Maligni tumori dojke dijagnosticirani u Kliničkom bolničkom centru Split tijekom 2019. godine

Kovačić, Milka

Master's thesis / Diplomski rad

2020

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:171:933371

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**

SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET
UNIVERSITAS STUDIORUM SPALATENSIS
FACULTAS MEDICA

Repository / Repozitorij:

MEFST Repository

zir.nsk.hr

UNIVERSITY OF SPLIT

dabar
DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET

Milka Kovačić

MALIGNI TUMORI DOJKE DIJAGNOSTICIRANI U KLINIČKOM BOLNIČKOM CENTRU SPLIT TIJEKOM 2019. GODINE

Diplomski rad

Akademska godina:
2019./2020.

Mentor:
Doc. dr. sc. Dinka Šundov, dr. med.

Split, srpanj 2020.

SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET

Milka Kovačić

MALIGNI TUMORI DOJKE DIJAGNOSTICIRANI U KLINIČKOM BOLNIČKOM CENTRU SPLIT TIJEKOM 2019. GODINE

Diplomski rad

Akademska godina:
2019./2020.

Mentor:
Doc. dr. sc. Dinka Šundov, dr. med.

Split, srpanj 2020.

SADRŽAJ

1. UVOD 1

1.1. Rak dojke 2

1.1.1. Epidemiologija 2

1.1.2. Etiologija 2

1.1.3. Klinička slika 3

1.1.4. Prognostički i prediktivni čimbenici 4

1.2. Klasificiranje raka dojke 5

1.2.1. Patohistološka klasifikacija 5

1.2.2. Imunohistokemijska klasifikacija 7

1.2.3. Patološka TNM klasifikacija (pTNM) 7

1.3. Dijagnostika raka dojke 10

1.3.1. Programi ranog otkrivanja raka dojke 10

1.3.2. Anamneza i klinički pregled 11

1.3.3. Radiološka dijagnostika 12

1.3.4. Punkcija i biopsija dojke 14

1.3.4.1. Aspiracijska punkcija tankom iglom 14

1.3.4.2. Perkutana biopsija iglom šireg lumena 15

1.3.4.3. Vakuumska mamotomska biopsija 16

1.3.4.4. Otvorena kirurška biopsija 16

1.4. Liječenje karcinoma dojke 17

1.4.1. Multidisciplinarni tim 17

1.4.2. Kirurško-rekonstruktivno liječenje 17

1.4.3. Onkološko liječenje 18

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA 21

3. ISPITANICI I METODE 23

3.1. Organizacija studije 24

3.2. Ispitanici 24
3.3. Mjesto studije 24
3.4. Metode prikupljanja i obrade podataka 24
3.5. Analize materijala 25
3.5.1. Citološka analiza 25
3.5.2. Histološke analize 25
3.5.3. Imunohistokemijska analiza 26
3.5.4. Analiza zahvaćenosti limfnih čvorova aksile 27
3.6. Statističke analize 28
3.7. Etička načela 28
4. REZULTATI 29
5. RASPRAVA 45
6. ZAKLJUČCI 51
7. POPIS CITIRANE LITERATURE 54
8. SAŽETAK 64
9. SUMMARY 66
10. ŽIVOTOPIS 68
11. PRILOG 70

POPIS KORIŠTENIH SKRAĆENICA:

BI-RADS - *engl.Breast Imaging Reporting and Data System*

BRCA1 - *engl. breast cancer gene 1*

BRCA2 - *engl. breast cancer gene 2*

CAP - *engl. College of American Pathologists*

CNB - *engl. core needle biopsy*

DCIS – duktalni karcinom *in situ*

DNK - deoksiribonukleinska kiselina

ER – estrogenski receptori

FNAC - *engl. fine needle aspiration citology*

GLK – gornji lateralni kvadrant

HER2 - *engl. human epidermal growth factor receptor 2*

HNT- hormonska nadomjesna terapija

HZJZ - Hrvatski zavod za javno zdravstvo

KBC – Klinički bolnički centar

LCIS - Lobularni karcinom *in situ*

MR - Magnetna rezonancija

NOS – e*ngl. not otherwise specified*

NST- *engl. not special type*

pCR - *engl. pathologic Complete Response*

PR – progesteronski receptori

SLNB - *engl. Sentinel Lymph Node Biopsy*

SZO - Svjetska zdravstvena organizacija

VA-CNB - *engl. Vacuum Assisted Core Needle Biopsy*

1. UVOD

1.1. Rak dojke

Rak dojke je najčešći maligni tumor kod žena. Svaka deveta žena će oboljeti od njega tijekom života. Budući da je broj oboljelih svake godine u porastu, posebice u razvijenim zemljama, rak dojke je ponajveći javnozdravstveni problem (1).

1.1.1. Epidemiologija

U svijetu je 2018. godine dijagnosticirano nešto više od 2 milijuna malignih tumora dojke, što čini udio od 11.6% u ukupnom broju oboljelih od raka. Najviša dobno standardizirana incidencija je bila na području Australije i Novog Zelanda, u Europi te Sjevernoj Americi, a najniža u Azijskim zemljama te Africi. Iste godine je u svijetu od posljedica malignog tumora dojke umrlo 627 tisuća žena, što je 15% svih smrti od raka. Najviši dobno standardizirani mortalitet su imale otočne države Tihog oceana te Afrika (2). U Američkoj statistici su uočljive i rasne razlike oboljelih, naime bijela rasa ima najvišu stopu incidencije raka dojke, dok pripadnice crne rase imaju najvišu stopu mortaliteta (3).

Prema podatcima registra za rak Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo (HZJZ) u Hrvatskoj je 2017. godine dijagnosticirano 2806 invazivnih karcinoma dojke. Među oboljelima je bilo 2767 žena te 39 muškaraca. Statistički gledano svaki četvrti otkriveni rak u žena bio je rak dojke. Dobno standardizirana incidencija je iznosila 68,5/100000, što Hrvatsku svrstava u zemlje s visokom incidencijom raka dojke. U istoj godini su od karcinoma dojke umrle 853 žene, što bi značilo da je omjer mortaliteta i incidencije kod žena bio 0,31. Najveći broj novih slučajeva po dobnim skupinama je zabilježen u dobi od 65-69 godina. U trenutku postavljanja dijagnoze 38,3% bolesnika je imalo lokaliziranu bolest, 24,8% lokalno proširenu bolest a udaljene metastaze su pronađene u 3,7% slučajeva. Za ostatak oboljelih (33,2%) nije zabilježen podatak o stadiju bolesti u trenutku dijagnoze. Najveći broj novooboljelih slučajeva, njih 664, je zabilježen na području Grada Zagreba. U Splitsko-dalmatinskoj županiji su u 2017. godini zabilježena 294 nova slučaja (4).

1.1.2. Etiologija

Dokazani su brojni čimbenici rizika koji utječu na nastanak karcinoma dojke. Uz ženski spol, starija životna dob je najznačajniji čimbenik rizika o čemu govori podatak da dob

povećava relativni rizik za nastanak raka dojke 15 puta (1). Otkriće mutacija na tumor supresorskim genima BRCA1 i BRCA2 pridonijelo je razumijevanju pozitivne obiteljske anamneze kao značajnog čimbenika rizika. Dokazano je da žene s naslijeđenom mutacijom navedenih gena imaju 60-80%-tni rizik razvoja raka dojke, te su podložnije i razvoju drugih malignih tumora, posebice raka jajnika (5). Reproduktivni čimbenici poput rane dobi menarhe, kasne dobi prve trudnoće i menopauze te nuliparitet također povećavaju rizik, dok svaki porođaj smanjuje rizik od karcinoma dojke za 5-10%. Estrogeni, bilo endogeno producirani ili egzogeno uneseni, su povezani s većim rizikom od razvoja karcinoma dojke. Endogeni estrogeni se stvaraju u jajnicima kod premenopauzalnih žena, dok u postmenopauzalnih žena nastaju perifernom konverzijom u masnom tkivu, što objašnjava vezu između pretilosti i raka dojke. Glavni izvori egzogenog estrogena su hormonska nadomjesna terapija (HNT) te oralni kontraceptivi. Uzimanje oralnih kontraceptiva je povezano s nastankom raka ako se primjenjuju duže od 10 godina, dok prestanak uzimanja HNT unazad 2 godine smanjuje navedeni rizik oboljenja. Moderni način života, koji uključuje prekomjernu konzumaciju alkohola te preveliki unos zasićenih masti, pogoduje karcinogenezi. Alkohol naime, povećavajući razinu estrogenu sličnih hormona, pridonosi prekomjernoj aktivaciji estrogenskih receptora. Rizik oboljenja se povećava ako žena uz uživanje alkohola i puši (6). Terapijsko zračenje medijastinuma koje se primjenjuje u liječenju Hodgkinovog limfoma povećava mogućnost nastanka raka dojke. Kod tih pacijentica relativni rizik je obrnuto proporcionalan dobi pri zračenju. Dijagnostičko zračenje prije 30. godine, posebice u nositeljica BRCA mutacije, je također čimbenik rizika. Njihov utjecaj se očituje tek 10-15 godina nakon izloženosti zračenju (7). U osoba u kojih je prethodno dijagnosticirana atipična duktalna hiperplazija rizik nastanka raka dojke je povećan za 4-5 puta (1). Rizik je povećan i u bolesnica s karcinomom suprotne dojke, endometrija te u onih s funkcionalnim tumorom jajnika koji hiperproducira estrogene (8).

1.1.3. Klinička slika

Bezbolna novonastala kvržica na dojci je tipična prezentacija karcinoma dojke (9). Povećani limfni čvorovi aksile, bolnost grudi, promjene u veličini i obliku dojki, otok ili zadebljanje određenog područja dojke, crvenilo nadležeće kože, koža poput kore naranče, uvučena bradavica te iscjedak su atipični simptomi koji također mogu upućivati na maligni tumor (10). Koo i sur. su u svojoj studiji dokazali da su žene, koje su imale samo atipične

simptome karcinoma, odgađale svoj odlazak liječniku 90 dana i više u usporedbi s onima koje su imale tipičnu kliničku prezentaciju (9). Navedeno govori u prilog tome da su žene slabije educirane o atipičnim simptomima karcinoma dojke. Nenamjerni gubitak na tjelesnoj težini, bol u kostima i izraženiji umor su također simptomi na koje treba obratiti pozornost, jer u podlozi mogu imati karcinomsku patogenezu (11). Pagetova bolest bradavice se manifestira kožnim promjenama, uključujući crvenilo, stvaranje krusta, ljuskica i iscjetka, dok je inflamatorni rak dojke obilježen difuznom upalom i povećanjem dojke, često bez nalaza palpabilne tvorbe (12).

1.1.4. Prognostički i prediktivni čimbenici

Na temelju prognostičkih čimbenika se može odrediti vjerojatnost izlječenja, odnosno duljina preživljenja bolesnice. Veći tumori, slabija diferencijacija stanica i mlađa životna dob su povezani s lošijom prognozom. Zahvaćenost regionalnih limfnih čvorova, dokazana mikroskopski, svrstava se među najvažnije prognostičke čimbenike. Bolesnice kod kojih je bolest napredovala prema regionalnim čvorovima imaju za 50% manje 10-godišnje preživljenje u odnosu na one s lokaliziranom bolešću. Važno je u obzir uzeti i ukupan broj zahvaćenih limfnih čvorova. Histološki tip tumora, prisustvo vaskularne invazije i tumorske nekroze također mogu imati utjecaj na preživljenje. Prognoza ovisi i o molekularnom podtipu tumora. Najbolju prognozu tako imaju luminalni A podtipovi, a najlošiju trostruko negativni karcinomi dojke. Općenito se smatra da su negativnost hormonskih receptora te pozitivan HER2 status tumora povezani s kraćim preživljenjem (1,8).

Prediktivni čimbenici određuju vjerojatnost odgovora tumora na određenu vrstu terapije. Najvažniji među njima su status hormonskih receptora te HER2 status tumora. Steroidni receptori, smješteni u staničnoj jezgri, visokom specifičnošću vežu steroidne hormone. Tako nastali steroid-receptor kompleks se veže za DNK te tako sudjeluje u regulaciji staničnog rasta, koja je poremećena u tumorskim stanicama. Status receptora je zato bitan jer definira potencijalnu učinkovitost hormonske terapije. Receptor humanog epidermalnog faktora rasta 2 je transmembranski glikoprotein uključen u kontrolu staničnog rasta, te je njegova amplifikacija uočena u 15-20% karcinoma dojke. Ako se utvrdi da je HER2 status tumora pozitivan, u liječenju se može koristiti i imunoterapija trastuzumabom te ciljana terapija lapatinibom budući da obje djeluju na različite domene HER2 receptora (1,8).

1.2. Klasificiranje raka dojke

1.2.1. Patohistološka klasifikacija

Histogenetski, epitelni su tumori dojke mnogo učestaliji od stromalnih. Među malignim tumorima dojke najčešći su adenokarcinomi, koji uglavnom nastaju malignom proliferacijom epitela terminalnih kanalića ili duktalno-lobularnih jedinica (8). Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) je 2019. godine izdala novu histološku klasifikaciju raka dojke prikazanu u Tablici 1 (13).

Tablica 1. Histološka klasifikacija raka dojke- SZO 2019.

- **Neinvazivne lobularne neoplazme**
  - Lobularni karcinom in situ (LCIS)
- **Duktalni karcinom in situ (DCIS)**
  - DCIS niskog nuklearnog gradusa
  - DCIS srednjeg nuklearnog gradusa
  - DCIS visokog nuklearnog gradusa
- **Invazivni karcinomi dojke**
  - Invazivni karcinom nespecificiranog tipa (NOS ili NST)
  - Invazivni lobularni karcinom
  - (Mikroinvazivni karcinom)
  - Tubularni karcinom
  - Kribriformni karcinom
  - Mucinozni karcinom
  - Mucinozni cistadenokarcinom
  - Invazivni mikropapilarni karcinom
  - Karcinom s apokrinom diferencijacijom
  - Metaplastični karcinom
- **Neuroendokrine neoplazme**
  - Neuroendokrini tumor gradusa 1 i 2
  - Neuroendokrini karcinom
- **Papilarne neoplazme**
  - Papilarni DCIS
  - Inkapsulirani papilarni karcinom
  - Solidni papilarni karcinom (in situ i invazivni)
  - Invazivni papilarni karcinom
- **Epitelne-mioepitelne neoplazme**
- **Tumori muške dojke**
  - In situ karcinomi
  - Invazivni karcinomi

Karcinome in situ čine tumorske stanice koje su lokalizirane na određenom području te ne invadiraju bazalnu membranu, zbog čega se ti karcinomi nazivaju i neinvazivnima. Dijagnosticiranje ove vrste karcinoma je u porastu otkad je uvedena mamografija kao metoda probira. In situ karcinomi su indikatori povećanog rizika za nastanak invazivnog karcinoma dojke (14). DCIS čini 20% svih dijagnosticiranih malignih tumora dojke. Česti istodobni nalaz DCIS-a i invazivnog karcinoma dojke govori u prilog tome da je DCIS premaligna lezija (15). Budući da se LCIS uglavnom nađe kao incidentalom, na materijalu uzetom u drugu svrhu, njegovu stvarnu incidenciju je teško utvrditi. Prethodna dijagnoza klasičnog podtipa LCIS-a povećava relativni rizik oboljenja od invazivnog karcinoma za 9-10 puta s obzirom na rizik oboljenja kod opće populacije (16).

Najveći udio invazivnih karcinoma dojke, njih 80%, pripada skupini invazivnih karcinoma dojke nespecijalnog tipa – NST ili NOS. Karcinomi ove heterogene grupe su klasificirani skupa jer svi nastaju iz epitela terminalnih kanalića dojke, a nemaju histološke osobnosti na temelju kojih bi se svrstali u neku specifičnu kategoriju. Klinički se već u ranom stadiju očituju kao kvržica jer stvaraju snažnu dezmoplastičnu reakciju. Mikroskopski su vidljive atipične tumorske stanice grupirane u obliku tračaka, solidnih nakupina, tubula, anastomozirajućih žarišta ili kombinacije navedenog. Unutar ovih tumora su česte nekroze i mikrokalcifikacije (8).

Invazivni lobularni karcinom je drugi najčešći histološki tip invazivnog karcinoma dojke sa zastupljenošću od 10%. Nastaje u terminalnoj duktalno-lobularnoj jedinici te pokazuje sklonost bilateralnog i multicentričnog pojavljivanja (8). U klasičnoj varijanti su, na histološkom pregledu tkiva, vidljive diskohezivne stanice koje infiltriraju stromu dojke s po jednom stanicom u nizu. U više od 50% bolesnica s ovom histološkom varijantom se pronađe i LCIS. Ostale neklasične varijante su karakteristične po svojoj morfologiji te uključuju solidni, alveolarni, trabekularni i miješani podtip. Na imunohistokemijskom bojanju se uočava gubitak e-kadherina, što može pomoći pri postavljanju dijagnoze ovog tipa karcinoma (17).

Ostatak slučajeva su posebni oblici sa specifičnim karakteristikama, prema kojima se razlikuju od ostalih tipova. Mucinozni karcinom je tako obilježen stanicama koje stvaraju veću količinu sluzi. Tubularni karcinom je građen od tubula obloženih jednim redom kubičnih, atipičnih stanica te ima izrazito dobru prognozu. Papilarni karcinom nastaje u većim izvodnim kanalićima te se očituje krvarenjem iz bradavice. Inflamatorni karcinom je agresivna varijanta karcinoma obilježena tipičnom kliničkom slikom (8).

1.2.2. Imunohistokemijska klasifikacija

Budući da je molekularno klasificiranje tumora koje se temelji na genskoj analizi poprilično skupo, u svakodnevnu praksu je uvedena surogatna imunohistokemijska klasifikacija. Na temelju imunohistokemijske analize ekspresije estrogenskih receptora (ER), progesteronskih receptora (PR), humanog epidermalnog faktora (HER2) i Ki-67 proliferacijskog indeksa određuju se surogatni molekularni podtipovi tumora. Određivanje podtipova tumora je važno za odabir optimalne terapije te ima prognostičku vrijednost (18). U Tablici 2 je prikazan odnos molekularnih podtipova, njihovih imunohistokemijskih surogatnih inačica, njihove imunohistokemijske karakteristike te incidencija (8,19).

Tablica 2. Imunohistokemijska klasifikacija raka dojke

Molekularni podtip	Surogatni podtip	Imunohistokemijske karakteristike	Incidencija
Luminalni A	Luminalni "A-like"	ER+, PR+, HER2-, Ki-67 <20%	40%
Luminalni B	Luminalni "B-like" HER2 negativni	ER+, HER2-, i najmanje jedno od : • Ki-67 visok (>20%) • PR- ili nizak	10-15%
	Luminalni "B-like" HER2 pozitivni	ER+, HER2+, bilo kakav PR i Ki-67	10-15%
Prekomjerna ekspresija Erb-B2	Neluminalni, HER2 pozitivni	HER2+, ER-, PR-	10-15%
"Basal-like"	Duktalni, trostruko negativni	ER-, PR-, HER2-	15-20%

1.2.3. Patološka TNM klasifikacija (pTNM)

Određivanje patološke proširenosti bolesti - stadija raka, nakon patohistološkog pregleda tkiva, zasniva se na ocjeni veličine primarnog tumora i njegovog proboja kroz slojeve stijenke prsnog koša (pT), zahvaćenosti regionalnih limfnih čvorova (pN) te prisutnosti udaljenih metastaza (pM) (1).

Prema najnovijim CAP smjernicama pTNM stadij bolesti se klasificira kao što je prikazano u sljedećim Tablicama (20).

Tablica 3. Patološka klasifikacija primarnog tumora dojke (pT)

Stadij	Opis
pTX	Primarni tumor se ne može procijeniti
pT0	Primarni tumor se ne može dokazati
pTis (DCIS)	Duktalni karcinom in situ
pTis (Paget)	Pagetova bolest bradavice, bez povezanosti s invazivnim karcinomom i/ili DCIS-om u podležećem tkivu dojke
pT1	Najveći promjer tumora ≤20 mm
pTmi	Najveći promjer tumora ≤10 mm
pT1a	Tumor >1 mm, ali najveći promjer tumora ≤5 mm
pT1b	Tumor >5 mm, ali najveći promjer tumora ≤10 mm
pT1c	Tumor >10 mm, ali najveći promjer tumora ≤20 mm
pT2	Tumor >20 mm, ali najveći promjer tumora ≤50 mm
pT3	Najveći promjer tumora >50 mm
pT4	Tumor bilo koje veličine s direktnom invazijom na stijenku prsnog koša i/ili kože (ulceracija ili makroskopski kožni čvorovi), ne ubraja se invazija samo dermisa
pT4a	Proširenost tumora na stijenku prsnog koša, ne na sam prsni mišić
pT4b	Ulceracija i/ili ipsilateralni makroskopski satelitski čvor i/ili edem (uključujući kožu nalik na narančinu koru)
pT4c	Prisustvo karakteristika pT4a i pT4b stadija
pT4d	Inflamatorni karcinom, nužna prisutnost kliničkog nalaza eritema i edema koji obuhvaćaju najmanje jednu trećinu kože dojke

Tablica 4. Patološka klasifikacija regionalnih limfnih čvorova dojke (pN)

Stadij	Opis
pNX	Limfni čvorovi se ne mogu procijeniti (nisu poslani na analizu)
pN0	Limfni čvorovi bez metastaza i izoliranih tumorskih stanica
pN0 (i+)	Samo izolirane tumorske stanice, ne veće od 0.2 mm
pN0 (mol+)	Pozitivan molekularni nalaz RT-PCR-om, bez izoliranih tumorskih stanica
pN1mi	Mikrometastaze, približno 200 stanica, >0.2 mm, ali <2.0 mm
pN1a	Metastaze u 1-3 aksilarna limfna čvora, najmanje jedna >2.0 mm
pN1b	Metastaze u ipsilateralne interne mamarne limfne čvorove, ne ubrajaju se izolirane tumorske stanice
pN1c	Prisustvo karakteristika pN1a i pN1b stadija
pN2a	Metastaze u 4-9 limfnih čvorova, najmanje jedna >2.0 mm
pN2b	Klinički pronađene metastaze u internim mamarnim limfnim čvorovima, s ili bez mikroskopske potvrde, s patološki negativnim aksilarnim limfnim čvorovima
pN3a	Metastaze u ≥10 aksilarnih limfnih čvorova, najmanje jedna >2.0 mm ili metastaze u infraklavikularnim limfnim čvorovima
pN3b	pN1a ili pN2a stadij uz prisutnost cN2b stadija (klinički pozitivne metastaze u internim mamarnim limfnim čvorovima dokazane slikovnim metodama) ili pN2a stadij uz prisutnost pN1b stadija
pN3c	Metastaze u ipsilateralnim supraklavikularnim limfnim čvorovima

Tablica 5. Patološka klasifikacija metastaza (pM)

Stadij	Opis
pM0(i+)	Biopsijom metastaze dokazane izolirane tumorske stanice ili imunohistokemijski dokazane mikrometastaze u koštanoj srži
pM1	Metastaza dokazana histološkim pregledom

1.3. Dijagnostika raka dojke

Moderna dijagnostika bolesti dojke multidisciplinarna je aktivnost koja zahtijeva educirane stručnjake specijalizirane za dijagnostičke metode. Trostruki test koji uključuje klinički pregled, slikovnu dijagnostiku i citološko/histološko uzorkovanje smatra se "zlatnim standardom" dijagnostike lezija dojke (21). U slučaju da je pozitivna bilo koja od komponenata testa, osjetljivost mu je 99,6%, a specifičnost 62% (22).

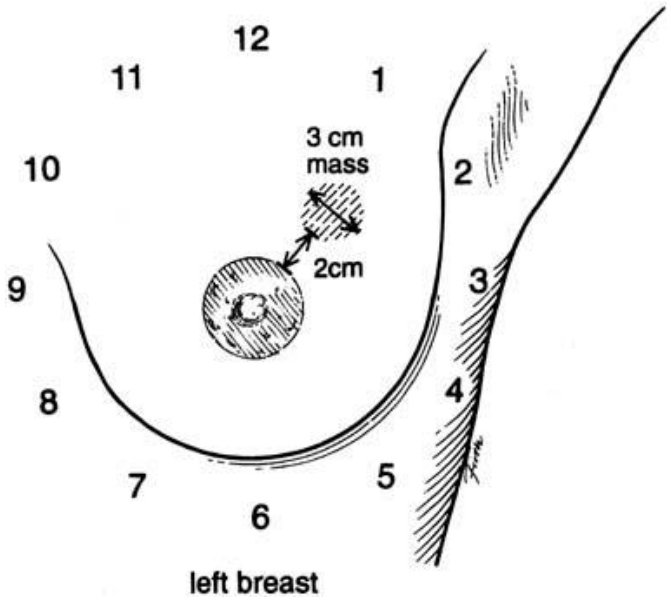
1.3.1. Programi ranog otkrivanja raka dojke

Više od 90% bolesnica s rakom dojke može se izliječiti ako se dijagnoza postavi u početnom stadiju i ispravno liječi. Petogodišnje preživljenje je u tom slučaju 96% (23). Zbog navedenog, krajem 2006. godine pokrenut je Nacionalni program ranog otkrivanja raka dojke. Glavni ciljevi programa su smanjiti smrtnost od raka dojke za 25% unutar deset godina od provođenja programa, otkriti rak u početnom stadiju te poboljšati kvalitetu života bolesnica s rakom dojke (24). Programom su obuhvaćene sve žene u Republici Hrvatskoj u dobi od 50 do 69 godina. U okviru programa mogu besplatno obaviti mamografski pregled dojki svake dvije godine, za koji poziv dobiju na kućnu adresu (25). Preporuka Američkog društva za borbu protiv raka je da bi žene trebale provoditi samopregled dojki od 20. godine života, a da bi klinički pregled dojki trebao biti dio sistematskih pregleda svake treće godine za žene u dobi do 40. godine (26). Ženama koje imaju visoki rizik od raka dojke zbog opterećene obiteljske anamneze i/ili genetskih čimbenika se može, nakon specijalističkog genetskog savjetovanja, ponuditi posebna usluga probira, koja uključuju i magnetnu rezonanciju (21).

1.3.2. Anamneza i klinički pregled

Dijagnostika karcinoma dojke započinje dobro uzetom anamnezom te pažljivim kliničkim pregledom. Anamneza je ključna u određivanju čimbenika rizika. Iz osobne anamneze to su: dob menarhe, podatci o trudnoćama, korištenju oralnih kontraceptiva ili HNT, pušački status, dob menopauze, prijašnje bolesti dojke te izloženost zračenju (1). Iz obiteljske anamneze potrebno je zabilježiti incidenciju raka jajnika i dojke u žena bližeg krvnog srodstva (11).

Fizikalni pregled se sastoji od inspekcije i palpacije. Inspekcijom se promatra oblik, veličina i simetrija dojki, izgled kože, bradavica i areola. Promjenom položaja ruku pacijentice se zbog kontrakcije prsnih mišića prikažu do tada prikrivena uvlačenja kože i potkožnog tkiva, koja mogu biti prvi znak karcinoma. Tvorba u dojci koja se kvalitativno razlikuje od okolnog tkiva opisuje se kao čvor. Karakteristike čvora koje trebaju biti definirane su: njegova lokalizacija, veličina u centimetrima, oblik, konzistencija, ograničenost prema okolnom tkivu, bolnost na palpaciju, pomičnost prema okolnom tkivu te eventualne promjene kože iznad. Kod opisa lokalizacije čvora koristi se sistem kazaljki na satu, u kojem se bradavica definira kao ishodište prema kojem se određuje smještaj i udaljenost lezije (Slika 1).



Slika 1. Opis lokalizacije čvora u dojci

(Slika preuzeta s web stranice:
https://www.glowm.com/resources/glowm/cd/pages/v1/v1c027.htm)

Pri palpaciji bradavica treba opisati osobine iscjetka, ukoliko isti postoji. Granični klinički nalaz potrebno je ponoviti tjedan ili dva nakon menstruacije (27). Lokalni pregled završava palpacijom limfnih čvorova pazušne jame te supraklavikularne regije. Pronađu li se uvećani limfni čvorovi treba opisati njihov broj, veličinu, konzistenciju te fiksiranost o podlogu ili kožu (28).

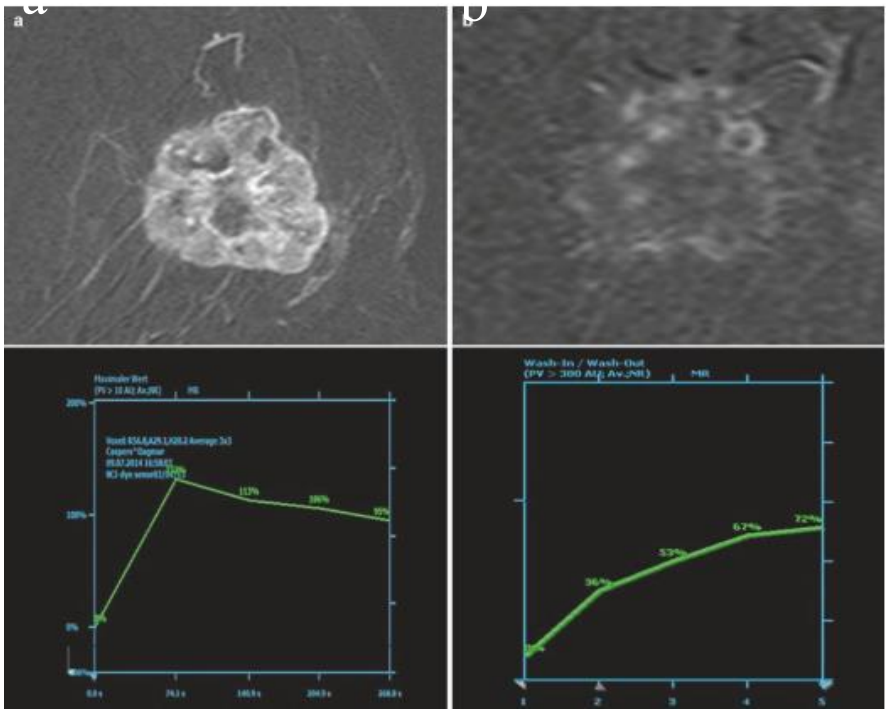
1.3.3. Radiološka dijagnostika

Digitalna je mamografija "zlatni standard" slikovnih metoda prikaza dojke, i u probiru i u dijagnostici (29). Standardno je potrebno snimiti snimke iz dviju projekcija čime se omogućava analiza svih dijelova dojke, lociranje lezija u dojci te karakterizacija lezija. Izuzetno je važno da kvalitetne snimke interpretira dobro educiran, iskusan i subspecijaliziran radiolog. Nalazi koji pobuđuju sumnju na malignost su: spikulirane lezije, novouočeni mikrokalcifikati i zasjenjenja, lezije nejasno ocrtanih rubova, poremećaj arhitektonike dojke, nejasni rubovi žljezdanog parenhima, povećanje gustoće dojke tijekom vremena, asimetričnost tkiva, zadebljanje kože i trabekula dojke. Mamografija je u odnosu na ostale metode superiornija u prikazu mikrokalcifikacija, koje predstavljaju najraniji detektabilni znak karcinoma dojke (30). Kao metoda probira se koristi u žena od 50 do 69 godina jer je u toj skupini dokazana njena učinkovitost u smanjenu smrtnosti od karcinoma dojke za 25% (31). Nažalost, mamografija ima ograničenu specifičnost, osobito za male, nepalpabilne karcinome, čija detekcija predstavlja glavni cilj probira, a pozitivna prediktivna vrijednost (PPV) varira ovisno o radiološkoj prezentaciji pa je određeni broj poziva na sekundarnu obradu kod normalnih ili benignih nalaza nemoguće izbjeći. Uporaba mamografije prije 35. godine ograničena je na dijagnostičku uporabu samo pri snažnoj sumnji na malignost, jer nosi visok teoretski rizik od kancerogeneze ionizacijskim zračenjem. Mamografija ima stopu lažno negativnih nalaza 10-20%, ali može iznositi i do 50% kad je loša kvaliteta slike ili povećana gustoća dojke (21). Mogućnost mamografskog uočavanja lezije ovisi o gustoći tkiva dojke, odnosno o zastupljenosti žljezdanog parenhima. Više od polovina žena mlađih od 50 godina ima mamografski "guste" dojke zbog čega je u toj populaciji osjetljivost mamografije znatno niža, te se treba nadopuniti s ultrazvučnim pregledom (32).

Ultrazvuk je metoda izbora kod žena mlađih od 35 godina. Budući da je nalaz značajno ovisan o interpretaciji smiju ga provoditi samo radiolozi koji su specijalno educirani i iskusni u ovom postupku (21). Karcinomi se na ultrazvuku prikazuju kao hipoehogene

tvorbe, nepravilnih rubova s heterogenim unutrašnjim odjecima, a često imaju i stražnju akustičku muklinu. Međutim, mogu imati i dobro ograničene rubove s lobuliranim konturama, te time oponašati prikaz fibroadenoma. Ukoliko se u leziji, uključenjem doplera uoči protok, leziju treba punktirati unatoč benignoj slici. U slučaju da protoka nema, u korelaciji s nalazima mamografije treba odlučiti o daljnjem tijeku dijagnostike (30). Prednosti ultrazvuka su što je dostupan, prilično jeftin i ugodan za pacijentice. Ultrazvuk bi nakon mamografije trebao biti indiciran kod svih žena s mamografski "gustim" dojkama, te kod trudnica i visokorizičnih žena koje ne mogu biti pregledane magnetnom rezonancijom (33).

Magnetna rezonancija dojke je zbog svoje neovisnosti o gustoći tkiva vrlo osjetljiva u dijagnostici lezija dojke. Nedostaci su joj niska specifičnost i visoka cijena (34). Korisna je dopuna mamografiji za probir visokorizičnih žena jer kod njih značajno povećava stopu detekcije karcinoma u ranom stadiju (35). Sve se više primjenjuje u evaluaciji pacijentica s implantatima dojke i diferencijaciji recidiva bolesti od ožiljka, gdje ima vrlo visoku negativnu prediktivnu vrijednost. Koristi se i pri određivanju stadija bolesti kod potvrđenih malignih tumora te kod tumora koji imaju tendenciju multifokalnoga, multicentričnog ili bilateralnog rasta. MR je vrijedna i u procjeni rezidualne bolesti nakon neoadjuvantne kemoterapije, u traganju za okultnim primarnim tumorom i otkrivanju rezidualnog tumora nakon neuspješne kirurške ekscizije (Slika 2) (36).



Slika 2. Praćenje odgovora na kemoterapiju na MR uz primjenu i.v. kontrasta (36)
(**a)** prikaz tumora prije terapije **(b)** nakon prvog ciklusa kemoterapije

BI-RADS je klasifikacija koju je izdalo Američko društvo za radiologiju u svrhu ujednačavanja, inače opisnih, radioloških nalaza dojke. Zadnja verzija klasifikacije iz 2013. godine dijeli lezije u sedam kategorije (Tablica 3) (37).

Tablica 6. BI-RADS klasifikacija

Kategorija	Opis
BI-RADS 0	Nejasan nalaz, potrebna dodatna evaluacija lezije i usporedba s ranijim nalazima
BI-RADS 1	Negativan nalaz, bez lezija
BI-RADS 2	Benigna lezija
BI-RADS 3	Vjerojatno benigna lezija
BI-RADS 4	Suspektna lezija, preporučuje se biopsija
BI-RADS 5	Visoko suspektno, vjerojatno maligna lezija
BI-RADS 6	Biopsijom dokazana maligna lezija

1.3.4. Punkcija i biopsija dojke

Dijagnoza karcinoma se postavlja na temelju patohistološke potvrde bolesti iz materijala uzetog širokom iglom, reseciranog tkiva ili iznimno temeljem citološke punkcije (38). Uzorkovanje je najbolje raditi uz kontrolu ultrazvuka ili stereotaksijskom kontrolom ako abnormalnosti nisu vidljive ultrazvukom (21).

1.3.4.1. Aspiracijska punkcija tankom iglom

Aspiracijska punkcija tankom iglom (FNAC) je citomorfološka tehnika koja se koristi za dijagnostiku palpabilnih ili ultrazvučno vidljivih lezija. Zbog svoje visoke specifičnosti i negativne prediktivne vrijednosti za maligne lezije metoda je izbora za diferencijaciju benignih i malignih lezija. Uz to je sigurna, jednostavna, brza i dostupna što pridonosi njezinoj širokoj upotrebi (39). Prednosti su i što je pogodna za pacijente na antikoagulantnoj

terapiji, za lezije smještene bliže koži, prsnom košu, krvnim žilama, retroareolarno i implantantima te za vrlo male lezije koje su duboko smještene te teško dostupne biopsiji (40). Pogodna je za brzu preoperativnu evaluaciju klinički ili radiološki abnormalnih aksilarnih limfnih čvorova. U slučaju pozitivnog nalaza, zamjenjuje biopsiju limfnog čvora čuvara. Maligne lezije koje mogu imati negativnu citologiju uključuju: male karcinome (<1 cm) zbog pogreške uzorkovanja te velike karcinome (>4 cm) koji zbog ekstenzivne nekroze ili fibroze mogu imati mali broj malignih stanica u aspiratu. Za razliku od lažno negativnih, lažno pozitivne citološke dijagnoze samo su pogreške interpretacije. U rukama stručne osobe FNAC još uvijek ima veliku ulogu i omogućuje brzi citološki izvještaj. U Tablici 4 je prikazano 5 kategorija prema kojima se podnosi citološki izvještaj (21).

Tablica 7. Klasifikacija citoloških nalaza

Kategorija	Opis
C1	Nedijagnostički/neadekvatan uzorak
C2	Benigne stanice epitela u uzorku
C3	Atipične stanice u uzorku, vjerojatno benigne
C4	Uzorak suspektan na malignitet
C5	Maligne stanice u uzorku

1.3.4.2. Perkutana biopsija iglom šireg lumena

Perkutana biopsija iglom šireg lumena (CNB) je metoda kojom se dobiju mali uzorci (cilindri) tkiva za dijagnostiku suspektnih lezija. Obavlja se u lokalnoj anesteziji, a za svaki uzorak potrebno je ponovno uvesti iglu (30). Ima veću osjetljivost i specifičnost u odnosu na FNAC, posebice u suspektnim, nepalpabilnim i kalcificiranim lezijama (40). Udio lažno pozitivnih nalaza je izuzetno mali, što govori u prilog tome da je metoda potvrde bolesti. Na dobivenom materijalu je moguće odrediti histološki tip tumora te napraviti imunohistokemijska bojenja pomoću kojih se može procijeniti status steroidnih receptora i HER2 status. Temeljem dobivenih podataka moguće je započeti neoadjuvantno liječenje (41). CNB ima i visoku dijagnostičku vrijednost u razlikovanju normalnog tkiva dojke od benignih lezija. Međutim jedna od glavnih mana perkutane biopsije igrom šireg lumena je što 20%

operacijski dokazanih invazivnih karcinoma prepozna kao karcinome in situ. Određivanje invazivnosti se može poboljšati korištenjem igala šireg lumena (39). Za standardizaciju histoloških nalaza iglene biopsije The European Working Group for Breast Screening Pathology (EWGBSP) predlaže upotrebu sustava "B skupina" u izvještavanju nalaza. Taj sustav ne predstavlja patohistološku klasifikaciju, nego način procjene patohistološkog statusa kojim se i bez postavljanja konačne dijagnoze može odlučiti o daljnjim postupcima (Tablica 3) (21,42).

Tablica 8. Klasifikacija patohistoloških uzoraka dobivenih core biopsijom

Kategorija	**Opis**
B1	Normalno tkivo dojke/ uzorak neadekvatan za analizu
B2	Benigni uzorak
B3	Benigni uzorak, ali neodređenog malignog potencijala
B4	Uzorak suspektan na malignitet
B5	Maligni uzorak

1.3.4.3. Vakuumska mamotomska biopsija

Naziva se još i vakuumom asistirana biopsija iglom šireg lumena (VA-CNB). Kao i kod iglene biopsije koristi se automatskim "pištoljem" s iglom širine od 18 G do 12 G, uz prednost što se jednim ubodom igle može dobiti više većih uzoraka lezije za patohistološku analizu. Budući da omogućava i brzu evakuaciju hematoma koji može nastati na mjestu biopsije, osigurana je dobra kvaliteta dobivenih uzoraka s manjim rizikom od premještanja epitela, potprocjene DCIS-a ili invazivnog tumora. Točna je u procjeni nepalpabilnih lezija otkrivenih mamografijom, osobito umjereno do nisko suspektnih mikrokalcifikata. Može se upotrijebiti i za uklanjanje benignih lezija. Jedini nedostatak je što su troškovi postupka znatno skuplji nego kod ostalih metoda (21,43).

1.3.4.4. Otvorena kirurška biopsija

Otvorena biopsija provodi se kod malih lezija (<1 cm) ili kada nije postavljena dijagnoza neoperativnim metodama. Najčešće je riječ o nepalpabilnim lezijama, od kojih su

velika većina mikrokalcifikacije bez mase, koje je poželjno radiološki markirati. Postoje dvije podvrste ove biopsije. Incizijska je ona kojom se uklanja samo dio suspektne lezije, a ekscizijska uklanja cijelu leziju. Postupanje s uzorkom otvorene biopsije isti je kao i s uzorcima terapijske (široke) ekscizije. O nalazima biopsije treba raspraviti multidisciplinarni tim kako bi se utvrdila priroda bolesti, raširenost, kompletnost ekscizije i podudarnost histološke s preoperativnom dijagnostikom (21,44).

1.4. Liječenje karcinoma dojke

Cilj liječenja definiran je stupnjem proširenosti bolesti. Kod lokalnog raka dojke svrha je izlječenje, dok je kod proširenog odnosno diseminiranog raka svrha osigurati maksimalno kvalitetan i dug život (1). Metode liječenja uključuju kirurgiju, kemoterapiju, radioterapiju, hormonsku terapiju i ciljanu biološku terapiju ovisno o stadiju bolesti, biološkim obilježjima tumora i općem stanju pacijenta (38).

1.4.1. Multidisciplinarni tim

Multidisciplinarni pristup je najjeftiniji, a potencijalno i najučinkovitiji način poboljšanja uspješnosti liječenja raka. Multidisciplinarni tim je taj koji donosi odluku o inicijalnom planu liječenja i racionalnoj dijagnostičkoj obradi pacijenta (24). Tim se mora sastojati najmanje od kirurga, radiologa, patologa i onkologa koji će napraviti pažljive kliničke procjene prognostičkih i prediktivnih čimbenika rizika. U obzir se uzima i dob, menopauzalni status, komorbiditeti i želje bolesnice (38).

1.4.2. Kirurško-rekonstruktivno liječenje

Kirurško liječenje dojke je inicijalno u slučaju lokalnog raka. Sekundarno je u slučajevima kada se liječenje započelo neoadjuvantnom terapijom u svrhu prevođenja tumora u operabilno stanje (1). Poštedni kirurški zahvati su metoda izbora u kirurškom liječenju karcinoma dojke te uključuju tumorektomiju, segmentektomiju i kvadrantektomiju (38,45). Različite studije su dokazale da kod tumora manjih od 2,5 cm nema razlike u dugoročnoj stopi preživljenja između skupine koja je liječena radikalnom mastektomijom i skupine liječene kombinacijom poštedne operacije i adjuvantne radioterapije (46–48). Prednosti poštednih zahvata su manji broj postoperativnih komplikacija te znatno poboljšana kvaliteta

života (46). Onkoplastična kirurgija teži što širim granicama ekscizije uz dobar kozmetički rezultat koji se postiže metodama neposredne parcijalne rekonstrukcije (49). Međutim različiti faktori, koji uključuju karakteristike raka i želje same pacijentice, zahtijevaju da se kod dijela pacijentica provede mastektomija (48). U tom slučaju pacijentice treba upoznati s metodama totalnog rekonstruktivnog liječenja. Ukoliko su pacijentice dobro motivirane za takav zahvat, imaju odgovarajući omjer veličine tumora i veličine dojke te se nalaze u prvom ili drugom stadiju bolesti, prednost se daje primarnoj rekonstrukciji (50). Tri su moguća pristupa totalnoj rekonstrukciji dojke: rekonstrukcija silikonskom protezom i tkivnim ekspanderom, rekonstrukcija dojke vlastitim mišićno-kožnim režnjevima te rekonstrukcija vlastitim masnim tkivom dobivenim liposukcijom (46,50).

Budući da invazivni karcinomi dojke imaju tendenciju širenja limfnim putevima u istostrane aksilarne limfne čvorove oni su također predmet kirurškog liječenja. Najvažniji je prvi limfni čvor u kojeg se drenira područje dojke zahvaćeno tumorom koji se naziva sentinel odnosno "stražar" (51). Biopsija sentinel limfnog čvora (SLNB) je metoda izbora za procjenu zahvaćenosti limfnih čvorova kod klinički neupadne aksile. Postupak biopsije se izvodi preoperativnim ubrizgavanjem markera u zahvaćeno područje dojke pomoću čega se u tijeku operacije identificira sentinel (52). Ako se na patohistološkom pregledu bioptata ne pronađe metastaza u sentinelu, nije potrebno daljnje kirurško liječenje aksile (53). Disekcija aksile je pak radikalni kirurški zahvat u kojem se uklanjaju svi limfni čvorovi aksile zbog čega su neželjenje posljedice poput aksilarnog web sindroma i limfedema ruke česte (54,55). Giuliano i sur. su u svojoj studiji dokazali da pacijentice u T1 i T2 stadiju bez palpabilne aksilarne limfadenopatije ili s 1-2 metastatska limfna čvora kod kojih je provedena SLNB nemaju lošije 10-godišnje preživljenje u odnosu na one iz iste skupine koje su liječene aksilarnom disekcijom (56). Zbog navedenih razloga Američko društvo kliničkih onkologa u svojim smjernicama ne preporučuje disekciju aksile kod žena s ranim stadijem raka koje nemaju metastaza u limfnim čvorovima ili onih koje imaju 1-2 metastatska limfna čvora. Također navode da je samo biopsija moguća i kod operabilnih multicentričnih tumora kao i kod onih liječenih neoadjuvantnom terapijom (57).

1.4.3. Onkološko liječenje

Adjuvantno liječenje se ordinira poslije kirurškog liječenja i patohistološke procjene bolesti, na temelju kojih se procjeni stadij bolesti. Indicirano je pri sumnji u postojanje mogućih zaostalih mikropresadnica radi smanjenja rizika od lokalnog i sistematskog povrata

bolesti (1,58). Adjuvantna radioterapija se indicira nakon poštednih kirurških zahvata, u slučajevima zahvaćenosti resekcijskih rubova tumorom nakon mastektomije, kod zahvaćenosti limfnih čvorova aksile, u T3-T4 stadijima te kod postojanja ekstenzivne limfovaskularne invazije (38,45). Adjuvantno sustavno liječenje uključuje primjenu kemoterapije, imunoterapije i hormonske terapije. Odluka o vrsti sustavnog liječenja donosi se temeljem surogatnoga tumorskog fenotipa, osobina bolesti (gradus tumora, peritumorska vaskularna infiltracija, vrijednost Ki-67) te osobitosti bolesnice (dob, komorbiditeti i želje) (38). Prva u nizu adjuvantne terapije je kemoterapija. Indicirana je kod pacijentica sa srednjim i visokim rizikom za relaps i kod svih s trostruko negativnim i HER2 pozitivnim tumorima. Osnovni kemoterapijski protokol je AC-T, odnosno 4 trotjedna ciklusa kombinacije doksorubicina i ciklofosfamida praćena s 12 tjednih aplikacija paklitaksela (1).

Adjuvantna imunoterapija se provodi trastuzumabom- monokolonskim protutijelom protiv HER2 receptora. Piccart-Gebhart i sur. su u svojoj studiji dokazali da jednogodišnje liječenje trastuzumabom nakon provedene kemoterapije značajno produljuje preživljenje bez povrata bolesti kod žena koje imaju HER-2 pozitivni karcinom dojke (59). Adjuvantna hormonska terapija indicirana je u liječenju svih ER i PR-pozitivnih tumora dojke bez obzira na razinu izraženosti hormonskih receptora. Provodi se nakon kemoterapije i radioterapije. Izbor lijeka temelji se prije svega na menopauzalnom statusu bolesnica (38). U premenopauzalnih pacijentica lijek izbora je tamoksifen. Svojim kompetitivnim djelovanjem on blokira vezanje estrogena za estrogenske receptore u hormonski ovisnim tkivima čime tumorske stanice uvodi u apoptozu (60). U kombinaciji s kastracijskim metodama značajno se produlje 8-godišnje preživljenje i razdoblje bez povrata bolesti u odnosu na 5-godišnje liječenje samim tamoksifenom. Kastracija u kombinaciji s aromataznim inhibitorom egzemestanom u premenopauzalnih žene daje još bolje rezultate (61). Budući da se u postmenopauzalnih žena produkcija estrogena više ne događa u ovarijima, već u perifernim tkivima, aromatazni inhibitori su lijekovi izbora za tu skupinu bolesnica. Oni blokiraju perifernu pretvorbu androgena u estrogene djelujući na enzim aromatazu (62).

Neoadjuvantno liječenje označava primjenu sistemne terapije prije provođenja kirurške lokoregionalne terapije (63). Uključuje kemoterapiju, imunoterapiju i hormonsku terapiju (64). Inicijalno je za cilj imalo prevođenje neoperabilnog tumora u operabilni. Danas se sve više koristi u ranim stadijima raka, posebice kod većih tumora da bi se omogućilo izvođenje većeg broja poštednih operacijskih zahvata, čega je krajnji rezultat poboljšana kvaliteta života pacijentica (65). Patološki utvrđen kompletni odgovor (pCR) na

neoadjuvantno liječenje povezan je s produljenim preživljenjem koje je najuočljivije u agresivnijim imunofenotipovima, odnosno kod trostruko negativnog i HER-2 pozitivnog raka dojke (66). Nije pronađena razlika u stopi preživljenja kod neoadjuvantno liječenih u usporedbi s adjuvantno liječenima (67).

Ciljevi liječenja metastatske bolesti jesu održavanje kvalitete života, produženje vremena do progresije bolesti i vremena ukupnog preživljenja, kontrola simptoma i sprječavanje teških komplikacija (38). Koriste se različite terapijske opcije: kemoterapija, hormonska terapija, anti HER2 imunoterapija, ciljani lijekovi, radioterapija te potporno simptomatska terapija (1). Međutim uz sve navedene opcije liječenja, metastatska bolest i dalje ostaje neizlječiva (68).

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Primarni cilj:

Utvrditi karakteristike invazivnih karcinoma dojke dijagnosticiranih u Kliničkom bolničkom centru Split tijekom 2019. godine. Promatrane karakteristike su bile: dob i spol bolesnika, lokalizacija karcinoma, citološka dijagnoza, vrsta biopsije, broj cilindara dobivenih iglenom biopsijom, dijagnoza na temelju iglene biopsije, vrsta operativnog zahvata, fokalnost karcinoma, veličina, histološki tip, histološki gradus, istodobna prisutnost in situ komponente, postojanje vaskularne invazije, zahvaćenost kože, imunofenotip karcinoma te zahvaćenost limfnih čvorova aksile.

Sekundarni cijevi:

- Utvrditi međusobnu povezanost odabranih karakteristika karcinoma.
- Izračunati osjetljivosti citološke punkcije i iglene biopsije u dijagnostici malignih tumora dojke.
- Prikazati medijan slobodnog ruba ovisno o vrsti operativnog zahvata

Hipoteze:

- Očekuje se najveći udio solitarnih, dobro diferenciranih karcinoma luminalnog A imunofenotipa, a u mlađoj životnoj dobi veći udio HER2 imunofenotipa s agresivnijim kliničko-patološkim karakteristikama.
- Očekuje se visoka osjetljivost citološke punkcije i iglene biopsije u dijagnostici malignih tumora dojke.

3. ISPITANICI I METODE

3.1. Organizacija studije

Provedena je retrospektivna studija. Istraživanje je prema ustroju kvalitativno, dok je po intervenciji i obradi podataka deskriptivnog tipa.

3.2. Ispitanici

U studiju su uključeni svi bolesnici kojima je tijekom 2019. godine dijagnosticiran invazivni karcinom dojke u Kliničkom bolničkom centru Split.

Kriteriji uključenja:

1. Bolesnici koji su imali patohistološki nalaz invazivnog karcinoma dojke, dijagnosticiran na iglenoj biopsiji ili operativnom materijalu, u razdoblju od 01.01.2019. do 31.12. 2019.g.

Kriteriji isključenja:

1. Bolesnici koji su dijagnosticirani i operirani u drugim ustanovama, a parafinske kocke su zaprimljene i obrađene u KBC Split radi određivanja imunofenotipa tumora.
2. Bolesnici koji su krajem 2019. godine godine imali samo citološki nalaz malignog tumora dojke, a koji do 31.12.2019. nije potvrđen iglenom ili otvorenom biopsijom.

3.3. Mjesto studije

Istraživanje je provedeno na Kliničkom zavodu za patologiju, sudsku medicinu i citologiju Kliničkog bolničkog centra Split.

3.4. Metode prikupljanja i obrade podataka

Kao izvor podataka za studiju su korišteni citološki nalazi nakon aspiracijske punkcije tankom iglom i patohistološki nalazi uzoraka dobivenih iglenom biopsijom te kirurškim liječenjem. Navedeni nalazi su izdani od strane Kliničkog zavoda za patologiju, sudsku

medicinu i citologiju KBC-a Split te su bili dostupni u digitalnom obliku bolničkog informacijskog sustava.

3.5. Analize materijala

3.5.1. Citološka analiza

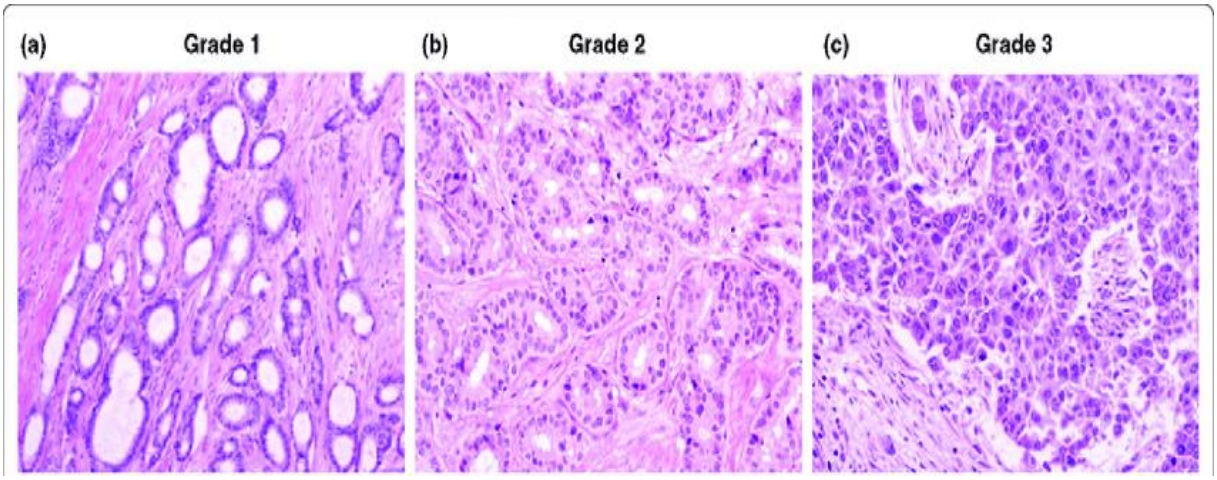
Citološka dijagnoza je klasificirana u 5 uvodno opisanih kategorija koje su preporučene u Hrvatskim smjernicama za osiguranje kvalitete probira i dijagnostike raka dojke (21).

3.5.2. Histološke analize

Za standardizaciju histoloških nalaza iglene biopsije je korišten također već navedeni sustav "B skupina" (21,42).

Histološki tip karcinoma dojke određen je prema najnovijoj histološkoj klasifikaciji Svjetske zdravstvene organizacije (13).

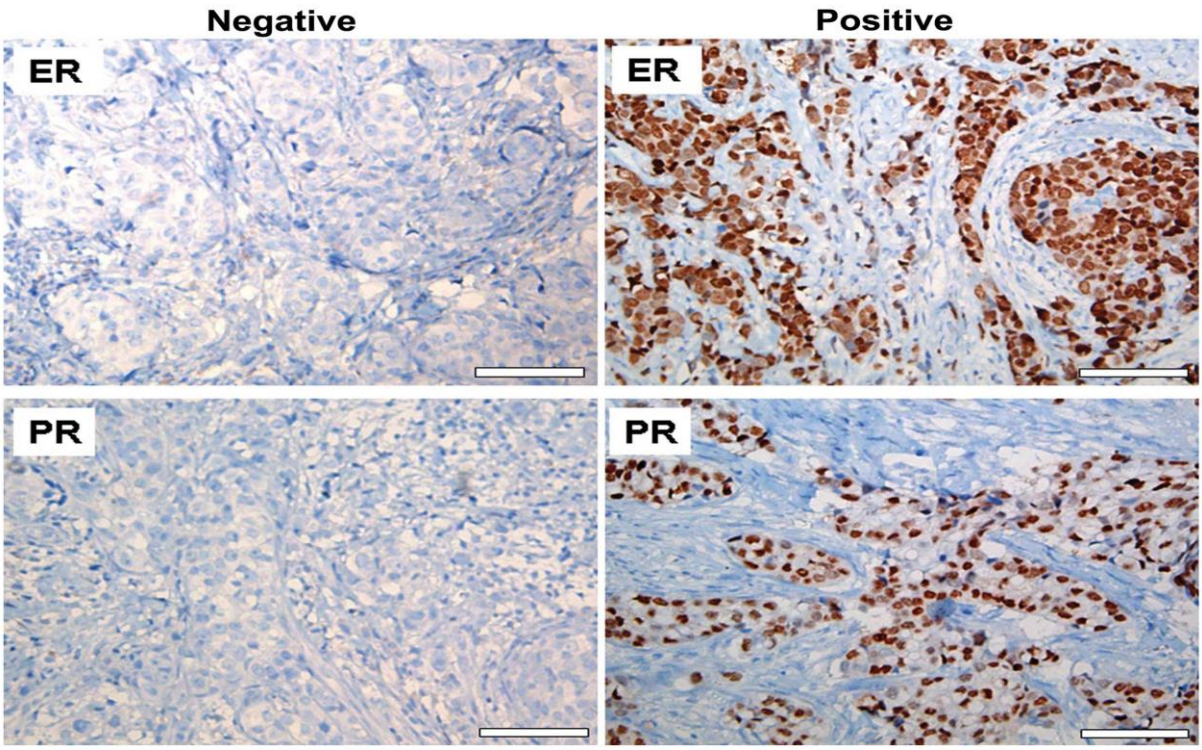
Nottinghamskom shemom prema Elston-Ellisovom sustavu je određen histološki gradus tumora. Procijenivši diferenciranost žljezdanih struktura, polimorfizam stanica te njihovu mitotičku aktivnost, patolog je za svaku navedenu značajku dodijelio 1-3 boda. Zbrojem bodova svih značajki određen je histološki gradus. Gradusa 1 su oni karcinomi kojima je zbroj bio 3-5, gradusa 2 oni zbroja 6 i 7 dok su gradusa 3 bili oni kod kojih je zbroj bodova iznosio 8 i 9 (69) (Slika 3).



Slika 3. Mikroskopski prikaz histoloških gradusa (70)

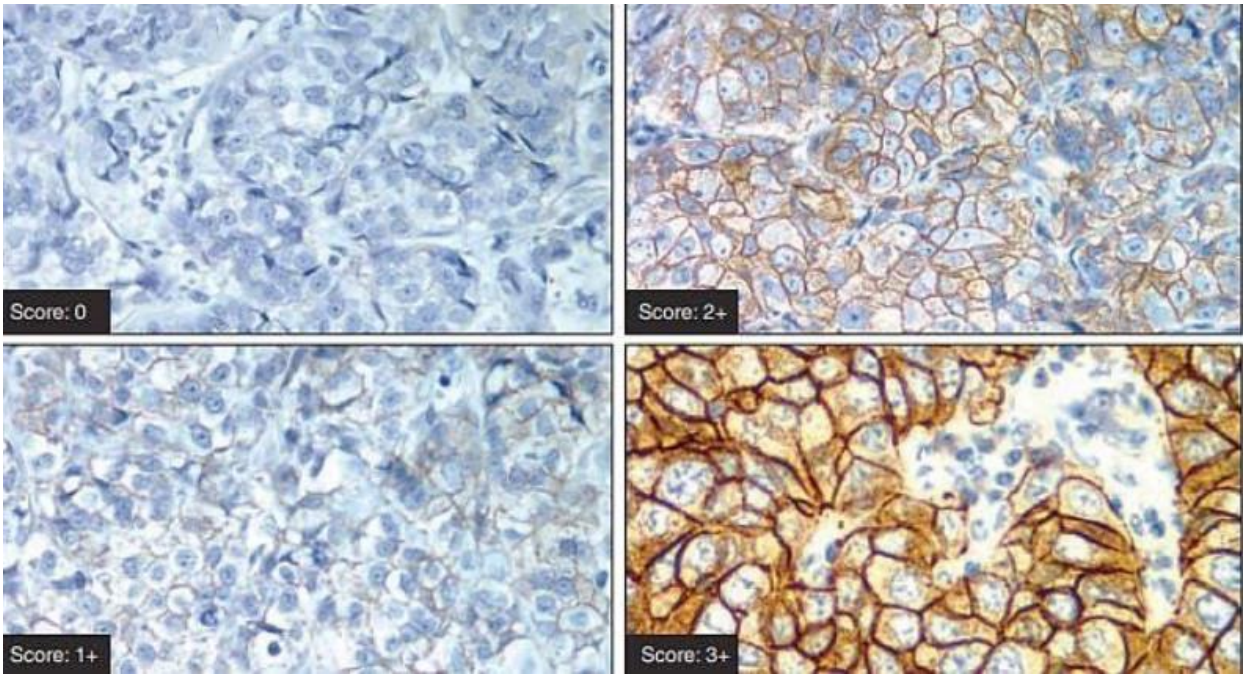
3.5.3. Imunohistokemijska analiza

Imunohistokemijski fenotip tumora je određen na temelju ekspresije ER, PR, HER2 i Ki-67 proliferacijskog indeksa prema CAP protokolu (71). Mikroskopska analiza receptorskog statusa nakon imunohistokemijskog bojanja je prikazana na Slici 4.



Slika 4. Imunohistokemijska analiza ekspresije hormonskih receptora (72)

HER2 status je određen na temelju skorova. Ako su pronađeni skorovi 0 i 1+ HE2 status tumora je negativan. Skor 2+ označava da je HER2 status slabo pozitivan te da treba ponoviti testiranje HER2 statusa koristeći neku drugu metodu, najbolje fluorescentnu in situ hibridizaciju- FISH (73). Status HER2 receptora po skorovima je prikazan na Slici 5.



Slika 5. Imunohistokemijska analiza ekspresije HER2 receptora

Slika preuzeta s web stranice:
https://blog.ucdmc.ucdavis.edu/labbestpractice/index.php/2019/05/15/current-challenges-for-her2-immunohistochemistry-testing-in-diagnostic-pathology/

Ki-67 proliferacijski indeks je u bioptičkim uzorcima određen kao postotak pozitivno obojenih jezgara od ukupnog broja invazivnih tumorskih stanica u uzorku. Na resekcijskim uzorcima je određen na najmanje 1000 jezgara tumorskih stanica, u najmanje 3 vidna polja velikog povećanja na periferiji tumora, a u slučaju heterogene proliferacijske aktivnosti u brojenje su uključena i područja visoke proliferacijske aktivnosti neovisno o njihovoj lokaciji. Za brojanje je korišten Olympus image analyser, a rezultati su izraženi kao postotak (74).

3.5.4. Analiza zahvaćenosti limfnih čvorova aksile

Patološki N stadij bolesti je određen na materijalu dobivenom biopsijom limfnog čvora stražara ili na disektatu aksile, ovisno što je u pojedinog pacijenta rađeno. Zahvaćenost limfnih čvorova je kategorizirana prema CAP preporukama (20).

3.6. Statističke analize

Podatci su tablično i grafički prikazani pomoću računalnog programa Microsoft Office Excel 365. Statistička obrada podataka izvršena je korištenjem programskih paketa SPSS Statistics for Windows® (verzija 26.0, IBM, Armonk, NY, USA).Za utvrđivanje povezanosti dvaju kvalitativnih varijabli korišten je Hi kvadrat test. Za usporedbu kvantitativnih podataka između istraživanih skupina korišteni su Mann-Whitneyev U test te Kruskal-Wallis test ovisno o broju promatranih skupina. Zaključivanje o statističkim hipotezama provedeno je na razini značajnosti $p \leq 0,05$ kod svih primijenjenih testova.

3.7. Etička načela

Tijekom i nakon istraživanja štite se prava i osobni podaci ispitanika u skladu sa Zakonom o zaštiti prava bolesnika (NN 169/04, 37/08) i Zakonom o zaštiti osobnih podataka (NN 103/03-106/12), a istraživanje je usklađeno s odredbama Kodeksa liječničke etike i deontologije (NN 55/08, 139/15) te pravilima Helsinške deklaracije (1964. – 2013.). Pristupnica i njen mentor uputili su zamolbu Etičkom povjerenstvu KBC-a Split za odobrenje provedbe naslovnog istraživanja, koje je studiju odobrilo rješenjem br. 2181-147-01/06/M.S.-20-02 (Prilog 1).

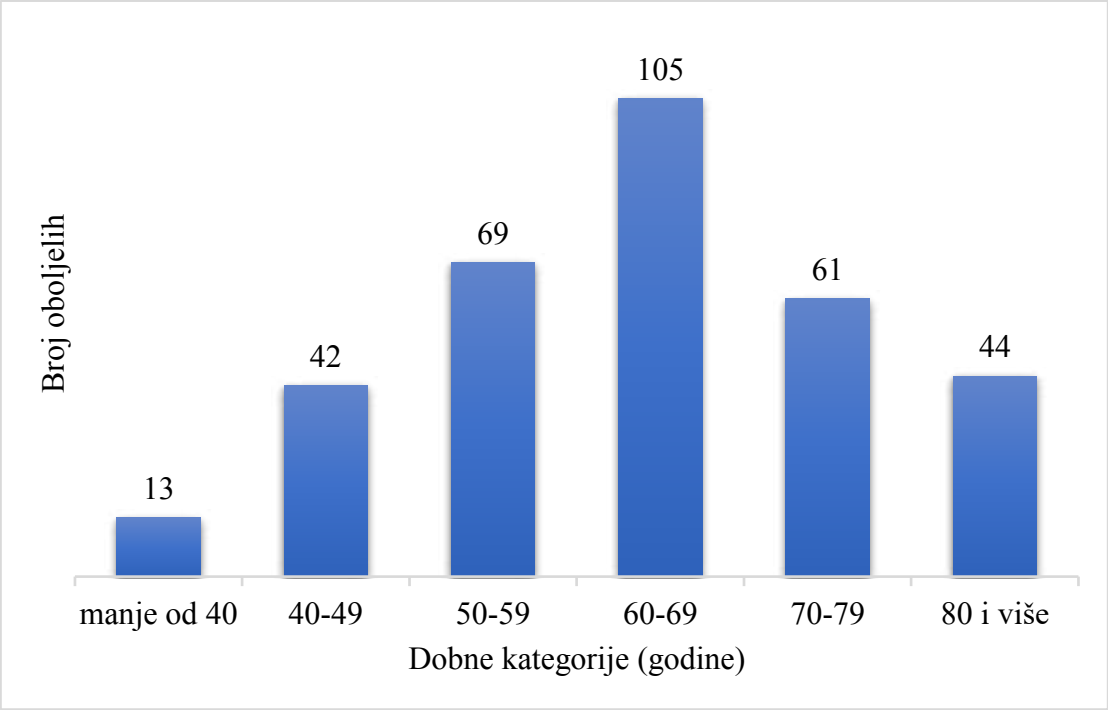
4. REZULTATI

U Kliničkom bolničkom centru Split su tijekom 2019. godine dijagnosticirana 334 bolesnika s invazivnim karcinomom dojke.

Spol i dob

Među oboljelima je bilo 330 (98,8%) žena i 4 (1,2%) muškaraca. Prosječna životna dob bolesnika je bila 63,2 ± 13,3 (medijan: 63; Q1-Q3: 54-73 god., min-max: 28-96 god.).

Najveći broj bolesnika, njih 105 (31,44%) se nalazio u dobnoj kategoriji od 60-69 godina. U kategoriji od 50-59 godina oboljelih je bilo 69 (20,66%), u dobi od 70-79 61 (18,26%), starijih od 80 je bilo 44 (13,17%) dok ih je 42 (12,57%) u dobnoj kategoriji od 40-49 godina. Najmanji broj oboljelih je u kategoriji onih koji imaju manje od 40 godina, njih 13 (3,89%) (Slika 6).

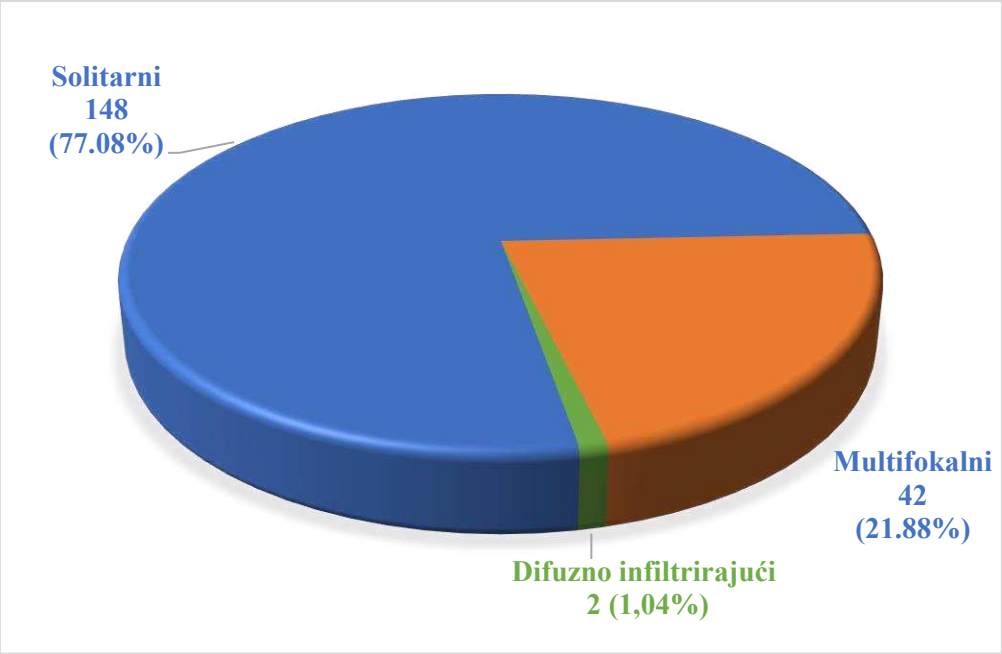


Slika 6. Razdioba oboljelih po dobnim kategorijama

Iz daljnje analize karakteristika su isključene one karakteristike karcinoma koje su uočene nakon primjene neoadjuvantne terapije.

Fokalnost

U analizu fokalnosti su uključena 192 patohistološka nalaza operativnog materijala. Najviše je bilo solitarnih karcinoma- 148 (77,08%). Multifokalna su bila 42 (21,88%) karcinoma dok su samo 2 (1,04%) bila difuzno infiltrirajuća (Slika 7).



Slika7. Razdioba invazivnih karcinoma dojke po fokalnosti

U daljnjoj analizi se promatraju karakteristike najvećeg invazivnog fokusa karcinoma dojke.

Lokalizacija karcinoma

Prema lateralizaciji, kod 176 (54,15%) bolesnika je bila zahvaćena samo lijeva dojka. U samo desnoj dojci je bolest nađena kod njih 142 (43,96%) dok ih je 7 (2,1%) imalo bilateralnu prezentaciju bolesti. Kod devet bolesnika nije bila naznačena lateralizacija bolesti.

Kod 270 bolesnika je bila zabilježena zahvaćenost pojedinog kvadranta dojke. U gornjem lateralnom kvadrantu se nalazilo najviše analiziranih karcinoma, njih 120 (44,44%).

U tablici 9 je prikazana lokalizacija najvećeg pronađenog malignog fokusa. Najčešća lokalizacija je bila GLK lijeve dojke (26,49%). Druga lokacija po učestalosti je GLK desne dojke (17,91%). Najmanji broj analiziranih karcinoma je pronađen retromamilarno u desnoj dojci (0,75%).

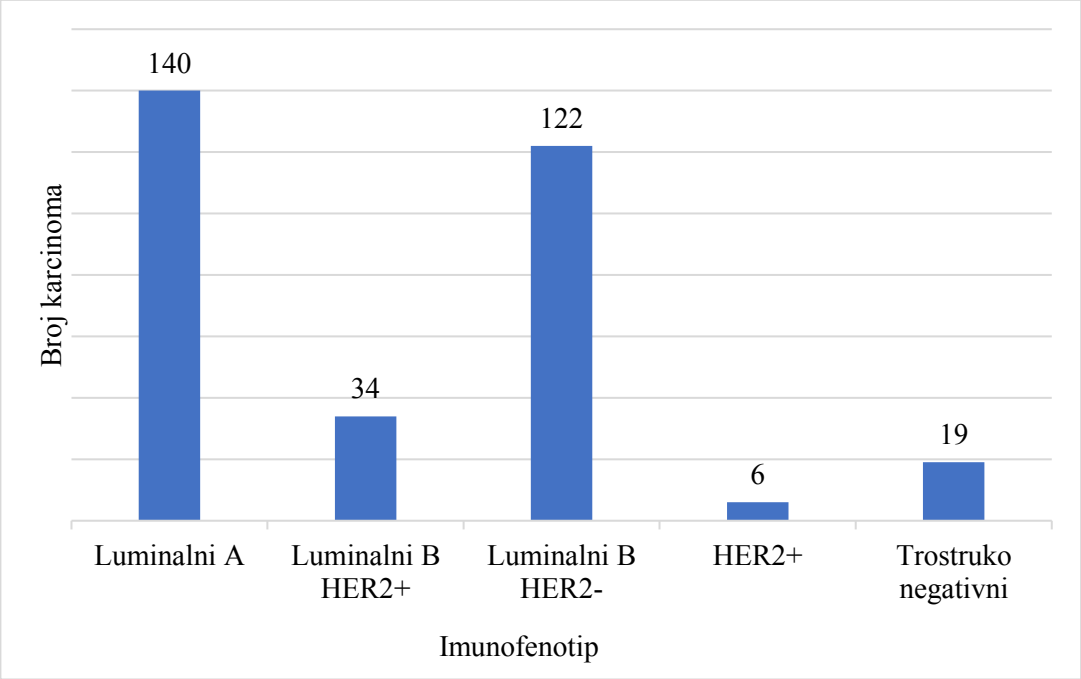
Tablica 9. Lokalizacija karcinoma

	Desna dojka	**Lijeva dojka**
Gornji lateralni kvadrant	48 (17,91%)	71 (26,49%)
Gornji medijalni kvadrant	14 (5,22%)	15 (5,60%)
Donji lateralni kvadrant	12 (4,48%)	8 (2,99%)
Donji medijalni kvadrant	7 (2,61%)	4 (1,49%)
Granica gornjih kvadranata	21 (7,84%)	16 (5,97%)
Granica donjih kvadranata	4 (1,49%)	6 (2,24%)
Granica medijalnih kvadranata	3 (1,12%)	4 (1,49%)
Granica lateralnih kvadranata	10 (3,73%)	17 (6,34%)
Retromamilarno	2 (0,75%)	6 (2,24%)
	121 (45,15%)	147 (54,85%)

*U analizu lokacije je uključeno 268 (100%) bolesnika koji su imali zabilježen podatak i o lateralizaciji i o smještaju karcinoma unutar dojke. Isključeno je 66 bolesnika kod kojih nisu bile zabilježene obje navedene karakteristike.

Imunofenotip

Slika 5 prikazuje raspodjelu 321 karcinoma prema imunofenotipu. Luminalni A podtip je bio najzastupljeniji s brojkom od 140 (43,61%). Sljedeći po zastupljenosti je bio luminalni B/HER2 negativni podtip sa 122 (38,01%), dok je luminalni B/HER2+ podtip identificiran u 34 (10,59%) karcinoma. Trostruko negativnih karcinoma je bilo 19 (5,92%), a samo 6 (1,87%) karcinoma je bilo HER2 pozitivnog podtipa.



Slika 8. Raspodjela invazivnih karcinoma prema imunofenotipu

*Kod 13 bolesnika nije naznačen imunofenotip tumora

Podatak o prisutnosti *in-situ* karcinoma na analiziranom materijalu je bio naznačen kod 308 bolesnika. Bez *in-situ* komponente bilo je 137 (44,48%) uzoraka, dok je kod 171 (55,52%) bolesnika bila prisutna neinvazivna i invazivna komponenta karcinoma. Među njima je najviše bio zastupljen DCIS, u 126 (73,68%) uzoraka. Neinvazivna lobularna neoplazma je pronađena u 30 (17,54%) bolesnika dok ih je 6 (3,51%) imalo istodobno prisutne obje vrste. U 9 (5,26%) uzoraka nije bila specificirana vrsta pronađene *in situ* komponente.

Analizirana je veličina tumora na operativnom materijalu. Medijan veličine tumora bio je 15 mm (Q1-Q3: 10-21 mm; min-max: 2-110). Kod raspodjele veličine tumora u kategorije najviše – 87 (45,31%) ih je bilo veličine od 10-19 mm. Karcinoma veličine 20-29 mm je bilo 45 (23,44%), manjih od 1 cm 39 (20,31%) a većih od 3 cm 21 (10,94%) (Tablica 10).

Najveći broj karcinoma dojke je bio nespecijalnog tipa sa zastupljenošću od 232 (72,73%). Lobularnih karcinoma je bilo 53 (16,61%), ostalih tipova je bilo 20 (6,27%) dok je kod 14 (4,39%) karcinoma nađena kombinacija dva histološka tipa (Tablica 10).

Niskog histološkog gradusa je bilo 67 (32,21%) karcinoma, srednjeg 110 (52,88%), dok je 31 (14,90%) karcinom bio visokog gradusa (Tablica 10).

Vaskularna invazija je bila prisutna kod 31 bolesnika, odnosno kod 10,23% analiziranih karcinoma. Koža je bila zahvaćena u 13 (7,74%) analiziranih uzoraka (Tablica 10).

Limfni čvorovi aksile su bili zahvaćeni karcinomom u 28,57% analiziranih uzoraka. Raspodjela zahvaćenosti limfnih čvorova askile prema patološkom N stadiju je prikazana u Tablici 10.

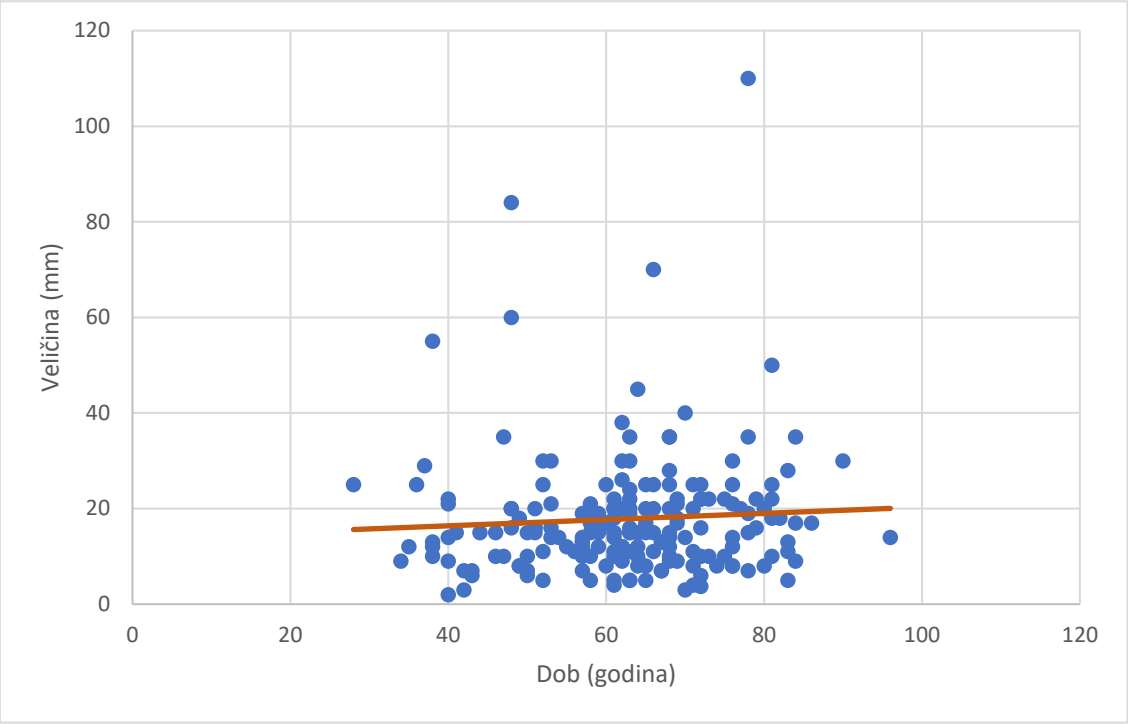
Tablica 10. Kliničko-patološke karakteristike invazivnih karcinoma dojke

Karakteristika	**Kategorija**	**Zastupljenost (%) (N=334)**
Veličina tumora svrstana u kategorije	<10 mm	39 (20,31%)
	10-19 mm	87 (45,31%)
	20-29 mm	45 (23,44%)
	>30 mm	21 (10,94%)
	Neprimjenjivo*	142*
Histološki tip	NOS ili NST[a]	232 (72,73%)
	Lobularni	53 (16,61%)
	Ostali tipovi	20 (6,27%)
	Kombinacija tipova	14 (4,39%)
	Nepoznato**	15**
Histološki gradus	1	67 (32,21%)
	2	110 (52,88%)
	3	31 (14,90%)
	Neprimjenjivo***	126***
Vaskularna invazija	NE	272 (89,77%)
	DA	31 (10,23%)
	Nepoznato**	31**
Zahvaćenost kože	NE	155 (92,26%)
	DA	13 (7,74%)
	Nepoznato**	35**
	Neprimjenjivo****	131****
Zahvaćenost limfnih čvorova aksile	pN0	125 (71,43%)
	pN0 (i+)	2 (1,14%)
	pN1mi	6 (3,43%)
	pN1a	31 (17,71%)
	pN2a	8 (4,57%)
	pN3a	3 (1,71%)
	Nepoznato**	17**
	Neprimjenjivo*	142*

*142 bolesnika imala su samo nalaz biopsije primarnog tumora te nije bilo moguće odrediti veličinu tumora niti zahvaćenost limfnih čvorova budući da isti nisu uzorkovani.
**Iz analize histološkog tipa, vaskularne invazije, zahvaćenosti kože i zahvaćenosti limfnih čvorova je isključen navedeni broj bolesnika zbog nenaznačenosti podatka.
***126 bolesnika je imalo samo nalaz iglene biopsije te su isključeni iz analize histološkog gradusa. Razlog tomu je što se prema smjernicama Hrvatskog onkološkog društva gradus na materijalu dobivenom iglom ne može odrediti zbog nemogućnosti brojanja mitoza na 10 VPV-a (38).
****Za 131 bolesnika koji je imao samo nalaz iglene biopsije analiza zahvaćenosti kože nije primjenjiva jer se ona određuje na resekcijskom materijalu kože.
[a]*engl. Not Otherwise Specified* - invazivni karcinomi dojke nespecijalnog tipa

Povezanost veličine tumora s dobi bolesnika

Pearsonovom analizom korelacije nije dokazana linearna povezanost između veličine tumora i dobi bolesnika, odnosno veličina tumora ne korelira s dobi bolesnika (P=0,383) (Slika 9).



Slika 9. Korelacija veličine tumora (mm) s dobi bolesnika (godina) uz analizu linearne regresije

*U analizi su uključena 192 operirana bolesnika, kod svih je bila naznačena veličina tumora na operativnom materijalu

Tablica 11. Povezanost medijana dobi s imunofenotipom

Imunofenotip	**Medijan dobi (Q1-Q3; min-max) (godina)**	***P****
Luminalni A	64 (54-75; 30-96)	
Luminalni B HER2+	55 (47-67; 28-76)	
Luminalni B HER2-	63 (57-73; 34-93)	0,025
HER2+	55 (47-66; 42-73)	
Trostruko negativni	61 (53-68; 45-83)	

*****Kruskal-Wallis test

†13 bolesnika nije imalo naznačen imunofenotip karcinoma

Postoji statistički značajna povezanost dobi bolesnika pri dijagnozi s imunofenotipom tumora (P=0,025) (Tablica 11).

Medijan dobi u skupini luminalnog B HER2+ karcinoma je za 9 manji nego u skupini luminalnog A imunofenotipa (P<0,01) te za 8 manji nego u skupini luminalnog B/HER2- (P<0,01) (Tablica 11).

Medijani dobi u skupinama HER2+ i Trostruko negativni se nisu statistički značajno razlikovali u odnosu na druge skupine.

Tablica 12. Povezanost fokalnosti i histološkog tipa karcinoma

Fokalnost	**Ukupno N (%)**	**Histološki tip**			***P****
		NOS[a]	**Lobularni**	**Ostali**	
Multifokalni	33(18,4%)	18 (10,1%)	12 (6,7%)	3 (1,7%)	0,012
Solitarni	146 (81,6%)	100 (55,9%)	22 (12,3%)	24 (13,4%)	
Ukupno	190 (100%)†	118 (65,9%)	34 (19,0%)	27 (15,1%)	

* Hi-kvadrat test

† Difuzno infiltrirajući karcinom su imala samo 2 bolesnika te je ta skupina izbačena iz analize zbog malog broja neadekvatnog za analizu.

[a] *engl. Not Otherwise Specified* - invazivni karcinoma dojke nespecijalnog tipa

Postoji statistički značajna povezanost fokalnosti i histološkog tipa karcinoma (*P*=0,012) (Tablica 12).

Udio solitarnih karcinoma u skupini invazivnih karcinoma dojke nespecijalnog tipa je za 4,5 puta veći nego u skupini lobularnih te za 4 puta veći nego u skupini ostalih histoloških tipova karcinoma (Tablica 12).

Tablica 13. Povezanost histološkog gradusa s imunofenotipom

Histološki gradus	Ukupno	Imunofenotip		*P**
		Luminalni A	Ostali[a]	
1	66 (31,9%)	54 (26,1%)	12 (5,8%)	
2	110 (53,1%)	41 (19,8%)	69 (33,3%)	<0,01
3	31 (15,0%)	3 (1,4%)	28 (13,5%)	
Ukupno	207 (100%)†	98 (47,3%)	109 (52,7%)	

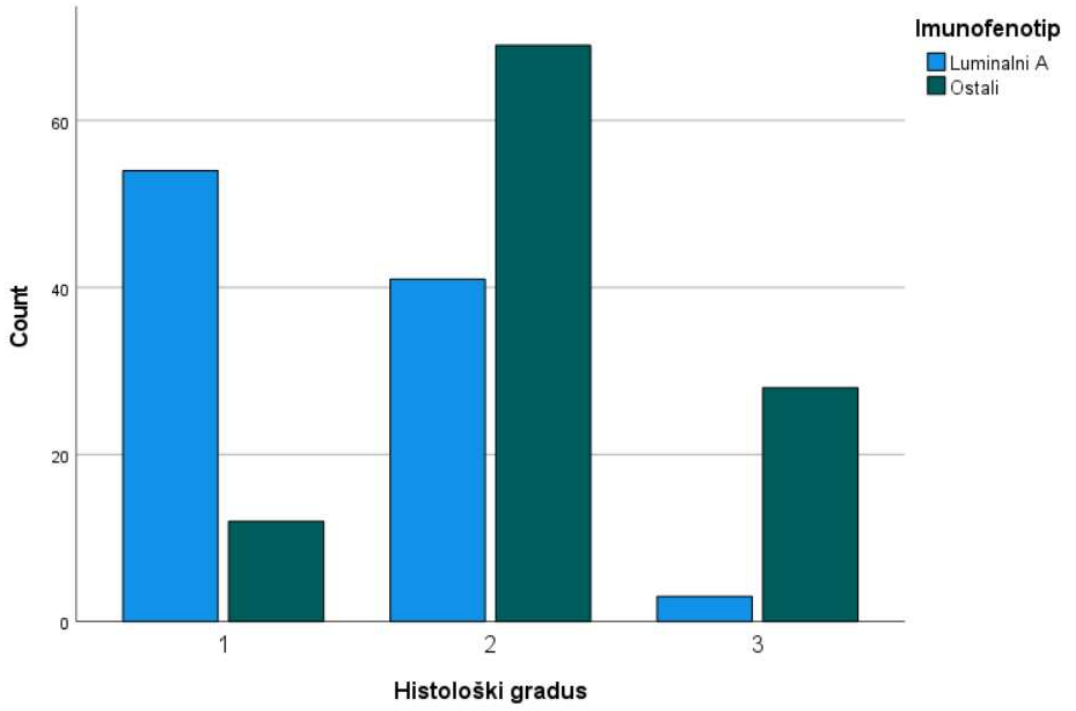
* Hi-kvadrat

† 127 bolesnika nije imalo naznačene obje promatrane karakteristike

[a] luminalni B, HER2+ te trostruko negativni karcinomi dojke

Postoji statistički značajna povezanost između imuofenotipa i histološkog gradusa tumora (P<0,01) (Tablica 13).

Udio histološkog gradusa 1 je u skupini luminalnih A karcinoma za 4,5 puta veći nego u skupini ostalih imunofenotipova (luminalni B, HER2+, trostruko negativni). Udio histološkog gradusa 2 je u skupini ostalih imunofenotipova za 1,7 puta veća nego u skupini luminalnih A. Udio histološkog gradusa 3 je u skupini ostalih imunofenotipova je za 9,6 puta veći nego u skupini luminalnih A karcinoma (Tablica 13).



Slika 10. Prikaz povezanosti histološkog gradusa s imunofenotipom

Tablica 14. Prikaz histološkog tipa, imunofenotipa i histološkog gradusa prema dobnim kategorijama

Karakteristika	Ukupno	Kategorija	Dobna kategorija (godine)		*P**
			≤63	>63	
Histološki tip	231(72,4%)	NOS	125(39,2%)	106(33,2%)	0,172
	53(16,6%)	Lobularni	28(8,8%)	25(7,8%)	
	35(11,0%)	Ostali	13(4,1%)	22(6,9%)	
	319 (100%)†	Ukupno	166(52,0%)	153(48%)	
Imunofenotip	140(43,6%)	Luminalni A	69(21,5%)	71(22,1%)	0,111
	156(48,6%)	Luminalni B	82(25,5%)	74(23,1%)	
	25(7,8%)	HE2+ i TNBC	18(5,6%)	7(2,2%)	
	321(100%)†	Ukupno	169(52,6%)	152(47,4%)	
Histološki gradus	67(32,2%)	1	37(17,8%)	30 (14,4%)	0,436
	110(52,9%)	2	54(26,0%)	56(26,9%)	
	31(14,9%)	3	19(9,1%)	12(5,8%)	
	208(100%)†	Ukupno	110(52,9%)	98(47,1%)	

* Hi-kvadrat test

† 15 bolesnika nije imalo naznačen histološki tip tumora, 13 bolesnika imunofenotip dok histološki gradus nije bio primjenjiv u 126 pacijenata

Nije zabilježena značajna statistička razlika između histološkog tipa i dobnih skupina (P=0,172) (Tablica 14).

Nije zabilježena značajna statistička razlika između imunofenotipa i dobnih skupina (P=0,111) (Tablica 14).

Nije zabilježena značajna statistička razlika između histološkog gradusa i dobnih skupina (P=0,436) (Tablica 14).

Tablica 15. Prikaz medijana veličine tumora na operativnom materijalu prema limfovaskularnoj invaziji, zahvaćenosti limfnih čvorova aksile i imunofenotipskim kategorijama

Karakteristika	**Kategorija**	**Medijan veličine (Q1-Q3;min-max) (mm)**	***P****
Limfovaskularna invazija	DA	22 (14-30;7-84)	<0,01
	NE	15 (10-20;2-110)	
Zahvaćenost limfnih čvorova aksile	DA	20,5 (13,75-28,5;6-110)	<0,01
	NE	15 (9,5-20;2-38)	
Luminalni A	DA	14 (10-20,75;2-50)	0,093
	NE-Ostali	17 (11-22;3-110)	

*Mann-Whitney U test

† 31 bolesnik nije imao podatak o limfovaskularnoj invaziji, 13 bolesnika o imunofenotipu karcinoma a 17 operiranih bolesnika nije imalo naznačen status limfnih čvorova

Zabilježena je statistički značajna razlika veličine tumora na operativnom materijalu prema limfovaskularnoj invaziji (P<0,01). Medijan veličine tumora s limfovaskularnom invazijom je za 7 mm veći nego medijan veličine tumora bez limfovaskularne invazije (Tablica 15).

Zabilježena je statistički značajna razlika veličine tumora prema zahvaćenosti limfnih čvorova aksile (P<0,01). Medijan veličine tumora koji zahvaćaju limfne čvorove aksile je za 5,5 mm veći nego u onih koji ne zahvaćaju limfne čvorove (Tablica 15).

Nije zabilježena statistički značajna razlika veličine tumora prema imunofenotipskim kategorijama (Luminalni A i Ostali tipovi) (P=0,093) (Tablica 15).

Dijagnostika

U istraživanju je analizirano 214 nalaza biopsije. Njih 188 (87,85%) je izdano nakon provedene iglene biopsije, a 26 (12,15%) nakon otvorene biopsije. Prosječno po svakoj iglenoj biopsiji su uzeta 2,2 cilindara.

U resektatu 209 provedenih operativnih zahvata dojke je patohistološki dokazan invazivni karcinom. Poštedni operativni zahvat je proveden kod 112 (53,59%) bolesnika, točnije provedeno je 86 kvadrantektomija te 26 tumorektomija. Mastektomija je provedena u 97 (46,41%) bolesnika.

Samo kod 59 (17,66%) bolesnika je proveden dijagnostički slijed citologija-biopsija-operativni zahvat.

Pedesetšest bolesnika (16,77%) je u bazi podataka KBC-a Split imalo samo patohistološki nalaz operativnog materijala bez podataka o provedenosti prethodne neoperativne dijagnostike.

Samo biopsijom je dijagnosticirano 136 (40,72%) bolesnika. Njih 71, što je 21,26% od ukupnog broja dijagnosticiranih je na temelju malignog nalaza biopsije primalo neoadjuvantnu terapiju, dok se za ostatak ne nalazi podatak o provedenom liječenju u KBC-u Split.

Osjetljivost citologije i iglene biopsije

Tablica 16. Prikaz citoloških dijagnoza

Citološka dijagnoza	**Zastupljenost (%) N=168**
Maligne stanice (C5)	125 (74,40%)
Suspektno maligne stanice (C4)	37 (22,02%)
Vjerojatno benigne stanice (C3)	2 (1,19%)
Benigne stanice (C2)	4 (2,38%)

*Kod 166 bolesnika nije provedena citološka dijagnostika

U Tablici 16 su prikazane citološke dijagnoze patohistološki dokazanih karcinoma dojke. Svrstavajući C5 i C4 dijagnoze u skupinu malignih dijagnoza te C3 i C2 u skupinu benignih dijagnoza, osjetljivost citologije u prepoznavanju invazivnih karcinoma dojke iznosi 96,43%.

Nalaz iglene biopsije i operativnog materijala je imao 141 bolesnik. Svim navedenim bolesnicima je na operativnom materijalu dijagnosticiran invazivni karcinom dojke. Međutim, kod dvoje bolesnika iglena biopsija nije utvrdila patološke promjene. Osjetljivost iglene biopsije u prepoznavanju malignih karcinoma dojke tako iznosi 98,58%, dok je osjetljivost iglene biopsije u prepoznavanju tumorske invazije bazalne membrane iznosila 97,12%.

Tablica 17. Povezanost medijana slobodnog ruba s tipom operacije

Vrsta operacije	**Medijan slobodnog ruba (Q1-Q3; min-max) (mm)**	***P****
Mastektomija	10 (2,5-15; 0-70)	
Kvadrantektomija	3 (1-7,25; 0-35)	<0,01
Tumorektomija	2 (1-5; 0-15)	

*****Kruskal-Wallis test

† Ukupan broj operacija je bio 209

Postoji statistički značajna povezanost vrste operacije i medijana slobodnog ruba (P<0,01) (Tablica 17).

Medijan slobodnog ruba kod mastektomije je za 7 mm veći od medijana slobodnog ruba kod kvadrantektomije (P<0,01) te za 8 mm veći nego kod tumorektomije (P<0,01) (Tablica 17).

Između kvadrantektomije i tumorektomije nema statistički značajne razlike u medijanu slobodnog ruba (P=0,104) (Tablica 17).

5. RASPRAVA

Rak dojke je najčešći maligni tumor kod žena. U svijetu je 2018. godine dijagnosticirano nešto više od 2 milijuna malignoma dojke, što čini udio od 11,6% u ukupnom broju oboljelih od raka (1). U KBC-u Split su tijekom 2019. godine dijagnosticirana 334 nova slučaja invazivnog karcinoma dojke. Prema podatcima registra za rak HZJZ-a u Splitsko-dalmatinskoj županiji su u 2017. godini zabilježena 294 nova slučaja. Budući da su oni svoju statistiku temeljili na mjestu stalnog boravka, a ne po novodijagnosticiranim slučajevima u zdravstvenim ustanovama egzaktni postotak porasta nije moguće izračunati. Međutim za pretpostaviti je da ipak najveći broj novooboljelih koje su dijagnosticirani u KBC-u Split ima mjesto stalnog boravka na području Splitsko-dalmatinske županije. Temeljem potonje hipoteze možemo reći da je godišnji broj novooboljelih u 2019. godini na području Splitsko-dalmatinske županije porastao za više od 10% u odnosu na 2017. godinu (4).

Pojam karcinoma dojke se u općoj populaciji veže isključivo za žene, međutim obolijevaju i muškarci, iako u puno manjem broju. Tako je u KBC-u Split u 2019. godini karcinom dojke dijagnosticiran u 330 (98,8%) žena i 4 (1,2%) muškaraca što je u skladu s Hrvatskom statistikom prema kojoj je u 2017. godini među oboljelima bilo 98,6% žena i 1,4% muškaraca (4). U Americi je postotak oboljelih muškaraca 0,94% što je neznatno niže u odnosu na Hrvatsku statistiku (75).

Prosječna životna dob oboljelih dijagnosticiranih u KBC-u Split tijekom 2019. godine je bila 63,2 ± 13,3 god. (medijan: 63; Q1-Q3: 54-73 god., min-max: 28-96 god.). Iznos medijana dobi u oboljelih bjelkinja prema podatcima Američkog društva za rak je također iznosio 63 godine (76). Najzastupljenija dobna skupina među oboljelima je bila ona od 60-69 godina s udjelom od 31,44% što se podudara s podatcima oboljelih u 2017. godini na području Republike Hrvatske gdje je ta dobna skupina također bila najzastupljenija s 28,65%. Najmanji broj oboljelih u našem istraživanju je bio u dobnoj kategoriji mlađih od 40 godina. U toj dobnoj kategoriji je bilo 3,89% bolesnika što je nešto niži postotak u usporedbi sa zastupljenošću ove kategorije oboljelih u 2017. godini na području Republike Hrvatske gdje je postotak iznosio 4,99% (4).

Primarni cilj ove studije je bio utvrditi karakteristike invazivnih karcinoma dojke dijagnosticiranih u Kliničkom bolničkom centru Split tijekom 2019. godine. U studiji smo retrospektivno prikupljali citološke izvještaje i patohistološke nalaze bioptata i operativnog materijala izdane od strane Kliničkog zavoda za patologiju, sudsku medicinu i citologiju KBC-a Split.

Prema fokalnosti karcinomi dojke se dijele u tri skupine: solitarni (unifokalni), multifokalni te difuzno infiltrirajući. Fokalnost tumora je analizirana na 192 operativna materijala. Najviše je bilo solitarnih karcinoma (77,08%). Multifokalno je bilo 21,88% karcinoma dok su samo 2 (1,04%) bila difuzno infiltrirajuća. Tot i sur. su u svojoj analizi fokalnosti temeljenoj na 1788 operativnih materijala invazivnog karcinoma dojke zabilježili 59,2% solitarnih, 34,8% multifokalnih i 4,5% difuzno infiltrirajućih karcinoma (77). Naspram njihove studije u našoj je bila veća prevalencija solitarnih karcinoma, a manja multifokalnih i difuzno infiltrirajućih karcinoma.

Prema lateralizaciji karcinoma, koja je bila zabilježena na nalazima 325 bolesnika, u našoj studiji je kod 54,15% bolesnika bila zahvaćena samo lijeva dojka. U samo desnoj dojci je bolest nađena kod 43,96% bolesnika, dok je njih 7 (2,1%) imalo bilateralnu prezentaciju bolesti. Veća zahvaćenost lijeve dojke karcinomom je u skladu s dosadašnjim medicinskim znanjem prema kojem je 5-10% veća vjerojatnost da će se karcinom dojke razviti u lijevoj dojci. Literatura kao mogući uzrok tome navodi razlike u molekularnoj kontroli lijeve i desne strane tijela tijekom embriološkog razvoja čovjeka (78). Što se tiče bilateralnosti tumora, prema studiji provedenoj u bolnici Florence Nightingale u Turskoj provedenoj na uzorku od 5143 bolesnika kojima je dijagnosticiran karcinom dojke u toj ustanovi između 1900. i 2016. godine, sinkronih bilateralnih karcinoma je bilo 1,2%. Oni su u svojoj studiji sinkronim bilateralnim karcinomom definirali svaki novi karcinom koji se pojavi nakon 12 mjeseci od inicijalne dijagnoze karcinoma dojke (79). U našoj studiji smo bilateralnost definirali kao istodobni pronalazak karcinoma u obje dojke jer nismo bili u mogućnosti pratiti svakog bolesnika 12 mjeseci da se vidi hoće li se razviti sinkroni karcinom dojke. Međutim iz navedenih postotaka je evidentno da je u našoj studiji uočeno više bilateralnih karcinoma u trenutku postavljanja bolesti nego u njihovoj gdje je promatrana pojava bilateralnosti tijekom 12 mjeseci nakon postavljanja dijagnoze.

Kod 270 bolesnika je bila zabilježena zahvaćenost pojedinog kvadranta dojke. U gornjem lateralnom kvadrantu se nalazilo 44,44% analiziranih karcinoma. U Ujedinjenom Kraljevstvu je provedeno dugogodišnje istraživanje o zahvaćenosti pojedinog kvadranta. Prema podatcima iz tog istraživanja 1979. godine je u GLK bilo 13% dijagnosticiranih karcinoma, dok je u 2013. godini taj broj bio 28%, što govori o znatnom porastu incidencije karcinoma u GLK u Ujedinjenom Kraljevstvu tijekom godina (80). Teza o tome da je GLK predilekcijsko mjesto za razvoj karcinoma dojke zbog toga što se u njemu nalazi najveći udio epitelnog tkiva je potvrđena u više istraživanja (81).

U analizi lokacije karcinoma provedenoj na 268 bolesnika, najviše karcinoma je bilo smješteno u GLK lijeve dojke (26,49%). Druga lokacija po učestalosti je bila GLK desne dojke (17,91%) dok je najmanji broj analiziranih karcinoma pronađen retromamilarno u desnoj dojci (0,75%).

Imunohistokemijska analiza imunofenotipskih karakteristika karcinoma je provedena u 321 bolesnika. Na temelju ekspresije estrogenski receptora, progesteronskih receptora, humanog epidermalnog faktora rasta 2 i proliferacijskog indeksa Ki-67 tumori su podijeljeni u 4 skupine. Najveći broj tumora je pripadao luminalnoj B skupini (48,6%). U skupini luminalnih A karcinoma je bilo njih 43,61%. Devetnaest karcinoma je bilo trostruko negativnog podtipa (5,92%), dok ih je najmanje bilo HER2 pozitivnog podtipa (1,87%). Prema podatcima Sjevernoameričkog udruženja središnjih registra karcinoma, najzastupljeniji podtip karcinoma u 2019. godini u Sjedinjenim Američkim Državama je bio luminalni A, s udjelom od čak 73% (76). Pandit i sur. su u svojoj analizi molekularnih podtipova temeljenoj na 2062 bolesnika dokumentirali luminalnu A skupinu kao najzastupljeniju u Zapadnoj Indiji (37%) (82).

Veličina tumora je važan prognostički čimbenik. Utvrđeno je da bolesnice s većim tumorima imaju lošiju prognozu (1). Analizirali smo veličinu tumora na 192 operativna materijala. Medijan veličine tumora bio je 15 mm. Prosječna veličina karcinoma dojke u Europi 1990-ih prema bazi Oncopola je iznosila 18 mm (83). S druge pak strane, u studiji Younga i sur. srednja vrijednost veličine tumora na patohistološkom materijalu je bila 25,6 mm (84). U istraživanju karakteristika karcinoma dojke u Saudijskoj Arabiji, prosječna veličina karcinoma dojke je bila 32 mm (85). Rezultati obje studije su pokazali značajno veće vrijednosti veličine karcinoma od onih u našoj studiji. Vjerojatan razlog tome je što se u Hrvatskoj kao i u većini Europskih zemalja sustavno provodi probir na karcinom dojke kod žena u dobi od 50-69 godina, što pridonosi ranijem otkrivanju karcinoma (25). Raspodijelivši veličine tumora u kategorije, najviše karcinoma u našem istraživanju je bilo veličine 10-19 mm (45,31%). Manje od 1 cm je bilo 20,31% karcinoma, dok je iznad 2 cm bilo njih 34,38%. U Kanadskoj studiji Provenchera i sur. provedenoj na uzorku od 6002 bolesnika, 38,97% karcinoma je bilo veće od 2 cm, što je usporedivo s našom studijom (86). U studiji pak provedenoj u Meksiku, 69,59% karcinoma je bilo veće od 2 cm što je duplo veći udio tih karcinoma nego u našoj studiji (87).

S obzirom na histološki tip, 319 karcinoma smo podijelili na 4 skupine: NOS (invazivni karcinomi dojke nespecijalnog tipa), lobularni, ostali histološki podtipovi te

karcinomi kombiniranog tipa. Najveći broj karcinoma dojke je bio nespecijalnog tipa (72,73%) što je u skladu sa svjetskim rezultatima.

Nottinghamskom shemom prema Elston-Ellisovom sustavu karcinomi se dijele u 3 histološka gradusa na temelju diferenciranosti žljezdanih struktura, polimorfizama stanica te mitotičke aktivnosti (69). Histološki gradus tumora je bilo moguće odrediti u 208 bolesnika. U našoj studiji dobro diferenciranih tumora je bilo 32,21%. Umjereno diferenciranih je bilo 52,88% a slabo diferenciranih 14,90%. U usporedbi s podatcima za Europu, u našem istraživanju je bio niži udio slabo diferenciranih karcinoma za čak 15,10% (83). U studiji Thomasa i sur. postotak udjela gradusa je bio sličan podatcima za Europu (88).

Limfni čvorovi aksile su analizirani kod 178 bolesnika. Nezahvaćeni karcinomom bili su kod 71,43% bolesnika. Zahvaćenost do 3 limfna čvora je bila prisutna kod 17,71% bolesnika, dok je 6,28% bolesnika imalo zahvaćenost više od 4 limfna čvora. U usporedbi s Europskim podatcima, u našem istraživanju je bila manja zahvaćenost limfnih čvorova aksile te također broj zahvaćenih limfnih čvorova je bio manji (83).

Iako postoje studije poput one Andersa i sur. koje su uočile da su kod mlađih žena pronađeni veći tumori, u našoj studiji provedenoj na 192 operativna materijala Pearsonovom analizom korelacije nismo pronašli povezanost dobi s veličinom karcinoma (89).

Analizirajući medijan dobi 321 bolesnika prema imunofenotipu zabilježili smo statističku značajnu razliku između određenih imunofenotipova. Tako je medijan dobi u skupini luminalnog B/HER2+ karcinoma za 9 godina manji nego u skupini luminalnog A imunofenotipa ($P<0.01$) te za 8 manji nego u skupini luminalnog B/HER2- podtipa ($P<0.01$) . Nađenu razliku se može objasniti tvrdnjom da karcinomi kod mlađih žena imaju povećanu ekspresiju HER2+ (89).

Pronašli smo i statistički značajnu povezanost fokalnosti s histološkim tipom karcinoma na uzorku od 190 operativnih materijala. Udio solitarnih karcinoma u skupini invazivnih karcinoma dojke nespecijalnog tipa je za 4,5 puta veći nego u skupini lobularnih karcinoma. Iako je u dostupnoj literaturi navedena povezanost lobularnog karcinoma s multifokalnošću mi tu tvrdnju nismo dokazali. Vjerojatan razlog tome je što je u studiju bio uključen mali broj lobularnih karcinoma te taj uzorak nije reprezentativan na populaciju.

Svrstavši imunofenotipove u 2 kategorije kod 207 bolesnika smo utvrdili statistički značajnu razliku u histološkim gradusima između luminalnih A i ostalih imunofenotipova

(luminalni B, HER2+ i trostruko negativni). Udio dobro diferenciranih karcinoma je u skupini luminalnih A za 4,5 puta veći nego u skupini ostalih imunofenotipova. Udio srednje diferenciranih karcinoma je u skupini ostalih imunofenotipova za 1,7 puta veća nego u skupini luminalnih A. Također, i udio slabo diferenciranih karcinoma je u skupini ostalih imunofenotipova za 9,6 puta veći nego u skupini luminalnih A karcinoma. Navedeno govori u prilog tome da su luminalni A karcinomi dobro diferencirani karcinomi koji imaju visok odgovor na onkološko liječenje te najbolju prognozu (90).

U našu studiju je bilo uključeno 188 nalaza iglene biopsije. Prosječno po svakoj iglenoj biopsiji su uzeta 2,2 cilindara. Liberman i sur. su u svom istraživanju dokazali da ako se iglenom biopsijom uzme 5 cilindara, njezin doprinos dijagnostici poraste na 99%. Također preporučuje se uzimanje još dodatnih cilindara ako je lezija koja se punktira kalcificirana (91).

Nalaz iglene biopsije i operativnog materijala je imao 141 bolesnik. Svim navedenim bolesnicima je na operativnom materijalu dijagnosticiran invazivni karcinom dojke. Na navedenom uzorku smo izračunali da je osjetljivost iglene biopsije u dijagnosticiranju malignih karcinoma dojke 98,58%. Navedena osjetljivost je usporediva s osjetljivošću u drugim studijama. Osjetljivost iglene biopsije u prepoznavanju tumorske invazije bazalne membrane iznosila je 97,12% jer u bioptatu 4 karcinoma nije dobivena invazivna komponenta. Mogući uzrok može biti mali broj uzetih cilindara po biopsiji, što sugerira da bi se trebao povećati broj uzetih cilindara.

Jedan od ciljeva naše studije je bio i izračunati osjetljivost citologije u prepoznavanju invazivnih karcinoma dojke. To smo učinili svrstavajući C5 i C4 dijagnoze u skupinu malignih dijagnoza, a C3 i C2 u skupinu benignih dijagnoza. Tako dobivena osjetljivost citologije je iznosila 96,43% što korelira s ostalim studijama kod kojih je opisna osjetljivost iznosila 96,77% i 97,01% (40,92). Visoka osjetljivost citološke punkcije govori u prilog tome da je citologija korisna metoda u diferenciranju malignih i benignih lezija.

Nedostatak studije je što svi bolesnici nisu imali sve analize provedene u KBC-u Split. Dio bolesnika je na temelju preoperativne dijagnostike provedene izvan ustanove operiran u KBC-u Split. Zbog navedenog nam je uvid u nalaze analiza bio ograničen. Jednako tako dio bolesnika kojima je biopsijom dokazan maligni tumor u 2019. godini, nije do kraja promatrane godine imao podatak o kirurškom liječenju ili je svoje liječenje nastavio u drugim klinikama. Dio bolesnika nije imao potpune kliničke podatke.

6. ZAKLJUČCI

1. U 2019. godini u Kliničkom bolničkom centru Split su dijagnosticirana 334 bolesnika s invazivnim karcinomom dojke. Među oboljelima je bilo 330 (98,8%) žena i 4 (1,2%) muškaraca. Prosječna životna dob bolesnika je bila 63,2 ± 13,3 god. (medijan: 63; Q1-Q3: 54-73 god., min-max: 28-96 god.). Najveći broj bolesnika je pripadao dobnoj skupini 60-69 godina.

2. Prema fokalnosti zabilježenoj na 192 operativna materijala najviše je bilo solitarnih karcinoma (77,08%), dok je multifokalnost zabilježena kod njih 21,88%. Od analiziranih 168 karcinoma najveći broj njih je bio smješten u gornjem lateralnom kvadrantu lijeve dojke. Najzastupljenija kategorija veličine tumora na 192 operativna materijala je bila ona od 10 do 19 mm kod 45,31% karcinoma. Kod 319 karcinoma je bio zabilježen histološki tip, a među njima je najzastupljeniji bio invazivni karcinom dojke nespecijalnog tipa (NOS). Luminalni B podtip najzastupljeniji imunofenotip u analizi 321 karcinoma. Histološki gradus je bilo moguće odrediti kod 208 dijagnosticiranih karcinoma te je među njima karcinoma visokog gradusa bilo 32,21%. Više od polovice bolesnika uključenih u analizu invazivnosti (308) je imalo *in situ* komponentu uz invazivni karcinom. Najviše je bio zastupljen DCIS, u 73,68% analiziranih uzoraka. Najviše bolesnika u skupini onih koji su imali zahvaćene limfne čvorove, imalo je patološki N1a stadij bolesti.

3. Na uzorku od 190 karcinoma zabilježena je statistički značajna povezanost fokalnosti s histološkim tipom karcinoma. Udio solitarnih karcinoma u skupini invazivnih karcinoma dojke nespecijalnog tipa je za 4,5 puta veći nego u skupini lobularnih karcinoma te za 4 puta veći nego u skupini ostalih histoloških tipova.

4. Na temelju analize 192 operativna materijala nije pronađena povezanost između dobi bolesnika i veličine tumora dok je u analizi 321 bolesnika zabilježena statistički značajna povezanost dobi bolesnika s imunofenotipom tumora. Medijan dobi u skupini bolesnika s luminalnim B/HER2 pozitivnim tumorima je za 9 godina manji u odnosu na tumore luminalnog A podtipa te za 8 manji u odnosu na skupinu bolesnika s lumunalnim B/HER2- karcinomom.

5. Analizirajući 207 karcinoma zabilježena je statistički značajna povezanost između histološkog gradusa i imunofenotipa. Udio histološkog gradusa 1 je u skupini luminalnih A karcinoma za 4,5 puta veći nego u skupini ostalih imunofenotipova.

6. Nije zabilježena statistički značajna razlika između histoloških tipova, imunofenotipova i histoloških gradusa u dobnim skupina (≤63; >63). Nije zabilježena statistički značajna razlika veličine tumora prema imunofenotipskim skupinama.

7. Zabilježena je statistički značajna razlika veličine tumora prema limfovaskularnoj invaziji na uzorku od 161 bolesnika. Medijan veličine tumora s limfovaskularnom invazijom je za 7 mm veći nego onih bez limfovaskularne invazije.

8. Zabilježena je i statistički značajna razlika veličine tumora prema zahvaćenosti limfnih čvorova aksile na uzorku od 175 karcinoma. Medijan veličine tumora koji zahvaćaju limfne čvorove aksile je za 5,5 mm veći nego u onih koji ne zahvaćaju limfne čvorove.

9. Citološka dijagnostika i iglena biopsija imaju visoku osjetljivost u dijagnosticiranju malignih tumora dojke. Osjetljivost citologije je iznosila 96,43% dok je osjetljivost iglene biopsije iznosila 98,58%. Osjetljivost iglene biopsije u prepoznavanju tumorske invazije bazalne membrane je iznosila 97,12%.

10. Na temelju analize 209 provedenih operacija smo dokazali da postoji statistički značajna povezanost vrste operacije i medijana slobodnog ruba. Medijan slobodnog ruba kod mastektomije je za 7 mm veći od medijana slobodnog ruba kod kvadrantektomije te za 8 mm veći nego kod tumorektomije. Između kvadrantektomije i tumorektomije nema statistički značajne razlike u medijanu slobodnog ruba.

7. POPIS CITIRANE LITERATURE

1. Vrdoljak E, Belac Lovasić I, Kusić Z, Gugić D, Juretić A. Klinička onkologija. 3. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2018. str.203-13.

2. Gco.iarc.fr. [Internet]. Breast cancer. [citirano 3 lip 2020]. Dostupno na: http://gco.iarc.fr/today%0Ahttps://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/900-world-fact-sheets.pdf

3. DeSantis CE, Ma J, Gaudet MM, Newman LA, Miller KD, Goding Sauer A i sur. Breast cancer statistics, 2019. CA Cancer J Clin. 2019;69(6):438–51.

4. Šekerija M, Bubanović L, Novak P, Veltruski J, Glibo M, Stavinoha M i sur. Registar za rak Republike Hrvatske - Incidencija raka u Hrvatskoj 2017. Hrv zavod za javno Zdr. 2020;Bilten 42(42).

5. Matsen CB, Neumayer LA. Breast cancer: A review for the general surgeon. JAMA Surg. 2013;148(10):971–9.

6. Sun YS, Zhao Z, Yang ZN, Xu F, Lu HJ, Zhu ZY i sur. Risk factors and preventions of breast cancer. Int J Biol Sci. 2017;13(11):1387–97.

7. Mina L, Storniolo AM, Douglas H, Hunter C, Ludwig K. Breast cancer prevention and treatment. Indianapolis: Springer Nature; 2016. str. 9.

8. Damjanov I, Seiwerth S, Jukić S, Nola M. Patologija: bolesti dojke. 4. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2014. str. 639-58.

9. Koo MM, von Wagner C, Abel GA, McPhail S, Rubin GP, Lyratzopoulos G. Typical and atypical presenting symptoms of breast cancer and their associations with diagnostic intervals: Evidence from a national audit of cancer diagnosis. Cancer Epidemiol. 2017;48:140–6.

10. CDC.gov [Internet]. What are the symptoms of breast cancer? [citirano 6 lip 2020]. Dostupno na: https://www.cdc.gov/cancer/breast/basic_info/symptoms.htm

11. Shah R, Rosso K, David Nathanson S. Pathogenesis, prevention, diagnosis and treatment of breast cancer. World J Clin Oncol. 2014; 5(3): 283–98.

12. MSD.hr [Internet]. Rak dojke. [citirano 6 lip 2020]. Dostupno na: http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/ginekologija/bolesti-dojke/rak-dojke

13. Cserni G. Histological type and typing of breast carcinomas and the WHO classification changes over time. Pathologica. 2020;112:25–41.

14. Wu Q, Li J, Sun S, Zhu S, Chen C, Wu J. Breast carcinoma in situ: An observational study of tumor subtype, treatment and outcomes. Oncotarget. 2017.;8(2):2361–71.

15. Barrio A V, Van Zee KJ. Controversies in the treatment of ductal carcinoma in situ. Annu Rev Med. 2017;68(1):197–211.

16. Wen HY, Brogi E. Lobular Carcinoma In Situ. Surg Pathol Clin; 2018;11:123–45.

17. Mamtani A, King TA. Lobular breast cancer: different disease, different algorithms? Surg Oncol Clin N Am. 2018;27(1):81–94.

18. Lundgren C, Bendahl PO, Borg Å, Ehinger A, Hegardt C, Larsson C i sur. Agreement between molecular subtyping and surrogate subtype classification: a contemporary population-based study of ER-positive/HER2-negative primary breast cancer. Breast Cancer Res Tretm. 2019;178(2):459–67.

19. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B i sur. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer. Ann Oncol. 2013;24(9):2206-23.

20. CAP.org [Internet]. Protocol for the examination of resection specimens from patients with invasive carcinoma of the breast. [citirano 2 srp 2020]. Dostupno na: https://webapps.cap.org/apps/docs/committees/cancer/cancer_protocols/2012/BreastInvasive_12protocol_3100.pdf

21. Brkljačić B, Brnić Z, Grgurević-Dujmić E, Jurković S, Kovačević J, Martić K i sur. Hrvatske smjernice za osiguranje kvalitete probira i dijagnostike raka dojke. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo. 2017. str. 92.

22. Irwig L, Macaskill P, Houssami N. Evidence relevant to the investigation of breast symptoms: The triple test. Breast. 2002;11: 215–20.

23. Hzjz.hr [Internet]. Humanitarna akcija posvećena prevenciji i ranom otkrivanju raka dojke – Dan narcisa. [citirano 20 lip 2020]. Dostupno na: https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-prevencija-nezaraznih-bolesti/humanitarna-akcija-posvecena-prevenciji-i-ranom-otkrivanju-raka-dojke-dan-narcisa/

24. Pleština S, Zelić M, Belovac-Lovasić I, Gugić D, Bolanča A, Katavić K i sur. Nacionalni plan protiv raka 2020. – 2030. Zagreb; 2020. str. 33.

25. Hzjz.hr [Internet]. Odjel za programe probira raka dojke. [citirano 25 lip 2020]. Dostupno na: https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-prevencija-nezaraznih-bolesti/odjel-za-programe-probira-raka-dojke/.

26. Zakarija Grković I, Mrduljaš Đujić N. Zdravstvena zaštita žena i trudnica. U: Petric D, Rumboldt M urednici. Obiteljska medicina. Split: Redak; 2015. str. 301-11.

27. Hozo I. Internistička propedeutika s vještinama komuniciranja u kliničkoj medicini. Split: Hrvatsko gastroenetrološko društvo; 2013. str.119-20.

28. Majid S, Tengrup I, Manjer J. Clinical assessment of axillary lymph nodes and tumor size in breast cancer compared with histopathological examination: a population-based analysis of 2,537 women. World J. Surg. 2013;37(1):67-71.

29. Dedić Plavetić N, Silovski T, Tečić Vuger A, Pavlović M, Vazdar L, Herceg D i sur. Smjernice za provođenje dijagnostičkih pretraga prije početka liječenja onkološkog bolesnika – kliničke preporuke hrvatskog društva za internističku onkologiju HLZ-a. Liječ Vjesn. 2018;140:92–105.

30. Hebrang A, Klarić-Čustović R, Brkljačić B, Brnić Z. Radiologija. 3 izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2007. str. 349-60.

31. Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, Benbrahim-Tallaa L, Bouvard V, Bianchini F i sur. Breast-cancer screening-viewpoint of the IARC Working Group. N Engl J Med. 2015;372(24):2353–8.

32. Berg WA, Blume JD, Cormack JB, Mendelson EB, Lehrer D, Böhm-Vélez M i sur. Combined screening with ultrasound and mammography vs mammography alone in women at elevated risk of breast cancer. JAMA. 2008;299(18):2151–63.

33. Berg WA. Tailored supplemental screening for breast cancer: What now and what next? Am J Roentgenol. 2009;192(2):390–9.

34. Kriege M, Brekelmans CTM, Boetes C, Besnard PE, Zonderland HM, Obdeijn IM i sur. Efficacy of MRI and mammography for breast-cancer screening in women with a familial or genetic predisposition. N Engl J Med. 2004;351(5):427-37.

35. Raikhlin A, Curpen B, Warner E, Betel C, Wright B, Jong R. Breast MRI as an adjunct to mammography for breast cancer screening in high-risk patients: Retrospective review. Am J Roentgenol. 2015;204(4):889–97.

36. Veronesi U, Goldhirsch A, Veronesi P,Gentilini OD, Leonard MC. Breast cancer - innovations in research and management. Milan: Springer Int. Pub. 2017. str. 232.

37. Basha MAA, Safwat HK, Alaa Eldin AM, Dawoud HA, Hassanin AM. The added value of digital breast tomosynthesis in improving diagnostic performance of BI-RADS categorization of mammographically indeterminate breast lesions. Insights Imaging. 2020;11(1):26.

38. Šeparović R, Ban M, Silovska T, Oresković LB, Soldić Ž, Podolski P i sur. Kliničke upute Hrvatskoga onkološkog društva za dijagnozu, liječenje i praćenje bolesnica/ka oboljelih od invazivnog raka dojke. Lijec Vjesn. 2015;137(5–6):143–9.

39. Thakkar B, Parekh M, Trivedi NJ, Agnihotri AS, Mangar U. Role of fine needle aspiration cytology in palpable breast lesions and its correlation with histopathological diagnosis. Natl J Med Res. 2014; 4(4): 283-8.

40. Willems SM, Van Deurzen CHM, Van Diest PJ. Diagnosis of breast lesions: Fine-needle aspiration cytology or core needle biopsy? A review. J Clin Pathol. 2012;65(4):287–92.

41. Rakha EA, El-Sayed ME, Reed J, Lee AHS, Evans AJ, Ellis IO. Screen-detected breast lesions with malignant needle core biopsy diagnoses and no malignancy identified in subsequent surgical excision specimens (potential false-positive diagnosis). Eur J Cancer. 2009;45(7):1162-7.

42. Ellis IO, Humphreys S, Michell M, Pinder SE, Wells CA, Zakhour HD. Guidelines for breast needle core biopsy handling and reporting in breast screening assessment. J Clin Pathol. 2004;57(9):897–902.

43. Pan S, Liu W, Jin K, Liu Y, Zhou Y. Ultrasound-guided vacuum-assisted breast biopsy using mammotome biopsy system for detection of breast cancer: Results from two high volume hospitals. Int J Clin Exp Med. 2014;7(1):239–46.

44. American Cancer Society. Breast cancer early detection and diagnosis american cancer society recommendations for the early detection of breast cancer. CA Cancer J Clin 2016;1:62.

45. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT i sur. Early breast cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Onc. 2019;30:1194–220.

46. Xing L, He Q, Wang YY, Li HY, Ren GS. Advances in the surgical treatment of breast cancer. Chinese Clin Oncol. 2016;5(3):1–10.

47. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Saccozzi R, Luini A i sur. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. N Engl J Med. 2002;347(16):1227–32.

48. Association of Breast Surgery. Surgical guidelines for the management of breast cancer. Eur J Surg Oncol. 2009; 35(1):1-22.

49. Bertozzi N, Pesce M, Santi PL, Raposio E. Oncoplastic breast surgery: comprehensive review. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2017;21(11):2572-85.

50. Stanec Z, Žic R, Kozomara D. Kirurgija. 3 izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2016. str. 845-47.

51. Kubíková E, Badidova J, Klein M, Beder I, Benus R, Polak S i sur. Sentinel lymph node - historical background and current views on its signifi cance in complex management of breast cancer patients. Brat Med J. 2019;130:410–6.

52. Rao R, Euhus D, Mayo HG, Balch C. Axillary node interventions in breast cancer: A systematic review. JAMA - J Am Med Assoc. 2013;310(13):1385-94.

53. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, Beitsch PD, Whitworth PW, Blumencranz PW i sur. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: A randomized clinical trial. JAMA - J Am Med Assoc. 2011; 305(6):569-75.

54. DiSipio T, Rye S, Newman B, Hayes S. Incidence of unilateral arm lymphoedema after breast cancer: A systematic review and meta-analysis. Lancet Oncol. 2013;14(6):500-15.

55. Bergmann A, Mendes VV, De Almeida Dias R, Do Amaral E Silva B, Da Costa Leite Ferreira MG i sur. Incidence and risk factors for axillary web syndrome after breast cancer surgery. Breast Cancer Res Treat. 2012; 131(3):987-92.

56. Giuliano AE, Ballman K V., McCall L, Beitsch PD, Brennan MB, Kelemen PR i sur. Effect of axillary dissection vs no axillary dissection on 10-year overall survival among women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: The ACOSOG Z0011 (Alliance) randomized clinical trial. JAMA. 2017; 318(10):918-26.

57. Lyman GH, Somerfield MR, Bosserman LD, Perkins CL, Weaver DL, Giuliano AE. Sentinel lymph node biopsy for patients with early-stage breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. J Clin Oncol. 2017; 35(5):561-4.

58. Rugo HS, Melin SA, Voigt J. Scalp cooling with adjuvant/neoadjuvant chemotherapy for breast cancer and the risk of scalp metastases: systematic review and meta-analysis. Breast Cancer Res Treat. 2017;163(2):199–205.

59. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I i sur. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. N Engl J Med. 2005;353(16):1659–72.

60. Hellriegel M, Emons G. Medical treatment of breast cancer. U: Breast Cancer: Diagnostic Imaging and Therapeutic Guidance. 2017. str. 535-41.

61. Francis PA, Pagani O, Fleming GF, Walley BA, Colleoni M, Láng I i sur. Tailoring adjuvant endocrine therapy for premenopausal breast cancer. N Engl J Med. 2018; 379(2):122-37.

62. Chumsri S, Howes T, Bao T, Sabnis G, Brodie A. Aromatase, aromatase inhibitors, and breast cancer. J Steroid Biochem Mol Biol. 2011;125(1-2):13-22.

63. Teshome M, Hunt KK. Neoadjuvant therapy in the treatment of breast cancer. Surg Oncol Clin N Am. 2014;23(3):505–23.

64. Colomer R, Saura C, Sánchez-Rovira P, Pascual T, Rubio IT, Burgués O i sur. Neoadjuvant management of early breast cancer: a clinical and investigational position statement. Oncologist. 2019;24(5):603–11.

65. Baker GM, King TA, Schnitt SJ. Evaluation of breast and axillary lymph node specimens in breast cancer patients treated with neoadjuvant systemic therapy. Adv Anat Pathol. 2019;26(4):221–34.

66. Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N i sur. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: The CTNeoBC pooled analysis. Lancet. 2014; 384:164-72.

67. Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JPA. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis. J Natl cancer Inst. 2005;97(3):188-94.

68. Cardoso F, Senkus E, Costa A, Papadopoulos E, Aapro M, André F i sur. 4th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 4). Ann Oncol. 2018;29(8):1634–57.

69. JohnsHopkinPathology.org [Internet].Staging & grade - breast pathology [citirano 13 srp 2020]. Dostupno na: https://pathology.jhu.edu/breast/staging-grade/

70. Rakha E, Reis-Filho JS, Baehner F, Dabbs DJ, Decker T, Eusebi V i sur. Breast cancer prognostic classification in the molecular era: the role of histological grade. Breast Cancer Res. 2010;12(4):207.

71. Cap.org [Internet]. Template for reporting results of biomarker testing of specimens from patients with carcinoma of the breast.2020 [citirano 5 lip 2020]. Dostupno na: www.cap.org/cancerprotocols

72. Li XX, Gao SY, Wang PY, Zhou X, Li YJ, Yu Y i sur. Reduced expression levels of let-7c in human breast cancer patients. Oncol Lett. 2015;9:1207-12.

73. Laboratorybestpracticeblog.com [Internet]. Current challenges for her2 immunohistochemistry testing in diagnostic pathology [citirano 13 lip 2020]. Dostupno na: https://blog.ucdmc.ucdavis.edu/labbestpractice/index.php/2019/05/15/current-challenges-for-her2-immunohistochemistry-testing-in-diagnostic-pathology/

74. Dowsett M, Nielsen T, A'Hern R, Bartlett J, Coombes R, Cuzick J i sur. Assessment of Ki67 in breast cancer: recommendations from the international Ki67 in breast cancer working group. J Natl Cancer Inst. 2011;103(22):1656-64.

75. Cancer.org [Internet]. Cancer facts & figures 2020. [citirano 17 srp 2020]. Dostupno na:https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2020/cancer-facts-and-figures-2020.pdf

76. Cancer.org [Internet]. Breast cancer facts & figures 2019-2020. [citirano 17 srp 2020]. Dostupno na: https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/breast-cancer-facts-and-figures/breast-cancer-facts-and-figures-2019-2020.pdf

77. Tot T, Gere M, Hofmeyer S, Bauer A, Pellas U. The subgross morphology of breast carcinomas: a single-institution series of 2033 consecutive cases documented in large-format histology slides. Virchows Arch. 2020;476(3):373–81.

78. Wilting J, Hagedorn M. Left-right asymmetry in embryonic development and breast cancer: common molecular determinants? Curr Med Chem. 2011;18(36):5519–27.

79. Ozturk A, Alco G, Sarsenov D, Ilgun S, Ordu C, Koksal U i sur. Synchronous and metachronous bilateral breast cancer: A long-term experience. JBUON. 2018;23(6):1591–600.

80. Bright CJ, Rea DW, Francis A, Feltbower RG. Comparison of quadrant-specific breast cancer incidence trends in the United States and England between 1975 and 2013. Cancer Epidemiol. 2016;44:186–94.

81. Lee AHS. Why is carcinoma of the breast more frequent in the upper outer quadrant? A case series based on needle core biopsy diagnoses. Breast. 2005;14(2):151–2.

82. Pandit P, Patil R, Palwe V, Gandhe S, Nagarkar R. Prevalence of molecular subtypes of breast cancer: a single institutional experience of 2062 patients. Eur J breast Heal. 2020;16(1):39–43.

83. Blamey RW, Hornmark-Stenstam B, Ball G, Blichert-Toft M, Cataliotti L, Fourquet A i sur. ONCOPOOL - A European database for 16,944 cases of breast cancer. Eur J Cancer. 2010;46(1):56–71.

84. Yoo EY, Nam SY, Choi HY, Hong MJ. Agreement between MRI and pathologic analyses for determination of tumor size and correlation with immunohistochemical factors of invasive breast carcinoma. Acta radiol.2018;59(1):50–7.

85. Al-thoubaity FK. Molecular classification of breast cancer: A retrospective cohort study. Ann Med Surg. 2020;49:44–8.

86. Provencher L, Diorio C, Hogue J-C, Doyle C, Jacob S. Viewpoints and debate: Does breast cancer tumor size really matter that much? Breast. 2012;21(5):682-5.

87. Pérez-Rodríguez G, Aranda-Moreno C, Olivares-Corichi IM, Garcia-Sanchez JR. The association of subtypes of breast cancer with tumour characteristics and reproductive factors in 1326 Mexican women. Wspolczesna Onkol. 2015;19(6):462–6.

88. Thomas JSJ, Kerr GR, Jack WJL, Campbell F, McKay L, Pedersen H-C i sur. Histological grading of invasive breast carcinoma -a simplification of existing methods in a large conservation series with long-term follow-up. Histopathology. 2009;55(6):724-31.

89. Anders CK, Hsu DS, Broadwater G, Acharya CR, Foekens JA, Zhang Y i sur. Young age at diagnosis correlates with worse prognosis and defines a subset of breast cancers with shared patterns of gene expression. J Clin Oncol. 2008;26(20):3324–30.

90. Zore Z, Stanec M, Milas I, Penavić I, Oresić T, Roth A i sur. Epidemiologija invazivnih tumora dojke s obzirom na patohistoloske i imunohistokemijske prognosticke cimbenike. Acta Med Croatica. 2012;66(4):315–20.

91. Liberman L, Dershaw DD, Rosen PP, Abramson AF, Deutch BM, Hann LE. Stereotaxic 14-gauge breast biopsy: How many core biopsy specimens are needed? Radiology. 1994;192(3):793-5.

92. Waghmare R, Sakore S, Rathod S. Fine needle aspiration cytology of breast lesions and correlation with histopathology. Int J Res Med Sci. 2016;3:4416–21.

8. SAŽETAK

Ciljevi: Utvrditi karakteristike invazivnih karcinoma dojke dijagnosticiranih u KBC-u Split tijekom 2019. godine te analizirati osjetljivost citologije i iglene biopsije u dijagnostici malignih tumora dojke.

Ispitanici i metode: Retrospektivno istraživanje provedeno je na Kliničkom zavodu za patologiju, sudsku medicinu i citologiju KBC-a Split. U studiju su uključena 334 bolesnika s dijagnosticiranim invazivnim karcinom dojke u 2019. godini, dok su u pojedine analize bolesnici uključeni ovisno o zabilježenosti promatrane karakteristike. Uvidom u medicinsku dokumentaciju prikupljeni su klinički podatci, podatci o citološkom nalazu te patohistološkim karakteristikama karcinoma.

Rezultati: U KBC-u Split su tijekom 2019. godine dijagnosticirana 334 bolesnika s invazivnim karcinomom dojke. Među oboljelima je bilo 98,8% žena. Medijan dobi bolesnika je iznosio 63 godine, a medijan veličine tumora na operativnom materijalu 15 mm. Po fokalnosti, 77,08% analiziranih tumora je bilo solitarno, a najčešća lokalizacija karcinoma bio GLK lijeve dojke. Luminalni B je bio najzastupljeniji imunofenotip (48,6%), dok je prevladavajući histološki tip bio invazivni karcinom dojke nespecijalnog tipa (72,73%). Limfni čvorovi aksile nisu bili pozitivni u 71,43% bolesnika. Uočena je statistički značajna povezanost fokalnosti i histološkog tipa karcinoma (P=0,012) te imunofenotskih kategorija i histološkog gradusa tumora (P<0,01). Nije utvrđena korelacija veličine tumora s dobi bolesnika (P=0,383), ali je pronađena statistički značajna povezanost medijana dobi bolesnika s imunofenotipom tumora (P=0,025). Statistički je značajna povezanost vrste operacije i medijana slobodnog ruba (P<0,01). Osjetljivost citološke dijagnostike je iznosila 96,43%, a iglene biopsije 98,58%.

Zaključak: Među invazivnim karcinoma dojke dijagnosticiranima u KBC-u Split tijekom 2019. godine, učestaliji su solitarni tumori smješteni u GLK lijeve dojke. Najzastupljeniji histološki tip je invazivni karcinom NST, dok je po imunofenotipu najzastupljeniji luminalni B podtip. HER2 pozitivni tumori češći su u mlađoj životnoj dobi. Citološka dijagnostika i iglena biopsija su visoko osjetljive pretrage u dijagnostici karcinoma dojke.

9. SUMMARY

Objectives: The main purpose of this study was to determine the characteristics of invasive breast cancers diagnosed at the University Hospital of Split during 2019. The second aim was to analyze the sensitivity of FNAC and CNB in the detection of breast malignancies.

Subjects and methods: A retrospective study was conducted at the Clinical Department of Pathology, Forensic Medicine and Cytology of the University Hospital of Split. This study included 334 patients with diagnoses of invasive breast cancer in 2019, while in some analyzes patients were included depending on the observed characteristics. Clinical data, cytological and pathohistological characteristics of cancer were collected by inspecting medical documentation.

Results: In 2019, 334 patients with invasive breast cancer were diagnosed at the University Hospital of Split. Among the patients, 98.8% were women. The median age of the patient was 63 years, and the median tumor size on the operative material was 15 mm. By focality, 77.08% of the analyzed tumours were solitary,and the most common localization of the cancer was the upper lateral quadrant of the left breast. Luminal B was the most common immunophenotype (48.6%), while the predominant histological type was invasive breast cancer of the nonspecial type (72.73%). Axillary lymph nodes were unaffected by cancer in 71.43% of patients. There was a statistically significant correlation between focality and histological type of cancer (P=0.012), and immunophenotypic categories and histological grade of the tumour (P<0.01). No correlation was found between tumour size and patients age *(*P=0.383), but a statistically significant association of the median age of patients with tumour immunophenotype was found (P=0.025). There was a statistically significant correlation between the type of surgery and the median of free edge (P<0.01). The sensitivity of FNAC was 96.43%, and CNB 98.58%.

Conclusion: Among invasive breast cancers diagnosed at University Hospital of Split during 2019, more common are solitary tumours located in the upper lateral quadrant of left breast. The most common histological type is invasive NST carcinoma, while the most common immunophenotype is the luminal B subtype. FNAC and CNB are highly sensitive tests in the detection of breast malignancies.

10. ŽIVOTOPIS

OSOBNI PODATCI

Ime i prezime: Milka Kovačić

Datum rođenja: 22. srpnja 1994. godine

Mjesto rođenja: Split, Hrvatska

Državljanstvo: Hrvatsko

Elektronska pošta: kovacic.milka@gmail.com

OBRAZOVANJE

2001. – 2009. Osnovna škola "Josip Pupačić", Omiš

2009. – 2013. III. gimnazija Split

2013. – 2020. Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu – smjer doktor medicine

11. PRILOG

KLINIČKI BOLNIČKI CENTAR SPLIT
ETIČKO POVJERENSTVO

Klasa: 500-03/20-01/73
Ur.br.: 2181-147-01/06/M.S.-20-02
Split, 10.07.2020.

I Z V O D
IZ ZAPISNIKA SA ELEKTRONSKE SJEDNICE ETIČKOG POVJERENSTVA KBC SPLIT - 24.06.2020.

8.

Doc.dr.sc. Dinka Šundov iz Zavoda za patologiju, sudsku medicinu i citologiju KBC-a Split, uputila je Etičkom povjerenstvu zamolbu za odobrenje provedbe istraživanja:

" MALIGNI TUMORI DOJKE DIJAGNOSTICIRANI U KLINIČKOM BOLNIČKOM CENTRU SPLIT TIJEKOM 2019. GODINE"

Istraživanje za potrebe diplomskog rada studentice Milke Kovačić će se provesti u Zavodu za patologiju, sudsku medicinu i citologiju KBC-a Split u srpnju 2020.

Nakon razmatranja zahtjeva, donijet je sljedeći

Z a k lj u č a k

Iz priložene dokumentacije razvidno je da je Plan istraživanja usklađen s odredbama o zaštiti prava i osobnih podataka ispitanika iz Zakona o zaštiti prava pacijenata (NN169/04, 37/08) i Zakona o provedbi Opće uredbe o zaštiti podataka (NN 42/18), te odredbama Kodeksa liječničke etike i deontologije (NN55/08, 139/15) i pravilima Helsinške deklaracije WMA 1964-2013 na koje upućuje Kodeks.

PREDSJEDNIK ETIČKOG POVJERENSTVA
KLINIČKOG BOLNIČKOG CENTRA SPLIT
PROF. DR. SC. MARIJAN SARAGA

KLINIČKI BOLNIČKI CENTAR SPLIT
Etičko povjerenstvo