

# Usporedba učestalosti pojave lokalnog recidiva i udaljenih metastaza nakon radikalne i poštredne operacije karcinoma dojke

---

Grba, Ema

Master's thesis / Diplomski rad

2022

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://um.nsk.hr/um:nbn:hr:152:391541>

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**

**Ema Grba**

**USPOREDBA UČESTALOSTI POJAVE  
LOKALNOG RECIDIVA I UDALJENIH  
METASTAZA NAKON RADIKALNE I  
POŠTEDNE OPERACIJE KARCINOMA  
DOJKE**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2022.**



**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU  
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**

**SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI  
STUDIJ MEDICINE**

**Ema Grba**

**USPOREDBA UČESTALOSTI POJAVE  
LOKALNOG RECIDIVA I UDALJENIH  
METASTAZA NAKON RADIKALNE I  
POŠTEDNE OPERACIJE KARCINOMA  
DOJKE**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2022.**

Rad je izrađen na Klinici za kirurgiju Kliničkog bolničkog centra Osijek.

Mentor rada: doc. dr. sc. Ivan Erić, dr. med.

Rad sadrži: 38 listova i 16 tablica.

## **ZAHVALE**

Velike zahvale mentoru, doc. dr. sc. Ivanu Eriću, dr. med., na angažmanu, strpljenju, pomoći i savjetima tijekom provođenja istraživanja i pisanja ovog diplomskog rada.

Zahvale doc. dr. sc. Kseniji Marjanović, dr. med., na velikodušnoj pomoći i savjetima tijekom provođenja istraživanja.

Zahvale Kristini Kralik, prof., na nesebičnoj pomoći tijekom pisanja diplomskog rada.

Zahvaljujem svojoj obitelji i prijateljima.

Posebno zahvaljujem Veroniki i Ivi koje mi nikad nisu dozvolile da odustanem.

Hvala Doroteji što je od samog početka vjerovala u moje snove.

Hvala Sari koja je uvijek bila moj glas razuma, svjetlost u tami i motivacija u najtežim trenucima.

Naposljetku, veliko hvala dugujem Ivanu koji je bio moj oslonac, snaga, ljubav i mir.

## **POSVETA**

Diplomski rad posvećujem svojoj majci Hildi koja je preboljela karcinom dojke, što me motiviralo da napravim ovo istraživanje, te sve na čemu joj zahvaljujem ne stane u jednu rečenicu.

## SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
1.1. Epidemiologija.....	1
1.2. Etiologija .....	1
1.3. Klasifikacija.....	2
1.3.1. Histološka klasifikacija.....	2
1.3.2. Imunohistokemijska i molekularna klasifikacija .....	2
1.3.3. TNM klasifikacija .....	4
1.4. Klinička slika.....	5
1.5. Dijagnostika.....	5
1.6. Terapija.....	6
1.6.1. Sistemsko liječenje.....	6
1.6.2. Kirurško liječenje.....	8
1.7. Prognostički i prediktivni čimbenici.....	10
2. HIPOTEZA .....	12
3. CILJ .....	13
4. ISPITANICI I METODE .....	14
5. REZULTATI.....	16
6. RASPRAVA.....	25
7. ZAKLJUČAK .....	30
8. SAŽETAK.....	31
9. SUMMARY .....	32
10. LITERATURA.....	33
11. ŽIVOTOPIS .....	37

## POPIS KRATICA

**AC** – doksorubicin + ciklofosfamid

**BCT** – terapija očuvanja dojke (prema engl. *Breast Conserving Therapy*)

**BRCA1** – gen za rak dojke 1 (prema engl. *Breast Cancer 1*)

**BRCA2** – gen za rak dojke 2 (prema engl. *Breast Cancer 2*)

**CMF** – ciklofosfamid + metotreksat + 5' fluorouracil

**DCIS** – duktalni karcinom *in situ* (engl. *Ductal Carcinoma In Situ*)

**EC** – epirubicin + ciklofosfamid

**ER** – estrogenski receptor

**EU** – Europska Unija (prema engl. *European Union*)

**FAC** – 5' fluorouracil + doksorubicin + ciklofosfamid

**FEC** – 5' fluorouracil + epirubicin + ciklofosfamid

**HER2/neu** – receptor humanog epidermalnog čimbenika rasta 2 (prema engl. *Human Epidermal Growth Factor Receptor 2*)

**Ki67** – proliferacijski marker

**LHRH** – hormon koji stimulira luteinizirajući hormon (prema engl. *Luteinizing Hormone – Releasing Hormone*)

**MR** – magnetska rezonanca (prema engl. *Magnetic Resonance*)

**PHD** – patohistološka dijagnoza

**PR** – progesteronski receptor

**TAC** – docetaksel, doksorubicin, ciklofosfamid

**TNBC** – trostruko negativni karcinom dojke (prema engl. *Triple – Negative Breast Cancer*)

**TNM** – tumor, limfni čvor, metastaze (prema engl. *Tumour, Node, Metastases*)

**TP53** – tumorski protein 53 (prema engl. *Tumor Protein 53*)

**UZV** – ultrazvuk



## 1. UVOD

### 1.1. Epidemiologija

Karcinom dojke čini više od četvrtine svih karcinoma u ženskoj populaciji Republike Hrvatske te je vodeći karcinom po incidenciji uz 2894 nova slučaja u 2020. godini, dok je po smrtnosti na trećem mjestu uz 832 smrtna slučaja u istoj godini prema podacima Europskog informacijskog sustava o raku. S obzirom na raspodjelu prema dobnim skupinama, najveća stopa smrtnosti od karcinoma dojke je u mladih žena do 40. godine te se ona smanjuje nakon 65. godine života (1). U zadnjih 30 godina smrtnost od karcinoma dojke globalno se smanjila za čak 40 % što se može pripisati ranom otkrivanju te suvremenoj terapiji (2). Među državama članicama Europske Unije (EU), zemlje zapadne i sjeverne Europe imaju visoku incidenciju zbog rizičnih čimbenika u načinu života populacije razvijenog svijeta, ali ujedno i visoku stopu preživljavanja koja je omogućena boljim pristupom zdravstvenoj skrbi i odgovarajućoj terapiji. Hrvatska je jedna od država s najnižim postotkom petogodišnjeg preživljavanja od karcinoma dojke sa samo 79 % u usporedbi s ostalim članicama EU (3).

### 1.2. Etiologija

Rizični čimbenici za razvoj karcinoma dojke uključuju prvenstveno spol, s obzirom da žene obolijevaju 100 puta češće od muškaraca, zatim dob, pozitivnu obiteljsku anamnezu, mutacije određenih gena, utjecaj endogenog i egzogenog estrogena odnosno reproduktivne čimbenike poput ranog nastupa menarhe te kasnog nastupa menopauze i, u određenoj mjeri, način života (4). Karcinom dojke u žena mlađe dobi, do 40 godina starosti, prema istraživanjima se pokazao kao agresivniji te ga obilježavaju lošije prognostičke značajke koje su definirane veličinom tumora i statusom limfnih čvorova (5).

Iako je udio mladih žena oboljelih od karcinoma dojke svega 6 %, određene osobitosti ovih karcinoma određuju lošiji ishod bolesti. Na ukupnu stopu preživljavanja te preživljavanje bez pojave bolesti utječu karakteristike tumora koje su ujedno i glavne razlike među karcinomima mlađe i starije životne dobi, a uključuju češću pojavu negativnog statusa estrogenskih receptora,

viši Ki67 proliferacijski indeks, trostruko negativne tumore (prema engl. *Triple — Negative Breast Cancer*, TNBC), multicentrični položaj tumora te viši histološki stupanj (6).

Rizik za pojavu bolesti raste s povećanjem broja članova obitelji oboljelih od karcinoma dojke i smanjenjem dobi u kojoj je ona dijagnosticirana.

Patogene mutacije u BRCA1 genu povećavaju doživotni rizik od razvoja karcinoma dojke između 60 % i 85 %, mutacije BRCA2 40 % do 85 %, dok je 30 % nositeljica mutacije TP53 gena oboljelo od karcinoma dojke do 30. godine života (7). Učestalost karcinoma dojke povećava se s godinama te se najčešće dijagnosticira u perimenopauzi (2). Kombinirana estrogensko-progesteronska hormonska nadomjesna terapija, koja se koristi za ublažavanje postmenopauzalnih simptoma, dokazano povećava rizik za nastanak karcinoma dojke te je on nakon 5 godina uzimanja terapije za 15 % viši (8). Epidemiološke studije koje su istraživale rizik od nastanka karcinoma dojke kod žena koje su koristile oralnu hormonsku kontracepciju su brojne te iako učinak i dalje ostaje kontroverzan, određene studije sugeriraju da oralna hormonska kontracepcija ne povećava rizik od karcinoma dojke osim kod korištenja u trajanju duljem od 5 godina i prije prve donošene trudnoće (9).

### **1.3. Klasifikacija**

#### **1.3.1. Histološka klasifikacija**

Karcinomi dojke većinom su adenokarcinomi, a dijele se na invazivne, neinvazivne i mikroinvazivne. Neinvazivni karcinomi dojke su intraduktalni te lobularni karcinomi *in situ* i intraduktalni papilarni karcinomi, a invazivni osim duktalnog i lobularnog invazivnog karcinoma obuhvaćaju i tubularne, kribiformne, mucinozne, Pagetovu bolest bradavice te papilarni invazivni karcinom koji imaju znatno manju stopu incidencije (10).

#### **1.3.2. Imunohistokemijska i molekularna klasifikacija**

Imunofenotip tumora određuje prisutnost estrogenskih (ER) i progesteronskih (PR) receptora te receptora za humani epidermalni faktor rasta 2 (prema engl. *Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 – HER2/neu*) koji su ujedno prognostički i prediktivni čimbenici za učinak ciljane terapije (11). Steroidni hormoni svoj učinak postižu ulaskom u staničnu jezgru, vezanjem za

receptore i posljedičnom regulacijom transkripcije gena od kojih neki nadziru stanični rast. Pozitivan odgovor na hormonsku terapiju u liječenju hormonski pozitivnih karcinoma iznosi oko 80 % (10). Žene mlađe životne dobi imaju veću incidenciju ER negativnih karcinoma od onih starije životne dobi te se pokazalo da se udio žena s ER pozitivnim karcinomima povećao tijekom vremena. Uzrok ovog porasta su hormonski čimbenici budući da u okolišu postoji mnogo kemijskih spojeva koji posjeduju svojstva oponašanja estrogena poput organoklornih pesticida i polikloriranih bifenila koji u ljudskom organizmu mogu pokazivati estrogensku aktivnost (12). HER2/*neu* je glikoprotein stanične membrane koji također nadzire stanični rast (10).

Estrogenski i progesteronski receptori izraženi su u približno 75 % svih karcinoma dojke, a ER/PR pozitivni karcinomi obično su niskog stupnja i bolje prognoze te je većina ER pozitivnih karcinoma ujedno i PR pozitivna, no oni koji nisu imaju nižu stopu preživljavanja bez bolesti, nižu ukupnu stopu preživljavanja te pokazuju agresivniji karakter uz smanjeni odgovor na hormonsku terapiju u usporedbi s ER/PR pozitivnim karcinomima. U 15 % karcinoma dojke pojavljuje se prekomjerna ekspresija HER2/*neu* koja je povezana s lošijom prognozom, ali također omogućuje primjenu specifične anti – HER2 terapije. Preostali karcinomi koji ne ekspimiraju niti jedan od ove tri vrste receptora nazivaju se trostruko negativni karcinomi dojke (prema eng. *Triple – Negative Breast Cancer*, TNBC) te takvi bolesnici nemaju terapijsku korist od trenutno dostupnih ciljanih terapija, a sve navedene vrste karcinoma dojke ovisno o receptorima mogu se rasporediti u četiri kombinacije (Tablica 1.) (11, 12).

**Tablica 1. Molekularna klasifikacija karcinoma dojke**

luminal A	ER+, PR $\geq$ 20%, HER2–, Ki67 < 20%
luminal B	ER+, PR < 20% i/ili HER2+ i/ili Ki67 $\geq$ 20%
HER2/ <i>neu</i>	ER–, PR–, HER2+
trostruko negativni	ER–, PR–, HER2–

### 1.3.3. TNM klasifikacija

TNM klasifikacija obuhvaća podatke o veličini tumora (T), statusu regionalnih limfnih čvorova (N) i udaljenim metastazama (M) (Tablica 2.), a bolest se dijeli u 4 stadija (Tablica 3.) (13).

**Tablica 2. TNM klasifikacija**

TiS	karcinom <i>in situ</i>
T1	tumor promjera do 2 cm
T2	tumor promjera od 2 cm do 5 cm
T3	tumor promjera većeg od 5 cm
T4	tumor bilo koje veličine s invazijom kože ili stijenke prsnog koša
N0	nema zahvaćenosti limfnih čvorova
N1	zahvaćenost 1 do 3 limfna čvora
N2	zahvaćenost 4 do 9 limfnih čvorova
N3	zahvaćenost 10 i više limfnih čvorova
M0	nema udaljenih metastaza
M1	prisutne udaljene metastaze

**Tablica 3. Klinički stadiji bolesti**

Stadij 0	TisN0M0
Stadij I	T1N0M0
Stadij II A	T0 – T2N0 – N2M0
Stadij II B	T2N1M0, T3N0M0
Stadij III	T0N2M0, T1N2M0, T2N2M0, T3N1M0, T3N2M0
Stadij IV	bilo koji T, bilo koji N, M1

#### 1.4. Klinička slika

Karcinom dojke se češće pojavljuje u lijevoj dojci, a u 4 % bolesnika je multicentričan u jednoj dojci ili bilateralan. Polovina svih tumora dojke smještena je u gornjem vanjskom kvadrantu, dok je 20 % u središnjem dijelu dojke te po 10 % u svakom preostalom kvadrantu, a lokalizacija tumora dokazano uvjetuje invaziju u limfne čvorove. Neinvazivni karcinomi dojke dijagnosticiraju se najčešće mamografijom u sklopu probira, budući da nisu palpabilni, dok se invazivni oblici klinički najčešće prezentiraju bezbolnom palpabilnom masom, povećanjem limfnih čvorova, promjenama kože, uvlačenjem bradavice, a određeni tipovi i krvarenjem te sekrecijom iz bradavice (10). Pagetova bolest bradavice zahvaća kožu te se očituje stvaranjem ulceracija i fisura, a rijetka, ali ujedno visoko smrtonosna, skupina karcinoma dojke su inflamatorni karcinomi koji pokazuju specifičnu kliničku sliku obilježenu pojavom eritema, edema te promjenama kože dojke nalik narančinoj kori (10, 14).

#### 1.5. Dijagnostika

Cilj sekundarne prevencije karcinoma dojke podrazumijeva rano otkrivanje te posljedično smanjenje mortaliteta od same bolesti, a mamografija, korištena kao metoda probira među ženama životne dobi od 50 do 69 godina, otkriva do 95 % lezija ovisno o gustoći žljezdanog tkiva dojke (15). Prema recentnim studijama, od uvođenja mamografije, došlo je do povećanja broja slučajeva karcinoma dojke ranog stadija i proporcionalnog smanjenja broja tumora s lošim ishodom odnosno smanjenja mortaliteta za 25 % do 31 % u spomenutoj dobnoj skupini (16). Ultrazvuk (UZV) i magnetska rezonanca (MR) dopunske su pretrage u odnosu na mamografiju u sklopu probira, ali važne za visoko žljezdani tip dojke, koji je ujedno i rizični čimbenik za razvoj karcinoma, međutim MR se zbog visoke cijene i smanjene osjetljivosti koristi samo u visoko rizičnih pojedinaca (16, 17).

Samopregled dojki se preporučuje jednom mjesečno, prvi dan po završetku menstruacije, u svih žena starijih od 20 godina te je važan čimbenik u ranoj detekciji palpabilnih karcinoma, ali zbog smanjene osjetljivosti donosi visoku pojavnost lažno pozitivnih rezultata i treba biti nadopunjen nekom od slikovnih metoda (15). Spomenute dijagnostičke metode mogu postaviti sumnju na bolest, ali patohistološka dijagnoza (PHD) potvrđuje postojanje karcinoma (13).

## 1.6. Terapija

Liječenje karcinoma dojke je kompleksno i zahtijeva multidisciplinarni pristup, stoga ono mora uključivati više različitih specijalista koji određuju individualni plan liječenja za svakog bolesnika (18). Multidisciplinarni tim za liječenje karcinoma dojke čine specijalist nuklearne medicine, patolog, citolog, radiolog, onkolog i kirurg, a terapija se može podijeliti na sistemsku i lokalnu (19, 20).

Radioterapija se standardno primjenjuje u bolesnika s duktalnim karcinomom *in situ* (DCIS) nakon poštjednog zahvata dok se u ovih bolesnika nakon mastektomije ne indicira zračenje stijenke toraksa. U invazivnih karcinoma dojke nakon poštjednog zahvata preporučeno je primijeniti radioterapiju na cijelu dojku, a primjena na aksilarno područje i dalje je diskutabilna kod malog broja zahvaćenih limfnih čvorova ovog područja. Nakon mastektomije u bolesnica s invazivnim karcinomom dojke preporuča se zračenje stijenke toraksa na temelju dosadašnjih istraživanja o koristi radioterapije nakon radikalnog kirurškog zahvata (19).

Optimalna terapija za svakog bolesnika ovisi o molekularnoj podvrsti tumora, stadiju bolesti, ali i želji bolesnika (20).

### 1.6.1. Sistemsko liječenje

Sustavna terapija uključuje kemoterapiju, biološku i hormonsku terapiju koje se primjenjuju ovisno o podvrstama karcinoma dojke, a mogu se primijeniti neoadjuvantno i adjuvantno. Za Luminal A vrstu karcinoma dojke preporučena je primjena hormonske terapije, dok se za Luminal B vrstu uz hormonsku može koristiti i kemoterapija te, ukoliko je tumor HER2/*neu* pozitivan, biološka terapija. HER2/*neu* pozitivan tumor u kojem su hormonski receptori negativni liječi se samo biološkom, antiHER2, terapijom trastuzumabom, a trostruko negativni tumori mogu se, nažalost, liječiti isključivo kemoterapijom.

Nadalje, adjuvantna kemoterapija snižava rizik od nepovoljnog ishoda bolesti te pojave recidiva, a aplicira se u obliku ciklusa u kombinacijama ciklofosamid, metotreksat, 5 – fluoruracil (CMF), 5 – fluoruracil, doksorubicin, ciklofosamid (FAC), 5 – fluoruracil, epirubicin, ciklofosamid (FEC), doksorubicin, ciklofosamid (AC), docetaksel, ciklofosamid (TC), epirubicin,

ciklofosfamid (EC), doksorubicin uz ciklofosfamid, a zatim paklitaksel (AC→P), docetaksel, doksorubicin, ciklofosfamid (TAC) (19).

Kemoterapija se primjenjuje i u bolesnica s negativnim limfnim čvorovima ako drugi prognostički čimbenici impliciraju visok rizik od recidiva. Neoadjuvantna kemoterapija se koristi za velike, ali operabilne tumore koji bi inače zahtijevali mastektomiju, a cilj njene primjene jest smanjenje veličine tumora kako bi se omogućila poštedna operacija dojke. Učinak od kombinacije kemoterapije i hormonske terapije je aditivan, a s hormonskom se terapijom započinje tek nakon završetka kemoterapije zbog izraženih nuspojava. (21).

Adjuvantno hormonsko odnosno endokrino liječenje se u žena u premenopauzi temelji na primjeni tamoksifena dok se u žena u postmenopauzi mogu primijeniti tamoksifen ili inhibitori aromataze (19). Tamoksifen, selektivni modulator estrogenskih receptora koji u dojci kompetitivno inhibira vezanje estrogena na estrogenske receptore, učinkovit je u žena prije menopauze i u postmenopauzi te je najkorišteniji lijek za hormonski ovisne tumore, a njegova se učinkovitost prvi put prepoznala 1983. godine. Danas je poznato da smanjuje godišnju stopu pojavnosti recidiva za 25 %, uz godišnje smanjenje stope smrtnosti za 17 %, a studije sugeriraju da je optimalno trajanje liječenja ovim lijekom 5 godina (20, 21). Ostale terapijske mogućnosti hormonski ovisnih karcinoma dojke uključuju LHRH (prema engl. *Luteinizing Hormone – Releasing Hormone*) agoniste, koji induciraju reverzibilnu supresiju jajnika te aromatazne inhibitore anastrozol, eksemestan i letrozol, koji snižavaju razinu estrogena inhibiranjem pretvorbe androgena u estrogen za žene u postmenopauzi. Kod bolesnica koje uzimaju aromatazne inhibitore postoji rizik od povećanog gubitka gustoće kostiju stoga je važno pravovremeno dijagnosticirati i liječiti osteoporozu. Trenutno je za bolesnice i bolesnike s pozitivnim hormonskim receptorima indicirana oralna endokrina terapija koju čine tamoksifen, letrozol, anastrozol ili eksemestan u trajanju od 5 do 10 godina (20).

Bolesnice s HER2/*neu* pozitivnim tumorom kao specifičnu terapiju primaju monoklonsko protutijelo trastuzumab (Herceptin) te pokazuju visoku stopu potpunog odgovora na ovu vrstu liječenja (20, 21). Dakle, za HER2 pozitivne karcinome dojke indicirana je intravenska kemoterapija u periodu od 12 do 20 tjedana uz primjenu ciljane terapije u periodu od godine dana u kombinacijama paklitaksel, trastuzumab (TH) zatim adriamicin, ciklofosfamid, paklitaksel, trastuzumab s ili bez pertuzumaba (AC – TH ± P) te docetaksel, karboplatina, trastuzumab s ili bez pertuzumaba (TCH ± P). Ukoliko su ujedno pozitivni i hormonski receptori primjenjuje se i

prethodno spomenuta oralna endokrina terapija u periodu od 5 do 10 godina (tamoksifen, letrozol, anastrozol ili eksemestan).

Za metastatski karcinom dojke terapijski ciljevi su produženje života i ublažavanje simptoma odnosno palijativna medicina, a metastatski je karcinom dojke trenutno neizlječiv u gotovo svih oboljelih bolesnica (20).

### **1.6.2. Kirurško liječenje**

Odluka o izboru vrste kirurškog zahvata kod svakog bolesnika donosi se na temelju utvrđenih prognostičkih čimbenika, odrednica Nottinghamskog indeksa, koji uključuju veličinu, lokalizaciju i histološki stupanj tumora te status limfnih čvorova. Radikalni kirurški zahvati uključuju jednostavnu i modificiranu radikalnu mastektomiju te mastektomiju s poštedom kože dok su kvadrantektomija, tumorektomija, lumpektomija i segmentektomija poštedne operacije karcinoma dojke. Jednostavna mastektomija podrazumijeva uklanjanje žljezdanog tkiva, bradavice i kože, a ukoliko se planira primarna rekonstrukcija, odstranjuje se samo žljezdano tkivo dojke s poštedom bradavice i kože. Kod nepalpabilnih limfnih čvorova aksile, operaciji prethodi označavanje sentinel limfnog čvora radioaktivnim izotopom i patent blue bojom te se daljnji tijek kirurškog dijela liječenja temelji na histološkom nalazu navedenog limfnog čvora (19, 22).

Prva radikalna mastektomija izvedena je od strane Williama Stewarta Halsteda 1882. godine te iako je sljedećih gotovo 80 godina ostala zlatni standard u liječenju karcinoma dojke, u zadnja se tri desetljeća kirurški pristup sve češće temelji na poštednim zahvatima s očuvanjem dojke (18).

U početku se vjerovalo da će smanjenje broja mastektomija smanjiti morbiditet povezan s psihičkim posljedicama od bolesti kao što je karcinom dojke, ali su nedavne studije pokazale da preko 30 % žena oboli od depresije i razvije anksioznost i nakon radikalne i poštedne operacije. Dokazano je da su nakon mastektomije žene sklone zabrinutosti zbog učinka opsega operacije na njihov fizički izgled, dok nakon poštedne operacije nerijetko strahuju od mogućeg recidiva. Danas je mastektomija indicirana za velike tumore, središnje tumore koji su lokalizirani ispod bradavice ili ju zahvaćaju, lokalni recidiv ili po osobnom zahtjevu bolesnika. Radikalna Halstedova mastektomija više nije indicirana te se danas izvodi modificirana radikalna (Maddenova) mastektomija. Maddenova mastektomija podrazumijeva kirurško uklanjanje mjesta



u kojem se nalazi tumor koje započinje rezom u obliku elipse i uključuje bradavicu te će tako primjerice, ukoliko se tumor nalazi u donjem kvadrantu dojke, gornja granica kirurškog reza biti neposredno iznad areole. Žljezdano tkivo se odvaja od kože incizijom Cooperovih ligamenata te se istovremeno uklanja i fascija m. pectoralis majora. Kirurška rana se drenira, a što ranija mobilizacija ruke i fizioterapija omogućuju da se normalna funkcija vrati vrlo brzo pa bolesnice i bolesnici mogu nastaviti s radom laganog intenziteta u roku od nekoliko tjedana od operativnog zahvata (21, 23).

Kontralateralna mastektomija kao profilaktička metoda u svijetu je popularizirana među bolesnicama posljednjih godina, većinom iz straha od pojave karcinoma u drugoj dojci, međutim ona je prvenstveno opravdana u bolesnica s visokim rizikom od razvoja kontralateralnog karcinoma dojke tijekom života što uključuje čimbenike poput BRCA1 i BRCA2 pozitivnih tumora, višestruko pozitivne obiteljske anamneze ili kod mladih bolesnica s agresivnim tipom tumora (18).

Kirurški zahvati u aksilarnom području su aksilarna limfadenektomija i biopsija sentinel limfnog čvora (prema engl. *Sentinel Lymph Node Biopsy*, SLNB). Zbog ozbiljnih komplikacija aksilarne limfadenektomije, kao što je limfedem ruke, pokušavao se minimizirati opseg resekcije te je kao takvo rješenje uvedena SLNB tehnika (23). Sve su novodijagnosticirane bolesnice i bolesnici s invazivnim karcinomom dojke koji nemaju kliničke znakove zahvaćenosti limfnih čvorova aksile podvrgnuti biopsiji sentinel limfnog čvora (SLNB) kako bi se odredio aksilarni stadij, osim starijih bolesnica i onih s teškim komorbiditetima kod kojih rezultati ove tehnike neće promijeniti izbor terapije. Sentinel limfni čvor tako se može identificirati u gotovo 99 % pacijenata primjenom plavila i/ili radiokoloida, a predviđa status preostalih aksilarnih limfnih čvorova u više od 95 % slučajeva dok je rizik od recidiva u limfnih čvorova aksile nakon negativnog nalaza biopsije sentinel limfnog čvora manji od 1 % (24). Aksilarna limfadenektomija neće biti indicirana u bolesnika s 1 do 2 pozitivna limfna čvora koji su podvrgnuti poštednoj operaciji dojke te koji će adjuvantno primiti radioterapiju i određeni oblik sistemske terapije. Preporuča se učiniti aksilarnu limfadenektomiju ili zračenje aksilarnog područja nakon mastektomije i s 1 do 2 pozitivna limfna čvora (19).

Poštedna operacija karcinoma dojke je usmjerena na uklanjanje tumora uz dobivanje čistih rubova sa zdravim tkivom dojke te se obično naziva široka lokalna ekscizija. Kvadrantektomija uključuje uklanjanje cijelog segmenta dojke koji sadrži tumor dok lumpektomija podrazumijeva

uklanjanje tumora uz očuvanje ostalog zdravog tkiva dojke, a obje se navedene operacije kombiniraju s disekcijom aksile i naknadnom radioterapijom (21). Poštedni kirurški zahvat kontraindiciran je u određenim situacijama i stanjima koja zahtijevaju radikalniji pristup (Tablica 4.) (20).

**Tablica 4. Kontraindikacije za poštednu operaciju**

1	prisutnost difuznih sumnjivih mikrokalcifikacija na radiološkom snimanju dojki
2	pozitivni resekcijski rubovi nakon lumpektomije
3	nemogućnost ekscizije jedne regije tkiva dojke sa zadovoljavajućim kozmetičkim rezultatom
4	određene kolagensko-vaskularne bolesti, primjerice skleroderma
5	ranije provedena radioterapija zahvaćene dojke

### 1.7. Prognostički i prediktivni čimbenici

Određeni se prognostički i prediktivni čimbenici koriste za razlikovanje i identifikaciju onih rizičnih bolesnika kojima je potrebno adjuvantno liječenje nakon kirurškog zahvata te onih za koje ono nije nužno te ujedno i za izdvajanje bolesnika koji će pokazati rezistenciju na određenu vrstu liječenja. Morfološki prognostički čimbenici uključuju zahvaćenost limfnih čvorova, veličinu tumora, histološki tip te diferenciranost tumora, vaskularnu invaziju i tumorsku nekrozu. Mogućnost liječenja endokrinom terapijom uvjetovana je postojanjem steroidnih receptora te receptora čimbenika rasta (10). Određene molekularne podvrste karcinoma dojke imaju različitu prognozu tijekom bolesti pa tako najbolji ishod pokazuje Luminal A, a najlošiji ishod bolesti imaju trostruko negativni karcinomi (10, 25). Životna dob mlađa od 40 godina, osim što se povezuje s pojavom HER2/*neu* pozitivnih i trostruko negativnih tumora, u mnogim se nedavno objavljenim studijama pokazala kao nezavisan negativni prognostički čimbenik (26, 27). S druge strane, dob iznad 70 godina starosti povezana je s povećanom stopom mortaliteta što se djelomično može objasniti postojanjem komorbiditeta u starijoj životnoj dobi, ali i manje agresivnim pristupom u liječenju ovih bolesnika (28).

S obzirom na ukupno preživljavanje i preživljavanje bez pojave bolesti u godinama nakon primarnog liječenja karcinoma dojke, učinak se izbora operacijskog zahvata i dalje proučava te je

predmet brojnih istraživanja u kojima se pokušava dokazati efikasnost manje radikalnog zahvata uz primjenu radioterapije, kod odgovarajućih indikacija, kako bi se smanjio broj nepotrebno izvedenih mastektomija na zahtjev samih bolesnika prvenstveno zbog manjka edukacije i njihovog straha od recidiva (29, 30).

**2. HIPOTEZA**

Opseg kirurškog zahvata utječe na učestalost pojavnosti lokalnog recidiva i udaljenih metastaza u oboljelih od karcinoma dojke.

### 3. CILJEVI

Ciljevi istraživanja su nakon radikalne i poštedne operacije:

- ispitati postoje li razlike u učestalosti pojave lokalnog recidiva s obzirom na vrstu zahvata u oboljelih od karcinoma dojke,
- ispitati postoje li razlike u učestalosti pojave udaljenih metastaza s obzirom na vrstu zahvata u oboljelih od karcinoma dojke,
- ispitati postoje li razlike u učestalosti pojave novog sijela karcinoma s obzirom na vrstu zahvata,
- ispitati postoje li razlike u ishodu liječenja odnosno mortalitetu s obzirom na vrstu zahvata

### 4. ISPITANICI I METODE

#### 4.1. Ustroj studije

Istraživanje je ustrojeno kao presječna studija s povijesnim podacima (31).

#### 4.2. Ispitanici

U istraživanje su uključeni bolesnici i bolesnice kojima je patohistološkom analizom dijagnosticiran karcinom dojke u razdoblju od 1. 1. 2015. do 31. 12. 2016. te koji su liječeni na Klinici za kirurgiju Kliničkog bolničkog centra Osijek. Od sveukupno 326 bolesnika i bolesnica koji su podvrgnuti kirurškom liječenju zbog karcinoma dojke u 2015. i 2016. godini, isključeno je 75 ispitanika zbog nepotpune dokumentacije, odnosno nedostatka svih potrebnih podataka, a isključni kriteriji podrazumijevali su i prethodno preboljeli karcinom dojke ili drugog sijela te postojanje metastaza prilikom dijagnosticiranja bolesti. Istraživanje je provedeno na sveukupno 251 bolesniku odnosno bolesnici, a uključeni su oboljeli od neinvazivnog i invazivnoga karcinoma dojke kojima je patohistološki određena veličina, histološki tip tumora, broj aksilarnih limfnih čvorova prožetih tumorskim tkivom, status estrogenskih i progesteronskih receptora, status HER2/*neu* receptora, Ki67 proliferacijski indeks te onih bolesnika koji su podvrgnuti radikalnom ili pošteđenom operacijskom zahvatu.

#### 4.3. Metode

Prikupljanje podataka vršilo se obradom medicinske dokumentacije te pregledom bolničkog informacijskog sustava (BIS). Prikupljeni su i analizirani podaci o dobi, spolu, opsegu kirurške resekcije, patohistološkoj dijagnozi, komorbiditetima (arterijska hipertenzija, kronična respiratorna bolest, šećerna bolest), TNM klasifikaciji, provedenoj kemoterapiji, radioterapiji, hormonskoj terapiji te imunoterapiji. U periodu od 5 godina od operacijskog liječenja zabilježeno je jesu li bolesnice i bolesnici imali lokalni recidiv, novo sijelo karcinoma, udaljene metastaze i ishod liječenja odnosno mortalitet nakon petogodišnjeg razdoblja.

### 4.4. Statističke metode

Kategorički podaci su predstavljeni apolutnim i relativnim frekvencijama. Razlike u kategoričkim podacima testirane su  $\chi^2$  testom, a po potrebi Fisherovim egzaktnim testom. Normalnost raspodjele numeričkih varijabli testirana je Shapiro - Wilkovim testom, a zbog razdiobe koja ne slijedi normalnu, podaci su opisani medijanom i granicama interkvartilnog raspona.. Sve  $P$  vrijednosti su dvostrane. Razina značajnosti je postavljena na Alpha = 0,05. Za analizu podataka korišten je statistički program MedCalc® Statistical Software version 20.100 (*MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2022*) i SPSS ver. 23 (*IBM Corp.Released 2015. IBM SPSS, Ver. 23.0. Armonk, NY: IBM Corp.*).

## 5. REZULTATI

Istraživanje je provedeno na 251 bolesniku, kojem je patohistološkom analizom dijagnosticiran karcinom dojke u razdoblju od 1. 1. 2015. do 31. 12. 2016., od kojih je 248 (99 %) žena i 3 (1 %) su muškarca. Medijan dobi je 61 godina (interkvartilnog raspona od 54 do 68 godina) u rasponu od najmanje 32 do 95 godina.

Prema opsegu kirurške resekcije kod 70 (27,9 %) bolesnika učinio se poštediti, a u 181 (72,1 %) slučaju radikalni zahvat. Nema značajne razlike u raspodjeli bolesnika prema vrsti kirurške resekcije u odnosu na spol i dobne skupine (Tablica 5).

Tablica 5. Ispitanici prema vrsti kirurške resekcije u odnosu na spol i dob ispitanika

	Broj (%) ispitanika prema vrsti kirurške resekcije			<i>P</i> *
	Poštediti	Radikalni	Ukupno	
<b>Spol</b>				
Žene	70 (100)	178 (98)	248 (99)	0,56 <sup>†</sup>
Muškarci	0	3 (2)	3 (1)	
<b>Dob</b>				
do 40 godina	2 (3)	5 (3)	7 (3)	0,17
41 – 65 godina	48 (69)	101 (56)	149 (59)	
65 i više godina	20 (29)	75 (41)	95 (38)	
Ukupno	70 (100)	181 (100)	251 (100)	

\* $\chi^2$  test; <sup>†</sup>Fisherov egzakti test

Prema histološkom tipu, 214 (89 %) bolesnika je s duktalnim invazivnim, a 27 (11 %) s lobularnim invazivnim tipom tumora. Neinvazivni se nalazi kod 10 (4 %) bolesnika, od kojih je značajno više, njih 8 (11 %) imalo poštediti zahvat ( $\chi^2$  test,  $P < 0,001$ ).

Bilateralni tumor je imalo 10 (4 %) bolesnika (Tablica 6).



Tablica 6. Histološki tip i vrsta tumora u odnosu na vrstu kirurške resekcije

	Broj (%) ispitanika prema vrsti kirurške resekcije			<i>P</i> *
	Poštedni	Radikalni	Ukupno	
<b>Histološki tip</b>				
Duktalni invazivni	55 (89)	159 (89)	214 (89)	0,98
Lobularni invazivni	7 (11)	20 (11)	27 (11)	
<b>Neinvazivni</b>				
Ne	62 (89)	179 (99)	241 (96)	<b>&lt;0,001</b>
Da	8 (11)	2 (1)	10 (4)	
<b>Bilateralni</b>				
Ne	70 (100)	175 (97)	245 (98)	0,12
Da	0	6 (3)	6 (2)	

\* $\chi^2$  test

Najučestalija veličina tumora je do 2 cm, kod 143 (57 %) bolesnika, gdje je značajnije češće primijenjen poštedni zahvat, u odnosu na tumore koji su veći od 2 cm ( $\chi^2$  test,  $P < 0,001$ ). Kod 156 (62 %) bolesnika nisu bili zahvaćeni limfni čvorovi, a kod onih bolesnika koji su imali zahvaćene i limfne čvorove značajnije je češće primijenjen radikalni zahvat ( $\chi^2$  test,  $P < 0,001$ ) (Tablica 7).

Pozitivne estrogenske receptore imaju 223 (88,8 %) bolesnika, progesteronske njih 210 (83,7 %), a pozitivan Her2/neu 54 (21,5 %) bolesnika. Vrijednosti biomarkera Ki67 od 20 % i više imao je 181 (72 %) bolesnik. Trostruko negativnih tumora je 14 (5,6 %) (Tablica 8).

Radioterapija je provedena značajno više kod bolesnika s poštednim zahvatom ( $\chi^2$  test,  $P < 0,001$ ). Kemoterapija je provedena u 133 (53 %) bolesnika, hormonska kod 215 (86 %), a imunoterapija kod 40 (16 %) bolesnika, bez značajne razlike s obzirom na vrstu zahvata (Tablica 9).

Tablica 7. Veličina tumora i zahvaćenost limfnih čvorova u odnosu na vrstu kirurške resekcije

	Broj (%) ispitanika prema vrsti kirurške resekcije			P*
	Poštedni	Radikalni	Ukupno	
<b>Veličina tumora</b>				
Tis	8 (11)	2 (1)	10 (4)	<b>&lt;0,001</b>
T1 (≤ 2 cm)	53 (76)	90 (50)	143 (57)	
T2 (> 2 cm; ≤ 5 cm)	9 (13)	74 (41)	83 (33)	
T3 (> 5 cm)	0	8 (4)	8 (3)	
T4 (bilo koja veličina sa širenjem na kožu ili stijenku prsnog koša)	0	7 (3,9)	7 (2,8)	
<b>Zahvaćenost limfnih čvorova</b>				
nisu zahvaćeni limfni čvorovi	60 (86)	96 (53)	156 (62)	<b>&lt;0,001</b>
1 – 3 limfna čvora	10 (14)	52 (29)	62 (25)	
4 – 9 limfnih čvorova	0	23 (13)	23 (9)	
≥ 10 limfnih čvorova	0	10 (6)	10 (4)	

\* $\chi^2$  test

Tablica 8. Pozitivni receptori, veličina biomarkera Ki67 i trostruko negativni tumori u odnosu na vrstu kirurške resekcije

	Broj (%) ispitanika prema vrsti kirurške resekcije			P*
	Poštedni	Radikalni	Ukupno	
Pozitivni estrogenski receptori	61 (87,1)	162 (89,5)	223 (88,8)	0,59
Pozitivni progesteronski receptori	56 (80)	154 (85,1)	210 (83,7)	0,33
Pozitivan Her2/neu status	16 (22,9)	38 (21)	54 (21,5)	0,75
<b>Ki67</b>				
< 20%	18 (26)	52 (29)	70 (28)	0,63
≥ 20%	52 (74)	129 (71)	181 (72)	
Trostruko negativan	7 (10)	7 (3,9)	14 (5,6)	0,07 <sup>†</sup>

\* $\chi^2$  test

Tablica 9. Primijenjena terapija u odnosu na vrstu kirurške resekcije

	Broj (%) ispitanika prema vrsti kirurške resekcije			P*
	Poštedni	Radikalni	Ukupno	
<b>Radioterapija</b>				
Nije provedena	18 (26)	108 (60)	126 (50)	<b>&lt;0,001</b>
Provedena	52 (74)	73 (40)	125 (50)	
<b>Kemoterapija</b>				
Nije provedena	30 (43)	88 (49)	118 (47)	0,41
Provedena	40 (57)	93 (51)	133 (53)	
<b>Hormonska terapija</b>				
Nije provedena	14 (20)	22 (12)	36 (14)	0,11
Provedena	56 (80)	159 (88)	215 (86)	
<b>Imunoterapija</b>				
Nije provedena	60 (86)	151 (83)	211 (84)	0,66
Provedena	10 (14)	30 (17)	40 (16)	

\* $\chi^2$  test

Arterijsku hipertenziju imalo je 125 (49,8 %) bolesnika, šećernu bolest njih 30 (12 %), a kroničnu plućnu bolest 18 (7,2 %) bolesnika. Komorbiditeti nisu utjecali na vrstu izbora kirurške resekcije (Tablica 10).

Tablica 10. Primijenjena vrsta kirurške resekcije u odnosu na komorbiditete

	Broj (%) ispitanika prema vrsti kirurške resekcije			P*
	Poštedni	Radikalni	Ukupno	
Arterijska hipertenzija	32 (45,7)	93 (51,4)	125 (49,8)	0,48
Šećerna bolest	11 (15,7)	19 (10,5)	30 (12)	0,25
KOPB	4 (5,7)	14 (7,7)	18 (7,2)	0,58

\* $\chi^2$  test

Lokalni recidiv se pojavio kod 5 (2 %) bolesnika, od kojih je jedan smješten ipsilateralno, a četiri kontralateralno. Udaljene metastaze imalo je 18 (7 %) bolesnika, a novo sijelo njih 7 (3 %), bez značajne razlike u odnosu na vrstu zahvata (Tablica 11).

Tablica 11. Pojavnost lokalnog recidiva u odnosu na vrstu kirurške resekcije

	Broj (%) ispitanika prema vrsti kirurške resekcije			<i>P</i> *
	Poštedni	Radikalni	Ukupno	
<b>Lokalni recidiv</b>				
Ne	68 (98)	178 (98)	246 (98)	0,27
Ipsilateralno	1 (1)	0	1 (0,4)	
Kontralateralno	1 (1)	3 (2)	4 (1,6)	
<b>Udaljene metastaze</b>				
Ne	68 (97)	165 (91)	233 (93)	0,09
Da	2 (3)	16 (9)	18 (7)	
<b>Novo sijelo</b>				
Ne	69 (99)	175 (97)	244 (97)	0,42
Da	1 (1)	6 (3)	7 (3)	

\* $\chi^2$  test

Preminulo je 7 (3 %) bolesnika, s radikalnim zahvatom, dok su svi s poštednim zahvatom preživjeli (Tablica 12).

Tablica 12. Ishod liječenja u odnosu na vrstu kirurške resekcije

	Broj (%) ispitanika prema vrsti kirurške resekcije			<i>P</i> *
	Poštedni	Radikalni	Ukupno	
<b>Ishod</b>				
Preminuo/la	0	7 (4)	7 (3)	0,20
Preživio/ la	70 (100)	174 (96)	244 (97)	
<b>Ukupno</b>	<b>70 (100)</b>	<b>181 (100)</b>	<b>251 (100)</b>	

\*Fisherov egzaktini test

Nema značajne razlike u raspodjeli ispitanika prema pojavi lokalnog recidiva i dobi, zahvaćenosti limfnih čvorova te prema tome radi li se o trostruko negativnom tumoru (Tablica 13).

Tablica 13. Raspodjela ispitanika prema pojavi lokalnog recidiva u odnosu na dob, zahvaćenost limfnih čvorova, i radi li se o trostruko negativnom tumoru ili ne

	Broj (%) ispitanika prema pojavi lokalnog recidiva			<i>P</i> *
	Ne	Ipsilateralno	Kontralateralno	
<b>Dob</b>				
do 40 godina	7 (2,8)	0	0	0,40
41 – 65 godina	147 (59,8)	1 / 1	1 / 4	
65 i više godina	92 (37,4)	0	3 / 4	
<b>Zahvaćenost limfnih čvorova</b>				
nisu zahvaćeni limfni čvorovi	152 (61,8)	1 / 1	3 / 4	0,34
1 – 3 limfna čvora	62 (25,2)	0	0	
4 – 9 limfnih čvorova	23 (9,3)	0	0	
≥ 10 limfnih čvorova	9 (3,7)	0	1 / 4	
<b>Trostruko negativni (triple-negative)</b>				
Ne	233 (94,7)	0	4 / 4	0,07
Da	13 (5,3)	1 / 1	0	

\*Fisherov egzaktni test

Nema značajne razlike u raspodjeli ispitanika prema pojavi udaljenih metastaza s obzirom na dob ispitanika, prisutnost arterijske hipertenzije, bilateralnom tipu i radioterapiji, dok bolesnici s pojavom udaljenih metastaza imaju značajnije češće veličinu tumora T4 (Fisherov egzaktni test,  $P = 0,001$ ) te imaju više zahvaćenih limfnih čvorova (Fisherov egzaktni test,  $P = 0,008$ ) (Tablica 14).

Muškarci značajnije češće imaju pojavu novog sijela u odnosu na žene (Fisherov egzaktni test,  $P = 0,002$ ), dok nema povezanosti pojave novog sijela sa zahvaćenošću limfnih čvorova i trostrukoj negativnosti tumora (Tablica 15).

Tablica 14. Raspodjela ispitanika prema pojavi udaljenih metastaza i općim

	Broj (%) ispitanika prema pojavi udaljenih metastaza		<i>P</i> *
	Ne	Da	
<b>Bilateralni</b>			
Ne	229 (98,3)	16 (88,9)	0,06
Da	4 (1,7)	2 (11,1)	
<b>Dob</b>			
do 40 godina	6 (2,6)	1 (5,6)	0,37
41 – 65 godina	141 (60,5)	8 (44,4)	
65 i više godina	86 (36,9)	9 (50)	
<b>Veličina tumora</b>			
Tis	10 (4,3)	0	<b>0,001</b>
T1 (≤ 2 cm)	139 (59,7)	4 (22,2)	
T2 (> 2 cm; ≤ 5 cm)	73 (31,3)	10 (55,6)	
T3 (> 5 cm)	7 (3,0)	1 (5,6)	
T4 (bilo koja veličina sa širenjem na kožu ili stijenku prsnog koša)	4 (1,7)	3 (16,7)	
<b>Zahvaćenost limfnih čvorova</b>			
nisu zahvaćeni limfni čvorovi	149 (63,9)	7 (38,9)	<b>0,008</b>
1 – 3 limfna čvora	58 (24,9)	4 (22,2)	
4 – 9 limfnih čvorova	17 (7,3)	6 (33,3)	
≥ 10 limfnih čvorova	9 (3,9)	1 (5,6)	
<b>Radioterapija</b>			
Nije provedena	120 (51,5)	6 (33,3)	0,14
Provedena	113 (48,5)	12 (66,7)	
<b>Arterijska hipertenzija</b>			
Ne	114 (48,9)	12 (66,7)	0,15
Da	119 (51,1)	6 (33,3)	

\*Fisherov egzaktni test

Tablica 15. Raspodjela ispitanika prema pojavi novog sijela, zahvaćenosti limfnih čvorova i trostrukoj negativnosti tumora

	Broj (%) ispitanika prema pojavi novog sijela		<i>P</i> *
	Ne	Da	
<b>Spol</b>			
Ženski	243 (99,6)	5 (71,4)	<b>0,002</b>
Muški	1 (0,4)	2 (28,6)	
<b>Zahvaćenost limfnih čvorova</b>			
nisu zahvaćeni limfni čvorovi	153 (62,7)	3 (42,9)	0,30
1 – 3 limfna čvora	58 (23,8)	4 (57,1)	
4 – 9 limfnih čvorova	23 (9,4)	0	
≥ 10 limfnih čvorova	10 (4,1)	0	
<b>Trostruko negativan</b>			
Ne	231 (94,7)	6 (85,7)	0,33
Da	13 (5,3)	1 (14,3)	

\*Fisherov egzakti test

S obzirom na ishod, negativan ishod (smrt) značajnije više imaju stariji ispitanici (Fisherov egzakti test,  $P = 0,04$ ), zatim ispitanici koji imaju veličinu tumora T4 (Fisherov egzakti test,  $P = 0,01$ ), dok ishod nije povezan sa zahvaćenošću limfnih čvorova, radi li se o trostrukom negativnom tumoru, prisutnoj šećernoj bolesti ili provedenoj radioterapiji (Tablica 16).

Tablica 16. Raspodjela ispitanika prema ishodu liječenja i promatranim veličinama

	Broj (%) ispitanika prema ishodu		P*
	Preminuo/la	Preživio/la	
<b>Dob</b>			
do 40 godina	0	7 (2,9)	<b>0,04</b>
41 – 65 godina	1 (14,3)	148 (60,7)	
65 i više godina	6 (85,7)	89 (36,5)	
<b>Veličina tumora</b>			
Tis	0	10 (4,1)	<b>0,01</b>
T1 ( $\leq 2$ cm)	1 (14,3)	142 (58,2)	
T2 ( $> 2$ cm; $\leq 5$ cm)	4 (57,1)	79 (32,4)	
T3 ( $> 5$ cm)	0	8 (3,3)	
T4 (bilo koja veličina sa širenjem na kožu ili stijenku prsnog koša)	2 (28,6)	5 (2,0)	
<b>Trostruko negativan</b>			
Ne	6 (85,7)	231 (94,7)	0,33
Da	1 (14,3)	13 (5,3)	
<b>Zahvaćenost limfnih čvorova</b>			
nisu zahvaćeni limfni čvorovi	3 (42,9)	153 (62,7)	0,25
1 – 3 limfna čvora	2 (28,6)	60 (24,6)	
4 – 9 limfnih čvorova	2 (28,6)	21 (8,6)	
$\geq 10$ limfnih čvorova	0	10 (4,1)	
<b>Radioterapija</b>			
Nije provedena	1 (14,3)	125 (51,2)	0,07
Provedena	6 (85,7)	119 (48,8)	
<b>Šećerna bolest</b>			
Ne	5 (71,4)	216 (88,5)	0,20
Da	2 (28,6)	28 (11,5)	

\*Fisherov egzaktini test



## 6. RASPRAVA

Provedena je studija presječnog tipa s povijesnim podacima s ciljem procjene utjecaja vrste kirurškog zahvata odnosno opsega kirurške resekcije na pojavu lokalnog recidiva, udaljenih metastaza, novog sijela karcinoma te ishoda bolesti u petogodišnjem razdoblju nakon operacijskog liječenja karcinoma dojke. Promatrana je i povezanost različitih čimbenika poput dobi, spola, veličine tumora, zahvaćenosti limfnih čvorova, komorbiditeta (arterijske hipertenzije, šećerne bolesti, kronične respiratorne bolesti), postojanja trostruko negativnih karcinoma, primjene kemoterapije, radioterapije, hormonske terapije te imunoterapije na pojavu lokalnog recidiva, udaljenih metastaza, novog sijela i ishoda bolesti. U istraživanje je uključen 251 bolesnik odnosno bolesnica s dijagnosticiranim i kirurški liječenim karcinomom dojke na Klinici za kirurgiju KBC - a Osijek u razdoblju između 1. siječnja 2015. i 31. prosinca 2016. Uključene su samo bolesnice i bolesnici s novim primarnim karcinomom dojke bez udaljenih metastaza, a koji su imali dostupnu potpunu dokumentaciju te su praćeni u razdoblju od 5 godina od kirurškog liječenja.

U istraživanje su uključena 3 bolesnika muškog spola što u ovom slučaju čini 1 % od ukupnog broja bolesnika, a to se pokazalo istovjetno podacima u dosadašnjoj literaturi te su svi podvrgnuti radikalnom kirurškom zahvatu (32). Raspodjela prema dobi ukupnog broja bolesnika pokazuje da je najbrojnija dobna skupina ona između 41 i 65 godina, kao što je već dokazano, s obzirom na to da se incidencija karcinoma dojke u žena povećava do dobi od 65 godina (33).

Od 251 bolesnika u istraživanju, 89 % je s duktalnim invazivnim karcinomom što je istovjetno dosadašnjim saznanjima koja navode da ova histološka vrsta obuhvaća više od 80 % tipova karcinoma dojke dok je lobularnog invazivnog karcinoma u ovih bolesnika znatno manje, što se također slaže s već objavljenim podacima (6). Sukladno smjernicama o onkoplastičnom liječenju, 8/10 neinvazivnih karcinoma je podvrgnuto poštudnom zahvatu. Svi bolesnici i bolesnice s bilateralnom pojavom tumora liječeni su mastektomijom, a čak 10/13 bolesnika s multicentričnim tipom tumora liječeno je također radikalnim kirurškim zahvatom iako se u smjernicama navodi kako multicentrične i multifokalne karcinome dojke valja liječiti kombinacijom radioterapije i poštudnog kirurškog zahvata (19).

Bolesnice s manjom veličinom tumora ( $\leq 2$  cm) u većem su postotku podvrgnute poštednom kirurškom zahvatu nego mastektomiji kako navode i recentne studije (34). Radikalni zahvat znatno je češće primijenjen uz zahvaćene limfne čvorove iako je napretkom kirurgije sentinel limfnog čvora potreba za aksilarnom disekcijom s mastektomijom postala rjeđe indicirana (35).

Nadalje, radioterapija je korištena kao nadopuna poštednom kirurškom zahvatu, kako je i propisano smjericama, stoga je provedena značajnije češće u ovih bolesnika u usporedbi s mastektomiranim, a kemoterapija, imunoterapija i hormonska terapija korištene su ovisno o molekularnoj podvrsti tumora pa nema značajnije razlike s obzirom na vrstu zahvata (19).

Arterijska se hipertenzija po rezultatima u prijašnjim istraživanjima pokazala kao rizičan čimbenik za razvoj karcinoma dojke pa žene s hipertenzijom mogu imati 15 % povećan rizik od karcinoma dojke, osobito onog u postmenopauzi, a sukladno tome u ovom istraživanju gotovo polovina svih bolesnika istovremeno boluje od nje, dok su ostali komorbiditeti (šećerna bolest, kronična respiratorna bolest) nešto rjeđi, ali kao ni arterijska hipertenzija nisu utjecali na izbor vrste kirurške resekcije (36).

Kod 5 (2 %) bolesnika se u petogodišnjem razdoblju od kirurškog liječenja karcinoma dojke pojavio lokalni recidiv od kojih je većina, čak 3/5, bilo podvrgnuto radikalnom kirurškom zahvatu što se, kako u ovom istraživanju nije pokazalo statistički značajnu razliku s obzirom na ukupan broj ispitanika, može usporediti s podacima iz novije literature koji navode kako se poštedna i radikalna operacija karcinoma dojke ne razlikuju značajno u preživljavanju bez pojave bolesti. U spomenutoj velikoj studiji u kojoj su promatrani ispitanici bili podvrgnuti neoadjuvatnoj kemoterapiji uspoređeno je preživljavanje bez pojave bolesti i ukupno preživljavanje između poštednog zahvata i mastektomije te ona prema rezultatima podržava koncept da poštedna operacija dojke može biti sigurna opcija u liječenju karcinoma dojke nakon neoadjuvatne kemoterapije i ne utječe negativno na preživljavanje u tako liječenih bolesnica (37).

Udaljene metastaze u promatranom petogodišnjem razdoblju dobilo je 18 od 251 bolesnika (7 %) od kojih je čak 16/18 prethodno kirurški liječeno mastektomijom, dok je prema pojavi karcinoma

novog sijela njih 6/7 također kirurški liječeno radikalnim pristupom, što statistički ne ukazuje na značajnu razliku u promatranom ukupnom broju ispitanika između ove dvije vrste kirurških zahvata različitih po opsegu resekcije. Iako mnoge studije sugeriraju podjednaku uspješnost obje vrste zahvata u pojavi recidiva i udaljenih metastaza, novo istraživanje, koje je uspoređivalo navedene podatke isključivo u mladih žena (do 40 godina starosti), pokazalo je da bolesnice u poštenoj skupini imaju približno 2,5 puta veći rizik od lokalnog recidiva u usporedbi s onima u mastektomiranoj skupini te je u njihovoj istraživanoj skupini bolesnika čak jedna trećina dobila udaljene metastaze, što se protivi našem istraživanju u kojem je uključeno samo 7 (3 %) mladih žena, stoga se kao razlog spomenute nepodudarnosti mora uzeti u obzir agresivnija priroda tumora koji se pojavljuju u mladih žena (38).

S obzirom na ishod bolesti u prvih 5 godina od operacijskog liječenja, svi bolesnici koji su preminuli su iz skupine bolesnika liječenih radikalnim kirurškim zahvatom, dok su svi liječeni poštenim kirurškim zahvatima preživjeli što ne pokazuje značajnu statističku razliku kako navodi i dvadesetogodišnja randomizirana studija koja uspoređuje učinak poštene s radikalnom operacijom za rani karcinom dojke. Rezultati navedene studije pokazuju da je dugotrajno preživljavanje žena s ranim karcinomom dojke koje su liječene poštenim zahvatom uz postoperativnu primjenu radioterapije bilo gotovo identično stopi preživljavanja među bolesnicama koje su bile podvrgnute radikalnom zahvatu (39).

Novije istraživanje usporedilo je značaj odabira vrste kirurškog zahvata u bolesnika nositelja BRCA1 i BRCA2 mutacija te nenositelja navedenih mutacija s obzirom na ukupno preživljavanje i preživljavanje bez pojave bolesti te je otkriveno da nositelji mutacija liječeni poštenim zahvatom imaju stopu preživljavanja usporedivu s onima liječenim mastektomijom s ili bez radioterapije. Za bolesnike koji ne nose BRCA1 i BRCA2 mutaciju, s obzirom na stope preživljavanja, dokazano je da je poštena operacija značajno bolja od mastektomije u slučajevima kada je tumor klinički prikladan za neradikalni zahvat. Ista je studija također pokazala da je stopa pojave kontralateralnog karcinoma dojke bila značajno viša među nositeljima mutacija BRCA1 i BRCA2 nego među nenositeljima, bez obzira na opseg kirurškog zahvata (40).

Studija koja govori u prilog boljeg ukupnog preživljavanja bolesnika podvrgnutih poštednom kirurškom zahvatu u usporedbi s radikalnim, a koja je uspoređivala rezultate u skupini ženskih bolesnica s ranim stadijem karcinoma dojke, odnosno tumorom manjim od 5 cm te s manje od 4 zahvaćena limfna čvora, dokazala je da je liječenje operacijom očuvanja dojke (prema engl. *Breast Conserving Therapy* – BCT) povezano s poboljšanim ukupnim preživljavanjem u usporedbi s mastektomijom, na što pozitivno utječu i poboljšane mogućnosti sistemskog liječenja, s ciljem smanjenja prevelikog broja izvedenih mastektomija (41). Kalifornijska studija koja je u desetogodišnjem praćenju promatrala razliku u ukupnom preživljavanju ovisno o primijenjenom kirurškom zahvatu, podijelila je bolesnike prema dobi i statusu hormonskih receptora te je dokazala da je dugotrajno preživljavanje nakon poštednog kirurškog zahvata pri liječenju karcinoma dojke bilo jednako ili čak superiorno od onog nakon mastektomije u svim dobnim skupinama i tipovima tumora s obzirom na hormonske receptore. Najveću povezanost s povoljnim ishodom uočili su kod žena starijih od 50 godina s pozitivnim hormonskim receptorima koje su imale čak 19 % nižu stopu smrtnosti nakon poštednog zahvata u usporedbi s mastektomijom (42).

Osim utjecaja vrste kirurškog zahvata na pojavu lokalnog recidiva, uspoređeni su i ostali podaci, od kojih su dob, zahvaćenost limfnih čvorova te pojava trostruko negativnog tumora pokazali određenu, no ne značajnu razliku, što se ne slaže s dosadašnjim studijama koja ističu negativan prediktivan rizik osobito za trostruko negativne karcinome, dok je jedna nedavno provedena studija pokazala je jednaku učinkovitost u ukupnom preživljavanju i preživljavanju bez pojave bolesti za obje vrste kirurških zahvata u liječenju ranih trostruko negativnih karcinoma dojke (43).

Iako je danas karcinom dojke općenito dobre prognoze zbog ranog otkrivanja i napretka u terapijskim mogućnostima, udaljene metastaze javljaju se u gotovo trećine oboljelih, a najčešće zahvaćaju kosti, jetra, pluća i mozak. S obzirom na već uspoređivane podatke, u ovom je istraživanju promatrana i učestalost pojave udaljenih metastaza te nema značajne razlike ovisno o dobi ispitanika, prisutnosti arterijske hipertenzije, bilateralnoj pojavnosti tumora i primjeni radioterapije, ali dokazano je, kao i u nedavno objavljenoj studiji koja je proučavala skupinu bolesnika bez zahvaćenih limfnih čvorova, da je pojava udaljenih metastaza povezana s većom

veličinom tumora, a kako je i otprije poznato, pojava udaljenih metastaza u ovome je istraživanju također povezana s više zahvaćenih limfnih čvorova (44, 45).

U raspodjeli bolesnika prema pojavi novog sijela, muškarci značajnije češće imaju pojavu novog sijela u odnosu na žene što je istovjetno studijama koje nižu stopu preživljavanja bez pojave bolesti povezuju sa starijom dobi muškaraca pri dijagnosticiranju karcinoma dojke te sukladno tome prisutnošću većeg broja komorbiditeta kao i lošiji odgovor na kemoterapiju i hormonsku terapiju što posljedično negativno utječe i na ukupnu stopu preživljavanja (46).

U ovom istraživanju uočeno je da negativan ishod (koji u ovom slučaju podrazumijeva smrt unutar prvih 5 godina od primijenjenog kirurškog zahvata) značajnije više imaju stariji ispitanici odnosno da ona ovisi o dobi bolesnika te i ispitanici koji imaju veću veličinu tumora, što govori u prilog dosad objavljenih studija koje su također stariju dob i veću veličinu tumora povezale s lošijim ishodom (28). Iako brojne studije navode povezanost zahvaćenosti većeg broja limfnih čvorova s negativnim ishodom bolesti, u ovom istraživanju nema značajne razlike u mortalitetu ovisno o tome koliko je limfnih čvorova aksile zahvaćeno tumorom (47).

U ovom istraživanju nije uočena značajna razlika u pojavi lokalnog recidiva, udaljenih metastaza, novog sijela karcinoma niti negativnog ishoda unutar petogodišnjeg razdoblja nakon operacijskog liječenja karcinoma dojke u skupini bolesnika liječenih pošteđnim kirurškim zahvatom u usporedbi sa skupinom bolesnika liječenih radikalnim kirurškim zahvatom. Brojna novija istraživanja na ovu temu uspoređivala su različite kategorije bolesnika ovisno o dobi, spolu, vrsti tumora i postojanju genetskih mutacija te je korist pošteđne operacije dojke najčešće isticana u liječenju ranog karcinoma dojke, dok ovo istraživanje, koje obuhvaća oba spola, sve dobne skupine i vrste tumora, pokazuje istu korist pošteđnog zahvata kao i u već istraživanim skupinama. Usporediva odnosno ekvivalentna učinkovitost obje vrste zahvata različitih po opsegu resekcije, koja je uočena u ovom i drugim velikim istraživanjima, pokazuje da je pošteđni zahvat, primijenjen uz adjuvantnu radioterapiju i određenu adekvatnu sistemsku terapiju, siguran izbor u bolesnika s karcinomom dojke koji nemaju kontraindikacije za neradikalan zahvat.

## 7. ZAKLJUČAK

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

- Nema značajne razlike u učestalosti pojave lokalnog recidiva ovisno o opsegu kirurške resekcije.
- Nema značajne razlike u učestalosti pojave udaljenih metastaza ovisno o opsegu kirurške resekcije.
- Nema značajne razlike u učestalosti pojave novog sijela karcinoma ovisno o opsegu kirurške resekcije.
- Nema značajne razlike u učestalosti negativnog ishoda bolesti ovisno o opsegu kirurške resekcije, odnosno prema usporedbi pošteđenog i radikalnog zahvata karcinoma dojke.
- Bolesnici s pojavom udaljenih metastaza imaju značajnije češće veću veličinu tumora i imaju više zahvaćenih limfnih čvorova.
- Muškarci značajnije češće imaju pojavu novog sijela u odnosu na žene.
- Negativan ishod značajnije češće imaju stariji ispitanici i ispitanici koji imaju veću veličinu tumora.

## 8. SAŽETAK

**CILJ:** Ispitati postoje li razlike u učestalosti pojave lokalnog recidiva, udaljenih metastaza, novog sijela karcinoma te u ishodu liječenja odnosno mortalitetu s obzirom na vrstu zahvata u oboljelih od karcinoma dojke.

**NACRT ISTRAŽIVANJA:** Istraživanje je ustrojeno kao presječna studija s povijesnim podacima.

**ISPITANICI I POSTUPCI:** U istraživanje su uključeni bolesnici i bolesnice kojima je patohistološkom analizom dijagnosticiran karcinom dojke u razdoblju od 1. 1. 2015. do 31. 12. 2016. te koji su liječeni na Klinici za kirurgiju Kliničkog bolničkog centra Osijek. Istraživanje je provedeno na sveukupno 251 bolesniku odnosno bolesnici, a uključeni su oboljeli od neinvazivnog i invazivnoga karcinoma dojke koji su podvrgnuti radikalnom ili poštenom operacijskom zahvatu.

**REZULTATI:** Od 251 bolesnika u istraživanju lokalni recidiv se pojavio kod 2 % bolesnika, udaljene metastaze imalo je 7 % bolesnika, novo sijelo njih 3 %, preminulo je 3 % bolesnika, a ovisno o skupinama prema vrsti primijenjenog kirurškog zahvata nema statistički značajne razlike u navedenim podacima.

**ZAKLJUČAK:** U ovom istraživanju uočeno je kako nema značajne razlike u pojavi lokalnog recidiva, udaljenih metastaza, novog sijela karcinoma niti negativnog ishoda unutar petogodišnjeg razdoblja nakon operacijskog liječenja karcinoma dojke u skupini bolesnika liječenih poštenom operacijom u usporedbi sa skupinom bolesnika liječenih radikalnom operacijom. Bolesnici s pojavom udaljenih metastaza imaju značajnije češće veću veličinu tumora i imaju više zahvaćenih limfnih čvorova, a muškarci češće imaju pojavu novog sijela u odnosu na žene.

**Ključne riječi:** karcinom dojke; poštena operacija; radikalna operacija

## 9. SUMMARY

### **Comparison of the incidence of local recurrence and distant metastases after radical and sparing breast cancer surgery**

**OBJECTIVES:** To examine whether there are differences in the frequency of local recurrence, distant metastases, new cancer and the outcome of treatment or mortality depending on the type of procedure in patients with breast cancer.

**STUDY DESIGN:** The research is organized as a cross-sectional study with historical data.

**PARTICIPANTS AND METHODS:** The research includes patients who were diagnosed with breast cancer by pathohistological analysis in the period from 1. 1. 2015. to 31. 12. 2016. and who were treated at the Clinic for Surgery of the Clinical Hospital Center Osijek. The study was conducted on a total of 251 patients and included patients with non-invasive and invasive breast cancer who underwent radical or sparing surgery.

**RESULTS:** Out of 251 patients in the study, local recurrence occurred in 2 % of patients, 7 % had distant metastases, 3 % had new metastases, 3 % died and depending on the groups according to the type of surgery there is no statistically significant difference in specified data.

**CONCLUSION:** In this study, there was no significant difference in the occurrence of local recurrence, distant metastases, new cancer or negative outcome within five years after breast cancer surgery in the group of patients treated with sparing surgery compared to the group of patients treated with radical surgery. Patients with distant metastases are significantly more likely to have larger tumors and have more affected lymph nodes, while men are more likely to have new metastases than women.

**Key words:** breast cancer; sparing surgery, radical surgery



**10. LITERATURA**

1. European Union. ECIS — Europski informacijski sustav o raku 2020. Dostupno na adresi: <https://ecis.jrc.ec.europa.eu>. Datum pristupa: 1. 4. 2021.
2. DeSantis CE, Ma J, Gaudet MM, Newman LA, Miller KD, Goding Sauer A, et al. Breast cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin*. 2019;69(6):438-51.
3. Dafni U, Tsourtis Z, Alatsathianos I. Breast Cancer Statistics in the European Union: Incidence and Survival across European Countries. *Breast Care (Basel)*. 2019;14(6):344-53.
4. Sun YS, Zhao Z, Yang ZN, Xu F, Lu HJ, Zhu ZY, et al. Risk Factors and Preventions of Breast Cancer. *Int J Biol Sci*. 2017;13(11):1387-97.
5. Brinton LA, Sherman ME, Carreon JD, Anderson WF. Recent trends in breast cancer among younger women in the United States. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100(22):1643-8.
6. Eric I, Petek Eric A, Kristek J, Koprivicic I, Babic M. Breast Cancer in Young Women: Pathologic and Immunohistochemical Features. *Acta Clin Croat*. 2018;57(3):497-502.
7. Laloo F, Evans DG. Familial breast cancer. *Clin Genet*. 2012;82(2):105-14.
8. Narod SA. Hormone replacement therapy and the risk of breast cancer. *Nat Rev Clin Oncol*. 2011;8(11):669-76.
9. Kanadys W, Baranska A, Malm M, Blaszczyk A, Polz-Dacewicz M, Janiszewska M, et al. Use of Oral Contraceptives as a Potential Risk Factor for Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Case-Control Studies Up to 2010. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(9).
10. Damjanov I, Seiwerth S, Jukić S, Nola M. *Patologija*. 5. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2018.
11. Tsang JYS, Tse GM. Molecular Classification of Breast Cancer. *Adv Anat Pathol*. 2020;27(1):27-35.
12. Yip CH, Rhodes A. Estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *Future Oncol*. 2014;10(14):2293-301.
13. Vrdoljak E, Šamija M, Kusić Z, Petković M, Gugić D, Krajina Z. *Klinička onkologija*. 1. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2013.

14. Menta A, Fouad TM, Lucci A, Le-Petross H, Stauder MC, Woodward WA, et al. Inflammatory Breast Cancer: What to Know About This Unique, Aggressive Breast Cancer. *Surg Clin North Am.* 2018;98(4):787-800.
15. Kolak A, Kaminska M, Sygit K, Budny A, Surdyka D, Kukielka-Budny B, et al. Primary and secondary prevention of breast cancer. *Ann Agric Environ Med.* 2017;24(4):549-53.
16. Peairs KS, Choi Y, Stewart RW, Sateia HF. Screening for breast cancer. *Semin Oncol.* 2017;44(1):60-72.
17. Lian J, Li K. A Review of Breast Density Implications and Breast Cancer Screening. *Clin Breast Cancer.* 2020;20(4):283-90.
18. Matsen CB, Neumayer LA. Breast cancer: a review for the general surgeon. *JAMA Surg.* 2013;148(10):971-9.
19. Vlačić Z, Stanec Z. Smjernice za onkoplastično liječenje raka dojke stručnih društava HLZ-a. 2018. Dostupno na adresi: <http://www.svezanju.hr/wp-content/uploads/2019/10/Smjernice-za-onkoplasticno-lijecenje-raka-dojke-sedam-strucnih-drustava-HLZ-a.pdf>. Datum pristupa: 1. 3. 2022.
20. Waks AG, Winer EP. Breast Cancer Treatment: A Review. *JAMA.* 2019;321(3):288-300.
21. Norman Williams PROC, Andrew McCaskie. *Bailey & Love's Short Practice of Surgery*, 27. izd. Boca Raton: CRC Press; 2018.
22. Šoša T, Stanec Z, Tonković I, i sur. *Kirurgija*. 1. izd. Zagreb: Naklada ljevak; 2007.
23. Plesca M, Bordea C, El Houcheimi B, Ichim E, Blidaru A. Evolution of radical mastectomy for breast cancer. *J Med Life.* 2016;9(2):183-6.
24. Moo TA, Sanford R, Dang C, Morrow M. Overview of Breast Cancer Therapy. *PET Clin.* 2018;13(3):339-54.
25. Onitilo AA, Engel JM, Greenlee RT, Mukesh BN. Breast cancer subtypes based on ER/PR and Her2 expression: comparison of clinicopathologic features and survival. *Clin Med Res.* 2009;7(1-2):4-13.
26. Bouferraa Y, Haibe Y, Chedid A, Jabra E, Charafeddine M, Temraz S, et al. The impact of young age (< 40 years) on the outcome of a cohort of patients with primary non-metastatic breast cancer: analysis of 10-year survival of a prospective study. *BMC Cancer.* 2022;22(1):27.
27. Avci O, Tacar SY, Seber ES, Yetisyigit T. Breast cancer in young and very young women; Is age related to outcome? *J Cancer Res Ther.* 2021;17(6):1322-7.

28. Johansson ALV, Trewin CB, Hjerkind KV, Ellingjord-Dale M, Johannesen TB, Ursin G. Breast cancer-specific survival by clinical subtype after 7 years follow-up of young and elderly women in a nationwide cohort. *Int J Cancer*. 2019;144(6):1251-61.
29. de Boniface J, Szulkin R, Johansson ALV. Survival After Breast Conservation vs Mastectomy Adjusted for Comorbidity and Socioeconomic Status: A Swedish National 6-Year Follow-up of 48986 Women. *JAMA Surg*. 2021;156(7):628-37.
30. Ji J, Yuan S, He J, Liu H, Yang L, He X. Breast-conserving therapy is associated with better survival than mastectomy in Early-stage breast cancer: A propensity score analysis. *Cancer Med*. 2022;11(7):1646-58.
31. Kolčić I, Vorko Jović A. *Epidemiologija*. 1. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2012.
32. Yadav S, Karam D, Bin Riaz I, Xie H, Durani U, Duma N, et al. Male breast cancer in the United States: Treatment patterns and prognostic factors in the 21st century. *Cancer*. 2020;126(1):26-36.
33. Gucalp A, Traina TA, Eisner JR, Parker JS, Selitsky SR, Park BH, et al. Male breast cancer: a disease distinct from female breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2019;173(1):37-48.
34. Agarwal S PL, Neumayer L, Kokeny K, Agarwal J. . Effect of Breast Conservation Therapy vs Mastectomy on Disease-Specific Survival for Early-Stage Cancer. *JAMA Surg* 2014;149(3):267–274.
35. Jones C, Lancaster R. Evolution of Operative Technique for Mastectomy. *Surg Clin North Am*. 2018;98(4):835-44.
36. Han H, Guo W, Shi W, Yu Y, Zhang Y, Ye X, et al. Hypertension and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2017;7:44877.
37. Simons JM, Jacobs JG, Roijers JP, Beek MA, Boonman-de Winter LJM, Rijken AM, et al. Disease-free and overall survival after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: breast-conserving surgery compared to mastectomy in a large single-centre cohort study. *Breast Cancer Res Treat*. 2021;185(2):441-51.
38. Nguyen DV, Kim SW, Oh YT, Noh OK, Jung Y, Chun M, et al. Local Recurrence in Young Women with Breast Cancer: Breast Conserving Therapy vs. Mastectomy Alone. *Cancers (Basel)*. 2021;13(9).

39. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Saccozzi R, Luini A, et al. 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.
40. Wan Q, Su L, Ouyang T, Li J, Wang T, Fan Z, et al. Comparison of Survival After Breast-Conserving Therapy vs Mastectomy Among Patients With or Without the BRCA1/2 Variant in a Large Series of Unselected Chinese Patients With Breast Cancer. *JAMA Netw Open*. 2021;4(4):e216259.
41. Wrubel E, Natwick R, Wright GP. Breast-Conserving Therapy is Associated with Improved Survival Compared with Mastectomy for Early-Stage Breast Cancer: A Propensity Score Matched Comparison Using the National Cancer Database. *Ann Surg Oncol*. 2021;28(2):914-9.
42. Hwang ES, Lichtensztajn DY, Gomez SL, Fowble B, Clarke CA. Survival after lumpectomy and mastectomy for early stage invasive breast cancer: the effect of age and hormone receptor status. *Cancer*. 2013;119(7):1402-11.
43. De-la-Cruz-Ku G, Valcarcel B, Morante Z, Moller MG, Lizandro S, Rebaza LP, et al. Breast-conserving surgery vs. total mastectomy in patients with triple negative breast cancer in early stages: A propensity score analysis. *Breast Dis*. 2020;39(1):29-35.
44. Wu Q, Li J, Zhu S, Wu J, Chen C, Liu Q, et al. Breast cancer subtypes predict the preferential site of distant metastases: a SEER based study. *Oncotarget*. 2017;8(17):27990-6.
45. Min Y, Liu X, Hu D, Chen H, Chen J, Xiang K, et al. Risk Factors, Prognostic Factors, and Nomogram for Distant Metastasis in Breast Cancer Patients Without Lymph Node Metastasis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:771226.
46. Sang G, Pan H, Lu C, Sun R, Zha X, Wang S, et al. Clinical features and prognostic factors of male breast cancer vs. female breast cancer. *Transl Cancer Res*. 2021;10(5):2199-209.
47. Leone JP, Leone BA, Tayob N, Hassett MJ, Leone J, Freedman RA, et al. Twenty-year risks of breast cancer-specific mortality for stage III breast cancer in the surveillance, epidemiology, and end results registry. *Breast Cancer Res Treat*. 2021;187(3):843-52.

## 11. ŽIVOTOPIS

Ema Grba  
Sveučilište J. J. Strossmayera u Osijeku  
Medicinski fakultet  
Studij medicine  
Josipa Huttlera 4, 31000 Osijek  
tel. 031/512 800

Datum i mjesto rođenja:  
30. kolovoza 1996., Virovitica  
S. Radića 36, 33410 Suhopolje  
Tel. 091/602-0883  
e-mail: egrba@mefos.hr

### OBRAZOVANJE:

2015. – 2022. – studij medicine, Medicinski fakultet Osijek, Sveučilište J. J. Strossmayera u Osijeku  
2011. – 2015. – opća gimnazija, Gimnazija Petra Preradovića Virovitica  
2003. – 2011. – Osnovna škola Suhopolje, Suhopolje

### ČLANSTVO I AKTIVNOST U UDRUGAMA:

2019. – 2022. – obnašanje funkcije lokalne dužnosnice u Odboru za ljudska prava i mir u Međunarodnoj udruzi studenata medicine Hrvatska – CroMSIC (*Croatian Medical Students International Committee*)

### OSTALE AKTIVNOSTI:

Ožujak 2022. – aktivno sudjelovanje na Međunarodnom kongresu translacijske medicine u Osijeku – OSCON  
Prosinac 2021. – dobitnica Dekanove nagrade  
Prosinac 2021. – organizatorica Humanitarnog koncerta studenata medicine  
2019. – 2021. – organizatorica interaktivnog panela povodom obilježavanja mjeseca borbe protiv karcinoma dojke "*My breast friend*"  
Svibanj/Lipanj 2021. – član COVID tima na Europskom prvenstvu u streljaštvu u Osijeku – testiranje sudionika prvenstva na COVID19

Ožujak 2021. – aktivno sudjelovanje na Međunarodnom kongresu translacijske medicine u Osijeku – OSCON

Ožujak 2019. – pasivni sudionik na "*Global Surgery Croatia Symposium*", Zagreb

Kolovoz 2014. – sudjelovanje na jednomjesečnoj razmjeni, Bielefeld, Njemačka

### **PRIKAZI SLUČAJA – OSCON**

2022. – Grba E, Šikić V, Petek Erić A, Erić I: "*MEN1 syndrome presenting with carcinoid of the lungs in two family members*"

- Grba E, Šikić V, Čulap AM, Ivančević P, Haršanji Drenjančević I: "*Obesity and COVID - 19, a case report of vaccinated patient on invasive mechanical ventilation*"

- Čulap AM, Ivančević P, Grba E, Haršanji Drenjančević I: "*Severe COVID-19 in a 17-year old patient*"

- Ivančević P, Čulap AM, Grba E, Horvat M, Vidosavljević D, Gvozdić V: "*Zinc in the population of eastern Croatia*"

2021. – Šikić V, Grba E, Požgain Z: "*A case report of rectosigmoid megacolon caused by nonspecific colitis treated with coloanal J - pouch anastomosis*"

### **ZNANJA I VJEŠTINE**

Strani jezici:

Njemački jezik – B2 razina – Goethe Certifikat

Engleski jezik – B2 razina

Vozačka dozvola B kategorija