

# Usporedba osobitosti tumora dojke u Republici Hrvatskoj u 2017. godini ovisno o dobnim skupinama

---

**Bilić, Maja**

**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:171:470017>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-04-19**



*Repository / Repozitorij:*

[MEFST Repository](#)



UNIVERSITY OF SPLIT



**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Maja Bilić**

**USPOREDBA OSOBITOSTI TUMORA DOJKE U REPUBLICI  
HRVATSKOJ U 2017. GODINI OVISNO O DOBNIM SKUPINAMA**

**Diplomski rad**

**Akadska godina:  
2018./2019.**

**Mentor:  
Dr. sc. Ivana Mrklič, dr. med.**

**Split, srpanj 2019.**

## SADRŽAJ

|                                                                                                                                               |           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>1. UVOD.....</b>                                                                                                                           | <b>1</b>  |
| <b>1.1. Dojka .....</b>                                                                                                                       | <b>2</b>  |
| <b>1. 2. Karcinom dojke.....</b>                                                                                                              | <b>5</b>  |
| 1. 2. 1. Epidemiologija.....                                                                                                                  | 6         |
| 1. 2. 2. Etiologija.....                                                                                                                      | 7         |
| 1. 2. 3. Klasifikacije .....                                                                                                                  | 9         |
| 1. 2. 3. 1. Histološka klasifikacija.....                                                                                                     | 9         |
| 1. 2. 3. 1. 2. Neinvazivni karcinomi dojke .....                                                                                              | 11        |
| 1. 2. 3. 1. 2. 1. Duktalni karcinom in situ.....                                                                                              | 11        |
| 1. 2. 3. 1. 2. 2. Lobularni karcinom in situ .....                                                                                            | 11        |
| 1. 2. 3. 1. 3. Mikroinvazivni karcinomi dojke.....                                                                                            | 11        |
| 1. 2. 3. 1. 4. Invazivni karcinomi dojke .....                                                                                                | 12        |
| 1. 2. 3. 1. 4. 1. Invazivni duktalni karcinom NST ( <i>engl. not special type</i> ) ili NOS<br>( <i>engl. not otherwise specified</i> ) ..... | 12        |
| 1. 2. 3. 1. 4. 2. Lobularni invazivni karcinom.....                                                                                           | 12        |
| 1. 2. 3. 1. 4. 3. Invazivni karcinom s medularnim karakteristikama.....                                                                       | 13        |
| 1. 2. 3. 1. 4. 4. Mucinozni karcinom .....                                                                                                    | 13        |
| 1. 2. 3. 1. 4. 5. Tubularni karcinom.....                                                                                                     | 13        |
| 1. 2. 3. 1. 4. 6. Invazivni papilarni karcinom .....                                                                                          | 14        |
| 1. 2. 3. 1. 4. 7. Inflamatorni karcinom .....                                                                                                 | 14        |
| 1. 2. 3. 1. 4. 8. Pagetova boleost ( <i>Mobus Paget</i> ) .....                                                                               | 14        |
| 1. 2. 3. 2. Molekularna klasifikacija.....                                                                                                    | 15        |
| 1. 2. 3. 3. Imunohistokemijska klasifikacija .....                                                                                            | 16        |
| 1. 2. 3. 4. TNM klasifikacija .....                                                                                                           | 17        |
| <b>1. 3. Prognostički i prediktivni čimbenici .....</b>                                                                                       | <b>22</b> |
| <b>1. 4. Dijagnostika karcinoma dojke.....</b>                                                                                                | <b>24</b> |

|                                                                           |           |
|---------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 1. 4. 1. Anamneza i fizikalni pregled .....                               | 24        |
| 1. 4. 2. Klinička slika .....                                             | 24        |
| 1. 4. 3. Radiološka dijagnostika .....                                    | 25        |
| 1. 4. 3. 1. Mamografija.....                                              | 25        |
| 1. 4. 3. 2. Ultrazvuk dojki .....                                         | 26        |
| 1. 4. 3. 3. Magnetna rezonancija dojki .....                              | 27        |
| 1. 4. 4. Punkcije i biopsije dojki.....                                   | 28        |
| 1. 4. 4. 1. Aspiracijska punkcija tankom iglom .....                      | 28        |
| 1. 4. 4. 2. Perkutana biopsija iglom šireg lumena .....                   | 28        |
| 1. 4. 4. 3. Vakuumska biopsija.....                                       | 29        |
| 1. 4. 4. 4. Kirurška biopsija.....                                        | 29        |
| 1. 4. 5. Multidisciplinarni tim .....                                     | 29        |
| <b>1. 5. Liječenje karcinoma dojke.....</b>                               | <b>30</b> |
| 1. 5. 1. Liječenje lokalnog, primarno operabilnog karcinoma dojke .....   | 30        |
| 1. 5. 1. 1. Adjuvantna kemoterapija .....                                 | 31        |
| 1. 5. 1. 2. Adjuvantna radioterapija.....                                 | 32        |
| 1. 5. 1. 3. Adjuvantna hormonska terapija .....                           | 32        |
| 1. 5. 1. 4. Adjuvantna imunoterapija.....                                 | 34        |
| 1. 5. 2. Liječenje lokalnog, primarno neoperabilnog karcinoma dojke ..... | 34        |
| 1. 5. 3. Liječenje metastatskog karcinoma dojke .....                     | 34        |
| <b>2. CILJ ISTRAŽIVANJA I HIPOTEZA.....</b>                               | <b>37</b> |
| 2. 1. Cilj istraživanja .....                                             | 38        |
| 2. 2. Hipoteza .....                                                      | 38        |
| <b>3. MATERIJALI I METODE.....</b>                                        | <b>39</b> |
| 3. 1. Ispitanici.....                                                     | 40        |
| 3. 2. Metode .....                                                        | 40        |
| 3. 3. Histološke analize .....                                            | 40        |

|                                           |           |
|-------------------------------------------|-----------|
| 3. 4. Statističke analize.....            | 41        |
| <b>4. REZULTATI.....</b>                  | <b>42</b> |
| <b>5. RASPRAVA.....</b>                   | <b>59</b> |
| <b>6. ZAKLJUČCI.....</b>                  | <b>68</b> |
| <b>7. POPIS CITIRANE LITERATURE .....</b> | <b>71</b> |
| <b>8. SAŽETAK .....</b>                   | <b>78</b> |
| <b>9. SUMMARY .....</b>                   | <b>81</b> |
| <b>10. ŽIVOTOPIS .....</b>                | <b>84</b> |

## **ZAHVALA**

*Zahvaljujem se svojoj mentorici dr. sc. Ivani Mrklič na neizmjernoj strpljivosti i uloženom trudu i vremenu u izradu ovog diplomskog rada. Hvala Vam na svakoj pomoći i savjetu.*

*Bio mi je užitak surađivati s Vama.*

*Hvala mojoj obitelji na svemu što ste mi pružili. Posebice hvala mojoj sestri i Berisu.*

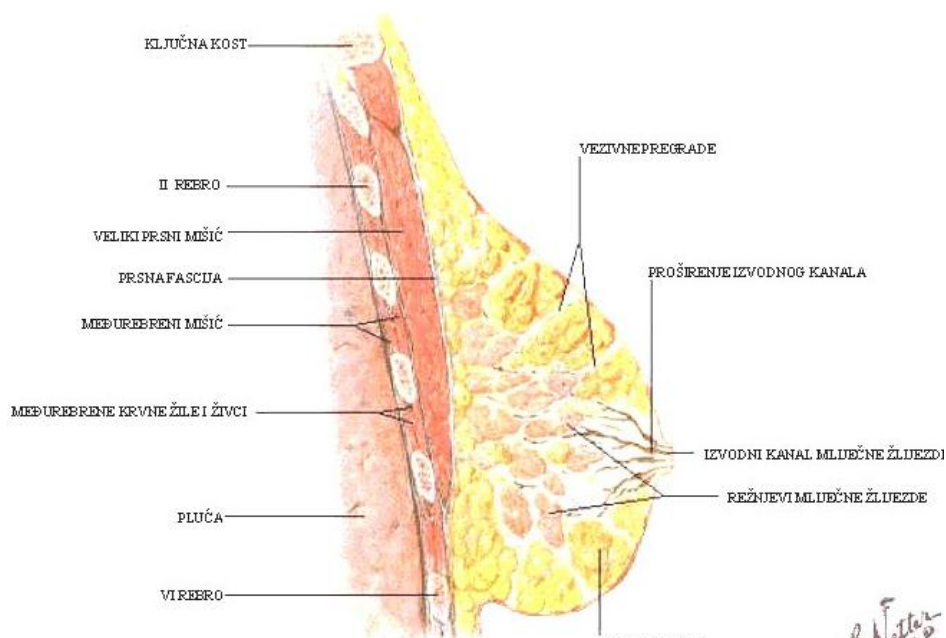
*Hvala mojim prijateljima i budućim kolegama i kolegicama koji su mi studiranje učinili lakšim, veselijim i zabavnijim.*

*Ovo je tek početak!*

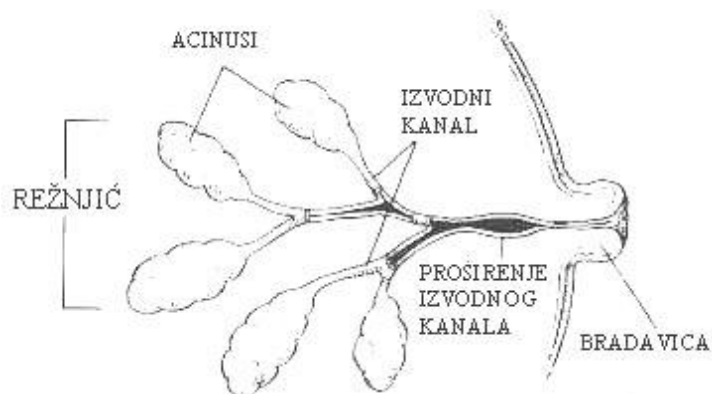
## **1. UVOD**

## 1.1. Dojka

Dojke su parne mliječne žlijezde, koje se razvijaju na postraničnom dijelu prednje strane prsnog koša, od drugog do sedmog rebra (1). U žena se dojka sastoji od tri osnovne komponente: kože s potkožnim masnim tkivom, žlijezda i vezivno-masne ovojnice (Slika 1). Žljezdani parenhim dojke se sastoji od 15 do 25 režnjeva (*lobusa*), koji čine funkcionalne jedinice tkiva dojke (2). Žljezdani lobuli se opisuju kao završne ramifikacije kanala u duktule koji slijepo završavaju i tvore žljezdane acinuse. Terminalni kanal i njegov lobul nazivaju se terminalna duktulo-lobularna jedinica (3). Svaki režanj dojke je građen od granajućeg sustava kanalića, koji se ulijevaju u glavne izvodne kanale (*ductus lactiferus*), koji se otvaraju na bradavici (*mammilla*) (Slika 2). Režanj je izgrađen od rahlog vezivnog tkiva bogatog stanicama, dok se među režnjevima nalazi gušće vezivno tkivo s manje stanica. Blizu otvora na bradavici glavni izvodni kanali (*ductuli lactiferi*) proširuju se u sinuse (*sinus lactiferus*). Na svojim vanjskim otvorima oni su obloženi mnogoslojnim pločastim epitelom, koji proksimalno prelazi u dvoredi epitel koji se sastoji od luminalnih (sekretornih) stanica i bazalno smještenih mioepitelnih stanica (4).

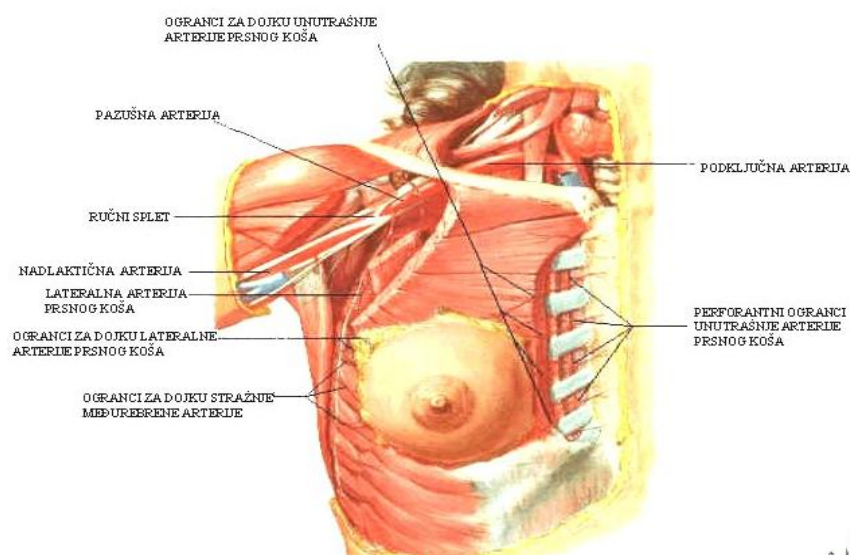


**Slika 1.** Anatomija dojke, sagitalni presjek (preuzeto s web stranice: <https://rakdojke.kbsplit.hr/>)



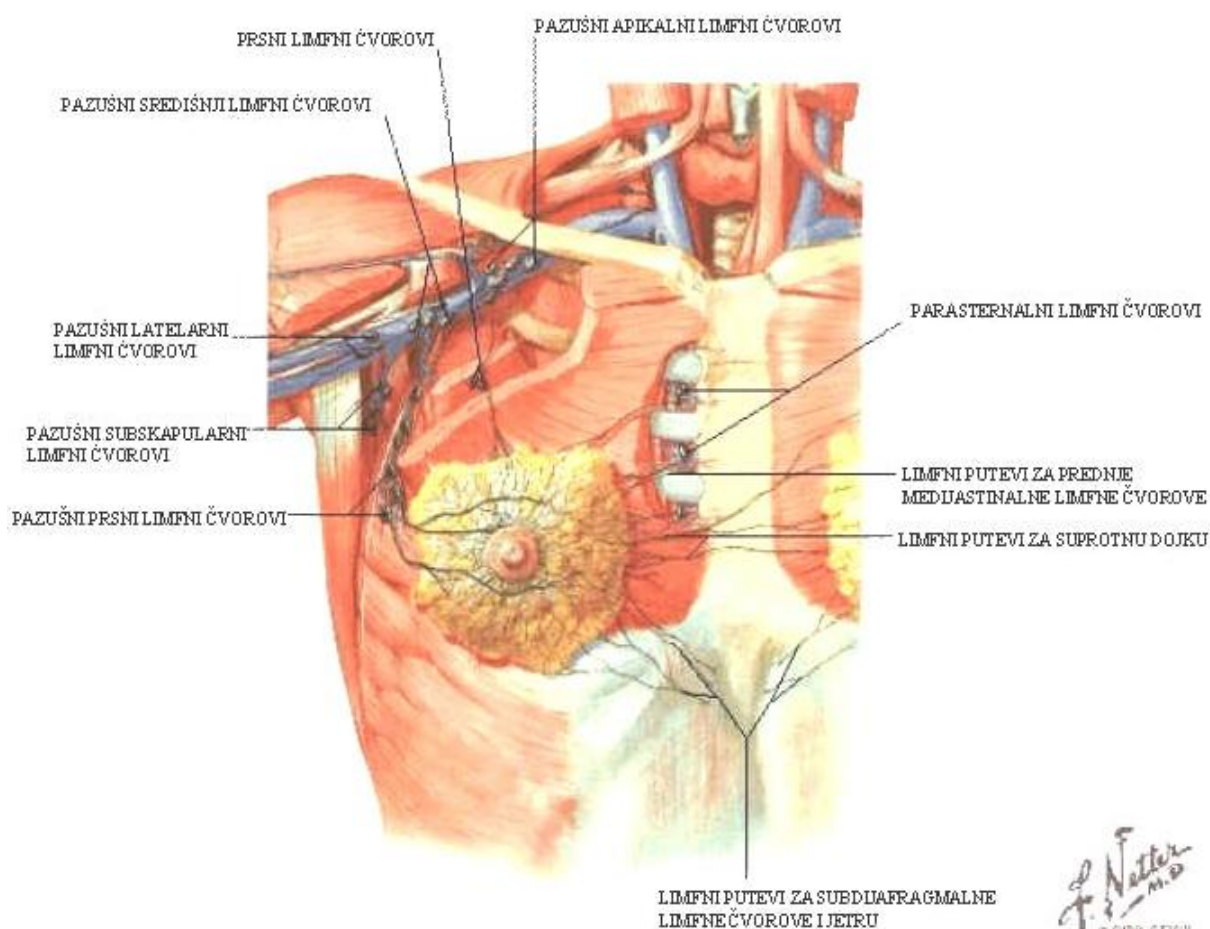
**Slika 2.** Duktalna građa dojke (preuzeto s web stranice: <https://rakdojke.kbsplit.hr/>)

Dojka se krvlju opskrbljuje iz više arterijskih izvora. Arterijska opskrba gornjeg lateralnog kvadranta potječe od ogranaka aksilarne arterije (*a. thoracicae lateralis*). Središnje i medijalne dijelove dojki opskrbljuju perforantni ogranaci arterije mamarije interne. Ogranaci interkostalnih arterija opskrbljuju lateralne dijelove dojki (1) (Slika 3).



**Slika 3.** Vaskularizacija dojke (preuzeto s web stranice: <https://rakdojke.kbsplit.hr/>)

Venska drenaža se odvija preko aksilarne vene, vene mamarije interne i interkostalnih vena. To su ujedno tri glavna puta za hematogeno metastaziranje karcinoma dojke (2). Limfna drenaža dojke počinje iz dubine dojke interlobularnim limfnim žilama u subareolarni limfni splet. Najveći dio limfe ide u aksilarne limfne čvorove, koji se nalaze ispod velikog prsnog mišića. Iz dubokih dijelova dojke limfa ide kroz veliki prsni mišić i ulijeva se u apikalnu skupinu limfnih čvorova. Limfa iz medijalnih dijelova dojke ide u parasternalne limfne čvorove (Slika 4). Iz kože dojke limfa može ići niz trbušnu stijenku ili u dojkü sa suprotne strane (1).



**Slika 4.** Limfni čvorovi dojke (preuzeto s web stranice: <https://rakdojke.kbsplit.hr/>)

## 1. 2. Karcinom dojke

Karcinom dojke nastaje iz epitela terminalnih duktulo-lobularnih jedinica žljezdanog parenhima dojke, to jest iz žljezdanog parenhima dojke, izvodnih kanalića ili žljezdanih lobula. Karcinomi dojke dijele se na: *in situ* karcinome (bez probijanja bazalne membrane), mikroinvazivne i invazivne karcinome (prisutan proboj bazalne membrane) (5).

Neinvazivni karcinomi dojke nazivaju se i karcinomima *in situ*. Oni se razlikuju od invazivnih karcinoma po održanom kontinuitetu bazalne membrane i izostanku njezine invazije. U skupini karcinoma *in situ*, zloćudno mogu biti promijenjene stanice duktusa ili lobula, te se dijele na intraduktalne i intralobularne karcinome. Najučestaliji oblik preinvazivnog karcinoma dojke (80%) je duktalni karcinom *in situ* (*lat. carcinoma intraductale, engl. ductal carcinoma in situ, DCIS*). Intraduktalni karcinom nastaje proliferacijom maligno promijenjenih epitelnih stanica koje ispunjavaju lumen kanalića. Lobularni karcinom *in situ* (*lat. carcinoma lobulare, engl. lobular carcinoma in situ, LCIS*) tvore sitne, jednolične, neoplastične stanice, koje se nalaze unutar lobularnih acinusa, a zastupljen je u preostalih 20% preinvazivnih karcinoma dojke (2).

Mikroinvazivni karcinom definira se kao invazivni karcinom s probojem bazalne membrane kanalića i invazije okolnog tkiva u debljini manjoj od 0,1 cm (2).

Većina invazivnih karcinoma dojke potječe od epitela izvodnog kanalića terminalne duktulo-lobularne jedinice. Oko 80% karcinoma dojke, koji nastaju od epitela kanalića terminalne duktulo-lobularne jedinice, nema histološke osobitosti, koje bi ih svrstale u neku specifičnu kategoriju, te ih nazivamo invazivnim karcinomima dojke ne-specijalnog tipa (*engl. not special type, NST*) ili invazivnim karcinomom dojke bez posebne oznake (*engl. not otherwise specified, NOS*). Lobularni invazivni karcinom čini 10% slučajeva, dok preostalih 10% zloćudnih tumora čine posebni oblici raka dojke, kao što su: papilarni invazivni karcinom, koloidni (mucinozni) karcinom, tubularni karcinom, karcinom s medularnim karakteristikama i Pagetova bolest bradavice (2).

### 1. 2. 1. Epidemiologija

Rak dojke je značajan javnozdravstveni problem, te je najčešći zloćudni tumor u žena. U 2018. godini je diljem svijeta dijagnosticirano više od 2 milijuna novih slučajeva karcinoma dojke. Sjeverna Amerika, Europa i Australija su zemlje s visokom stopom incidencije karcinoma dojke (60-100 na 100 000 žena). Zemlje u kojima je incidencija u 2018. godini bila najveća su: Belgija (113,2 na 100 000 žena), Luksemburg (109,3 na 100 000 žena), Nizozemska (105,9 na 100 000 žena), Francuska (99,1 na 100 000 žena) i SAD (90,6 na 100 000 žena) (6). Za razliku od visoke stope pobola u zapadnom svijetu, učestalost raka dojke u Japanu i općenito u Aziji je mnogo niža (5). Slabije razvijene zemlje imaju nižu incidenciju karcinoma dojke. Incidencija u slabije razvijenim zemljama iznosi između 20 i 60 na 100 000 žena. Zemlje s najmanjom incidencijom su: Tajland (25,6 na 100 000 žena), Alžir (29,8 na 100 000 žena) i Indija (30,9 na 100 000 žena) (6).

U Republici Hrvatskoj je prema podacima iz Registra za rak 2015. godine od zloćudnih bolesti obolilo 10 534 žene, te je karcinom dojke ujedno bio najčešći zloćudni tumor kod žena. Dijagnosticirano je ukupno 2 748 novih slučajeva karcinoma dojke. U Hrvatskoj je u 2015. godini od raka dojke umrlo 1 038 žena. Rak dojke tako čini 26% tumora u žena i uzrokuje 15% smrti zbog raka. Prema podacima Registra za rak o stopi incidencije karcinoma dojke prema dobi žena u Hrvatskoj u 2015.- godini u dobi od 20-24 godine stopa incidencije je bila 0,8 na 100 000 žena, za dob od 25-29 godina je 4,6 na 100 000 žena, za dob od 30-34 godine je 21,8 na 100 000 žena, za dob od 35-39 godina je 54,2 na 100 000 žena, za dob od 40-44 godine je 110,1 na 100 000 žena, za dob od 45-49 godina je 138,6 na 100 000 žena, za dob od 50-54 godine je 169 na 100 000 žena, za dob od 55-59 godina je 190,7 na 100 000 žena, za dob od 60-64 godine je 235,8 na 100 000 žena, za dob od 65-69 godina je 276,7 na 100 000 žena, za dob od 70-74 godine je 275,7 na 100 000 žena, za dob od 75 do 79 godina je 293,9 na 100 000 žena, za dob od 80 do 84 godine je 277,3 na 100 000 žena i za dob +85 godina je 299,9 na 100 000 žena (7). Najveći broj novodijagnosticiranih slučajeva raka dojke zabilježen je u Gradu Zagrebu (659 slučajeva), Splitsko-dalmatinskoj (305 slučajeva) i Primorsko-goranskoj županiji (203 slučajeva). Broj novih slučajeva raka dojke u Ličko-senjskoj (31 slučaj), Virovitičko-podravskoj (43 slučajeva) i Požeško-slavonskoj županiji (45 slučajeva) je bio najmanji (7).

### 1. 2. 2. Etiologija

Poznati su mnogobrojni čimbenici rizika i pridruženi relativni rizici za nastanak karcinoma dojke (Tablica 1). Od svih rizika, najznačajnijih je životna dob. Starija životna dob povećava relativni rizik za nastanak raka dojke za 15 puta (5). Neki od glavnih rizičnih čimbenika koji se povezuju s nastankom karcinoma dojke jesu genetski i hormonski. Žene s pozitivnom obiteljskom anamnezom imaju 8 puta veći relativni rizik za nastanak karcinoma dojke u odnosu na populaciju žena bez raka dojke u obiteljskoj anamnezi. Hereditarni karcinom dojke ima 10% žena u kojih je dijagnosticiran karcinom. Genetska predispozicija je vjerojatnija ako je rak dojke nastao u više članova obitelji, u mlađoj životnoj dobi i ako zahvaća obje dojke. Karcinomi s obiteljskom sklonošću povezuju se s mutacijama tumorsupresorskih gena BRCA1 i BRCA2 (*engl. breast cancer gene*). U takvim karcinomima je jedan BRCA-alel mutiran i naslijeđen, a drugi će biti inaktiviran somatskom mutacijom (2). Mutacija jednog ili obaju gena nosi 80% vjerojatnost oboljevanja od raka dojke, dok za normalnu populaciju žena ta vjerojatnost iznosi 10%. Čimbenici koji povećavaju rizik nastanka nasljednog raka dojke su mutacije i nekih drugih gena, kao što su geni: PALB2 (*engl. partner and localizer of BRCA2*), ATM (*engl. ataxia telangiectasia mutated*), PTEN (*engl. phosphatase and tensin homolog*) i TP53 gena (5).

Izloženost tkiva dojke produljenim i povećanim razinama estrogena je značajan predisponirajući čimbenik za nastanak karcinoma. Rizik karcinoma dojke se povećava za 5% sa svakom godinom ranije menarhe, dok kasniji nastup menopauze rizik povećava za 3%. Djevojčice koje dobiju menarhu prije 11 godina imaju 20% veći rizik nastanka karcinoma dojke u odnosu na djevojčice koje su dobile menarhu u 13.-oj godini. Žene koje uđu u menopauzu nakon 55. godine imaju 12% veći rizik od karcinoma dojke u usporedbi sa ženama koje u menopauzu uđu između 50.-te i 54.-te godine (8). Nastanak karcinoma dojke ovisi i o: dobi prvog poroda, kao i o broju poroda. Ukoliko se prvi porod dogodio u dobi između 30 i 35 godina, i kasnije, rizik za nastanak karcinoma dojke je veći za 4 puta, u odnosu na žene koje su prvi put rodile u dobi između 20 do 25 godina. Veći broj poroda je obrnuto proporcionalan s nastankom karcinoma dojke. Žene koje su rađale više puta imaju manju vjerojatnost od nastanka karcinoma u usporedbi sa ženama koje su jednom rađale. Žene koje nisu rađale imaju 4 puta veću učestalost za nastanak karcinoma dojke (5).

Dojenje je čimbenik koji smanjuje pojavnost karcinoma. Svakih 12 mjeseci dojenja smanjuje rizik nastanka karcinoma dojke za 4% (8).

Uzimanje oralnih kontraceptiva neznatno povećava rizik nastanka karcinoma dojke. Ugroženu skupinu čine žene koje su kontraceptive počele koristiti prije navršenih 20 godina života ili prije prve trudnoće. U tom slučaju porast vjerojatnosti nastanka karcinoma dojke je 52%. Ukoliko se oralni kontraceptivi koriste u dobi kasnijoj od 20-25 godina, tada ne postoji uzročno-posljedična povezanost s rakom dojke (5). Hormonska nadomjesna terapija povećava rizik za nastanak karcinoma dojke. Rizik nastanka karcinoma je veći ukoliko se hormonska nadomjesna terapija koristi duži vremenski period ili ukoliko je s uzimanje hormonske nadomjesne terapije uslijedilo odmah po ulasku u menopauzu (8).

Postmenopauzalni karcinom dojke se dva puta češće javlja u žena s prekomjernom tjelesnom težinom. Porast tjelesne težine povećava rizik postmenopauzalnih karcinoma dojke. Svako povećanje tjelesne težine od 5 kg povećava rizik za 11%. Žene koje boluju od šećerne bolesti tipa 2, bez obzira imaju li prekomjernu tjelesnu težinu, imati će 16% veći rizik za nastanak karcinoma dojke. Za razliku od žena u menopauzi i postmenopauzi, debljina i pretilost u premenopauzalnih žena je čimbenik koji rizik nastanka karcinoma dojke smanjuje za 14% do 26%. Tjelesna aktivnost smanjuje rizik nastanka karcinoma dojke za 10%-20%. Prehrana bogata voćem i povrćem djeluje kao zaštitni čimbenik od karcinoma dojke, dok konzumacija alkohola i cigareta djeluje kao predisponirajući čimbenik za nastanak karcinoma. Žene koje konzumiraju 2 do 3 alkoholna pića dnevno imaju 20% veću šansu obolijevanja od karcinoma dojke. Pušenje cigareta povećava rizik obolijevanja osobito ukoliko žene počnu pušiti prije prve trudnoće. U tom slučaju rizik od nastanka karcinoma dojke je za 21% veći u odnosu na žene koje nikada nisu pušile. Rizik za nastanak karcinoma dojke je proporcionalan s duljinom pušačkog staža i brojem popušanih cigareta (5, 8).

Dijagnostičko pa tako i terapijsko ionizirajuće zračenje je povezano s 5 puta većim relativnim rizikom od nastanka karcinoma dojke. Rizik za nastanak karcinoma dojke raste 8 godina nakon zračenja, i ostaje povišen više od 35 godina (8). Žene kojima su prethodno dijagnosticirane dobroćudne parenhimatozne bolesti dojke imaju 5 puta veći rizik za nastanak karcinoma (5).

Karcinom endometrija, jajnika ili neki funkcionalni tumor koji stvara estrogene povećavaju rizik nastanka zloćudne novotvorevine dojke. Rizik je povećan i u slučaju karcinoma u suprotnoj dojci (2).

**Tablica 1.** Čimbenici rizika i pridruženi relativni rizici za nastanak raka dojke (5).

| <b>Relativni rizik za nastanak raka dojke</b> | <b>Čimbenik rizika</b>                              |
|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| 15 puta                                       | Dob                                                 |
| 8 puta                                        | Pozitivna obiteljska anamneza                       |
| 5 puta                                        | Zračenje                                            |
| 5 puta                                        | Dijagnoza dobroćudnih parenhimatoznih bolesti dojke |
| 4 puta                                        | Starija životna dob prvorodilje                     |
| 4 puta                                        | Nerotkinja                                          |
| 3 puta                                        | Debljina                                            |
| 2,5 puta                                      | Rana menarha/Kasna menopauza                        |
| 1,8 puta                                      | Oralni kontraceptivi                                |
| 1,4 puta                                      | Hormonska nadomjesna terapija                       |

### **1. 2. 3. Klasifikacije**

#### **1. 2. 3. 1. Histološka klasifikacija**

Gotovo svi karcinomi dojke histološki pripadaju skupini adenokarcinoma. Ostali tipovi karcinoma se pojavljuju rjeđe. Rak dojke se klasificira s obzirom na invaziju bazalne membrane na: neinvazivne (*in situ* karcinome), mikroinvazivne i invazivne oblike sa specifičnim histološki podtipovima (Tablica 2) (2).

**Tablica 2.** Histološka klasifikacija karcinoma dojke (SZO 2012.)

|                                    |                                                |
|------------------------------------|------------------------------------------------|
| <b>NEINVAZIVNI<br/>KARCINOM</b>    | Intraduktalni karcinom (DCIS)                  |
|                                    | Intraduktalni papilarni karcinom               |
|                                    | Lobularni karcinom in situ (LCIS)              |
| <b>MIKROINVAZIVNI<br/>KARCINOM</b> |                                                |
| <b>INVAZIVNI<br/>KARCINOM</b>      | Invazivni karcinom nespecificiranog tipa (NST) |
|                                    | Invazivni lobularni karcinom                   |
|                                    | Tubularni karcinom                             |
|                                    | Kribriformni karcinom                          |
|                                    | Mucinozni karcinom                             |
|                                    | Metaplastični karcinom                         |
|                                    | Karcinom s medularnim karakteristikama         |
|                                    | Karcinom s apokrinom diferencijacijom          |
|                                    | Karcinom oblika prstena pečatnjaka             |
|                                    | Invazivni mikropapilarni karcinom              |
|                                    | Drugi rijetki tipovi                           |

## **1. 2. 3. 1. 2. Neinvazivni karcinomi dojke**

### **1. 2. 3. 1. 2. 1. Duktalni karcinom in situ**

Duktalni karcinom *in situ* nastaje umnažanjem epitelnih stanica duktusa. Najzastupljeniji je preinvazivni karcinom dojke (80%). Na njega otpada 20% svih karcinoma dojke. U 80% slučajeva tumor je multicentričan, a u 10-20% oboljelih žena tumor zahvaća obje dojke (9). Intraduktalni karcinom se najčešće pojavljuje u žena između 40 i 60 godina. Jedan dio ovih karcinoma stvara mikrokalcifikate unutar tumorske mase koja je smještena u središnjem dijelu zahvaćenih kanalića. Mikroskopski se vidi ispunjavanje kanalića tumorskim stanicama, što dovodi do njihova proširenja. Duktalni karcinomi *in situ* se s obzirom na izgled intraduktalnih žarišta dijele u nekoliko skupina: solidne, komedo karcinome, mikropapilarne i kribriformne, a prema izgledu i veličini jezgara tumorskih stanica dijele se na duktalne karcinome *in situ* niskog, srednjeg i visokog nuklearnoga gradusa (2).

### **1. 2. 3. 1. 2. 2. Lobularni karcinom in situ**

Lobularni karcinom *in situ* čini svega 3-5% slučajeva karcinoma dojke. Učestalije se pojavljuje se u mladih žena. U oko 90% bolesnica karcinom je dijagnosticiran u premenopauzalnoj dobi. Mikroskopski je lobularni karcinom *in situ* izgrađen od malih i jednoličnih neoplastičnih stanica koje se nalaze unutar lobularnih acinusa. Bolest je najčešće multcentrična i zahvaća dojke obostrano (2).

### **1. 2. 3. 1. 3. Mikroinvazivni karcinomi dojke**

Mikroinvazivni duktalni karcinom dojke nastaje proliferacijom epitelnih stanica koje imaju morfološke karakteristike zloćudnih stanica. Takve nakupine stanica se nalaze unutar kanalića tkiva dojke. Mikroinvazivni karcinom dojke probija bazalnu membranu i invadira okolno tkivo, u žarištima veličine do 0,1 cm. Lobularni karcinom *in situ* s mikroinvazijom se ne vidi često, budući da se najčešće otkiva u invazivnom obliku (2).

## **1. 2. 3. 1. 4. Invazivni karcinomi dojke**

### **1. 2. 3. 1. 4. 1. Invazivni duktalni karcinom NST (*engl. not special type*) ili NOS (*engl. not otherwise specified*)**

Invazivni duktalni karcinom je najčešći tip karcinoma dojke, te se javlja u 65 do 80% svih karcinoma dojke, s histološkom slikom koja ne odgovara ni jednom posebnom tipu invazivnog karcinoma. Klasifikacija tumora u invazivni duktalni karcinom dojke, NST, zahtijeva da više od 50% tumorske mase ima histološke osobine ovog tumora. Ukoliko je tumor građen od jedne ili više komponenti, koje pripadaju specifičnom tipu, a one čine više od 50% tumorske mase, tada je riječ od miješanom karcinomu. Tumor se u ranom stadiju najčešće prezentira kao kvržica čvrste konzistencije, zbog dezmodoplastične reakcije okolne strome. Tkivo tumora je ponekad izrazito tvrdo, pa se zbog toga naziva i sciroznim karcinomom (*lat. carcinoma scirrosum*, od grčke riječi *skirros*-čvrst). Tumorske stanice formiraju tračke, gnijezda, solidne nakupine, žljezdane oblike i mješavine svega navedenoga. Često je vidljiva intravaskularna i perineuralna invazija (2).

### **1. 2. 3. 1. 4. 2. Lobularni invazivni karcinom**

Lobularni invazivni karcinom dojke čini 5 do 10% svih karcinoma dojke, što ga stavlja na drugo mjesto po učestalosti među invazivnim karcinomima dojke. Tumor najčešće zahvaća bolesnice dobne skupine od 45 do 56 godina (10). Veličina lobularnog invazivnog karcinoma varira od mikroskopskih žarišta do vrlo velikih tumora, koji prožimaju cijelu dojku. Tumor je često multicentričan i obostran (8-19% slučajeva) (9). Makroskopski je tumor nepravilnog oblika. Može se prezentirati kao nejasno ograničena induracija dojke ili kao razbacani sitni, čvrsti čvorići. Histološki je tumor izgrađen od tračaka tumorskih stanica, s po jednom stanicom u redu unutar vezivnog tkiva. Tumorske stanice tvore nakupine različita izgleda, pa se prema tome dijele na: klasični tip, solidni tip, alveolarni tip, tubularni tip i miješani tip. Karakteristična mikroskopska slika lobularnog invazivnog karcinoma je koncentrično redanje malignih stanica oko očuvanih kanalića (*tzv. Indian file*). Lobularni karcinom dojke često ima mutaciju dugog kraka 16.-og kromosoma s gubitkom gena za e-kadherin (2).

### **1. 2. 3. 1. 4. 3. Invazivni karcinom s medularnim karakteristikama**

Medularni karcinom građen je od nakupina krupnih anaplastičnih tumorskih stanica između kojih se nalazi oskudno vezivno tkivo s malo limfocita. Tumor je oštro ograničen. Mekan je jer ne izaziva dezmodoplastičnu reakciju okolne strome. Ima dobru prognozu (2). Javlja se najčešće u žena između 45 i 54 godine, dok je u starijoj dobi rijedak. Na medularni karcinom otpada 10% karcinoma dojke u žena mlađih od 35 godina (10).

### **1. 2. 3. 1. 4. 4. Mucinozni karcinom**

Mucinozni karcinom dojke poznat je još pod nazivima: koloidni, gelatinozni ili mukoidni karcinom. To je spororastući tumor koji čini 1 do 3% svih invazivnih karcinoma dojke. Prosječna dob pojavljivanja mucinoznog karcinoma je oko 60 godina, iako može nastati kod bolesnica od 21 do 94 godine. Ovaj tip karcinoma ima dobru prognozu (10). Osnovno obilježje mucinoznog karcinoma dojke je sluz koju proizvode tumorske stanice. Žarišta mucinoznog karcinoma mogu biti izmiješana sa žarištima invazivnog NST karcinoma. Takvi mješoviti tumori se klasificiraju kao invazivni NST, jer se dijagnoza mucinoznog karcinoma postavlja tek ukoliko više od 90% tumora ima karakterističnu mikroskopsku sliku (2).

### **1. 2. 3. 1. 4. 5. Tubularni karcinom**

Tubularni karcinom je dobro diferencirani invazivni karcinom dojke, izgrađen od tubula, koji su obloženi jednim slojem jednoličnih epitelnih stanica u oblinoj vezivnoj stromi. Tubuli izgledaju poput plamena svijeće, budući da su ovalni ili zašiljeni na jednom kraju. Tubularni karcinom dojke je obično veličine od 1 do 3 cm (2). Uglavnom se radi o solitarnim lezijama u perifernim dijelovima dojki. Tubularni karcinom je rijedak karcinom dojke. Na njega otpada od 1 do 4% simptomatska karcinoma dojke. Iako se može javiti u svim dobnim skupinama, najučestaliji je u dobi između 44 i 49 godina (10).

### **1. 2. 3. 1. 4. 6. Invazivni papilarni karcinom**

Invazivni papilarni karcinom dojke je rijedak tumor koji čini manje od 1% svih tumora dojke. Nastaje malignom progresijom neinvazivnih, intraduktalnih papilarnih karcinoma. Mikroskopski se sastoji od papilarnih tvorbi obloženih zloćudnim epitelnim stanicama (2). Invazivni papilarni karcinom se najčešće dijagnosticira u starijih žena, uglavnom u dobi između 63 i 67 godina (10). Najčešći simptom kojim se očituje je krvarenje iz bradavice.

### **1. 2. 3. 1. 4. 7. Inflammatory karcinom**

Upalni karcinom dojke (*lat. carcinoma mammae inflammatorium*) je naziv za bilo koju vrstu karcinoma dojke koji se širi limfnim žilama dojke i pritom uzrokuje njihovu opstrukciju. Klinička slika može diferencijalno-dijagnostički usmjeravati na netumorsku bolest (nagli početak, crvenilo, toplina, bol, povećani regionalni limfni čvorovi). Inflammatory karcinom dojke čini 1 do 3% svih karcinoma dojke (10). Bolesnice najčešće nemaju jasno opipljivu tumorsku masu u dojci, ali u trenutku postavljanja dijagnoze su često pozitivni aksilarni limfni čvorovi. Takvi se tumori češće pojavljuju u mlađih žena (2).

### **1. 2. 3. 1. 4. 8. Pagetova bolest (*Mobus Paget*)**

Pagetova bolest bradavice je poseban oblik duktalnog karcinoma koji nastaje u žena nešto starije životne dobi. Nastaje u glavnim izvodnim kanalićima dojke, otkud se širi i sekundarno zahvaća kožu bradavice i areolu. Zahvaćena koža je zadebljala, hrapava, ulcerirana i vlaži. Uz kožni edem i hiperemiju se često razviju sekundarne bakterijske infekcije. Karakteristično obilježje Pagetove bolesti je invazija epidermisa Pagetovim, krupnim, hiperkromatskim stanicama okruženim svijetlim haloom. Uz zahvaćenost kože može se naći neinvazivni ili invazivni oblik karcinoma dojke. Prognoza bolesti ovisi o prisutnosti ili odsutnosti invazivnog karcinoma (2).

### 1. 2. 3. 2. Molekularna klasifikacija

Karcinomi dojke se svrstavaju u posebne molekularne subtipove na temelju tehnike genske postrojbe (*engl. microarray*). Možemo ih podijeliti s obzirom na prisustvo hormonskih receptora. Tako se karcinomi dojke koji su pozitivni na hormonske receptore dijele u dvije skupine: luminalni A i luminalni B. Karcinomi dojke koji su negativni na hormonske receptore se dijele na HER-2 pozitivne karcinome i trostuko negativne karcinome podrijetla bazalnih stanica. Postoji i skupina luminalnih C karcinoma dojke (*engl. normal breast cancer*) ili karcinoma dojke nalik "normalnoj dojci", koji su slabo definirana skupina. Molekularni subtipovi karcinoma dojke se međusobno razlikuju po ekspresiji gena, kliničkim značajkama, odgovoru na terapiju i po prognozi (2).

Karcinomi dojke luminalnog A i B podtipa eksprimiraju gene povezane s luminalnim stanicama normalnog tkiva dojke i povezuju se s karcinomima dojke koji imaju pozitivne estrogenske receptore (ER).

Karcinomi dojke luminalnog A podtipa čine oko 40% NST tumora dojke, i prognostički su najpovoljniji (11). Taj tip karcinoma dojke ima visoku ekspresiju ER skupine gena, dok su skupine HER-2 gena koji su povezani s proliferacijom eksprimirani u manjoj dozi (12). Karcinomi dojke luminalnog B podtipa čine 20% tumora dojke. Oni su povezani s nešto lošijom prognozom. Luminalni B karcinomi dojke imaju nižu ekspresiju ER skupine gena, dok je ekspresija HER-2 skupine varijabilna, a skupina proliferacijskih gena je više eksprimirana (13).

HER-2 pozitivni karcinomi dojke čine 10 do 15% karcinoma dojke. Karakteristike ovih tumora su niska ekspresija ER i PR skupine gena, dok su HER-2 i proliferacijska skupina gena visoko eksprimirane (2).

Trostuko negativni karcinom dojke podrijetla bazalnih stanica ili "*basal-like*" podtip čine 15 do 20% karcinoma dojke. Karakterizira ih niska ekspresija luminalne i HER-2 skupine gena, a mogu eksprimirati gene karakteristične za bazalne stanice: CK5, CK7, integrin 4, laminin, P- cadherin (14).

### 1. 2. 3. 3. Imunohistokemijska klasifikacija

Metoda genskog mikropostroja, nije dostupna u svim centrima koji se bave liječenjem karcinoma dojke. Iz tog razloga se na temelju imunohistokemijske ekspresije ER, PR, HER-2/neu i proliferacijskog indeksa Ki-67 protutijelom određuje takozvani surogatni molekularni tip tumora. Na taj način tumori dojke dijele se na: luminalne A, luminalne B, HER-2 pozitivne i trostruko negativne (Tablica 3) (2).

**Tablica 3.** Surogatni molekularni tipovi karcinoma dojke

| <b>PODTIP KARCINOMA<br/>DOJKE</b>      | <b>INCIDENCIJA</b> | <b>IMUNOHISTOKEMIJSKE<br/>KARAKTERISTIKE</b>      |
|----------------------------------------|--------------------|---------------------------------------------------|
| <b>Luminalni A</b>                     | 40%                | ER+, PR+, HER-2 -, Ki-67 < 20%                    |
| <b>Luminalni B HER-2<br/>negativan</b> | 10- 15%            | ER+, HER-2 - i/ ili PR- ili < 20%,<br>Ki-67 > 20% |
| <b>Luminalni B HER-2<br/>pozitivan</b> | 10- 15%            | ER+, HER-2+, Ki-67 bilo kakav,<br>PR bilo koji.   |
| <b>HER-2 pozitivan</b>                 | 10- 15%            | HER-2+, ER-, PR-                                  |
| <b>Trostruko negativan</b>             | 15- 20%            | HER-2-, ER-, PR-                                  |

#### **1. 2. 3. 4. TNM klasifikacija**

Međunarodno prihvaćeni sustav koji se koristi za utvrđivanje stadija bolesti je TNM sustav stupnjevanja karcinoma dojke (Tablica 5). Za opis stadija bolesti u ovom sustavu se koriste tri parametra: T, N i M. U sustavu T je oznaka za lokalni rast primarnog tumora, N je oznaka za zahvaćenost limfnih čvorova, a M označava udaljene metastaze. U TNM klasifikaciju su uključene klinička i patološka klasifikacija. Klinička klasifikacija se temelji na informacijama koje su dobivene prije liječenja tumora, na fizikalnom pregledu, slikovnoj dijagnostici i patološkom pregledu tkiva dojke dobivenom biopsijom širokom iglom. Patološka klasifikacija se temelji na rezultatima dobivenima nakon kirurškog zahvata, te patološkog pregleda tumora, limfnih čvorova i tkiva u kojima su pronađene udaljene metastaze. Patološka klasifikacija služi za procjenu prognoze i za donošenje odluke o adjuvantnoj terapiji (15). Nakon što je određen TNM stadij, karcinom dojke se svrstava u anatomske-prognostičke stadije (Tablica 4).

**Tablica 4.** Klinički stadij karcinoma dojke (9).

|                    |             |             |    |
|--------------------|-------------|-------------|----|
| <b>Stadij 0</b>    | Tis         | N0          | M0 |
| <b>Stadij IA</b>   | T1          | N0          | M0 |
| <b>Stadij IB</b>   | T0          | N1 mi*      | M0 |
|                    | T1          | N1 mi*      |    |
| <b>Stadij IIA</b>  | T0          | N1          | M0 |
|                    | T1          | N1          |    |
|                    | T2          | N0          |    |
| <b>Stadij IIB</b>  | T2          | N1          | M0 |
|                    | T3          | N0          |    |
| <b>Stadij IIIA</b> | T0          | N2          | M0 |
|                    | T1          | N2          |    |
|                    | T2          | N2          |    |
|                    | T3          | N1, N2      |    |
| <b>Stadij IIIB</b> | T4          | N0, N1, N2  | M0 |
| <b>Stadij IIIC</b> | Bilo koji T | N3          | M0 |
| <b>Stadij IV</b>   | Bilo koji T | Bilo koji N | M1 |

mi\*- mikrometastaza (0,2–2,0 mm)

**Tablica 5.** TNM klasifikacija raka dojke (9).

|                                      |                                                                        |
|--------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| <b>(T) Primarni tumor</b>            |                                                                        |
| <b>Tx</b>                            | Primarni tumor se ne može odrediti                                     |
| <b>T0</b>                            | Primarni tumor se ne može dokazati                                     |
| <b>Tis</b>                           | Karcinom in situ                                                       |
| <b>Tis (DCIS)</b>                    | Duktalni karcinom in situ                                              |
| <b>Tis (LCIS)</b>                    | Lobularni karcinom in situ                                             |
| <b>T1</b>                            | Tumor najvećeg promjera $\leq 2$ cm                                    |
| <b>T1a</b>                           | 0,1-0,5 cm                                                             |
| <b>T1b</b>                           | 0,5-1 cm                                                               |
| <b>T1c</b>                           | 1-2 cm                                                                 |
| <b>T2</b>                            | Tumor veličine 2-5 cm                                                  |
| <b>T3</b>                            | Tumor veličine $> 5$ cm                                                |
| <b>T4</b>                            | Tumor bilo koje veličine sa zahvaćanjem: a) torakalne stijenke b) kože |
| <b>T4a</b>                           | Širenje na torakalnu stijenku (s izuzetkom pektoralnog mišića)         |
| <b>T4b</b>                           | Edem ili ulceracija kože dojke ili satelitski kožni nodusi iste dojke  |
| <b>T4c</b>                           | T4a i T4b                                                              |
| <b>T4d</b>                           | Upalni (inflamatorni) karcinom                                         |
| <b>(N) Regionalni limfni čvorovi</b> |                                                                        |

|                               |                                                                                                                                                                                                                                   |                                          |
|-------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|
| <b>Nx</b>                     | Postojanje metastaza u limfnim čvorovima nije moguće dokazati                                                                                                                                                                     |                                          |
| <b>N0</b>                     | Histološki se ne nalaze metastaze, bez pregleda za izolirane tumorske stanice                                                                                                                                                     |                                          |
| <b>N0 (i-)</b>                | Histološki se ne nalaze metastaze, negativan IHC                                                                                                                                                                                  |                                          |
| <b>N0 (i+)</b>                | Izolirane tumorske stanice identificirane histološki ili pomoću IHC, bez nakupna >0,2 cm                                                                                                                                          |                                          |
| <b>N0 (mol-)</b>              | Histološki se ne nalaze metastaze, negativan molekularni nalaz (RT-PCR)                                                                                                                                                           |                                          |
| <b>N0 (mol+)</b>              | Histološki se ne nalaze metastaze, pozitivan molekularni nalaz                                                                                                                                                                    |                                          |
| <b>N1</b>                     | Metastaza u 1-3 aksilarna l.č. i/ili unutarnjim mamarnim č. s mikroskopskom bolesti detektiranom SLN                                                                                                                              |                                          |
| <b>N1 mi</b>                  | Mikrometastaza (>0,2 mm, nijedna >2 mm)                                                                                                                                                                                           |                                          |
| <b>N1a</b>                    | Metastaze u 1-3 aksilarna limfna čvora                                                                                                                                                                                            |                                          |
| <b>N1b</b>                    | Metastaze u unutarnjim mamarnim č. s mikroskopskom bolesti detektiranoj SLNB                                                                                                                                                      |                                          |
| <b>N1c</b>                    | pN1a + pN1b                                                                                                                                                                                                                       |                                          |
| <b>N2</b>                     | Metastaze u 4-9 aksilarnih l.č. ili u klinički evidentnim unutarnjim mamarnim l.č. u odsutnosti aksilarnih l.č.                                                                                                                   |                                          |
| <b>N2a</b>                    | Metastaze u 4-9 aksilarnih l.č. (bar jedan tumorski depozit >2 mm)                                                                                                                                                                |                                          |
| <b>N2b</b>                    | Metastaze u klinički evidentnim unutarnjim mamarnim l.č. u odsutnosti metastaza u aksilarnim l.č.                                                                                                                                 |                                          |
| <b>N3a</b>                    | Metastaze u 10 ili više aksilarnih l.č. ili u infraklavikularnim l.č.                                                                                                                                                             |                                          |
| <b>N3b</b>                    | Metastaze u klinički evidentnim ipsilateralnim unutarnjim mamarnim l.č. u prisutnosti jednog ili više + aksilarnih l.č. ili u više od 3 aksilarna l.č. s klinički negativnim mikroskopskim metastazama u unutarnjim mamarnim l.č. |                                          |
| <b>N3c</b>                    | Metastaze u ipsilateralnim supraklavikularnim limfnim čvorovima                                                                                                                                                                   |                                          |
| <b>(M) Udaljene metastaze</b> | <b>Mx</b>                                                                                                                                                                                                                         | Udaljene metastaze se ne mogu ustanoviti |
| <b>M0</b>                     | Ne postoje udaljene metastaze                                                                                                                                                                                                     |                                          |
| <b>M1</b>                     | Postoje udaljene metastaze                                                                                                                                                                                                        |                                          |

| <b>Patohistološka klasifikacija regionalnih limfnih čvorova (pN)</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|----------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>pNx</b>                                                           | Regionalni l.č. se ne mogu pregledati                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>pN0</b>                                                           | Bez metastaza u patohistološki pregledanim regionalnim l.č.                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>pN0<br/>(i-)</b>                                                  | Patohistološki negativni i imunohistokemijski negativni                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>pN0<br/>(i+)</b>                                                  | Patohistološki negativni, a imunohistokemijski pozitivni                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>pN0<br/>(mol-)</b>                                                | Patohistološki negativni, negativni molekularnim metodama (RT-PCR)                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>pN0<br/>(mol+)</b>                                                | Patohistološki negativni, a pozitivni molekularnim metodama (RT-PCR)                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>pN1</b>                                                           | Metastaze u 1-3 aksilarna l.č. i/ili mikroskopske metastaze u l.č. uz a. mammariu internu (klinički nisu manifestne).                                                                                                                                                                                        |
| <b>pN1a</b>                                                          | Metastaze u 1-3 aksilarna limfna čvora                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>pN1b</b>                                                          | Mikrometastaze u l.č. uz a. mammariu internu                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>pN1c</b>                                                          | Metastaze u 1-3 aksilarna l.č. i mikrometastaze u l.č. uz a. mammariu internu                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>pN2</b>                                                           | Metastaze u 4-9 aksilarna l.č. ili klinički manifestne metastaze u l.č. uz a. mammariu internu                                                                                                                                                                                                               |
| <b>pN2a</b>                                                          | Metastaze u 4-9 aksilarnih l.č. (najmanje 1 metastaza veća od 2 mm)                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>pN2b</b>                                                          | Klinički manifestne metastaze u l.č. uz a. mammariu internu patohistološki potvrđene, bez metastaza u aksilarnim limfnim čvorovima                                                                                                                                                                           |
| <b>pN3</b>                                                           | Metastaze u 10 ili više aksilarnih l.č. ili u (klinički manifestnim) infraklavikularnim l.č. ili u (klinički manifestnim) l.č. uz a. mammariu internu s metastazama u aksilarne l.č. ili metastaze u više od 3 aksilarna l.č. s mikrometastazama u l.č. uz a. mammariu internu ili u supraklavikularnim l.č. |
| <b>pN3a</b>                                                          | Metastaze u 10 ili više aksilarnih l.č. (najmanje jedna metastaza veća od 2 mm) ili metastaze u infraklavikularnim l.č.                                                                                                                                                                                      |
| <b>pN3b</b>                                                          | Metastaze u (klinički manifestnim) limfnim čvorovima uz a. mammariu internu s metastazama u 1-3 aksilarna l.č. ili mikroskopske metastaze u l.č. uz a. mammariu internu s 3 ili više metastaza u aksilarnim l.č.                                                                                             |
| <b>pN3c</b>                                                          | Metastaze u ipsilateralnim supraklavikularnim l.č.                                                                                                                                                                                                                                                           |

### 1. 3. Prognostički i prediktivni čimbenici

Prognostički čimbenici služe u određivanju prognoze, vjerojatnosti i duljine preživljenja za bolesnice s karcinomom dojke. Najvažniji prognostički čimbenik je zahvaćenost regionalnih limfnih čvorova tumorskim tkivom, a temelji na mikroskopskom pregledu. Prisutnost pozitivnih limfnih čvorova, te veći broj zahvaćenih limfnih čvorova povezuje se s kraćim preživljenjem i lošijom prognozom (5). Preživljenje bolesnica sa zahvaćenim limfnim čvorovima je od 25 do 30%, dok preživljenje u bolesnica bez zahvaćenih limfnih čvorova iznosi 75% (2). Na kraće preživljenje utječe zahvaćenost pazušnih limfnih čvorova iza i iznad malog pektoralnog mišića. Bolesnice kojima su zahvaćeni limfni čvorovi smješteni ispod malog pektoralnog mišića, imaju bolju prognozu. Osim zahvaćenosti limfnih čvorova pazušne jame, pozitivni mogu biti limfni čvorovi uz unutarnju mamarnu arteriju. Oni su zahvaćeni u 22% slučajeva karcinoma dojke. Supraklavikularni limfni čvorovi su zahvaćeni u 20% slučajeva karcinoma dojke. Pozitivni limfni čvorovi uz unutarnju mamarnu arteriju i supraklavikularni limfni čvorovi su povezani s lošijom prognozom (16).

Važan prognostički čimbenik raka dojke je veličina tumora. Bolesnice s manjim tumorom imaju bolju prognozu. Postoji linearan odnos između veličine tumora, zahvaćenosti limfnih čvorova i preživljenja (5).

Histološki tip tumora je bitan prognostički čimbenik raka dojke, budući da različiti patohistološki tipovi karcinoma imaju različit tijek i ishod bolesti. Dobru prognozu i 80%-tno desetogodišnje preživljenje imaju tubularni, mucinozni, medularnom slični i papilarni karcinom. S lošom prognozom, te desetogodišnjim preživljenjem manjim od 50% povezuju se duktalni invazivni, solidni tip lobularnog karcinoma i miješani karcinom. Važan prognostički čimbenik je i diferenciranost tumora (gradus). Metoda koja se najčešće koristi za određivanje diferenciranosti tumora je Nottinghamaska metoda prema Elstonu i Ellisu. Za procjenu diferenciranosti određuje se: polimorfizam jezgri, stvaranje tubula i broj mitozu. Svaka morfološka osobina ocjenjuje se bodovima od 1 do 3. Ovisno o histološkom tipu diferenciranosti, karcinomi dojke se dijele na: dobro diferencirane (gradus 1; 3-5 bodova), srednje diferencirane (gradus 2; 6-7 bodova) i slabo diferencirane tumore (gradus 3; 8-9 bodova) (2, 10).

Prisutnost tumorskih stanica u vaskularnim prostorima i u limfnim žilama izvan glavne tumorske mase je povezana s lošijom prognozom. Limfo-vaskularna invazija je povezana s većom vjerojatnošću postojanja regionalnih i udaljenih metastaza, te lokalnog recidiva bolesti. Tumorska nekroza predstavlja loš prognostički znak, a nalazi se u 40 do 60% karcinoma dojke (2).

Tumori s većom ekspresijom nuklearnog proteina Ki-67, koji je biljeg stanične proliferacije, su povezani s lošijom prognozom. Protoonkogen HER-2 je prekomjerno eksprimiran u 15 do 20% karcinoma dojke. Prekomjerna ekspresija HER-2 se povezuje s tumorima agresivnog kliničkog tijeka, bržeg rasta i većeg rizika za nastanak metastaza. Ostali čimbenici koji su povezani s lošijom prognozom su akumulacija mutiranoga p53 tumor supresorskog gena, smanjena ekspresija nm23 proteina, te smanjena ekspresija Bcl-2 onkogene (2).

Prediktivni čimbenici služe za procjenu vjerojatnosti učinkovitosti terapije. Status estrogenskih (ER) i progesteronskih (PR) receptora su prognostički i prediktivni čimbenici. Hormonski ovisni karcinomi dojke imaju dobru prognozu, te ih karakteriziraju: dobra histološka diferenciranost, niska razina stanica u S-fazi, kasnija pojava recidiva ili presadnica i indolentan klinički tijek (5). Značajan prediktivni čimbenik je HER-2 status. Pozitivan HER-2 status ukazuje na vjerojatnost odgovora na anti-HER-2 terapiju kod koje se primjenjuje monoklonsko protutijelo, trastuzumab (Herceptin). On djeluje na izvanstaničnu domenu HER-2 receptora. HER-2 status se procjenjuje imunohistokemijski, te metodama in situ hibridizacije (2).

## **1. 4. Dijagnostika karcinoma dojke**

### **1. 4. 1. Anamneza i fizikalni pregled**

Dijagnostički proces započinje uzimanjem anamneze i fizikalnim pregledom. Anamneza se sastoji od dvaju dijelova; obiteljske i osobne anamneze. U obiteljskoj anamnezi naglasak je na bolesti dojke i uzroke smrti ženskog dijela obiteljske loze (bake, majka, majčine sestre, sestre pacijentice). Iz osobne anamneze važni su svi podaci koji se ubrajaju u rizične čimbenike za nastanak karcinoma dojke, kao što su podaci o menarhi, početku spolnoga života, dobi pri prvoj trudnoći i porodu, broju trudnoća i poroda, dojenju i duljini dojenja, dobi nastupa menopauze, upotrebi oralnih kontraceptiva i hormonskog nadomjesnog liječenja, provodu samopregleda dojki, prethodnim pregledima i eventualnim prethodnim zahvatima na dojkama (3, 5).

Fizikalni pregled dojki počinje inspekcijom. Provjerava se simetričnost dojki, postojanje vidljivih kožnih nepravilnosti, uvlačenja kože ili bradavice i postojanje vidljivo uvećanog regionalnog limfnog čvora. Nakon inspekcije, slijedi palpacija. Dojke se palpiraju unutrašnjim dijelovima prstiju. Za vrijeme palpacije pacijentica je u stojećem ili u ležećem položaju s rukama iza glave ili na bokovima. Nakon završene palpacije dojke, slijedi palpacija pazušne i supraklavikularne regije (5).

### **1. 4. 2. Klinička slika**

Karcinom dojke se najčešće otkrije slučajno prilikom samopregleda ili za vrijeme rutinskog kliničkog pregleda. Očituje se kao bezbolna palpabilna masa. Osim kao čvor u dojci, karcinom se prezentira i kao uvlačenje kože dojke ili bradavice. Limfni čvorovi pazušne jame i supraklavikulani limfni čvorovi će se palpirati povećanima ukoliko su zahvaćeni tumorskim procesom. Jedan od simptoma karcinoma je smeđkasti ili krvavi iscjedak iz dojke. Ukoliko rast tumora začepi limfne puteve, koža će biti crvena, otečena, topla, nalik na "narančinu koru". Uznapredovali karcinomi dojke prezentiraju se kao ulceracija, rana s vidljivom deformacijom koja zahvaća dio ili cijelu dojku. Takvi slučajevi mogu biti praćeni edemom ruke na zahvaćenoj strani (5). Osim limfogeno, karcinomi dojke

se šire i hematogeno. Iako metastaze karcinoma dojke mogu zahvatiti bilo koji parenhimski organ, najčešće se prošire na pluća, jetru, kosti, mozak i nadbubrežnu žlijezdu. Lobularni karcinom dojke metastazira u hipofizu, oči i nadbubrežnu žlijezdu (2). Uznapredovali stadiji karcinoma dojke se prezentiraju simptomima opće slabosti, malaksalosti, umorom, inapetencijom i gubitkom na težini.

### **1. 4. 3. Radiološka dijagnostika**

U ranoj dijagnostici karcinoma dojke od slikovnih radioloških metoda upotrebljavaju se: mamografija, UZ i magnetna rezonanca dojki.

#### **1. 4. 3. 1. Mamografija**

Mamografija je radiološka metoda koja koristi nisku dozu zračenja, a primjenjuje se kao dijagnostička metoda za prikaz lezija kod pacijentica sa simptomima i kao metoda probira (*screening*) za asimptomatske pacijentice. Probirna mamografija ima svrhu u otkrivanju klinički okultnog karcinoma dojke. Otkrivanje karcinoma u ranoj fazi razvoja povezano je s boljom prognozom. Duktalni karcinom *in situ* najčešće se prikazuje mikrokalcifikacijama, koje se također nalaze i u 30 do 40% invazivnih karcinoma dojke. Mamografija kao dijagnostička metoda ima prednost u starijih žena, jer se radiografska gustoća dojke mijenja s dobi. U dojkama mladih žena se prvenstveno nalazi žljezdano tkivo, pa se takve dojke mamografski prikazuju kao "guste". Zbog superpozicije s okolnim gustim tkivom, maligne lezije se katkada u dojkama mlađih žena ne mogu uočiti (17, 18). U starijih žena, zbog senilne involucije mliječnih žlijezda, u većem udjelu se nalazi masno tkivo, te je u involutivno promijenjenim dojkama lakše mamografski prikazati tumorsku leziju (4). Tumori se u dojkama starijih žena prikazuju kao lezija koja je gušća od okolnog tkiva. Zbog mamografskih karakteristika u prikazu dojke, ta radiološka metoda se koristi za pregled dojki u žena dobi iznad 40 godina. Ukoliko postoji pozitivna obiteljska anamneza karcinoma dojke s mamografskim probirom se počinje u dobi 10 godina ranijoj od dobi u kojoj je članu obitelji dijagnosticiran karcinom dojke. Ovisno o nalazima, osobnoj i obiteljskoj anamnezi, mamografsko snimanje se ponavlja svake dvije ili tri godine, a po potrebi i češće. Mamografske snimke koje ukazuju na malignu leziju su: novo zasjenjenje ili nove

kalcifikacije, spikulirane lezije, lezije s nejasno ocrtanim i mikrolobuliranim rubovima, poremećaj arhitektonike dojke, poremećeni rubovi žljezdanog parenhima, povećanje gustoće tijekom vremena, nakupine mikrokalcifikata, promjene u izgledu kalcifikacija, asimetrični kanali i vene, zadebljanje kože i trabekula, retrakcija bradavice, povećani aksilarni limfni čvorovi (3).

#### **1. 4. 3. 2. Ultrazvuk dojki**

Ultrazvuk dojki je dijagnostička metoda izbora u žena mlađih od 40 godina, koje imaju obilniji žljezdani parenhim dojki. Ultrazvučni prikaz dojki je metoda u kojoj nema ionizirajućeg zračenja, pa je pogodan za dijagnostiku u trudnica. Ultrazvuk se koristi i kao dopunska dijagnostička metoda u pacijentica sa abnormalnim mamografskim nalazom ili palpabilnim tumorom. Zloćudni karcinomi dojke se ultrazvučno prikazuju kao hipoehogene tvorbe nepravilnih rubova s heterogenim unutrašnjim odjecima, te stražnjom akustičnom muklinom. Sumnju na zloćudnost pobuđuju vertikalne lezije čiji je anteroposteriorni promjer veći od laterolateralnoga. Ultrazvukom se može analizirati i ektopično tkivo dojke, te regionalni limfni čvorovi (18).

U dijagnostici karcinoma dojke je najbolje kombinirati mamografiju i ultrazuk. Dijagnoza se potvrđuje punkcijom ili biopsijom suspektnih lezija pod kontrolom ultrazuka ili mamografa (3).

BI-RADS (*Breast Imaging Reporting and Data System*) klasifikacija široko je prihvaćen sustav za procjenu rizika koja pruža ujednačena mamografska izvješća, a svrstava mamografske nalaze u kategorije od 0 do 6, ovisno o strukturi i gustoći dojke, kalcifikacijama, asimetriji, lokaciji lezije, rubovima, obliku (19) (Tablica 6).

Ukoliko se klinički, mamografski i/ili ultrazvučno dijagnosticirana tvorba, patohistološki i/ili citološki potvrdi kao karcinom dojke, potrebna je dodatna dijagnostička obrada za procjenu proširenosti bolesti, koja uključuje RTG prsnog koša, UZV abdomena i laboratorijske nalaze (DKS, KKS, biokemijske parametre), te po potrebi scintigrafske pretrage (5).

**Tablica 6. BI-RADS kategorije**

|                            |                                                                         |
|----------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| <b>BI-RADS</b><br><b>0</b> | Nepotpuna procjena, zahtijeva slikovnu dijagnostiku ili dodatne podatke |
| <b>BI-RADS</b><br><b>1</b> | Negativan nalaz                                                         |
| <b>BI-RADS</b><br><b>2</b> | Doboćudne promjene                                                      |
| <b>BI-RADS</b><br><b>3</b> | Vjerojatno benigni nalaz                                                |
| <b>BI-RADS</b><br><b>4</b> | Suspektna abnormalnost                                                  |
| <b>BI-RADS</b><br><b>5</b> | Mamografski nalaz visoko suspektan na malignitet                        |
| <b>BI-RADS</b><br><b>6</b> | Maligni tumor dokazan biopsijom                                         |

#### **1. 4. 3. 3. Magnetna rezonancija dojki**

Magnetna rezonancija (MR) je komplementarna metoda mamografiji i ultrazvuku. Vrijednost MR je visoka osjetljivost za patološke promjene u dojkama. Danas se MR najčešće koristi za prikaz dojki u pacijentica čije se dojke teško prikazuju ultrazukom i mamografijom. MR je posebice pogodna u pacijentica sa silikonskim implantantima, kao i komplikacijama vezanima za implanat (rupture). Rutinski se MR koristi kod pacijentica koje su imale dokazani karcinom jedne dojke, parcijalnu resekciju dojke, metastaze u aksilarne limfne čvorove nepoznatog primarnog sijela, poslijeoperacijske ožiljke, kao i za isključenje multifokalnosti (više žarišta unutar istog kvadranta)/multicentričnosti (više žarišta koji su udaljeni više od 4 cm od primarnog tumora) (18).

#### **1. 4. 4. Punkcije i biopsije dojki**

Za postavljanje točne dijagnoze lezija dojki najveće značenje ima biopsija. Razlikuju se četiri vrste biopsije: citološka (aspiracijska) punkcija tankom iglom (*engl. fine needle aspiration biopsy-FNAB*), perkutana biopsija iglom šireg lumena (*engl. core needle biopsy-CNB*), vakuumska biopsija vrlo širokom iglom (*engl. vacuum assisted core biopsy/mammotome biopsy-VA-CNB*) i kirurška biopsija.

##### **1. 4. 4. 1. Aspiracijska punkcija tankom iglom**

Aspiracijska punkcija tankom iglom je citopatološka metoda koja se može izvesti pod nadzorom mamografije, ultrazvuka ili rijeđe magnetne rezonance. Punkcija uključuje postavljanje igle od 20 do 25 gaugeova unutar lezije, aspiraciju, te razmaz stanica. To je najjednostavnija metoda biopsije lezija dojke koja se koristi u slučaju postojanja mase u dojci koja je palpabilna i kada ultrazvučni nalaz ima karakteristična obilježja zloćudne lezije dojke. Prednost aspiracijske punkcije je u tome što se lako izvodi i jeftina je (3).

##### **1. 4. 4. 2. Perkutana biopsija iglom šireg lumena**

Perkutana biopsija iglom šireg lumena je metoda koja se preferira u dijagnostici palpabilnih lezija u dojci. Kao i aspiracijska punkcija, tehnika se vrši pod nadzorom ultrazvuka, mamografije ili magnetne rezonance. Biopsije pod nadzorom ultrazvuka se rabe najčešće zbog jednostavnog, sigurnog i jeftinog izvođenja. Mamografski vođena perkutana biopsija je metoda izbora kod postojanja nakupina mikrokalcifikata, koji se ultrazvučno ne prikazuju. Perkutana biopsija se izvodi u lokalnoj anesteziji uvođenjem igle u leziju i uzimanjem uzorka tkiva. Uzimanje svakog sljedećeg uzorka podrazumijeva ponovno uvođenje igle u leziju. Dobiveni tkivni uzorci služe za postavljanje histopatološke dijagnoze i tako omogućavaju dobivanje informacija o statusu hormonskih receptora, tipu tumora i gradusu (18).

#### **1. 4. 4. 3. Vakuumska biopsija**

Vakuumska biopsija vrlo širokom iglom je metoda prvi put izvedena 1995 godine. Za izvođenje vakuumske biopsije se koriste igle od 8 i 11 gaugeova. Prednost vakuumske biopsije je što je potrebna samo jedna insercija igle u leziju koja omogućava dobivanje višestrukih i većih uzoraka tkiva (18). Izvođenjem vakuumske biopsije pod nadzorom ultrazvuka moguće je u potpunosti ukloniti leziju u dojci. Glavna indikacija za upotrebu vakuumske biopsije su palpabilne ili nepalpabilne male nodularne lezije klasificirane po BI-RADSU u kategoriju 3 ili 4. Vakuumska biopsija je pouzdana za korištenje i kod lezija koje su manje od 5 mm. Za lezije koje se nalaze blizu bradavice, prsnog zida, kože ili pazušne regije preporuča se korištenje vakuumske biopsije. Nedostatak ove metode je visoka cijena (20).

#### **1. 4. 4. 4. Kirurška biopsija**

Kirurška biopsija je zahvat kojim se uzima isječak tkiva dojke zahvaćen tumorom ili koji je suspektan na postojanje tumorske tvorbe. Kirurška biopsija se može izvoditi kao ekscizijska biopsija (potpuno odstranjenje suspektnog područja dojke) i kao incizijska biopsija (odstranjuju se dijelovi promijenjenog tkiva dojke ili areola i bradavica). Intraoperativna biopsija je vrsta kirurške biopsije koja pruža informacije o tome je li tumorsko tkivo u cijelosti odstranjeno, te jesu li prisutne metastaze u limfnim čvorovima. Kirurški odstranjeno tkivo se nosi u patohistoški laboratorij, gdje se smrzava, reže, boja, mikroskopira, i u roku od nekoliko minuta se dobiva dijagnoza koja je presudna za odluku o daljnjem tijeku kirurškog zahvata (2).

#### **1. 4. 5. Multidisciplinarni tim**

Glavna zadaća multidisciplinarnog tima je indiciranje dijagnostičkih metoda i odabir najboljeg i najprikladnijeg liječenja za bolesnicu. Multidisciplinarni tim za bolesti dojke čine: izabrani liječnik obiteljske medicine, radiolog, citolog, patolog, kirurg, onkolog, psihijatar i liječnici drugih specijalnosti. Istraživanja pokazuju da se uspjeh liječenja bolesnica s

karcinomom dojke poboljšava za 43 do 52% ukoliko je u donošenju odluka sudjelovalo više od jednog stručnjaka (21).

## **1. 5. Liječenje karcinoma dojke**

Odluku o načinu liječenja karcinoma dojke donose multidisciplinarni tim uzimajući u obzir stadij, biološke osobitosti tumora, dob pacijentice, menopauzalni statusu, te želje, rizike i koristi koje su povezane sa svakom terapijskom metodom. Mogućnosti liječenja karcinoma dojke uključuju: kirurško liječenje, radioterapiju, kemoterapiju, hormonsku terapiju, imunoterapiju i njihove kombinacije.

### **1. 5. 1. Liječenje lokalnog, primarno operabilnog karcinoma dojke**

Kirurško liječenje se smatra terapijom izbora za lokalni primarno operabilan rak dojke. Cilj kirurškog zahvata je učiniti kompletnu resekciju primarnog tumora s negativnim resekcijskim rubovima, te evakuaciju limfnih čvorova za procjenu stupnja proširenosti bolesti. Ovisno o veličini, lokalizaciji tumora, zahvaćenosti limfnih čvorova i histološkom stupnju tumora koriste se različite kirurške metode: jednostavna mastektomija (kojom se odstrani čitava dojka sa žljezdanim tkivom, bradavicom i kožom iznad prsnog mišića), modificirana radikalna mastektomija po Maddenu (jednostavna mastektomija + odstanjenje aksilarnih limfnih čvorova iz tri razine), subkutana mastektomija ili mastektomija s poštedom kože (kojom se odstrani tkivo dojke, dok se koža i bradavica s areolom sačuvaju) i kvadrantektomija (odstranjenje kvadranta ili dijela dojke oko tumorske lezije, te aksilarnih limfnih čvorova) (9). Uklanjanje cijele dojke se preferira u slučaju većih, multicentričnih tumora, starijih pacijentica, bolesnica s lupusom, sklerodermijom, dermatomiozitisom. Mastektomija je također, metoda izbora za pacijentice koje odbijaju postoperacijsku radioterapiju. Poštedne operacije poput kvadrantektomije i segmentektomije se ipak izvode najčešće. Kako bi se smanjila mogućnost nastanka lokalnog recidiva nakon poštednih zahvata, nužno je provesti i postoperacijsku radioterapiju. Uspoređujući mastektomiju s poštednim operacijskim zahvatima na dojci, uzimajući u obzir mortalitet i vjerojatnost lokalnog recidiviranja, terapijska učinkovitost je jednaka (5). Nakon kirurškog liječenja karcinoma dojke može se plastično-rekonstrukcijskim tehnikama rekonstruirati dojka.

Rekonstrukcijski zahvati su indicirani u pacijentica s prvim ili drugim stadijem bolesti, te u onih pacijentica koje imaju povoljan omjer veličine tumora i veličine dojke. Dojke se rekonstruiraju silikonskim implantatom (proteзом), tkivnim ekspanderom i kirurškim metodama u kojima se koristi tkivo pacijentice (mišićno-kožni reznjevi) (9).

Uz sve vrste mastektomija se može izvesti i biopsija sentinel limfnog čvora (*engl. Sentinel Lymph Node Biopsy -SLNB*) aksile. Sentinel (stražar) limfni čvor je čvor koji je prvi u limfnoj denaži određenog područja, što ga čini najpodložnijim malignoj infiltraciji. U slučaju da aksilarni limfni čvorovi nisu palpabilni, prijeoperacijski se označi sentinel limfni čvor. On se označava injiciranjem boje i radioaktivnih izotopa u retromamilarni prostor. Intraoperativno uočen obojen limfni čvor se odstrani i pošalje na patohistološku analizu. Ukoliko u limfnom čvoru stražaru nisu detektirane maligne stanice, daljnja evakuacija aksilarnih limfnih čvorova nije potrebna. Ako patohistološki nalaz intraoperacijske biopsije sentinel limfnog čvora donosi informaciju o pozitivnom limfnom čvoru, nužno je učiniti evakuaciju aksilarnih limfnih čvorova. Nakon postavljanja dijagnoze karcinoma dojke potrebno je procijeniti klinički stadij bolesti, kako bi se bolesnicama s višim stupnjem ponovne pojave bolesti, počela provoditi odgovarajuća, adjuvantna (zaštitna, sigurnosna) terapija (5, 9).

Adjuvantna terapija se provodi kao adjuvantna kemoterapija, radioterapija, hormonska terapija i imunoterapija. Ona se provodi nakon kirurškog liječenja, a sami cilj te terapije je uništiti sve preostale tumorske stanice (5).

### **1. 5. 1. 1. Adjuvantna kemoterapija**

Zaštitna kemoterapija je prva u nizu primijenjenih adjuvantnih metoda liječenja. Adjuvantnom kemoterapijom se podvrgavaju sve pacijentice koje imaju srednji ili visoki rizik za ponovni recidiv bolesti, pacijentice s pozitivnim aksilarnim limfnim čvorovima, pacijentice s HER-2 pozitivnim tumorima, kao i pacijentice koje imaju trostuko negativne karcinome dojke. Osnovni adjuvantni kemoterapijski protokol za liječenje lokalnog, primarno operabilnog karcinoma dojke je AC-T. Taj protokol se sastoji od 4 trojtjedna ciklusa primjene protutumorskog antibiotika doksorubicina i alkilirajućeg agensa ciklofosfamida s 12 tjednih

primjena mitotskog inhibitora paklitaksela. Zaštitna kemoterapija dovodi do smanjenja smrtnosti od karcinoma dojke za 30% (5).

#### **1. 5. 1. 2. Adjuvantna radioterapija**

Zaštitna radioterapija je indicirana nakon mastektomije T3 tumora i T2 tumora u žena s manjim dojkama, u slučaju pozitivnih aksilarnih limfnih čvorova, pozitivnog reznog ruba, te i nakon primjene pošteđenih metoda kirurškog zbrinjavanja. Adjuvantna radioterapija se počinje primjenjivati obično oko mjesec dana nakon kirurškog liječenja, ili mjesec dana nakon zadnje kemoterapije (6 mjeseci nakon kirurškog zahvata). Provodi se radioterapija od 25 frakcija od 50 Gy, koja može biti nadopunjena zračenjem u 5 frakcija od 15 Gy. Radioterapija se primjenjuje na mjestu primarnog tumorskog sjela. Zrači se dojka, a ukoliko su bili pozitivni aksilarni limfni čvorovi, i aksilarna regija. Primjena adjuvantne radioterapije smanjuje mogućnost lokalnog recidiviranja za oko 30%, dok se stupanj izlječenja od karcinoma dojke povećava za 5-7% (5).

#### **1. 5. 1. 3. Adjuvantna hormonska terapija**

Adjuvantna hormonska terapija je vrlo učinkovita metoda liječenja hormonski ovisnih tumora dojke, to jest onih koji posjeduju estrogenske i/ili progesteronske receptore. Zaštitna hormonska terapija se primjenjuje nakon što je završena primjena adjuvantne kemoterapije i radioterapije. Hormonska terapija se može primjenjivati kao: ablativna terapija, kompetitivna terapija, terapija inhibitorima sinteze estrogena i aditivna terapija (5).

Ablativna hormonska terapija uključuje: kirurško uklanjanje ili zračenje jajnika i kemijsku kastraciju s LHRH agonistima. Ovariektomija i zračenje jajnika se kao ablativne metode koriste kod premenopauzalnih bolesnica za adjuvantno liječenje i liječenje metastatskog hormonski ovisnog karcinoma dojke. Novija, danas korištenija ablativna metoda je uporaba LHRH agonista, lijekova poput goserelina i leuprolida. Agonisti LHRH receptora ostvaruju učinak kemijske kastracije desenzitizacijom i smanjenjem broja LHRH receptora na hipofizi što dovodi do paradoksalnog smanjenja izlučivanja LH i FSH i

posljedičnog smanjenja razine estrogena. Kemijska kastracija se koristi kao adjuvantna metoda liječenja premenopauzalnih pacijentica i premenopauzalnih pacijentica s metastatskim hormonski ovisnim karcinomom dojke (5).

Od kompetitivne hormonske terapije najučestalije se koristi selektivni estrogenski receptorski modulator (SERM); tamoksifen. Naime, radi se o molekuli lijeka koja svoj učinak postiže vežući se na estrogenske receptore tkiva dojke, te tako onemogućava vezanje estradiola i usput inhibira čimbenike koji potiču rast, a oslobađa čimbenike koji inhibiraju rast. Selektivni estrogenski receptorski modulator, tamoksifen se upotrebljava u adjuvantnom hormonskom liječenju premenopauzalnih i postmenopauzalnih žena. Učinkovit je i za metastatski hormonski ovisni karcinom dojke kod premenopauzalnih i postmenopauzalnih žena. Terapija tamoksifenom može reducirati povrat bolesti za 47%, a smrtnost za 22%. Kao kompetitivna hormonska adjuvantna terapija upotrebljava se i fulvestrant. Fulvestrant je indiciran za uporabu kod hormonski ovisnog karcinoma dojke s udaljenim metastazama (5). Liječenje inhibitornima sinteze estrogena se koristi u slučaju hormonski ovisnih karcinoma dojke kod postmenopauzalnih žena koji su dali udaljene presadnice i kao adjuvantna terapija hormonski ovisnih karcinoma dojke u postmenopauzalnih žena. Terapija inhibitorima sinteze estrogena obuhvaća primjenu lijekova koji blokiraju proizvodnju estrogena iz androstendiona, a to su: nesteroidni inhibitori aromataze (anastrozol i letrozol) i steroidni inaktivatori aromataze (egzemestan i formestan) (5).

Kao metoda izbora adjuvantnog liječenja karcinoma dojke koji je ovisan o hormonima u premenopauzalnih žena se koristi tamoksifen u periodu od 5 do 10 godina. Takva adjuvantna hormonska terapija dovodi do smanjenja mogućnosti nastanka lokalnog recidiva karcinoma dojke i nastanka raka u drugoj dojci za 45%. Uz to je smanjen rizik smrti od karcinoma dojke za 25%. Kao druga metoda liječenja premenopauzalnih pacijentica može se koristiti kombinacija ovariektomije/zračenja jajnika/LHRH agonista s tamoksifenom ili inhibitorima aromataze. Ukoliko je riječ o postmenopauzalnim bolesnicama, u prvi izbor adjuvantnog hormonskog liječenja spadaju inhibitori aromataze (anastrozol, letrozol, egzemestan, formestan). Navedeni lijekovi se uzimaju u vremenskom periodu od 5 do 10 godina (5).

#### **1. 5. 1. 4. Adjuvantna imunoterapija**

U bolesnica s HER-2 pozitivnim karcinomima dojke u adjuvantnom liječenju se primjenjuje imunoterapija. Zaštitna terapija monoklonskim protutijelom trastuzumabom (Herceptin) se koristi za liječenje HER-2 pozitivnih karcinoma dojke. Primjena monoklonskog protutijela trastuzumaba, koji je usmjeren na HER-2 transmembranski protein s ulogom epidermalnog čimbenika rasta, dovela je do revolucionarnog smanjenja smrtnosti u bolesnica s HER-2 pozitivnim karcinomom dojke za 40% (5).

#### **1. 5. 2. Liječenje lokalnog, primarno neoperabilnog karcinoma dojke**

Cilj u početnom liječenju pacijentica koje boluju od karcinoma dojke koji se klasificira kao lokalno uznapredovao je smanjiti tumorsku masu da bi se mogao obaviti kirurški zahvat. Kako bi se bolest prevela u operabilnu, potrebno je početno liječenje takvih pacijentica: kemoterapeutičima, hormonskom terapijom, radioterapijom ili imunoterapijom, odnosno neoadjuvantna terapija (5).

Imunoterapija se koristi kod pacijentica koje boluju od HER-2 pozitivnog karcinoma dojke, a uključuje dvostruku blokadu HER-2 receptora s monoklonskim protutijelima pertuzumabom i trastuzumabom, iako se u liječenju može koristiti kemoterapijski AC-T protokol (doksorubicin + ciklofosamid + paklitaksel). Nakon što primarne metode liječenja lokalnog, neoperabilnog karcinoma dojke dovedu do smanjenja tumorske mase, slijedi kirurški zahvat, najčešće radikalna mastektomija. Međutim, ukoliko primarna tumorska masa nije smanjena, ne izvodi se kirurški zahvat, već se primjenjuje zračenje tumora u dozi od 65 do 70 Gy (5).

#### **1. 5. 3. Liječenje metastatskog karcinoma dojke**

Cilj liječenja pacijentica s metastatskim, diseminiranim karcinomom dojke je osiguranje kvalitete i produljenje života. Koriste se mnogobrojne terapijske metode koje su individualizirane zbog veće terapijske učinkovitosti.

Liječenje pacijentica s metastatskim hormonski ovisnim karcinomom dojke započinje hormonskom terapijom. U premenopauzalnih žena se najčešće upotrebljavaju tamoksifen i agonisti LHRH receptora, dok se fulvestrant i megestrol-acetat koriste u liječenju postmenopauzalnih žena. Ako hormonska terapija nije dala očekivani učinak, ordinira se kemoterapija (5).

Kemoterapeutici se kao metoda prvog izbora koriste u liječenju metastatskog trostruko negativnog karcinoma dojke. Najčešće se upotrebljava monokemoterapijska metoda liječenja, u kojoj se u prvoj liniji liječenja najčešće koriste antraciklini i taksani. Dok se kao druga linija liječenja metastatskog karcinoma dojke koriste: antimetaboliti kapecitabin i gemcitabin, mitotski inhibitor vinorelbin, protutumorski antibiotici mitomicin i mitoksasntron (5).

Anti-HER-2 lijekovi se kombiniraju s kemoterapeuticima kod pacijentica s metastatskim HER-2 pozitivnim karcinomima dojke. U slučaju HER-2 pozitivnog metastatskog karcinoma dojke metoda izbora u liječenju je kombinacija monoklonskih protutijela trastuzumaba i pertuzumaba s monokemoterapijom taksanima. Dvostruka HER-2 blokada protutijelima trastuzumabom i pertuzumabom ima 80%-tni odgovor ukoliko se koristi u liječenju. Ta metoda je terapijski učinkovita zbog toga što s dva mehanizma blokira HER-2 receptor. Naime, trastuzumab svoj učinak postiže vezanjem za izvanstanični dio HER-2 receptora, što zaustavlja stanicu u G1 fazi staničnog ciklusa. Na taj način se smanji proliferacija stanica i spriječi angiogeneza. Humanizirano monoklonsko protutijelo pertuzumab vezanjem na HER-2 receptor onemogućuje heterodimerizaciju HER2/HER3 i aktivaciju signalnog puta (5).

Ukoliko se dvostruka HER-2 blokada ne pokaže učinkovitom u liječenju metastatskog HER-2 pozitivnog karcinoma dojke, prelazi se na terapiju drugog izbora koja uključuje upotrebu: konjugata monoklonskog protutijela trastuzumaba s citotoksičnim lijekom (ado-trastuzumab-emtansin), lapatiniba (ciljane molekule – inhibitora tirozin kinaze koja je vezana za receptor epidermalnog čimbenika rasta: EGFR) i antimetabolita kapecitabina (5).

Radioterapija se kao palijativna metoda za liječenje metastatskog karcinoma dojke koristi u pacijentica s presadnicama u kostima ili nakon kirurškog liječenja presadnica u mozgu.

Bolesnice koje imaju manje od 4 moždane presadnice se stereotaksijski zrače, a bolesnicama s više presadnica je potrebno ozračiti cijeli mozak (5).

Pacijentice s metastatskim karcinomom dojke imaju prosječnu duljinu preživljenja oko tri do pet godina. Najdulje preživljenje imaju bolesnice s metastatskim HER-2 pozitivnim karcinomom dojke, koje iznosi oko 60 mjeseci, dok je preživljenje kod bolesnica s trostruko negativnim metastatskim karcinomom dojke najkraće i iznosi od 24 do 36 mjeseci (5).

## **2. CILJ ISTRAŽIVANJA I HIPOTEZA**

## **2. 1. Cilj istraživanja**

Osnovni cilj ovog istraživanja bio je usporediti osobitosti tumora dojke, kao što su: veličina tumora, fokalnost, bilateralnost, histološki tip, histološki gradus, imunofenotip, klinički stadij, te način liječenja ovisno o dobnim skupinama.

## **2. 2. Hipoteza**

Očekuje se da će karcinomi dojke u bolesnica mlađe životne dobi imati agresivnije kliničko-patološke karakteristike u odnosu na bolesnice starije životne dobi.

### **3. MATERIJALI I METODE**

### **3. 1. Ispitanici**

U studiju su uključeni bolesnici kojima je karcinom dojke dijagnosticiran u Republici Hrvatskoj u razdoblju od 01. 01. 2017. do 31. 12. 2017. godine.

### **3. 2. Metode**

Uvidom u medicinsku dokumentaciju KBC-a Split, Klinike za tumore Zagreb, KBC-a Zagreb, KBC-a Rijeka, KBC-a Osijek, 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, HER2 statusu, proliferacijskom indeksu, imunofenotipu, kliničkom stadiju, te primijenjenom kirurškom i onkološkom liječenju.

### **3. 3. Histološke analize**

Histološki tip karcinoma dojke određen je prema smjernicama Svjetske zdravstvene organizacije (22), histološki gradus prema Elston i Ellisovoj shemi za sve histološke tipove raka dojke (23), ekspresija estrogenskih i progesteronskih receptora, te HER2 status prema smjernicama CAP protokola (24, 25).

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 (26).

### **3. 4. Statističke analize**

Pri statističkoj obradi podataka korišten je program SPSS for Windows (IBM Corp, Armonk, NY). Za usporedbu kvantitativnih podataka između istraživanih varijabli korišteni su: T-test, Mann-Whitney U test, Kruskal-Wallis test ovisno o broju skupina i raspodjeli kvantitativne varijable. Za utvrđivanje povezanosti dvaju kvalitativnih varijabli korišten je Hi-kvadrat test. Zaključivanje o statističkim hipotezama provedeno je uz razinu značajnosti  $P \leq 0.05$  kod svih primijenjenih testova.

#### **4. REZULTATI**

U 2017. godini u Republici Hrvatskoj registrirano je 2613 oboljelih od karcinoma dojke, prosječne životne dobi  $62,3 \pm 13,4$  god (medijan: 63 godine; Q1-Q3: 52-72 god.; min-max: 24-95 god.). Od ukupnog broja oboljelih bilo je 2582 žena (98,8%) i 31 muškarac (1,2%) (Tablica 7).

**Tablica 7.** Incidencija karcinoma dojke u Republici Hrvatskoj u 2017. godini

| <b>Dobne skupine<br/>(godine)</b> | <b>Broj<br/>oboljelih</b> | <b>Postotak<br/>(%)</b> | <b>Stopa<br/>incidencije</b> |
|-----------------------------------|---------------------------|-------------------------|------------------------------|
| <b>Ukupno oboljelih</b>           | 2613                      | 100%                    | 77,1                         |
| <b>20-29</b>                      | 7                         | 0,3%                    | 2,6                          |
| <b>30-39</b>                      | 129                       | 4,9%                    | 45,2                         |
| <b>40-49</b>                      | 380                       | 14,5%                   | 127,3                        |
| <b>50-59</b>                      | 513                       | 19,6%                   | 160                          |
| <b>60-69</b>                      | 758                       | 29%                     | 294,3                        |
| <b>70-79</b>                      | 571                       | 21,9%                   | 245,5                        |
| <b>80 i više</b>                  | 255                       | 9,8%                    | 217,5                        |

\* Direktna metoda standardizacije

Stopa incidencije oboljelih od karcinoma dojke životne dobi od 20 do 95 godina i više na 3 388 284 stanovnika u RH u 2017. godini iznosi 77,1 na 100 000 stanovnika.

Od ukupnog broja oboljelih s karcinomom dojke dijagnosticiranim u Republici Hrvatskoj u 2017. godini najveći broj (29%) se nalazio u dobnoj skupini od 60-69 godina. Muškarci i žene mlađe životne dobi (dobne skupine od 20-29, od 30-39 godina) činili su 5,2% ukupnog broja oboljelih.

**Tablica 8.** Incidencija karcinoma dojke u žena u Republici Hrvatskoj u 2017. godini

| <b>Dobne skupine<br/>(godine)</b> | <b>Broj<br/>oboljelih<br/>žena</b> | <b>Postotak<br/>(%)</b> | <b>Stopa<br/>incidencije</b> |
|-----------------------------------|------------------------------------|-------------------------|------------------------------|
| <b>Ukupno oboljelih</b>           | 2582                               | 100%                    | 144,9                        |
| <b>20-29</b>                      | 7                                  | 0,3%                    | 2,59                         |
| <b>30-39</b>                      | 128                                | 4,9%                    | 44,8                         |
| <b>40-49</b>                      | 378                                | 14,6%                   | 126,6                        |
| <b>50-59</b>                      | 509                                | 19,7%                   | 158,8                        |
| <b>60-69</b>                      | 739                                | 28,6%                   | 287                          |
| <b>70-79</b>                      | 568                                | 22%                     | 244                          |
| <b>80 i više</b>                  | 253                                | 9,8%                    | 216                          |

\* Direktna metoda standardizacije

Stopa incidencije žena oboljelih od karcinoma dojke životne dobi od 20 do 95 godina i više na 1 781 592 žena u RH u 2017. godini iznosi 145 na 100 000 žena.

Od ukupnog broja žena sa karcinomom dojke dijagnosticiranih u Republici Hrvatskoj u 2017. godini najveći broj (28,6%) nalazio se u dobnoj skupini od 60-69 godina. Žene mlađe životne dobi (dobne skupine od 20-29, od 30-39 godina) činile su 5,2% ukupnog broja oboljelih.

**Tablica 9.** Incidencija karcinoma dojke u muškaraca u Republici Hrvatskoj u 2017. godini

| <b>Dobne skupine<br/>(godina)</b> | <b>Broj<br/>oboljelih<br/>muškaraca</b> | <b>Postotak<br/>(%)</b> | <b>Stopa<br/>incidencije</b> |
|-----------------------------------|-----------------------------------------|-------------------------|------------------------------|
| <b>Ukupno oboljelih</b>           | 31                                      | 100%                    | 0,193                        |
| <b>20-29</b>                      | 0                                       | 0%                      | 0                            |
| <b>30-39</b>                      | 1                                       | 3,2%                    | 0,034                        |
| <b>40-49</b>                      | 2                                       | 6,4%                    | 0,067                        |
| <b>50-59</b>                      | 4                                       | 12,9%                   | 0,128                        |
| <b>60-69</b>                      | 19                                      | 61,3%                   | 0,875                        |
| <b>70-79</b>                      | 3                                       | 9,7%                    | 0,193                        |
| <b>80 i više</b>                  | 2                                       | 6,4%                    | 0,388                        |

\* Direktna metoda standardizacije

Stopa incidencije muškaraca oboljelih od karcinoma dojke životne dobi od 20 do 95 godina i više na 1 606 692 muškaraca u RH u 2017. godini iznosi 0,193 na 100 000 muškaraca.

Od ukupnog broja muškaraca s karcinomom dojke dijagnosticiranim u Republici Hrvatskoj u 2017. godini najveći broj (61%) nalazio se u dobnoj skupini od 60-69 godina. Muškarci mlađe životne dobi (dobne skupine od 20-29, od 30-39 godina) činili su 3,2% ukupnog broja oboljelih.

**Tablica 10.** Prikaz broja (%) bolesnica prema dobnim skupinama u odnosu na vrstu tumora u RH u 2017. godini.

| Dobne skupine | Ukupno     | Vrsta tumora        |                        |                        | P      |
|---------------|------------|---------------------|------------------------|------------------------|--------|
|               |            | Kompletno operirani | Inicijalno metastatski | Neoadjuvantno liječeni |        |
| ≤30           | 118 (4,9)  | 71 (3,8)            | 3 (3)                  | 44 (10,3)              | <0,001 |
| 30-39         | 349 (14,6) | 246 (13,2)          | 11 (11)                | 92 (21,6)              |        |
| 40-49         | 479 (20)   | 366 (19,6)          | 18 (18)                | 95 (22,3)              |        |
| 50-59         | 703 (29,4) | 559 (29,9)          | 34 (34)                | 110 (25,8)             |        |
| 60-69         | 532 (22,2) | 454 (24,3)          | 17 (17)                | 61 (14,3)              |        |
| ≥70           | 213 (8,9)  | 172 (9,2)           | 17 (17)                | 24 (5,6)               |        |
|               | 2394 (100) | 1868 (100)          | 100 (100)              | 426 (100)              |        |

\*  $\chi^2$  test ( $\chi^2=82,3$ ,  $P<0,001$ ) (Cramer's  $V=0,12$ )

† Za 188 bolesnica nisu bili dostupni klinički podaci o vrsti tumora

Postoji statistički značajna razlika vrste tumora u odnosu na dobne skupine ( $\chi^2=82,3$ ;  $P<0,001$ ).

Udio bolesnica <30 godina je za 2,7 puta veći u neoadjuvantno liječenih nego u kompletno operiranih bolesnica.

Udio bolesnica od 30 do 39 godina 1,6 puta je veći u neoadjuvantno liječenih nego u kompletno operiranih bolesnica.

Udio bolesnica od 60 do 69 godina je za 1,7 puta manji u neoadjuvantno liječenih nego u kompletno operiranih bolesnica.

Inicijalno metastatski tumori nisu povezani s dobnim skupinama.

**Tablica 11.** Prikaz dobi (godine) bolesnica prema vrsti tumora u Republici Hrvatskoj u 2017. godini

| <b>Vrsta tumora</b>           | <b>Medijan</b><br>(Q1-Q3; min-max) | <b><i>P</i></b> |
|-------------------------------|------------------------------------|-----------------|
| <b>Kompletno operirani</b>    | 64 (54-73;24-94)                   |                 |
| <b>Inicijalno metastatski</b> | 65,5 (58-73,7; 34-92)              | <0,001          |
| <b>Nepoznato</b>              | 64 (51-77; 28-94)                  |                 |
| <b>Neoadjuvantno liječeni</b> | 58 (47-67; 24-95)                  |                 |

\* Kruskal-Wallis test

† Za 188 bolesnica nisu bili dostupni klinički podaci o vrsti tumora

Postoji statistički značajna povezanost životne dobi s vrstom tumora ( $\chi^2=63,8$ ;  $\eta^2=0,024$ ;  $P<0,001$ ).

Medijan životne dobi u skupini tumora liječenih neoadjuvantno je za 6 godina manji nego u skupini tumora koji su liječeni operacijom ( $P<0,001$ ), a za 7,5 godina je manji u odnosu na skupinu inicijalno metastatskih tumora ( $P<0,001$ ).

Nema statistički značajne razlike u dobi između skupine kompletno operiranih i inicijalno metastatskih tumora.

Između kompletno operiranih, inicijalno metastatskih i nepoznatih tumora nije bilo statistički značajne razlike u dobi bolesnica ( $\chi^2=1,12$ ;  $P=0,570$ ).

**Tablica 12.** Prikaz veličina tumora dojke u bolesnica operiranih od karcinoma dojke u RH u 2017. godini prema dobnim skupinama

| Dobne skupine (god.) | Veličina tumora (cm)     | <i>P</i> * |
|----------------------|--------------------------|------------|
|                      | Medijan (Q1-Q3; min-max) |            |
| <b>Do 30</b>         | 1,5 (1,2-2,5; 0,1-7,5)   | <0,001     |
| <b>30-39</b>         | 1,5 (1,2-2; 0,15-12)     |            |
| <b>40-49</b>         | 1,5 (1,2-2,3; 0,1-10,5)  |            |
| <b>50-59</b>         | 1,5 (1,1-2,2; 0,25-9)    |            |
| <b>60-69</b>         | 2 (1,3-2,7; 0,3-14)      |            |
| <b>70 i više</b>     | 2,5 (1,8-3,5; 0,1-11)    |            |

\* Kruskal-Wallis test

Postoji statistički značajna razlika veličine tumora prema dobnim skupinama ( $\chi^2=107,7$ ;  $\eta^2=0,058$ ;  $P<0,001$ ).

Medijan veličine tumora u dobnoj skupini 60-69 godina je veći za 0,5 cm od medijana veličine tumora u dobnim skupinama: manje od 30 godina, 30-39 godina, 40-49 godina, 50-59 godina ( $P<0,001$ ).

Medijan veličine tumora u dobnoj skupini 70 godina i više veći je za 1 cm od medijana veličine tumora u dobnim skupinama: manje od 30 godina, 30-39 godina, 40-49 godina, 50-59 godina ( $P<0,001$ ).

Medijan veličine tumora u dobnoj skupini 70 godina i više veći je za 0,5 cm od medijana veličine tumora u dobnoj skupini 60-69 godina ( $P<0,001$ ).

**Tablica 13.** Prikaz broja (%) bolesnica operiranih od karcinoma dojke u RH u 2017. godini prema fokalnosti tumora u odnosu na dobne skupine

| Dobne skupine | Ukupno     | Fokalnost tumora |              |                        | P*     |
|---------------|------------|------------------|--------------|------------------------|--------|
|               |            | Solitarni        | Multifokalni | Difuzno infiltrirajući |        |
| ≤30           | 71 (100)   | 53 (74,6)        | 17 (23,9)    | 1 (1,4)                | <0,001 |
| 30-39         | 246 (100)  | 201 (81,7)       | 43 (17,5)    | 2 (0,8)                |        |
| 40-49         | 366 (100)  | 335 (91,5)       | 31 (8,5)     | 0 (0)                  |        |
| 50-59         | 559 (100)  | 490 (87,7)       | 65 (11,6)    | 4 (0,7)                |        |
| 60-69         | 454 (100)  | 399 (87,9)       | 46 (10,2)    | 9 (2)                  |        |
| ≥70           | 172 (100)  | 152 (88,4)       | 16 (9,3)     | 4 (2,3)                |        |
|               | 1868 (100) | 1630             | 218          | 20                     |        |

\*  $\chi^2$  test

† Za 714 bolesnice nisu bili dostupni podaci o fokalnosti tumora

Postoji statistički značajna razlika u distribuciji dobnih skupina u odnosu na fokalnost tumora ( $\chi^2=24,00$ ;  $P<0,001$ ), ali budući da je samo 20 tumora bilo u skupini difuzno infiltrirajućih, ova skupina je isključena iz analize, te je analiza napravljena između solitarnih i multifokalnih tumora (Tablica 14).

**Tablica 14.** Prikaz broja (%) bolesnica operiranih od karcinoma dojke u RH u 2017. godini prema dobnim skupinama u odnosu na fokalnost tumora

| Dobne skupine | Ukupno     | Fokalnost tumora |              | P*     |
|---------------|------------|------------------|--------------|--------|
|               |            | Solitarni        | Multifokalni |        |
| ≤30           | 70 (3,8)   | 53 (3,3)         | 17 (7,8)     | <0,001 |
| 30-39         | 244 (13,2) | 201 (12,3)       | 43 (19,7)    |        |
| 40-49         | 366 (19,8) | 335 (20,6)       | 31 (14,2)    |        |
| 50-59         | 555 (30)   | 490 (30,1)       | 65 (29,8)    |        |
| 60-69         | 445 (24,1) | 399 (24,5)       | 46 (21,1)    |        |
| ≥70           | 168 (9,1)  | 152(9,3)         | 16 (7,3)     |        |
|               | 1848 (100) | 1630 (100)       | 218 (100)    |        |

\*  $\chi^2$  test

† Za 714 bolesnice nisu bili dostupni podaci o fokalnosti tumora

Postoji statistički značajna razlika u distribuciji dobnih skupina u odnosu na fokalnost tumora ( $\chi^2=24,00$ ;  $P<0,001$ ) (Cramer's  $V=0,114$ ).

Za 2,36 puta je više bolesnica u dobi <30 godina u skupini multifokalnih tumora u odnosu na solitarne tumore i za 1,6 puta je više bolesnica dobnе skupine 30-39 godina u skupini multifokalnih u odnosu na solitarne tumore.

**Tablica 15.** Prikaz životne dobi bolesnica operiranih od karcinoma dojke u RH u 2017.-oj godini prema fokálnosti tumora

| <b>Fokálnost</b>              | <b>Medijan (Q1-Q3; min-max)</b> | <b><i>P</i></b> |
|-------------------------------|---------------------------------|-----------------|
| <b>Solitarni</b>              | 65 (54-73;24-94)                | 0,001           |
| <b>Multifokálnni</b>          | 63 (48-72; 28-89)               |                 |
| <b>Difuzno infiltrirajući</b> | 72 (64-78,7; 34-91)             |                 |

\* Kruskal-Wallis test

† Za 714 bolesnice nisu bili dostupni podaci o fokálnosti tumora

Postoji statistički značajna povezanost dobi s fokálnosti tumora ( $\chi^2=13,7$ ,  $P=0,001$ ).

Medijan životne dobi u skupini difuzno infiltrirajućih tumora za 9 godina je veći od medijana dobi kod multifokálnnih tumora ( $P=0,004$ ), a za 7 godina je veći od medijana solitarnih tumora ( $P=0,039$ ).

**Tablica 16.** Prikaz broja (%) bolesnica operiranih od karcinoma dojke u RH u 2017. godini prema dobnim skupinama u odnosu na bilateralnost tumora

| Dobne skupine | Ukupno     | Bilateralnost |           | P*    |
|---------------|------------|---------------|-----------|-------|
|               |            | Ne            | Da        |       |
| <b>≤30</b>    | 71 (4,8)   | 69 (3,8)      | 2 (4,8)   | 0,550 |
| <b>30-39</b>  | 246 (13,2) | 243 (13,3)    | 3 (7,1)   |       |
| <b>40-49</b>  | 366 (19,8) | 357 (19,8)    | 9 (21,4)  |       |
| <b>50-59</b>  | 559 (24,1) | 542 (29,8)    | 17 (40,5) |       |
| <b>60-69</b>  | 454 (30)   | 447 (24,3)    | 7 (16,7)  |       |
| <b>≥70</b>    | 172 (9,1)  | 168 (9,1)     | 4 (9,5)   |       |
|               | 1848 (100) | 1806 (100)    | 42 (100)  |       |

\*  $\chi^2$  test

† Za 734 bolesnice nisu bili dostupni podaci o bilateralnosti tumora.

Bilateralnih tumora je bilo 42/1848 bolesnica (2,2%).

Ne postoji statistički značajna razlika razdiobe bolesnica prema bilateralnosti tumora u odnosu na dobne skupine ( $\chi^2=3,99$ ;  $P=0,550$ ).

**Tablica 17.** Prikaz životne dobi bolesnica operiranih od karcinoma dojke u RH u 2017. godini prema bilateralnosti tumora

| Dob (godina)  |                          | <i>P</i> * |
|---------------|--------------------------|------------|
| Bilateralnost | Medijan (Q1-Q3; min-max) |            |
| <b>Ne</b>     | 64 (54-73;24-94)         | 0,949      |
| <b>Da</b>     | 63,5 (57,5-71; 38-86)    |            |

\* Mann-Whitney U test

† Za 734 bolesnice nisu bili dostupni podaci o bilateralnosti tumora

Nema statistički značajne povezanosti dobi s pojavnosti bilateralnih tumora ( $Z=0,064$ ;  $P=0,949$ ).

**Tablica 18.** Prikaz životne dobi bolesnica operiranih od karcinoma dojke u RH u 2017. godini prema histološkom gradusu

| Dob (godine) |                          | <i>P</i> * |
|--------------|--------------------------|------------|
| Gradus       | Medijan (Q1-Q3; min-max) |            |
| <b>1</b>     | 63 (54-71;29-89)         | 0,216      |
| <b>2</b>     | 65 (55-73; 28-94)        |            |
| <b>3</b>     | 63 (53-74; 24-94)        |            |

\* Kruskal-Wallis test

Nema statistički značajne povezanosti životne dobi i gradusa tumora ( $\chi^2=3,1$ ;  $P=0,216$ ).

**Tablica 19.** Prikaz životne dobi bolesnica operiranih od karcinoma dojke u RH u 2017. godini prema histološkom tipu tumora

| Histološki tip   | Dob (godine)             | <i>P</i> * |
|------------------|--------------------------|------------|
|                  | Medijan (Q1-Q3; min-max) |            |
| <b>NOS</b>       | 64 (54-73;24-94)         | 0,074      |
| <b>Lobularni</b> | 65 (54-72; 34-89)        |            |
| <b>Ostali</b>    | 68 (55,7-74; 35-92)      |            |

\* Kruskal-Wallis test

† NOS - (*engl. not otherwise specified*), invazivni karcinomom dojke bez posebne oznake

Nema statistički značajne razlike životne dobi bolesnica operiranih od karcinoma dojke u odnosu na histološki tip ( $\chi^2=5,2$ ;  $P=0,074$ ).

**Tablica 20.** Prikaz životne dobi bolesnica operiranih od karcinoma dojke u RH u 2017. godini prema imunofenotipu

| Imunofenotip             | Dob (godine)             | <i>P</i> * |
|--------------------------|--------------------------|------------|
|                          | Medijan (Q1-Q3; min-max) |            |
| <b>Luminalni A</b>       | 65 (54-72;32-92)         | 0,002      |
| <b>Luminalni B</b>       | 65 (55-73; 24-94)        |            |
| <b>Luminalni B/HER2+</b> | 59 (49-71; 28-92)        |            |
| <b>HER2</b>              | 64 (55-73; 36-91)        |            |
| <b>TNBC</b>              | 64 (54-74; 31-92)        |            |

\* Kruskal-Wallis test

† Za 714 bolesnica nisu bili dostupni podaci o imunofenotipu tumora

Postoji statistčki značajna povezanost dobi bolesnica s imunofenotipom tumora ( $\chi^2=16,7$ ;  $\eta^2=0,013$ ;  $P=0,002$ ).

Medijan dobi u skupini bolesnica s luminalnim B/ HER2 pozitivnim tumorima je za 6 godina manji nego u skupini luminalni A ( $P<0,023$ ) i za 6 godina manji nego nego u skupini luminalni B ( $P=0,001$ ).

**Tablica 21.** Prikaz broja (%) bolesnica operiranih od karcinoma dojke u RH u 2017. godini prema dobnim skupinama u odnosu na imunofenotip

| Dob   | Ukupno     | Imunofenotip    |                 |                  |           |           | P     |
|-------|------------|-----------------|-----------------|------------------|-----------|-----------|-------|
|       |            | Luminal<br>ni A | Luminal<br>ni B | Lum B<br>HER2 2+ | HER2 +    | TNBC      |       |
| ≤30   | 71 (3,8)   | 23 (3,9)        | 27 (3,2)        | 13 (6)           | 1 (1,2)   | 7 (5,5)   | 0,001 |
| 30-39 | 246 (13,2) | 75 (12,8)       | 104 (12,2)      | 45 (20,6)        | 5 (6)     | 17 (13,4) |       |
| 40-49 | 366 (19,6) | 113 (19,3)      | 148 (17,3)      | 55 (25,2)        | 25 (29,8) | 25 (19,7) |       |
| 50-59 | 559 (29,9) | 181 (30,9)      | 276 (32,2)      | 43 (19,7)        | 24 (28,6) | 35 (27,6) |       |
| 60-69 | 454 (24,3) | 148 (25,3)      | 213 (24,9)      | 43 (19,7)        | 20 (23,8) | 30 (23,6) |       |
| ≥70   | 172 (9,2)  | 45 (7,7)        | 86 (10,1)       | 19 (8,7)         | 9 (10,7)  | 13 (10,2) |       |
|       | 1868 (100) | 585 (100)       | 854 (100)       | 218 (100)        | 84 (100)  | 127 (100) |       |

\*  $\chi^2$  test

† Za 714 bolesnica nisu bili dostupni podaci o imunofenotipu tumora

Postoji statistički značajna povezanost dobnih skupina s imunofenotipom ( $\chi^2=44,15$ ;  $P=0,001$ ).

U skupini tumora Luminalnog A imunofenotipa u svim dobnim skupinama nema razlike u odnosu na očekivane frekvencije, osim u skupini  $\geq 70$  godina gdje je frekvencija manja od očekivane ( $\chi^2=1,5$ ).

U skupini tumora Luminalnog B imunofenotipa u dobnoj skupini 40-49 godina frekvencija je manja od očekivane ( $\chi^2=2,2$ ), u dobnoj skupini 50-59 je viša od očekivane ( $\chi^2=1,6$ ), dok u ostalim dobnim skupinama nema razlike u odnosu na očekivane frekvencije.

U skupini tumora Luminalnog B/HER2 pozitivnog imunofenotipa frekvencija je u mlađim dobnim skupinama (<30, 30-39, 40-49) viša od očekivane ( $\chi^2=2,7$ ;  $\chi^2=9,2$ ;  $\chi^2=3,5$ ), dok je u višim dobnim skupinama (50-59, 60-69) manja od očekivane ( $\chi^2=7,5$ ;  $\chi^2=1,9$ ).

U skupini tumora HER2 pozitivnog imunofenotipa frekvencija je u mlađim dobnim skupinama (<30, 30-39) manja od očekivane ( $\chi^2=3,2$ ;  $\chi^2=4,3$ ), dok je u dobnoj skupini 40-49 viša od očekivane ( $\chi^2=4,3$ ), a u ostalim dobnim skupinama nema razlike u odnosu na očekivane frekvencije.

U skupini tumora trostruko negativnog imunofenotipau svim dobnim skupinama nema razlike u odnosu na očekivane frekvencije.

**Tablica 22.** Prikaz životne dobi bolesnica operiranih od karcinoma dojke u RH u 2017. godini prema kliničkom stadiju

| Klinički stadij | Dob (godine)             | <i>P</i> * |
|-----------------|--------------------------|------------|
|                 | Medijan (Q1-Q3; min-max) |            |
| <b>1</b>        | 63 (52-70;34-91)         | <0,001     |
| <b>2</b>        | 64 (54-74; 28-91)        |            |
| <b>3</b>        | 66 (56-76; 33-93)        |            |
| <b>4</b>        | 72 (61,5-79,5; 35-92)    |            |

\* Kruskal-Wallis test

† Za 805 bolesnica nisu bili dostupni podaci o kliničkom stadiju tumora

Postoji statistički značajna povezanost dobi s kliničkim stadijem ( $\chi^2=55$ ;  $\eta^2=0,031$ ;  $P<0,001$ ) Medijan dobi u kliničkom stadiju 1 za jednu je godinu manji nego u kliničkom stadiju 2 ( $P=0,004$ ), a za tri godine je manji od medijana dobi u kliničkom stadiju 3 ( $P=0,003$ ), dok je za 9 godina manji od medijana u kliničkom stadiju 4 ( $P<0,001$ ).

Medijan dobi bolesnica u kliničkom stadiju 4 je za 8 godina veći u odnosu na klinički stadij 2 ( $P<0,001$ ) i za 6 godina veći nego u kliničkom stadiju 3 ( $P=0,046$ ).

**Tablica 23.** Prikaz broja (%) bolesnica operiranih od karcinoma dojke u RH u 2017. godini prema dobnim skupinama u odnosu na klinički stadij

| Dobne skupine | Ukupno     | Klinički stadij |            |           |           | P*     |
|---------------|------------|-----------------|------------|-----------|-----------|--------|
|               |            | 1               | 2          | 3         | 4         |        |
| ≤30           | 65 (3,7)   | 27 (3)          | 30 (4,7)   | 4 (3,1)   | 4 (3,5)   |        |
| 30-39         | 240 (13,5) | 154 (17,1)      | 69 (10,9)  | 12 (9,2)  | 5 (4,4)   |        |
| 40-49         | 349 (19,6) | 173 (19,2)      | 135 (21,4) | 24 (18,5) | 17 (15)   |        |
| 50-59         | 531 (29,9) | 305 (33,8)      | 166 (26,3) | 38 (29,2) | 22 (19,5) | <0,001 |
| 60-69         | 435 (24,5) | 195 (21,6)      | 171 (27,1) | 32 (24,6) | 37 (32,7) |        |
| ≥70           | 157 (8,8)  | 49 (5,3)        | 61 (9,7)   | 20 (15,4) | 28 (24,8) |        |
|               | 1777 (100) | 902 (100)       | 632 (100)  | 130 (100) | 113 (100) |        |

\*  $\chi^2$  test

† Za 805 bolesnica nisu bili dostupni podaci o kliničkom stadiju tumora

Razdioba bolesnica prema dobnim skupinama statistički se značajno razlikovala u odnosu na klinički stadij ( $\chi^2=97,2$ ;  $P<0,001$ ) (Cramer's V=0,135).

Za 4,7 puta je veći udio bolesnica dobne skupine >70 godina u kliničkom stadiju 4 nego u kliničkom stadiju 1.

Za 3,9 puta je veći udio bolesnica dobne skupine 30-39 godina u kliničkom stadiju 1 nego u kliničkom stadiju 4.

Za 1,7 puta je veći udio bolesnica dobne skupine 50-59 godina u kliničkom stadiju 1 nego u kliničkom stadiju 4.

## **5. RASPRAVA**

Karcinom dojke je najčešći zloćudni tumor u žena. U 2018. godini diljem svijeta dijagnosticirano je više od 2 milijuna novih slučajeva karcinoma dojke (6). Iako je karcinom dojke najčešće sjelo karcinoma u žena, od njega mogu oboljeti i muškarci. Otprilike se samo 0,5-1% slučajeva karcinoma dojke javlja u muškaraca, i to najčešće u dobi od 60 do 70 godina (27). Od ukupnog broja karcinoma dojke dijagnosticiranih u Republici Hrvatskoj u 2017. godini bilo je 2582 žena (98,8%) i 31 (1,2%) muškarac. Najveći broj oboljelih muškaraca (61%) nalazio se u dobnoj skupini od 60-69 godina, što se podudara s incidencijom karcinoma dojke u muškaraca u ostatku svijeta (27).

Poznati su mnogobrojni čimbenici rizika i pridruženi relativni rizici za nastanak karcinoma dojke. Od svih rizika, najznačajnija je životna dob. Incidencija i stopa smrtnosti od raka dojke rastu s dobi, s tim da incidencija kontinuirano počinje rasti nakon navršenih 35 do 40 godina. Starija životna dob je povezana s povećanjem relativnog rizika za nastanak raka dojke za 15 puta, pa 40% pacijentica koje boluju od karcinoma dojke imaju više od 65 godina (5). Slične rezultate dobili smo i u ovom istraživanju, te se od ukupnog broja pacijenata s karcinomom dojke dijagnosticiranim u Republici Hrvatskoj u 2017. godini, najveći broj oboljelih (28,6%) nalazio u dobnoj skupini od 60-69 godina. Žene koje imaju najveći rizik za nastanak karcinoma dojke su žene starije od 70 godina, uz rizik za razvoj karcinoma dojke od 1/15 (28). Prema rezultatima našeg istraživanja, žene starije životne dobi (dobne skupine od 70-79 godina i više od 80 godina) činile su 31% ukupnog broja oboljelih. U naše istraživanje je bilo uključeno 2613 bolesnika, a medijan životne dobi oboljelih bio je 63 godine, što je u skladu s podacima Europske Mreže Registara za Rak (*European Network of Cancer Registries-ENCR*) prema kojima medijan dobi žena u kojih je dijagnosticiran karcinom dojke na razini Europe iznosi 61 godinu (29, 30). Prema podacima Nacionalnog Instituta za Rak (*National Cancer Institute-NIH*), u Sjedinjenim Američkim Državama, karcinom dojke se najčešće dijagnosticirana u žena u razdoblju od 55 do 64 godine, a medijan životne dobi bolesnica s dijagnozom karcinoma dojke u SAD-u iznosi 62 godine, što je također u skladu s rezultatima našeg istraživanja (30). Prema rezultatima Kanga i suradnika, medijan životne dobi žena u kojih je dijagnosticiran karcinom dojke u Korei iznosi 50 godina (31). Također, Song i suradnici u svom istraživanju navode da se dijagnoza karcinoma dojke u Kini postavlja deset godina ranije nego u SAD i Europi, uz medijan životne dobi pacijentica u od 50 godina (32). Adeboye i suradnici su u svom istraživanju utvrdili da je medijan životne dobi žena s dijagnozom karcinoma dojke na razini Afrike oko 50 godina (33). Iako se karcinom dojke može pojaviti u bilo kojoj životnoj dobi, rijetko se dijagnosticira u žena mlađih od 20

godina. Tumori dojke dijagnosticirani u žena mlađe životne dobi najčešće se prezentiraju kao palpabilna masa, većih su dimenzija i učestalije zahvaćaju regionalne limfne čvorove. Poznato je da su viši stadij tumora, zahvaćanje limfnih čvorova, te inicijalno postojanje udaljenih metastaza povezani s lošijim ishodom kod žena mlađih od 40 godina. Mnoge svjetske studije ukazuju da je većina tumora dojke kod mladih žena hormonski negativna, što ima nepovoljan prognostički utjecaj. Također, tumori dojke kod mladih žena često pokazuju prekomjernu ekspresiju HER-2 neu proteina (34). Trostruko negativni karcinomi, koji su jedni od agresivnijih karcinoma dojke, učestaliji su kod mladih žena, te su u 15-20% slučajeva povezani s mutacijom BRCA-1 i BRCA-2 gena. To su tumori višeg gradusa, s negativnom ekspresijom hormonskih i HER2/neu receptora, te s visokim proliferacijskim indeksom (34). U Zapadnim zemljama je samo 6% pacijentica mlađe od 40 godina, dok žene mlađe od 35 godina čine svega 2% pacijentica s dijagnozom karcinoma dojke (35). U skladu s tim su i rezultati našeg istraživanja u kojem su žene mlađe životne dobi (dobne skupine od 20-29, od 30-39 godina) činile 5,2% ukupnog broja oboljelih.

Karcinom dojke u mladih žena često se dijagnosticira u uznapređovalom stadiju (36). U ovom istraživanju, u bolesnica mlađe životne dobi (dobne skupine do 30 godina, te od 30-39. godina) statistički je značajno veći udio bolesnica koje su neoadjuvantno liječene, dok je udio pacijentica starije životne dobi bio značajno veći u skupini primarno operiranih nego u skupini neoadjuvantno liječenih bolesnica. Neoadjuvantna terapija je donedavno bila indicirana samo za lokalno uznapređovali rak dojke (stadij IIIA-B), te kod bolesnica koje ispunjavaju sve kriterije za poštediti kirurški zahvat, osim veličine tumora kako bi se smanjio tumor i provela poštena operacija (37). Prema *St. Gallen* smjernicama iz 2017. godine za liječenje karcinoma dojke ranog stadija, neoadjuvantna terapija se preporuča kao inicijalna metoda liječenja kod tumora kliničkog stadija II ili III, za HER-2 pozitivne i trostruko negativne karcinome dojke, osobito kod žena mlađe životne dobi (38). Prije početka terapije potrebno je učiniti biopsiju širokom iglom zbog dobivanja patohistološke dijagnoze i određivanja statusa hormonskih receptora (ER, PR), te HER-2/neu statusa. U bolesnica s HER-2 negativnim tumorima primijenjuje se kemoterapija temeljena na antraciklinima i taksanima. U liječenju bolesnica s HER-2 pozitivnim tumorima savjetuje se primjena kemoterapije, te trastuzumaba (37). U postmenopauzalnih, starijih bolesnica s komorbiditetom može se primijeniti hormonska terapija kod hormonski ovisnih tumora. Nakon neoadjuvantne terapije slijedi operacija i radioterapija, a adjuvantno liječenje u skladu s biološkim karakteristikama tumora je potrebno provesti nakon operacije (37).

Dokazano je da žene kojima je karcinom dojke dijagnosticiran prije 40. godine imaju veći petogodišnji rizik za nastanak metastatske bolesti u odnosu na žene starije životne dobi (39, 40). Veći rizik za nastanak metastatskog karcinoma dojke u mlađih žena može se objasniti kasnim otkrivanjem karcinoma, te dijagnosticiranjem bolesti u uznapredovalom kliničkom stadiju, kao i agresivnijim karakteristikama tumora koji se češće nalaze u žena mlađih dobnih skupina (36). U ovom istraživanju, inicijalno metastatskih tumora dojke je dobnoj skupini  $\leq 30$  godina bilo 3%, a u dobnoj skupini od 30 do 39 godina ih je bilo 11%. U našem istraživanju postoji manja zastupljenost inicijalno metastatskih tumora u mlađim dobim skupinama, nego u dobnoj skupini od 50 do 59 godina, gdje inicijalno metastatski karcinomi dojke čine 34%. U studiji Lorda i suradnika, sudjelovalo je 6644 pacijentice od kojih je kod 546 (8,2%) pacijentica inicijalno dijagnosticiran metastatski karcinom dojke (39). Dodatno, oni su utvrdili da je rizik za razvoj metastatskog karcinoma veći u pacijentica koje su mlađe od 50 godina (17,5%), nego u pacijentica dobne skupine od 50 do 69 godina (8,7%), te dobne skupine  $\geq 70$  godina (8,6%) (39).

Od ranije je poznato da je veličina tumora jedan od najvažnijih prognostičkih čimbenika. Bolesnice s tumorima manjim od 2 cm imaju bolju prognozu od bolesnica s tumorima većim od 2 cm (35). Rezultati u ovom istraživanju pokazuju statistički značajnu povezanost dobi i veličine tumora. U našem istraživanju medijan veličine tumora povećavao se s dobi, te je kod bolesnica mlađe životne dobi medijan veličine tumora iznosio 1,5 cm, dok je u skupini bolesnica dobi od 60 do 69 godina iznosio 2 cm. Najveći medijan veličine tumora (2,5 cm) zabilježen je u bolesnica starijih od 70 godina. Prosječna veličina karcinoma dojke u zapadnim zemljama kreće se oko 1,8 cm (35). U studiji, Tazhibija i suradnika, koja je provedena u Iranu na 3772 bolesnice, najzastupljeniji su bili tumori veći od 2 cm (T2), s vršnom incidencijom u žena dobne skupine od 40 do 49 godina (35). Pojavnost karcinoma dojke među mladim ženama raste. Anders i suradnici su uspoređujući veličinu tumora u pacijentica mlađih od 45 i starijih od 65 godina, dokazali da je veći udio pacijentica mlađe životne dobi u skupini tumora dimenzija većih od 2 cm, dok je udio pacijentica starijih od 65 godina bio veći u skupini tumora manjih od 2 cm (41). Prema rezultatima našeg istraživanja u bolesnica starije životne dobi zabilježen je statistički značajno veći medijan veličine tumora u odnosu na bolesnice mlađe životne dobi (2 cm naspram 1,5 cm) što je u suprotnosti sa rezultatima dostupnih studija, a može objasniti slabijim odazivom starijih pacijentica na mamografski screening u Hrvatskoj, te nešto boljom osviješćenošću žena mlađe životne dobi. Nacionalni program ranog otkrivanja raka dojke "Mama" započeo je 2. listopada 2006.

godine. Program obuhvaća sve žene u Republici Hrvatskoj u dobi od 50 do 69 godina, a sastoji se od pregleda dojki mamografijom koja se vrši svake dvije godine. Prvi ciklus programa proveden je u razdoblju od kraja 2006. do kraja 2009. godine. Odaziv na razini Republike Hrvatske iznosio je 63%. Drugi ciklus programa odvijao se od početka 2010. do kraja 2011. godine. Odaziv je iznosio 57% (42). Programi ranog otkrivanja raka dojke imaju različite odazive u pojedinim europskim zemljama. U Belgiji, zemlji koja ima najveću incidenciju karcinoma dojke u svijetu, odaziv na program otkrivanja raka dojke u 2010. godini iznosio je 61%. U Finskoj je u programu ranog otkrivanja raka dojke u 2009. godini odaziv bio 84%, a u Sloveniji je iznosio 75%. U Italiji na program otkrivanja raka dojke odazvalo se 60,5% pozvanih žena. U Latviji 2013. godine i Malti odazivi su iznosili samo 37%, odnosno 5% (43).

Multifokalni i multicentrični karcinomi dojke definiraju se kao istodobna pojavnost dvije ili više neoplazmi u istoj dojci. Multifokalni tumori lokalizirani su u istom kvadrantu, dok su multicentrični lokalizirani u različitim kvadrantima dojke (44, 45). Osim povezanosti dobi i veličine tumora, u ovom istraživanju proučavali smo odnos dobi i multifokalnosti tumora. Kod bolesnica mlađe životne dobi (dobne skupine do 30 godina, te od 30 do 39 godina) je zabilježena značajno veća učestalost multifokalnih tumora, u odnosu na bolesnice starije životne dobi. U istraživanju Zhoua i suradnika najveći broj žena sa multifokalnim i multicentričnim karcinomima dojke bio je u dobnoj skupini od 40-49 godina. Oni su zaključili da se multifokalni i multicentrični tumori dojke češće javljaju u mlađih žena, te su većih dimenzija i višeg stadija. Također su češće povezani s metastazama u limfne čvorove (45). U studiji Nerija i suradnika zastupljenost multifokalnih i multicentričnih karcinoma dojke bila je najveća kod žena mlađih od 50 godina, te su oni bili povezani s agresivnijim kliničko-patološkim karakteristikama kao što su: veći dijametar tumora, invazivni lobularni histološki podtip, češća limfovaskularna invazija i veća incidencija metastaza u limfne čvorove (46).

U zadnje vrijeme se bilježi porast incidencije bilateralnih karcinoma dojke, prvenstveno zahvaljujući uvođenju mamografskog screening programa, te napretku radioloških dijagnostičkih metoda. Bilateralni karcinomi dojke definiraju se kao dva karcinoma nastala u različitim dojkama u različitom vremenskom periodu. Dijagnoza invazivnog lobularnog karcinoma, pozitivna obiteljska anamneza, karcinom dojke dijagnosticiran u mlađoj životnoj dobi i BRCA mutacije faktori su rizika za nastanak

bilateralnih karcinoma dojke (47). Incidencija bilateralnih karcinoma u slučajevima novodijagnosticiranih karcinoma dojke iznosi 0,2-3% (48). U ovom istraživanju od 1848 bolesnice za koje su bili dostupni klinički podaci, kod 42 bolesnice dijagnosticirani su bilateralni tumori (2,3%), što je u skladu s rezultatima dostupnih istraživanja (48). Medijan dobi u kojoj su dijagnosticirani bilateralni karcinomi dojke bio je 63,5 godina, dok je medijan dobi bolesnica s unilateralnim karcinomima dojke bio 64 godine, te nije zabilježena statistički značajna razlika u bilateralnosti tumora ovisno o dobnim skupinama. U istraživanju Padmanabhana i suradnika, koje je provedeno 2015. godine u Indiji, također je utvrđeno da se bilateralni karcinomi dojke češće nalaze kod žena starijih dobnih skupina, a medijan životne dobi iznosio je 66 godina, uz incidenciju bilateralnih karcinoma od 2,4%, što je u skladu s rezultatima našeg istraživanja (47). Kontralateralni karcinom dojke će u svom životu razviti 2-11% žena s karcinomom dojke (49). U studiji Chena i suradnika navodi se da je dob u kojoj je postavljena primarna dijagnoza karcinoma dojke važan prediktor rizika za nastanak kontralateralnog karcinoma dojke, te da se rizik smanjuje s povećanjem dobi. Prema rezultatima njihovog istraživanja, najveći udio bilateralnih karcinoma dojke, zabilježen je među pacijenicama mlađima od 45 godina (49).

Biološko ponašanje invazivnih karcinoma dojke ovisi o histološkom stupnju diferenciranosti tumora, odnosno histološkom gradusu. Osim što je važan prognostički čimbenik, histološki gradus je i prediktivni čimbenik, te je poznato da tumori višeg gradusa imaju bolji odgovor na određene kemoterapijske protokole. Prema rezultatima dosadašnjih studija, dokazano je da su karcinomi dojke koji se pojavljuju u mlađih žena, agresivniji, a da su karcinomi dojke kod žena starije životne dobi indolentnijeg kliničkog tijeka (50). U ovom istraživanju, nije utvrđena statistički značajna razlika u dobi bolesnica u odnosu na histološki gradus i histološki podtip tumora. Iako agresivni karcinomi dojke mogu nastati u bilo kojoj dobnoj skupini, u studiji Fishera i suradnika, veća učestalost karcinoma histološkog gradusa 3 zabilježena je kod bolesnica mlađih od 39 godina, te je kod mlađih bolesnica najzastupljeniji histološki podtip bio invazivni duktalni karcinom, dok je u starijih bolesnica najzastupljeniji bio invazivni lobularni karcinom dojke (50). U istraživanju Thangjama i suradnika, provedenom u Indiji u 2014. godini, najučestaliji histološki tip karcinoma u populaciji bolesnica mlađe životne dobi (<40 godina), također je bio invazivni duktalni karcinom, dok je lobularni karcinom bio učestaliji u populaciji žena starije životne dobi (>40 godina) (34).

Prognoza bolesnica s rakom dojke ovisi o stadiju bolesti. Kod in situ karcinoma očekuje se 100%-tno izlječenje, a karcinomi dojke stadija I izlječivi su u 95% slučajeva (5). U razvijenim zemljama petogodišnje preživljenje za stadije bolesti I i II iznosi oko 85-90%. Prosječno preživljenje bolesnica s metastatskim rakom dojke ovisi o imunofenotipu tumora (luminalni A, luminalni B, HER-2 pozitivni ili trostruko negativni) i kreće se od 3 do 5 godina (5). U ovom istraživanju zabilježena je statistički značajna povezanost dobi s kliničkim stadijem bolesti. Među bolesnicama mlađe životne dobi (30-39 godina) zabilježen je veći udio bolesnica s kliničkim stadijem bolesti I, za razliku od bolesnica starije životne dobi ( $\geq 70$  godina) kod kojih je zabilježen veći udio bolesnica s kliničkim stadijem bolesti IV, što se također može se objasniti slabijim odazivom na screening bolesnica starije životne dobi u našoj zemlji. Ovi rezultati razlikuju se od rezultata zabilježenih u studiji Thangjama i suradnika, u kojoj je kod mlađih bolesnica najučestaliji bio TNM stadij III, dok je kod starijih bolesnica najučestaliji bio klinički stadij II (34).

Na temelju imunohistokemijske ekspresije ER, PR, HER-2, te proliferacijskog indeksa mjenog uporabom Ki-67 protutijela, tumori dojke se mogu podijeliti u četiri podtipa: luminalni A, luminalni B, trostruko negativni i HER-2 pozitivni. Velike kliničke studije pokazale su da različiti podtipovi karcinoma dojke imaju različitu prognozu, a za različite podtipove se primjenjuje različito liječenje (2). Luminalni karcinomi su najčešći karcinomi dojke, i zastupljeni su u 70-80% slučajeva. Slijedeći po učestalosti su HER-2 pozitivni karcinomi dojke, koji čine oko 10-20% karcinoma dojke. Najmanje su učestali trostruko negativni karcinomi dojke, s incidencijom oko 10% (28). Incidencija pojedinih molekularnih podtipova značajno varira ovisno o dobnim skupinama bolesnica (28). U ovom istraživanju je zabilježena statistički značajna povezanost medijana dobi bolesnica s imunofenotipom tumora. Luminalni B/HER-2 pozitivni karcinom dojke javljao se 6 godina ranije u odnosu na tumore drugog imunofenotipa. Također, razdioba bolesnica prema dobnim skupinama statistički se značajno razlikovala u odnosu na imunofenotip tumora. Mlade žene sklonije su razvoju agresivnijih podtipova karcinoma. To podrazumijeva veću zastupljenost trostruko negativnih i tumora s prekomjernom ekspresijom HER-2/neu proteina (28). U studiji Liana i suradnika od ukupno 2125 žena s karcinomom dojke 25% žena je bilo mlađe od 40 godina, a najučestaliji molekularni podtipovi karcinoma kod žena mlađe životne dobi su bili luminalni B/HER-2 pozitivni (17%) i luminalni B/HER-2 negativni (34,3%) (51). Iako prema rezultatima dostupnih studija, mlađe pacijentice češće imaju karcinome dojke agresivnijeg podtipa (luminalni B/HER-2 pozitivni, HER-2 pozitivni ili trostruko negativni),

u ovom istraživanju frekvencija tumora HER2 pozitivnog imunofenotipa u mlađim dobnim skupinama ( $\leq 30$ , 30-39 godina) je bila manja od očekivane (28, 51). Prema rezultatima studije McGuirea i suradnika žene starijih dobnih skupina (od 60 do 69 godina i starije od 70 godina) imaju veću incidenciju tumora luminalnog A imunofenotipa, a manju incidenciju tumora trostruko negativnog imunofenotipa (28). Rezultati naše studije dijelom su u skladu s rezultatima studije McGuirea i suradnika, naime, u skupini tumora luminalnog A imunofenotipa u svim dobnim skupinama nije bilo razlike u odnosu na očekivane frekvencije, osim u skupini  $\geq 70$  godina gdje je frekvencija tumora luminalnog A imunofenotipa nešto manja od očekivane.

Lošija prognoza karcinoma dojke dijagnosticiranih u žena mlađe životne dobi pripisuje se nedostatku pravovremenog probira, zbog čega se dijagnoza često postavlja u uznapređovalom stadiju bolesti, te agresivnijim patohistološkim značajkama tumora (34). U istraživanju Partridgea i suradnika provedenom u SAD-u 2012. godine dokazano je da se mlađe žene češće prezentiraju sa simptomatskom bolešću nego s bolešću koja je otkrivena radiološki (52). Uspoređujući mlađe i starije dobne skupine žena, u mlađih žena je češće dijagnosticiran karcinom dojke višeg kliničkog stadija (28). U ovom istraživanju postoji značajna razlika u razdiobi bolesnica prema dobnim skupinama u odnosu na klinički stadij bolesti. U bolesnica dobne skupine od 30 do 39 godina najveći je udio bolesnica zabilježen s kliničkim stadijem I, za razliku od bolesnica starijih od 70 godina kod kojih je najveći broj bolesnica u kliničkom stadiju IV. Također, medijan dobi za klinički stadij I u našem istraživanju iznosio je 63 godine, što je značajno manje u odnosu na klinički stadij IV u kojem je medijan dobi iznosio 72 godine.

Karcinomi dojke koji su dijagnosticirani u mlađoj životnoj dobi poseban su biološki entitet. Iako čine svega 6% ukupno dijagnosticiranih karcinoma dojke, zahtijevaju poseban pristup budući da imaju agresivnije karakteristike, te se često otkrivaju u kasnijem kliničkom stadiju i imaju lošiju prognozu. Radiološka dijagnostika u mlađoj populaciji je zahtjevnija zbog veće gustoće tkiva dojke, pa je ultrazvuk osjetljivija dijagnostička metoda u mlađih žena (53). Iako je liječenje karcinoma dojke jednako za starije i mlađe žene, zbog rizika za povrat bolesti, kod mlađih žena se češće sugeriraju radikalniji kirurški zahvati. U mlađih žena dodatno u obzir treba uzeti genetske sindrome, plodnost, trudnoću, zdravlje kostiju, i psihosocijalne probleme koje dijagnoza zloćudne bolesti može izazvati (54). Mutacije BRCA1, BRCA2 i TP53 gena češće su kod mlađih žena. Vjerojatnost da žena s karcinomom

dojke mlađa od 35 godina ima BRCA1 ili BRCA 2 mutaciju iznosi 9,4%, te bi u slučaju karcinoma dojke u mlađoj životnoj dobi i kod opterećene obiteljske anamneze trebalo u obzir uzeti i genetsko testiranje. Žene s BRCA 1/2 mutacijom imaju 40-50%-tnu šansu za nastanak sekundarnog karcinoma dojke, kao i 40-50%-tni rizik za nastanak karcinoma jajnika, pa se kod takvih pacijentica preporuča bilateralna salpingo-ooforektomija (53). Plodnost je iznimno bitno pitanje u mlade žene s dijagnozom karcinoma dojke. Kemoterapeutici koji se upotrebljavaju u onkološkom liječenju mogu dovesti do amenoreje ili preuranjene menopauze, pa bi pacijenticu prije početka liječenja trebalo informirati o mogućnostima očuvanja plodnosti, kao što su zamrzavanje oocita, tkiva jajnika, te in vitro oplodnji (53, 54). U usporebi sa starijim pacijenticama, mlađa dob u vrijeme postavljanja dijagnoze karcinoma dojke zahtjeva sveobuhvatan pristup uz sudjelovanje liječnika različitih specijalnosti – radiologa, kirurga, patologa, onkologa, ginekologa, te genetičara.

## **6. ZAKLJUČCI**

1. U 2017. godini u Republici Hrvatskoj registrirano je 2613 oboljelih od karcinoma dojke, prosječne životne dobi  $62,3 \pm 13,4$  godina. Od ukupnog broja oboljelih bilo je 2582 žena (98,8%) i 31 muškarac (1,2%).
2. Stopa incidencije žena oboljelih od karcinoma dojke životne dobi od 20 do 95 godina i više na 1 781 592 žena u RH u 2017. godini iznosi 145 na 100 000 žena.
3. Od ukupnog broja žena s karcinomom dojke dijagnosticiranim u Republici Hrvatskoj u 2017. godini najveći broj (28,6%) nalazio se u dobnoj skupini od 60-69 godina. Žene mlađe životne dobi (dobne skupine od 20-29, od 30-39 godina) činile su 5,2% ukupnog broja oboljelih.
4. Zabilježena je statistički značajna povezanost životne dobi u odnosu na vrstu tumora. Među bolesnicama mlađe životne dobi (dobne skupine do 30 godina, 30-39 godina) zabilježen je statistički značajno veći udio onih koje su neoadjuvantno liječene, u odnosu na pacijentice starije životne dobi (dobne skupine od 40-49 godina, 50-59, 60-69 i više od 70 godina) kod kojih je značajno veći udio kompletno operiranih.
5. Medijan životne dobi bolesnica u skupini tumora liječenih neoadjuvantno je za 6 godina manji nego u skupini kompletno operiranih tumora, a za 7,5 godina je manji u odnosu na skupinu inicijalno metastatskih tumora.
6. U bolesnica starije životne dobi (60-69 godina,  $\geq 70$  godina) zabilježen je statistički značajno veći medijan veličine tumora u odnosu na bolesnice mlađe životne dobi (dobne skupine do 30 godina, od 30-39 godina).
7. U skupni bolesnica mlađe životne dobi zabilježen je statistički značajno veći broj multifokalnih tumora, u odnosu na bolesnice starije životne dobi.
8. Zabilježena je statistički značajna povezanost dobi bolesnica s imunofenotipom tumora. Medijan dobi u skupini bolesnica s luminalnim B/HER2 pozitivnim tumorima je za 6 godina manji u odnosu na tumore drugog imunofenotipa (luminalni A, luminalni B, HER2 pozitivni i trostruko negativni).

9. Razdioba bolesnica prema dobnim skupinama statistički se značajno razlikovala u odnosu na klinički stadij bolesti. Među bolesnicama mlađe životne dobi (30-39 godina) zabilježen je veći udio bolesnica s kliničkim stadijem I, za razliku od bolesnica starije životne dobi ( $\geq 70$  godina) u kojih je zabilježen veći udio bolesnica s kliničkim stadijem IV.

10. Nije dokazana statistički značajna razlika između bolesnica mlađe i starije životne dobi u odnosu na bilateralnost, gradus i histološki tip tumora.

## **7. POPIS CITIRANE LITERATURE**

1. Krmpotić-Nemanić J, Marušić A. Anatomija čovjeka: topografska anatomija. 2. Korigirano izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2007. Str. 593-5.
2. Damjanov I, Seiwerth S, Jukić S, Nola M. Patologija: bolesti dojke. 4. Izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2014. Str. 639-57.
3. Šimunić V. i sur. Ginekologija: dojka i bolesti dojke. Zagreb: Naklada Ljevak; 2001. Str. 497-506.
4. Junqueira L. C, Carniero J. Osnove histologije: ženski spolni sustav. 10. Američko izd. Zagreb: Školska knjiga; 2005. Str. 465.
5. Vrdoljak E, Belac Lovasić I, Kusić Z, Gugić D, Juretić A. Klinička Onkologija: Rak dojke. 3. Obnovljeno i dopunjeno izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2018. Str. 203-13.
6. Berry J. Worldwide statistics on breast cancer. Medical News Today. MediLexicon, Intl. 26 Apr. 2017. [citirano 28. 01. 2019.] Dostupno na: <https://www.medicalnewstoday.com/articles/317135.php>
7. 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](https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2018/03/Bilten_2015_rak_final.pdf))
8. American Cancer Society. Breast Cancer Facts & Figures 2017-2018. Atlanta: American Cancer Society, Inc. 2017.
9. Šoša T, Sutlić Ž, Stanec Z, Tonković I i sur. Kirurgija: dojka. Zagreb: Naklada Ljevak; 2007. Str. 886-9.
10. Milas I. (2005). Prognostičko značenje ekspresije proteina Cox-2 u bolesnica s rakom dojke. (Doktorska disertacija, Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet).
11. Perreard L, Fan C, Quackenbush JF, Mullins M, Gauthier NP, Nelson E i sur. Classification and risk stratification of invasive breast carcinomas using a real-time quantitative RT-PCR assay. Breast Cancer Res. 2006;8:R23

12. Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular portraits of human breast tumors. *Nature*. 2012;490(7418):61-70.
13. Voduc KD, Cheang MC, Tyldesley S, Gelmon K, Nielsen TO, Kennecke H. Breast cancer subtypes and the risk of local and regional relapse. *J Clin Oncol*. 2010;28:1684-91.
14. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA i sur. Molecular portraits of human breast tumors. *Nature*. 2000;406(6797):747-52.
15. Singletary SE, Allred C, Ashley P, Bassett LW, Berry D, Bland KI i sur. Revision of the American Joint Committee on Cancer staging system for breast cancer. *J Clin Oncol*. 2002;20(17):3628-36.
16. Rosai J. Rosai and Ackerman's surgical pathology: breast. Tenth edition. Mosby Elsevier Inc; 2011. Str. 1621-2.
17. Albacin KS, Allred DC, Clark GM. Breast cancer outcome and predictors of outcome: are there age differentials? *J Natl Cancer Inst Mongr*. 1994;16:35-42.
18. Hebrang A, Klarić-Čustović R. Radiologija: dojka. 3. obnovljeno i dopunjeno izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2007. Str. 353-9.
19. D'Orsi CJ, Sickles EA, Mendelson EB, Morris EA i sur. ACR BI-RADS® Atlas, Breast Imaging Reporting and Data System. Reston, VA: American College of Radiology; 2013.
20. Park H-L, Kim LS. The current role of vacuum assisted breast biopsy system in breast disease. *J Breast Cancer*. 2011;14(1):1-7.
21. Güler SA, Zafer Cantürk N. Multidisciplinary breast cancer teams and proposed standards. *Ulus Cerrahi Derg*. 2015;31(1):39-41.
22. Lakhani SR, Iancu O, Ellis, Schnitt SJ, Tan PH, Vijver MJ van de. WHO Classification of Tumors of the Breast. 4. Izd. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2012. Str 8-31.

23. Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology*. 2002;41:151-2.
  
24. Hammond ME, Hayes DF, Wolff AC, Mangu PB, Temin S. American society of clinical oncology/college of American pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *J Oncol Pract*. 2010;6:195-7.
  
25. Wolff AC, Hammond ME, Schwartz JN, Hagerty KL, Allred DC, Cote RJ i sur. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *Arch Pathol Lab Med*. 2007;131:18-43.
  
26. Dowsett M, Nielsen TO, A'Hern R, Bartlett J, Coombes RC, Cuzick J i sur. Assessment of Ki-67 in breast cancer: recommendations from the International Ki-67 in Breast Cancer working group. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103:1656-64.
  
27. Yalaza M, Inan A, Bozer M. Male Breast Cancer. *J Breast Health*. 2016 Jan; 12(1): 1-8.
  
28. McGuire A, Brown J, Malone C, McLaughlin R, Kerin MJ. Effects of Age on the Detection and Management of Breast Cancer. *Cancers (Basel)*. 2015 Jun; 7(2): 908-29.
  
29. European Network of Cancer Registries. Breast Cancer (BC) Factsheet. ENCR Factsheets. 2014. [citirano 14. 03. 2019.] Dostupno na: [https://encr.eu/sites/default/files/factsheets/ENCR\\_Factsheet\\_Breast\\_2014.pdf](https://encr.eu/sites/default/files/factsheets/ENCR_Factsheet_Breast_2014.pdf)
  
30. Howlader N, Noone AM, Krapcho M. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2016, National Cancer Institute. [citirano 14. 04. 2019.] Dostupno na: [https://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2016/](https://seer.cancer.gov/csr/1975_2016/)

31. Kang SY, Kim YS, Kim Z, Kim H-Y, Lee SK, Jung K-W i sur. Basic Findings Regarding Breast Cancer in Korea in 2015: Data from a Breast Cancer Registry. *J Breast Cancer*. 2018; 21(1):1-10.
32. Song QK, Li J, Huang R, Fan JH, Zheng RS, Zhang BN i sur. Age of Diagnosis of Breast Cancer in China: Almost 10 Years Earlier than in the United States and the European Union. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014; 15(22), 10021-5.
33. Adeloye D, Sowunmi OY, Jacobs W, David RA, Adeosun AA, Amuta AO i sur. Estimating the incidence of breast cancer in Africa: a systematic review and meta-analysis. *J Glob Health*. 2018; 8(1): 010419.
34. Thangjam S, Singh Laishram R, Debnath K. Breast carcinoma in young females below the age of 40 years: A histopathological perspective. *South Asian J Cancer*. 2014;3(2):97-100.
35. Tazhibi M, Fazeli Dehkordi Z, Babazadeh S, Tabatabaeian M, Rezaei P, Faghihi M. Investigation of the age trends in patients with breast cancer and different sizes of tumors in Breast Cancer Research Center of Isfahan University of Medical Sciences in 2001-2010. *J Educ Health Promot*. 2014;3:41.
36. Lee H-B, Han W. Unique Features of Young Age Breast Cancer and Its Management. *J Breast Cancer*. 2014;17(4):301-7.
37. Šeparović R, Ban M, Silovska T, Beketić Orešković L, Soldić Ž, Podolski P i sur. Kliničke upute Hrvatskog onkološkog društva za dijagnozu, liječenje i praćenje bolesnica/ka oboljelih od invazivnog raka dojke. *Liječ Vjesn*. 2015;137:143-9.
38. Curigliano G, Burstein HJ, Winer EP, Gnant M, Dubsky P, Loibl S i sur. De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: The St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017. *Annals of Oncology*. 2017;28:1700-12.

39. Lord SJ, Marinovich ML, Patterson JA, Wilcken N, Kiely BE, Gebiski V i sur. Incidence of metastatic breast cancer in an Australian population-based cohort of woman with non-metastatic breast cancer at diagnosis. *Med J Aust*. 2012;196(11):688-92.
40. Tjokrowidjaja A, Lee CK, Houssami N, Lord S. Metastatic breast cancer in young women: a population-based cohort study to describe risk and prognosis. *Intern Med J*. 2014;44(8):764-70.
41. Anders CK, Hsu DS, Broadwater G, Acharya CR, Foekens JA, Zhang Y i sur. Young Age at Diagnosis Correlate With Worse Prognosis and Defines a Subset of Breast Cancers With Shared Patterns of Gene Expression. *J Clin Oncol*. 2008; 26:3324-30.
42. Šiško I, Šiško N. Preventivni program za rano otkrivanje raka dojke u Republici Hrvatskoj. *SG/NJ* 2017;22:107-10.
43. Altobelli E, Lattanzi A. Breast cancer in European Union: An update of screening programmes as of March 2014 (Review). *Int J Oncol*. 2014;45(5):1785-92.
44. Coombs NJ, Boyages J. Multifocal and Multicentric Breast Cancer: Does Each Focus Matter? *J Clin Oncol*. 2005;23:7497-502.
45. Zhou MR, Tang ZH Li J, Fan JH, Pang Y, Yang HJ i sur. Clinical and Pathologic Features of Multifocal and Multicentric Breast Cancer in Chinese Women: A Retrospective Cohort Study. *J Breast Cancer*. 2013;16(1):77-83.
46. 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 Surgery*. 2015;15(1):1.
47. Padmanabhan N, Subramanyan A, Radhakrishna S. Synchronous Bilateral Breast Cancers. *J Clin Diagn Res*. 2015;9(9): XC05-XC08

48. McCaul KA. Bilateral breast cancer incidence and survival. (PhD thesis). North Terrace, Adelaide; 2006. University of Adelaide, School of Population Health and Clinical Practice. [citirano 07. 05. 2019.] Dostupno na: <https://hdl.handle.net/2440/37870>
49. Chen Y, Thompson W, Semenciw R, Mao Y. Epidemiology of Contralateral Breast Cancer. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 1999;8:855-61.
50. Fisher CJ, Egan MK, Smith P, Wicks K, Millis RR, Fentiman IS. Histopathology of breast cancer in relation to age. *Br J Cancer*. 1997;75(4):593-96.
51. Lian W, Fu F, Lin Y, Lu M, Chen B, Yang P i sur. The Impact of Young Age for Prognosis by Subtype in Women with Early Breast Cancer. *Scientific Reports*. 2017;7:11625.
52. Partridge A, Hughes M, Ottesen R, Wong YN, Edge SB, Theriault RL i sur. The Effect of Age on Delay in Diagnosis and Stage of Breast Cancer. *Oncologist*. 2012;17(6):775-82.
53. Gabriel CA, Domchek SM. Breast cancer in young woman. *Breast Cancer Res*. 2010;12(5):212.
54. Anders CK, Johnson R, Litton J, Phillips M, Bleyer A. Breast Cancer Before Age 40 Years. *Semin Oncol*. 2009;36(3):237-49.

## **8. SAŽETAK**

**CILJ ISTRAŽIVANJA:** Osnovni cilj ovog istraživanja bio je usporediti osobitosti tumora dojke kao što su: veličina tumora, fokalnost, bilateralnost, histološki tip, histološki gradus, imunofenotip, klinički stadij, te način liječenja ovisno o dobnim skupinama.

**ISPITANICI I METODE:** U studiju su uključeni bolesnici kojima je karcinom dojke dijagnosticiran u Republici Hrvatskoj u razdoblju od 01. 01. 2017. do 31. 12. 2017. godine. Uvidom u medicinsku dokumentaciju KBC-a Split, Klinike za tumore Zagreb, KBC-a Zagreb, KBC-a Rijeka, KBC-a Osijek, KB Dubrava, OB Zadar, OB Šibenik, OB Pula, ŽB Čakovec, OB Slavonski Brod, Poliklinike Edumed, Poliklinike Eljuga, OB Našice i OB Knin analizirani su podaci o dobi bolesnika, veličini tumora, histološkom tipu, gradusu, fokalnosti, statusu hormonskih receptora, HER2 statusu, proliferacijskom indeksu, imunofenotipu, kliničkom stadiju, te primijenjenom kirurškom i onkološkom liječenju. Za usporedbu kvantitativnih podataka između istraživanih skupina korišteni su T-test, Mann-Whitney U test, Kruskal-Wallis test ovisno o broju skupina i raspodjeli kvantitativne varijable. Za utvrđivanje povezanosti dvaju kvalitativnih varijabli korišten je hi-kvadrat test.

**REZULTATI:** U 2017. godini u Republici Hrvatskoj registrirano je 2613 oboljelih od karcinoma dojke (98,8% žena i 1,2% muškaraca). Stopa incidencije oboljelih od karcinoma dojke životne dobi od 20 do 95 godina u RH u 2017. godini iznosi 77,1 na 100 000 stanovnika. Stopa incidencije za žene oboljele od karcinoma dojke u RH u 2017. godini iznosi 145 na 100 000 žena. Od ukupnog broja žena s karcinomom dojke, najveći broj žena (28,6%) bilo je u dobnoj skupini od 60 do 69 godina, a žene mlađe životne dobi (dobne skupine od 20-29, od 30-39 godina) činile su 5,2% ukupnog broja oboljelih. Stopa incidencije za muškarce oboljele od karcinoma dojke životne dobi od 20 do 95 godina u RH u 2017. godini iznosi 0,193 na 100 000 muškaraca. Od ukupnog broja muškaraca s karcinomom dojke, 61% bilo je u dobnoj skupini od 60-69 godina, a muškarci mlađe životne dobi (dobne skupine od 20-29, od 30-39 godina) činili su 3,2% ukupnog broja oboljelih. Postoji značajna razlika vrste liječenja u odnosu na dobne skupine ( $\chi^2=82,3$ ;  $P<0,001$ ), te je udio bolesnica mlađih od 30 godina za 2,7 puta veći u skupini neoadjuvantno liječenih, u odnosu na kompletno operirane. Medijan životne dobi u skupini tumora liječenih neoadjuvantno je za 6 godina manji nego u skupini tumora koji su liječeni operacijom ( $P<0,001$ ) i za 7,5 godina je manji u odnosu na inicijalno metastatske tumore ( $P<0,001$ ). Medijan veličine tumora bio je značajno veći u bolesnica starijih dobnih skupina (60-69 godina i  $\geq 70$  godina) u odnosu na bolesnice mlađe životne dobi (<30 godina, 30-39 godina) ( $\chi^2=107,7$ ;  $\eta^2=0,058$ ;  $P<0,001$ ). Postoji statistički značajna razlika u distribuciji dobnih skupina u odnosu na fokalnost ( $\chi^2=24,00$ ;  $P<0,001$ ), te je značajno veći broj bolesnica mlađe životne dobi (dobne skupine

<30 godina, 30-39 godina) bio u skupini multifokalnih tumora. Medijan životne dobi u skupini difuzno infiltrirajućih tumora je za 9 godina veći od medijana dobi kod multifokalnih tumora ( $P=0,004$ ), a za 7 godina je veći od medijana solitarnih tumora ( $P=0,039$ ). Postoji statistički značajna povezanost imunofenotipa tumora s dobi bolesnica ( $\chi^2=16,7$ ;  $\eta^2=0,013$ ;  $P=0,002$ ) i s dobnim skupinama ( $\chi^2=44,15$ ;  $P=0,001$ ). Medijan životne dobi u bolesnica s luminalnim B/HER2 pozitivnim tumorima je za 6 godina manji u odnosu na tumore luminalnog A i luminalnog B imunofenotipa. Postoji statistički značajna povezanost dobi s kliničkim stadijem tumora ( $\chi^2=55$ ;  $\eta^2=0,031$ ;  $P<0,001$ ). Medijan dobi bolesnica u kliničkom stadiju IV je za 8 godina veći u odnosu na klinički stadij II ( $P<0,001$ ) i za 6 godina veći nego u kliničkom stadiju III ( $P=0,046$ ). Razdioba bolesnica prema dobnim skupinama razlikuje se u odnosu na klinički stadij. Za 4,7 puta je veći udio bolesnica dobnе skupine >70 godina u kliničkom stadiju IV nego u kliničkom stadiju I, dok je udio bolesnica dobnе skupine 30-39 godina za 3,9 puta veći u kliničkom stadiju I nego u kliničkom stadiju IV. Nije dokazana statistički značajna razlika između bolesnica mlađe i starije životne dobi u odnosu na bilateralnost ( $\chi^2=3,99$ ;  $P=0,550$ ), gradus ( $\chi^2=3,1$ ;  $P=0,216$ ) i histološki tip tumora ( $\chi^2=5,2$ ;  $P=0,074$ ).

**ZAKLJUČCI:** Najveći broj žena s karcinomom dojke dijagnosticiranim u Republici Hrvatskoj u 2017. godini nalazio se u dobnоj skupini od 60 do 69 godina. U bolesnica mlađe životne dobi, koje su činile su 5,2% ukupnog broja žena, zabilježen je značajno veći broj multifokalnih tumora, te su češće neoadjuvantno liječene, u odnosu na pacijentice starije životne dobi kod kojih je značajno veći udio bio kompletno operiran. U bolesnica starije životne dobi zabilježen je značajno veći dijametar tumora, te veći udio tumora visokog kliničkog stadija. Karcinomi dojke koji su dijagnosticirani u mlađоj životnoj dobi poseban su biološki entitet, često zahtijevaju agresivnije liječenje, te sveobuhvatan pristup uz sudjelovanje liječnika različitih specijalnosti – radiologa, kirurga, patologa, onkologa, ginekologa, te genetičara.

## **9. SUMMARY**

**DIPLOMA THESIS TITLE:** Comparison of clinic-pathological characteristic of breast tumor in Croatia in 2017 in correlation to patient's age.

**OBJECTIVES:** The main purpose of this study was to compare clinic-pathological characteristics of breast tumors such as: tumor size, focality, bilaterality, histological type, histological grade, immunophenotype, clinical stage and treatment in correlation to patient's age.

**PATIENTS AND METHODS:** The study included patients diagnosed with breast cancer in Croatia in the period from 01.01.2017. till 31.12.2017. Clinical data was obtained from the medical documentation of CHC Split, Clinic for Tumors Zagreb, CHC Zagreb, CHC Rijeka, CHC Osijek, CHC Sestre milosrdnice, CH Dubrava, GH Zadar, GH Sibenik, GH Pula, CH Čakovec, GH Slavonski Brod, Polyclinic Edumed and Eljuga, GH Nasice and GH Knin on 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. For comparison of quantitative data between the investigated groups T-test, Mann-Whitney, U test, Kruskal-Wallis test were used, depending on the number of groups and the distribution of quantitative variables. To establish the correlation between the two qualitative variables, the Chi-square test was used.

**RESULTS:** In Croatia 2613 cancer patients (98,8% of women and 1,2% of men) were registered in 2017. The incidence rate of breast cancer in the age groups from 20 to 95 years in Croatia in 2017 was 77,1 per 100 000 inhabitants. The incidence rate of women with breast cancer was 145 per 100 000 women. Most of the women with breast cancer (28,6%) were in the age group from 60 to 69 years and there was 5,2% of young women (age groups 20-29, 30-39 years). Incidence rate of male breast cancer in patients from 20 to 95 years old in Croatia in 2017 was 0,193 per 100 000 males, 61% were in the age group from 60 to 69 years and there was 3,2% of young men (age groups 20-29, 30-39 years). There was statistically significant difference in the type of treatment compared to the age groups ( $\chi^2=82,3$ ;  $P<0,001$ ). The proportion of patients younger than 30 years was 2,7 times higher in the neoadjuvantly treated group than in completely surgically operated patients. Median age of the patients in the neoadjuvantly treated group was 6 years lower than group treated with surgery ( $P<0,001$ ), and was 7,5 years lower than the initial metastatic tumor group ( $P<0,001$ ). The median tumor size was significantly higher in patients in older age groups (60-69 years,  $\geq 70$  years) compared to younger patients ( $<30$  years, 30-39 years) ( $\chi^2=107,7$ ;  $\eta^2=0,058$ ;  $P<0,001$ ). There was a statistically significant difference in the distribution of age groups in relation to focality with the higher number of younger patients ( $<30$  years, 30-39

years) in the group of multifocal tumors. Median age in the group of diffuse infiltrating tumors was 9 years higher than median age in multifocal tumor groups ( $P=0,004$ ), and 7 years higher than median age of solitary tumor group ( $P=0,039$ ). There was a statistically significant association of tumor immunophenotype with age ( $\chi^2=16,7$ ;  $\eta^2=0,013$ ;  $P=0,002$ ) and the age groups ( $\chi^2=44,15$ ;  $P=0,001$ ). Median age of patients with luminal B/HER2 positive tumors was 6 years lower than in luminal A and luminal B tumors. There was statistically significant correlation of age with clinical stage ( $\chi^2=55$ ;  $\eta^2=0,031$ ;  $P<0,001$ ). Median age of patients in clinical stage IV was 8 years higher than clinical stage II ( $P<0,001$ ) and 6 years higher than clinical stage III ( $P=0,046$ ). The distribution of patients by age group differs regarding the clinical stage. There was 4,7 times greater proportion of patients in the age group  $>70$  years in clinical stage IV than in clinical stage I, while the share of patients in the age group from 30 to 39 years was 3,9 times higher in clinical stage I than in clinical stage IV. There was no statistically significant difference between the young and the elderly patients regarding the bilaterality ( $\chi^2=3,99$ ;  $P=0,550$ ), grade ( $\chi^2=3,1$ ;  $P=0,216$ ) and histological type of tumor ( $\chi^2=5,2$ ;  $P=0,074$ ).

**CONCLUSION:** The greatest proportion of women with breast cancer diagnosed in Croatia in 2017 were in the age group from 60 to 69 years. In young patients, which counted 5,2% of the total number of women with breast cancer, higher number of multifocal tumors was diagnosed. Young patients were more often treated with neoadjuvant therapy, compared to older patients, who were more likely surgically treated. Tumors with larger diameter and higher clinical stage were more often diagnosed in older patients. Breast cancer diagnosed in young adults is a special biological entity, which often require more aggressive treatment and a comprehensive approach that includes doctors of various specializations-radiologist, surgeon, pathologist, oncologists, gynecologists and geneticists.

## **10. ŽIVOTOPIS**

## **OSOBNİ PODACI**

IME I PREZIME: Maja Bilić

DATUM I MJESTO ROĐENJA: 24. Svibnja 1994. godine, Split, Hrvatska

DRŽAVLJANSTVO: Hrvatsko i Američko.

ADRESA STANOVANJA: Trg bana Jelačića 4/2, 20 350 Metković, Hrvatska

E- ADRESA: bilicmajaa@gmail.com

## **OBRAZOVANJE**

2001.- 2009. "Osnovna škola Stjepana Radića", Metković

2009.- 2013. "Gimnazija Metković"

2013.- 2019. Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, smjer doktor medicine

## **ZNANJA I VJEŠTINE**

Aktivno služenje engleskim jezikom

Pasivno služenje njemačkim jezikom