

Prognostički čimbenici kod luminalnih A i luminalnih B intrizičnih podtipova karcinoma dojke

Gudelj, Raffaella

Master's thesis / Diplomski rad

2021

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine Osijek / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet Osijek**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:152:225591>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-21**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Medicine Osijek](#)



SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU

MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I

DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINE

Gudelj Raffaella

**PROGNOSTIČKI ČIMBENICI KOD
LUMINALNIH A I LUMINALNIH B
INTRINZIČNIH PODTIPOVA
KARCINOMA DOJKE**

Diplomski rad

Osijek, 2021.

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU

MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I

DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINE

Gudelj Raffaella

**PROGNOSTIČKI ČIMBENICI KOD
LUMINALNIH A I LUMINALNIH B
INTRINZIČNIH PODTIPOVA
KARCINOMA DOJKE**

Diplomski rad

Osijek, 2021.

Rad je ostvaren u Kliničkom zavodu za patologiju i sudsku medicinu, Kliničkog bolničkog centra (KBC) Osijek, na Katedri za patologiju Medicinskog fakulteta, Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku.

Mentor rada: doc.dr.sc. Jasmina Rajc, dr. med., specijalist patološke anatomije.

Rad ima 32 lista, 4 tablice i 14 slika.

PREDGOVOR RADU:

"Bit će nešto od tebe." – L.G.

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. Epidemiologija i incidencija	1
1.2. Klasifikacija	1
1.3. Dijagnostika i klinička slika	4
1.4. Prognostički čimbenici	5
2. CILJEVI	8
3. ISPITANICI I METODE	9
3.1. Ustroj studije	9
3.2. Ispitanici	9
3.3. Metode	9
3.4. Statističke metode	10
4. REZULTATI	11
5. RASPRAVA	25
6. ZAKLJUČCI	27
7. SAŽETAK	28
8. SUMMARY	29
9. LITERATURA	30
10. ŽIVOTOPIS	32
11. PRILOZI	33

POPIS KRATICA

AJCC – American Joint Committee on Cancer

BRCA gen– BReast CAncer gene

DCIS – engl. ductal carcinoma in situ

DNK – deoksiribonukleinska kiselina

EGFR – eng. epidermal growth factor receptor

ER – estrogenski receptor

ESMO – European Society for Medical Oncology

HER – eng. human epidermal growth factor receptor

HZJZ – Hrvatski zavod za javno zdravstvo

IDC – invazivni duktalni karcinom

IHK – imunohistokemija

ILC – eng. invasive lobular carcinoma

ISH – in situ hibridizacija

KBC – Klinički bolnički centar

LCIS – eng. lobular carcinoma in situ

MR – magnetna rezonanca

NOS – eng. not otherwise specified

NST – eng. not special type

PET – pozitronska emisijska tomografija

PR – progesteronski receptor

SZO – Svjetska zdravstvena organizacija

Tis – tumor in situ

POPIS TABLICA

Tablica 1. Imunohistokemijske karakteristike pojedinih podtipova karcinoma dojke.....	2
Tablica 2. TNM klasifikacija karcinoma dojke.....	2
Tablica 3. Stadij bolesti na temelju TNM klasifikacije.....	4
Tablica 4. Histološki gradus.....	6

POPIS SLIKA

Slika 1. Učestalost karcinoma dojke tijekom 5-godišnjeg razdoblja	11
Slika 2. Učestalost karcinoma dojke prema dobnim skupinama.....	12
Slika 3. Učestalost karcinoma dojke prema najčešće dijagnosticiranim histološkim tipovima karcinoma dojke	13
Slika 4. Učestalost karcinoma dojke prema histološkom gradusu	14
Slika 5. Učestalost karcinoma dojke prema stadiju bolesti u vrijeme dijagnoze	15
Slika 6. Stanje aksilarnih limfnih čvorova u vrijeme dijagnoze karcinoma dojke.....	16
Slika 7. Prisutnost žarišta DCIS-a u dijagnosticiranim karcinomima dojke	17
Slika 8. Učestalost pojedinih imunohistokemijskih podtipova karcinoma dojke dijagnosticiranih u 5-godišnjem razdoblju u KBC Osijek	18
Slika 9. Raspodjela pojedinih intrinzičnih podtipova prema dobi u vrijeme dijagnoze primarnog karcinoma dojke	19
Slika 10. Raspodjela dobnih skupina u vrijeme dijagnoze prema intrinzičnom podtipu karcinoma dojke	20
Slika 11. Raspodjela intrinzičnih tipova karcinoma dojke prema najčešće dijagnosticiranom histološkom tipu karcinoma dojke	21
Slika 12. Raspodjela histoloških gradusa karcinoma dojke prema intrinzičnim podtipovima	22
Slika 13. Raspodjela patoloških stadija karcinoma prema intrinzičnim podtipovima karcinoma dojke	23
Slika 14. Stanje limfnih čvorova prema dijagnosticiranim intrinzičnim podtipovima karcinoma dojke	24

1. UVOD

1.1. Epidemiologija i incidencija

Karcinom dojke je globalni javnozdravstveni problem današnjice i najčešći zloćudni tumor u žena s udjelom od otprilike 25% ukupnog broja tumora u žena, uzrokujući oko 15% smrti oboljelih od raka (1). Ovi podaci potvrđuju tvrdnju kako je to najučestalija neoplazma dijagnosticirana u ženskoj populaciji, a koja nastaje proliferacijom epitela terminalnih kanalića ili duktulolobularnih jedinica (2). Prema ECIS-u (European Cancer Information System), dobno-standardizirana stopa incidencije za karcinom dojke kod žena u Republici Hrvatskoj je 120,3 na 100 000 žena u 2020. godini, što je ipak ispod prosjeka EU (3). Nadalje, prema posljednjim dostupnim podacima Registra za rak za 2018. godinu broj novih slučajeva karcinoma dojke u Hrvatskoj je bio 2845 slučajeva u ženskoj populaciji maligna oboljenja od 11671 dijagnosticiranog malignog oboljenja. Prema tome, stopa incidencije je 134,7 dok je svjetska standardizirana stopa 69,7 što je zapravo velika razlika (4). Preduvjet za visoku stopu izlječenja je rana detekcija, pri čemu pomaže mamografija za koju je zabilježeno da smanjuje smrtnost za 30% (1). Najveći broj novih slučajeva otkrije se u lokaliziranom (ranom) stupnju bolesti. Kada stavimo naglasak na Osječko-baranjsku županiju u 2018. g. ukupno je dijagnosticirano 172 slučaja karcinoma dojke i sve kod žena (ukupno 1504/682) (4). Zajednički istraživački centar (eng. Joint Research Centre – JRC) Europske komisije, koji se bavi procjenama opterećenja rakom u zemljama Europske Unije na temelju podataka o incidenciji raka iz populacijskih registara za rak koji se nalaze u Europskoj mreži registra za rak te podacima o mortalitetu preuzetih iz baze podataka SZO, procjenjuje u svom izvješću da će se samo u 2020. g. s karcinomom dojke suočiti više od 355 000 žena. U usporedbi s ostalim članicama EU-27 Hrvatska je po ukupnoj incidenciji raka na razini prosjeka (15. mjesto ukupno) (5).

1.2. Klasifikacija

Najčešće dijagnosticiran **histološki tip** invazivnog karcinoma dojke je duktalni tip karcinoma (70-75%), a slijedi ga lobularni (10-15%) dok su ostali tipovi s posebnim morfološkim karakteristikama rijetki (6).

Prema **molekularnoj klasifikaciji** karcinom dojke dijeli se u 4 intrinzična podtipa: luminalni, HER2 pozitivni, bazalni i karcinom nalik normalnoj dojci. Skupina luminalnih karcinoma dojke sastoji se od dva podtipa, luminal A i B, koji su pretežno ER pozitivni i HER2 negativni karcinomi (7). U tom kontekstu, skupina HER2 pozitivnih karcinoma dojke obuhvaća karcinome s amplifikacijom HER2 gena, dok skupina bazalnih karcinoma odgovara skupini trostruko negativnih karcinoma dojke. Ekspresija gena u intrinzičnoj skupini karcinoma nalik normalnoj dojci slična je ekspresiji gena normalnog tkiva dojke, stoga je kasnije postalo očito da je najizgledniji uzrok tome kontaminacija sa zdravim tkivom dojke (8).

Imunohistokemijska klasifikacija karcinoma dojke dijeli karcinome na luminalni A, luminalni B HER2 negativan, luminalni B HER2 pozitivan, HER2 pozitivan i trostruko negativan podtip. U **tablici 1** nalaze se osobitosti ovdje navedenih podtipova (6).

Tablica 1. Imunohistokemijske karakteristike pojedinih podtipova karcinoma dojke

Podtip karcinoma dojke	Imunohistokemijske karakteristike
Luminal A	ER+, PR+, HER2-, Ki-67 <20%
Luminal B HER2 negativan	ER+, HER2-, PR < 20% ili Ki-67 >20%
Luminal B HER2 pozitivan	ER+, HER2+, neovisno o Ki-67 ili PR-u
HER2 pozitivan	ER-, PR-, HER2+
Trostruko negativan	ER-, PR-, HER2-

Pri klasifikaciji i određivanju stadija bolesti najčešće se primjenjuje podjela koja se temelji na **TNM sustavu** American Joint Committee on Cancer (AJCC): T - veličina primarnog tumora, N – limfni čvorovi, M – metastaze (**tablica 2**). Postoji nekoliko stadija karcinom dojke, najniži stadij je stadij 0 koji označava karcinom *in situ*, nakon kojeg slijede stadiji od I (jedan) do IV (četiri) koji ovise o proširenosti karcinoma. Stadij bolesti na temelju TNM klasifikacije može se vidjeti u **tablici 3** (9,11).

Tablica 2. TNM klasifikacija karcinoma dojke

Tx	primarni tumor se ne može izmjeriti, lokalizirati ni napipati
T0	nema dokaza primarnog tumora
Tis	karcinom <i>in situ</i> : Pagetova bolest dojke
T1a	tumor promjera do 0,5 cm

T1b	tumor veličine od 0,5 cm do 1 cm
T1c	tumor veličine od 1 cm do 2 cm
T2	tumor promjera većeg od 2 cm, ali manjeg od 5 cm
T3	tumor promjera većeg od 5 cm
T4	tumor bilo kojeg promjera koji se izravno širi u kožu ili prsnu stijenku – uključuje inflamatorni karcinom dojke
T4a	tumor bilo koje veličine sa širenjem u prsnu stijenku
T4b	ulceracije kože, satelitski čvorovi u koži iste dojke, edem kože dojke (uključuje i izgled kore od naranče).
T4c	uključuje T4a i T4b istodobno
T4d	inflamatorni karcinom
Nx	regionalni limfni čvorovi ne mogu biti određeni (npr. već su uklonjeni)
N0	nema metastaza u regionalne limfne čvorove
N1	karcinom je proširen u do 3 aksilarna limfna čvora, i/ili su pronađene jako male količine karcinoma u unutarnjim mamarnim limfnim čvorovima za vrijeme biopsije sentinel limfnog čvora veličine od 0,2 mm do 2 mm
N1a	karcinomom zahvaćeno do 3 limfna čvora, a najmanje jedno žarište je veće od 2 mm
N1b	metastatski depozit u unutarnjim mamarnim limfnim čvorovima ipsilateralno s karcinomom
N1c	i N1a i N1b
N2	metastatski depozit u 4 do 9 aksilarnih limfnih čvorova s najmanje jednim žarištem većim od 2 mm.
N2b	metastatski depoziti u jednom ili više intervalnih mamarnih limfnih čvorova i uzrokuje njihovo uvećanje
N3	nešto od sljedećeg:
N3a	10 ili više metastatski depoziti u aksilarnih limfnih čvorova i najmanje jednim žarištem većim od 2 mm ili metastatski depozit u infraklavikularnim limfnim čvorovima i najmanje jednim žarištem većim od 2 mm

N3b	ili metastatski depoziti u najmanje jednom aksilarnom limfnom čvoru (najmanje jednim žarištem većih od 2 mm) i uvećanim unutarnjim mamarnim limfnim čvorovima ili metastatski depoziti u 4 ili više aksilarnih limfnih čvorova (najmanje jedno žarište veće od 2 mm) i mala količina metastatskog depozita u unutarnjem mamarnom limfnom čvoru pronađena na biopsiji sentinel limfnog čvor
M0	udaljene metastaze nisu pronađene slikovnim dijagnostičkim metodama niti kliničkim (fizikalnim) pregledom
M1	postoje udaljene metastaze

Tablica 3. Stadij bolesti na temelju TNM klasifikacije

Stadij 0	Tis	N0	M0
Stadij I	T1	N0	M0
Stadij IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Stadij IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Stadij IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
Stadij IIIB	T4	Svaki N	M0
	Svaki T	N3	M0
Stadij IV	Svaki T	Svaki N	M1

1.3. Dijagnostika i klinička slika

Dijagnostika karcinoma dojke započinje anamnezom, kliničkim pregledom u kombinaciji s nekom od slikovnih (radioloških) metoda i potvrdom dijagnoze uz pomoć patohistološke

dijagnostike. Klinički pregled sačinjava bimanualna palpacija dojki i regionalnih limfnih čvorova te procjena udaljenih metastaza. Jako je važno uz kompletnu osobnu anamnezu uzeti i podatke o obiteljskoj povezanosti s karcinomima dojke ili jajnika, ostalim neoplazmama, menopauzalnom statusu te napraviti puni fizikalni pregled (6). Nadalje, radi se patohistološka obrada uzorka dobivenog biopsijom ili za vrijeme kirurškog zahvata. Patohistološki nalaz, osim anatomske informacije, uključuje prognostičke informacije povezane s tumorskom biologijom kao što su tumorski gradus, evaluaciju estrogenskih (ER), progesteronskih (PR) i receptora za humani epidermalni faktor rasta 2 (HER2), prisutnost dukalnog karcinoma in situ i ekspresiju gena, ako je dostupna (6).

Najčešći simptom invazivnog karcinoma jest bezbolan čvor u dojci (1). Ostali simptomi mogu uključivati sukrvav ili krvav iscjedak iz dojke, fiksiranu uvučenu bradavicu, retrakciju kože ili pojavu ulceracije iznad kože tumora kao pojavu u kojoj koža dojke može biti slična kori naranče (peau d'orange). Za upalni oblik karcinoma karakteristični simptomi su: toplina, crvenilo, bolna osjetljivost i edem kože. Pagetovu bolest dojke karakteriziraju: ekcemi, ulceracije i kraste na dojci. Povećani i palpabilni aksilarne ili supraklavikularni limfni čvorovi kod nekih žena mogu biti prvi znak karcinome, a označavaju metastaze u regionalne limfne čvorove (1, 10). Također, kao još jedan izraz stupnja zahvaćenosti regionalnih limfnih čvorova tumorom je edem ruke dok klinička prezentacija udaljenih presadnica ovisi o zahvaćenom tkivu ili organu (1).

1.4. Prognostički čimbenici

Stanje limfnih čvorova je najvažniji prognostički čimbenik kod pacijentica oboljelih od karcinoma dojke, ali i preživljavanje kao i rizik pojave recidiva ovise o broju limfnih čvorova zahvaćenih karcinomom. Osim broja pozitivnih limfnih čvorova, važna je i njihova lokacija unutar aksile. Nakon navedenog, gleda se veličina metastatskih depozita. Metastatski depoziti veći od 0.2 mm, ali manji od 2 mm, smatraju se mikrometastazama te se svrstavanju u pN1a kategoriju i IIA klinički stadij (TNM klasifikacija). Ekstranodalno širenje i invazija hilusa ima prognostički lošije značenje. Osim aksilarnih limfnih čvorova važna drenažna područja su limfni čvorovi duž unutarnje mamarne arterije i supraklavikularni limfni čvorovi koji su pozitivni u petini slučajeva s pozitivnim aksilarnim limfnim čvorovima (11).

Čvor stražar (eng. sentinel lymph node) je prvi aksilarni čvor kroz koji prolazi limfatična drenaža dojke, naziva se još i „sentinel“ limfni čvor te se u današnje vrijeme kao alternativa disekciji aksile izvodi biopsija „sentinel“ limfnog čvora. Pomoću te metode s velikom se

pouzdanosti može odrediti stanje limfnih čvorova i preporučiti izvođenje poštenog kirurškog zahvata (11).

Veličina tumora uz stanje limfnih čvorova spada u važnije prognostičke čimbenike. Veličina tumora određuje se klinički, mamografski makroskopski ili mikroskopski. Jako je važan prognostički čimbenik kod oboljelih od karcinoma dojke s negativnim limfnim čvorovima, iako je njegovo prognostičko značenje neovisno o stanju limfnih čvorova. Pacijenti s većim tumorima imaju lošiju prognozu, ali jako veliki tumori imaju malo bolju prognozu od tumora srednje veličine (11).

Histološki gradus kao prognostički čimbenik neovisan je o veličini tumora ili statusu limfnih čvorova. Biološko ponašanje karcinoma dojke povezano je s njihovim histološkim gradusom, stoga je njegovo ocjenjivanje jako važan prognostički čimbenik. Po Nottinghamskoj metodi određen je s 3 obilježja: stvaranjem tubula, nuklearnim polimorfizmom i brojem mitozama. Svaki od navedenih kriterija ocjenjuje se s 1-3 boda, zbroj bodova određuje krajnju gradus (tablica 4) (12).

Tablica 4. Histološki gradus

Histološki gradus	Karakteristike	Zbroj bodova
Gradus I	Dobro diferenciran tumor	3-5
Gradus II	Srednje diferenciran tumor	6-7
Gradus III	Slabo diferenciran tumor	8-9

Postoje i ostali prognostički čimbenici kao što je **nekroza** koja je loš prognostički znak u invazivnom duktalnom karcinomu dojke i usko je povezana s veličinom tumora. **Vaskularna invazija** se smatra lošim prognostičkim čimbenikom i češće se pronalazi u slabo diferencijalnim, većim tumorima uz duktalni invazivni NST karcinom te u slučajevima s pozitivnim metastazama u limfnim čvorovima. **Perineuralna invazija** se pronalazi u invazivnim karcinomima visokog histološkog gradusa, često uz **limfatičku invaziju** te iz tog razloga nije sigurno da je neovisan prognostički čimbenik. **Obujam intraduktalne komponente** je čimbenik koji upućuje na veći rizik lokalnog recidiva nakon poštenog zahvata. **Reakcija strome** invazivnog karcinoma dojke može biti: fibroza, elastoza i divovske stanice tipa osteoklasta. **Limfoplazmocitna infiltracija strome** povezana je s povoljnom prognozom kod medularnih karcinoma dojke, dok za ostale karcinome nije jasno značenje. **Angiogeneza** je čimbenik rasta tumora povezana je s pojavom metastaza, regionalnih i

udaljenih. **Molekularni markeri** koji se prate kod karcinoma dojke su (EGF-receptori) receptori čimbenika rasta tipa I u koje spadaju: receptor epidermalnog čimbenika rasta (EGFR), HER2/neu (c-erbB-2), HER3 (c-erbB-3) i HER4 (c-erbB-4). **Hormonski receptori** više služe kao prediktivni, nego kao prognostički čimbenici. Veća je vjerojatnost odgovara na hormonsku terapiju kod karcinoma s pozitivnim estrogenskim i progesteronskim receptorima (11).

2. CILJEVI

Ciljevi ovog istraživanja su:

- procijeniti učestalost luminalnih intrinzičnih podtipova karcinoma dojke u populaciji oboljelih od karcinoma dojke liječenih u periodu od 2016. do 2020. godine u Kliničkom bolničkom centru (KBC) Osijek
- usporediti prognostičke čimbenike Luminal A i Luminal B intrinzičnih podtipova karcinoma dojke

3. ISPITANICI I METODE

3.1. Ustroj studije

Provedena je presječna studija s povijesnim podacima.

3.2. Ispitanici

U ovom radu se koristila postojeća medicinska dokumentacija (arhiva) Kliničkog zavoda za patologiju i sudsku medicinu KBC-a Osijek. Ukupan broj ispitanika s histopatološki potvrđenom dijagnozom primarnog invazivnog karcinoma dojke liječenih tijekom petogodišnjeg razdoblja u KBC-u Osijek iznosi 1248. Prije početka istraživanja dobiveno je odobrenje Etičkog povjerenstva medicinskog fakulteta Osijek, Klasa: 602-04/21-08/07, pod Ur. brojem 2158-61-07-21-120 izdano 9. lipnja 2021. godine u Osijeku. Svi ispitanici su se vodili pod šifrom broja biopsije te se na taj način osigurala zaštita identiteta ispitanika.

3.3. Metode

Na kliničkom zavodu za patologiju i sudsku medicinu KBC-a Osijek rutinski se makroskopski i histološki pregledavaju svi uzorci promjena na dojci. Za potrebe ovog istraživanja analizirana je postojeća medicinska dokumentacija (arhiva) Kliničkog zavoda za patologiju i sudsku medicinu pacijenata s invazivnim karcinomom dojke dijagnosticiranih i liječenih u KBC-u Osijek, u periodu od 2016. do 2020. godine. Pronađeno je ukupno 1248 pacijenata s dijagnozom primarnog karcinoma dojke. Zatim su prikupljeni podaci o kliničko-patološkim karakteristikama, imunohistokemijskom (IHK) bojanju i in situ hibridizaciji (ISH) iz patohistoloških nalaza koji su dio računalne baze patohistoloških nalaza (LEA).

U ovoj studiji prikupili su se podaci o dobi pacijenata, veličini tumora, histološkom tipu i gradusu tumora, patološkom stadiju tumora (ako je prisutan), ekspresiji estrogenskih (ER), progesteronskih (PR), i HER2 receptora. Kod patohistoloških nalaza koji nisu sadržavali patološki stadij, isti se računao uz pomoć dostupnih podataka.

Kod analize hormonskih receptora, vrijednost $\geq 1\%$ kod estrogenskih (ER) i progesteronskih receptora smatrala se pozitivnom dok se za pozitivan HER2 status bio potreban 3+ rezultat. U slučajevima kod kojih je HER2 rezultat bio neodređen, tj. 2+, pozitivna FISH smatrala se pozitivnim nalazom.

Histološki podtipovi invazivnog karcinoma dojke klasificirani su prema smjernicama SZO-a, dok se stadij određivao prema smjernicama AJCC-a tj. TNM klasifikaciji, histološki gradus računao se prema modificiranoj Bloom-Richardson klasifikaciji (2, 9, 12).

Naposljetku, karcinomi su podijeljeni prema intrinzičnom podtipu na luminal A (ER ili PR pozitivni, HER2 negativan i Ki-67 ispod 20), luminal B (ER ili PR pozitivni, HER2 negativan ili pozitivan, Ki-67 iznad 20), HER2 pozitivan (ER i PR negativni, HER2 pozitivan, neovisno o Ki-67) i trostruko negativan (ER, PR i HER2 negativni, neovisno o Ki-67) (6).

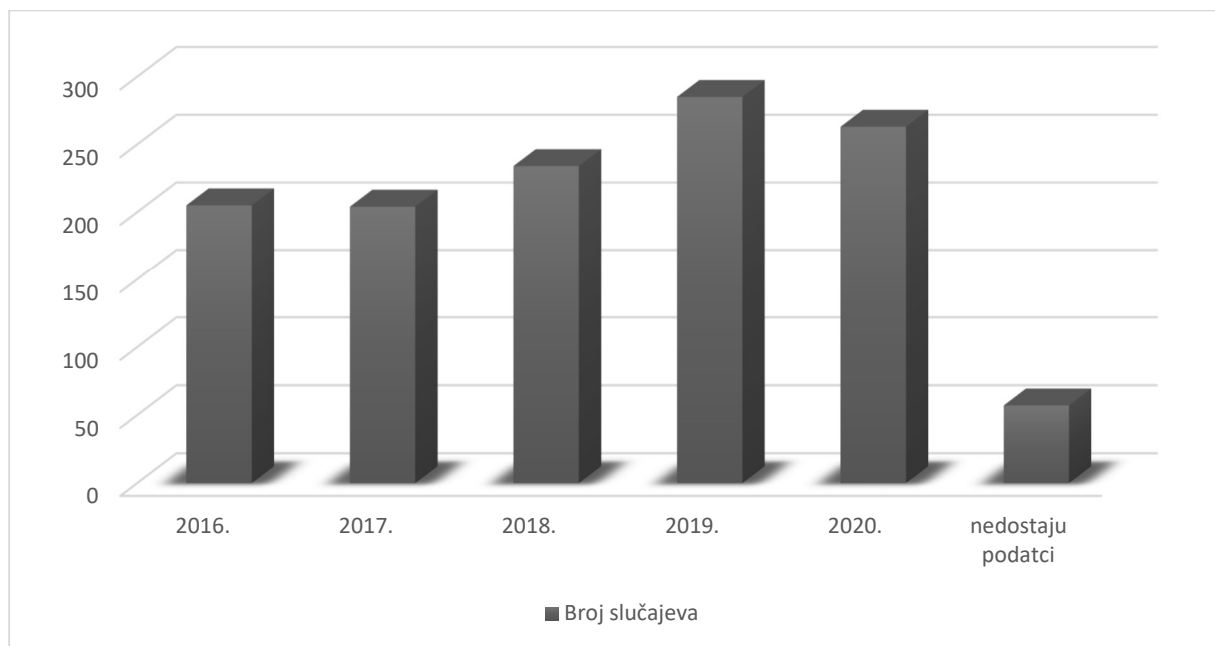
3.4. Statističke metode

Kategorijski podatci su predstavljani apsolutnim i relativnim frekvencijama. Numerički podatci su opisani aritmetičkom sredinom i standardnom devijacijom u slučaju raspodjela koje slijede normalnu, a u ostalim slučajevima medijanom i granicama interkvartilnog raspona. Povezanost između intrinzičnih podtipova karcinoma dojke i dobi u vrijeme dijagnoze; histopatološkog tipa karcinoma; histološkog gradusa karcinoma, patološkog stadija u vrijeme dijagnoze, prisutnost žarišta dukalnog in situ karcinoma; statusa limfnih čvorova ispitana je Chi-kvadrat testom za kategorijske varijable. Povezanost normalno raspodijeljenih numeričkih varijabli je ocijenjena Pearsonovim koeficijentom korelacije r , a u slučaju odstupanja od normalne raspodjele Spearmanovim koeficijentom korelacije ρ (rho). Sve P vrijednosti su dvostrane.

Za statističku obradu podataka rabljen je program SPSS za Windows (inačica 28.0, Spss Inc., Chicago, IL, SAD).

4. REZULTATI

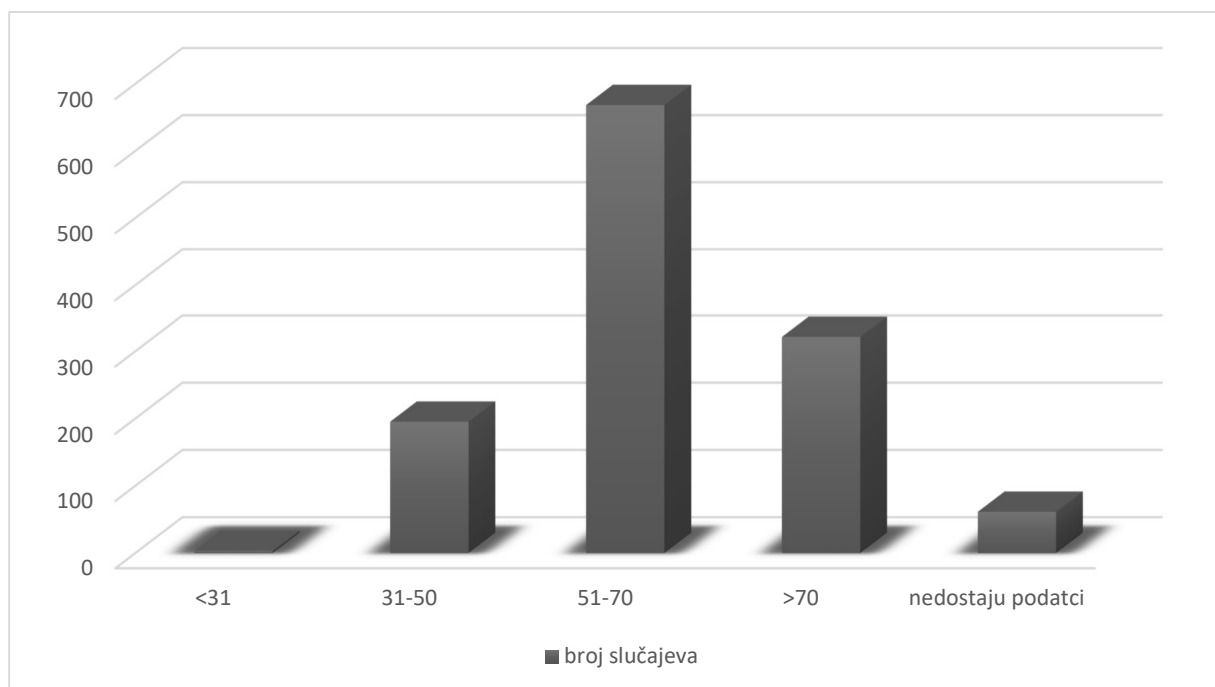
U ovom istraživanju sudjelovalo je ukupno 1248 ispitanika koji su u petogodišnjem razdoblju od 2016. do 2020. godine liječeni od primarnog invazivnog karcinoma dojke. Na **slici 1** nalazi se grafički prikaz učestalosti karcinoma dojke prema godinama. Najviše, 285 (22,84%) slučajeva dijagnosticirano je u 2019. godini. Tijekom 2016. godine dijagnosticirano je 205 (16,43%), a godinu nakon 204 (16,35%) slučaja. Do porasta broja slučajeva dolazi nakon 2018. godine kada su u godini dana otkrivena nova 234 (18,75%) slučaja i tijekom 2020. godine kada je dijagnosticirano 263 (21,07%) slučajeva primarnog karcinoma dojke u KBC Osijek. Kod 57 (4,57%) ispitanika u patohistološkom nalazu nije pronađen podatak o godini dijagnoze primarnog invazivnog karcinoma dojke.



Slika 1. Učestalost karcinoma dojke tijekom 5-godišnjeg razdoblja

Dob pacijenata kretala se od 24 do 95 godina s medijanom od 62,56 godina.

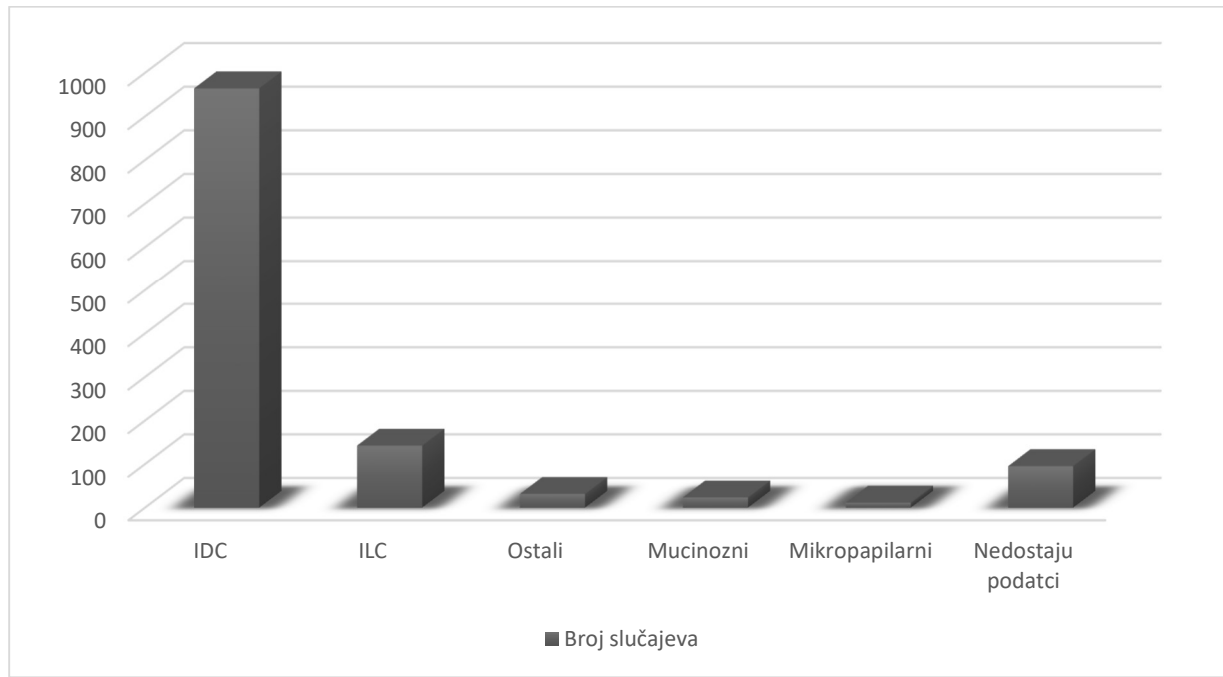
Uzimajući u dobnu skupinu, najviše bolesnika pripada kategoriji 51-70 godina, gdje nalazimo 668 (53,52%) od ukupno 1248 ispitanika, dok se najmanje ispitanika nalazi u skupini mlađoj od 31 godinu – samo 3 (0,24%). U dobnj skupini od 31 do 50 godina nalazi se 195 (15,62%) ispitanika, a dob preko 70 godina ima 321 (25,72%) ispitanik. Kod 61 (4,88%) ispitanika nije pronađen odgovarajući podatak u dostupnim patohistološkim nalazima (**slika 2**).



Slika 2. Učestalost karcinoma dojke prema dobnim skupinama

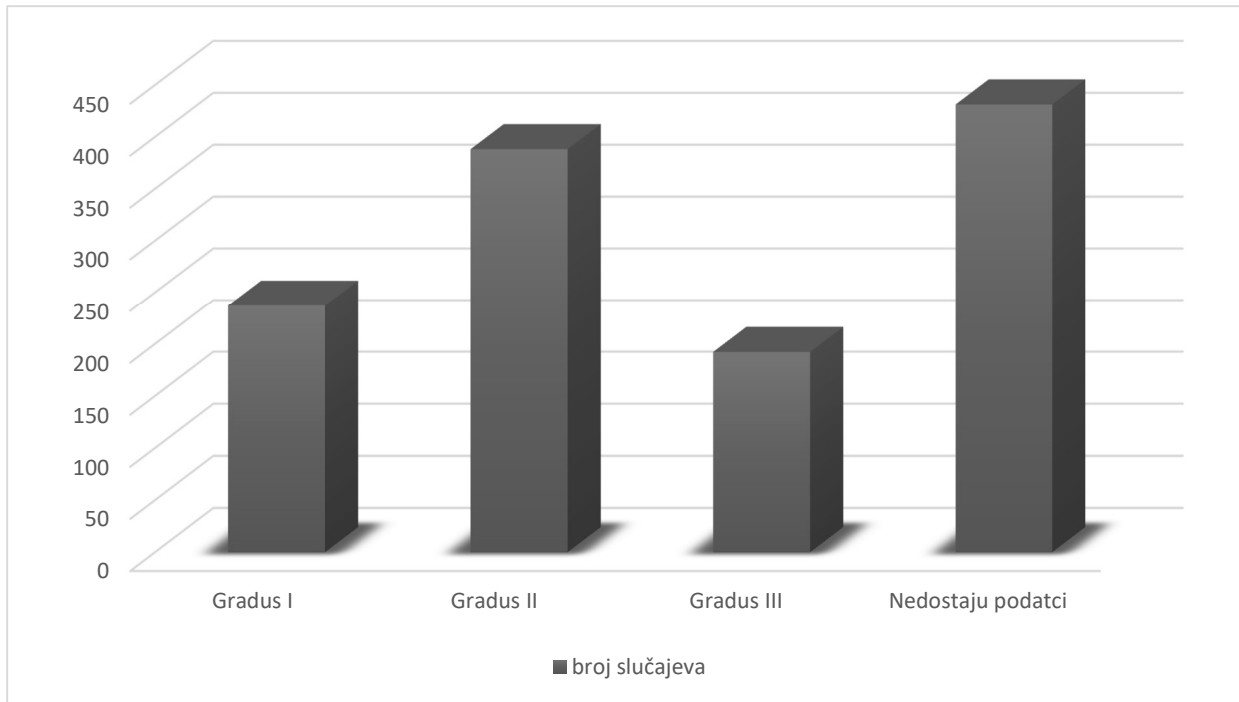
U KBC Osijek ispitanicima su dijagnosticirani razni histološki tipovi karcinoma dojke koji su u ovom istraživanju kategorizirani u 5 kategorija prema učestalosti, kategorije 4 najučestalija histološka tipa i kategorije "ostali" u kojoj se nalaze svi ostali rjeđe dijagnosticirani histološki tipovi. Najčešće dijagnosticirani histološki tip invazivnog karcinoma dojke dijagnosticiran na Kliničkom zavodu za patologiju i sudsku medicinu KBC-a Osijek je invazivni duktalni karcinom koji se nalazi u 946 (75,80%) ispitanika. Nakon duktalnog, drugi najzastupljeniji je lobularni invazivni karcinom koji je dijagnosticiran u 142 (11,38%) bolesnika. Mucinozni

invazivni karcinom dijagnosticirao se kod 23 (1,84%) bolesnika, a mikropapilarni u 11 (0,88%) bolesnika te ostali rijetki histološki tipovi u 31 (2,48%) od ukupnog broja ispitanika. Podatak o histološkom tipu karcinoma dojke nedostaje u 95 (7,61%) ispitanika (slika 3).



Slika 3. Učestalost karcinoma dojke prema najčešće dijagnosticiranim histološkim tipovima karcinoma dojke

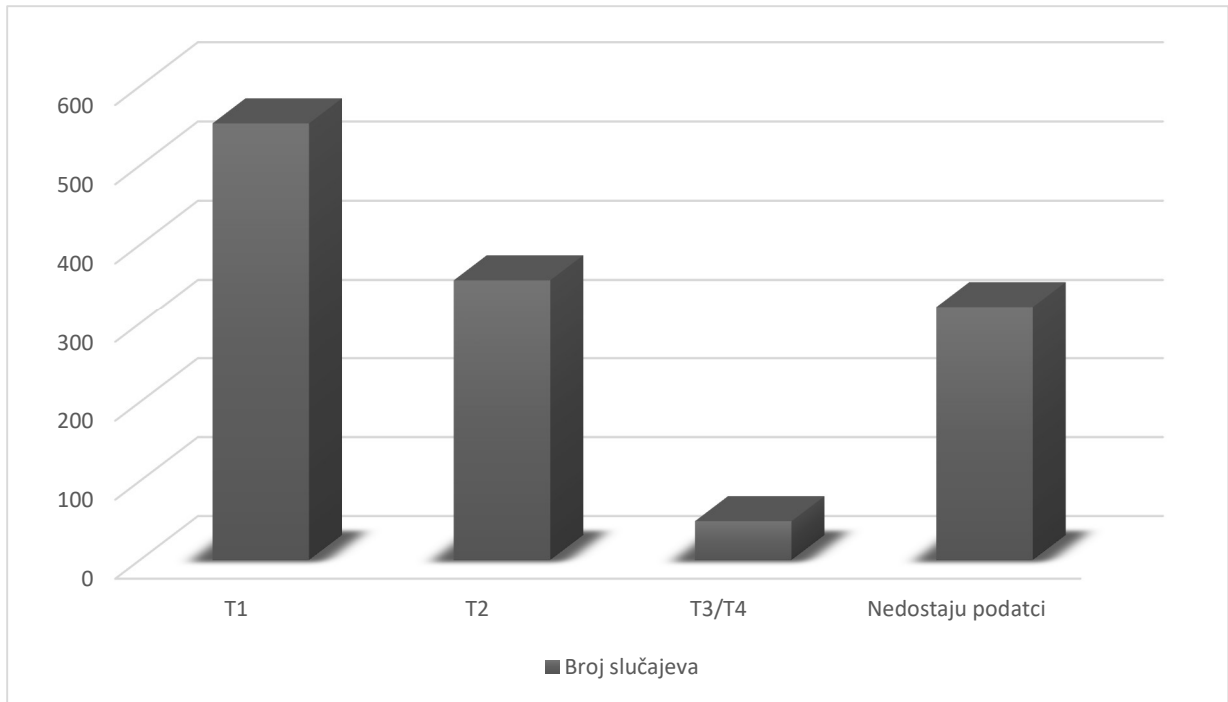
Analizirajući histološke graduse, najučestalije dijagnosticirani histološki gradus pacijenata s primarnim karcinomom dojke liječenih u KBC Osijek je gradus II (dva) dijagnosticiran kod 388 (31,09%) ispitanika, a gradus I (jedan) kod 237 (18,99%) ispitanika. Najrjeđi je bio gradus III (tri) koji je dijagnosticiran kod 192 (15,38%) ispitanika, dok je za 431 (34,53%) ispitanika nedostajao podatak o histološkom gradusu (**slika 4**).



Slika 4. Učestalost karcinoma dojke prema histološkom gradusu

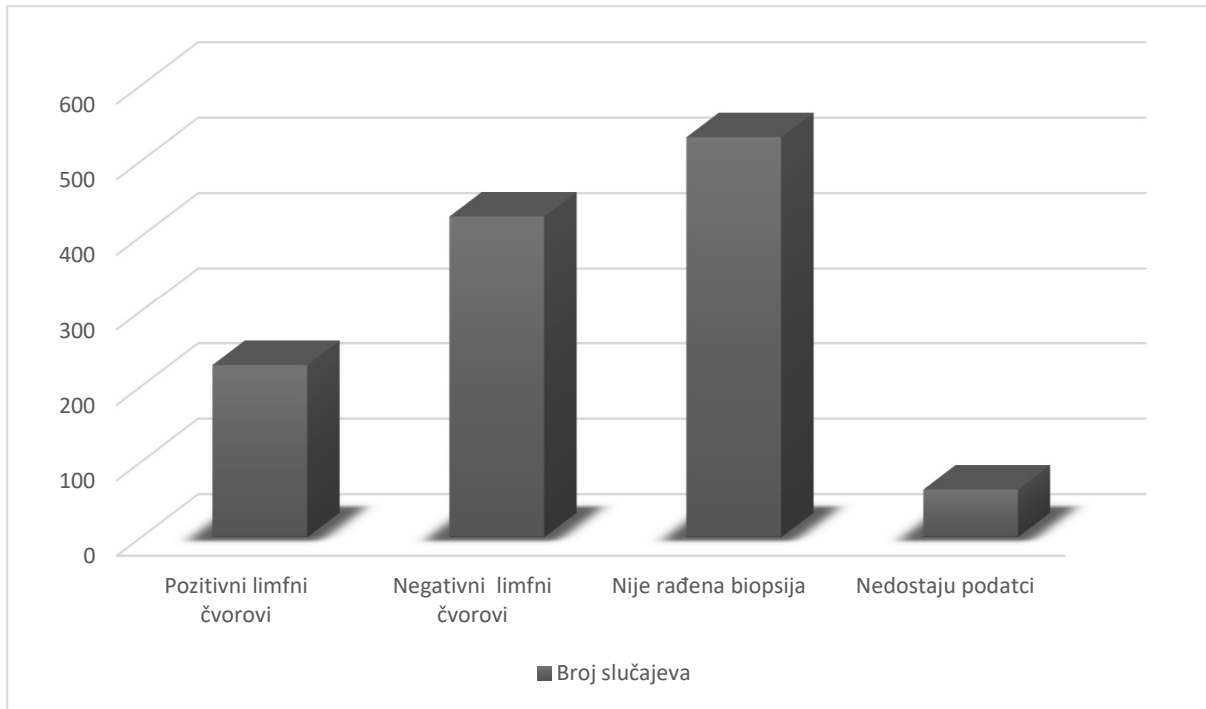
Veličina tumora varirala je od 0,60 mm do 230,00 mm s medijanom od 18,00 mm.

Patološki stadij podijeljen je u 3 kategorije: T1 i T2 stadiji činili su zasebne kategorije dok su T3 i T4 stadij sačinjavali jednu kategoriju. Od 1248 slučajeva karcinom dojke najveći broj novodijagnosticiranih karcinoma, čak 553 (44,31%) slučajeva otkriveno je u T1 stadiju bolesti. Stadij T2 je dijagnosticiran u 325 (26,04%) slučajeva primarnog karcinoma dojke, stadiji T3/T4 kod 49 (3,93%) slučajeva. Stadij bolesti pri dijagnozi nije određen kod 321 (25,72%) slučajeva (**slika 5**).



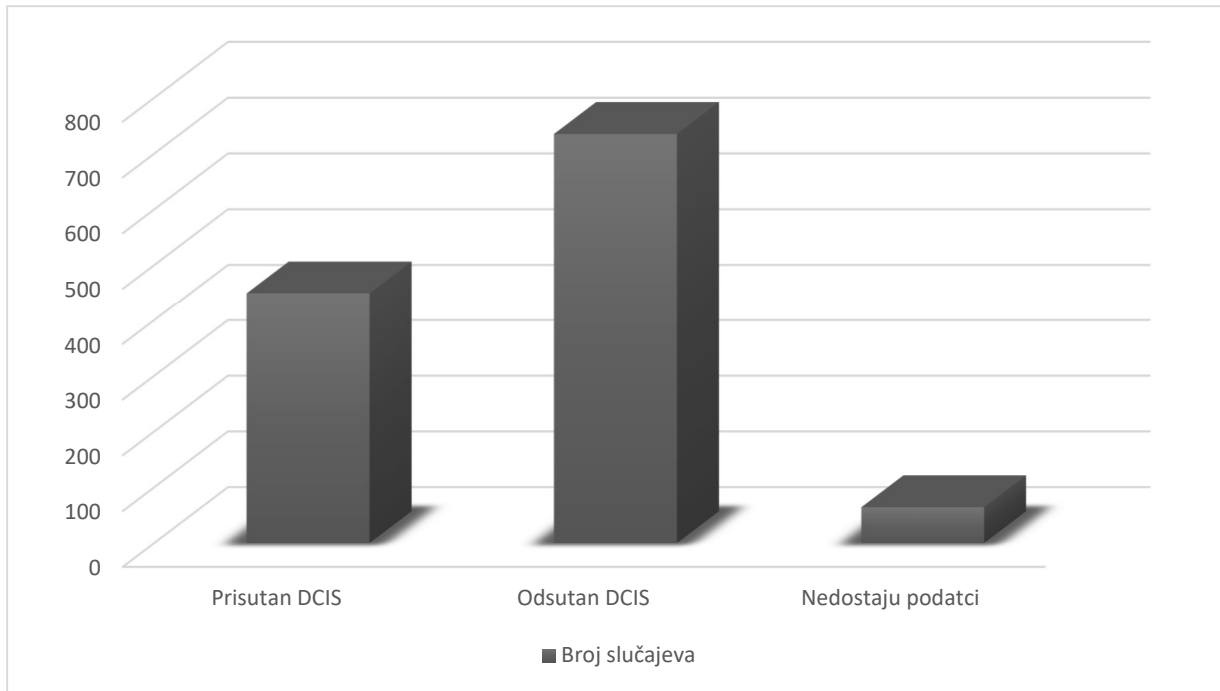
Slika 5. Učestalost karcinoma dojke prema stadiju bolesti u vrijeme dijagnoze

Promatrajući proširenost karcinoma dojke u sentinel limfne čvorove, kod 426 (34,13%) slučajeva aksilarni limfni čvorovi bili su negativni dok su u 228 (18,27%) slučajeva bili pozitivni tj. s metastatskim depozitima. Kod 531 (42,55%) ispitanika nije rađena biopsija limfnih čvorova dok kod 63 (5,05%) ispitanika taj podatak nedostaje (**slika 6**).



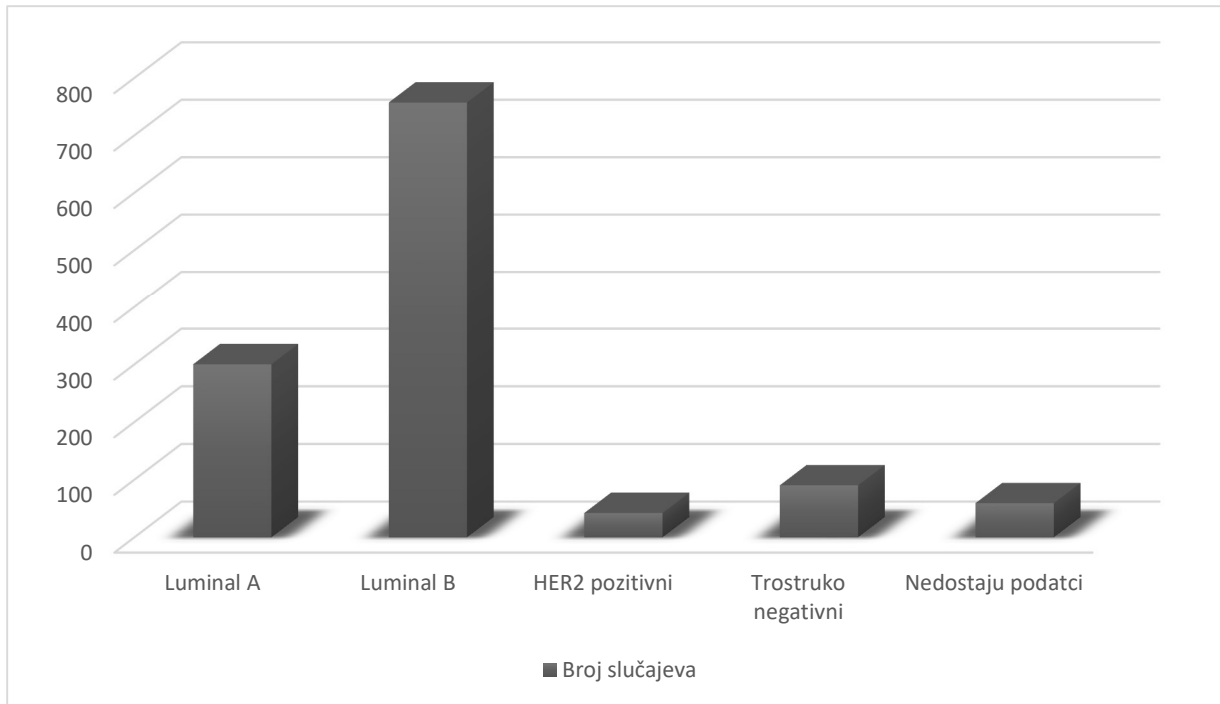
Slika 6. Stanje aksilarnih limfnih čvorova u vrijeme dijagnoze karcinoma dojke

Kod 35,98% (449/11248) ispitanika uz invazivni karcinom dojke pronađen je i duktalni karcinom in situ. Duktalni karcinom in situ nije pronađen kod 58,89% (735/1248) slučajeva te kod 5,13% (64/1248) nije bilo podataka o in situ komponenti (**slika 7**).



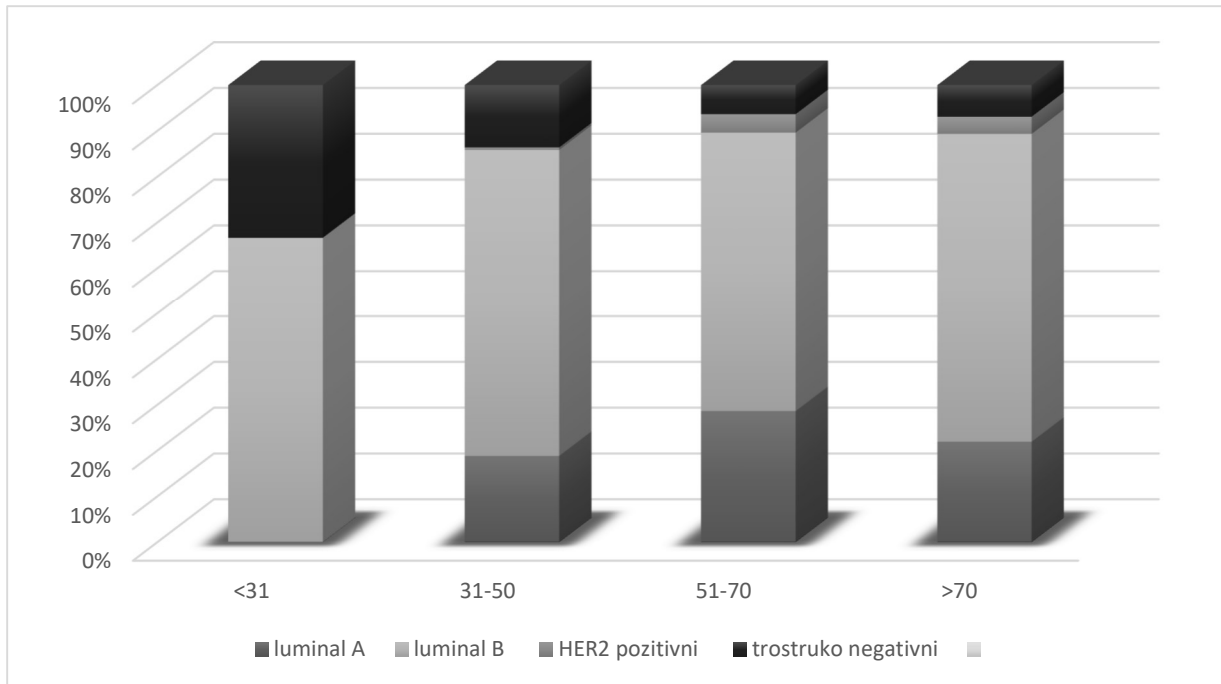
Slika 7. Prisutnost žarišta DCIS-a u dijagnosticiranim karcinomima dojke

Na Kliničkom zavodu za patologiju i sudsku medicinu KBC-a Osijek u ispitivanom petogodišnjem razdoblju patohistološkom analizom dijagnosticirano je najviše karcinoma dojke luminal B intrinzičnog podtipa, čak 757 slučajeva odnosno 60,66% ukupnog broja dijagnosticiranih primarnih karcinoma dojke. Luminal A intrinzični podtip bio je drugi najzastupljeniji podtip dijagnosticiran u 300 (24,04%) ispitanika. Ostali podtipovi, HER2 pozitivni i trostruko negativni, bili su mnogo rjeđi. HER2 intrinzični podtip dijagnosticiran je kod 42 (3,37%) ispitanika, dok je trostruko negativni podtip pronađen kod 90 (7,21%) ispitanika. Kod 59 (4,73%) slučajeva invazivnog karcinoma dojke intrinzični podtip nije poznat (**slika 8**).



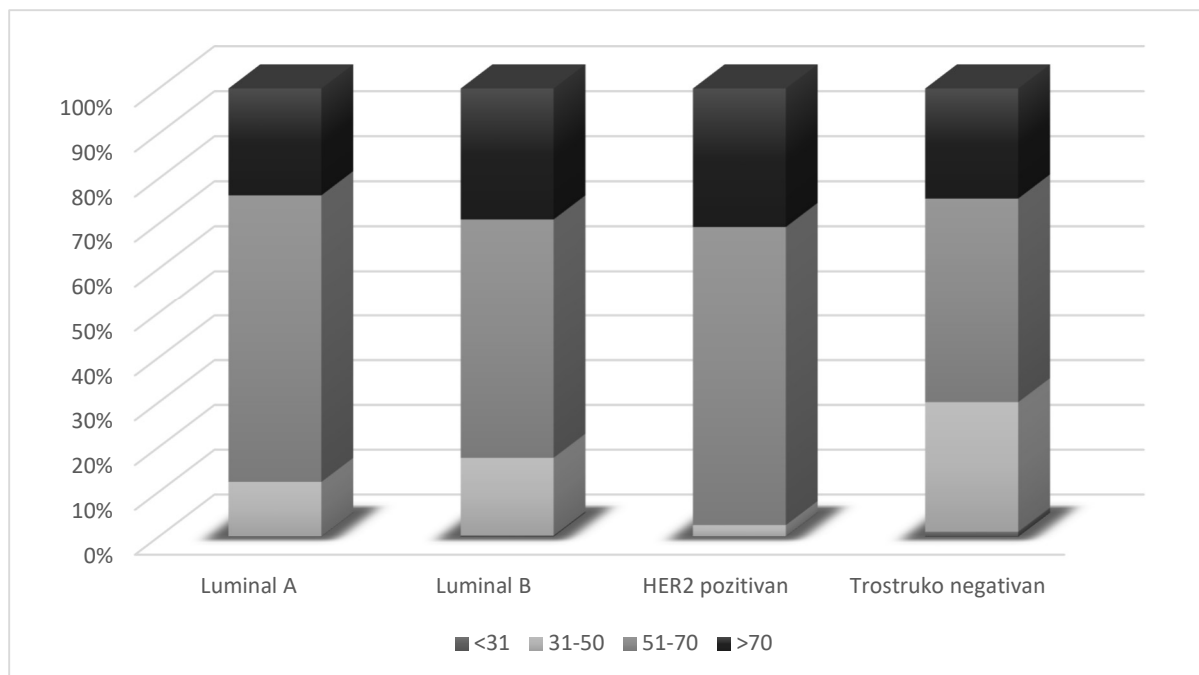
Slika 8. Učestalost pojedinih imunohistokemijskih podtipova karcinoma dojke dijagnosticiranih u 5-godišnjem razdoblju u KBC Osijek

Na **slici 9** nalazi se grafički prikaz raspodjele intrinzičnih podtipova karcinoma dojke prema dobnim skupinama. Kategorija do navršene 31 godine života sastoji se od 3 slučaja invazivnog karcinoma dojke od kojih je 66,67% luminal B intrinzičnog podtipa. Nadalje, 67,02% karcinoma dijagnosticiranih u dobi od 31 do 50 godina je luminal B, a 18,85% luminal A intrinzičnog podtipa. Kategorija od 51 do 70 godina života sastoji se od 28,46% karcinoma luminal A i 60,62% karcinoma luminal B intrinzičnog podtipa. Također 67,40% karcinoma dijagnosticiranih nakon 70. godine spada u karcinome luminal B intrinzičnog podtipa, a 21,94% u karcinome luminal A podtipa.



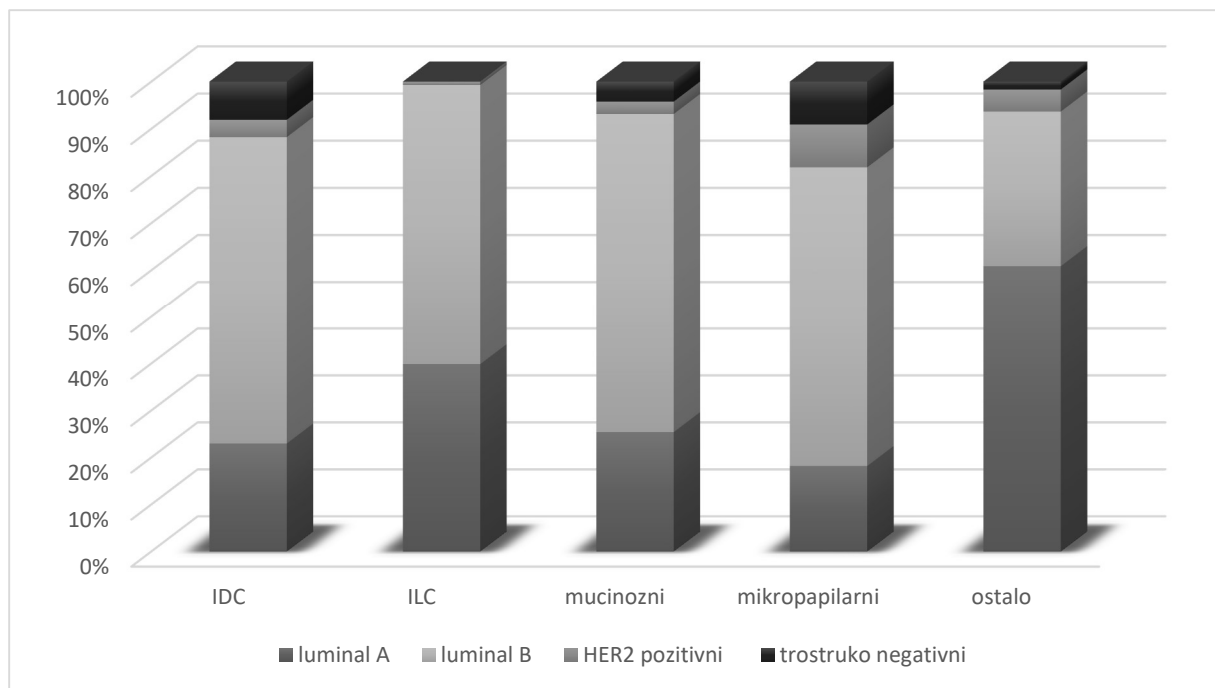
Slika 9. Raspodjela pojedinih intrinzičnih podtipova prema dobi u vrijeme dijagnoze primarnog karcinoma dojke

Kada se analizira raspodjela dobnih skupina u vrijeme dijagnoze karcinoma dojke prema intrinzičnim podtipovima, 64,07% slučajeva luminal A i 53,32% slučajeva luminal B intrinzičnog podtipa pripada dobnjoj skupini od 51 do 70 godina. Nakon 70. godine dijagnosticirano je 23,73%, a u dobi od 31 do 50 godina 12,20% slučajeva luminal A intrinzičnog podtipa karcinoma dojke. Niti jedan slučaj luminal A karcinoma nije dijagnosticiran prije 31. godine života ispitanika. Luminal B kategorija se sastoji od 0,27% ispitanika s dobi manjom od 31 godine, 17,32% ispitanika dijagnosticiranih u dobi između 31. i 50. godine života i 29,09% ispitanika dijagnosticiranih nakon 70. godine života (**slika 10**).



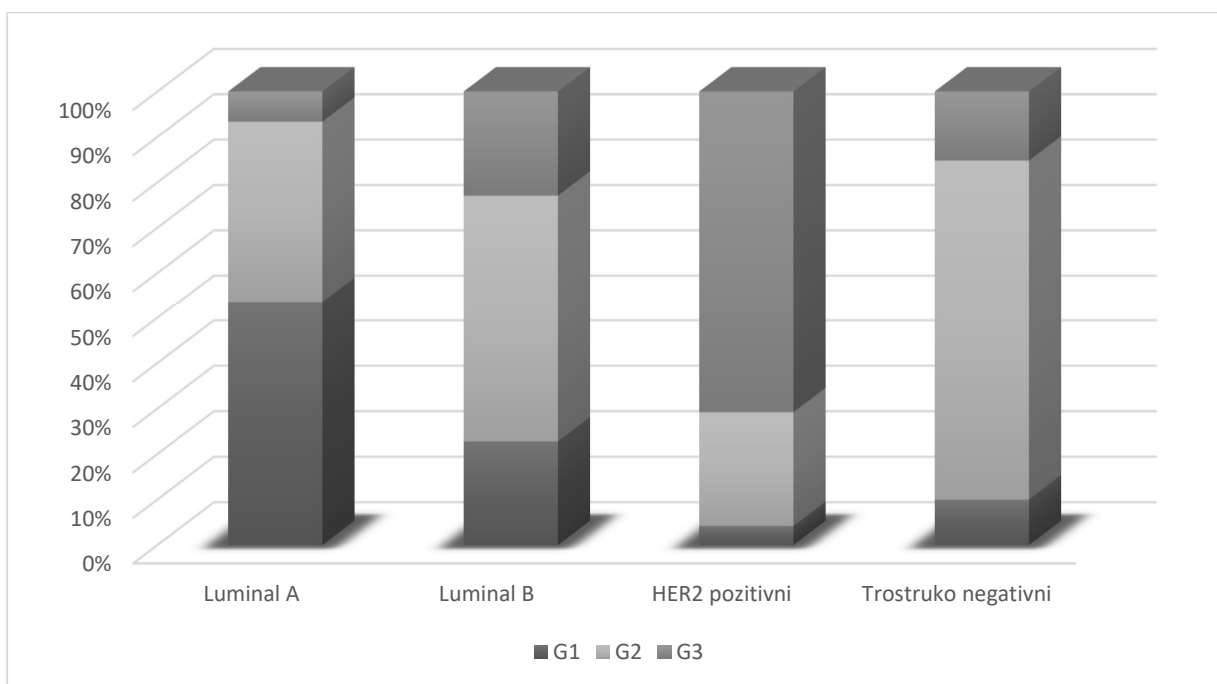
Slika 10. Raspodjela dobnih skupina u vrijeme dijagnoze prema intrinzičnom podtipu karcinoma dojke

Četiri najučestalije dijagnosticirana histološka tipa su: duktalni, lobularni, mucinozni i mikopapilarni. Svi ostali rjeđi histološki tipovi svrstani su u kategoriju "ostalo". Prema podijeli po histološkom tipu 22,98% dukalnog invazivnog karcinoma bilo je luminal A intrinzičnog podtipa, a 65,26% luminal B podtipa. Najčešći podtip lobularnog invazivnog karcinoma je luminal B intrinzični podtip koji odnosi 59,42% od ukupnog broja lobularnih karcinoma, dok je 39,86% bilo luminal A podtipa. Mucinozni i mikropapilarni histološki tip karcinoma su rjeđi tipovi karcinoma. Od 23 slučaja mucinoznog tipa karcinoma 26,08% je luminal A podtipa, a 69,57% luminal B intrinzičnog podtipa. Nadalje, od 11 slučajeva mikropapilarnog tipa karcinoma 41,94% su luminal A, a 22,58% luminal B intrinzičnog podtipa (slika 11).



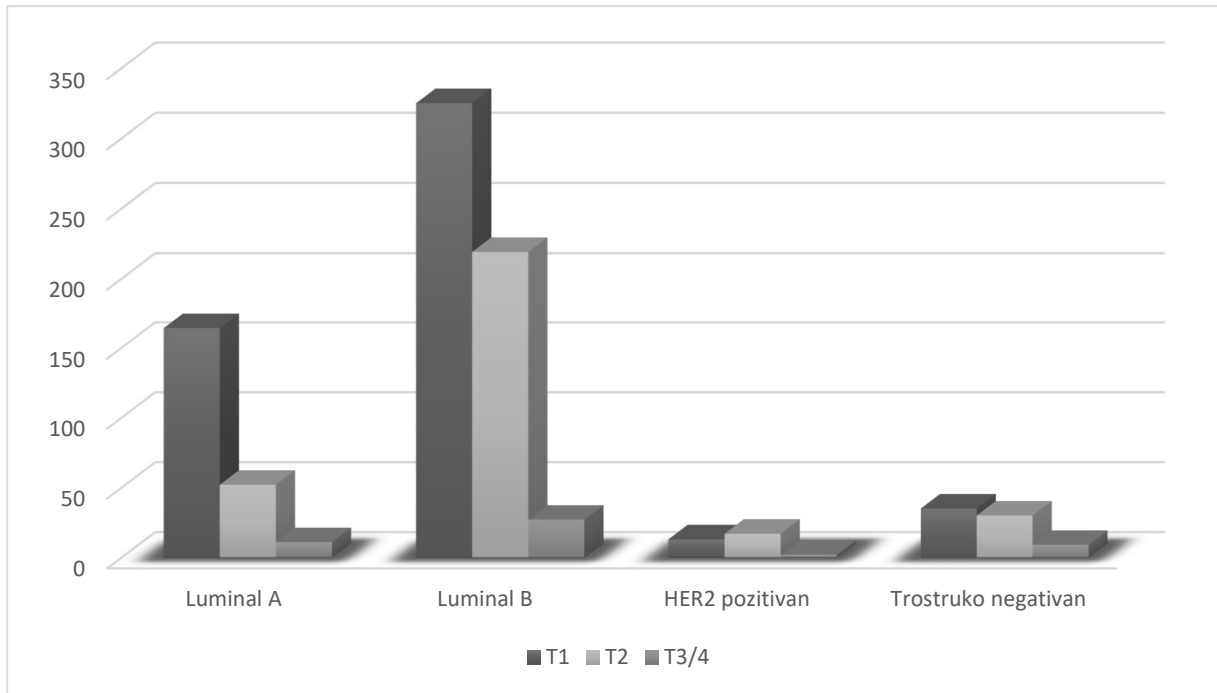
Slika 11. Raspodjela intrinzičnih tipova karcinoma dojke prema najčešće dijagnosticiranom histološkom tipu karcinoma dojke

Analizirajući histološki gradus u doba dijagnoze invazivnog karcinoma dojke, 53,55% karcinoma dojke luminal A intrinzičnog podtipa u doba dijagnoze imalo je gradus I (jedan), 39,81% gradus II (dva), dok je samo 6,64% imalo gradus III (tri). Od ukupnog broja od 501 slučaja invazivnog karcinoma dojke luminal B intrinzičnog podtipa najviše slučajeva 54,29% dijagnosticirano je u histološkom gradusu II (dva). Najrjeđe dijagnosticiran histološki tip u kategoriji luminal B intrinzičnog podtipa je gradus I (jedan), a 22,75% slučajeva, dok je gradus III dijagnosticiran u 22,95% slučajeva, odnosno jednom slučaju više nego gradus I (jedan) (**slika 12**).



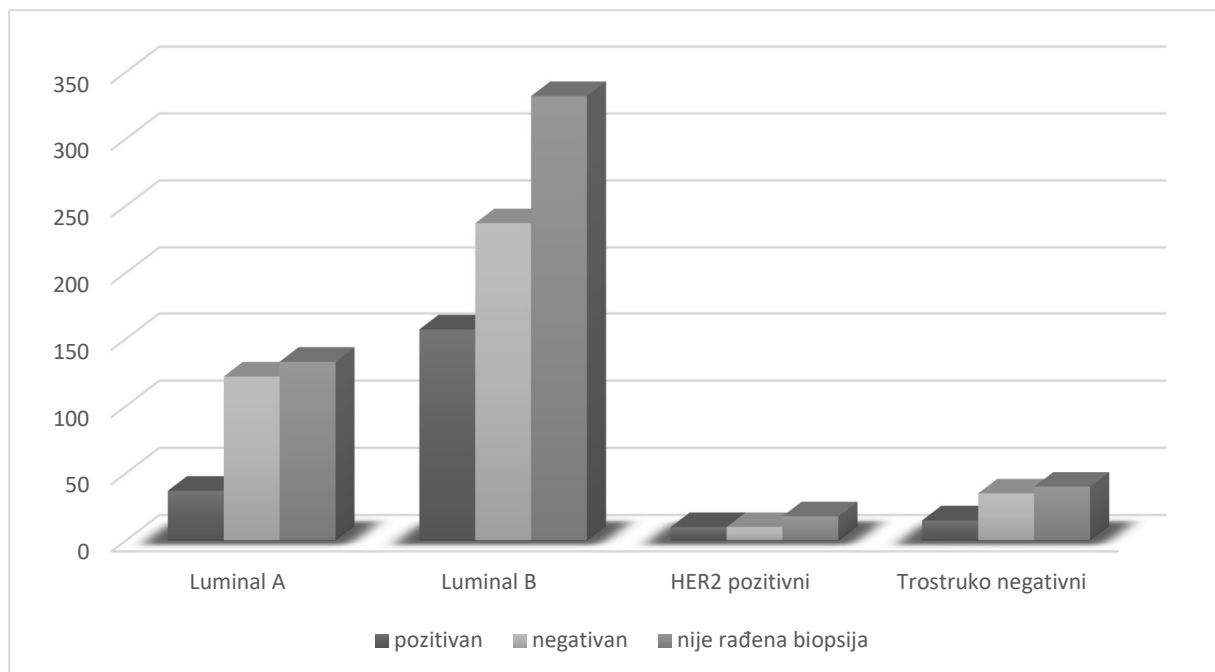
Slika 12. Raspodjela histoloških gradusa karcinoma dojke prema intrinzičnim podtipovima

Patološki stadij podijeljen je u 3 kategorije: kategoriju T1 stadija, kategoriju T2 stadija i kategoriju u koju spadaju T3 i T4 stadij. Najviše, 164 (72,25%) slučajeva od ukupno 227 slučajeva luminal A intrinzičnog podtipa karcinoma dojke u vrijeme dijagnoze primarnog karcinoma dojke spadalo je u T1 stadij. Kod 52 (22,91%) slučajeva bio je dijagnosticiran T2 stadij, a samo 11 (4,85%) slučajeva dijagnosticirano je u T3 ili T4 stadiju. Podatak o patološkom stadiju u dostupnim patohistološkim nalazima imao je 571 ispitanik s luminal B intrinzičnim podtipom karcinoma dojke. Kod luminal B intrinzičnog podtipa, u T1 stadiju dijagnosticirano je 325 (56,92%) slučajeva, a samo 27 (4,73%) slučajeva u T3 i T4 stadiju. Stadij T2 dijagnosticiran je u 219 (38,35%) slučajeva luminal B karcinoma dojke (**slika 13**).



Slika 13. Raspodjela patoloških stadija karcinoma prema intrinzičnim podtipovima karcinoma dojke

Na **slici 14** nalazi se grafički prikaz statusa limfnih čvorova u ovisnosti o intrinzičnom podtipu karcinoma dojke. Od ukupnog broja od 159 biopsija limfnih čvorova primarnih karcinoma dojke luminal A intrinzičnog podtipa, 122 (76,73%) biopsije imale su negativan nalaz, a 37 (23,27%) pozitivan status limfnih čvorova. Napravljene su 394 biopsije sentinel limfnih čvorova karcinoma luminal B podtipa od kojih je negativan nalaz limfnog čvora pronađen kod 237 (60,15%) slučajeva i pozitivan kod 157 (39,85%) slučajeva.



Slika 14. Stanje limfnih čvorova prema dijagnosticiranim intrinzičnim podtipovima karcinoma dojke

Ukupan broj ispitanika s podatkom o dobi u vrijeme dijagnoze bio je 1163, medijan njihove dobi bio je 63 godine s rasponom od 24 do 95 godina. Kod 295 ispitanika s luminal A intrinzičnim podtipom karcinoma dojke medijan dobi bio je 62 godine, a raspon dobi od 35 do 93 godine. Luminal B intrinzični podtip dijagnosticiran je kod 739 ispitanika čiji je medijan dobi bio 64 godine s rasponom od 24 do 95 godina.

Podatak o veličini tumora pronađen je u patohistološkom nalazu 904 ispitanika. Raspon veličine tumora bio je od 0,60 do 230,00 mm s medijanom od 18,00 mm. Od ukupno broja ispitanika, 227 ispitanika s luminal A intrinzičnim podtipom ima medijan veličine tumora od 15,00 mm s rasponom od 1 do 210 mm. Nadalje, 571 ispitanik s luminal B intrinzičnim podtipom imao je podatak o veličini tumora u patohistološkom nalazu. Medijan veličine tumora luminal B intrinzičnog podtipa bio je 19,20 mm dok je raspon bio od 0,60 do 230,00 mm.

5. RASPRAVA

Histopatološka analiza uzoraka nakon biopsije ili kirurških postupaka na dojci važna je za prognozu i daljnje kliničko postupanje. U istraživanju su analizirani patohistološki nalazi 1248 ispitanika liječenih u KBC Osijek u petogodišnjem razdoblju. Od 2006. godine u Republici Hrvatskoj provodi se probir za rak dojke što je razlog povećanja broja novih slučajeva iz godine u godinu (13). U ovom istraživanju također možemo primijetiti trend povećanja broja slučajeva s 204 slučaja u 2016. godini na 285 slučajeva u 2019. godini, te 265 novodijagnosticiranih slučajeva u 2020. godini. Stopa incidencije karcinoma dojke u ženskoj populaciji 2001. godine iznosila je 99,3 na 100 000 stanovnika, a dijagnosticirano je ukupno 2286 karcinoma dojke kod žena (14, 15). Nakon skoro 2 desetljeća, točnije 2018. godine, posljednje za koju su dostupni podaci registra za rak, stopa incidencije porasla je na 134,7 na 100 000 stanovnika, dok je dijagnosticirano 2845 karcinoma dojke u ženskoj populaciji (4).

Ispitanici ovog istraživanja najčešće su bili u dobnoj skupini od 51 do 70 godina starosti, dok se najmanje ispitanika nalazi u dobnoj skupini do 30 godina starosti. S druge strane, istraživanje provedeno u Indiji imalo je drugačiju raspodjelu ispitanika po dobnim skupinama, najviše, 48,2% (993/2062), ispitanika u tom istraživanju bilo je u dobnoj skupini 31-50 godina, dok je tu skupinu blisko slijedila skupina 51-70 godina u kojoj se nalazilo 43% ispitanika (16). Samo 0,2% ispitanika u ovom istraživanju nalazilo se u dobnoj skupini do 31 godine, što je slično navodima iz literature gdje su invazivni karcinomi dojke rijetki u dobi do 30. godine života, osim kod osoba s jakom obiteljskom povezanošću, tj. genetskom predispozicijom (10, 6). Također, dob ispod 30 godina imalo je samo 3,1% ispitanika u istraživanju provedenom na 2062 ispitanika provedeno u Indiji (16).

S obzirom na histološki tip, najučestaliji dijagnosticirani tip karcinoma dojke je duktalni karcinom, pronađen u 75,8% ispitanika ovog istraživanja. Ovi pronalasci poklapaju se s podacima iz literature, kao i podacima studija provedenih u drugim istraživanjima, na primjer u Turskoj gdje je duktalni tip invazivnog karcinoma iznosio 85%, odnosno Indiji, gdje je iznosio 96% od ukupnog broja ispitanika (16, 17). Nakon duktalnog, sljedeći po učestalosti lobularni invazivni karcinom dojke, dijagnosticiran kod 11,4% ispitanika, a isti rezultat (11,4%) imalo je istraživanje provedeno u Saudijskoj Arabiji. Ipak, istraživanje u Indiji imalo je samo 1% ispitanika s lobularnim karcinomom dojke (16, 18).

Histološki gradus koji je bio najučestaliji u trenutku dijagnoze u ovom istraživanju je gradus II (dva), pronađen kod 31,1% (388/1248) ispitanika. Slične rezultate imalo je i istraživanje iz

Turske u kojoj je 44,9% ispitanika u vrijeme dijagnoze imalo tumor histološko gradusa II (dva). To istraživanje provedeno na 13240 ispitanika za razliku od ovog istraživanja provedenog u KBC-u Osijek, kao najdijagnosticiraniji histološki gradus, ima gradus III koji je dijagnosticiran u 50% ispitanika (17).

Raspon veličine tumora ispitanika je od 0,6 mm do 230,0 mm s medijanom od 18,0 mm dok je u istraživanju u Saudijskoj Arabiji veličina najčešće varirala između 20,0 i 50,0 mm, a u istraživanju u Indiji medijan je bio 38,0 mm s rasponom od 0 mm do 180,0 mm (16, 18).

Uspoređujući patohistološki stadij, za razliku od istraživanja provedenog u Turskoj gdje je 44,9% imalo T2 stadij, najčešće dijagnosticirani patološki stadij u ovom istraživanju je T1 u kojem je dijagnosticirano 44,3% ispitanika (17).

Od ukupnog broja ispitanika s invazivnim karcinomom dojke, biopsija limfnog čvora učinjena je kod 654 ispitanika. Metastatski depoziti u limfnim čvorovima pronađeni su kod 65,14% ispitanika s nalazom biopsije sentinel limfnog čvora. Ovi podaci su u skladu s istraživanjima provedenim u Indiji i Koreji gdje je pozitivne nalaze limfnih čvorova imalo 62,5% odnosno 71,7% ispitanika (16, 19).

Imunohistokemijskim bojanjem karcinome smo podijelili u skupine: luminal A, luminal B, HER2 pozitivni i trostruko negativni. Za razliku od istraživanja provedenih u Kanadi kao i Indiji i Turskoj gdje je predominantni podtip karcinoma dojke luminal A podtip, u ovom istraživanju najčešći podtip je luminal B intrinzični podtip. Osim u ovom istraživanju, luminal B intrinzični podtip bio je najčešći u istraživanju provedenom u Srbiji na 108 ispitanika s invazivnim karcinomom dojke. Najrjeđi podtip dijagnosticiran tijekom petogodišnjeg razdoblja u KBC Osijek je HER2 intrinzični podtip što je u skladu s istraživanjem provedenim u Kanadi, kao i s onim provedenim u Turskoj (16, 17, 20, 21, 22).

Uspoređujući luminal A i luminal B intrinzični podtip, luminal B je imao lošije kliničko – histološke parametre. Češće je dijagnosticiran u višem histološkom stadiju imao je viši postotak metastaza u limfne čvorove. Ovi pronalasci se slažu s istraživanjima provedenim u Pakistanu, kao i onom provedenom Srbiji u kojem je metastatske depozite u limfnim čvorovima imalo čak 51,4% ispitanika s luminal B podtipom karcinoma dojke i samo 10,7% ispitanika s luminal A podtipom karcinoma dojke (22, 23).

6. ZAKLJUČCI

Na temelju provedenog istraživanja i dobivenih rezultata mogu se izvesti sljedeći zaključci:

- Luminal B intrinzični podtip karcinoma dojke je najčešći podtip karcinoma dojke u pacijenata dijagnosticiranih u Kliničkom bolničkom centru (KBC) Osijek
- Luminal B intrinzični podtip povezan je s lošijim kliničko-histološkim parametrima poput višeg gradusa tumora i metastaza u limfnim čvorovima
- IHC/ISH-bazirana tipizacija karcinoma dojke dovoljan je prognostički i terapijski stratifikator kod karcinoma dojke

7. SAŽETAK

Cilj istraživanja: Prognoza i terapija karcinoma dojke povezani su kliničko-patološkim i biološkim karakteristikama tumora, koji se razlikuju zbog heterogene prirode karcinoma dojke. Cilj studije je procijeniti učestalost i prognostičke čimbenike luminalnih karcinoma dojke dijagnosticiranih u KBC Osijek.

Ispitanici i metode: Provedena je velika presječna studija s povijesnim podacima koja uključuje 1248 slučajeva primarnog karcinoma dojke liječenog u KBC Osijek. Ispitanici su bili svi pacijenti liječeni od invazivnog karcinoma dojke u razdoblju od 2016. do 2020. godine. Kliničko-patološki, imunohistokemijski (IHK) i in situ hibridizacijski (ISH) podaci preuzeti su iz patohistoloških nalaza za analizu luminal A i luminal B intrinzičnog podtipa, nakon čega je provedena usporedba karakteristika navedenih podtipova.

Rezultati: Luminalni karcinom dijagnosticirani su u 89% (1006/1130) od ukupnog broja slučajeva. Od 1006 slučajeva luminalnih karcinoma, 717 slučajeva (71,3%) bilo je luminal B dok je 289 (28,7%) bilo luminal A. Profili godina luminal A i B karcinoma bili su slični (62,8 naspram 62,7 godina). Luminal B karcinomi povezani su s višim gradusom (22,9% gradus III u luminal B usporedba s 6,6% u luminal A), mikropapilomom i metaplastičnom histologijom te visokom frekvencijom nodalnih metastaza (39,8% u luminal B u usporedbi s 23,3% u luminal A).

Zaključak: Luminal B intrinzični podtip je najčešći podtip karcinoma dojke kod pacijenata liječenih u KBC-u Osijek. Također, povezan je s lošijim kliničko-histološkim parametrima poput višeg histološkog gradusa i nodalnim metastazama. Navedeni pronalazak sugerira da unatoč nedostatku molekularnih testova u rutinskoj praksi, IHK/ISH-bazirana tipizacija je dovoljan prognostički i terapijski statifikator kod karcinoma dojke u KBC Osijek.

8. SUMMARY

Background: Prognosis and treatment of breast cancers are associated with clinico-pathologic and biological characteristics of the tumor, which vary due to the heterogeneous nature of breast cancers. The aim of this study was to assess the frequency and prognostic parameters of luminal breast cancers among Croatian breast cancer population.

Participants and methods: A large retrospective cross-sectional study including 1248 cases of primary breast cancer treated in Clinical hospital center Osijek was conducted during 2016-2020. The clinico-pathologic and immunohistochemical (IHC) and in situ hybridization (ISH) data were extracted from pathology reports to study the luminal subtypes A and B. The cross-tabulated statistics of the observed characteristics were preformed between two subtypes.

Results: Luminal cancers comprised 89% (1006/1130) of the total number of cases. Of 1006 cases of luminal cancers, 717 cases (71.3%) were luminal B, while 289 (28.7%) were luminal A. Age profile of luminal A and B cancers were similar (62.8 vs &2.7 years). Luminal B cancers were associated with higher grade (22.9% grade III in luminal B compared to 6.6% in luminal A), micropapillary and metaplastic histology, and higher frequency of nodal metastasis (39.8% in luminal B compared to 23.3% in luminal A).

Conclusions: Luminal B is the most frequent subtype of breast. It is associated with adverse clinico-histologic parameters such as high grade and nodal metastasis. Our findings suggest that, despite the lack of molecular studies in routine practice, IHC/ISH-based typing are sufficient for prognostic and therapeutic stratifications in breast cancers in Clinical hospital center Osijek.

9. LITERATURA

1. Vrdoljak E, Šamija M, Kusić Z, Petković D, Krajina Z. Klinička onkologija. 2. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2013.
2. Damjanov I, Seiwerth S, Jukić S, Nola M, ur. Patologija. 5. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2017.
3. European Commission. European Cancer Information System. dostupno na adresi: <https://ecis.jrc.ec.europa.eu/explorer.php> Datum pristupa: 20. lipnja 2021.
4. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Bilten Incidencija raka u Hrvatskoj 2018. godine. Dostupno na stranici: <https://www.hzjz.hr/periodicne-publikacije/bilten-incidencija-raka-u-hrvatskoj-2018-godine/> Datum pristupa: 20. lipnja 2021.
5. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Incidencija i mortalitet od raka u EU-27 zemljama za 2020. godinu. Dostupno na stranici: <https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-prevencija-nezaraznih-bolesti/incidencija-i-mortalitet-od-raka-u-eu-27-zemljama-za-2020-godinu/> Datum pristupa: 19. lipnja 2021. godine
6. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault Llorca F, Poortmans P, Rubio IT i sur. Early breast cancer: ESMO Clinical Practise Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Onco* 2019 30(8): 1194-1220
7. Kumar V, Abbas AK. Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease (Robbins Pathology). 10. izd. Philadelphia: Elsevier; 2020.
8. Hoda SA, Brogi E, Koerner FC, Rosen PP. Rosen's Breast Pathology. 4 izd. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer business; 2014.
9. Cserni G, Chmielik E, Cserni B, Tot T. The new TNM-based staging of breast cancer. *Virchows Arch.* 2018 May;472(5):697-703. DOI: 10.1007/s00428-018-2301-9.
10. Prpić I i sur. Kirurgija za medicinare. 2. izd. Zagreb: Školska knjiga; 2002.
11. Šamija M, Juzubašić S, Šeparović V, Vrdoljak VD. Tumori dojke. 9. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2007.
12. American Cancer Society. Understanding Your Pathology Report: Breast Cancer. Dostupno na stranici: <https://www.cancer.org/treatment/understanding-your-diagnosis/tests/understanding-your-pathology-report/breast-pathology/breast-cancer-pathology.html> Datum pristupa: 25. lipnja 2021.
13. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Odjel za programe probira raka dojke. Dostupno na stranici: <https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-prevencija-nezaraznih-bolesti/odjel-za-programe-probira-raka-dojke/> Datum pristupa: 18. lipnja 2021.
14. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Novooboljeli od raka u 2001. na 100.000 stanovnika prema spolu, dobi te primarnom sijelu. Dostupno na stranici: <https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2013/11/tablicaB31-2001.pdf> Datum pristupa: 25. lipnja 2021.

15. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Novooboljeli od raka u 2001. prema spolu, dobi te primarnom sijelu. Dostupno na stranici: <https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2013/11/tablicaB30-2001.pdf> Datum pristupa: 25. lipnja 2021.
16. Pandit P, Patil R, Palwe V, Gandhe S, Patil R, Nagarkar R. Prevalence of Molecular Subtypes of Breast Cancer: A Single Institutional Experience of 2062 Patients. *Eur J Breast Health* 2020; 16(1): 39-43 DOI: 10.5152/ejbh.2019.4997
17. Ozmen V. Breast Cancer in Turkey: Clinical and Histopathological Characteristics (Analysis of 13.240 Patients). *J Breast Health* 2014; 10: 98-105. DOI: 10.5152/tjbh.2014.1988
18. Al-thoubaity FA. Molecular Classification of breast cancer: A retrospective cohort study. *Ann Med Surg* 2020; 49: 44-48. DOI: 10.1016/j.amsu.2019.11.021
19. Kim H-S, Park I, Cho HJ, Gwak G, Yang Keunho, Bae BN i sur. Analysis of the Potent Prognostic Factors in Luminal-Type Breast Cancer. *J Breast Cancer* 2012; 15(4): 401-406. DOI: 10.4048/jbc.2012.15.4.401
20. Onitilo AA, Engel JM, Greenlee RT, Mukesh BN. Breast Cancer subtypes Based on ER/PR and Her2 Expression: Comparison of Clinico-pathologic Features and Survival. *Clin Med Res* 2009; 7: 4-13
21. Ragaz J, Olivotto IA, Spinelli JJ, Phillips N, Jackson SM, Wilson KS i sur. Locoregional radiation therapy in patients with high-risk breast cancer receiving adjuvant chemotherapy: 20-year results of the British Columbia randomised trial. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 116-126.
22. Inic Z, Zegarac M, Inic M, Markovic I, Kozomara Z, Djuricic I i sur. Difference between Luminal A and Luminal B Subtypes According to Ki-67, Tumor Size, and Progesterone Receptor Negativity Providing Prognostic Information. *Clin Med Insights: Oncol* 2014; 8: 107-111. DOI: 10.4137/CMO.S18006.
23. Hasmi AA, Aijaz S, Khan SM, Mahboob R, Irfan M, Zafar NI i sur. Prognostic parameters of luminal A and luminal B intrinsic breast cancer subtypes of Pakistani patients. *World J Surg Onc* 2017; 16:1. DOI: 10.1186/s12957-017-1299-9

10. ŽIVOTOPIS

Opći podatci:

Ime i prezime: Raffaella Gudelj

Datum i mjesto rođenja: 28. siječnja 1994. g., Split

kontakt email: raffaella.gudelj@gmail.com

Obrazovanje:

2017. – 2021. Medicinski fakultet Osijek, sveučilišni integrirani preddiplomski i diplomski studij medicine

2019. – 2020. ERASMUS+ K1: Department of Clinical Medicine and Surgery, University of Naples Federico II, Naples; Italy

2012. – 2016. Medicinski fakultet u Splitu, sveučilišni integrirani preddiplomski i diplomski studij medicine

Ostalo:

Jezici: engleski (C1), talijanski (C1), španjolski (B1) i njemački (A2)

11. PRILOZI



SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

KLASA: 602-04/21-08/07
URBROJ: 2158-61-07-21-120
Osijek, 9. lipanj 2021.

PREDMET: Zamolba Raffaella Gudelj, za mišljenje Etičkog povjerenstva u svrhu provođenja istraživanja vezanog uz izradu diplomskog rada

Mišljenje Etičkog povjerenstva Sveučilišta J. J. Strossmayera u Osijeku Medicinskog fakulteta Osijek

Temeljem zamolbe i uvida u zamolbu s priloženom dokumentacijom koju je ovom Povjerenstvu predala **Raffaella Gudelj**, studentica sveučilišnog integriranog preddiplomskog i diplomskog studija Medicine Medicinskog fakulteta Osijek, za mišljenjem u svrhu pokretanja postupka za odobrenje istraživanja, a u svrhu izrade diplomskog rada pod naslovom: **„Prognostički čimbenici kod luminalnih A i luminalnih B intrizičnih podtipova karcinoma dojke“**, pod mentorstvom doc.dr.sc. Jasmine Rajc, Etičko povjerenstvo Sveučilišta J. J. Strossmayera u Osijeku Medicinskog fakulteta Osijek, na svojoj 8. sjednici održanoj dana 8. lipnja 2021. godine zaključilo je da:

- Raffaella Gudelj kao istraživač i doc.dr.sc. Jasmina Rajc kao mentor, posjeduju odgovarajuće stručne i znanstvene preduvjete za korektnu i uspješnu realizaciju predloženog istraživanja;
- da predloženo istraživanje glede svrhe i ciljeva istraživanja može rezultirati novim znanstvenim/stručnim spoznajama u tome području;
- da su plan rada i metode istraživanja u skladu s etičkim i znanstvenim standardima;
- da su plan rada i metode istraživanja, ukupan broj, odabir, uključivanje, obaviještenost i suglasnost ispitanika/zakonskih zastupnika, u skladu s etičkim i znanstvenim standardima;
- da su predvidivi rizici i opasnosti u odnosu prema pretpostavljenoj znanstvenoj koristi, osmišljeni uz najmanje moguće izlaganje riziku i /ili opasnosti po zdravlje istraživača, suradnika u istraživanju i opće populacije, u skladu s inauguriranim temeljnim etičkim principima i ljudskim pravima u biomedicinskim istraživanjima u području medicine i zdravstva, uključujući standarde korištenja i postupka s humanim biološkim materijalom u znanstvenim i stručnim biomedicinskim istraživanjima .



Temeljem gore navedenog, *Etičko povjerenstvo Sveučilišta J. J. Strossmayera u Osijeku Medicinskog fakulteta Osijek* **izražava mišljenje:**

da su tema i predloženo istraživanje pristupnice Raffaele Gudelj u svrhu provođenja istraživanja vezanog uz diplomski rad, multidisciplinarno etički prihvatljivi, s napomenom da za svako eventualno odstupanje od najavljenog istraživanja Raffaele Gudelj kao istraživač i/ili njezin mentor doc.dr.sc. Jasmina Rajc, moraju promptno obavijestiti i ponovno zatražiti mišljenje i suglasnost *Etičkog povjerenstva Sveučilišta J. J. Strossmayera u Osijeku Medicinskog fakulteta Osijek*.

Predsjednik Etičkog povjerenstva
Sveučilišta J. J. Strossmayera u Osijeku
Medicinskog fakulteta Osijek
izv.prof.dr.sc. Ivan Požgain, dr.med.