

# Patohistološke i kliničke osobitosti karcinoma dojke dijagnosticiranih u KBC-u Split u razdoblju od 2017. do 2020. godine

---

**Rota, Marina**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2021**

*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://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:977842>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2025-03-04**



*Repository / Repozitorij:*

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Marina Rota**

**PATOHISTOLOŠKE I KLINIČKE OSOBITOSTI KARCINOMA DOJKE**  
**DIJAGNOSTICIRANIH U KBC-U SPLIT U RAZDOBLJU OD 2017. DO 2020.**  
**GODINE**

**Diplomski rad**

**Akadska godina:**

**2020./2021.**

**Mentor:**

**Prof. dr. sc. Snježana Tomić**

**Split, srpanj 2021.**

**SVEUČILIŠTE U SPLITU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Marina Rota**

**PATOHISTOLOŠKE I KLINIČKE OSOBITOSTI KARCINOMA DOJKE  
DIJAGNOSTICIRANIH U KBC-U SPLIT U RAZDOBLJU OD 2017. DO 2020.  
GODINE**

**Diplomski rad**

**Akadska godina:**

**2020./2021.**

**Mentor:**

**Prof. dr. sc. Snježana Tomić**

**Split, srpanj 2021.**

## SADRŽAJ

|   |    |
|---|----|
| 1. UVOD.....  | 1  |
| 1.1. Epidemiologija.....  | 2  |
| 1.2. Faktori rizika.....  | 2  |
| 1.3. Patogeneza.....  | 3  |
| 1.4. Histološka klasifikacija.....  | 4  |
| 1.5. Molekularna klasifikacija.....   | 8  |
| 1.6. Imunohistokemijska klasifikacija.....  | 9  |
| 1.7. TNM klasifikacija.....   | 10 |
| 1.8. Klinička klasifikacija .....   | 11 |
| 1.9. Prognostički i prediktivni čimbenici.....                                    | 12 |
| 1.10. Klinička slika.....   | 13 |
| 1.11. Dijagnostika karcinoma dojke.....   | 14 |
| 1.12. Biopsija dojke.....   | 15 |
| 1.13. Liječenje.....  | 17 |
| 1.14. Neoadjuvantno liječenje i procjena odgovora na neoadjuvantno liječenje..... | 19 |
| 2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA.....  | 21 |
| 3. ISPITANICI I METODE.....   | 23 |
| 4. REZULTATI.....   | 26 |
| 5. RASPRAVA.....  | 35 |
| 6. ZAKLJUČCI.....   | 44 |
| 7. LITERATURA.....  | 46 |
| 8. SAŽETAK.....   | 53 |
| 9. SUMMARY.....   | 56 |
| 10. ŽIVOTOPIS.....  | 59 |

## ZAHVALA

*Mojoj mentorici, prof. dr. sc. Snježani Tomić hvala na potpori, strpljenju i angažmanu oko mog diplomskog rada. Veliki je užitek raditi s Vama. Nadam se da ovo neće biti zadnji put.*

*Mojoj majci i ocu, hvala bi bilo premalo reći. Ne postoji način za izraziti zahvalnost za sve ono što ste mi pružali kroz sve ove godine: tople riječi, zagrljaje utjehe i mudre savjete. Vi ste zaslužni za sve ono što sam danas.*

*Mojoj teti Asji hvala što mi je usadila zanimanje za medicinu, a rođaku Toniju što mi je pomagao tijekom studija.*

*Baki Dinki hvala što je bila moj iskreni navijač.*

*Mojim prijateljicama i mom Dominiku hvala što su imali razumijevanja za moje obaveze i što su me poticali na putu prema cilju. Uljepšali ste mi studentske dane i iskreno se veselili mojim uspjesima kao vlastitima.*

## **1. UVOD**

## **1.1. Epidemiologija**

Rak dojke je na prvom mjestu po učestalosti među malignim tumorima u žena, s otprilike 2 300 000 novodijagnosticiranih slučajeva godišnje. U 2020. godini, registrirano je 684 000 smrti od raka dojke, što čini udio od 6,9% smrti od raka te godine (1). U Hrvatskoj je također na prvom mjestu u incidenciji. Godišnje u Hrvatskoj oboli oko 2600 žena, a to nas svrstava u zemlje s visokom incidencijom. Za razliku od visoke stope pobola na Zapadu, učestalost raka dojke u Japanu i ostatku Azije mnogo je niža. Primjećena je i različita učestalost ovisno o stupnju ekonomskog razvoja. Razvijene zemlje imaju incidenciju od 60 do 100 žena na 100 000, a slabije razvijene zemlje između 20 i 60 žena na 100 000. U razvijenim zemljama je došlo do platoa incidencije na razini oko 120/100 000, a u zemljama s inicijalno niskom stopom prisutan je kontinuiran porast (2). Istraživanja u SAD-u (3,4) i drugim razvijenim zemljama, na temelju analize podataka iz Registara za rak, pokazala su da incidencija raste za estrogen pozitivne, a pada za estrogen negativne tumore. Stope incidencije raka dojke rastu brzo u tranzicijskim zemljama Južne Amerike, Afrike i Azije (5), kao i u azijskim zemljama s visokim prihodima poput Japana i Koreje, gdje su stope donedavno bile niske. Stope smrtnosti od raka dojke smanjuju se od 1970-ih (6). Ovaj pad smrtnosti posljedica je uvođenja probira za rak dojke i poboljšanja u načinu liječenja (7,8).

## **1.2. Faktori rizika**

Podrijetlo raka dojke je multifaktorijalno. Najvažniji faktor rizika osim spola, je starija dob. U 2016. godini približno 99,3% i 71,2% svih smrtnih slučajeva povezanih s rakom dojke u Americi zabilježeno kod žena starijih od 40 i 60 godina (9). Žene s pozitivnom obiteljskom anamnezom imaju veći rizik za nastanak raka dojke. Općenito, samo se 10 % tumora dojke može povezati s obiteljskom sklonošću, odnosno genetičkom predispozicijom i tad se uglavnom dijagnosticiraju u mlađoj dobi i češće su obostrani. Dva visoko penetrirajuća gena BRCA1 i BRCA2 značajno povećavaju rizik od karcinoma dojke i jajnika. PALB2, PTEN, ATM i TP53 geni su, iako u znatno manjoj mjeri vezani uz nasljedni rak dojke. Nerotkinje, žene koje su imale manji broj porođaja, stariju dob pri prvom porođaju, kraće razdoblje laktacije, ranu menarhu i kasnu menopauzu imaju veći rizik za oboljevanje. Ionizirajuće zračenje, osobito ako se ordinira mlađim ženama, povećava rizik. Visoko-kalorijska prehrana bogata životinjskim mastima i bjelanjčevinama, kombinirana s manjkom fizičke aktivnosti i pretilost su također faktori rizika. Postmenopauzalna hormonska nadomjesna terapija povećava

rizik nastanka raka dojke za 36%. Konzumacija alkohola je povezana s umjerenim porastom rizika od raka dojke, pogotovo hormon ovisnog podtipa (10,11). Pušenje je povezano s blagim povećanjem rizika od raka dojke, posebno u žena koje su počele pušiti u adolescentnoj i perimenarhalnoj dobi. Dobročudne proliferativne bolesti dojke s epitelnim atipijama blago povećavaju rizik (2).

### **1.3. Patogeneza**

Patogeneza različitih tipova raka doke je različita. Na molekularnoj razini, rak dojke se razvija putem dva različita molekularna puta. Dobro diferencirani, hormon ovisni karcinomi dojke, karakterizirani su promjenama na genima povezanim s funkcijom estrogenskih receptora (1q, 16q, 17q), uz diploidan ili gotovo diploidan kariotip. Hormon negativni put najčešće je karakteriziran promjenama gena vezanih uz regulaciju staničnog ciklusa i visoku proliferaciju, smještenih na kromosomima 13q, 11q13, 17q12. PIK3CA mutacija se često pojavljuje u oba puta. ER negativni karcinomi dojke uključuju i HER2 pozitivne i HER2 negativne podtipove. Većina tumora u toj grupi su visokog gradusa, genom im je nestabilan i uglavnom su aneuploidni uz čestu mutaciju TP53 gena. U ER negativnoj, HER2 pozitivnoj grupi, uz česte PIK3CA mutacije nalazi se 17q12 amplifikacija. Trostruko negativni karcinomi dojke (hormon neovisni, bez amplifikacije HER2 neu gena) karkterizirani su visokom proliferacijskom aktivnošću i često gustim limfocitnim upalnim infiltratom. Morfološki katkada imaju mezenhimalni fenotip (metaplastični karcinomi), uz čest poremećaj gena koji sudjeluju u popravku DNK mehanizmom homologne rekombinacije.



#### 1.4. Histološka klasifikacija

Karcinomi dojke se dijele u tri kategorije: neinvazivni (karcinom in situ), mikroinvazivni i invazivni (Tablica 1). In situ karcinomi dojke su ili duktalni (DCIS) ili lobularni (LCIS). Ova se razlika prvenstveno temelji na obrascu rasta i citološkim značajkama lezija, a ne na njihovom anatomskom položaju unutar duktalno-lobularnog sustava mliječne žlijezde. Otprilike 80% novodijagnosticiranih slučajeva invazivnog raka dojke su invazivni karcinomi dojke bez posebnih osobitosti – *eng. not otherwise specified* (NOS) Po učestalosti slijedi invazivni lobularni karcinom (5-15%) dok su ostali histološki tipovi značajno rjeđi.

**Tablica 1.** Histološka klasifikacija karcinoma dojke (12)

| Neinvazivni karcinomi dojke       | Invazivni karcinomi dojke                          |
|-----------------------------------|--|
| Lobularni karcinom in situ (LCIS) | Invazivni karcinom dojke bez posebnih oznaka (NOS) |
| Duktalni karcinom in situ (DCIS)  | Lobularni karcinom                                 |
|                                   | Tubularni karcinom                                 |
|                                   | Kribriformni karcinom                              |
|                                   | Mucinozni karcinom                                 |
|                                   | Mucinozni cistadenokarcinom                        |
|                                   | Apokrini adenokarcinom                             |
|                                   | Metaplastični karcinom                             |
|                                   | Mikropapilarni karcinom                            |
|                                   | Onkocitni karcinom                                 |
|                                   | Lipidima bogat karcinom                            |
|                                   | Glikogenom bogat karcinom                          |
|                                   | Sebacealni karcinom                                |

#### **1.4.1. Duktalni karcinom *in situ***

Duktalni karcinom *in situ* je klinički, radiološki i histološki heterogen prekursor invazivnog karcinoma dojke. Najčešći je oblik neinvazivnog karcinoma dojke. Histološki je karakteriziran proliferacijom kohezivnih neoplastičnih stanica, koje su ograničene na duktalno-lobularne jedinice dojke, uz očuvanu bazalnu membranu. Na osnovu arhitekturnih karakteristika klasificira se u: komedo, kribriformni, mikropapilarni, papilarni i solidni tip. Na temelju stupnja diferenciranosti jezgara klasificiraju se u tumore: visokog, srednjeg i niskog gradusa (13).

#### **1.4.2. Lobularni karcinom *in situ***

LCIS čini oko 20% preinvazivnih karcinoma dojke. Građen je od diskohezivnih stanica i nastaje u terminalnim duktalno-lobularnim jedinicama dojke (TDLU). Uglavnom je neuočljiv primjenom slikovnih metoda i makroskopskim pregledom pa se obično dijagnosticira mikroskopski pri pregledu bioptičkih uzoraka dojke uzetih zbog nekih drugih razloga. Pojavljuje se u mlađih žena – 90% bolesnica je reproduktivne dobi. Često nastaje multifokalno i bilateralno u istoj dojci. LCIS je indikator rizika za nastanak karcinoma i povezan je s relativno niskim rizikom progresije u invazivni karcinom (13).

#### **1.4.3. Invazivni karcinom bez posebnih oznaka**

Ovaj je histološki podtip najčešći i čini većinu (oko 75%) svih invazivnih karcinoma dojke. Histološki može stvarati žlijezde, tračke i solidne nakupine često uklopljene u obilnu vezivnu stromu, a atipija stanica može varirati od blage preko umjerene do teške. U oko 50% tumora nalaze se područja nekroze i mikrokalcifikati. U 80% bolesnica unutar tumora i na periferiji mogu se naći žarišta DCIS-a (13).

#### **1.4.4. Mikroinvazivni karcinom dojke**

Mikroinvazivni karcinomi su invazivni karcinomi veličine  $\leq 0.1$  cm (13). Najčešće se nalaze uz karcinome *in situ* visokog gradusa. Prognoza ovih tumora je dobra, a 20-godišnja smrtnost specifična za karcinom je od 6% do 9%.

#### **1.4.5. Lobularni invazivni karcinom**

Drugi je po učestalosti invazivni karcinom, koji predstavlja oko 5% do 15% svih novootkrivenih karcinoma dojke (14). U dijagnostici ovih tumora mamografija je najmanje osjetljiva s oko 20% lažno negativnih nalaza. Metoda izbora za dijagnostiku ovih tumora je magnetska rezonanca (MR). Histološki se dijeli u klasični, solidni, alveolarni i pleomorfni podtip. Klasični oblik ILC karakterizira nalaz diskohezivnih uniformnih tumorskih stanica koje stvaraju tračke ili su raspoređeni u koncentričnom uzorku (15) oko očuvanih kanalića. Osnovna molekularna promjena u ovim tumorima je gubitak ekspresije adhezijske molekule e-cadherina (13).

#### **1.4.6. Invazivni karcinom s medularnim karakteristikama**

Smatra se inačicom dukalnog invazivnog karcinoma s posebnom morfologijom. Radi se o dobro ograničenom tumoru građenom od solidnih, anastomozirajućih žarišta polimorfnih atipičnih epitelnih stanica okruženih nakupinama limfocita, uz oskudnu vezivnu stromu i bez žlijezdanih struktura (13).

#### **1.4.7. Mucinozni karcinom**

Mucinozni karcinom je tumor čije stanice stvaraju veću količinu sluzi unutar koje se nalaze manje ili veće nakupine tumorskih stanica. Spororastući je tumor koji čini oko 2% svih tumora dojke. Prosječna dob pojavljivanja je oko 60 godina. Tumor je oštro ograničen i mekane konzistencije. Za postavljanje dijagnoze nužno je da više od 90% tumora pokazuje karakterističnu mikroskopsku sliku. Mucinozna žarišta mogu biti izmiješana sa žarištima invazivnog karcinoma NOS (13).

#### **1.4.8. Tubularni karcinom**

Rijedak je tip invazivnog karcinoma dojke s izrazito dobrom prognozom. Građen je od tubula obloženih jednim redom kubičnih, dobro diferenciranih atipičnih epitelnih stanica okruženih dezoplastičnom vezivnom stromom. Epitelne stanice su uniformne, male, s tamnim jezgrama i rijetkim mitozama. Obično je veličine 1 do 3 cm u promjeru. Za postavljanje dijagnoze nužno je da više od 90% tumora pokazuje karakterističnu mikroskopsku sliku (13).

#### **1.4.9. Invazivni papilarni karcinom**

Rijedak je tip karcinoma dojke koji najčešće nastaje u većim izvodnim kanalićima, a građen je od resica obloženih atipičnim epitelnim stanicama infiltrativnog rasta. Pretpostavlja se da većina nastaje iz neinvazivnih, intraduktalnih papilarnih karcinoma (13).

#### **1.4.10. Karcinom s apokrinom diferencijacijom**

Karcinom s apokrinom diferencijacijom je rijedak invazivni karcinom građen od velikih stanica s obilnom eozinofilnom citoplazmom i velikim jezgrama s izraženim nukleolima, koje se često boje pozitivno na androgene receptore (16). Ovaj je podtip općenito visokog histološkog gradusa, loše prognoze i češće se može vidjeti u žena u postmenopauzi (17-19).

#### **1.4.11. Kribriiformni karcinom**

Kribriiformni karcinom dojke je rijedak, dobro diferenciran karcinom dojke s dobrom prognozom i čini oko 0,4% svih karcinoma dojke (20,21). Mikroskopski ovaj podtip je građen od otočića sitnih stanica s minimalnom citološkom atipijom koje stvaraju strukture nalik na sito. Za postavljanje dijagnoze nužno je da više od 90% tumora pokazuje karakterističnu mikroskopsku sliku (22).

#### **1.4.12. Metaplastični karcinom**

Metaplastični karcinomi su heterogena grupa invazivnih karcinoma dojke karakteriziranih diferencijacijom neoplastičnog epitela prema pločastom epitelu i/ili mezenhimalnim strukturama (23). Biološki su uglavnom agresivni, ne eksprimiraju hormonske receptore, niti se nalazi amplifikacija HER2 gena. Klinički, metastaze u limfne čvorove su rjeđe, a hematogeno širenje češće nego u drugim karcinomima.

## 1.5. Molekularna klasifikacija

Primjenom metode genskog ekspresijskog profiliranja, invazivni se karcinomi dojke mogu podijeliti u pet različitih podtipova: luminalni A, luminalni B, HER-2 pozitivni, bazalni i podtip „nalik normalnoj dojci“.

Luminalni podtipovi podijeljeni su na luminalne A i luminalne B. Oni su najčešći podtipovi raka dojke. Naziv "luminalni" proizlazi iz sličnosti u ekspresiji gena ovih tumora s genima koji se eksprimiraju u luminalnom epitelu dojke. Tipično izražavaju citokeratine 8 i 18.

HER-2 obogaćen podtip karakterizira visoka ekspresija gena uključenih u HER2 signalni put i proliferacijskih gena te slaba ekspresija luminalnih i bazalnih gena.

Većina tumora bazalnog podtipa spada u imunohistokemijsku kategoriju trostruko negativnih karcinoma dojke jer su ER, PR i HER2 negativni. Ekspimiraju gene karakteristične za bazalne/mioepitelne stanice- Imunohistokemijski su pozitivni na: CK5, CK7, integrin 4, laminin, P-kadherin i EGFR.

Karcinomi dojke „nalik normalnoj dojci“ su slabo definirana skupina, a glavno obilježje je sličnost s uzorcima fibroadenoma i normalnih dojki uz visok sadržaj stromalnih stanica. Karakteristična je visoka ekspresija gena koji su izraženi u masnom tkivu te stanicama bazalnog epitela.

Različiti podtipovi imaju različite faktore rizika, biološko ponašanje i različiti odgovor na liječenje. Dokazano je da najbolju prognozu imaju tumori luminalne A skupine, dok HER-2 pozitivna i bazalna skupina imaju lošije preživljenje u odnosu na ostale podtipove (24).

## 1.6. Imunohistokemijska klasifikacija

Uz pomoć imunohistokemijskih biljega za estrogenske receptore, progesteronske receptore, HER2 receptor i proliferacijski biljeg Ki-67 tumori dojke dijele se u četiri skupine: luminalni A, luminalni B, HER-2 pozitivni i trostruko negativni (25).

1. Luminalni A karcinomi su ER i PR pozitivni, HER-2 negativni, s ekspresijom Ki-67 proliferacijskog indeksa  $<20\%$  i  $PR \geq 20\%$ .
2. Luminalni B HER-2 negativni karcinomi su ER pozitivni, HER-2 negativni, s progesteronskim receptorom ekspimiranim u  $<20\%$  stanica i/ili Ki-67 ekspresijom  $>20\%$ .

Luminalni B HER-2 pozitivan karcinom je ER pozitivan, HER-2 pozitivan, bez obzira na vrijednost Ki-67 i PR.

3. HER-2 pozitivni karcinomi su ER i PR negativni dok je HER-2 pozitivan.
4. Trostruko negativni karcinom dojke je ER, PR i HER-2 negativan.

## 1.7. TNM klasifikacija

Sustav ocjenjivanje veličine tumora, zahvaćenosti čvorova i prisutnosti metastaza (TNM) za rak dojke međunarodno je prihvaćen sustav koji se koristi za određivanje stadija bolesti. Koristi se za određivanje prognoze i usmjeravanje daljnjih postupaka liječenja. Osmo izdanje TNM klasifikacije, na snazi je od 1. siječnja 2018. te uz anatomske prognostičke pokazatelje uključuje i ispitivanje biomarkera (patološki prognostički stadij) (26).

- **T: primarni tumor**

Tx: primarni tumor se ne može odrediti

T0: nema dokaza o primarnom tumoru

TiS: neinvazivni karcinom in situ

Tis(DCIS): duktalni karcinom in situ

Tis(LCIS): lobularni karcinom in situ

Tis(Paget) Pagetova bolest bradavice nepovezana s invazivnim karcinom i/ili karcinomom in situ(DCIS i/ili LCIS) u podležućem parenhimu dojke.

T1: tumor dojke promjera  $\leq 2$  cm u najvećoj dimenziji

T1mi: mikroinvazija  $\leq 0.1$  cm u najvećoj dimenziji

T1a: tumor  $>0.1$  cm, a  $\leq 0.5$  cm

T1b: tumor  $>0.5$  cm, a  $\leq 1$  cm

T1c: tumor  $>1$  cm, a  $\leq 2$  cm

T2: tumor dojke promjera  $>2$  cm, a  $\leq 5$ cm

T3: tumor dojke  $>5$  cm

T4: tumor dojke bilo koje veličine s izravnim širenjem na torakalnu stijenku i/ili kožu

T4a: zahvaćanje torakalne stijenke (ne uključuje zahvaćanje pektoralnog mišića)

T4b: ulceracija ili ipsilateralni satelitni kožni čvorići ili edem kože (uključujući narančinu koru)

T4c:4a+4b

T4d: upalni karcinom

- **N: regionalni (ipsilateralni) limfni čvorovi**

Nx: postojanje metastaza u regionalnim limfnim čvorovima nije moguće odrediti

N0: bez metastaza u regionalnim limfnim čvorovima

N1: metastaze u pomičnim aksilarnim limfnim čvorovima

N2: metastaze u aksilarnim limfnim čvorovima koji su međusobno ili u odnosu na okolinu fiksirani

N3: metastaze u ipsilateralnim infraklavikularnim, unutrašnjim mamarnim ili supraklavikularnim limfnim čvorovima

- **M: udaljenje metastaze**

M0: bez udaljenih metastaza

M1: udaljene metastaze prisutne

### **1.8. Klinička klasifikacija**

- Stadij 0 – TiS
- Stadij 1A – T1, N0, M0
- Stadij 1B – T0-1, N1mi, M0
- Stadij 2A – T0-1, N1, M0 ili T2, N0, M0
- Stadij 2B – T2, N1, M0 ili T3, N0, M0
- Stadij 3A – T0-3, N2, M0 ili T3, N1-N2, M0
- Stadij 3B – T4, bilo koji N, M0
- Stadij 3C – bilo koji T, N3, M0
- Stadij 4 – bilo koji T, bilo koji N, M1



## 1.9. Prognostički i prediktivni čimbenici

Prognostički čimbenici određuju prognozu za bolesnicu, vjerojatnost izlječenja i duljinu preživljenja, dok prediktivni čimbenici određuju vjerojatnost odgovora tumora na određenu terapiju (2). Prognostički i prediktivni čimbenici služe za identifikaciju bolesnica čija je prognoza toliko dobra da adjuvantna terapija nakon kirurškog zahvata nije potrebna, ali i za izdvajanje bolesnika čija je prognoza toliko loša da je nužna agresivnija adjuvantna terapija. Bitno je primjenom odgovarajućih prediktivnih pokazatelja izdvojiti i skupinu bolesnica koje će najvjerojatnije odgovoriti ili biti rezistentne na određeni tip terapije. Čimbenici se mogu podijeliti u tri skupine: tradicionalni morfološki prognostički čimbenici, prediktivni čimbenici odgovora na terapiju i molekularni prognostički i prediktivni čimbenici.

Najvažniji tradicionalni morfološki čimbenici jesu:

- Zahvaćenost regionalnih limfnih čvorova. Temelji se na mikroskopskom pregledu limfnih čvorova. Desetogodišnje preživljenje bolesnica bez zahvaćanih limfnih čvorova je 75 %, dok je u onih sa zahvaćenim limfnim čvorovima 25 do 30 %. Važan je i ukupan broj tumorom zahvaćenih limfnih čvorova.
- Veličina tumora. Bolesnice s manjim tumorom imaju dulje preživljenje od onih s većim tumorom.
- Histološki tip tumora. Bolesnice s dijagnosticiranim tubularnim, mucinoznim, medularnom sličnim, lobularnim i papilarnim karcinomom dojke imaju bolje preživljenje od onih koje imaju invazivni karcinom NOS.
- Diferenciranost tumora.
- Vaskularna invazija. Povezana je s pojavom lokalnog recidiva bolesti i kraćim ukupnim preživljenjem.
- Tumorska nekroza. Prisutna je u 40-60% karcinoma dojke. Smatra se lošim prognostičkim pokazateljem.

Ostali važni prognostički čimbenici su dob, status hormonskih receptora, proliferacijski indeks mjeren Ki67 protutijelom i HER2 status.

Prediktivni čimbenici odgovora na terapiju su:

- Ispoljenost estrogenskih i progesteronskih receptora. Steroidni hormoni se s visokom specifičnošću vežu za unutarstanične receptore koji pripadaju porodici proteina čija je funkcija kontrola transkripcije ostalih staničnih gena.. Tumori pozitivni na hormonske steroidne receptore odgovaraju na hormonsku terapiju u oko 80 % bolesnica, za razliku od onih koji su negativni, pri kojima samo 10 % bolesnica pokazuje odgovor na terapiju.
- Receptori za čimbenike rasta: HER2/neu je transmembranski glikoprotein uključen u kontrolu staničnog rasta, a amplifikacija je gena nađena u 15-20% karcinoma dojke. HER2 status se procjenjuje imunohistokemijski i in situ hibridizacijom. Većina istraživanja je pokazala da je amplifikacija HER2 gena povezana s nepovoljnom prognozom, no otkad se u liječenju bolesnica s HER2 pozitivnim statusom primjenjuje ciljano anti HER2 liječenje, preživljenje je značajno bolje (13).

### **1.10. Klinička slika**

Najčešći simptom raka dojke je novonastala, često bezbolna, kvržica ili masa. Svaku novonastalu izaslinu u dojci bi trebao pregledati liječnik. Ostali simptomi raka dojke uključuju otok cijele dojke zbog intravaskularnog širenja tumora i začepjenja limfnih žila, promjene kože nalik na naračinu koru i promjene izgleda i/ili uvlačenje bradavice. Fiksacija za prednju prsnu stijenku znak je širenja tumora prema dubokoj fasciji. Mjesto nastanka tumora uvjetuje način širenja u limfne čvorove. Povećani limfni čvorovi mogu se pronaći u aksili, uz unutrašnju mamarnu arteriju ili supraklavikularno. Rak se može širiti i hematogeno te može dati udaljene presadnice u pluća, jetru, mozak i nadbubrežnu žlijezdu (13). U uznapredovaloj bolesti prevladavaju opći simptomi poput malaksalosti, umora, gubitka na težini i kaheksije.

### 1.11. Dijagnostika karcinoma dojke

Dijagnostičke slikovne metode koje se rutinski koriste u ranoj dijagnostici karcinoma dojke su: mamografija, ultrazvuk i magnetska rezonancija dojki.

Mamografija je zlatni standard u otkrivanju raka dojke zbog jednostavnosti, cijene i pouzdanosti. To je radiološka dijagnostička pretraga u kojoj se koristimo x-zrakama niskih energija. Koristi se za ranu detekciju nepalpabilnih tumora (screening mamografija) te za potvrdu palpabilnog nalaza (dijagnostička mamografija). Većina karcinoma dojke povezana je s abnormalnim mamografskim nalazima (27). Izvodi se u dvjema ravninama, lateralnoj i kraniokaudalnoj. Preporučuje se da svaka žena napravi prvu mamografiju s 40 godina (i ranije ako ima pozitivnu obiteljsku anamnezu). Mamografija se ponavlja svake 2-3 godine ili češće. Američki koledž za radiologiju razvio je sustav izvještavanja i podataka o snimanju dojke (BI-RADS) (28) kako bi standardizirao format mamografskog izvješća. Prema BI-RADS klasifikaciji mamografski nalazi svrstavaju se u 7 kategorija, pri čemu se u obzir uzima izgled tvorbe, kalcifikacije te poremećaj arhitektonike.

- BIRADS 0: nepotpuna procjena, zahtijeva daljnju slikovnu evaluaciju ili usporedbu s prijašnjim mamogramima.
- BIRADS 1: negativan nalaz.
- BIRADS 2: benigni nalaz- fibroadenomi ili benigne vaskularne ili parenhimalne kalcifikacije.
- BIRADS 3: vjerojatno benigni nalaz – mogućnost maligniteta je manja od 2%.
- BIRADS 4: suspektna malignost – mogućnost maligniteta je od 2 do 94%.
- BIRADS 5: visoko suspektan nalaz – mogućnost maligniteta je više od 95%.
- BIRADS 6: poznata, biopsijom dokazana maligna tvorba.

Ultrazvučni pregled dojke najviše je primjenjivana pretraga u dijagnozi raka dojke. Manje je specifičan i osjetljiv od mamografije u postavljanju dijagnoze raka dojke, pogotovo u postmenopausalnih žena. S obzirom da u menopauzi dolazi do atrofije žlijezdanog tkiva koje se mijenja masnim, a ultrazvuk ne prodire dobro kroz masno tkivo, mogućnost prepoznavanja raka je smanjena. Ultrazvuk je metoda izbora u ranoj dijagnozi raka dojke u premenopausalnih bolesnica. Široko je dostupna, bezbolna i jeftina pretraga, bez izloženosti zračenju pa se može ponavljati više puta. Ultrazvuk je metoda izbora za analizu lokoregionalnih limfnih čvorova. Pruža i mogućnost za bioptičko uzorkovanje sumnjivih područja u dojci ili pazuhu.

Magnetska rezonancija je najsenzitivnija metoda u dijagnostici karcinoma dojke, s ograničenom primjenom kod žena nositeljica mutacije BRCA 1 i BRCA2 gena, kod preoperativne dijagnostike invazivnih lobularnih karcinoma te prije neoadjuvantnog liječenja. Intravenska primjena gadolinija povećava vjerovatnost otkrivanja raka i primjenjuje se tijekom magnetske rezonance dojke kako bi se prikazala tumorska neovaskularizacija.

### **1.12. Biopsija dojke**

U današnje vrijeme postoje četiri vrste biopsije dojke koje se koriste kod dijagnostike lezija dojke: aspiracijska punkcija tankom iglom (engl. *Fine needle aspiration-FNA*), biopsija iglom širokog lumena (engl. *Core needle biopsy-CNB*), vakuumom asistirana biopsija iglom širokog lumena (engl. *Vacuum assisted core biopsy-VA-CNB*) i otvorena kirurška biopsija. Za bolesnice sa sumnjivim promjenama na slikovnoj dijagnostici, početna dijagnostička tehnika je perkutana biopsija. Kiruršku biopsiju općenito treba koristiti samo ako perkutana biopsija vođena palpacijom ili slikom nije izvediva, uglavnom zbog veličine i lokalizacije tumora (29).

FNA je citomorfološka tehnika koja se koristi za dijagnostiku palpabilnih ili ultrazvučno vidljivih lezija, kojom je na osnovu citoloških karakteristika moguće razlikovati maligne od benignih tvorbi. Iako FNA može pružiti brzu preliminarnu dijagnozu raka, ne može razlikovati in situ i invazivni rak, niti se ovom metodom može procijeniti status biomarkera, neophodan za donošenje odluke o liječenju, pa pozitivan citološki nalaz treba potvrditi tkivnom dijagnostikom.

CNB se koristi godinama kao zlatni standard u dijagnostici palpabilnih i nepalpabilnih lezija dojke koje se detektiraju slikovnim metodama. Obično se izvodi u lokalnoj anesteziji pod kontrolom ultrazvuka, rendgena ili MRI bez i sa intravenskim kontrastom. Prednost ove metode su visoka osjetljivost i specifičnost, rijetki lažno pozitivni rezultati, mogućnost postavljanja definitivne dijagnoze u slučaju benignih lezija, mogućnost razlikovanja in situ od invazivnih tumora, kao i mogućnost pouzdanog određivanja biomarkera. Metoda nije primjenjiva kod lezija malene veličine ili u slučaju nepovoljnog položaja promjene, kada je potrebno napraviti otvorenu kiruršku biopsiju.

Na osnovu histološke slike nalazi se svrstavaju u dijagnostičke B-kategorije, prema preporuci Europske skupine za patologiju dojke (30):

- B1 kategorija: označava nepromijenjeno tkivo dojke ili uzorke koji se zbog arteficialno nastalih promjena nisu mogli adekvatno interpretirati, te nalaze mikrokalcfikata koji su manji od 80-100  $\mu\text{m}$ .
- B2 kategorija: benigne lezije.
- B3 kategorija: lezije upitnog malignog potencijala, u koje spadaju promjene koje se često vide uz maligne lezije te heterogene lezije koje mogu sadržavati maligna područja.
- B4 kategorija: lezije suspektne na malignitet kod kojih zbog nedovoljne količine tkiva ili arteficialno nastalih promjena nije moguće postaviti definitivnu dijagnozu.
- B5a kategorija: in situ karcinom.
- B5b kategorija: invazivni karcinom.
- B5c kategorija: invazivni status se ne može odrediti.
- B5d kategorija: maligni tumori dojke koji ne pripadaju skupini karcinoma.
- VA-CNB se koristi kada je potreban veći uzorak, kod opsežnih mikrokalcfikata, te za lezije koje zbog male veličine ili lokalizacije nisu dostupne konvecionalnoj CNB.

### 1.13. Liječenje

Cilj liječenja definiran je stupnjem proširenosti. Dok je kod lokalnog raka dojke svrha izliječenje, kod proširenog diseminiranog raka svrha je osigurati maksimalnu kvalitetu i produženje životnog vijeka. U slučaju llokaliziranog raka dojke inicijalna terapija je kirurški zahvat. Svrha mu je uklanjanje primarnog tumora te mogućih presadnica u limfnim čvorovima aksile. Na raspolaganju su različite vrste kirurških zahvata, od mastektomije/uklanjanje cijele dojke s kožom, do pošteđenijih zahvata poput kvadrantektomije i segmentektomije u kojima se uklanja samo dio dojke zahvaćene tumorom ili supkutane mastektomije pri kojoj se u tijeku operacije ili naknadno provodi i rekonstrukcija dojke tkivom bolesnice ili silikonskim implantatima. Nakon pošteđenih operacija mora se ordinirati poslijeoperacijska radioterapija radi smanjenja učestalosti lokalnog recidiva s 30 do 35 % bez radioterapije, na manje od 5 % nakon ordinirane radioterapije.

Radi boljeg probira bolesnica za disekciju aksilarnih limfnih čvorova, provodi se biopsija limfnog čvora stražara, prvog drenirajućeg limfnog čvora u aksili. Izbjegavanjem daljnje resekcije limfnih čvorova aksile u bolesnica s negativnim čvorom čuvarem smanjuje se učestalost edema, ograničene pokretljivosti i oštećenja inervacije ruke. Nakon kirurškog zahvata i patohistološke analize tumora procjenjuje se stadij bolesti, stupanj vjerojatnosti pojave lokalnog recidiva ili diseminacije raka dojke.

Adjuvantna terapija se ordinira bolesnicama sa srednjim i visokim rizikom ponovne pojave tumora. Adjuvantna terapija se ordinira nakon radikalnog kirurškog liječenja tumora sa svrhom uništavanja mogućih mikropresadnica istog, lokoregionalnih ili sistemnih. Uključuje adjuvantnu radioterapiju, kemoterapiju, imunoterapiju i hormonsku terapiju.

Adjuvantna kemoterapija se primjenjuje u svih bolesnica sa srednjim i visokim rizikom za ponovnu pojavu bolesti. Većina bolesnica s pozitivnim limfnim čvorovima u aksili treba primiti adjuvantnu kemoterapiju, kao i bolesnice s trostruko negativnim i HER2 pozitivnim tumorima.

Svrha liječenja bolesnica koje imaju metastatski rak dojke jest maksimalno produženje života, vodeći pri tom brigu o kvaliteti života bolesnice. Postoje razne terapijske opcije od kemoterapije, hormonskog liječenja i anti HER2 imunoterapije do ciljanih lijekova - tirozin kinaznih inhibitora (lapatinib – unutarstanični inhibitor HER1 i HER2 receptora) inhibitora ciklin ovisnih kinaza 4 i 6 (anti-CDK4/6: palbociklib, ribociklib, abemaciclib) i radioterapije te ordinacije potporno-simptomatske terapije.

Duljina preživljenja bolesnica s metastatskim rakom dojke ovisi o stupnju diseminacije, zahvaćenosti parenhimalnih organa, broju zahvaćenih organa, obilježjima tumora (hormonskoj ovisnosti, HER2 statusu) i o bolesničinu statusu i dobi. Prosječno preživljenje bolesnice s metastatskom bolešću iznosi oko 3 do 5 godina. Danas je nešto dulje za HER2 pozitivnu bolest (oko 60 mjeseci), srednje za luminalni tip tumora (45 mjeseci) te najkraće za trostruko negativne tumore (24-36 mjeseci). Vrsta sustavnog liječenja ovisi o obilježjima tumora (hormonska ovisnost, HER2 status, Ki-67 proliferativni indeks), stupnju proširenosti bolesti (postoji li životna ugroženost bolesnice i potreba za brzim odgovorom na liječenje), bolesničinom stanju (opći status te status pojedinih organskih sustava), dobi i željama bolesnice. Terapija se uvijek nastoji individualizirati za svaku pojedinu bolesnicu i nastoji se optimizirati učinkovitost i toksičnost terapije (2).

#### **1.14. Neoadjuvantno liječenje i procjena odgovora na neoadjuvantno liječenje**

Neoadjuvantno liječenje označava sistemsko liječenje raka dojke prije kirurškog liječenja. Najčešće pod nazivom neoadjuvantna terapija podrazumijevamo neoadjuvantnu kemoterapiju i/ili imunoterapiju, iako se u bolesnica s luminalnim tipom tumora može koristiti i neoadjuvantna hormonska terapija. Svrha neoadjuvantnog liječenja je smanjiti početni volumen tumora i tako ponekad neoperabilne tumore dovesti u stanje operabilnosti. Također, smanjiti obuhvatnost kirurškog zahvata. Umjesto mastektomije bolesnici ponuditi pošteniji zahvat, a umjesto disekcije aksile učiniti biopsiju limfnog čvora čuvara. Tako se poboljšava kozmetički ishod, ali i smanjuje mogućnost postoperativnih komplikacija poput limfedema (31-34). Neoadjuvantna terapija pruža i važnu informaciju o odgovoru tumora na liječenje, što će kasnije uvjetovati izbor adjuvantne terapije ukoliko je potrebna.

Neoadjuvantna kemoterapija se koristi u lokalno uznapredovalim invazivnim karcinomima dojke (kliničkog stadija III, T3 ili T4 lezije), uključujući i inflamatorni karcinom dojke. Ti tumori često nisu pogodni za resekciju, pogotovo ne za poštenije zahvate i zbog visoke učestalosti povrata bolesti zahtijevaju sistemsku terapiju.

Bolesnice s ranim stadijem raka dojke (stadij I ili II) prikladni su kandidati za neoadjuvantnu terapiju ako operacija očuvanja dojke nije moguća zbog visokog omjera veličine tumora i dojke ili ako bi njihov očekivani kozmetički ishod bio neoptimalan zbog lokacije tumora. Može se koristiti i kod biološki agresivnih podtipova: trostruko negativnog raka dojke (TNBC) i HER2+ tumora, većih od 2 cm, ili neovisno o veličini tumora, kod nalaza pozitivnih limfnih čvorova (35). TNBC i HER2+ tumori su podtipovi koji pokazuju visoku vjerojatnost odgovora na ovakav način liječenja (36).

Prije započinjanja neoadjuvantnog liječenja treba napraviti iglenu biopsiju kako bi se postavila definitivna dijagnoza invazivnog karcinoma. Veličina tumora prije početka liječenja se temelji na slikovnim pretragama i kliničkom pregledu. Mamografija i ultrazvuk dojke najčešće su korištene slikovne metode za procjenu veličine primarnog tumora u vrijeme postavljanja dijagnoze. Magnetska rezonancija dojke (MRI) je zlatni standard za procjenu opsega bolesti u dojci, uključujući procjenu prisutnosti multifokalne ili multicentrične bolesti prije započinjanja neoadjuvantnog liječenja.



Histološki tip, tumorski gradus, estrogenski receptori i progesteronski receptori, HER2 status i proliferacijski indeks određuju se na tkivnom uzorku dobivenom biopsijom širokom iglom. Prije početka neoadjuvantnog liječenja tumor se markira metalnom oznakom. Razlog obilježavanja tumora je podatak da se nakon dobrog ili potpunog odgovora tumora na neoadjuvantno liječenje katkada teško može identificirati ležište tumora.

Za donošenje odluke o liječenju je iznimno je važno procijeniti i stanje aksilarnih limfnih čvorova, najbolje ultrazvučnom metodom. U slučaju sumnje na zahvaćanje limfnih čvorova potrebna je potvrda postojanja metastaza najčešće koristeći aspiraciju tankom iglom (FNA) ili, rjeđe, CNB (37). Ukoliko je riječ o jednom metastatskom limfnom čvoru, preporuča se u taj limfni čvor također postaviti metalnu oznaku.

Točna procjena odgovora na liječenje može se dati tek nakon pažljivog makroskopskog i mikroskopskog pregleda uzorka dojke i limfnih čvorova. Za procjenu je potrebno adekvatno uzorkovanje tkiva. Ukoliko imamo makroskopski vidljivi tumor, uzimaju se isječki iz tog područja. U slučaju nepostojanja makroskopski vidljive bolesti uzima veći broj isječaka iz područja tumorskog ležišta, posebno područja označenog metalnim markerom.

Za procjenu odgovora na neoadjuvantno liječenje se koristi RCB (residual cancer burden) sistem i AJCC sustav. Patološki kompletnim odgovorom smatra se odsutnost invazivnog tumora u dojci i limfnim čvorovima. RCB sustav je online kalkulator u koji se ubacuje veličina ostatnog tumora unutar tumorskog ležišta u dvije dimenzije, celularnost tumora, udio DCIS komponente, broj limfnih čvorova zahvaćenih tumorom i veličinu najvećeg tumorskog depozita (38).

Na temelju dobivenih rezultata RCB klasificira patološki odgovor u 4 stupnja:

- RCB 0: patološki kompletan odgovor (pCR).
- RCB1: minimalna ostatna bolest
- RCB 2: umjerena ostatna bolest
- RCB 3: ekstenzivna rezidualna bolest, odnosno izostanak odgovora na terapiju.

Razlika u određivanju veličine tumora u dojci i metastatskog depozita u limfnim čvorovima korištenjem RCB sustava i AJCC klasifikacija je u tome što kod razbacanih žarišta tumorskih stanica RCB računa veličinu tumorskog ležišta u kojem se nalazi tumorsko tkivo u dojci i metastatskim depozitima u limfnim čvorovima, uključujući i stromu između nakupina tumorskih stanica dok se AJCC koristi veličinom najvećeg fokusa invazivnog tumora.

## **2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA**

Cilj istraživanja je analizirati kliničke i patohistološke osobitosti, način liječenja i odgovor na neoadjuvantno liječenje u novootkrivenih karcinoma dojke dijagnosticiranih u četverogodišnjem razdoblju od 2017. do 2020. godine u Kliničkom zavodu za patologiju, sudsku medicinu i citologiju KBC Split.

Podciljevi ovog istraživanja uključuju:

1. Analizu broja novootkrivenih karcinoma dojke, te godišnju raspodjelu oboljelih.
2. Analizu novootkrivenih karcinoma dojke prema demografskim osobitostima (dob), kliničkim osobitostima (klinički stadij, način liječenja: primarno kirurški ili neoadjuvantno, tip kirurškog zahvata za procjenu statusa aksilarnih limfnih čvorova).
3. Analizu novootkrivenih karcinoma dojke prema patohistološkim osobitostima: veličina tumora, broj tumora, zahvaćanje obje dojke, histološki tip tumora, imunofenotip tumora.
4. U bolesnica operiranih nakon neoadjuvantnog liječenja, procijeniti patološki odgovor na liječenje.
5. Dobivene rezultate usporediti s rezultatima sličnih epidemioloških studija iz literature.

### **3. ISPITANICI I METODE**

### **3.1. Ispitanici**

U svrhu ovog istraživanja pregledana su 1598 patohistološka nalaza s MKB šifrom C50 (zloćudne novotvorine dojke) od kojih je u analizu uključeno 1095 nalaza u razdoblju od 01. siječnja 2017. godine do 31. prosinca 2020. godine. Isključena su 503 patohistološka nalaza biopsija metastaza i recidiva prethodno dijagnosticiranih karcinoma dojke, duktalnih i lobularnih karcinoma in situ kao i patohistološki nalazi s pogrešno upisanom MKB šifrom.

#### *Kriteriji uključnja:*

1. Bolesnice s novodijagnosticiranim invazivnim karcinomima dojke

#### *Kriteriji isključenja:*

1. Bolesnice s duktalnim ili lobularnim karcinomom in situ
2. Bolesnice kod kojih je biopsija napravljena radi retestiranja markera na recidivima i metastazama prethodno operiranih tumora
3. Bolesnice s pogrešno upisanom MKB šifrom

### **3.2. Organizacija studije**

Retrospektivna presječna studija. Istraživanje je prema ustroju kvalitativno, a prema obradi podataka i intervenciji opisnog tipa.

### **3.3. Mjesto provođenja studije**

Istraživanje se provodilo u Kliničkom zavodu za patologiju, sudsku medicinu i citologiju KBC Split.

### **3.4. Metode prikupljanja i obrade podataka**

Podaci su prikupljeni pregledom patohistoloških nalaza iz arhive Kliničkog zavoda za patologiju, sudsku medicinu i citologiju KBC Split. Svi prikupljeni podaci uneseni su u računalni program Microsoft Excel u svrhu tabličnog prikaza te Microsoft Office u svrhu izrade tablica i obrade teksta.

### **3.5. Opis istraživanja**

U ovom četverogodišnjem retrospektivnom istraživanju izvor podataka su patohistološki nalazi u kojima je potvrđen novootkriveni invazivni karcinom dojke.

Svakoj ispitanici uključenoj u istraživanje analizirani su slijedeći parametri: godina postavljanja dijagnoze, dob, najveći promjer tumora (osim u slučajevima kada je uzorak na temelju kojeg je postavljena dijagnoza dobiven biopsijom), podatak o postojanju inicijalno metastatske bolesti, načinu liječenja (primarno kirurški ili neoadjuvantno), broj nađenih tumora, zahvaćanje jedne ili obje dojke, najveća veličina tumora, histološki tip, imunofenotip, vrsta operativnog zahvata na limfnim čvorovima, klinički stadij i patohistološki odgovor na neoadjuvantno liječenje kod bolesnica kod kojih je nakon takvog liječenja napravljen operativni zahvat.

### **3.6. Etička načela**

Tijekom i nakon istraživanja zaštićena su prava i osobni podaci ispitanika u skladu sa Zakonom o zaštiti prava bolesnika (NN169/04, 37/08) i Zakonom o zaštiti osobnih podataka (NN 103/03-106/12), a istraživanje je usklađeno s odredbama Kodeksa liječničke etike i deontologije (NN 55/08, 139/15) te pravilima Helsinške deklaracije (1964.-2013.). Pristupnica i njezina mentorica uputili su zamolbu Etičkom povjerenstvu KBCa Split za odobrenje provedbe naslovnog istraživanja, koje je odobreno rješenjem broj 2181-147/01/06/M.S.-21-02.

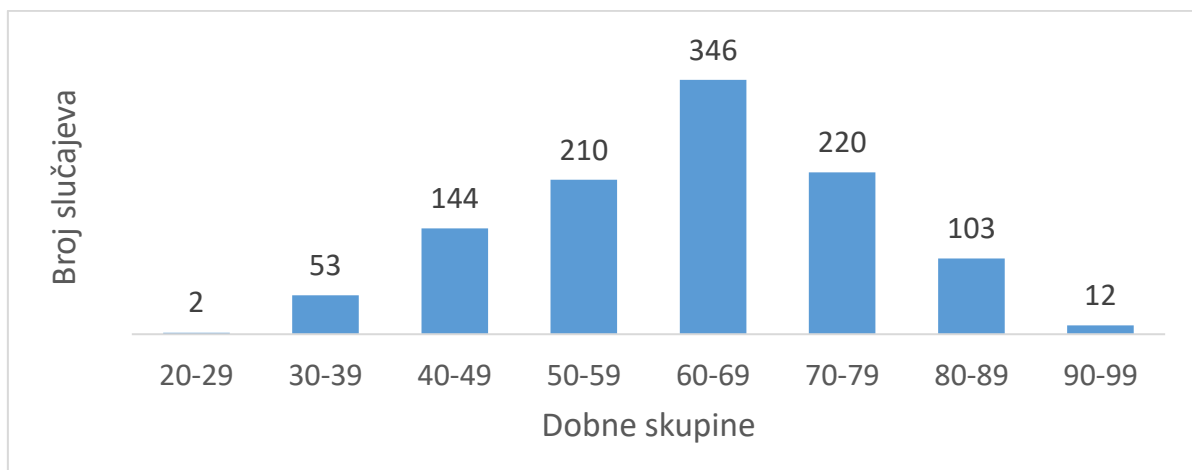
#### **4. REZULTATI**

U istraživanju provedenom u Splitu od od 1. siječnja 2017. do 31. prosinca 2020. godine bilo je 1095 dijagnosticiranih novootkrivenih karcinoma dojke. Raspodjela po godinama dijagnoze je bila sljedeća: 2017. godine nađeno je 278 (25,4%), 2018. godine 261 (23,8%), 2019. 268 (24,5%) i 2020. godine 288 (26,3%) slučajeva novootkrivenih karcinoma dojke. (Tablica 2).

**Tablica 2.** Raspodjela broja novootkrivenih karcinoma dojke po godini dijagnoze

| Godina dijagnoze | Broj novootkrivenih karcinoma dojke |
|------------------|-------------------------------------|
| 2017.            | 278                                 |
| 2018.            | 261                                 |
| 2019.            | 268                                 |
| 2020.            | 288                                 |
| <b>Ukupno</b>    | <b>1095</b>                         |

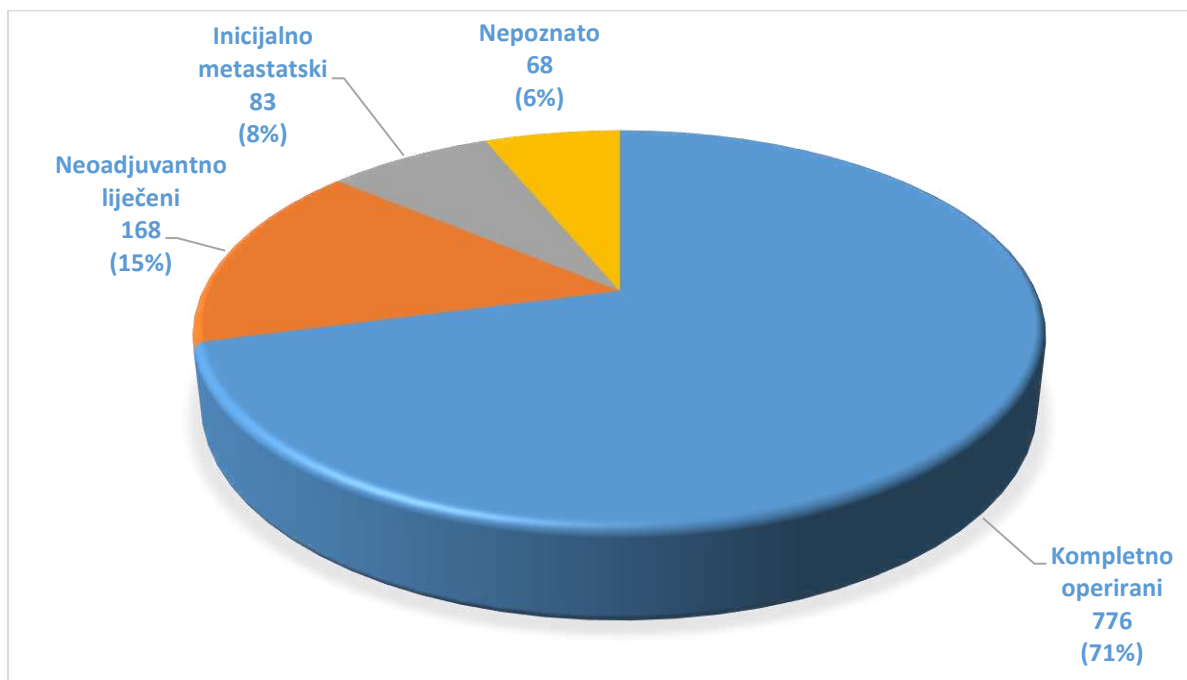
Raspodjela prema dobnim skupinama je bila kako slijedi: u dobnjoj skupini od 20 do 29 godina dijagnosticirana su 2 (0,2%), od 30 do 39 godina 53 (4,8%), od 40 do 49 godina 144 (13,1%), od 50 do 59 godina 210 (19,2%), od 60 do 69 godina 346 (31,6%), od 70 do 79 godina 220 (20,1%), od 80 do 89 godina 103 (9,4%), te u skupini starijoj od 90 godina 12 (1,1%) novootkrivenih karcinoma dojke. Za 5 bolesnica dob pri dijagnozi je nepoznata. (Slika 1)



**Slika 1.** Raspodjela novotkrivenih karcinoma dojke po dobnim skupinama

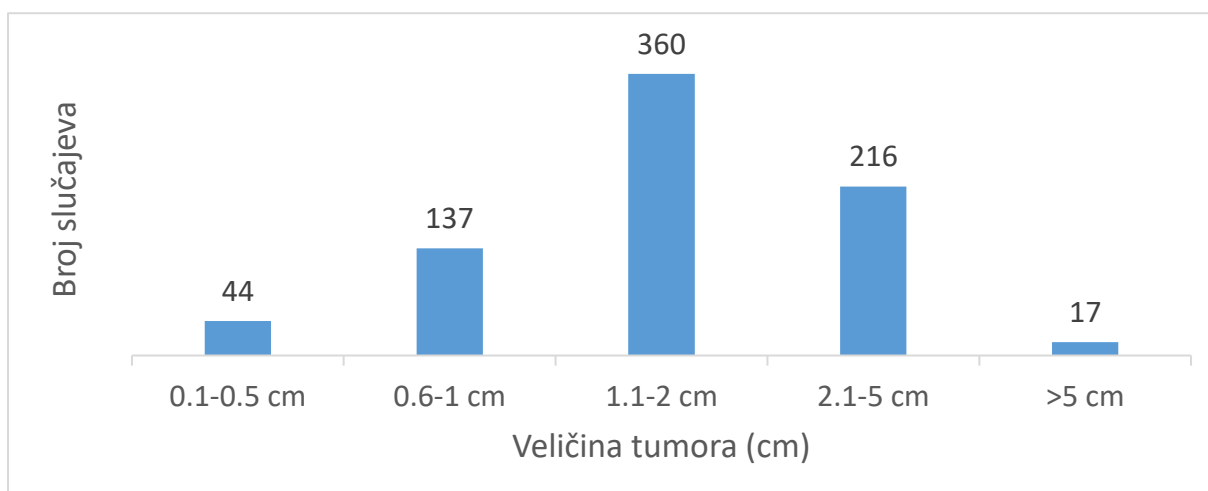


Prema načinu liječenja ispitanice su podijeljene u 4 skupine. Primarno kirurški liječenih je bilo 776 (70,9%). Neoadjuvantni oblik liječenja je korišten u 168 (15,3%) žena. Inicijalno metastatski tumor je imalo 83 (7,6%) žene, a za 68 (6,2%) žena nema podataka. (Slika 2.)



**Slika 2.** Raspodjela prema načinu liječenja tumora

Operirani tumori su nadalje podijeljeni prema veličini. T1a skupini je pripadalo 44 (5,7%) žena. T1b tumor je imalo 137 (17,6%) operiranih žena. 360 (46,4%) žena je imalo tumor kategorije T1c. T2 tumori su činili 216 (27,8%) slučajeva operiranih tumora, a T3 tumori 17 (2,2%) slučajeva. Za 2 (0,2%) primarno kirurški liječena tumora nemamo podatak o njihovoj veličini. (Slika 3)



**Slika 3.** Raspodjela primarno kirurški liječenih žena prema veličini tumora

Operirani tumori su se na temelju karakteristika rasta svrstali u tri skupine: solitarne, multiple i difuzno infiltrirajuće. Solitarnih tumora je bilo 626 (80,7%), a multiplih 141 (18,2%) . Difuzno infiltrirajućih tumora je nađeno samo 8 (1%). (Tablica 3)

**Tablica 3.** Raspodjela primarno kirurški liječenih tumora prema karakteristikama tumorskog rasta

|                       | <b>Solitaran</b> | <b>Multipli</b> | <b>Difuzno infiltrirajući</b> |
|-----------------------|------------------|-----------------|-------------------------------|
| <b>Broj slučajeva</b> | 626              | 141             | 8                             |

Neke žene koje su operirane su imale u isto vrijeme i tumor u drugoj dojci. Obostrani tumor je imalo 28 (3,6%) operiranih žena. Većina žena, njih 747 (96,3%) nije imalo tumor u drugoj dojci. (Tablica 4)

**Tablica 4.** Postojanje obostranog tumora u primarno kirurški liječenih žena

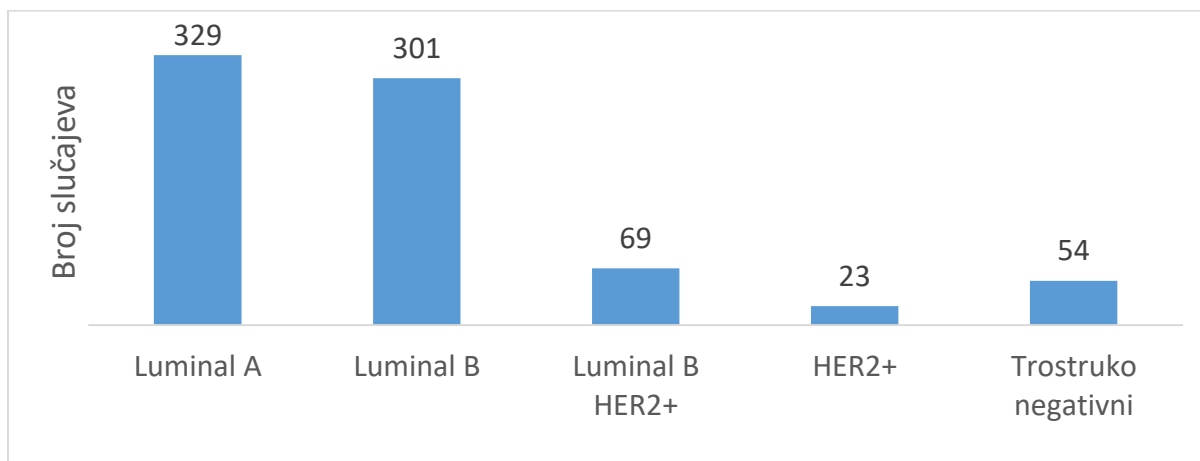
| <b>Obostrani tumor</b> | <b>Da</b> | <b>Ne</b> |
|------------------------|-----------|-----------|
| <b>Broj slučajeva</b>  | 28        | 747       |

Prema histološkom tipu operirane tumore smo podijelili u 11 skupina. Invazivni karcinom NOS je nađen u 584 (75,2%) slučajeva. Lobularni invazivni karcinom je činio 109 (14,0%) slučajeva operiranih tumora u našem istraživanju. Mucinozni invazivni karcinom su imale 23 (3,0%) operirane žene. 10 (1,3%) žena je imalo mikroinvazivni karcinom. Ostali histološki tipovi po zastupljenosti bili su: ca s apokrinom diferencijacijom s 9 (1,1%) slučajeva, mikropapilarni invazivni s 6 (0,8%) slučajeva, tubularni invazivni s 5 (0,6%) slučajeva, kribriformni invazivni, ca s medularnim karakteristikama i metaplastični karcinom su svaki imali po 3 (0,4%) slučajeva. Od ukupnog broja operiranih žena, 20 (2,6%) ih je imalo neki drugi rijetki tip tumora dojke (Tablica 5).

**Tablica 5.** Raspodjela primarno kirurški liječenih tumora prema histološkom tipu

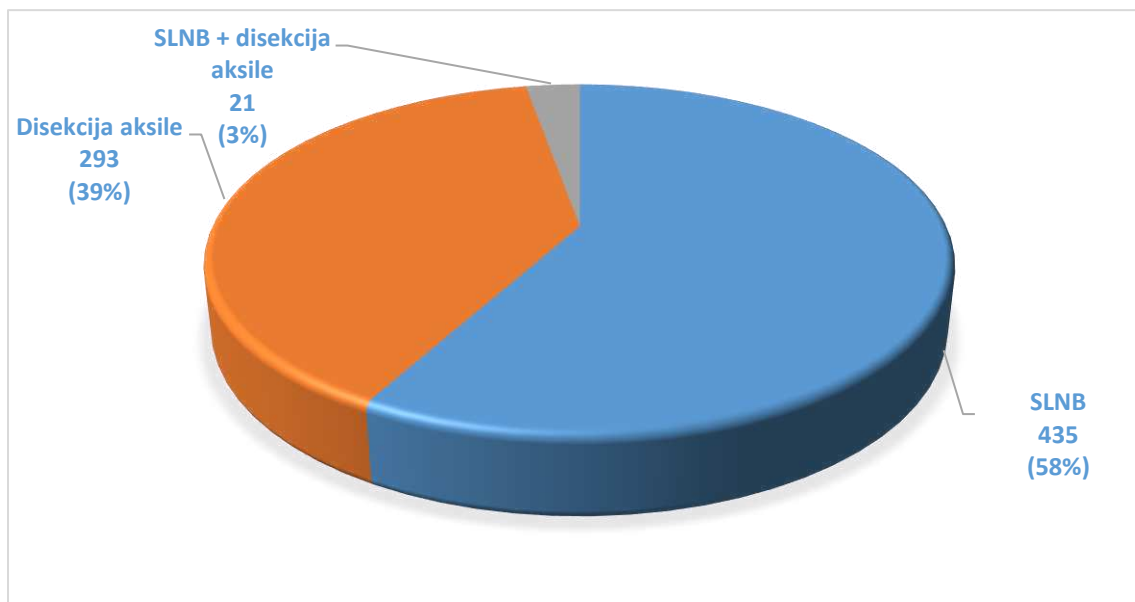
| <b>Histološki tip tumora</b>     | <b>Broj slučajeva</b> |
|----------------------------------|-----------------------|
| NOS-invazivni karcinom           | 584                   |
| Lobularni invazivni              | 109                   |
| Mucinozni karcinom               | 23                    |
| Mikroinvazivi karcinom           | 10                    |
| Ca s apokrinom difencijacijom    | 9                     |
| Mikropapilarni invazivni         | 6                     |
| Tubularni invazivni              | 5                     |
| Kribriformni invazivni           | 3                     |
| Ca s medularnim karakteristikama | 3                     |
| Metaplastični                    | 3                     |
| Drugi rijetki tipovi             | 20                    |

Operirane tumore smo nadalje dijelili prema imunofenotipu. Luminalni A tumori su činili 329 (42,4%) slučajeva, a luminalni B 301 (38,8%) slučajeva. Idući po zastupljenosti su bili luminalni B HER2 pozitivni tumori s 69 (8,9%) slučajeva, trostruko negativni rak dojke nađen je u 54 (6,9%) žene i HER2 pozitivni tumori u 23 (3,0%) žene. (Slika 4)



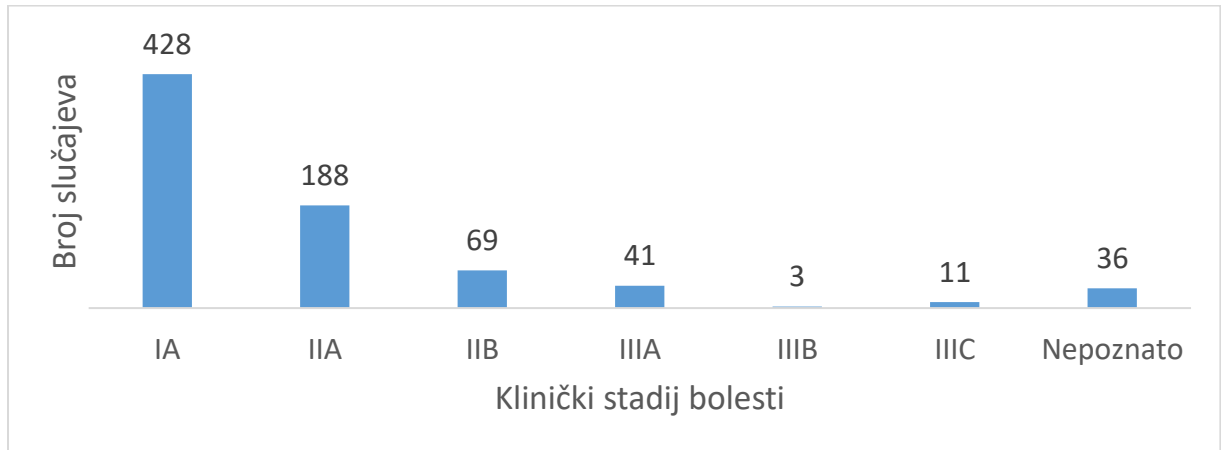
**Slika 4.** Raspodjela primarno kirurški liječenih tumora prema imunofenotipu

Žene su podijeljene u skupine i prema načinu provjere statusa aksilarnih limfnih čvorova pri operaciji. U 435 (56,0%) žena rađena je samo biopsija limfnog čvora čuvara. Aksilarna je disekcija napravljena u 293 (37,7%) žene. Biopsija limfnog čvora čuvara, nakon koje je slijedila aksilarna disekcija napravljena je kod 21 (2,7%) žene. (Slika 5)



**Slika 5.** Raspodjela primarno kirurški liječenih žena prema kirurškoj metodi procjene statusa aksilarnih limfnih čvorova

Prema podjeli tumora po kliničkim stadijima najveći udio operiranih tumora činili su tumori stadija IA, njih 428 (55,1%) . Tumori stadija IIA su idući po zastupljenosti s 188 (24,2%) slučajeva. Slijede tumori stadija: IIB – 69 (8,9%), IIIA – 41 (5,3%), IIIB – 3 (0,4%), IIIC – 11 (1,4%). 36 (4,6%) žena je imalo tumor nepoznate kategorije čvorova.



**Slika 6.** Podjela primarno kirurški liječenih žena prema kliničkim stadijima karcinoma dojke.

Od ukupnog broja žena (1095) čiji su podaci korišteni u ovom istraživanju, 418 (38,2%) ih je imalo tumor luminalnog B, a 417 (38,1%) luminalnog A podtipa. Luminalni B HER2+ pozitivni podtip je nađen u 110 (10%) žena, a TNBC u 100 (9,1%) žena. HER2 pozitivni tumor je imalo 50 (4,6%) žena. Primarno kirurški liječeno je: 329 (78,9%) luminalnih A, 301 (72%) luminalnih B, 69 (62,7%) luminalnih B HER2 pozitivnih, 54 (54%) TNBC i 23 (46%) HER2 pozitivnih tumora. (Tablica 6)

**Tablica 6.** Raspodjela prema imunofenotipu i vrsti tumora u novotkrivenim karcinomima dojke.

| Uzorak                        | Broj          | Luminalni A   | Luminalni B  | Luminalni B HER2+ | HER2+      | Trostruko negativni |
|-------------------------------|---------------|---------------|--------------|-------------------|------------|---------------------|
| <b>Operirani tumori</b>       | 776<br>(70,9) | 329<br>(78,9) | 301<br>(72)  | 69<br>(62,7)      | 23<br>(46) | 54<br>(54)          |
| <b>Inicijalno metastatski</b> | 83<br>(7,6)   | 21<br>(5)     | 32<br>(7,6)  | 12<br>(11)        | 6<br>(12)  | 12<br>(12)          |
| <b>Neoadjuvantno liječeni</b> | 168<br>(15,3) | 32<br>(7,7)   | 63<br>(15,1) | 27<br>(24,5)      | 17<br>(34) | 29<br>(29)          |
| <b>Nepoznato</b>              | 68<br>(6,2)   | 35<br>(8,4)   | 22<br>(5,3)  | 2<br>(1,8)        | 4<br>(8)   | 5<br>(5)            |
| <b>Ukupno</b>                 | 1095          | 417 (38,1)    | 418 (38,2)   | 110 (10)          | 50 (4,6)   | 100 (9,1)           |

Podatci su prikazani kao apsolutni brojevi (postotci).

Odgovor na neoadjuvantno liječenje nakon operativnog zahvata mogao se procijeniti u 92 (54,8%) od ukupno 168 neoadjuvantno liječenih tumora. Patološki kompletni odgovor (pCR) je ostvarilo 27(29,7%) bolesnica. Minimalna ostatna bolest (RCB I) nađena je kod 12 (13%) tumora, a umjerena ostatna bolest (RCB II) u 32 (34,8%) slučaja. U 19 (29%) bolesnica nije bilo odgovora na neoadjuvantno liječenje (RCB III). pCR je nađen u 8 (88,9%) HER2 pozitivnih tumora, 11 (58,9%) HER2 pozitivnih luminalnih B tumora, 7 (38,9%) trostruko negativnih tumora, jednom (2,9%) luminalnih B tumora i u niti jednom tumoru iz grupe luminalnih A. Kod dvije bolesnice RCB se nije mogao procijeniti jer nisu odstranjeni limfni čvorovi. (Tablica 7)

**Tablica 7.** Odgovor na neoadjuvantno liječenje

| <b>Imunofeno tip</b>       | <b>Broj</b> | <b>0 (PCR)</b>   | <b>1</b>       | <b>2</b>         | <b>3</b>         | <b>Nema informacija</b> |
|----------------------------|-------------|------------------|----------------|------------------|------------------|-------------------------|
| <b>Luminalni A</b>         | 12 (13)     | 0                | 1 (8,3)        | 9 (28,1)         | 2 (10,5)         | 0                       |
| <b>Luminalni B</b>         | 34 (37)     | 1 (3,7)          | 2 (16,7)       | 14 (43,7)        | 15 (78,9)        | 2                       |
| <b>Luminalni B HER2+</b>   | 19 (20)     | 11 (40,7)        | 4 (33,3)       | 2 (6,2)          | 2 (10,5)         | 0                       |
| <b>HER2+</b>               | 9 (9,8)     | 8 (29,6)         | 1 (8,3)        | 0                | 0                | 0                       |
| <b>Trostruko negativni</b> | 18 (19,6)   | 7 (25,9)         | 4 (33,3)       | 7 (21,9)         | 0                | 0                       |
| <b>Ukupno</b>              | <b>92</b>   | <b>27 (29,3)</b> | <b>12 (13)</b> | <b>32 (34,8)</b> | <b>19 (20,6)</b> | <b>2 (2,2)</b>          |

Podatci su prikazani kao apsolutni brojevi (postotci).

## **5. RASPRAVA**



Ukupan broj novootkrivenih karcinoma dojke u KBC-u Split u razdoblju od 2017. do 2020. godine iznosio je 1095. Godine 2017. je zabilježeno 278 novootkrivenih karcinoma dojke, nakon čega slijedi blagi pad u naredne dvije godine: 2018. godine je dijagnosticiran 261 karcinom dojke, a 2019. godine 268. Broj raste na 288. u 2020. godini.

Razlog povećanog broja novodijagnosticiranih karcinoma dojke u 2020. godini može se dijelom pripisati i činjenici da su zbog ograničenja putovanja iz mjesta prebivališta i pretvaranja KB Dubrava u COVID bolnicu, bolesnice ostajale u KBC-u Split, uz priljev bolesnica iz regionalnih centara (OB Šibenik i OB Zadar).

Prema podacima Hrvatskog registra za rak 2017. godine je zabilježeno 2767 (25%) , a 2018. godine 2845 (22%) novih slučajeva raka dojke u usporedbi s ukupnim brojem novodijagnosticiranih karcinoma. Splitsko dalmatinska županija općenito pripada među županije sa višom incidencijom raka dojke u usporedbi s državnim prosjekom. U Splitsko dalmatinskoj županiji je 2017.g. bilo 289 (10,44%) novih slučajeva, 2018.g. 277 (9,7%) novih slučajeva raka dojke (39,40).

Na svjetskoj razini, podaci GLOBOCANA za 2018.godinu ukazuju na to da je rak dojke s drugog mjesta, s 2.1 milijuna novih slučajeva godišnje, došao 2020. godine na prvo mjesto, s 2.3 milijuna novih slučajeva godišnje (41).

Starija životna dob značajan je čimbenik rizika za nastanak raka dojke (2). Prema našim podacima bilježi se navedeni porast s godinama, tako da je najveći broj bolesnica, 31,6% (369) u dobnoj skupini 60 do 69 godina. U dobnoj skupini do 49. godine 18.3% (199), od 50. do 59. godine 19.3% (210), od 60. do 69. godine 31.7% (346), a poslije 70. godine 30.7% (335) ispitanica.

Program za nadzor, epidemiologiju i krajnji rezultat, SEER (engl. *The Surveillance, Epidemiology and End Results Program*), za razdoblje od 2013. do 2015. godine navodi podatak da je vjerojatnost obolijevanja od raka dojke za žene u SAD-u slijedeća: do 49. godine 2.1% (1 od 49), od 50. do 59. godine 2.4% (1 od 42), od 60. do 69. godine 3.5% (1 od 28), a poslije 70. godine 7% (1 od 14 žena) (42). Oko 4 % žena kojima je dijagnosticiran rak dojke u SAD-u mlađe su od 40 godina (43). Srednja dob postavljanja dijagnoze raka dojke za žene u SAD-u je 63 godine (44).

U vrijeme dijagnoze, 776 (70,9%) bolesnica je imalo karcinom dojke koji je primarno kirurški liječen. Pri prezentaciji, inicijalno metastatski rak dojke imale su 83 (7,6%) bolesnice. Neoadjuvantno se liječilo 168 (15,3%) bolesnica. Za 68 (6,2%) žena, nemamo podatke.

Prema podacima Američkog društvo za rak iz 2019.godine vrijeme dijagnoze, otprilike 64% bolesnica dijagnosticirano je s ranim karcinomom dojke (koji je podoban za kompletno uklanjanje ili, kod biološki agresivnijih podtipova neoadjuvantno liječenje), 27% ima regionalno proširenu, a 6% ima metastatsku bolest (43).

Od primarno kirurški liječenih tumora, najveći je broj spadao u T1 kategoriju, njih 541 (69,9%). Od toga je T1a skupini bilo 44 (5,7%), u T1b 137 (17,7%), a u T1c 360 (46,5%) slučajeva. U T2 skupini bilo je 216 (27,9%) tumora, a u T3 skupini 17(2,2%).

Prosječna veličina karcinoma dojke, otkrivenih u programima probira iznosi 1,1 cm. Istraživanje koje je provela Jenkins i sur. obuhvatila je 386 454 žena u 32-godišnjem intervalu od 1983. do 2014. godine. Rezultati su pokazali da se prosječna veličina tumora pri dijagnozi u tom periodu smanjila za 23 %, s 26 mm na 20 mm, ali taj trend nije bio konzistentan i varirao je tijekom godina. S uvođenjem mamografskog probira za rak dojke u 1980-ih, veličina tumora dojke je padala. U žena između 70. i 74. godine bilježio se pad u prosječnoj veličini tumora za 27%, ali za žene starije od 85 godina, koje nisu bile uključene u program probira, taj pad je bio samo 10% (45).

U drugom istraživanju, provedenom od 2001. do 2014. godine Sopik i sur. su otkrili neočekivani porast prosječne veličine tumora između 3% (u dobnoj skupini od 75 do 79 godina) i 13% (kod žena u dobi od 50 do 54 godine) (46). Mogući uzrok ovakvih rezultata je pad odaziva na mamografske probire.

Stope incidencije u SAD-u u razdoblju od 2005. do 2014. godine bile su stabilne za manje ( $\leq 2,0$  cm) tumore i povećane za 1,3% godišnje za tumore veličine od 2,1-5,0 cm i 1,9% godišnje za tumore veće od 5,0 cm (47).

Od operiranih tumora (775), 626 ih je bilo solitarnih (80,8% operiranih). Multipli tumori su nađeni u 141(18,2%), a difuzno infiltrirajući u 8 (1,0%) primarno kirurški liječenih bolesnica.

Multipli tumori označavaju postojanje više tumora u istoj dojci. Mogu biti multicentrični ili multifokalni. Multicentrični (MC) tumori definirani su postojanjem dva i/ili više tumora u istoj dojci između kojih postoji bar 5 mm udaljenosti (48).

Pojam multifokalno (MF) označava istodobno postojanje dva i/ili više karcinoma dojke u istom kvadrantu iste dojke (49). Multifokalni tumori imaju lošiju prognozu, s većom vjerojatnost širenja u limfne čvorove u odnosu na solitarne tumore. Prema literaturi, učestalost multiplih tumora varira od 4% do 75%. Ova velika varijabilnost rezultat je razlika u korištenim definicijama i metodama patološkog uzorkovanja (50). S napretkom u preoperativnoj slikovnoj dijagnostici, stopa MF i MC tumora raste. U retrospektivnoj studiji Neri i sur. koja je uključivala 1158 žena, s tumorima stadija 1-3, analiziran je udio multifokalnih i multicentričnih tumora. MF tumori su pronađeni u 131 (11,3%) operirane bolesnice, a MC tumori u 60 (5,2%) bolesnica. Ti su tumori bili povezani s lošijom prognozom i kraćim preživljenjem – 154 mjeseci u usporedbi s 204 mjeseci kod solitarnih karcinoma (51).

Izraz „difuzno infiltrirajući“ se tumači kao nalaz raspršenog tumora na velikom području koji izgleda poput paukove mreže, bez jasnog stvaranja tumorske mase. Istraživanja su pokazala da ovi, rijetki tipovi tumora imaju agresivnije ponašanje od tumora slične veličine. U članku Tota u kojem je analizirano 500 karcinoma dojke, pronađeno je svega 20 (4%) slučajeva difuzno infiltrirajućih karcinoma raka, ali su kod 60% nađene metastaze u limfnim čvorovima. Veličina difuzno rastućih invazivnih karcinoma bila je  $\geq 4$  cm u 15 (75 %) slučajeva. Prema histološkom tipu, 13 (65%) bili su invazivni lobularni karcinomi, NOS invazivni karcinomi 6 (30%) i upalni karcinom 1 (1 %) (52).

U našem istraživanju, obostrani rak dojke je imalo 28 (3,6 %) operiranih bolesnica.

Prema podacima iz Danske kliničke baze podataka, koji su prikupljeni od 1999. do 2015. godine od 60 391 bolesnica uključenih u studiju, (2%) 1 214 je imalo obostrani karcinom dojke. Učestalost obostranog karcinoma dojke danas raste i obuhvaća 2% -11% svih karcinoma dojke. Sinkroni obostrani karcinomi dojke imaju lošije preživljenje od jednostranih (53).

Od 776 operiranih tumora, njih 584 (75,3% operiranih) je bilo klasificirano kao karcinom dojke bez posebnih osobitosti (NOS).

Prema literaturnim podacima, NOS je najčešća vrsta invazivnog karcinoma dojke, sa udjelom od 70-80% invazivnih karcinoma dojke (54), što je u skladu s našim rezultatima. Lobularni invazivni karcinom je bio na drugom mjestu po zastupljenosti u KBC-u Split i nađen je kod 109 (14,0%) operiranih bolesnica. Invazivni lobularni karcinomi drugi je su po učestalosti među invazivnim karcinomima dojke i na globalnoj razini, s udjelom od 5-10% invazivnih karcinoma (54).

Stope incidencije lobularnog Karcinoma rastu brže od stopa NOS karcinoma u Sjedinjenim Državama, a primjena hormonske nadomjesne terapije u postmenopauzi više povećava rizik od nastanka lobularnog karcinoma nego NOS invazivnog karcinoma (55).

Mucinozni invazivni karcinom je u našem istraživanju nađen u 23(3%) bolesnica, što je u skladu s literaturnim podacima u kojima je ovaj histološki tip s udjelom 1-2% među invazivnim karcinomima dojke (54).

Mikroinvazivni karcinom je u našem istraživanju nađen u 10 (1,3%) operiranih bolesnica. Mikroinvazivni karcinom dojke rijedak je histološki podtip s udjelom od oko 1% karcinoma dojke u SAD-u (56).

Zastupljenost ostalih invazivnih karcinoma među operiranim bolesnicama u našem istraživanju je bila slijedeća: karcinom s apokrinom diferencijacijom 9 (1,2%), mikropapilarni 6 (0,8%), tubularni 5 (0,6%), kribriformni 3 (0,4%), medularni 3 (0,4%) i metaplastični 3 (0,4%) operiranih).

Tubularni su karcinomi u eri prije mamografije imali udio od oko 2 % invazivnih karcinoma, a u prema nekim studijama, u zemljama s dobro oraganiziranim mamografskim probirom, njihov udio među invazivnim karcinomima raste na 10 – 20% invazivnih karcinoma (54).

Naši podaci ne pokazuju takav trend naglog porasta. Najvjerojatniji razlog tome je još uvijek nezadovoljavajući odgovor na mamografski probir, kao i zastoj u odvijanju probira tijekom 2020. godine radi COVID-19 pandemije. Udio zastupljenosti drugih, rijetkih tipova invazivnog karcinoma dojke u našoj populaciji i u literaturi su slični: karcinom s apokrinom diferencijacijom 1-4%, mikropapilarni i kribriformni 1-3.5%, medularni 5% i metaplastični 1% svih slučajeva (57).

Prema imunofenotipu, najviše primarno kirurški liječenih tumora je pripadalo luminalnoj A skupini, njih 329 (42,4%). Drugi po brojnosti su bili luminalni B tumori, 301 (38,8%). Luminalni B HER2+ bili su zastupljeni u 69 (8,9% operiranih) bolesnica. Nakon toga su slijedili trostruko negativni karcinomi (TNBC) s 54 (7,0%) i HER2+ s 23 (3,0% operiranih) slučaja. Prema podacima Registra za Rak u Ontariju, u razdoblju od 2012. do 2015. Tada je bilo utvrđeno da je 9,5% bolesnica je imalo TNBC, 14,3% HER2 pozitivni tumor, a 64,8% HER2-/HR+ tumore (58).

Prema podacima SEER-a (The Surveillance, Epidemiology, and End Results) u razdoblju od 2014. do 2018 godine luminalni A i B tumori su nađeni u 88,1%, luminalni B HER2+ u 13,4%, TBNC u 13,1 % i HER2+ u 5,5% bolesnica s karcinomom dojke (44).

U većini primarno kirurški liječenih bolesnica, za procjenu statusa limfnih čvorova napravljena je samo biopsija čvora čuvara (SLNB) u 435 (56,0%) bolesnica. Kod 293 (37,7%) bolesnica napravljena je disekcija aksilarnih limfnih čvorova, a u njih 26 (3,3%) i SLNB i disekcija aksile zajedno.

Disekcija aksilarnih limfnih čvorova (ALND), koja se dugo koristila za identificiranje žena s metastazama u aksilarnim čvorovima, zamijenjena je disekcijom limfnog čvora čuvara. Između 1998.g. i 2004.g. uporaba ALND-a smanjila se s 94% na 36% u žena bez klinički i ultrazvučno potvrđenih metastaza u aksilarnim čvorovima, dok je 68% bolesnika s metastazama u sentinel čvoru podvrgnuto ALND-u u 2004. Disekcija aksilarnih limfnih čvorova učinkovita je metoda procjene statusa limfnih čvorova, ali je i povezana sa značajnim rizikom od komplikacija poput limfedema, trnjenja ruku, sindroma aksilarne mreže i smanjenim rasponom pokreta ruke. Svim bolesnicama s klinički negativnom aksilom treba ponuditi SLNB, a rutinski ALND se ne preporuča (59).

U randomiziranoj kliničkoj studiji koju su proveli Giuliano i sur. analizirana je potreba za aksilarnom disekcijom u 891 žena u razdoblju od 1999. do 2004. godine.

U studiju su uključene žene s invazivnim karcinomom dojke T1 ili T2, bez palpatorno povećanih aksilarnih limfnih čvorova i s 1 ili 2 limfna čvora čuvara koji sadrže metastaze. Prema rezultatima ove studije, ukupno desetogodišnje preživljenje bolesnica koje su podvrgnute samo SNLB, nije bilo lošije od ukupnog preživljenja u odnosu na one kod kojih je napravljena aksilarna disekcija limfnih čvorova. Ova studija ne podržava rutinsku upotrebu disekcije aksilarnih limfnih čvorova u analiziranoj populaciji bolesnica s karcinomom dojke (60).

ALND je indicirana za većinu bolesnica s klinički i citološki pozitivnim ipsilateralnim aksilarnim limfnim čvorovima (61).

Od operiranih tumora, najveći broj je pripadao T1cN0 stadiju, njih 278 (35,8 % operiranih). Nakon toga slijede T1bN0 s 115 (14,8 % operiranih) slučajeva i T2N0 s 111 (14,3%) slučajeva.

Prema zastupljenosti su slijedili tumori: T2N1 63 (8,1%), T1cN1 62 (8,0%), T1aN0 35 (4,5%), T2N2 24 (3,1%), i T1bN1 u 12 (1,5%) žena.

Prema podjeli tumora po kliničkim stadijima najveći udio primarno kirurški liječenih tumora bio je u kliničkom stadiju IA, njih 428 (55,1%) . Tumori stadija IIA su idući po zastupljenosti s 188 (24,2%) slučajeva. Slijede tumori stadija: IIB – 69 (8,9%), IIIA – 41 (5,3%), IIIB – 3 (0,4%), IIIC – 11 (1,4%). 36 (4,6%) žena je imalo tumor nepoznate kategorije. Kategorija nepoznato označava da nije poznata veličina tumora i/ili status limfnih čvorova.

Podaci Registra za rak RH iz 2017. godine ukazuju da je od ukupnog broja slučajeva raka dojke te godine, 1015 (38,4%) žena imalo lokaliziranu bolest, 652 (24,7%) žena je imalo regionalno proširenu, a 98 (3,7%) ih je imalo udaljene metastaze (35). 2018. godine je lokaliziranu bolest imalo 1113 (39,9%), 610 (21,9%) regionalno proširenu, a 123 (4,4%) žena udaljene metastaze (40).

U Belgijskoj studiji van Wallea i sur. analizirana je zastupljenost kliničkih stadija novootkrivenih karcinoma dojke u 2014.-oj godini. U većine bolesnica (69,4%) dijagnosticiran je rani stadij raka dojke (klinički stadij 0-II), a u 6% bolesnica u trenutku postavljanja dijagnoze nađena je metastaska diseminacija, Za 19% bolesnica podaci su bili nepotpuni pa svrstavanje u kliničke stadije nije bilo primjenjivo (62).

U našem su istraživanju 83 (7,6%) novootkrivene bolesnice s rakom dojke dijagnosticirane s metastatskom bolešću.

Prema zastupljenosti po specifičnim imunofenotipovima tumora, vidi se da je da je udio bolesnica s inicijalno metastatskom bolesti viši u biološki agresivnim podtipovima: HER2+ 6(12%), TNBC 12(12%) i HER2+ luminalnim B tumorima 12 (11%), a manji u kategoriji hormon pozitivnih, HER2 negativnim tumorima : luminalni B 32 (7,6%) i luminalni A 21(5%)

Od ukupnog broja novootkrivenih karcinoma dojke u našem istraživanju, 168 (15,3%) bolesnica je liječeno neoadjuvantno.

Prema zastupljenosti neoadjuvantnog načina liječenja među bolesnicama sa specifičnim imunofenotipovima tumora, vidi se da je udio neoadjuvantno liječenih bolesnica s HER2+ tumorima bio najveći. Neoadjuvantno je liječeno 17 (34%) bolesnica. Po zastupljenosti slijede: TNBC (29%) i luminalni B HER2+ 17 (24,5%). Zastupljenost neoadjuvantno liječenih bolesnica u kategoriji hormon pozitivnih, HER2 negativnih tumora je manja: luminalni B (15,1%) i luminalni A (7,7%)

Odgovor na neoadjuvantno liječenje se mogao pratiti kod 92 (54,8%) bolesnica operiranih po završetku NA liječenja od 168 neoadjuvantno liječenih bolesnica. Za 76 bolesnica za kojih ne postoje podaci o operativnom zahvatu nakon neoadjuvantnog liječenja, kod dijela bolesnica do trenutka prikupljanja podataka neoadjuvantno liječenje je bilo u tijeku, dio bolesnica se operirao u drugim ustanovama, pa podaci nisu dostupni, dok su neke bolesnice odustale od liječenja, razvile metastatsku bolest ili umrle.

Od 92 bolesnice, patološki potpuni odgovor se mogao uočiti u 27 (29,3%) bolesnica. Minimalnu ostatnu bolest imalo je 12 (13,0%), a umjerenu ostatnu bolest 32 (34,8%) bolesnice. Kod 19 (20,6%) bolesnica nije bilo odgovora na neoadjuvantno liječenje. Patološki kompletni odgovor (pCR) je ostvarilo 27(29,7%) bolesnica. Minimalna ostatna bolest (RCB I) nađena je kod 32 (34,8%), a umjerena ostatna bolest (RCB II) u 32(34.8%) bolesnice. U 19 (29%) bolesnica nije bilo odgovora na neoadjuvantno liječenje (RCB III). pCR je nađen u 8 (88,9%) HER2+ tumora, 11 (58,9%) HER2 pozitivnih tumora, 7 (38,9%) trostruko negativnih tumora, jednom (2,9%) luminalnih B tumora i u niti jednom tumoru iz grupe luminalnih A tumora. Kod dvije bolesnice RCB se nije mogao procijeniti jer nisu odstranjeni limfni čvorovi.

Iz navedenih rezultata može se zaključiti da je u našem istraživanju odličan odgovor na neoadjuvantno liječenje imaju biološki agresivni tumori (HER2+, luminalni B HER2+ i trostruko negativni karcinomi), što je u skladu s podacima iz literature (63-66).

U radu Del Prette i sur. analiziran je odgovor na neoadjuvantno liječenje u 117 žena dijagnosticiranih s rakom dojke i neoadjuvantno liječenih u periodu od 2010. do 2015. godine. pCR je postignut u 35 od 117 bolesnika (približno 30%). Parcijalni patološki odgovor je postiglo 49 (41,8%) bolesnica. Tijekom kemoterapije u 6 (5%) bolesnica došlo je do progresije bolesti. pCR pokazuje signifikantnu povezanost s ER/PR statusom i kliničkim stadijem tumora (63).

U prospektivnoj studiji Kunnurua i sur., provedenoj u Indiji u trogodišnjem periodu analizirano je 60 žena s lokalno uznapredovanim rakom dojke koje su liječene neoadjuvantno. Patološki odgovor (pCR) u ovoj podskupini nađen je u 22,2% bolesnica s trostruko negativnim tumorima bolesnika (64).

U meta analizi von Minckwitza i sur. u kojoj je uključeno 6377 žena iz 7 različitih studija promatran je odgovor na neoadjuvantno liječenje. pCR u HER2-pozitivnim i trostruko negativnim tumorima povezan je s izvrsnom prognozom (65).

Rezultati ovog istraživanja u skladu su sa sličnim epidemiološkim studijama provedenim u drugim zemljama. Ova retrospektivna studija nam daje uvid u kliničke i patohistološke osobitosti karcinoma dojke, primijenjene načine liječenja i odgovora na neoadjuvantno liječenje.

Moguća ograničenja ovog istraživanja vezana su uz činjenicu da je istraživanje provedeno samo u jednom centru. U svrhu dobivanja što vjerodostojnijih podataka primjenjivih na cjelokupnu populaciju Republike Hrvatske, nužno bi bilo uključiti i podatke drugih ustanova u hrvatskoj u kojima se provodi dijagnostika i liječenje karcinoma dojke.



## **6. ZAKLJUČCI**

1. U KBC-u Split je u periodu od 2017. do 2020.godine dijagnosticirano 1095 novih slučajeva raka dojke u žena. Najviše novih slučajeva je otkriveno 2020. godine i to njih 288 (26,3%).
2. Najveći broj karcinoma dojke, 31,5% slučajeva je dijagnosticiran u dobnoj skupini od 60 do 69 godina. Prosječna životna dob bolesnica je bila 64,1 godina.
3. Prema inicijalnom načinu liječenja, 776 (70,9%) tumora je bilo primarno kirurški liječeno. Neoadjuvantno je liječeno 168 (15,3%) žena. Inicijalno metastatski tumor su imale 83 (7,6%) žene, a za njih 68 (6,2%) je ovaj podatak nepoznat.
4. Od kompletno operiranih tumora, prosječna veličina tumora je bila 1.5 cm. Najviše je tumora bilo u kategoriji T1c (46,4%).
5. Među operiranim bolesnicama 80,7% je imalo solitaran, a 18,2% žena multiple tumore, dok je difuzno infiltrirajući karcinom nađen u samo 1% žena.
6. Najčešći histološki tip među primarno kirurški liječenim tumorima je bio invazivni NOS (75,2%), a nakon njega lobularni invazivni karcinom (14%). Ostali su histološki tipovi zastupljeni u mnogo manjem postotku.
7. U skupini operiranih tumora najzastupljeniji su luminalni A (42,4%) i luminalni B (38,8%).
8. Za procjenu statusa aksilarnih limfnih čvorova najčešće je korištena metoda SNLB (56%).
9. Najveći broj primarno operiranih tumora nalazio se u kliničkim stadijima I (55,1%) i II (33,1%).
10. Među novootkrivenim karcinomima dojke bilo je 7,6% inicijalno metastatskih i 15,3% neoadjuvantno liječenih.
11. Odgovor na neoadjuvantno liječenje nakon operativnog zahvata mogao se procijeniti 54,8% tumora. Patološki kompletan odgovor je ostvarilo 29,7% bolesnica. pCR je imalo 88,9% HER2 pozitivnih tumora, 58,9% HER2 pozitivnih tumora luminalnih, 38,9% trostruko negativnih tumora, 2,9% luminalnih B tumora i niti jedan tumor iz grupe luminalnih A.

## **7. LITERATURA**

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A i sur. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71:209-249.
2. Vrdoljak E, Šamija M, Kusić Z, Petković M, Gugić D, Krajina Z. *Klinička onkologija*. 3. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2018. str 203.-213.
3. Glass AG, Lacey JV, Carreon D, Hoover RN. Breast cancer incidence, 1980-2006: combined roles of menopausal hormone therapy, screening mammography, and estrogen receptor status. *J Natl Cancer Inst.* 2007;99:1152-1161.
4. Anderson WF, Katki HA, Rosenberg PS. Incidence of breast cancer in the United States: current and future trends. *J Natl Cancer Inst.* 2011;103:1397-1402.
5. Joko-Fru WY, Jedy-Agba E, Korir A, Ogunbiyi O, Dзамalala CP, Chokunong E i sur. The evolving epidemic of breast cancer in sub-Saharan Africa: results from the African Cancer Registry Network. *Int J Cancer.* 2020;147:2131-2141
6. Kohler BA, Sherman RL, Howlander N, Jemal A, Ryerson AB, Henry KA i sur. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2011, Featuring Incidence of Breast Cancer Subtypes by Race/Ethnicity, Poverty, and State. *J Natl Cancer Inst.* 2015;107(6):djv048.
7. de Gelder R, Heijnsdijk EAM, Fracheboud J, Draisma G, de Koning HJ. The effects of population-based mammography screening starting between age 40 and 50 in the presence of adjuvant systemic therapy. *Int J Cancer.* 2015; 137:165-72.
8. Munoz D, Near AM, van Ravesteyn NT, Lee SJ, Schechter CB, Alagoz O i sur. Effects of screening and systemic adjuvant therapy on ER-specific US breast cancer mortality. *J Natl Cancer Inst.* 2014;106(11):dju289.
9. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. *CA Cancer J Clin.* 2017;67:7–30.
10. Smith-Warner SA, Spiegelman D, Yaun SS, van den Brandt PA, Folsom AR, Goldbohm RA i sur. Alcohol and breast cancer in women: a pooled analysis of cohort studies. *JAMA.* 1998;279:535-40.
11. Suzuki R, Orsini N, Mignone L, Saji S, Wolk A. Alcohol intake and risk of breast cancer defined by estrogen and progesterone receptor status--a meta-analysis of epidemiological studies. *Int J Cancer.* 2008;122:1832-41.

12. Breast Tumours, WHO Classification of Tumours, 5. izdanje, WHO Classification Editorial Board, 2019.
13. Jakić-Razumović J, Tomić S. Bolesti dojke. U: Damjanov I, Sewerth S, Jukić S, Nola M. Patologija. 4. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2018. Str. 645.-656.
14. Akram M, Iqbal M, Daniyal M, Khan AU. Awareness and current knowledge of breast cancer. Biol Res. 2017;50:33.
15. Masood S. Breast cancer subtypes: morphologic and biologic characterization. Womens Health (Lond). 2016;12:103-19.
16. Makki J. Diversity of breast carcinoma: Histological subtypes and clinical relevance. Clin Med Insights Pathol. 2015;8:23-31.
17. Vranic S, Schmitt F, Sapino A, Costa JL, Reddy S, Castro M i sur. Apocrine carcinoma of the breast: A comprehensive review. Histol Histopathol. 2013;28:1393-409.
18. Vranic S, Feldman R, Gatalica Z. Apocrine carcinoma of the breast: A brief update on the molecular features and targetable biomarkers. Bosn J Basic Med Sci. 2017;17:9-11.
19. Provenzano E, Ulaner GA, Chin SF. Molecular Classification of Breast Cancer. PET Clin. 2018;13:325-38.
20. Vuong D, Simpson PT, Green B, Cummings MC, Lakhani SR. Molecular classification of breast cancer. Virchows Arch. 2014;465:1-14.
21. Makki J. Diversity of breast carcinoma: Histological subtypes and clinical relevance. Clin Med Insights Pathol. 2015;8:23-31.
22. Cong Y, Qiao G, Zou H, Lin J, Wang X, Li X, i sur. Invasive cribriform carcinoma of the breast: A report of nine cases and a review of the literature. Oncol Lett. 2015;9:1753-8.
23. Sinn HP, Kreipe H. A brief overview of the WHO classification of breast tumors, 4th edition, focusing on issues and updates from the 3rd edition. Breast Care. 2013;8:149-54.
24. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA i sur. Molecular portraits of human breast tumours. Nature. 2000;406:747-52.
25. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B i sur. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. Ann Oncol. 2013;24:2206-23.
26. Edge S, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A, urednici. AJCC Cancer Staging Manual. 7. izd. New York: Springer-Verlag; 2010.

27. Smart CR, Hartmann WH, Beahrs OH, Garfinkel L. Insights into breast cancer screening of younger women. Evidence from the 14-year follow-up of the Breast Cancer Detection Demonstration Project. *Cancer*. 1993;72:1449-56.
28. D'Orsi CJ, Sickles EA, Mendelson EB, Morris EA i sur. *ACR BI-RADS® Atlas, Breast Imaging Reporting and Data System*. 5th edition. Reston, VA, American College of Radiology; 2013.
29. Gutwein LG, Ang DN, Liu H, Marshall JK, Hochwald SN, Copeland EM i sur. Utilization of minimally invasive breast biopsy for the evaluation of suspicious breast lesions. *Am J Surg*. 2011;202:127-32.
30. Ellis IO, Humphreys S, Michell M, Pinder SE, Wells CA, Zakhour HD. Guidelines for breast needle core biopsy handling and reporting in breast screening assessment. *J Clin Pathol*. 2004;57:897-902.
31. Mamtani A, Barrio AV, King TA, Van Zee KJ, Plitas G, Pilewskie M i sur. How often does neoadjuvant chemotherapy avoid axillary dissection in patients with histologically confirmed nodal metastases? Results of a prospective study. *Ann Surg Oncol*. 2016;23:3467-3474.
32. Kaufmann M, Hortobagyi GN, Goldhirsch A, Scholl S, Makris A, Valagussa P i sur. Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: an update. *J Clin Oncol*. 2006;24:1940-9.
33. Gralow JR, Burstein HJ, Wood W, Hortobagyi GN, Gianni L, von Minckwitz G et al. Preoperative therapy in invasive breast cancer: pathologic assessment and systemic therapy issues in operable disease. *J Clin Oncol*. 2008;26:814-9.
34. Woeste MR, Bhutiani N, Donaldson M, McMasters KM, Ajkay N. Evaluating the effect of neoadjuvant chemotherapy on surgical outcomes after breast conserving surgery. *J Surg Oncol*. 2021;123:439-445.
35. van der Hage JA, van de Velde CJ, Julien JP, Tubiana-Hulin M, Vandervelden C, Duchateau L. Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer: results from the European Organization for Research and Treatment of Cancer trial 10902. *J Clin Oncol* 2001;19:4224-37.
36. von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU, Costa SD, Eidtmann H, Fasching PA i sur. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J Clin Oncol*. 2012;30:1796-804.

37. Houssami N, Ciatto S, Turner RM, Cody HS 3rd, Macaskill P. Preoperative ultrasound-guided needle biopsy of axillary nodes in invasive breast cancer: meta-analysis of its accuracy and utility in staging the axilla. *Ann Surg.* 2011;254:243-51.
38. Symmans, WF, Peintinger F, Hatzis C, Rajan R, Kuerer H, Valero V i sur. Measurement of residual cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2007;25:4414-22.
39. Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Registar za rak Republike Hrvatske. Incidencija raka u Hrvatskoj 2017., Bilten 42, Zagreb, 2020.
40. Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Registar za rak Republike Hrvatske. Incidencija raka u Hrvatskoj 2018., Bilten 43, Zagreb, 2020.
41. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68:394-424.
42. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. *CA Cancer J Clin.* 2021;71:7-33.
43. American Cancer Society. Breast Cancer Facts & Figures 2019-2020. Atlanta: American Cancer Society, Inc. 2019.
44. Howlander N, Noone AM, Krapcho M, et al. (editors). Cancer Statistics Review, 1975-2018. Table 1.11: Median age of cancer patients at diagnosis, 2014-2018, by primary cancer site, race and sex. National Cancer Institute. Bethesda, MD. Accessed on May 27, 2021. [https://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2018/](https://seer.cancer.gov/csr/1975_2018/), 2021.
45. Imaging Technology News [Internet]. New Jersey: Wainscot Media; 2018. Average Breast Tumor Size Decreased Following Introduction of Screening [citirano 11. srpnja 2021]. Dostupno na: <https://www.itnonline.com/content/average-breast-tumor-size-decreased-following-introduction-screening>
46. Sopik V, Narod SA. The Relationship Between Tumour Size, Nodal Status and Distant Metastases: On the Origins of Breast Cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2018.;170:647-656.
47. American Cancer Society. Breast Cancer Facts & Figures 2017-2018. Atlanta: American Cancer Society, Inc. 2017
48. Winchester DJ, Winchester DP, Hudis CA, Norton L. Breast cancer. 2nd edition. Pmph Bc Decker; 2006.

49. Cardeñosa G. Clinical breast imaging, a patient focused teaching file. 1. izdanje. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006
50. Houvenaeghel G, Tallet A, Jalaguier-Coudray A, Cohen M, Bannier M, Jauffret-Fara C i sur. Is breast conservative surgery a reasonable option in multifocal or multicentric tumors?. *World J Clin Oncol.* 2016;7:234-242.
51. Neri, A, Marrelli D, Megha T, Bettarini F, Tacchini D, De Franco L i sur. Clinical significance of multifocal and multicentric breast cancers and choice of surgical treatment: a retrospective study on a series of 1158 cases. *BMC Surg.* 2015;15:1.
52. Tot T. Clinical relevance of the distribution of the lesions in 500 consecutive breast cancer cases documented in large-format histologic sections. *Cancer.* 2007;110:2551-60.
53. Mejdahl MK, Wohlfahrt J, Holm M, Balslev E, Søgaard Knoop A, Tjønneland A i sur. Breast cancer mortality in synchronous bilateral breast cancer patients. *Br J Cancer.* 2019;120:761–7.
54. Bleiweiss I.J. (2020). Pathology of breast cancer. In: UpToDate, S. R. Vora (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on June 15, 2021.)
55. Biglia N, Mariani L, Sgro L, Mininanni P, Moggio G, Sismondi P. Increased incidence of lobular breast cancer in women treated with hormone replacement therapy: implications for diagnosis, surgical and medical treatment. *Endocr Relat Cancer.* 2007;14:549-67.
56. Padmore RF, Fowble B, Hoffman J, Rosser C, Hanlon A, Patchefsky AS. Microinvasive breast carcinoma: clinicopathologic analysis of a single institution experience. *Cancer.* 2000;88:1403-9.
57. Nascimento RG, Otoni KM. Histological and molecular classification of breast cancer: what do we know?. *Mastology.* 2020; DOI: 10.29289/25945394202020200024:1-8.
58. Seung SJ, Traore AN, Pourmirza B, Fathers KE, Coombes M, Jerzak KJ. A population-based analysis of breast cancer incidence and survival by subtype in Ontario women. *Curr Oncol.* 2020;27:e191-e198.
59. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, Brown AM, Harlow SP, Costantino JP i sur. Sentinel lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically nodenegative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2010;11:927-933.
60. Giuliano AE, Ballman KV, McCall L, Beitsch PD, Brennan MB, Kelemen PR i sur. Effect of axillary dissection vs no axillary dissection on 10-year overall survival among women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: The ACOSOG Z0011 (Alliance) Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2017;318:918–926.



61. Harlow PS, Weaver LD. (2020.) Management of the regional lymph nodes in breast cancer. In:UpToDate. Chen W.(Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on June 28, 2021.)
62. van Walle L, Vandeven J, Colpaert C, Duhoux FP, Neven P, Van Eycken E. Incidence of breast cancer subtypes in Belgium a population based study. *BELG J MED ONCOL.* 2020;14:263-73.
63. Del Prete S, Caraglia M, Luce A, Montella L, Galizia G, Sperlongano P i sur. Clinical and pathological factors predictive of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: a single center experience. *Oncol Lett.* 2019;18:3873–3879.
64. Kunnuru SKR, Thiyagarajan M, Martin Daniel J, Singh KB. A study on clinical and pathological responses to neoadjuvant chemotherapy in breast carcinoma. *Breast Cancer (Dove Med Press).* 2020;12:259-266.
65. von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU, Costa SD, Eidtmann H, Fasching PA i sur. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J Clin Oncol.* 2012;30:1796-804.
66. Glück S, de Snoo F, Peeters J, Stork-Sloots L, Somlo G. Molecular subtyping of early-stage breast cancer identifies a group of patients who do not benefit from neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat.* 2013;139:759-67.

## **8. SAŽETAK**

**Cilj istraživanja:** Cilj istraživanja je analizirati kliničke i patohistološke osobitosti, način liječenja i odgovor na neoadjuvantno liječenje u novootkrivenim karcinomima dojke dijagnosticiranih u četverogodišnjem razdoblju od 2017. do 2020. godine u Kliničkom zavodu za patologiju, sudsku medicinu i citologiju KBC Split.

**Materijali i metode:** U ovo istraživanje uključena je analiza 1095 patohistološka nalaza u kojima je potvrđena dijagnoza novotkrivenog invazivnog karcinoma dojke. Analizirani su slijedeći parametri: godina postavljanja dijagnoze, dob, najveći promjer tumora (osim u slučajevima kada je uzorak na temelju kojeg je postavljena dijagnoza dobiven biopsijom), podatak o postojanju inicijalno metastatske bolesti, načinu liječenja (primarno kirurški ili neoadjuvantno), broj nađenih tumora, zahvaćanje jedne ili obje dojke, najveća veličina tumora, histološki tip, imunofenotip, vrsta operativnog zahvata na limfnim čvorovima, klinički stadij i patohistološki odgovor na neoadjuvantno liječenje kod bolesnica kod kojih je nakon takvog liječenja napravljen operativni zahvat.

**Rezultati:** U KBC-u Split od 2017. do 2020. godine dijagnosticirano je 1095 novootkrivenih invazivnih karcinoma dojke. Najviše slučajeva (26,3%) je dijagnosticirano 2020. godine. Najveći broj karcinoma dojke (31,5%) dijagnosticirano je u dobnoj skupini od 60 do 69 godina. Većina tumora (70,9%) je liječena primarno kirurški, a najzastupljeniji su bili tumori u kategoriji T1c. Najučestaliji histološki tip u skupini operativno liječenih tumora bio je invazivni NOS. Prema imunofenotipu najzastupljeniji su hormon pozitivni, Her2 negativni tumori (luminalni A i B) koji su nađeni u 83,2% operiranih tumora. Za procjenu statusa limfnih čvorova najčešće se koristila SLNB (56%) slučajeva. Najveći broj operiranih tumora je pripadao T1cN0 kategoriji, njih 35,8%. 88,3% operativno liječenih tumora je bilo ranog kliničkog stadija (klinički stadij I i II). Od ukupnog broja novodijagnosticiranih tumora 8,6% je u trenutku postavljanja dijagnoze imalo diseminiranu bolest, a 38,5% je liječeno neoadjuvantno. Od 92 tumora kod kojih se može pratiti odgovor na neoadjuvantno liječenje, patološki kompletni odgovor je imalo 88,9% HER2+ tumora, 57,9% HER2 pozitivnih luminalnih B tumora, 38,9% trostruko negativnih tumora, 2,9% luminalnih B tumora i niti jedan tumor luminalnog A imunofenotipa.

**Zaključak:** Od ukupnog broj novodijagnosticiranih tumora dojke od 2017. do 2020. godine uočava se blagi porast novodijagnosticiranih karcinoma dojki u KBC-u Split. Rezultati analize demografskih, patohistoloških i kliničkih osobitosti tumora, kao i odgovor na neoadjuvantno liječenje usporedivi su s rezultatima dobivenim u drugim epidemiološkim studijama u kojima su provedena slična istraživanja

## **9. SUMMARY**

**DIPLOMA THESIS TITLE:** Pathohistological and clinical features of breast cancer diagnosed in University Hospital of Split in the period from 2017 to 2020

**OBJECTIVES:** The aim of this study is to analyze clinical and pathohistological features, treatment and response to neoadjuvant treatment in newly found breast cancers diagnosed in the four-year period from 2017 to 2020 at the Clinical Department of Pathology, Forensic Medicine and Cytology of the University Hospital of Split.

**PATIENTS AND METHODS:** This study included an analysis of 1095 pathohistological findings confirming the diagnosis of newly diagnosed invasive breast cancer. The following parameters were analyzed: year of diagnosis, age, largest tumor diameter (except in the cases where the sample on which the diagnosis was made was obtained by biopsy), data on the presence of initial metastatic disease, treatment (primarily surgical or neoadjuvant), number of tumors found, involvement of one or both breasts, largest tumor size, histological type, immunophenotype, type of lymph node surgery, clinical stage and pathohistological response to neoadjuvant treatment in patients who underwent surgery after such treatment.

**RESULTS:** From 2017 to 2020, 1,095 newly diagnosed invasive breast cancers were found at the University Hospital of Split. Most cases (26.3%) were diagnosed in 2020. The highest number of breast cancers (31.5%) was diagnosed in the age group of 60 to 69 years. The majority of tumors (70.9%) were treated primarily surgically, and the most common were tumors in the T1c category. The most common histological type in the group of surgically treated tumors was invasive NOS. According to the immunophenotype, the most common are hormone positive, Her2 negative tumors (luminal A and B) with luminal A tumors which make up 83.2% of the operated tumors. SLNB (56%) was most commonly used to assess lymph node status. The largest number of operated tumors belonged to the T1cN0 category, 35.8% of them. 88.3% of surgically treated tumors were in the early clinical stage (clinical stages I and II). Of the total number of newly diagnosed tumors, 8.6% had disseminated disease at the time of diagnosis, and 38.5% were treated neoadjuvant. Of the 92 tumors in which the response to neoadjuvant treatment can be monitored, the pathological complete response had 88.9% HER2 + tumors, 58.9% HER2 positive luminal B tumors, 38.9% triple-negative tumors, 2.9% luminal B tumors and no one luminal A tumors.

**CONCLUSION:** Of the total number of newly diagnosed breast tumors from 2017 to 2020, there is a slight increase in newly diagnosed breast cancers in the University Hospital of Split. The results of the analysis of the demographic, pathohistological and clinical features of the tumor, as well as the response to neoadjuvant treatment are comparable to the results obtained in other epidemiological studies in which similar research has been conducted.

## **10. ŽIVOTOPIS**



## **OPĆI PODACI**

- Ime i prezime: Marina Rota
- Datum rođenja: 27.11.1996.
- Mjesto rođenja: Split, Hrvatska
- Državljanstvo: Hrvatsko
- Narodnost: Hrvatica
- Kućna adresa: Ulica Velimira Terzića 5
- Telefon: +385 98 988 5576
- e-mail: rotam4396@gmail.com

## **OBRAZOVANJE**

- 2013.-2011. Osnovna škola Plokite
- 2011.-2015. V. Gimnazija Vladimir Nazor, Split
- 2015.-2021. Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu – smjer doktor medicine, Split, Hrvatska

## **ZNANJA I VJEŠTINE**

- Vozač B kategorije
- Engleski jezik C1 razina
- Njemački jezik A2 razina
- Talijanski jezik A1 razina