

# Utjecaj COVID-19 pandemije na incidenciju karcinoma dojke i stadij tumora

---

Havliček, Barbara

Master's thesis / Diplomski rad

2024

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:152:726678>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-19**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU**  
**MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**  
**SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I**  
**DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINA**

**Barbara Havliček**

**UTJECAJ COVID-19 PANDEMIJE NA**  
**INCIDENCIJU KARCINOMA DOJKE I**  
**STADIJ TUMORA**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2024.**

**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU**  
**MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**  
**SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I**  
**DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINA**

**Barbara Havliček**

**UTJECAJ COVID-19 PANDEMIJE NA**  
**INCIDENCIJU KARCINOMA DOJKE I**  
**STADIJ TUMORA**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2024.**

**Rad je ostvaren na Klinici za onkologiju Kliničkog bolničkog centra Osijek.**

**Mentorica rada: doc. dr. sc. Josipa Flam, dr. med.**

**Rad ima 20 listova, 6 tablica i 1 sliku.**

## **ZAHVALE**

Velike zahvale mentorici doc. dr. sc. Josipi Flam, dr. med., na angažmanu, strpljenju i pomoći tijekom provođenja istraživanja i pisanja diplomskog rada. Zahvaljujem se prof. Kristini Kralik na pomoći prilikom statističke obrade podataka.

Zahvaljujem svojoj obitelji i prijateljima na pružanju neizmjerne podrške tijekom studiranja. Posebno hvala Sarama jer su mi pružile veliko prijateljstvo, motivaciju i podršku tijekom najtežih trenutaka.

Naposljetku, veliko hvala Nikoli koji je moj najveći oslonac u životu.

## Sadržaj

1.	UVOD .....	1
1.1	Etiologija i patogeneza tumora dojke .....	1
1.2	TNM klasifikacija karcinoma dojke i određivanje stadija bolesti .....	1
1.3	Simptomi karcinoma dojke.....	2
1.4	Dijagnostika i liječenje karcinoma dojke .....	2
1.5	Nacionalni program ranog otkrivanja raka dojke .....	3
1.6	Utjecaj COVID-19 pandemije na incidenciju karcinoma dojke.....	3
2.	CILJEVI .....	5
3.	ISPITANICI I METODE .....	6
3.1	Ustroj studije .....	6
3.2	Ispitanici .....	6
3.3	Metode.....	6
3.4	Statističke metode.....	6
4.	REZULTATI.....	7
5.	RASPRAVA.....	11
6.	ZAKLJUČAK .....	13
7.	SAŽETAK.....	14
8.	SUMMARY .....	15
9.	LITERATURA .....	16
10.	ŽIVOTOPIS .....	20

## **POPIS KRATICA**

*BRCA 1 i 2* – tumor supresor geni koji sudjeluju u popravku DNA (engl. *Deoxyribonucleic acid*) homolognom rekombinacijom (engl. *Breast cancer gene 1 and 2*)

CT – kompjuterizirana tomografija (engl. *Computed tomography*)

ER – estrogenski receptor

HER2 – transmembranski receptor 2 za humani epidermalni čimbenik rasta (engl. *Human epidermal growth factor receptor 2*)

Ki-67 – nehistonski protein aktivan u staničnom ciklusu, biljeg proliferacije

NCCN – neprofitno udruženje stručnjaka SAD-a koji utvrđuju preporuke u kliničkoj onkološkoj praksi (engl. *National Comprehensive Cancer Network*)

*p53* – tumor supresorski gen

PET-CT – pozitronska emisijska tomografija-kompjuterizirana tomografija (engl. *Positron emission tomography-computed tomography*)

PR – progesteronski receptor

*PTEN* – tumor supresorski gen (engl. *Phosphatase and tensin homolog*)

TNM – sistem stupnjevanja raka prema značajkama veličine tumora (T), zahvaćenosti regionalnih limfnih čvorova tumorskim stanicama (N) te prisutnosti udaljenih metastaza (M) (engl. *Tumor Node Metastasis*)

## 1. UVOD

U Hrvatskoj i drugim razvijenim državama karcinom dojke je najčešći karcinom u žena. Iz podataka Registra za rak, objavljenih 2020., u Hrvatskoj od karcinoma dojke, obolijeva četvrtina žena novooboljelih od karcinoma, što je 2869 slučajeva (stopa 137,9/100 000). Prema podacima iz registra 2021. od karcinoma dojke umrlo je 711 žena (stopa 35,4/100 000) (1).

### 1.1 Etiologija i patogeneza tumora dojke

Rizični čimbenici za razvoj karcinoma dojke su dob, genetika, stil života i prehrana, reproduktivna aktivnost, rasna pripadnost te ekonomski status. Molekularne i genetičke studije ukazuju na ulogu spolnih hormona, mutagenih čimbenika, onkogeni i slobodnih radikala. Karcinom dojke javlja se u žena prije 30 godine života, a do menopauze učestalost raste te se udvostručuje svakih 10 godina. Nerađanje ili kasno rađanje prvoga djeteta, rana menarha te kasna menopauza povećavaju rizik obolijevanja od karcinoma dojke, dok dojenje djeteta smanjuje rizik. Predispozicija za razvoj karcinoma dojke nasljeđuje se autosomno dominantno. U obiteljima s pojavnošću karcinoma dojke su identificirane mutacije nekoliko tumor supresorskih gena: *p53*, *BRCA1*, *BRCA2*, *PTEN* i geni za estrogenske receptore (2). Konzumacija alkohola, loša prehrana, kontracepcijske pilule i hormonsko nadomjesno liječenje, pretilost i tjelesna neaktivnost poznati su kao egzogeni čimbenici rizika za razvoj karcinoma dojke (3–5). Zaštitna se uloga pripisuje fizičkoj aktivnosti te zdravoj prehrani, vitaminima i antioksidansima (6).

### 1.2 TNM klasifikacija karcinoma dojke i određivanje stadija bolesti

Stadij bolesti određuje se prema klasifikaciji WHO (engl. *World Health Organization*) i TNM klasifikaciji (engl. *Tumor Node Metastasis*). TNM klasifikacija uključuje veličinu tumora, zahvaćenost limfnih čvorova tumorom i udaljene metastaze. Pomoću TNM klasifikacije određuje se stadij bolesti, i na osnovu njega možemo predvidjeti prognozu pacijenata i odrediti plan liječenja (7,8). TNM klasifikacija se nadopunjuje biološkim čimbenicima, kao što su ekspresija estrogenskog (ER) i progesteronskog receptora (PR) te receptora humanog epidermalnog faktora rasta 2 (HER2), proliferacijskim indeksom (Ki-67) i patohistološkom karakteristikom karcinoma (9). Za određivanje TNM klasifikacije i stadija bolesti se najčešće koriste smjernice NCCN-a (engl. *National Comprehensive Cancer Network*) (10).



### 1.3 Simptomi karcinoma dojke

Karcinom dojke se najčešće prezentira kao bezbolna kvržica ili zadebljanje u dojci ili pazuhu, promjenama na koži dojke poput ulceracija, crvenila i naborane kože, uvučene bradavice, iscjetka iz bradavice te bol u dojci ili bradavici. Izolirana bol u dojka bez drugih znakova bolesti rijetko je manifestacija karcinoma dojke. Postojanje ovih simptoma i znakova može se pojaviti u sklopu drugih stanja i bolesti. Zbog toga je važno učiniti daljnju dijagnostičku obradu (ultrazvučni pregled dojki, mamografija, biopsija) kako bi se isključila ili potvrdila dijagnoza karcinoma dojke (11–13).

### 1.4 Dijagnostika i liječenje karcinoma dojke

Dijagnostika karcinoma dojke najčešće počinje mamografskim probirom ili simptomima koji zahtijevaju dijagnostički pregled (14). Dijagnoza karcinoma dojke postavlja se na temelju fizikalnog pregleda, radiološke obrade (ultrazvuk, mamografija i magnetska rezonanca) te patohistološke potvrde bolesti iz uzorka uzetog biopsijom. U iznimnim se okolnostima dijagnoza može postaviti citološkom punkcijom. Patohistološki nalaz treba sadržavati broj i lokaciju tumora u preparatu, veličinu uzorka tkiva dojke, stadij tumora i histološki tip, status HER2, ER i PR receptora, proliferacijski indeks (Ki-67), prisutnost perineuralne i limfovaskularne invazije (15,16). Proliferacijski indeks (Ki-67) se primjenjuje kao prognostički biomarker karcinoma dojke (17). Radiološka metoda izbora za procjenu proširenosti bolesti je PET-CT (engl. *Positron emission tomography-computed tomography*), a u slučaju nedostupnosti treba se učiniti CT (engl. *Computed tomography*) toraksa, abdomena i zdjelice te scintigrafija kostiju (18). Odluku o liječenju treba donositi multidisciplinarni tim, koji čine onkolog, radiolog, citolog, patolog te kirurg (19). Liječenje karcinoma dojke ovisi o stadiju bolesti (20). Stadij 0 je duktalni karcinom in situ, koji je neinvazivan i liječi se lumpektomijom (poštedna operacija karcinoma dojke) i zračenjem ili mastektomijom. Ako je duktalni karcinom in situ pozitivan na estrogenske receptore, pacijentice mogu primati endokrinu terapiju (inhibitori aromataze i selektivni modulatori estrogenskih receptora). Rani invazivni stadiji (I, II) i lokalno uznapredovali stadij (III) su nemetastatski i imaju 3 faze liječenja. Preoperativna faza koristi sistemsku endokrinu ili imunoterapiju kada tumori izražavaju receptore estrogena, progesterona ili HER2. Preoperativna kemoterapija se također može koristiti i ujedno je jedina opcija kada tumori nemaju nijedan od ova tri receptora. Postoje dvije mogućnosti za kiruršku fazu sa sličnim stopama preživljavanja, lumpektomija sa zračenjem ako se tumor može potpuno ukloniti uz dobre kozmetičke rezultate ili mastektomija. Biopsija sentinel limfnih čvorova se također izvodi kada postoji sumnja na zahvaćenost limfnih čvorova. Postoperativna faza

uključuje zračenje, endokrinu terapiju, imunoterapiju i kemoterapiju. Stadij IV (metastatski) karcinoma dojke se može liječiti, ali nije izlječiv. U ovom slučaju, ciljevi liječenja uključuju poboljšanje duljine i kvalitete života (21).

### **1.5 Nacionalni program ranog otkrivanja raka dojke**

Redovnim pregledom, koji uključuju samopregled dojki, mamografiju i ultrazvučni pregled, karcinom dojke se može otkriti u ranom stadiju kada postoji veća vjerojatnost izlječenja i preživljenje je mnogo veće. Od karcinoma dojke obolijevaju i mlađe žene pa je stoga važno da se već od mladosti započne s redovnim samopregledima dojki. Uvidjevši veličinu ovog javnozdravstvenog problema Vlada Republike Hrvatske je usvojila 29. lipnja 2006. godine Nacionalni program ranog otkrivanja raka dojke pod nazivom „MAMMA“ (22). Osnovna metoda probira u Nacionalnom programu ranog otkrivanja raka dojke je mamografija. Mamografija je rendgensko snimanje dojki, koje bilježi promjene u dojka prosječno oko 2 godine prije nego se one mogu palpirati. Mamografija je kvalitetna metoda probira budući da redoviti mamografski pregledi žena u dobi od 50 do 69 godina dokazano smanjuju smrtnost od karcinoma dojke za približno 30 % (23). Ciljna populacija ovog programa su žene u dobi od 50 do 69 godina koje u okviru programa mogu obaviti besplatnu mamografiju svake 2 godine. Ciljevi programa su smanjiti mortalitet, dijagnosticirati u što većem postotku karcinom dojke u ranom stadiju u odnosu na uznapredovale stadije bolesti i time smanjiti troškove liječenja i poboljšati životnu kvalitetu bolesnika koji boluju od karcinoma dojke (24). Prema podacima Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo odaziv Nacionalnog programa ranog otkrivanja raka dojke je približno 60 %, što je skoro dvostruko veći odaziv u usporedbi s Nacionalnim programom ranog otkrivanja raka debelog crijeva (25–27).

### **1.6 Utjecaj COVID-19 pandemije na incidenciju karcinoma dojke**

COVID-19 pandemija utjecala je značajno na pristup dijagnostici i liječenju karcinoma dojke. Strah od zaraze tijekom korištenja zdravstvenih ustanova i usluga jedan je od glavnih razloga odgađanja dijagnoze i liječenje karcinoma dojke (28). Tijekom COVID-19 pandemije došlo je do smanjenja opsega probira na globalnoj razini, što je dovelo do većeg udjela relativno uznapredovalih stadija bolesti u usporedbi s razdobljem prije pandemije. Istovremeno je dijagnosticirano više karcinoma dojke s udaljenim metastazama i metastazama u limfnim čvorovima (29). Suradnja medicinske zajednice i javnozdravstvenih stručnjaka bitna je u

promicanju zdravstvene jednakosti i poboljšanju svijesti o važnosti probira i ranog otkrivanja karcinoma dojke tijekom COVID-19 pandemije (30).

## **2. CILJEVI**

Ciljevi istraživanja su:

- Ispitati postoji li razlika u broju oboljelih od karcinoma dojke prije i tijekom COVID-19 pandemije.
- Ispitati postoji li razlika u stadiju bolesti i veličini karcinoma dojke prije i tijekom COVID-19 pandemije.

### 3. ISPITANICI I METODE

#### 3.1 Ustroj studije

Studija će se ustrojiti kao presječna s povijesnim podacima.

#### 3.2 Ispitanici

Ispitanici su pacijenti kojima je dijagnosticiran karcinom dojke u godinama 2019., 2020., 2021., 2022. na Klinici za onkologiju i radioterapiju Kliničkog bolničkog centra Osijek. Isključni faktor je prisutnost karcinoma u obje dojke. Uveden je sistem šifriranja prema kojem nije moguće utvrditi identitet osobe čiji su podaci korišteni u daljnjem tijeku istraživanja. U studiju je uključeno 876 bolesnika.

#### 3.3 Metode

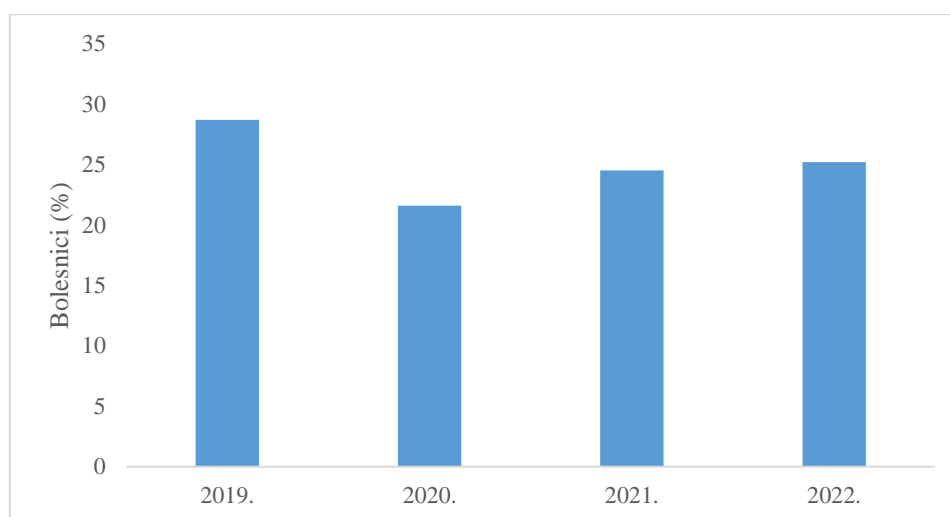
Iz arhive Klinike za onkologiju KBC Osijek dobiven je popis pacijenata dijagnosticiranih po godinama. Iz Bolničkog informatičkog sustava prikupljeni su podaci pacijenata izvedenih iz prethodne arhive. Prikupljeni su sljedeći podaci: spol, dob, datum dijagnoze, veličina tumora (T stadij), zahvaćenost limfnih čvorova tumorom (N stadij), prisutnost metastaza (M stadij), prisutnost HER2, estrogenskih i progesteronskih receptora te proliferacijski indeks (Ki-67). Na temelju prikupljenih podataka o veličini tumora, zahvaćenosti limfnih čvorova i prisutnosti metastaza određen je stadij bolesti prema smjernicama NCCN-a.

#### 3.4 Statističke metode

Kategorijski podatci predstavljani su apsolutnim i relativnim frekvencijama. Razlike kategorijskih varijabli testirane su  $\chi^2$  testom, a po potrebi Fisherovim egzaktnim testom. Normalnost raspodjele numeričkih varijabli testirana je Shapiro-Wilkovim testom. Numerički podatci opisani su aritmetičkom sredinom i standardnom devijacijom u slučaju raspodjela koje slijede normalnu, a u ostalim slučajevima medijanom i granicama interkvartilnog raspona. Za testiranje razlika kontinuiranih varijabli između dvije skupine koristio se Mann-Whitneyjev U test. Sve P vrijednosti su dvostrane. Razina značajnosti postavljena je na  $\alpha = 0,05$ . Za statističku analizu korišten je statistički program MedCalc® Statistical Software version 22.018 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2024).

#### 4. REZULTATI

Istraživanje je provedeno na 876 bolesnika oboljela od karcinoma dojke. S obzirom na promatrano razdoblje najviše oboljelih je u 2019. godini, 251 (28,7 %) bolesnika, a najmanje tijekom 2020. godine, njih 189 (21,6 %) (Slika 1).



Slika 1. Raspodjela bolesnika prema razdoblju od 2019. – 2022. godine (izvor: izradila autorica rada)

Od ukupnog broja oboljelih, 294 (33,6 %) bolesnika su dijagnosticirani prije (cijela 2019. godina do 11. ožujka 2020. godine), a 582 (66,4 %) tijekom COVID-19 pandemije (od 11. ožujka 2020. do kraja 2022. godine).

S obzirom na spol, 8 (0,9 %) je bilo muškaraca, a 868 (99,1 %) je bilo žena, bez značajne razlike u odnosu na vrijeme s obzirom na COVID-19 pandemiju (Tablica 1).

Tablica 1. Raspodjela bolesnika prema spolu u odnosu na COVID-19 pandemiju

	Broj (%) bolesnika			P*
	Prije COVID-a	Tijekom COVID-a	Ukupno	
Spol				
Muškarci	1 (0,3)	7 (1,2)	8 (0,9)	0,28
Žene	293 (99,7)	575 (98,8)	868 (99,1)	
Ukupno	294 (100)	582 (100)	876 (100)	

\*Fisherov egzaktni test

Medijan dobi ispitanika je bio 63 godine (interkvartilnog raspona od 53 do 71 godinu) u rasponu od najmanje 28 do najviše 92 godine. Veličina tumora (mm) kretala se od najmanje 3 mm do najviše 200 mm. Nema značajnih razlika u dobi bolesnika, niti u veličini tumora s obzirom na vrijeme prije i tijekom COVID-19 pandemije (Tablica 2).

Tablica 2. Razlika u dobi bolesnika u odnosu na pandemiju COVID-19

	Medijan (interkvartilni raspon)		Razlika (95% raspon pouzdanosti)	P*
	Prije COVID-a	Tijekom COVID-a		
Dob bolesnika (godine)	62 (52 – 70)	64 (53 – 71)	1 (-1 do 3)	0,27
Veličina tumora (mm)	17 (12 – 26)	19,6 (12 – 29)	1,3 (0 – 3)	0,06

T (engl. *Tumour*) – veličina tumora; N (engl. *Node*) – zahvaćenost limfnog čvora tumorom; M (engl. *Metastasis*) – metastaze; mm – milimetri; \*Mann Whitney U test

S obzirom na veličinu tumora, 488 (55,7 %) bolesnika bilo je dijagnosticirano s T1 stadijem, dok je s T3/T4 stadijem bilo dijagnosticirano ukupno 53 (6 %) bolesnika. Limfni čvorovi su bili zahvaćeni kod 278 (35,1 %) bolesnika (N1 stadij), a kod 37 (4,2 %) su bile prisutne metastaze (M1 stadij). Nema značajnih razlika u TNM klasifikaciji s obzirom na vrijeme prije ili tijekom COVID-19 pandemije (Tablica 3).

Tablica 3. Raspodjela bolesnika prema veličini tumora, zahvaćenosti limfnih čvorova i prisutnim metastazama u odnosu na pandemiju

	Broj (%) bolesnika			P*
	Prije COVID-a	Tijekom COVID-a	Ukupno	
<b>Veličina tumora (T stadij)</b>				
T1	179 (60,9)	309 (53,1)	488 (55,7)	0,14
T2	99 (33,7)	236 (40,5)	335 (38,2)	
T3	8 (2,7)	23 (4)	31 (3,5)	
T4	8 (2,7)	14 (2,4)	22 (2,5)	
<b>Zahvaćenost limfnih čvorova (N stadij)</b>				
Da	84 (30,9)	194 (37,2)	278 (35,1)	0,08
Ne	188 (69,1)	327 (62,8)	515 (64,9)	
<b>Prisutnost metastaza (M stadij)</b>				
Da	8 (2,7)	29 (5)	37 (4,2)	0,12
Ne	285 (97,3)	553 (95)	838 (95,8)	

T (engl. *Tumour*) – veličina tumora; N (engl. *Node*) – zahvaćenost limfnog čvora tumorom; M (engl. *Metastasis*) – metastaze; \* $\chi^2$  test

S obzirom na stadij bolesti, najviše bolesnika, 449 (51,3 %) je bilo stadija II, dok je sa stadijem III i IV bilo ukupno 69 (7,9 %) bolesnika, bez značajne razlike s obzirom na razdoblje prije i tijekom COVID-19 pandemije (Tablica 4).

Tablica 4. Bolesnici prema stadiju bolesti u odnosu na vrijeme prije i tijekom COVID-19 pandemije

	Broj (%) bolesnika			P*
	Prije COVID-a	Tijekom COVID-a	Ukupno	
<b>Stadij bolesti</b>				
I	135 (45,9)	223 (38,3)	358 (40,9)	0,08
II	143 (48,6)	306 (52,6)	449 (51,3)	
III	8 (2,7)	24 (4,1)	32 (3,7)	
IV	8 (2,7)	29 (5)	37 (4,2)	

\* $\chi^2$  test

Estrogenski receptori su bili prisutni kod 738 (85,2 %) bolesnika, a progesteronski receptori kod njih 680 (78,6 %), bez značajne razlike s obzirom na COVID-19 pandemiju. HER2 je bio



značajnije više prisutan kod bolesnika tijekom pandemije, u odnosu na razdoblje prije pandemije ( $\chi^2$  test,  $P < 0,001$ ) (Tablica 5).

Tablica 5. Prisutnost HER2, estrogenskih i progesteronskih receptora u odnosu na vrijeme prije i tijekom COVID-19 pandemije

	Broj (%) bolesnika			P*
	Prije COVID-a	Tijekom COVID-a	Ukupno	
<b>Estrogenski receptori</b>				
Pozitivno	249 (85,9)	489 (84,9)	738 (85,2)	0,71
Negativno	41 (14,1)	87 (15,1)	128 (14,8)	
<b>Progesteronski receptor</b>				
Pozitivno	238 (82,1)	442 (76,9)	680 (78,6)	0,08
Negativno	52 (17,9)	133 (23,1)	185 (21,4)	
<b>HER2</b>				
Pozitivno	32 (11,1)	118 (20,8)	150 (17,5)	<b>&lt;0,001</b>
Negativno	256 (88,9)	450 (79,2)	706 (82,5)	

HER2 (engl. *Human epidermal growth factor receptor 2*) – receptor humanog epidermalnog faktora rasta 2; \* $\chi^2$  test

Vrijednosti proliferacijskog indeksa (Ki-67) su bile značajno niže kod bolesnika kojima je postavljena dijagnoza prije pandemije u odnosu na vrijeme tijekom COVID-19 pandemije (Mann Whitney U test,  $P = 0,04$ ) (Tablica 6).

Tablica 6. Razlika u proliferacijskom indeksu Ki-67 (%) u odnosu na vrijeme prije i tijekom pandemije COVID-19

	Medijan (interkvartilni raspon)		Razlika (95% raspon pouzdanosti)	P*
	Prije COVID-a	Tijekom COVID-a		
Proliferacijski indeks (Ki-67) (%)	27 (15,6 – 45,0)	30 (20 – 50)	3 (0 do 5)	<b>0,04</b>

\*Mann Whitney U test

## 5. RASPRAVA

Istraživanje je provedeno s ciljem utvrđivanja utjecaja COVID-19 pandemije na smanjenje incidencije karcinoma dojke i pojavnosti uznapredovalih stadija bolesti. Istraživanje je provedeno na Klinici za onkologiju i radioterapiju Kliničkog bolničkog centra Osijek.

Istraživanje je provedeno na 876 bolesnika s dijagnozom karcinoma dojke u razdoblju od 2019. do 2022. godine. S obzirom na promatrano razdoblje, najviše oboljelih bilo je u 2019. godini, a najmanje tijekom 2020. godine. Razlozi smanjenja broja oboljelih tijekom COVID-19 pandemije su smanjen broj posjeta liječniku, strah od zaraze tijekom korištenja zdravstvenih ustanova i usluga te smanjen odaziv na preventivni program (28,31,32).

S obzirom na spol, bilo je mnogostruko više oboljelih žena nego muškaraca, bez značajne razlike u odnosu na vrijeme s obzirom na COVID-19 pandemiju. Medijan dobi bolesnika kod postavljanja dijagnoze pokazao je veću prevalenciju bolesti u starijoj populaciji, što je u skladu s dosadašnjim istraživanjima. Nema značajnih razlika u dobi bolesnika s obzirom na razdoblje prije i tijekom COVID-19 pandemije. Slična istraživanja pokazuju da postoji značajna razlika u dobi i spolu s obzirom na razdoblje prije i tijekom COVID-19 pandemije (33,34).

S obzirom na veličinu tumora, najviše je bolesnika bilo dijagnosticirano s T1 stadijem, dok je s T3/T4 stadijem bilo dijagnosticirano najmanje bolesnika. Limfni čvorovi su bili zahvaćeni kod više od trećine bolesnika (N1 stadij), a kod malog broja bolesnika su bile prisutne metastaze prilikom dijagnoze karcinoma dojke (M1 stadij). Nema značajnih razlika u TNM klasifikaciji s obzirom na razdoblje prije ili tijekom COVID-19 pandemije. Provedene su studije koje su pokazale slične korelacije s ovim istraživanjem (35–37). Ipak, istraživanje Tong Lija i suradnika pokazalo je da postoji značajna razlika u TNM klasifikaciji s obzirom na razdoblje prije i tijekom COVID-19 pandemije. Ustanovljeno je da postoji porast N1 i M1 stadija te više dijagnosticiranih karcinoma dojke s većim T stadijem tijekom COVID-19 pandemije (32).

S obzirom na stadij bolesti, najviše bolesnika je bilo dijagnosticirano sa stadijem II, dok je sa stadijima III i IV bio dijagnosticiran mali broj bolesnika. Nema značajne razlike u stadiju bolesti s obzirom na razdoblje prije i tijekom COVID-19 pandemije, što je u skladu s drugim istraživanjima (36–38). Ostala istraživanja su pokazala da postoji značajni porast

uznapredovalih stadija karcinoma dojke tijekom COVID-19 pandemije u usporedbi s razdobljem prije pandemije (39–41). Razlog tome su smanjenje odaziva preventivnim programima karcinoma dojke, smanjenje posjeta liječniku te odgoda dijagnostičkih i terapijskih metoda (29–31,42).

Ne postoji značajna razlika u prisutnosti estrogenskih i progesteronskih receptora u dijagnosticiranim karcinomima s obzirom na COVID-19 pandemiju. Prema ostalim istraživanjima uvideno je da ne postoje značajne razlike u hormonskim receptorima s obzirom na COVID-19 pandemiju, odnosno dobiveni rezultati su u sličnoj korelaciji s ovim istraživanjem (36,37). Prema jednoj retrospektivnoj studiji, pojavnost estrogenskih receptora je značajno niža tijekom COVID-19 pandemije (38). HER2 značajnije je više prisutan kod bolesnika tijekom pandemije s obzirom na razdoblje prije pandemije. Potrebna su daljnja istraživanja koja promatraju utjecaj pandemije na HER2, uzimajući u obzir sve prateće čimbenike, kako bi se dobili rezultati koji se razlikuju ili su u korelaciji s ovim istraživanjem.

Vrijednosti proliferacijskog indeksa (Ki-67) bile su značajno niže kod bolesnika kojima je postavljena dijagnoza prije pandemije u odnosu na vrijeme tijekom COVID-19 pandemije. U prethodnim studijama vidljiva je značajna povezanost izraženosti proliferacijskog indeksa (Ki-67) i negativnih prognostičkih čimbenika, što je indirektni pokazatelj da su karcinomi dojke dijagnosticirani tijekom COVID-19 pandemije lošijeg prognostičkog ishoda (17). Utjecaj COVID-19 pandemije na proliferacijski indeks nije dovoljno istražen te je potrebno daljnje istraživanje.

Rezultati ovog istraživanja, u najvećoj su mjeri ograničeni nedovoljno velikim uzorkom. Radi pravilne analize podataka, dio je bolesnika morao biti isključen iz analize zbog nepotpune dijagnostičke obrade. Dio bolesnika se pojavio na Klinici za onkologiju i radioterapiju samo jednom te se više nije dijagnostički i terapijski obrađivao. Pravi utjecaj COVID-19 pandemije vidjet će se za nekoliko godina, kada će se vidjeti petogodišnje preživljenje bolesnika dijagnosticiranih za vrijeme pandemije. Tada će biti i više studija s kojima će se prikupljeni podaci moći usporediti.

## 6. ZAKLJUČAK

Na temelju provedenog istraživanja i dobivenih rezultata može se zaključiti sljedeće:

- Ne postoji značajna razlika u broju oboljelih od karcinoma dojke prije i tijekom COVID-19 pandemije.
- Ne postoji značajna razlika u stadiju bolesti i veličini karcinoma dojke prije i tijekom COVID-19 pandemije.
- Postoji značajna razlika u prisutnosti HER2 kod bolesnika tijekom COVID-19 pandemije.
- Vrijednosti proliferacijskog indeksa (Ki-67) značajno su niže kod bolesnika kojima je postavljena dijagnoza prije pandemije u odnosu na vrijeme tijekom pandemije.

## 7. SAŽETAK

Cilj istraživanja: Ispitati postoji li razlika u broju oboljelih od karcinoma dojke prije i tijekom COVID-19 pandemije te ispitati postoji li razlika u stadiju bolesti i veličini karcinoma dojke prije i tijekom pandemije.

Nacrt studije: Presječna s povijesnim podacima

Ispitanici i metode: Ispitanici su pacijenti kojima je dijagnosticiran karcinom dojke u razdoblju od 2019. do 2022. na Klinici za onkologiju i radioterapiju Kliničkog bolničkog centra Osijek. Isključni faktor je prisutnost karcinoma u obje dojke.

Rezultati: U istraživanje je uključeno 876 pacijenata kojima je dijagnosticiran karcinom dojke. Od ukupnog broja oboljelih, 294 (33,6 %) pacijenata su dijagnosticirani prije COVID-19 pandemije, a 582 (66,4 %) tijekom COVID-19 pandemije. Nema značajnih razlika u veličini tumora s obzirom na razdoblje prije i tijekom COVID-19 pandemije. Najviše pacijenata, 449 (51,3 %) bilo je stadija II, dok je sa stadijem III i IV bilo ukupno 69 (7,9 %) pacijenata. Vrijednosti proliferacijskog indeksa (Ki-67) su bile značajnije niže kod bolesnika kojima je postavljena dijagnoza prije pandemije u odnosu na vrijeme tijekom pandemije. HER2 je bio značajnije više prisutan kod bolesnika tijekom pandemije s obzirom na razdoblje prije pandemije.

Zaključak: COVID-19 pandemija nije značajno utjecala na smanjenje broja dijagnosticiranih karcinoma dojke, pojavnost uznapredovalih stadija bolesti te veličinu karcinoma dojke u Kliničkom bolničkom centru Osijek.

Ključne riječi: COVID-19, Karcinom Dojke, Onkologija

## 8. SUMMARY

Title: **Impact of the COVID-19 pandemic on breast cancer incidence and tumor stage**

Objectives: To examine whether there is a difference in the number of patients with breast cancer before and during the COVID-19 pandemic, and to examine whether there is a difference in the stage of the disease and the size of breast cancer before and during the pandemic.

Study Design: Cross-sectional study with historical data

Participants and methods: The participants are patients who were diagnosed with breast cancer in the period from 2019 to 2022 at the Clinic for Oncology and Radiotherapy of the Clinical Hospital Center Osijek. Patients with cancer in both breasts were excluded from the study.

Results: The study included 876 patients diagnosed with breast cancer. Of the total number of patients, 294 (33.6%) patients were diagnosed before the COVID-19 pandemic, and 582 (66.4%) during the COVID-19 pandemic. There are no significant differences in tumor size regarding the period before and during the COVID-19 pandemic. Most patients, 449 (51.3%) were diagnosed at stage II, while there were a total of 69 (7.9%) patients with stages III and IV. The values of the proliferation index (Ki-67) were significantly lower in patients who were diagnosed before the pandemic compared to the time during the pandemic. HER2 was significantly more present in patients during the pandemic compared to the period before the pandemic.

Conclusion: The COVID-19 pandemic did not significantly affect the reduction in the number of diagnosed patients with breast cancer, the incidence of advanced stages of the disease, and the size of breast cancer at the Clinical Hospital Center Osijek.

Keywords: Breast Cancer, COVID-19, Oncology

## 9. LITERATURA

1. Odjel za programe probira raka dojke [Internet]. [citirano 28. svibanj 2024.]. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-prevencija-nezaraznih-bolesti/odjel-za-programe-probira-raka-dojke/>
2. Boranić M. Etiologija i patogeneza tumora dojke. *Med Vjesn.* 01. prosinac 2006.;38((1-4)):33–42.
3. Roberts E, Howell S, Evans DG. Polygenic risk scores and breast cancer risk prediction. *Breast Off J Eur Soc Mastology.* 10. siječanj 2023.;67:71–7.
4. Starek-Świechowicz B, Budziszewska B, Starek A. Endogenous estrogens—breast cancer and chemoprevention. *Pharmacol Rep.* 2021.;73(6):1497–512.
5. Criscitiello C, Corti C. Breast Cancer Genetics: Diagnostics and Treatment. *Genes.* 06. rujan 2022.;13(9):1593.
6. Buja A, Pierbon M, Lago L, Grotto G, Baldo V. Breast Cancer Primary Prevention and Diet: An Umbrella Review. *Int J Environ Res Public Health.* srpanj 2020.;17(13):4731.
7. Giuliano AE, Connolly JL, Edge SB, Mittendorf EA, Rugo HS, Solin LJ, i ostali. Breast Cancer—Major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin.* 2017.;67(4):290–303.
8. Belac Lovasić I, Bašić Koretić M, Podolski P, Dedić Plavetić N, Silovski T, Pleština S, i ostali. Smjernice Hrvatskoga onkološkog društva za dijagnozu, liječenje i praćenje bolesnica/ka oboljelih od invazivnog raka dojke (HOD RD-3). *Liječnički Vjesn.* 09. listopad 2022.;144(9–10):295–305.
9. Sawaki M, Shien T, Iwata H. TNM classification of malignant tumors (Breast Cancer Study Group). *Jpn J Clin Oncol.* 01. ožujak 2019.;49(3):228–31.
10. NCCN [Internet]. [citirano 31. svibanj 2024.]. Guidelines Detail. Dostupno na: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1419>
11. Rak dojke [Internet]. [citirano 29. svibanj 2024.]. Dostupno na: <https://www.zzjzdnz.hr/zdravlje/prevencija-raka/rak-dojke>
12. Katsura C, Ogunmwonyi I, Kankam HK, Saha S. Breast cancer: presentation, investigation and management. *Br J Hosp Med.* 02. veljača 2022.;83(2):1–7.
13. Šarčević B. Patohistološki standardi za karcinom dojke. *Libri Oncol Croat J Oncol.* 29. prosinac 2014.;42(1–3):9–13.
14. McDonald ES, Clark AS, Tchou J, Zhang P, Freedman GM. Clinical Diagnosis and Management of Breast Cancer. *J Nucl Med.* 01. veljača 2016.;57(Supplement 1):9S-16S.
15. Belac Lovasić I, Bašić Koretić M, Podolski P, Dedić Plavetić N, Silovski T, Pleština S, i ostali. Smjernice Hrvatskoga onkološkog društva za dijagnozu, liječenje i praćenje

- bolesnica/ka oboljelih od invazivnog raka dojke (HOD RD-3). Liječnički Vjesn. 09. listopad 2022.;144(9–10):295–305.
16. Bolanča K. Radiološka dijagnostika dojke. Libri Oncol Croat J Oncol. 29. prosinac 2014.;42(1–3):3–7.
  17. Veliki Dalić I, Milković Periša M, Šarčević B. Survivin i proliferativni indeks Ki67 u raku dojke. Libri Oncol Croat J Oncol. 28. prosinac 2016.;44(2–3):1–6.
  18. Prutki M, Petrovečki M, Valković Zujčić P, Ivanac G, Tadić T, Štimac D, i ostali. Smjernice za radiološko dijagnosticiranje i praćenje bolesnica oboljelih od raka dojke. Liječnički Vjesn. 07. veljača 2022.;144(1–2):1–14.
  19. Brnić Z, Brkljačić B, Drinković I, Jakić-Razumović J, Kardum-Skelin I, Krajina Z, i ostali. KLINIČKE SMJERNICE ZA DIJAGNOSTIKU, LIJEČENJE I PRAĆENJE BOLESNIKA S NEINVAZIVNIM RAKOM DOJKE. Liječnički Vjesn. 31. listopad 2012.;134(9–10):0–0.
  20. Maughan KL, Lutterbie MA, Ham PS. Treatment of Breast Cancer. Am Fam Physician. 01. lipanj 2010.;81(11):1339–46.
  21. Traves KP, Cokenakes SEH. Breast Cancer Treatment. Am Fam Physician. 01. kolovoz 2021.;104(2):171–8.
  22. Odjel za programe probira raka dojke [Internet]. [citirano 29. svibanj 2024.]. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-prevenција-nezaraznih-bolesti/odjel-za-programe-probira-raka-dojke/>
  23. Nacionalni program ranog otkrivanja raka dojke [Internet]. [citirano 29. svibanj 2024.]. Dostupno na: <https://www.zzjzdnz.hr/hr/projekti/21-ch-2>
  24. Šupe Parun A. Nacionalni program ranog otkrivanja raka dojke. Hrvat Časopis Za Javno Zdr. 07. listopad 2011.;7(28):0–0.
  25. Nacionalni dan borbe protiv raka dojke – Dan ružičaste vrpce [Internet]. [citirano 29. svibanj 2024.]. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/aktualnosti/nacionalni-dan-borbe-protiv-raka-dojke-dan-ruzicaste-vrpce-2/>
  26. Samardžić S. Implementacija Nacionalnog programa ranog otkrivanja raka debelog crijeva u Osječko-baranjskoj županiji. Hrvat Časopis Za Javno Zdr. 07. siječanj 2009.;5(17):0–0.
  27. Ebling Z, Strnad M, Šamija M. Nacionalni program prevencije i ranoga otkrivanja raka u Hrvatskoj. Med Vjesn. 01. prosinac 2007.;39((1-4)):19–29.
  28. Cavalcante FP, Abdala E, Weissmann L, Ferreira CE dos S, Amorim G, de Oliveira VM, i ostali. Impact of COVID-19 Disease in Early Breast Cancer Management: A Summary of the Current Evidence. JCO Glob Oncol. 20. svibanj 2022.;8:e2100357.
  29. Li T, Nickel B, Ngo P, McFadden K, Brennan M, Marinovich ML, i ostali. A systematic review of the impact of the COVID-19 pandemic on breast cancer screening and diagnosis. Breast Edinb Scotl. veljača 2023.;67:78–88.



30. Tsapatsaris A, Babagbemi K, Reichman MB. Barriers to breast cancer screening are worsened amidst COVID-19 pandemic: A review. *Clin Imaging*. veljača 2022.;82:224–7.
31. Figueroa JD, Gray E, Pashayan N, Deandrea S, Karch A, Vale DB, i ostali. The impact of the Covid-19 pandemic on breast cancer early detection and screening. *Prev Med*. listopad 2021.;151:106585.
32. Li T, Nickel B, Ngo P, McFadden K, Brennan M, Marinovich ML, i ostali. A systematic review of the impact of the COVID-19 pandemic on breast cancer screening and diagnosis. *Breast Off J Eur Soc Mastology*. 05. siječanj 2023.;67:78–88.
33. Fefferman M, Kuchta K, Wang C, Nicholson K, Kopkash K, Pesce C, i ostali. Rates of newly diagnosed breast cancer at commission on cancer facilities during the early phase of the COVID-19 pandemic. *Cancer Med*. 22. prosinac 2023.;13(1):e6874.
34. Caswell-Jin JL, Shafae MN, Xiao L, Liu M, John EM, Bondy ML, i ostali. Breast cancer diagnosis and treatment during the COVID-19 pandemic in a nationwide, insured population. *Breast Cancer Res Treat*. 2022.;194(2):475–82.
35. Peacock HM, van Walle L, Silversmit G, Neven P, Han SN, Van Damme N. Breast cancer incidence, stage distribution, and treatment shifts during the 2020 COVID-19 pandemic: a nationwide population-level study. *Arch Public Health*. 07. svibanj 2024.;82:66.
36. Feron Agbo C, Assogba E, Bertaut A, Mamguem Kanga A, Coutant C, Desmoulins I, i ostali. Impact of Covid-19 on breast cancer stage at discovery, and time to treatment in Cote d’Or, France. *Prev Med Rep*. 18. svibanj 2023.;34:102248.
37. Tonneson JE, Hoskin TL, Day CN, Durgan DM, Dilaveri CA, Boughey JC. Impact of the COVID-19 Pandemic on Breast Cancer Stage at Diagnosis, Presentation, and Patient Management. *Ann Surg Oncol*. 2022.;29(4):2231–9.
38. Negrao EMS, Cabello C, Conz L, Mauad EC, Zeferino LC, Vale DB. The COVID-19 Pandemic Impact on Breast Cancer Diagnosis: A Retrospective Study. *RBGO Gynecol Obstet*. 06. lipanj 2022.;44(9):871–7.
39. Resende CAA, Fernandes Cruz HM, Costa e Silva M, Paes RD, Dienstmann R, Barrios CHE, i ostali. Impact of the COVID-19 Pandemic on Cancer Staging: An Analysis of Patients With Breast Cancer From a Community Practice in Brazil. *JCO Glob Oncol*. 09. studeni 2022.;8:e2200289.
40. Borsky K, Shah K, Cunnick G, Tsang-Wright F. Pattern of breast cancer presentation during the coronavirus disease pandemic: results from a cohort study in the UK. *Future Oncol*. 0(0):10.2217/fo-2021–0970.
41. Abd El Wahab MH, Ibrahim AH, Gado O, Bahbah AM, Fadlalla W, Fakhry S, i ostali. Changes in breast cancer staging trends among Egyptian women after COVID-19: A retrospective single-center study. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 17. siječanj 2023.;37:03946320231152835.

42. Borella F, Bertero L, Di Giovanni F, Witel G, Orlando G, Ricci AA, i ostali. COVID-19 and Breast Cancer: Analysis of Surgical Management of a Large Referral Center during the 2020–2021 Pandemic Period. *Curr Oncol.* 05. svibanj 2023.;30(5):4767–78.

## 10. ŽIVOTOPIS

### OSOBNI PODACI

IME I PREZIME: Barbara Havliček

DATUM I MJESTO ROĐENJA: 14. prosinca 1999. godine, Bjelovar, Hrvatska

DRŽAVLJANSTVO: Hrvatsko

ADRESA STANOVANJA: Zdenčac Banovača 18, 43280 Garešnica

TELEFON: 0953818536

E-ADRESA: havlicekbarbara1999@gmail.com

### OBRAZOVANJE

2018. - 2024. Sveučilišni integrirani prijediplomski i diplomski studij Medicina, Medicinski fakultet Osijek, Sveučilište J. J. Strossmayera u Osijeku

2014. - 2018. Opća gimnazija, Srednja škola „August Šenoa“ Garešnica

2010. - 2014. Osnovna škola Garešnica

2006. - 2010. Područna škola Garešnički Brestovac

### PRIKAZI SLUČAJA – OSCON

2024. – Bonet S, Đukić S, Havliček B, Zubčić V, Koruga N: „*3D printed cranioplasty: Case report of eosinophilic granuloma in a 17-year-old boy.*“

2023. – Đukić S, Havliček B, Kolak E, Bonet S, Soldo-Koruga A: „*Fabry disease in a kidney transplant patient.*“

2022. – Duka M, Đukić S, Havliček B, Bartulić A: „*Decompensated alcoholic liver cirrhosis with hyperbilirubinemia and hepatic encephalopathy.*“

### ZNANJA I VJEŠTINE

Strani jezici: engleski