metastaza u 10 ili više aksilarnih limfnih čvorova (najmanje 1 tumorski depozit >2mm) ili metastaza u infraklavikularne limfne čvorove

  N3b - N1a ili N2a u prisutnosti N2b (slikovnim metodama pozitivni interni mamarni

limfni čvorovi); ili N2a u prisutnosti N1b
N3c - metastaze u ipsilateralne supraklavikularne limfne čvorove

- **M0 (i+)** - bez kliničkog ili radiološkog dokaza o postojanju metastaze, uz prisutnost depozita tumorskih stanica <0.2 mm dokazanog mikroskopski ili molekularnim metodama
- **M1** - metastaza dokazana klinički ili slikovnim metodama i/ili histološki dokazana metastaza >0.2 mm

Klinički stadiji raka dojke:

- Stadij 0: Tis, N0, M0
- Stadij IA: T1, N0, M0
- Stadij IB:T0 – T1, N1mi, M0
- Stadij IIA: T0 – T1, N1, M0 ili T2, N0, M0
- Stadij IIB: T2, N1, M0 ili T3, N0, M0
- Stadij IIIA: T0 – T3, N2, M0 ili T3, N1 – N2, M0
- Stadij IIIB: T4, bilo koji N, M0
- Stadij IIIC: bilo koji T, N3, M0
- Stadij IV: bilo koji T, bilo koji N, M1

1.1.7. Prognostički i prediktivni čimbenici

Prognostički čimbenici određuju vjerojatnost izlječenja, a prediktivni čimbenici određuju vjerojatnost odgovora tumora na terapiju (1).

Važni prognostički čimbenici su veličina, histološki tip, histološki gradus tumora, prisutnost vaskularne invazije, zahvaćenost aksilarnih limfnih čvorova, Ki – 67 proliferacijski indeks, status hormonskih receptora te HER2 status. S lošijom prognozom povezani su veći tumori, tumori višeg gradusa i višeg mitotskog i proliferacijskog indeksa, tumori s prisutnom tumorskom nekrozom, tumori s negativnom ekspresijom hormonskih receptora te HER2 pozitivni tumori (1,2).

Važni prediktivni čimbenici su status hormonskih receptora i HER2 status. Status hormonskih receptora definira vjerojatnost učinkovitosti hormonske terapije, a HER2 status vjerojatnost odgovora na imunoterapiju (trastuzumab, lapatinib) (1).

Receptori za steroidne hormone

Estrogenski i progesteronski receptori nalaze se u staničnoj jezgri te pripadaju skupini proteina čija je funkcija kontrola transkripcije ostalih staničnih gena. Hormoni dolaze u jezgru, gdje nastaje kompleks steroid – receptor, koji se veže za DNA. Tumori koji su pozitivni na hormonske receptore odgovaraju na hormonsku terapiju u oko 80% slučajeva (2).

HER2/neu receptor

HER2/neu (*eng. human epidermal growth factor receptor*) gen uključen je u kontrolu staničnog rasta, a njegova amplifikacija može se odrediti imunohistokemijski ili metodama *in situ* hibridizacije. HER2 pozitivni karcinomi imaju agresivniji klinički tijek (2).

Ki-67 proliferacijski indeks

Proliferacijska aktivnost vrlo je važan prognostički čimbenik kod karcinoma dojke. Ki-67 je protein jezgre, koji je prisutan tijekom svih faza staničnog ciklusa (G1, S, G2 i M), a ne nalazi se u stanicama u fazi mirovanja (G0). Smatra se najpouzdanijim biljegom stanične proliferacije. Gen koji ga kodira smješten je na dugom kraku kromosoma 10. Proliferacijska aktivnost određuje se imunohistokemijski pomoću Ki-67 antigena. Ki-67 proliferacijski indeks grupira se u tri skupine: niski < 15%, intermedijarni od 15 do 30%, visoki > 30% (1).

1.2. Dijagnostika raka dojke.

1.2.1. Anamneza i klinički pregled

Dijagnostički postupak započinje anamnezom i kliničkim pregledom bolesnika.

Anamnezu čine obiteljska i osobna anamneza. Obiteljskom anamnezom dobijamo informacije o svim bolestima i uzrocima smrti, s naglaskom na bolesti dojke. U osobnoj anamnezi posebno nam je bitna dob pri prvoj menstruaciji i dob prestanka menstrualnih ciklusa, početak spolnog života, dob pri prvom porodu i broj trudnoća i poroda, da li je bolesnica dojila i ako je, koliko dugo, uzimanje oralnih kontraceptiva i hormonske nadomjesne terapije te provodi li bolesnica samopregled dojki. Nastoji se definirati simptome i znakove raka dojke, vrijeme njihove pojave i duljinu trajanja istih.

Klinički pregled sastoji se od inspekcije i palpacije. Inspekcijom se registrira simetrija, tj. asimetrija dojki, izgled bradavica, nepravilnosti na koži, kao što su promjene pigmentacije ili edem, navlačenje kože ili povećanje regionalnih limfnih čvorova (1).

Palpacija se izvodi u sjedećem i ležećem položaju, a osim palpacije dojki, palpira se aksilarna i supraklavikularna regija (1).

1.2.2. Radiološka dijagnostika

Mamografija je radiološka pretraga koja koristi x zrake niskih energija. Koristi se za ranu detekciju tumora dojke, tj. detekciju nepalpabilnih tumora te za potvrdu palpabilnog nalaza (1,10). Svrha je mamografije prikazati dojku visokim kontrastom i visokom rezolucijom, uz što manju dozu zračenja (10). To je jedina metoda probira koja dokazano smanjuje smrtnost od raka dojke, za otprilike 25% u žena starijih od 50 godina. Mamografija je visoko osjetljiva (90%) i specifična (90%) metoda u postmenopauzalnih žena. Preporučena dob za prvu mamografiju je 40 godina, uz redovite preglede svake 2 - 3 godine (1).

Za mlađe žene važna je dijagnostička metoda ultrazvuk. To je najviše korištena pretraga u dijagnozi raka dojke. Osjetljivost i specifičnost u dijagnostici ranog raka dojke manja je u usporedbi s mamografijom, pogotovo kod postmenopauzalnih žena, kod kojih dolazi do atrofije žljezdanog tkiva dojke koje se zamjenjuje masnim tkivom (1).

Za ranu detekciju raka dojke u postmenopauzalnih bolesnica metoda izbora je mamografija, uz fizikalni pregled, a u premenopauzalnih bolesnica to je ultrazvuk uz fizikalni pregled (1).

Magnetska rezonanca (MR) metoda je izbora kod premenopauzalnih žena kod sumnje na multicentrični tumor, bolesnica sa silikonskim implantatima te bolesnica čije je dojke teško prikazati mamografijom i ultrazvukom, a koje su imale parcijalnu resekciju dojke, aksilarne metastaze u limfne čvorove nepoznatog primarnog tumora ili poslijeoperacijske ožiljke (1,10).

1.2.3. Konačna dijagnoza i određivanje stadija

Konačna dijagnoza postavlja se patohistološkim ili citološkim pregledom radiološki dijagnosticirane tvorbe (1,11). Za citološku punkciju (*engl. fine needle aspiration citology - FNAC*) nije nužna lokalna anestezija, a radi se tankom iglom kojom se dobivaju stanice za citološku analizu (10). Danas se rijetko izvodi sama, nakon mamografije, samo ako iglena biopsija nije moguća ili je kontraindicirana. Učinkovitije su metode izbora iglena biopsija (*engl. core needle biopsy - CNB*) i vakumom asistirana biopsija iglom šireg lumena (*engl. vacuum – assisted biopsy – VA-CNB*). Prednosti CNB i VA – CNB su mogućnost razlikovanja karcinoma *in situ* od invazivnih karcinoma, procjena ER i HER2 statusa i točnija procjena histološkog gradusa tumora (12).

CNB je metoda niskog morbiditeta i niske učestalosti komplikacija te niže cijene. Obavlja se u lokalnoj anesteziji, a za svaki uzorak potrebno je ponovno uvesti iglu u leziju (10). Učinkovitija je u nekalcificiranim lezijama. Ograničenost metode postoji u dijagnostici mikrokalcifikacija.

VA – CNB koristi se u procjeni i dijagnostici mikrokalcifikacija, asimetrija i poremećaja arhitektonike dojke. Tijekom VA – CNB nakon jedne insercije igle uzima se više velikih uzoraka iz lezije (10). Korištenjem VA-CNB manja je mogućnost pogreške uzorkovanja. Koristi se kada je potreban veći uzorak i za lezije koje nisu dostupne CNB-u, kao što su lezije iza bradavice (13).

Također, obavezna je procjena zahvaćenosti aksilarnih limfnih čvorova. Kod klinički povećanih limfnih čvorova ili limfnih čvorova vizualiziranih ultrazvukom mora se napraviti citološka punkcija ili biopsija (1).

Nakon dokazanog primarnog tumora dojke, treba se obaviti dijagnostička obrada radi određivanja stadija bolesti. Ona uključuje kompletnu krvnu sliku i biokemijske pretrage krvi, RTG torakalnih organa i UZV pregled abdomena. Ako zbog kliničkih simptoma ili abnormalnih laboratorijskih nalaza postoji sumnja na diseminaciju u neki od organskih sustava potrebno je provesti usmjerene pretrage, kao što su scintigrafija kostiju i RTG patološki promijenjenih i/ili bolnih kostiju (7).

1.3. Liječenje raka dojke

Odluku o liječenju bolesnica s karcinomom dojke donosi multidisciplinarni tim, nakon pažljivog proučavanja prognostičkih i prediktivnih čimbenika rizika te uzimajući u obzir želje bolesnice, njezinu dob, menstrualni status i komorbiditete (7). Koriste se različite kombinacije kirurških zahvata, radioterapije, hormonske terapije, kemoterapije, imunoterapije.

Liječenje se razlikuje kod lokalnog primarno operabilnog ili neoperabilnog raka dojke te kod metastatske bolesti.

1.3.1. Kirurško liječenje

Kirurško liječenje bila je prva učinkovita terapija za liječenje karcinoma dojke, a i dalje ima ključnu ulogu u liječenju ove bolesti. Vrsta kirurških zahvata razvijala se kroz godine, od prvih, danas morbidnih zahvata, pa sve do suvremenih zahvata koji u obzir uzimaju ne samo prikladnu onkološku resekciju, već i najbolji mogući estetski rezultat (14).

Kirurško liječenje karcinoma dojke postoji već oko 2000 godina. Grčki liječnik Galen smatrao je karcinom dojke sistemskom bolesti i savjetovao široku eksciziju. Krajem 19. stoljeća, unaprjeđenja anestezije i antiseptičkih metoda omogućila su opsežnije zahvate (14). Za najdramatičnije promjene u kirurškoj terapiji zaslužan je William Steward Halstead koji je promijenio kiruršku terapiju dojke od obične amputacije do formalnog zahvata koji se danas naziva radikalnom mastektomijom (14,15). Ona je uključivala *en bloc* resekciju dojke, prsnog mišića i aksilarnih limfnih čvorova, budući da su se u to vrijeme karcinomi dojke većinom otkrivali u uznapredovalom stadiju. Od 1930. godine počelo je odmicanje od Halsteadovih radikalnih metoda prema očuvanju tumorom nezahvaćenog tkiva dojke, što je napravilo temelje za razvoj poštednih zahvata (14).

Kirurško liječenje karcinoma dojke uključuje poštedne i radikalne kirurške zahvate. Poštedni su zahvati, tj. zahvati s očuvanjem tkiva, tumorektomija, kvadrantektomija i segmentektomija, a u radikalne zahvate spada mastektomija, s primarnom rekonstrukcijom ili bez nje. U posljednje vrijeme češće se primjenjuju poštedne operacije (1).

1.3.1.1. Radikalni kirurški zahvati

Mastektomija je kirurško uklanjanje tkiva dojke. Indicirana je za kurativne resekcije tumora (nemetastatske bolesti) za koje nisu prikladni poštedni zahvati, tj. kada je tumor veći od 2cm, kod multicentričnih tumora te kada položaj tumora onemogućava poštedne operacije. Primjenjuje se i kod starijih žena, kod bolesnika s kolagenim bolestima (sklerodermija, SLE, dermatomiozitis) te za one bolesnike koji ne žele poštedni zahvat (14,16-18). Danas se najčešće koristi modificirana radikalna mastektomija. Osim nje postoji još nekoliko tipova mastektomije: jednostavna ili totalna mastektomija, radikalna mastektomija, parcijalna mastektomija, supkutana, odnosno mastektomija s poštedom bradavice i mastektomija s poštedom kože.

Jednostavna mastektomija uključuje uklanjanje žljezdanog tkiva dojke, kože i bradavice (16).

Kod modificirane radikalne mastektomije uz uklanjanje tkiva dojke kao kod jednostavne mastektomije, uklanjaju se i aksilarni limfni čvorovi iz triju razina i pektoralna fascija, a pektoralni mišići ostaju intaktni (14,16).

Radikalna mastektomija (Halstead) uključuje uklanjanje čitave dojke, aksilarnih limfnih čvorova i mišića *pectoralis major* i *minor*. Danas se ne radi često, preporuča se samo za

tumore koji zahvaćaju torakalnu stijenku budući da je zahvat izrazito radikalan i mutilirajući, a ne donosi bolje preživljenje u odnosu na modificiranu radikalnu mastektomiju.

Mastektomijom s poštedom kože uklanja se tkivo dojke kroz rez koji se radi uz rub areole bradavice (Slika 4).

Supkutanom mastektomijom uklanja se tkivo dojke uz poštedu kože, ali i areole i bradavice.



Slika 3. Incizija kod mastektomije s poštedom kože (Preuzeto iz: Blidaru A, Bordea CI, Ichim E, El Houcheimi B, Matei Purge I, Noditi A. Breast Cancer Surgery In Images, 2017)

1.3.1.2. Poštedni kirurški zahvati

Poštedni kirurški zahvati smatraju se superiornim kirurškim odabirom za većinu bolesnica oboljelih od karcinoma dojke zato što su manje invazivni, uz djelomično očuvanje dojke te manje postoperativne psihosocijalne probleme (19).

Da bi se primijenio poštedni zahvat, tumor mora biti resektabilan s mogučnošću postizanja čistih resekcijskih rubova. Također, nakon poštednog zahvata potrebna je radioterapija čitave dojke kako bi se postigla lokalna kontrola bolesti (14,20).

Četiri su elementa ključna za odabir poštednog zahvata: anamneza i klinički pregled, slikovna dijagnostika, histološke značajke tumora te želje i očekivanja bolesnika (15). Veličina tumora mora biti mala, u smislu da dojka bude estetski prihvatljiva nakon zahvata (14,20). Prisutnost

difuznih mikrokalcifikacija na mamografiji apsolutna je kontraindikacija za poštedni kirurški zahvat. Dva ili više primarna tumora u odvojenim kvadrantima dojke također se smatraju apsolutnom kontraindikacijom. Poštedni zahvati ne rade se kod trudnoće (prvo i drugo tromjesečje) te prethodnih zračenja toraksa u osobnoj anamnezi bolesnika jer su to kontraindikacije za postoperativnu radioterapiju. U relativne kontraindikacije spadaju kolagene vaskularne bolesti (skleroderma, SLE), prisutnost više primarnih tumora u istom kvadrantu dojke te prisutnost velikog tumora u maloj dojci (14,15,21,22).

Bolesnici liječeni poštednim kirurškim zahvatima imaju veći rizik za lokalni recidiv karcinoma dojke (21). Pozitivni rubovi nakon poštednog zahvata zahtijevaju proširenu resekciju ili mastektomiju (14).

Cilj je poštednih zahvata omogućiti preživljenje ekvivalentno onome nakon mastektomije uz estetski prihvatljivu dojku nakon zahvata te nisku stopu recidiva (23).

U poštedne kirurške zahvate spadaju: tumorektomija, segmentektomija i kvadrantektomija. Tumorektomija najmanje je invazivan poštedni kirurški zahvat tijekom kojeg se uklanja primarni tumor i mala količina okolnog zdravog tkiva dojke (24). Segmentektomija kirurško je uklanjanje malog segmenta dojke (25). Kvadrantektomija opsežniji je zahvat od tumorektomije i segmentektomije. Tijekom kvadrantektomije uklanja se četvrtina dojke (26).

Posljedice kirurške terapije karcinoma dojke mogu biti bol nakon kirurškog zahvata, infekcija rane, hematom, serom, morbiditeti ruke (limfedem, bol, utrnulost, ozljeda živca), sindrom fantomske dojke, celulitis, bolni sindromi prsnog zida, aksile i gornjih ekstremiteta (15,27). Neke od ovih komplikacija, pogotovo morbiditeti ruke, rjeđe su nakon poštednih operacija, nego nakon mastektomije (15).

1.3.1.3. Rekonstrukcija dojke

Rekonstrukcija dojke kirurški je postupak kojim se rekonstruira defekt nakon mastektomije ili kvadrantektomije dojke. Nastoji se postići veličina i oblik dojke što sličniji onome prije kirurškog zahvata (28). Vrijeme rekonstrukcije dojke ne smije interferirati s adjuvantnim liječenjem. Također, trebaju se uzeti u obzir želje bolesnika, njihovi komorbiditeti, prethodne operacije i planirana radioterapija (29).

Danas bi rekonstrukcija dojke nakon mastektomije, različitim kirurškim postupcima, trebala biti sastavni dio kirurškog liječenja raka dojke (28). Vrlo je važan psihološki profil bolesnice,

koju treba detaljno informirati o njezinoj bolesti, terapijskim opcijama i mogućim komplikacijama (16).

Razlikujemo primarnu i sekundarnu rekonstrukciju. Primarna rekonstrukcija ima prednost nad sekundarnom zbog samo jednog kirurškog postupka, boljeg estetskog rezultata i boljeg psihičkog stanja bolesnice nakon zahvata (16).

Indikacije za primarnu rekonstrukciju su prvi i drugi stadij bolesti, odgovarajući omjer veličine tumora i veličine dojke te dobra motiviranost bolesnice. Kontraindikacije za primarnu rekonstrukciju čine šećerna bolest, debljina, pušenje, kardiovaskularne bolesti i psihički poremećaji (16).

Dojka se može rekonstruirati implantatima, kombinacijom implantata i tkivnog ekspandera, vlastitim tkivom ili kombinacijom vlastitog tkiva i implantata. Rekonstrukcija dojke vlastitim tkivom moguća je primjernom lokalnog mišićnokožnog režnja, primjenom slobodnog režnja ili kombinacijom tih metoda. Silikonski implantati mogu biti punjeni silikonskim gelom ili punjeni 0,9% NaCl – om (16,28).

U sekundarnoj rekonstrukciji nakon mastektomije i radioterapije, koža je atrofična i nema dovoljno prostora za postavljanje proteze. Tada je moguća primjena tkivnog ekspandera. Tkivni ekspander također se postavlja ispod pektoralnog mišića, a ubrizgavanjem tekućine proširuje se mišić i koža. U drugoj operaciji u nastali prostor postavlja se proteza (16).

1.3.1.3.1. Rekonstrukcija dojke vlastitim tkivom

Rekonstrukcija dojke vlastitim tkivom temelji se na autotransplantaciji mekih tkiva (najčešće mišić i koža) s drugog dijela tijela na mjesto dojke (28).

Često se primjenjuje široki leđni mišić, a kod manjih dojki može biti dovoljna samo primjena otočastog mišićnokožnog režnja s leđa. Razvojem mikrokirurgije i slobodnog prijenosa tkiva započinje razdoblje rekonstrukcije dojke slobodnim režnjem. Posljednjih dvadeset godina najčešće se primjenjuje TRAM (*transversus rectus abdominis muscle*) režanj. Osim toga, moguće je koristiti glutealni režanj koji je vaskulariziran na mišićnom perforatoru gornje glutealne regije (16).

1.3.1.3.2. Onkoplastična kirurgija

Onkoplastična je kirurgija rekonstrukcija dojke nakon poštednog kirurškog zahvata (29). U onkoplastičnoj kirurgiji postoje tehnike smanjenja volumena dojke (redukcijska mamoplastika, lokalna reorganizacija tkiva) i tehnike povećanja volumena dojke (rekonstrukcija režnjem) (28,30).

1.3.2. Biopsija limfnog čvora stražara

Kod klinički negativne aksile indicirana je biopsija sentinel limfnog čvora (limfnog čvora "stražara") (Slika 9) (7). Desetak minuta prije kirurškog zahvata uštrca se radioaktivni koloid i/ili plava boja u kožu iznad tumora. Nakon navedenog vremena detektira se vrući limfni čvor radiodetektorom (1). Ako su pozitivna više od dva limfna čvora potrebna je disekcija aksile. Disekcija aksile, koja uključuje minimalno deset limfnih čvorova radi se nakon neuspjeha diferenciranja sentinel limfnog čvora te nakon provedene neoadjuvantne terapije (7).



Slika 4. Biopsija sentinel limfnog čvora (Preuzeto iz: Blidaru A, Bordea CI, Ichim E, El Houcheimi B, Matei Purge I, Noditi A. Breast Cancer Surgery In Images, 2017)

1.3.3. Onkološko liječenje

1.3.3.1. Adjuvantno liječenje

Nakon poštednog kirurškog zahvata ordinira se adjuvantna radioterapija, u dozi od 50 Gy tijekom 25 frakcija, uz primjenu nadodatka zračenja od 15 Gy tijekom 5 frakcija na mjesto primarnog sijela tumora. Ona smanjuje učestalost lokalnog recidiva sa 30 do 35% na manje od 5%. Učestalost lokalnog recidiva i mortalitet jednaki su kod mastektomije i poštednih zahvata koji su praćeni adjuvantnom radioterapijom (1). Osim nakon poštednih zahvata, adjuvantna radioterapija indicirana je i nakon mastektomije ako je tumor T3 ili T4, ako je

resekcijski rub pozitivan ili manji od 1 mm te ako postoji ekstenzivna limfovaskularna invazija, bez obzira na status limfnih čvorova (7). Ako je kod bolesnice ordinirana i adjuvantna kemoterapija, adjuvantna radioterapija ordinira se mjesec dana nakon završetka kemoterapije (1).

Adjuvantna kemoterapija preporučuje se u liječenju bolesnica s HER2-pozitivnim tumorima, trostruko negativnim tumorima i pozitivnim limfnim čvorovima, odnosno u bolesnica sa srednjim i visokim rizikom za ponovnu pojavu bolesti. Osnovni kemoterapijski protokol sastoji se od 4 trotjedna ciklusa kombinacije doksorubicina i ciklofosfamida praćena s 12 tjednih aplikacija paklitaksela (AC-T). Primjena adjuvantne kemoterapije smanjuje vjerojatnost smrti od raka dojke za 30%. Protokol s većom gustoćom doze (engl. *dose dense*) – AC-T-protokol preporučuje se mlađim bolesnicama i onima s agresivnijim oblicima raka dojke (1,7).

Adjuvantna hormonska terapija indicirana je u liječenju svih ER i PR-pozitivnih tumora dojke. Provodi se nakon adjuvantne kemoterapije i radioterapije. Ne smije se primjenjivati usporedno s radioterapijom i kemoterapijom jer smanjuje njihovu učinkovitost tako što zaustavlja diobu stanica raka dojke. U premenopauzalnih bolesnica zlatni standard jest tamoksifen, selektivni estrogenski receptor modulator (SERM), 5 do 10 godina. U premenopauzalnih bolesnica još se može primijeniti kirurška, radijacijska ili kemijska (LHRH agonisti) kastracija u kombinaciji s aromataznim inhibitorima ili tamoksifenom. U postmenopauzalnih bolesnica zlatni standard jest primjena aromataznih inhibitora (letrozol, anastrozol, egzemestan), 5 do 10 godina (1,7).

Adjuvantna imunoterapija preporučuje se bolesnicama čiji je tumor veći od 0,5 cm i koje su HER2 pozitivne. Primjenjuje se trastuzumab (1).

1.3.3.2. Neoadjuvantno liječenje

U liječenju primarno neoperabilnog lokalnog raka dojke primjenjuje se neoadjuvantna kemoterapija, rjeđe hormonska terapija. Nakon što tumor postane operabilan, radi se kirurški zahvat, s uklanjanjem regionalnih limfnih čvorova (1).

1.3.3.3. Liječenje metastatske bolesti

Cilj liječenja metastatske bolesti jest osiguravanje maksimalne kvalitete života, kontrola simptoma te sprječavanje komplikacija i produženje preživljenja (7).

Koriste se različite metode: kemoterapija, hormonska terapija, anti HER2 imunoterapija, radioterapija, ciljani lijekovi - tirozin kinazni inhibitori, inhibitori ciklin ovisnih kinaza 4 i 6

(1). Vrsta liječenja ovisi o dobi i komorbiditetima bolesnice, obilježjima tumora i stupnju proširenosti bolesti. Uz to, nikako se ne smije zanemariti simptomatsko - potporna terapija. Prosječno preživljenje iznosi 3 do 5 godina. Najkraće je za trostruko negativne tumore, 24 do 36 mjeseci, za luminalne oko 45 mjeseci, dok je za HER2 pozitivne tumore prognoza povoljnija te iznosi prosječno 60 mjeseci (1).

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA I HIPOTEZE

2. 1. Ciljevi istraživanja

Osnovni cilj ovog istraživanja bio je utvrditi razlike u vrsti liječenja bolesnica oboljelih od karcinoma dojke u odnosu na vrstu ustanove u kojoj su liječene te utvrditi povezanost između veličine tumora i imunofenotipa, fokalnosti, histološkog podtipa, gradusa tumora te zahvaćenosti limfnih čvorova.

2. 2. Hipoteze

Očekuje se da će se vrsta liječenja karcinoma dojke razlikovati ovisno o vrsti ustanove u kojoj je liječenje provedeno.

Očekuje se da će tumori većeg dijametra biti povezani s agresivnijim kliničko – patološkim karakteristikama.

3. MATERIJALI I METODE

3.1. Organizacija studije

Studija je retrospektivnog tipa. Istraživanje je prema ustroju kvalitativno, dok je po intervenciji i obradi podataka deskriptivnog tipa.

3.2. Ispitanici

U studiju su uključeni svi bolesnici kojima je karcinom dojke dijagnosticiran u Republici Hrvatskoj u razdoblju od 01.01.2017. do 31.12.2017., neovisno o dobi, spolu i vrsti liječenja.

3.3. Metode

Uvidom u medicinsku dokumentaciju KBC-a Split, Klinike za tumore Zagreb, KBC-a Zagreb, KBC-a Rijeka, KBC-a Osijek, KBC-a Sestre milosrdnice, KB Dubrava, OB Zadar, OB Šibenik, OB Pula, ŽB Čakovec, OB Slavonski Brod, Poliklinike Edumed, Poliklinike Eljuga, OB Našice i OB Knin dobiveni su podaci o dobi bolesnika, veličini tumora, histološkom tipu, gradusu, fokalnosti, bilateralnosti, statusu hormonskih receptora, HER 2 statusu, proliferacijskom indeksu, imunofenotipu, kliničkom stadiju te primijenjenom kirurškom i onkološkom liječenju.

3.3.1. Histološke analize

Histološki tip karcinoma dojke određen je prema smjernicama Svjetske zdravstvene organizacije (1), histološki gradus prema Elston i Ellis-ovoj shemi za sve histološke tipove raka dojke (2), a ekspresija estrogenskih i progesteronskih receptora te HER2 status prema smjernicama CAP protokola (3,4).

Pri određivanju Ki-67 indeksa brojano je najmanje 1000 jezgara tumorskih stanica, u najmanje 3 vidna polja velikog povećanja na periferiji (invazivnoj fronti) tumora, u slučaju heterogene proliferacijske aktivnosti u brojenje su uključena i područja visoke proliferacijske aktivnosti, tzv „vruće točke“, neovisno o njihovoj lokaciji, a rezultati su izraženi kao postotak pozitivnih jezgara (5).

3.3.2. Primarne mjere ishoda

Primarna mjera ishoda je bila ispitati hipotezu razlikuje li se vrsta liječenja karcinoma dojke ovisno o vrsti ustanove u kojoj je liječenje provedeno.

3.3.3. Sekundarne mjere ishoda

Sekundarne mjere ishoda uključivale su utvrđivanje odnosa veličine tumora dojke s kliničko – patološkim karakteristikama kao što su: histološki tip, gradus, fokalnost i tip nodalne disekcije.

3.3.4. Statistička obrada podataka

Pri statističkoj obradi podataka korišten je program SPSS 24.0 for Windows (IBM Corp, Armonk, NY). Za usporedbu kvantitativnih podataka između istraživanih skupina korišteni su T-test, Mann-Whitneyev U test, Kruskal-Wallis test ovisno o broju skupina i raspodjeli kvantitativne varijable. Za utvrđivanje povezanosti dvaju kvalitativnih varijabli korišten je $\chi 2$ test. Zaključivanje o statističkim hipotezama provedeno je na razini značajnosti $p \leq 0.05$ kod svih primjenjenih testova.

4. REZULTATI

U istraživanje je uključeno 2613 bolesnika sa dijagnosticiranim karcinomom dojke u Republici Hrvatskoj u razdoblju od 01. 01. 2017. do 31. 12. 2017. godine. Od ukupnog broja oboljelih bilo je 2582 (98,8%) žena i 31 (1,2%) muškarac. Prosječna životna dob bolesnika bila je 63 godine (raspon 24 – 95 godina).



Slika 5. Grafički prikaz omjera muškaraca i žena oboljelih od karcinoma dojke u RH u 2017. godini.

Tablica 2. Prikaz broja (%) oboljelih od karcinoma dojke 2017. godine prema ustanovama u RH u odnosu na vrstu tumora.

	N (%)				
	Vrsta tumora				
Ustanova	**Kompletno operirani**	**Inicijalno metastatski**	**Tumori liječeni neoadjuvantno**	**Nepoznato**	**Ukupno**
KBC Split	229 (12,3)	13 (13,0)	28 (6,6)	6 (2,7)	276 (10,6)
Kl. za tumore	551 (29,5)	28 (28,0)	188 (44,1)	11 (5,0)	778 (29,8)
KBC Zagreb	93 (5,0)	11 (11)	46 (10,8)	78 (35,6)	228 (8,7)
KBC Rijeka	186 (10,0)	2 (2)	90 (21,1)	1 (0,5)	279 (10,7)
KBC Osijek	147 (7,9)	11 (11)	3 (0,7)	16 (7,3)	177 (6,8)
KBC S. milosrdnice	30 (1,6)	2 (2)	3 (0,7)	20 (9,1)	55 (2,1)
OB Zadar	87 (4,7)	9 (9)	8 (1,9)	1 (0,5)	105 (4,0)
OB Šibenik	31 (1,7)	5 (5)	7 (1,6)	6 (2,7)	49 (1,9)
OB Pula	40 (2,1)	5 (5)	5 (1,2)	14 (6,4)	64 (2,4)
ŽB Čakovec	30 (1,6)	1 (1,0)	0 (0)	4 (1,8)	35 (1,3)
OB Slavonski Brod	54 (2,9)	4 (4)	11 (2,6)	5 (2,3)	74 (2,8)
OB Dubrovnik	52 (2,8)	7 (7)	10 (2,3)	0 (0)	69 (2,6)
OB Varaždin	45 (2,4)	1 (1)	4 (0,9)	8 (3,7)	58 (2,2)
KB Dubrava	127 (6,8)	0 (0)	17 (4,0)	37 (16,9)	181 (6,9)
OB Vinkovci	35 (1,9)	0 (0)	2 (0,5)	2 (0,9)	39 (1,5)
OB Sisak	39 (2,1)	0 (0)	0 (0)	3 (1,4)	42 (1,6)
OB Karlovac	19 (1)	0 (0)	1 (0,2)	1 (0,5)	21 (0,8)
OB Požega	31 (1,7)	1 (1)	0 (0)	5 (2,3)	37 (1,4)
OB Zabok	15 (0,8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	15 (0,6)
EduMed	16 (0,9)	0 (0)	1 (0,2)	0 (0)	17 (0,7)
Eljuga	1 (0,1)	0 (0)	0 (0)	1 (0,5)	2 (0,1)
OB Knin	0 (0)	0 (0)	2 (0,5)	0 (0)	2 (0,1)
Nepoznato	10 (0,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	10 (0,4)
Ukupno	1868 (100)	100 (100)	426 (100)	219 (100)	2613 (100)

Od 2613 bolesnika uključenih u studiju, 1868 (71,4%) je kompletno operirano, 100 (3,8%) je bilo inicijalno metastatskih, 426 (16,3%) je liječeno neoadjuvantno, a za 219 (8,4%) nisu bili dostupni klinički podaci o liječenju.

Tablica 3. Prikaz veličine tumora operiranih karcinoma dojke (cm) u odnosu na ustanove u RH u 2017. godini.

	Veličina tm (cm)	
Ustanova	**Aritmetička sredina ± SD**	**Medijan (IQR)**
KBC Split	1,9±1,5	1,5 (1,1-2,2)
Kl. za tumore	2,0±1,38	1,7 (1,2-2,15)
KBC Zagreb	1,74±0,97	1,5 (1,2-2,1)
KBC Rijeka	2,3±2	1,8 (1,3-2,5)
KBC Osijek	2,45±2,0	1,8 (1,2-2,8)
KBC S. milosrdnice	2,3±1,2	1,85 (1,5-3)
OB Zadar	1,9±1,2	1,6 (1-2,7)
OB Šibenik	2,5±1,9	2,2 (1,5-2,7)
OB Pula	2,1±1,3	1,7 (1,3-2,5)
ŽB Čakovec	2,8±1,6	2,1 (1,6-3,7)
OB Slavonski Brod	2,2±1,3	2 (1,5-2,6)
OB Dubrovnik	1,7±1,5	1,3 (0,7-2,2)
OB Varaždin	2,2±1,5	2 (1,25 – 2,5)
KB Dubrava	1,8±1,14	1,5 (1-2,2)
OB Vinkovci	2,8±1,9	2 (1,4- 3,2)
OB Sisak	2,2±1,4	2,1 (1,2 – 2,9)
OB Karlovac	3,4±2,7	3 (1,9-4)
OB Požega	1,7±0,94	1,5 (1,2-2)
OB Zabok	1,5±1,4	2 (1,2-3,2)
EduMed	2,4±0,91	2,1 (1,5-3,25)
Nepoznato	3,1±1,7	2,7 (1,95-3,9)
Ukupno	2,1±1,5	1,7 (1,2-2,5)

Medijan veličine tumora na razini Hrvatske iznosio je 1,7 cm uz raspon veličine od 0,1 cm do 14 cm.

U daljnjoj analizi, ustanove smo podijelili u dvije skupine.

U prvu skupinu ustanova uvrstili smo: KBC Split, Kliniku za tumore Zagreb, KBC Zagreb, KBC Rijeka, KBC Osijek, KBC Sestre milosrdnice i KB Dubrava.

U drugu skupinu ustanovu uvrstili smo: OB Zadar, OB Šibenik, OB Pula, ŽB Čakovec, OB Slavonski Brod, OB Dubrovnik, OB Varaždin, OB Vinkovci, OB Sisak, OB Karlovac, OB Požega, OB Zabok, OB Knin, Polikliniku Edumed i Polikliniku Eljuga.

Tablica 4. Prikaz broja (%) oboljelih od karcinoma dojke 2017. godine prema vrsti tumora u odnosu na skupine ustanova (1. i 2. skupina) u RH.

	N(%)			
Vrsta tumora	**Skupine ustanova**			
	Ukupno	**1.**	**2.**	P*
Kompletno operirani	1868 (71,5)	1363 (69)	505 (79)	
Inicijalno metastatski	100 (3,8)	67 (3,4)	33 (5,2)	
Nepoznati	219 (8,4)	169 (8,6)	50 (7,8)	<0,001
Neoadjuvantno liječeni	426 (16,3)	375 (19)	51 (8)	
Ukupno:	2613 (100)	1974 (100)	639 (100)	

*Hi-kvadrat test

Od 2613 oboljelih, u prvoj skupini ustanova liječeno je 1974 bolesnika, od kojih je 1363 (69%) kompletno operirano, 67 (3,4%) je bilo inicijalno metastatskih, 375 (19%) je neoadjuvantno liječeno, a za 169 (8,6%) pacijenata nisu bili dostupni klinički podaci. U drugoj skupini ustanova liječeno je 639 bolesnika, od čega je 505 (79%) kompletno operirano, 33 (5,2%) su bili inicijalno metastatski, 51 (8%) je neoadjuvantno liječeno, a za 50 (7,8%) bolesnika nisu bili dostupni klinički podaci.

Razdioba oboljelih od karcinoma dojke prema vrsti tumora u odnosu na skupine ustanova statistički se značajno razlikuje.

Postoji statistički značajna povezanost kompletno operiranih i neoadjuvantno liječenih karcinoma sa skupinama ustanova 1 i 2 (P<0,001).

U prvoj skupini ustanova za 3,6 puta je više kompletno operiranih nego neoadjuvantno liječenih, a u drugoj skupini za 9,9 puta je više kompletno operiranih nego neoadjuvantno

liječenih (OR=2,75; 95%CI:2-3,7). Udio neoadjuvantno liječenih karcinoma dojke u 1. skupini ustanova je za 2, 4 puta veći nego udio istih u 2. skupini ustanova.

Tablica 5. Prikaz broja (%) nodalne disekcije (disekcija aksile - sentinel limfni čvor) u odnosu na skupine ustanova (1. i 2. skupina) u RH u 2017. godini.

	N (%)			
		Skupine ustanova		
Tip nodalne disekcije	**Ukupno**	**1.**	**2.**	P*
Disekcija aksile	970 (58,2)	673 (54,6)	297 (68,3)	
Sentinel limfni čvor	697 (41,8)	559 (45,4)	138 (31,7)	<0,001
Ukupno	1667 (100)	1232 (100)	435 (100)	

*Hi-kvadrat test

Napomena: za 964 bolesnika nisu bili dostupni podaci o tipu nodalne disekcije

Razdioba nodalnih disekcija (disekcija aksile – sentinel limfni čvor) statistički se značajno razlikovala između skupina ustanova 1 i 2 (P<0,001)(PHI=-0,122).

Udio disekcija aksile u skupini ustanova 2. za 1,2 puta je veći nego u skupini ustanova 1., a udio sentinel nodalne biopsije za 1,4 puta veći u skupini ustanova 1. nego u skupini ustanova 2. Izgled za disekciju aksile u odnosu na biopsiju sentinel limfnog čvora za 1,75 puta je veći u skupini 2 nego u skupini 1 (P<0,001).

Tablica 6. Prikaz broja (%) oboljelih od karcinoma dojke u 2017. godini prema grupiranom kliničkom stadiju u odnosu na skupine ustanova (1. i 2. skupina) u RH.

	N(%)			
		Skupina ustanova		
Klinički stadij	**Ukupno**	**1.**	**2.**	P*
IA, IB	902 (50,8)	696 (53,4)	206 (43,5)	
IIA, IIB	632 (35,6)	448 (34,4)	184 (38,8)	
IIIA	130 (7,3)	84 (6,4)	46 (9,7)	0,001
IIIB, IIIC	113 (6,4)	75 (5,8)	38 (8)	
Ukupno	1777 (100)	1303 (100)	474 (100)	

*Hi-kvadrat test

Napomena: za 836 bolesnika nisu bili dostupni podaci o kliničkom stadiju bolesti

Postoji statistički značajna razlika razdiobe kliničkih stadija prema skupini ustanova (P=0,001). Udio kliničkog stadija IA i IB je u prvoj skupini ustanova za 1,2 puta veći nego u drugoj skupini.

Nismo dokazali statistički značajnu razliku distribucije bolesnika prema stadijima IIA, IIB; IIIA; IIIB, IIIC u odnosu na skupine ustanova (P=0,280).

Tablica 7. Prikaz broja (%) imunofenotipova tumora u grupi operiranih karcinoma dojke u RH u 2017. godini u odnosu na ustanove.

	Imunofenotip					
Ustanova	**Luminalni A**	**Luminalni B**	**Luminalni B/HER2+**	**HER 2 pozitivan**	**Trostruko negativan**	**Ukupno**
KBC Split	86 (37,6)	86 (37,6)	24 (10,5)	12 (5,2)	21 (9,2)	229 (100)
Kl. za tumore	153 (27,8)	249 (45,2)	93 (16,9)	20 (3,6)	36 (6,5)	551 (100)
KBC Zagreb	54 (58,1)	28 (30,1)	6 (6,5)	1 (1,1)	4 (4,3)	93 (100)
KBC Rijeka	68 (36,6)	90 (48,4)	9 (4,8)	9 (4,8)	10 (5,4)	186 (100)
KBC Osijek	27 (18,4)	88 (59,9)	8 (5,4)	13 (8,8)	11 (7,5)	147 (100)
KBC S. milosrdnice	9 (30)	15 (50)	0 (0)	5 (16,7)	1 (3,3)	30 (100)
OB Zadar	25 (28,7)	37 (42,5)	18 (20,7)	2 (2,3)	5 (5,7)	87 (100)
OB Šibenik	11 (35,5)	16 (51,6)	1 (3,2)	0 (0)	3 (9,7)	31 (100)
OB Pula	20 (50)	11 (27,5)	5 (12,5)	1 (2,5)	3 (7,5)	40 (100)
ŽB Čakovec	14 (46,7)	11 (36,7)	3 (10)	1 (3,3)	1 (3,3)	30 (100)
OB Slavonski Brod	10 (18,5)	32 (59,3)	7 (13,0)	2 (3,7)	3 (5,6)	54 (100)
OB Dubrovnik	16 (30,8)	28 (53,8)	3 (5,8)	1 (1,9)	4 (7,7)	52 (100)
OB Varaždin	16 (35,6)	16 (35,6)	7 (15,6)	3 (6,7)	3 (6,7)	45 (100)
KB Dubrava	40 (31,5)	64 (50,4)	11 (8,7)	6 (4,7)	6 (4,7)	127 (100)
OB Vinkovci	8 (22,9)	10 (28,6)	12 (34,3)	3 (8,6)	2 (5,7)	35 (100)
OB Sisak	9 (23,1)	24 (61,5)	1 (2,6)	1 (2,6)	4 (10,3)	39 (100)
OB Karlovac	2 (10,5)	10 (52,6)	3 (15,8)	1 (5,3)	3 (15,8)	19 (100)
OB Požega	10 (32,3)	12 (38,7)	3 (9,7)	1 (3,2)	5 (16,1)	31 (100)
OB Zabok	3 (20)	10 (66,7)	1 (6,7)	1 (6,7)	0 (0)	15 (100)
EduMed	3 (18,8)	10 (62,5)	1 (6,3)	0 (0)	2 (12,5)	16 (100)
Eljuga	0 (0)	0 (0)	1 (100)	0 (0)	0 (0)	1 (100)
Nepoznato	1 (10)	7 (70)	1 (10)	1 (10)	0 (0)	10 (100)
Ukupno	585 (31,3)	854 (45,7)	218 (11,7)	84 (4,5)	127 (6,8)	1868 (100)

Od 1868 kompletno operiranih bolesnika, 585 (31,3%) je imalo karcinom luminalnog A imunofenotipa, 854 (45,7%) je imalo karcinom luminalnog B imunofenotipa, 218 (11,7%) karcinom luminalnog B HER2 pozitivnog imunofenotipa, 84 (4,5%) HER2 pozitivnog imunofenotipa, a 127 (6,8%) bolesnika je imalo karcinom trostruko negativnog imunofenotipa.

imunofenotipa, a 127 (6,8%) bolesnika je imalo karcinom trostruko negativnog imunofenotipa.

Tablica 8. Prikaz broja (%) imunofenotipova tumora u grupi neoadjuvantno liječenih karcinoma dojke u RH u 2017. godini u odnosu na ustanove.

	Imunofenotip					
Ustanova	**Luminalni A**	**Luminalni B**	**Luminalni B/HER2+**	**HER 2 pozitivan**	**Trostruko negativan**	**Ukupno**
KBC Split	8 (28,6)	12 (42,9)	4 (14,3)	1 (3,6)	3 (10,7)	28 (100)
Kl. za tumore	21 (12)	71 (40,6)	40 (22,9)	12 (6,9)	31 (17,7)	175 (100)
KBC Zagreb	7 (15,6)	15 (33,3)	6 (13,3)	8 (17,8)	9 (20)	45 (100)
KBC Rijeka	5 (5,6)	48 (53,3)	13 (14,4)	14 (15,6)	10 (11,1)	90 (100)
KBC Osijek	0 (0)	1 (33,3)	2 (66,7)	0 (0)	0 (0)	3 (100)
KBC S. milosrdnice	0 (0)	1 (33,3)	0 (0)	0 (0)	2 (66,7)	3 (100)
OB Zadar	0 (0)	2 (25)	5 (62,5)	0 (0)	1 (12,5)	8 (100)
OB Šibenik	1 (14,3)	4 (57,1)	1 (14,3)	0 (0)	1 (14,3)	7 (100)
OB Pula	0 (0)	3 (60)	0 (0)	0 (0)	2 (40)	5 (100)
OB Slavonski Brod	3 (27,3)	6 (54,5)	1 (9,1)	0 (0)	1 (9,1)	11 (100)
OB Dubrovnik	0 (0)	6 (60)	1(10)	1 (10)	2 (20)	10 (100)
OB Varaždin	2 (50)	0 (0)	1(25)	0 (0)	1 (25)	4 (100)
KB Dubrava	2 (11,8)	9 (52,9)	1 (5,9)	1 (5,9)	4 (23,5)	17 (100)
OB Vinkovci	0 (0)	1 (50)	1 (50)	0 (0)	0 (0)	2 (100)
OB Karlovac	0 (0)	1 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (100)
EduMed	0 (0)	1 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (100)
OB Knin	0 (0)	1 (50)	0 (0)	1 (50)	0 (0)	2 (100)
Ukupno	49 (11,9)	182 (44,2)	76 (18,4)	38 (9,2)	67 (16,3)	412 (100)

Napomena: za 14 neoadjuvantno liječenih bolesnika nisu bili dostupni podaci o imunofenotipu tumora

Od 412 neoadjuvantno liječenih bolesnika, 49 (11,9%) je imalo karcinom luminalnog A imunofenotipa, 182 (44,2%) luminalnog B imunofenotipa, 76 (18,4%) luminalnog B HER2 pozitivnog imunofenotipa, 38 (9,2%) HER2 pozitivnog imunofenotipa, a 67 (16,3%) bolesnika je imalo karcinom trostruko negativnog imunofenotipa.

Tablica 9. Prikaz broja (%) imunofenotipova u grupi inicijalno metastatskih karcinoma dojke u RH u 2017. godini u odnosu na ustanove.

	Imunofenotip					
Ustanova	**Luminalni A**	**Luminalni B**	**Luminalni B/HER2+**	**HER 2 pozitivan**	**Trostruko negativan**	**Ukupno**
KBC Split	4 (30,8)	5 (38,5)	2 (2,9)	0 (0)	2 (15,4)	13 (100)
Kl. za tumore	3 (10,7)	9 (32,1)	8 (28,6)	3 (10,7)	5 (17,9)	28 (100)
KBC Zagreb	4 (36,4)	3 (27,3)	0 (0)	1 (9,1)	3 (27,3)	11 (100)
KBC Rijeka	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (100)	0 (0)	2 (100)
KBC Osijek	0 (0)	8 (80)	1 (10)	0 (0)	1 (10)	10 (100)
KBC S. milosrdnice	1 (50)	1 (50)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (100)
OB Zadar	0 (0)	4 (44,4)	4 (44,4)	0 (0)	1 (11,1)	9 (100)
OB Šibenik	1 (20)	0 (0)	3 (60)	0 (0)	1 (20)	5 (100)
OB Pula	2 (40)	3 (60)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5 (100)
ŽB Čakovec	1 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (100)
OB Slavonski Brod	0 (0)	3 (75)	0 (0)	1 (25)	0 (0)	4 (100)
OB Dubrovnik	1 (14,3)	3 (42,9)	3 (42,9)	0 (0)	0 (0)	7 (100)
OB Varaždin	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (100)	0 (0)	1 (100)
OB Požega	0 (0)	0 (0)	1 (100)	0 (0)	0 (0)	1 (100)
Ukupno	17 (17,2)	39 (30,4)	22 (22,2)	8 (8,1)	13 (13,1)	99 (100)

Napomena: za 1 bolesnika s inicijalno metastatskim karcinomom nisu bili dostupni podaci o imunofenotipu tumora

Od 99 bolesnika koji su imali inicijalno metastatski karcinom dojke, 17 (17,2%) je imalo karcinom luminalnog A imunofenotipa, 39 (30,4%) luminalnog B imunofenotipa, 22 (22,2%) karcinom luminalnog B HER2 pozitivnog imunofenotipa, 8 (8,1%) HER2 pozitivnog imunofenotipa, dok je 13 (13,1%) bolesnika imalo karcinom trostruko negativnog imunofenotipa.

Tablica 10. Prikaz veličine tumora u bolesnika operiranih od karcinoma dojke u RH u 2017. godini prema fokalnosti tumora.

	Veličina tumora (cm)		
Fokalnost	**Aritmetička sredina ±SD**	**Medijan (IQR)**	P*
Solitarni	2,0±1,35	1,7 (1,2-2,5)	
Multifokalni	2,1±1,45	1,8 (1,2-2,5)	0,001
Difuzno infiltrirajući	8,3±3,38	7,25 (6,5-11,75)	

*Kruskal Wallis test

Postoji statistički značajna razlika veličine tumora u odnosu na fokalnost (P<0,001). Medijan veličine tumora u skupini difuzno infiltrirajućih za 5,55 je veći nego u solitarnim (P<0,001) te za 5,45 je veći u odnosu na multifokalne tumore (P<0,001).

Između solitarnih i i multifokalnih tumora nije bilo statistički značajne razlike u veličini (P>0,999).

Tablica 11. Prikaz veličine tumora u bolesnika operiranih od karcinoma dojke u RH u 2017. godini prema histološkom tipu tumora.

	Veličina tumora (cm)		
Histološki tip	**Aritmetička sredina ±SD**	**Medijan (IQR)**	P*
NOS	2,05±1,43	1,7 (1,2-2,5)	
Lobularni	2,39±1,9	1,8 (1,3-2,9)	0,012
Ostali	2,29±1,85	1,9 (1,2-2,8)	

*Kruskal Wallis test

Postoji statistički značajna razlika veličine tumora prema histološkom tipu (P=0,012). Medijan veličine tumora u skupini invazivnih lobularnih karcinoma je za 0,1 cm veći od medijana u skupini karcinoma invazivnog NOS histološkog podtipa (P=0,024).

Tablica 12. Prikaz veličine tumora u bolesnika operiranih od karcinoma dojke u RH u 2017. godini prema gradusu tumora (1+2; 3).

Veličina tumora (cm)			
Gradus	**Aritmetička sredina ±SD**	**Medijan (IQR)**	P*
1 +2	1,93±1,39	1,5 (1,1-2,3)	<0,001
3	2,7±1,83	2,2 (1,5-3)	

*Man Whitney U test

Zabilježena je statistički značajna razlika veličine tumora prema gradusu tumora. Medijan veličine tumora u skupini gradusa 3 je za 0,7cm veći nego u skupini ispitanica sa tumorima gradusa 1+2 (P<0,001).

Tablica 13. Prikaz veličine tumora u bolesnika operiranih od karcinoma dojke u RH u 2017. godini prema tipu nodalne disekcije.

Veličina (cm)			
Tip nodalne disekcije	**Aritmetička sredina ±SD**	**Medijan (IQR)**	P*
Disekcija aksile	2,46±1,80	2 (1,4-3)	<0,001
SNLB	1,59±0,82	1,5 (1-2)	
Oba	2,26±1,98	1,5 (1-2,7)	

*Kruskal Wallis test

Postoji statistički značajna povezanost veličine tumora s tipom nodalne disekcije (P<0,001). Medijan veličine tumora u skupini bolesnika sa disekcijom aksile za 0,5 je veći u nego u skupini sa biopsijom sentinel limfnog čvora (P<0,001) i za 0,5 je veći u odnosu na skupinu gdje je nakon SNLB dodatno napravljena disekcija aksile (P=0,008).

5. RASPRAVA

U ovo istraživanje uključene su 2582 žene i 31 muškarac, kojima je u 2017. godini dijagnosticiran karcinom dojke u Republici Hrvatskoj. Prema podacima Registra za rak Republike Hrvatske iz 2015. godine, karcinom dojke najčešći je zloćudni tumor u žena starijih od 35 godina te je najčešći u vrijeme i nakon menopauze. Prosječna životna dob bolesnika uključenih u ovo istraživanje u vrijeme postavljanja dijagnoze bila je 63 godine, što je u skladu s epidemiološkim podacima Registra za rak Republike Hrvatske te u skladu s epidemiološkim podacima Američkog društva za rak (eng. *American Cancer Society*) (31,32).

Jedan od nedostataka ove studije je retrospektivno prikupljanje podataka iz medicinske dokumentacije više ustanova te su za dio bolesnika klinički podaci bili nepotpuni.

Za liječenje karcinoma dojke koriste se različite kombinacije kirurških zahvata, radioterapije, hormonske terapije, kemoterapije i imunoterapije, a odluka o liječenju donosi se nakon proučavanja prognostičkih i prediktivnih čimbenika (7). Ustanove u kojima su bolesnici liječeni razgraničili smo na dvije skupine. U jednoj skupini nalaze se klinički bolnički centri i kliničke bolnice, a u drugoj su skupini opće bolnice i poliklinike. Značajno veći dio bolesnika liječen je u kliničkim bolničkim centrima i kliničkim bolnicama. U svim vrstama ustanova više je bolesnika kompletno operirano nego neoadjuvantno liječeno. U manjim bolničkim ustanovama, odnosno općim bolnicama i poliklinikama, ta razlika značajno je veća nego u kliničkim bolničkim centrima i kliničkim bolnicama. Prema takvim rezultatima koji pokazuju značajnu razliku u odabiru vrste liječenja bolesnika oboljelih od karcinoma dojke, moglo bi se zaključiti kako je Republici Hrvatskoj potrebno formiranje specijaliziranih centara za liječenje karcinoma dojke, u kojima će se obavljati dijagnosticiranje, liječenje, praćenje i istraživanje te bolesti. Prema EUSOMA projektu, pozitivni učinci osnivanja centara za rak dojke su strukturni elementi (optimalna dostupnost svih komponenti liječenja, evaluacije liječenja), medicinski aspekti (kao što su smanjenje smrtnosti, poboljšanje kvalitete života i preživljenja, provođenje stručnih smjernica, interdisciplinarni pristup) i ekonomski aspekti. EUSOMA projekt započeo je 1998. godine s ciljem standardizacije i ujednačavanja prevencije, ranog otkrivanja, liječenja i praćenja bolesti dojke u Europi. Napravljeni su točno određeni kriteriji prema kojima bi EUSOMA certificirala jedinice za rak dojke. Iz smjernica proizlazi da bi trebalo zatvoriti centre koji obrade manje od 150 novodijagnosticiranih bolesnika godišnje (33,34). Prema takvom zaključku veliki broj bolničkih ustanova u Republici Hrvatskoj ne bi trebalo obavljati liječenje bolesnika oboljelih od karcinoma dojke. Dapače, veliki broj ustanova u našoj zemlji godišnje liječi manje od 50 bolesnika tog tipa, a prema rezultatima našeg istraživanja, tijekom 2017. godine u dvije ustanove liječene su samo dvije bolesnice

oboljele od karcinoma dojke. Ipak, takav zaključak bio je kritiziran jer navedena brojka nije utemeljena na kliničkoj studiji, nego na konsenzusu, cijenama liječenja i očekivanom doprinosu u vještini i iskustvu liječnika koje se stječe brojem liječenih bolesnika (33).

U Europi postoji 77 jedinica za rak dojke. Najviše ih je u Njemačkoj, 21, a manje zemlje, npr. Austrija i Slovenija, imaju po jednu jedinicu. Broj novodijagnosticiranih karcinoma dojke u jednoj godini kreće se od 100 do 2500 slučajeva po jedinici (33). Ipak, postoji izrazita heterogenost u organizaciji skrbi za bolesnice s bolestima dojke u europskim zemljama (35). U RH nemamo izravne podatke o uspješnosti liječenja pojedinih liječnika ni pojedinih ustanova, zbog čega nije moguće imati adekvatnu kontrolu kvalitete (33).

Uvažavajući rezultate ovog istraživanja i navedene primjere iz europskih zemalja, možemo zaključiti da bi trebalo potaknuti osnivanje specijaliziranih centara za liječenje karcinoma dojke u Republici Hrvatskoj. Organizacija bi trebala biti regionalnog karaktera, tako da postoji komunikacija liječnika iz manjih županijskih i općih bolnica s liječnicima iz većih kliničkih bolnica. Takve promjene trebale bi dovesti do poboljšanja preživljenja i kvalitete života bolesnika oboljelih od karcinoma dojke (33).

Prema rezultatima našeg istraživanja, u manjim bolničkim ustanovama u Republici Hrvatskoj u 2017. godini češće je rađena disekcija aksile, dok je u većim bolničkim ustanovama češće rađena biopsija sentinel limfnog čvora. Prema rezultatima Cochrane istraživanja, bolesnice koje su podvrgnute biopsiji sentinel limfnog čvora nemaju manje preživljenje od onih koje su podvrgnute disekciji aksile. Također, bolesnice koje su podvrgnute disekciji aksile imaju veći rizik razvoja komplikacija, kao što su limfedem ruke, bol, smanjena pokretljivost i utrnulost ruke (36).

Nadalje, u ovom istraživanju podijelili smo karcinome dojke prema načinu liječenja, na kompletno operirane, neoadjuvantno liječene i karcinome dojke koji su bili inicijalno metastatski te smo svaku skupinu razvrstali prema imunofenotipu tumora. U skupini kompletno operiranih karcinoma dojke najzastupljeniji su bili tumori luminalnog A i luminalnog B imunofenotipa, uz manju zastupljenost agresivnijih podtipova, HER2 pozitivnog i trostruko negativnog imunofenotipa. Naprotiv, u skupinama neoadjuvantno liječenih karcinoma dojke i karcinoma dojke koji su bili inicijalno metastatski, zastupljenost tumora HER2 pozitivnog i trostruko negativnog imunofenotipa bila je značajno veća u odnosu na karcinome koji su kompletno operirani. Takvi rezultati u skladu su sa smjernicama za liječenje karcinoma dojke, prema kojima se neoadjuvantno liječenje preporuča kod tumora

većih od 2 cm, agresivnijeg imunofenotipa te kod zahvaćanja regionalnih limfnih čvorova (37). U metaanalizi Houssamija *i sur.* koja je uključila rezultate 30 studija dokazano je kako je uspješnost neoadjuvantne kemoterapije izravno povezana s imunofenotipom tumora te je odgovor na neoadjuvantnu terapiju značajno veći kod karcinoma HER2 pozitivnog i trostruko negativnog imunofenotipa, u odnosu na karcinome dojke koji su hormonski pozitivni (38,39).

Veličina tumora jedan je od najvažnijih značajki karcinoma dojke. Prema veličini, karcinom dojke klasificira se u četiri skupine: T1 – tumor ≤20mm u najvećem promjeru, T2 – tumor >20mm, ali ≤50mm u najvećem promjeru, T3 – tumor >50mm u najvećem promjeru i T4 – tumor bilo koje veličine s direktnom invazijom stijenke prsnog koša i/ili kože (1,40). Prema rezultatima ovog istraživanja, medijan veličine karcinoma dojke na razini Republike Hrvatske u 2017. godini iznosio je 1,7 cm, što ukazuje kako je veliki broj novootkrivenih karcinoma dojke veličine T1 te su takvi rezultati u skladu s postojećim trendom otkrivanja tumora dojke manje veličine u Republici Hrvatskoj i mnogim europskim zemljama (41). Najveći broj bolesnika oboljelih od karcinoma dojke u 2017. godini u Republici Hrvatskoj dijagnosticirano je u kliničkom stadiju IA i IB, a najmanje u kliničkom stadiju IIIB i IIIC, što je u skladu s podacima Registra za rak Republike Hrvatske za 2015. godinu (31).

Isto tako, razdvajajući karcinome dojke prema kliničkim stadijima, pronađena je značajna razlika razdiobe kliničkih stadija u odnosu na vrstu ustanove u kojoj su bolesnici liječeni. Udio kliničkog stadija IA i IB značajno je veći u većim ustanovama u odnosu na manje ustanove. Prema podacima, karcinomi dojke otkriveni mamografskim probirom manje su veličine i češće su dijagnosticirani u lokaliziranom stadiju, u odnosu na karcinome dojke dijagnosticirane van mamografskog probira. Veličina tumora prije uvođenja mamografskog probira bila je 2,43 cm, dok je nakon uvođenja mamografskog probira veličina tumora bila 2,26 cm (42). Nacionalni program prevencije i ranog otkrivanja raka dojke, nazvan "Mamma", u Republici Hrvatskoj provodi se od 2006. godine (41). Dijagnostička metoda za probir je visokokvalitetna mamografija. Organizacija i osiguranje kvalitete mamografskog probira provode se prema Europskim smjernicama (43). U organizaciji i provedbi programa sudjeluje Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Ministarstvo zdravlja i Povjerenstvo imenovano od strane ministra zdravlja. Zavodi za javno zdravstvo šalju pozive ženama u dobi od 50 do 69 godina, na kućne adrese, svake dvije godine (44). Ciljevi programa bili su smanjiti mortalitet od karcinoma dojke za 25% pet godina nakon početka provođenja programa, otkriti u većem postotku karcinom dojke u lokaliziranom stadiju u odnosu na uznapredovale stadije bolesti te poboljšati kvalitetu života bolesnica s karcinomom dojke (45).

Karcinomi dojke najčešće su solitarni, odnosno unifokalni. Otprilike jednu trećinu karcinoma dojke čine multifokalni karcinomi. Difuzni infiltrativni karcinomi dojke rijetki su tumori koji čine otprilike 5% svih slučajeva (46). U ovom istraživanju uočena je značajna razlika veličine tumora u odnosu na fokalnost. Prosječna veličina difuzno infiltrirajućih karcinoma dojke značajno je veća od prosječne veličine solitarnih i multifokalnih karcinoma dojke. Difuzno infilitrirajući karcinomi dojke ne stvaraju dobro ograničene mase te su povezani s lošijom prognozom u odnosu na unifokalne i multifokalne karcinome dojke. Ovakvi tumori radiološki se teže detektiraju, mogu biti okultni ili mogu uzrokovati mamografski teže vidljivu arhitekturnu distorziju tkiva dojke (46). Multifokalni karcinomi dojke povezani su s kraćim preživljenjem u odnosu na solitarne karcinome dojke. Također, brojna istraživanja pokazuju kako je multifokalnost karcinoma dojke povezana s većom vjerojatnosti pojave presadnica u regionalnim limfnim čvorovima (47,48).

U ovom istraživanju pronađena je značajna razlika u odnosu veličine tumora i histološkog podtipa. Veličina invazivnih lobularnih karcinoma u bolesnica operiranih u RH u 2017. godini bila je značajno veća od invazivnih NOS karcinoma. Takvi rezultati u skladu su s dosadašnjim istraživanjima prema kojima su lobularni karcinomi češće većih dimenzija (49). Iako većina invazivnih lobularnih tumora stvara masu, manji broj se širi difuzno kroz stromu u jednorednim tračcima, najčešće bez dezmoplastične reakcije okolne strome. Uz to, u odnosu na karcinome invazivnog NOS histološkog podtipa, češće su multifokalni i češće se javljaju bilateralno. Mamografski su teže vidljivi te se otprilike 30% karcinoma ovog tipa ne detektira uobičajenim radiološkim metodama (2,50).

Histološki gradus označava stupanj diferencijacije tumorskog tkiva, a za njegovo određivanje najčešće se koristi Nottinghamska shema prema Elstonu i Ellisu, koja se temelji na tri morfološke karakteristike: stupnju formacije tubula ili žlijezda, nuklearnom pleomorfizmu tumorskih stanica i broju mitoza. Karcinomi visokog histološkog gradusa imaju lošiju prognozu i metastaziraju ranije (2,51). U ovom istraživanju zabilježena je značajna razlika veličine tumora u odnosu na gradus. Prosječna veličina karcinoma dojke gradusa 3 značajno je veća od prosječne veličine karcinoma gradusa 1 i 2, što je u skladu s dosadašnjim istraživanjima koja pokazuju kako je većina tumora većeg dijametra (T3 i T4) najčešće visokog gradusa. Ipak ima nekih karcinoma dojke niskog gradusa, kao što su HR pozitivni, invazivni lobularni karcinomi niskog gradusa koji se prezentiraju kao veliki tumori (51).

U ovom istraživanju prosječna veličina tumora kod kojih je rađena disekcija aksile bila je značajno veća u odnosu na veličinu tumora kod kojeg je rađena samo biopsija sentinel limfnog čvora ili i biopsija sentinel limfnog čvora te potom disekcija aksile. Takvi rezultati u skladu su s rezultatima prethodnih istraživanja koja pokazuju kako je vjerojatnost da su limfni čvorovi pozitivni veća što je veći dijametar primarnog tumora (52).

Prema rezultatima ovog istraživanja, možemo zaključiti kako su osobitosti karcinoma dojke u Republici Hrvatskoj u skladu s osobitostima karcinoma dojke u Europi i svijetu (32,41). Ipak, postoje brojni segmenti na kojima treba raditi kako bi se postigli optimalni rezultati u prevenciji, dijagnostici i liječenju karcinoma dojke te je potreban veći broj istraživanja koja bi usporedila osobine tumora dojke te uspješnost određenih vrsta liječenja u različitim centrima u Republici Hrvatskoj, s ciljem poboljšanja kvalitete liječenja, a time i preživljenja te kvalitete života oboljelih od karcinoma dojke.

6. ZAKLJUČCI

1. U Republici Hrvatskoj u 2017. godini registrirano je 2613 bolesnika oboljelih od karcinoma dojke. Od 2613 oboljelih, u prvoj skupini ustanova (klinički bolnički centri i kliničke bolnice) liječeno je 1974 (75,5%) bolesnika, a u drugoj skupini ustanova (županijske bolnice, opće bolnice i poliklinike) liječeno je 639 (24,5%) bolesnika.

2. Od 2613 bolesnika uključenih u studiju, 1868 (71,5%) je kompletno operirano, 100 (3,8%) je bilo inicijalno metastatskih, 426 (16,3%) je liječeno neoadjuvantno, a za 219 (8,4%) nisu bili dostupni klinički podaci o liječenju.

3. Medijan veličine karcinoma dojke na razini Republike Hrvatske iznosio je 1,7 cm, uz raspon veličine od 0,1 cm do 14 cm.

4. Pronašli smo statistički značajnu razliku vrste liječenja u odnosu na vrstu ustanove u kojoj su bolesnici liječeni. U manjim ustanovama je značajno veći udio kompletno operiranih bolesnika, za razliku od većih ustanova, gdje je zabilježen veći udio neoadjuvantno liječenih.

5. Zabilježena je statistički značajna razlika razdiobe nodalnih disekcija između većih i manjih ustanova. Disekcija aksile značajno je češće rađena u manjim ustanovama, dok je u većim ustanovama češće rađena sentinel nodalna biopsija.

6. Razdvajajući karcinome dojke prema kliničkim stadijima, pronađena je statistički značajna razlika razdiobe kliničkih stadija prema vrsti ustanove u kojoj su bolesnice liječene. Udio kliničkog stadija IA i IB značajno je veći u većim ustanovama u odnosu na manje ustanove. Nismo dokazali statistički značajnu razliku distribucije bolesnica u stadijima IIA, IIB, IIIA, IIIB i IIIC u odnosu na skupine ustanova.

7. U skupini kompletno operiranih karcinoma dojke najzastupljeniji su bili tumori luminalnog A i luminalnog B imunofenotipa, uz manju zastupljenost tumora HER2 pozitivnog i trostruko negativnog imunofenotipa.

8. U skupini neoadjuvantno liječenih karcinoma dojke veća je zastupljenost tumora HER2 pozitivnog i trostruko negativnog imunofenotipa, u odnosu na kompletno operirane karcinome dojke.

9. U skupini karcinoma dojke koji su bili inicijalno metastatski veća je zastupljenost tumora HER2 pozitivnog i trostruko negativnog imunofenotipa, u odnosu na kompletno operirane karcinome dojke.

10. Zabilježena je statistički značajna razlika veličine tumora u odnosu na fokalnost. Prosječna veličina difuzno infiltrirajućih karcinoma značajno je veća od prosječne veličine solitarnih i multifokalnih karcinoma dojke. Između solitarnih i multifokalnih tumora nije bilo statistički značajne razlike u veličini.

11. Postoji statistički značajna razlika veličine tumora prema histološkom tipu. Medijan veličine tumora u skupini invazivnih lobularnih karcinoma veći je od medijana u skupini karcinoma invazivnog NOS histološkog podtipa.

12. Zabilježena je statistički značajna razlika veličine tumora prema gradusu. Medijan veličine tumora u skupini visokog gradusa bio je značajno veći u odnosu na tumore niskog i intermedijarnog gradusa.

13. Postoji statistički značajna povezanost veličine tumora s tipom nodalne disekcije. Medijan veličine tumora u skupini bolesnica sa disekcijom aksile značajno je veći u odnosu na skupinu sa biopsijom sentinel limfnog čvora te u odnosu na skupinu gdje je nakon biopsije sentinel limfnog čvora dodatno napravljena disekcija aksile.

7. POPIS CITIRANE LITERATURE

1. Vrdoljak E, Belac Lovasić I, Kusić Z, Gugić D, Juretić A. Klinička onkologija. 3. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2018.

2. Jakić-Razumović J, Tomić S. Bolesti dojke. U: Damjanov I, Seiwerth S, Jukić S, Nola M. Patologija. 4. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2014. str. 639-58

3. Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, Tan PH, van de Vijver MJ. WHO Classification of Tumours of the Breast. 4.izd. Lyon: IARC; 2012.

4. Eliyatkin N, Yalcin E, Zengel B, Aktas S, Vardar E. Molecular classification of breast carcinoma: from traditional, old – fashioned way to a new age, and a new way. J Breast Health. 2015;11:59-66.

5. Tarasewicz E, Rivas L, Hamdan R, Dokic D, Parimi V, Penalver Bernabe B. Inhibition of CDK – mediated phosphorylation of Smad3 results in decreased oncogenesis in triple negative breast cancer cells. Cell Cycle. 2014;13:3191-201.

6. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thurlimann B, Senn HJ. Strategies for subtypes – dealing with the diversity of breast cancer: Highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2011. Ann Oncol. 2011;22:1736-47.

7. Chand P, Garg A, Singla V, Rani N. Evaluation of Immunohistochemical Profile of Breast Cancer for Prognostics and Therapeutic Use. Nigerian Journal of Surgery. 2018;24:100-6.

8. Spitale A, Mazzola P, Soldini D, Mazzucchelli L, Bordoni A. Breast cancer classification according to immunohistochemical markers: clinicopathologic features and short – term survival analysis in a population – based study from the South of Switzerland. Ann Oncol. 2009;20:628-35

9. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Piccart–Gebhart M, Thurlimann B, i sur. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlightsof the St Gallen International Expert Consensusof the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. Ann Oncol. 2013;24:2206-23.

10. Hebrang A, Klarić-Čustović R. Radiologija. 3. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2007.

11. Šeparović R, Ban M, Silovska T, Beketić Orešković L, Soldić Ž, Podolski P, i sur. Kliničke upute Hrvatskoga onkološkog društva za dijagnozu, liječenje i praćenje bolesnica/ka oboljelih od invazivnog raka dojke. Liječ Vjesn. 2015;137:143-9.

12. Lee A. H. S, Carder P, Deb, R. Guidelines for non-operative diagnostic procedures and reporting in breast cancer screening. London: The Royal College of Pathologists; 2017.

13. Kettritz U. Minimally invasive biopsy methods – diagnostics or therapy? Personal opinion and review oft he literature. Breast Care (Basel). 2011;6:94-7.

14. Rostas JW, Dyess DL. Current operative management of breast cancer: an age of smaller resections and bigger cures. Int J Breast Cancer. 2012;2012:516417.

15. Rahman GA. Breast conserving therapy: a surgical technique where little can mean more. J Surg Tech Case Rep. 2011;3:1-4.

16. Stanec Z. Dojka. U: Kvesić A, Paladino J, Stanec Z, Gilja I, Vučkov Š, Brekalo Z, i sur. Kirurgija. Zagreb: Medicinska naklada; 2016. str. 839-47

17. Golubović A. Mastektomija (odstranjenje dojke). Dostupno na: http://www.onk.ns.ac.rs/pdf/knjiga-2.pdf

18. Schmauss D, Machens HG, Harder Y. Breast reconstruction after mastectomy. Front Surg. 2015;2:71.

19. Lantz PM, Zemencuk JK, Katz SJ, Is mastectomy overused? A call for an expanded research agenda. Health Serv Res. 2002;37:417-31.

20. Schwartz GF, Veronesi U, Clough KB, Dixon JM, Fentiman IS, Heywang-Kobrunner SH. Consensus conference on breast conservation. J Am Coll Surg. 2006;203:198-207.

21. Fajdic J, Djurovic D, Gotovac N, Hrgovic Z. Criteria and procedures for breast conserving surgery. Acta Inform Med. 2013;21:16-9.

22. Morrow M, Strom EA, Bassett LW, Dershaw DD, Fowble B, Giuliano A. Standard for breast conservation therapy int he management of invasive breast carcinoma. CA Cancer J Clin. 2002;52:277-300.

23. Sabel MS. Breast conserving therapy. Dostupno na: https://www.uptodate.com/contents/breast-conserving-therapy

24. National Breast Cancer Foundation [Internet]. 2016. Lumpectomy. Dostupno na: https://www.nationalbreastcancer.org/lumpectomy

25. DocDoc [Internet]. 2018. What is segementectomy: overview, benefits, and expected results. Dostupno na: https://www.docdoc.com.sg/info/procedure/segmentectomy/

26. Corso G, Veronesi P, Sacchini V, Galimberti V, Luini A. The Veronesi quadrantectomy: an historical overview. Ecancermedicalscience. 2017;11:743.

27. Mayo Clinic [Internet]. Minnesota: Mayo Foundation for Medical Education and Research. 1998.-2019. Mastectomy. Dostupno na: https://www.mayoclinic.org/tests-procedures/mastectomy/about/pac-20394670

28. Židak M. Motiviranost žena i stav kirurga prema primarnoj rekonstrukciji dojke nakon mastektomije zbog karcinoma dojke [dissertation]. Zagreb, 2014.

29. Gerber B. Mastectomy – current challenges and questons. Breast Care. 2017;12:366-7

30. Vlajčić Z, Stanec Z. Kliničke smjernice za onkoplastično liječenje raka dojke. Zagreb: Hrvatski liječnički zbor, Hrvatsko društvo za plastičnu, rekonstrukcijsku i estetsku kirurgiju. 2013.

31. HZJZ, Registar za rak, Incidencija raka u Hrvatskoj 2015, Bilten br. 40. Zagreb 2018. (https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2018/03/Bilten_2015_rak_final.pdf)

32. American Cancer Society [Internet]. Atlanta 2017-2018. Breast cancer, Facts and figures. Dostupno na: https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/breast-cancer-facts-and-figures/breast-cancer-facts-and-figures-2017-2018.pdf

33. Vrdoljak E, Boban M, Ban M. Jesu li nam potrebni centri za rak dojke? Med Jad. 2011;41:171-5

34. EUSOMA [Internet]. Florence 2017-2019. Improving Breast Cancer Care in Europe. Dostupno na: https://www.eusoma.org/en/about-us/1-105-1-

35. Taran FA, Eggemann H. Breast units in Europe – certification in 9 European countries 9 years after the European society of mastology position paper. Breast Care. Basel. 2009;4:219-22.

36. Bromham N, Schmidt-Hansen M, Astin M, Hasler E, Reed MW. Axillary treatment for operable primary breast cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2017;1:CD004561.

37. Ayala de la Pena F, Andres R, Garcia-Saenz JA, Manso L, Margeli M, Dalmau E. SEOM clinical guidelines in early stage breast cancer. Clin Transl Oncol. 2019;21:18-30.

38. Houssami N, Macaskill P, von Minckwitz G, Marinovich ML, Mamounas E. Meta – analysis of the association of breast cancer subtype and pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy. Eur J Cancer. 2012;48:3342-54.

39. Teshome M, Hunt KK. Neoadjuvant therapy int he treatment of breast cancer. Surg Oncol Clin N Am. 2014;23:505-23.

40. Behjatnia B, Sim J, Bassett LW, Moatamed NA, Apple SK. Does size matter? Comparison study between MRI, gross, and microscopic ttumor sizes in breast cancer in lumpectomy specimens. Int J Clin Exp Pathol. 2010;3:303-9.

41. Zore Z, Stanec M, Milas I, Penavić I, Orešić T, Roth A. Epidemiologija invazivnih tumora dojke s obzirom na patohistološke i imunohistokemijske prognostičke čimbenike. Acta Med Croatica. 2012;315-20

42. Bezić J, Mrklić I, Pogorelić Z, Tomić S. Mammographic screening has failed to improve pathohistological characteristics of breast cancer in Split region of Croatia. Breast Dis. 2013;1;34:47-51.

43. HZJZ, Nacionalni program ranog otkrivanja raka dojke [Internet]. Zagreb. 2016. Dostupno na: https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-prevencija-nezaraznih-bolesti/preventivni-program-za-zdravlje-danas/

44. HZJZ, Nacionalni program ranog otkrivanja raka dojke [Internet]. Zagreb. 2015. Patronažne sestre u provedbi nacionalnih programa ranog otkrivanja raka. Dostupno na: https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2018/11/Brosura-final-OK-NOVO-3.pdf

45. Ministarstvo zdravstva i socijalne skrbi [Internet]. Zagreb 2016. Nacionalni program ranog otkrivanja raka dojke. Dostupno na:

https://zdravlje.gov.hr/UserDocsImages/dokumenti/Programi,%20projekti%20i%20strategije/Nacionalni%20program%20ranog%20otkrivanja%20raka%20dojke.pdf

46. Tot T. Diffuse invasive breast carcinoma of no special type. Virchows Arch. 2016;468:199.

47. Weissenbacher T, Hirte E, Kuhn C, Janni W, Mayr D, Karsten U. Multicentric and multifocal versus unifocal breast cancer: differences in the expression of E – cadherin suggest differences in tumor biology. BMC Cancer. 2013;13:361.

48. Boros M, Voidazan S, Moldovan C, Georgescu R, Toganel C, Moncea D. Clinical implications of multifocality as a prognostic factor in breast carcinoma – a multivariate analysis study comprising 460 cases. Int J Clin Exp Med. 2015;8:9839-46.

49. Arpino G, Bardou VJ, Clark GM, Elledge RM. Infiltrating lobular carcinoma of the breast: tumor characteristics and clinical outcome. Breast Cancer Res. 2004;6:149-56.

50. Johnson K, Sarma D, Hwang ES. Lobular breast cancer series: imaging. Breast Cancer Res. 2015;17:94.

51. Rakha EA, Reis- Filho JS, Baehner F, Dabbs DJ, Decker T, Eusebi V. Breast cancer prognostic classification in the molecular era: the role of histological grade. Breast Cancer Res. 2010;12:207.

52. Coombs NJ, Boyages J. Multifocal and multicentric breast cancer: does each focus matter? J Clin Oncol. 2005;23:7497-7502.

8. SAŽETAK

CILJ ISTRAŽIVANJA: Osnovni cilj ovog istraživanja bio je utvrditi razliku u vrsti liječenja bolesnica oboljelih od karcinoma dojke u odnosu na vrstu ustanove u kojoj su liječene te utvrditi povezanost između veličine tumora i imunofenotipa, fokalnosti, histološkog podtipa, gradusa tumora te zahvaćenosti limfnih čvorova.

MATERIJALI I METODE: U istraživanje su uključeni bolesnici kojima je karcinom dojke dijagnosticiran u Republici Hrvatskoj u 2017. godini. Uvidom u medicinsku dokumentaciju dobiveni su podaci o dobi bolesnika, veličini tumora, histološkom tipu, gradusu, fokalnosti, bilateralnosti, statusu hormonskih receptora, HER 2 statusu, proliferacijskom indeksu, imunofenotipu, kliničkom stadiju, te primijenjenom kirurškom i onkološkom liječenju. Ustanove smo razdvojili u dvije skupine, u prvu skupinu ustanova uvrstili smo kliničke bolničke centre i kliničke bolnice, a u drugu opće i županijske bolnice te poliklinike.

REZULTATI: U Republici Hrvatskoj u 2017. godini registrirano je 2613 bolesnika oboljelih od karcinomoma dojke. Od 2613 oboljelih, u prvoj skupini ustanova liječeno je 1974 (75,5%) bolesnika, a u drugoj skupini ustanova liječeno je 639 (24,5%) bolesnika. Vrsta liječenja statistički se značajno razlikovala u odnosu na skupine ustanova ($P<0,001$), u manjim ustanovama je značajno veći udio kompletno operiranih bolesnika, za razliku od većih ustanova, gdje je zabilježen veći udio neoadjuvantno liječenih. Zabilježena je statistički značajna razlika razdiobe nodalnih disekcija između većih i manjih ustanova ($P<0,001$) te je disekcija aksile značajno češće rađena u manjim ustanovama, dok je u većim ustanovama češće rađena sentinel nodalna biopsija. Postoji statistički značajna razlika razdiobe kliničkih stadija prema skupini ustanova ($P=0,001$) te je udio tumora kliničkog stadija IA i IB značajno veći u većim ustanovama u odnosu na manje ustanove. Medijan veličine tumora na razini Hrvatske iznosio je 1,7 cm, te je zabilježena statistički značajna razlika veličine tumora u odnosu na fokalnost ($P<0,001$), histološki tip ($P=0,012$), gradus ($P<0,001$) te tip nodalne disekcije ($P<0,001$).

ZAKLJUČCI: Osobitosti karcinoma dojke u Republici Hrvatskoj u skladu su s osobitostima karcinoma dojke u Europi i svijetu, ali način liječenja razlikovao se s obzirom na vrstu ustanova. Postoje brojni segmenti na kojima treba raditi kako bi se postigli optimalni rezultati u prevenciji, dijagnostici i liječenju karcinoma dojke, uz osnivanje specijaliziranih centara u kojima bi se obavljalo dijagnosticiranje, liječenje, praćenje i istraživanje karcinoma dojke.

9. SUMMARY

DIPLOMA THESIS TITLE: Therapeutic approaches and clinico – pathological characteristics of breast tumors in Croatia in 2017.

OBJECTIVES: The main purpose of this study was to determine the difference between types of breast cancer treatment in commparison to the type of medical institution they were treated in and to determine the connection between the size of the tumor and immunophenotype, focality, histological subtype, grade and lymph node positivity.

PATIENTS AND METHODS: This study included patients diagnosed with breast cancer in Croatia in the period from January 1st 2017. till December 31st 2017. Clinical data was obtained from the medical documentation regarding the patient age, tumor size, histological type, tumor grade, focality, bilaterality, hormone receptor status, HER2 status, proliferation index, immunophenotype, clinical stage and the surgical and oncological treatment. We divided the institutions in two groups, the first group included University hospitals and clinical hospitals and the second group included county hospitals, general hospitals and polyclinics.

RESULTS: 2613 patients with breast cancer were registered in 2017 in Croatia. Out of 2613 patients, 1974 (75,5%) patients were treated in the first group of institutions and 639 (24,5%) patients were treated in the second group of institutions. The type of treatment was statistically different in comparison to the type of institution (P<0,001), there was significantly more completely operated patients in smaller institutions and significantly more neoadjuvantally treated patients in large institutions. Nodal dissection was performed significantly more often in smaller institutions, while sentinel lymph node biopsy was more often performed in large institutions. Also, the share of tumors in stages IA and IB was significantly bigger in large institutions. Median of size of the tumor in Croatia was 1,7 cm, and statistically significant difference was found regarding the focality (P<0,001), histological type (P=0,012), grade (P<0,001) and the type of nodal dissection (P<0,001).

CONCLUSION: Breast cancer characteristics in Croatia are in concordance with breast cancer characteristics in Europe and the rest of the world, but the type of treatment was different regarding the type of medical institution. There are multiple segments that need to be worked on to achieve optimal results in breast cancer prevention, diagnostics and treatment, with forming specialized centers where diagnostics, treatment, follow – up and research of breast cancer would be combined.

10. ŽIVOTOPIS

OSOBNI PODACI

IME I PREZIME: Ana Majer
DATUM I MJESTO ROĐENJA: 15. 09. 1994. Split, Hrvatska
DRŽAVLJANSTVO: Hrvatsko
ADRESA STANOVANJA: Don V. Bilote 35, Seget Donji
TELEFON: +385915972391
E – ADRESA: ana-majer@live.com

OBRAZOVANJE

2009. – 2013. Opća gimnazija SŠ Ivan Lucić, Trogir
2013. – 2019. Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, smjer doktor medicine

ZNANJA I VJEŠTINE

Vozač B kategorije
Aktivno služenje engleskim jezikom (B2)
Poznavanje talijanskog i njemačkog jezika