

# Petogodišnje preživljenje kod karcinoma dojke ovisno o stadiju i histološkom podtipu rezultati KBC Osijek

---

**Kovačević, Ivan**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2023**

*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:152:905291>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-11-05**



*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**

**Ivan Kovačević**

**PETOGODIŠNJE PREŽIVLJENJE KOD  
KARCINOMA DOJKE OVISNO O  
STADIJU I HISTOLOŠKOM PODTIPU –  
REZULTATI KBC OSIJEK**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2023.**



**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU**

**MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**

**SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I**

**DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINA**

**Ivan Kovačević**

**PETOGODIŠNJE PREŽIVLJENJE KOD  
KARCINOMA DOJKE OVISNO O  
STADIJU I HISTOLOŠKOM PODTIPU –  
REZULTATI KBC OSIJEK**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2023.**

Ovaj rad je izrađen na Zavodu za onkologiju KBC-a Osijek.

Mentor rada: doc. dr. sc. Želimir Orkić, dr. med.

Komentor rada: doc. dr. sc. Josipa Flam, dr. med.

Rad ima 24 lista, 7 tablica i 3 slike.

## **ZAHVALA**

Zahvaljujem svojim mentorima, doc. dr. sc. Želimiru Orkiću i doc. dr. sc. Josipi Flam koji su svojim znanjem, stručnom pomoći i savjetima pomogli izradi ovog diplomskog rada.

Posebno zahvaljujem cijeloj svojoj obitelji na neizmjerne podršci koju su mi pružili tijekom cijelog studija.

## SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
1.1. Incidencija .....	1
1.2. Molekularna klasifikacija karcinoma dojke .....	1
1.3. Vrste liječenja.....	2
1.4. TNM klasifikacija i određivanje stadija .....	3
1.5. Ukupno preživljenje karcinoma dojke po stadiju bolesti i histološkom podtipu .....	5
2. CILJ.....	6
3. ISPITANICI I METODE .....	7
3.1. Ustroj studije .....	7
3.2. Ispitanici .....	7
3.3. Metode.....	7
3.4. Statističke metode .....	7
4. REZULTATI.....	8
5. RASPRAVA .....	16
6. ZAKLJUČAK.....	18
7. SAŽETAK.....	19
8. SUMMARY .....	20
9. LITERATURA.....	21
10. ŽIVOTOPIS .....	24

## 1. UVOD

### 1.1. Incidencija

Karcinom dojke je najdijagnosticiraniji karcinom među ženama i vodeći je uzrok smrti od karcinoma među ženama, s više od 2,2 milijuna žena dijagnosticiranih u svijetu 2020. godine (1, 2). Prema podacima Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo incidencija karcinoma dojke u Republici Hrvatskoj iznosi 137,9/100000, što čini 25 % karcinoma dijagnosticiranih među ženama u Hrvatskoj. Mortalitet iznosi 35,4/100000 što je značajno više od razine Europske Unije (mortalitet 13,4/100000) (3, 4).

### 1.2. Molekularna klasifikacija karcinoma dojke

Karcinom dojke je genetski i klinički heterogena bolest s brojnim podtipovima. Klasifikacija podtipova je napredovala tijekom godina i danas je najraširenija i najprihvaćenija klasifikacija iz imunohistokemijske perspektive. Temelji se na ekspresiji receptora za estrogen (ER), progesteron (PR) i ljudski epidermalni faktor rasta (HER2). Prema ekspresiji receptora postoji pet podtipova karcinoma dojke: luminalni A, luminalni B HER2 pozitivni, luminalni B HER2 negativni, HER2 pozitivni i trostruko negativni.

Estrogenski receptor je važan dijagnostički čimbenik zbog činjenice da 70-75 % invazivnih karcinoma dojke pokazuju visoku ekspresiju estrogenskih receptora (5). Progesteronski receptor je eksprimiran u više od 50 % ER-pozitivnih pacijenata a vrlo rijetko u ER-negativnih. Ekspresija progesteronskih receptora je regulirana estrogenskim receptorima (6). Estrogenski i progesteronski receptori se smatraju i dijagnostičkim i prognostičkim biomarkerima karcinoma dojke (7). Visoka ekspresija progesteronskih receptora je pozitivno korelirana s ukupnim preživljenjem, vremenom do progresije i vremenom do recidiva dok niže razine obično koreliraju s agresivnijim oblikom bolesti i lošijom prognozom (8).

HER2 receptor je prisutan u 15-25 % karcinoma dojke i njegova ekspresija je bitna u odabiru odgovarajućeg liječenja (9, 10). Prevelika ekspresija HER2 je jedan od najranijih događaja u karcinogenezi dojke (10). Razine HER2 se smatraju obećavajućim markerom u stvarnom vremenu za prisutnost tumora. HER2 amplifikacija uzrokuje povećanje aktivacije protoonkogenih signalnih puteva koji vode do nekontroliranog staničnog rasta, što korelira sa značajno kraćim periodom bez bolesti (DFP – *disease free period*) (11).

Ki-67 protein je stanični marker proliferacije. Prisutan je u svim aktivnim fazama staničnog ciklusa i zato je vrijedan pokazatelj proliferacijske aktivnosti tumorskih stanica. Aktivnost stanica određenih putem Ki-67 odražava agresivnost karcinoma i pokazuje odgovor na liječenje (12).

Za luminalni A podtip tumora je karakteristično da ima eksprimirane ER i PR a nema HER2 i nizak proliferacijski indeks. (Ki-67 < 20 %). Klinički su niskog gradusa, sporo rastući i imaju najbolju prognozu s manjom incidencijom recidiva i višu stopu preživljenja. Ovi karcinomi dobro reagiraju na hormonsku terapiju a slabije na kemoterapiju (13).



Luminalni B tumori su višeg gradusa i imaju lošiju prognozu od luminalnog A. Također eksprimiraju ER no PR nisu uvijek eksprimirani a proliferacijski indeks Ki-67 je veći od 20 %. Povišen proliferacijski indeks govori u prilog bržem rastu nego luminalni A tumori i njegovoj lošijoj prognozi (14). U odnosu na luminalni A podtip, luminalni B također reagira na hormonsku terapiju ali bolje reagira na kemoterapiju (15).

HER2 podtip tumora čini 4 % karcinoma dojke (16). U ovom podtipu nema ekspresije estrogenskih i progesteronskih receptora ali je velika ekspresija HER2. Rastu brže nego luminalni tipovi. Uz operativni pristup i kemoterapiju, za liječenje se koriste i lijekovi usmjereni na djelovanje protiv HER2/neu proteina (17). Ovaj tip tumora pokazuje dobar odgovor na kemoterapijske protokole (18).

Trostruko negativni podtip nema eksprimiranih hormonskih receptora niti prevelike ekspresije HER2 i čini 10 % svih karcinoma dojke (16). Heterogenost ove bolesti otežava uspješno razvijanje ciljane terapije i razlog je lošije prognoze liječenja ovih tumora. Jedina sistemska terapija dostupna za liječenje trostruko negativnog tumora je kemoterapija (19).

### 1.3.Vrste liječenja

Liječenje raka dojke obuhvaća različite pristupe prilagođene stanju pojedinca. Odabir terapije ovisi o faktorima kao što su stadij raka, karakteristike tumora i opće zdravlje pacijenta.

Kirurgija je često prvi korak u liječenju raka dojke. Može uključivati lumpektomiju, koja uklanja tumor i mali dio okolnog zdravog tkiva ili mastektomiju, što podrazumijeva uklanjanje cijele dojke. Mastektomija može biti totalna, modificirana radikalna (uključujući neke limfne čvorove) ili radikalna (uklanjanje mišića zida prsnog koša).

Radioterapija koristi visokoenergetske rendgenske zrake ili čestice kako bi uništila stanice raka. Obično se primjenjuje nakon kirurškog zahvata kako bi se uklonile eventualne preostale stanice raka u dojci ili obližnjim limfnim čvorovima.

Kemoterapija uključuje upotrebu lijekova za uništavanje stanica raka. Može se primijeniti prije kirurškog zahvata u svrhu smanjenja tumora (neoadjuvantna kemoterapija) ili nakon kirurškog zahvata kako bi se eliminirale preostale stanice raka i smanjio rizik od ponovnog pojavljivanja (adjuvantna kemoterapija). Kemoterapija se također može koristiti za uznapredovale ili metastatske tumore dojke.

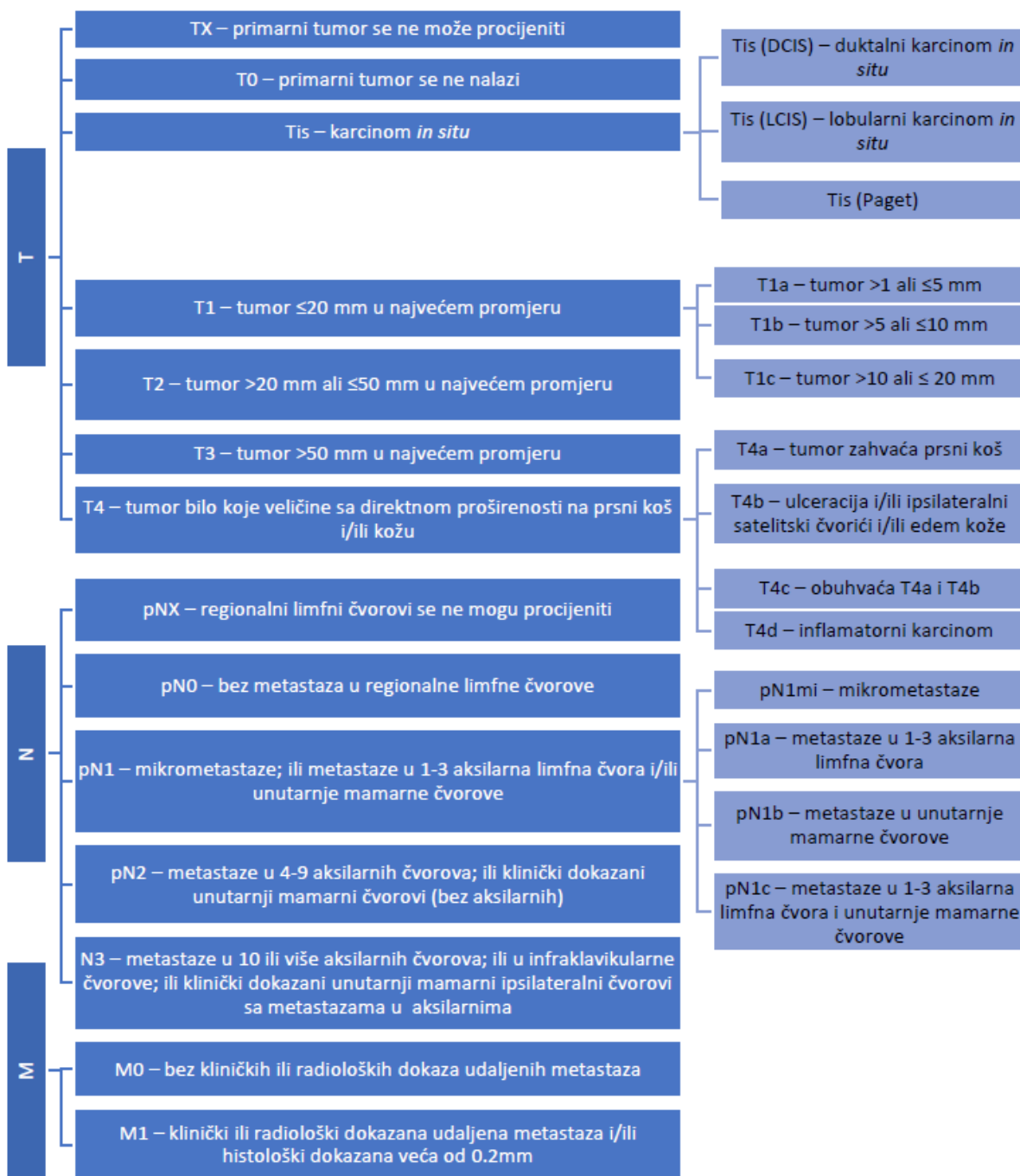
Hormonska terapija koristi se za tumore dojke s eksprimiranim hormonskim receptorima. Djeluje blokirajući učinke estrogena ili progesterona, koji mogu poticati rast određenih tumora dojke. Hormonske terapije uključuju selektivne modulatore receptora estrogena (SERM-ovi), inhibitore aromataze (AI) i supresiju jajnika.

Ciljana terapija ciljano djeluje na karakteristike stanica raka. Na primjer, trastuzumab (Herceptin) je ciljana terapija koja se koristi za HER2-pozitivne tumore dojke. Ostale ciljane terapije poput pertuzumaba, lapatiniba i ado-trastuzumab emtanzina također se mogu primijeniti.

Imunoterapija je novija opcija liječenja za neke vrste raka dojke. Potiče imunološki sustav tijela da prepozna i napadne stanice raka. Lijekovi za imunoterapiju poput pembrolizumaba ili atezolizumaba mogu se koristiti u kombinaciji s drugim terapijama za određene vrste (20, 21).

### **1.4. TNM klasifikacija i određivanje stadija**

TNM klasifikacija je sustav za utvrđivanje stadija, odnosno proširenosti bolesti. Sustav uzima u obzir veličinu primarnog tumora (T), infiltraciju limfnih čvorova tumorom (N) te prisutnost udaljenih metastaza (M). Na temelju TNM parametara se karcinomu određuje jedan od četiri stadija (Stadij I - IV) (21).



Slika 1. TNM klasifikacija karcinoma dojke (UICC 8. izdanje, 2016.) (27)

Tablica 1. Stadiji karcinoma dojke prema TNM klasifikaciji (*NCCN Guidelines 2023.*)

Stadij 0	Tis	N0	M0
Stadij IA	T1	N0	M0
Stadij IB	T0	N1mi	M0
	T1	N1mi	M0
Stadij IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Stadij IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Stadij IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
Stadij IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
Stadij IIIC	Svi T	N3	M0
Stadij IV	Svi T	Svi N	M1

### 1.5. Ukupno preživljenje karcinoma dojke po stadiju bolesti i histološkom podtipu

Prema rezultatima studije iz 2017. godine provedene u četiri bolnice u Pekingu, petogodišnje stope preživljenja (OS) za pacijente s bolestima u stadijima I, II, III i IV iznosile su 96,5 %, 91,6 %, 74,8 % i 40,7 % a stope preživljenja (OS) za pacijente s luminalnim A, luminalnim B, HER2 i trostruko negativnim podtipovima raka dojke iznosile su 92,6 %, 88,4 %, 83,6 % i 82,9 % (22).

Cilj

## **2. CILJ**

Cilj istraživanja je izračunati petogodišnje preživljenje karcinoma ovisno o stadiju bolesti i histološkom podtipu.

### 3. ISPITANICI I METODE

#### 3.1. Ustroj studije

Istraživanje je ustrojeno kao presječna s povijesnim podacima.

#### 3.2. Ispitanici

Ispitanici su bolesnici (muškarci i žene) oboljeli od karcinoma dojke svih stadija u razdoblju od siječnja 2012. do siječnja 2017. godine. Iz istraživanja će biti isključeni bolesnici koji su prethodno bolovali od nekog drugog zloćudnog tumora osim *in situ* raka vrata maternice, te lokaliziranog planocelularnog ili bazocelularnog karcinoma kože.

#### 3.3. Metode

Podaci su prikupljeni iz baze podataka na Zavodu za onkologiju KBC Osijek. Parametri iz baze koji su se koristili su: spol, dob, stadij bolesti (prema AJCC), podtip tumora (određen na osnovu imunohistokemijskih parametara: ER, PR, HER, Ki-67), datum dijagnoze, datum progresije bolesti i datum smrti.

#### 3.4. Statističke metode

Kategorički podaci su predstavljeni apsolutnim i relativnim frekvencijama. Normalnost raspodjele numeričkih varijabli testirana je Shapiro - Wilkovim testom. Kontinuirani podaci su opisani medijanom i granicama interkvartilnog raspona. Preživljenje je prikazano Kaplan – Meier-ovim krivuljama, a razlike u preživljenju u odnosu na stadij i histološki podtip tumora testirane su Log rank testom. Sve P vrijednosti su dvostrane. Razina značajnosti je postavljena na Alpha = 0,05. Za analizu podataka korišten je statistički program MedCalc® Statistical Software version 20.218 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2023) i IBM SPSS 23 (IBM Corp. Released 2015. Armonk, NY: IBM Corp.).

**4. REZULTATI**

Istraživanje je provedeno na 842 bolesnika, od kojih je 833 (98,9 %) žena i 9 (1,1 %) muškaraca. Medijan dobi je 61 godina (interkvartilnog raspona od 53 do 70 godina) u rasponu od 24 do 89 godina.

S obzirom na TNM klasifikaciju, 369 (48,1 %) bolesnika je s T1, a s T2 njih 271 (35,3 %). Regionalni limfni čvorovi nisu zahvaćeni tumorom kod 444 (58 %) bolesnika, a samo 21 (2,7 %) bolesnika ima prisutne udaljene metastaze (Tablica 2).

Tablica 2. Osnovna obilježja bolesnika

Spol	Broj (%) bolesnika
Žene	833 (98,9)
Muškarci	9 (1,1)
Dob bolesnika (godine) [Medijan (interkvartilni raspon)]	61 (53 – 70)
Procjena primanog tumora (T)	Broj (%) bolesnika
T 1	369 (48,1)
T 2	271 (35,3)
T 3	68 (8,9)
T 4	53 (6,9)
Stanje regionalnih limfnih čvorova (N)	Broj (%) bolesnika
N 0	444 (58)
N 1	212 (27,7)
N 2	71 (9,3)
N 3	38 (5)
Prisutnost udaljenih metastaza (M)	Broj (%) bolesnik
M 0	770 (97,3)
M 1	21 (2,7)

## Rezultati

Najučestalije sijelo metastaza je visceralno kod 11 / 19 bolesnika, a sijelo recidiva također visceralno kod 35 (46 %) bolesnika, visceralno i kosti kod 15 (19 %) bolesnika, a kosti kod njih 12 (16 %) (Tablica 3).

Tablica 3. Raspodjela bolesnika prema sijelu metastaza i sijelu recidiva

	Broj (%) bolesnika
<hr/>	
Sijelo metastaza (n = 19)	
Kosti	3 / 19
Visceralno	11 / 19
Kosti + Visceralno	3 / 19
Limfni čvorovi + Visceralno + Kosti	1 / 19
Limfni čvorovi + Visceralno	1 / 19
<hr/>	
Sijelo recidiva (n = 77)	
Kosti	12 (16)
Visceralno	35 (46)
Kosti + Visceralno	15 (19)
Limfni čvorovi	3 (4)
Limfni čvorovi + Kosti	3 (4)
Limfni čvorovi + Visceralno + Kosti	5 (6)
Lokalni recidiv	2 (3)
Limfni čvorovi + Visceralno	1 (1)
Druga dojka	1 (1)

Stadij I A tumora imala su 276 (36,3 %) bolesnika, II A njih 211 (27,8 %) dok je stadij IV imalo 18 (2,4 %) bolesnika (Tablica 4).



## Rezultati

Tablica 4. Raspodjela bolesnika u odnosu na stadij tumora

Stadij tumora	Broj (%) bolesnika
I A	276 (36,3)
II A	211 (27,8)
II B	99 (13)
III A	82 (10,8)
III B	38 (5)
III C	36 (4,7)
IV	18 (2,4)

Pozitivno izražen receptor za estrogen imalo je 675 (81,3 %) bolesnika, za progesteron njih 562 (67,7 %), dok pozitivan Her 2 receptor se bilježi kod 150 (18,1 %) bolesnika, medijan proliferacijskog indeksa Ki-67 je 0,30, u rasponu od najmanje 0 do najviše 1. S obzirom na gradus tumora, najviše bolesnika je s gradusom G2, njih 233 (43,6 %). Luminal B Her negativan je najzastupljeniji podtip tumora koji se bilježi kod 364 (44,4 %) bolesnika, dok je trostruko negativnih 105 (12,8 %) (Tablica 5).

Tablica 5. Raspodjela bolesnika u odnosu izraženost receptora za estrogen, progesteron i Her 2 receptor, proliferacijski indeks Ki-67 te prema gradusu i podtipu tumora

	Broj (%) bolesnika
Izraženost receptora za estrogen (ER)	
negativno (< 10 %)	155 (18,7)
pozitivno (> 10 %)	675 (81,3)
Izraženost receptora za progesteron (PR)	
negativno (< 10 %)	268 (32,3)
pozitivno (> 10 %)	562 (67,7)
Her 2 receptor	
negativno (0, 1, 2)	680 (81,9)
pozitivno (3)	150 (18,1)
Proliferacijski indeks Ki67 [Medijan (interkvartilni raspon)] 0 - 1	0,30 (0,15 – 0,50)
Gradus (n = 534)	
G1	124 (23,2)

## Rezultati

G2	233 (43,6)
G3	177 (33,1)
<hr/>	
Podtip tumora (n = 819)	
Luminal A	211 (25,8)
Luminal B Her Neg	364 (44,4)
Luminal B Her Poz	95 (11,6)
Her Poz	44 (5,4)
Trostruko negativni	105 (12,8)

Do progresije bolesti došlo je kod 73 (8,07 %) bolesnika, s medijanom vremena do progresije bolesti od 86 mjeseci (interkvartilnog raspona od 69 do 110 mjeseci). Smrtni ishod imalo je 108 (12,8 %) bolesnika. Praćenje bolesnika je do 130 mjeseci.

Preživljenje bez progresije bolesti (DFS) je 89 % s aritmetičkom sredinom od 122 mjeseca, a ukupno preživljenje (OS) 72 %, odnosno 123 mjeseca. Značajno je kraće preživljenje DFS s obzirom na stadije III B, III C (Log rank test,  $P < 0,001$ ), a s obzirom na histološki podtip tumora kod Her Poz (Log rank test,  $P = 0,007$ ). Kod ukupnog preživljenja (OS) s obzirom na stadij bolesti, značajno je kraće preživljenje kod III A i III B (Log rank test,  $P < 0,001$ ), a s obzirom na podtip značajno je kraće preživljenje kod Luminal B Her Neg i Luminal B Her Poz (Log rank test,  $P = 0,02$ ) (Tablica 6. i Slika 2).

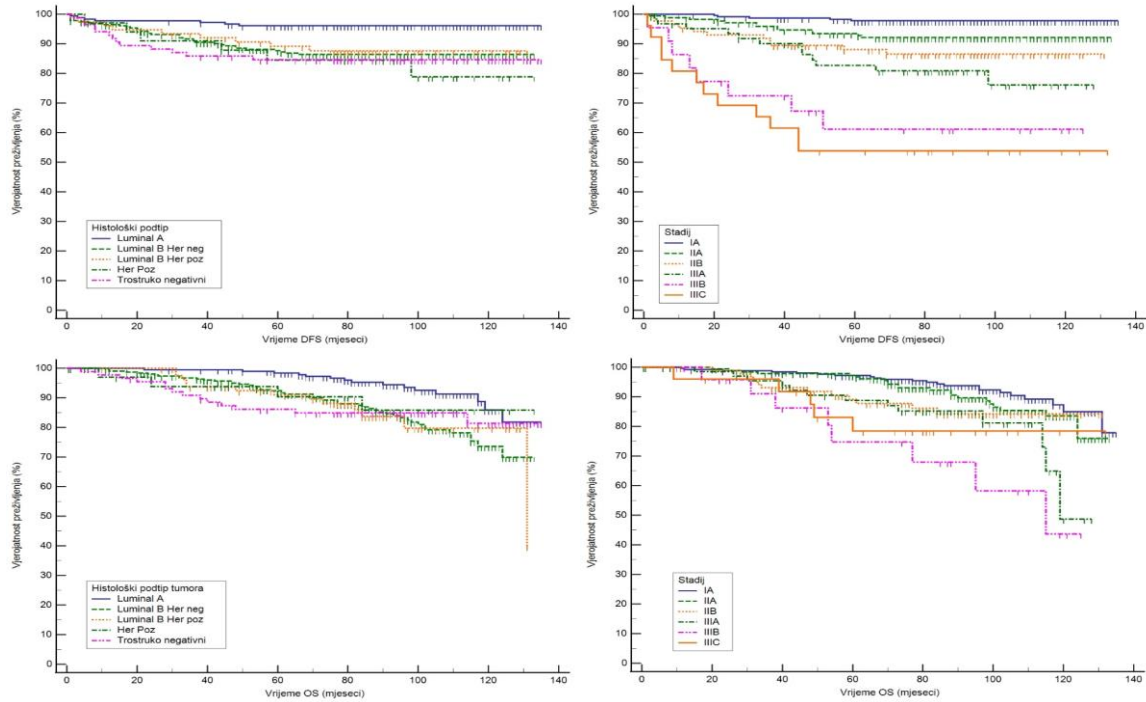
Tablica 6. Ukupno preživljenje u odnosu na vrstu karcinoma nakon prve linije terapije

Ukupno praćenje	Negativan ishod	Pozitivan ishod	Preživljenje	Aritmetička sredina (95% CI) mjeseci	Medijan mjeseci (95% CI)	<i>P</i> (Log rank test)
Preživljenje do bolesti (DFS)	71	604	89 %	122 (119 – 124)	-	
Ukupno preživljenje (OS)	105	632	72 %	123 (120 – 126)	-	
<hr/>						
Preživljenje do bolesti (DFS) prema stadiju						
I A	5	234	98 %	133 (131 – 135)	-	
II A	13	164	92 %	125 (121 – 129)	-	
II B	11	75	87 %	117 (109 – 124)	-	<b>&lt;0,001</b>
III A	12	50	76 %	108 (98 – 118)	-	
III B	8	14	61 %	85 (63 – 107)	-	

## Rezultati

III C	12	14	54 %	80 (58 – 102)	-	
Ukupno preživljenje (OS) prema stadiju						
I A	22	237	78 %	128 (125 – 131)	-	
II A	23	171	76 %	124 (120 – 127)	-	
II B	12	77	84 %	118 (111 – 125)	-	
III A	13	55	49 %	111 (103 – 119)	119 (114 – 119)	<b>&lt;0,001</b>
III B	8	17	44 %	96 (80 – 112)	115 (54 – 115)	
III C	5	20	79 %	113 (97 – 128)	-	
IV	6	4	25 %	56 (20 – 69)	-	
Preživljenje do bolesti (DFS) prema histološkom podtipu tumora						
Luminal A	7	176	96 %	131 (127 – 134)	-	
Luminal B Her Neg	36	249	86 %	119 (114 – 123)	-	
Luminal B Her Poz	9	67	88 %	119 (111 – 126)	-	<b>0,007</b>
Her Poz	6	28	79 %	115 (101 – 128)	-	
Trostruko negativni	13	72	85 %	117 (108 – 126)	-	
Ukupno preživljenje (OS) prema histološkom podtipu tumora						
Luminal A	16	180	82 %	129 (126 – 132)	-	
Luminal B Her Neg	53	266	69 %	118 (114 – 122)	-	
Luminal B Her Poz	15	70	39 %	118 (110 – 125)	131 (131 – 131)	<b>0,02</b>
Her Poz	4	29	86 %	121 (110 – 132)	-	
Trostruko negativni	14	75	81 %	119 (111 – 127)	-	

## Rezultati



Slika 2. Kaplan Meierova krivulja ukupnog preživljenja (OS) i preživljenja bez bolesti (DFS) u odnosu na stadij bolesti i histološki podtip tumora.

Petogodišnje preživljenje bez bolesti (DFS) je aritmetičke sredine 56 mjeseci, odnosno 90 %, a ukupno petogodišnje preživljenje (OS) 58 mjeseci, odnosno 93 %.

Značajno je kraće preživljenje DFS s obzirom na stadije III B i III C (Log rank test,  $P < 0,001$ ), a s obzirom na histološki podtip tumora kod Her Poz (Log rank test,  $P = 0,007$ ).

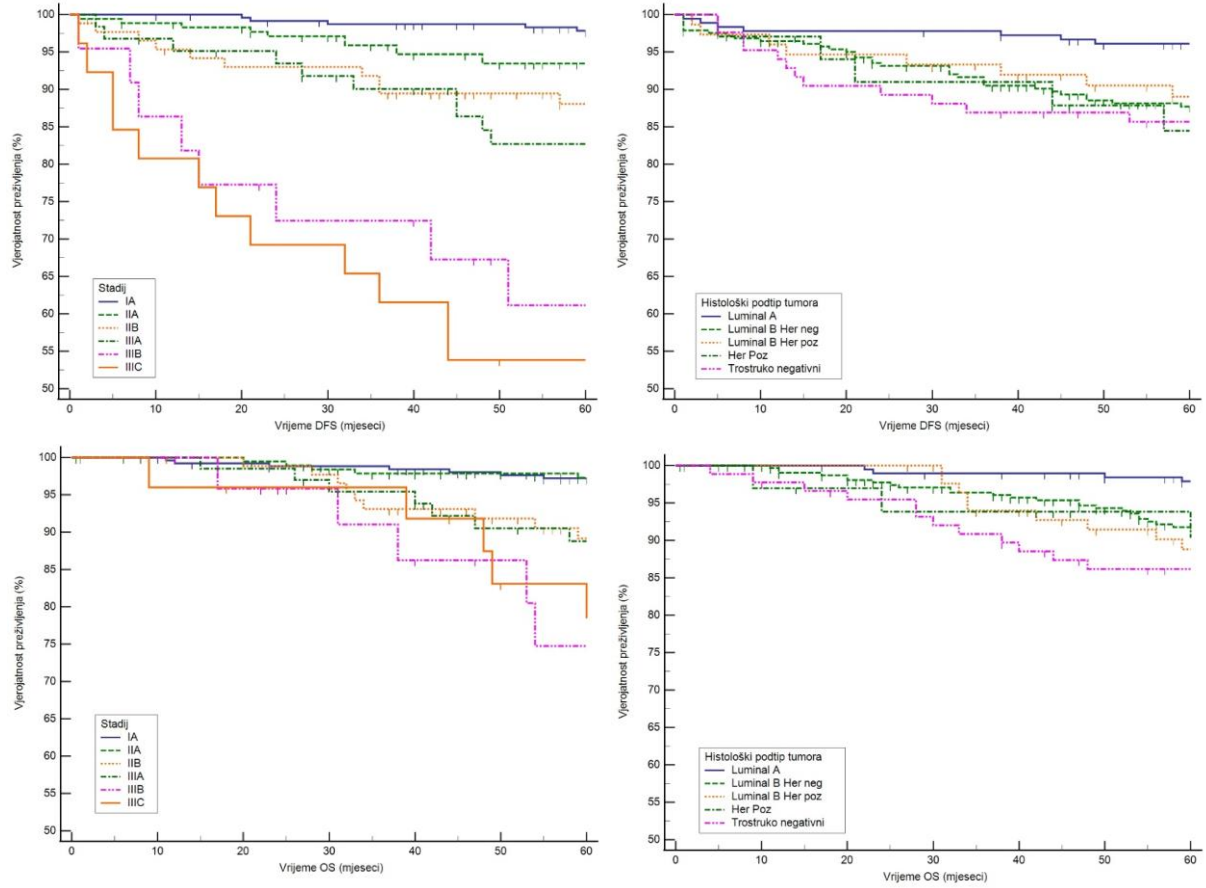
Kod ukupnog petogodišnjeg preživljenja s obzirom na stadij bolesti, značajno je kraće preživljenje kod III B i III C u odnosu na ostale stadije (Log rank test,  $P < 0,001$ ), a s obzirom na podtip značajno je kraće preživljenje kod trostruko negativnih (Log rank test,  $P = 0,01$ ) (Tablica 7. i Slika 3).

## Rezultati

Tablica 7. Petogodišnje preživljenje u odnosu na stadij i histološki podtip tumora nakon prve linije terapije

Petogodišnje preživljenje	Negativan ishod	Pozitivan ishod	Preživljenje	Aritmetička sredina (95% CI) mjeseci	Medijan (95% CI)	<i>P</i> (Log rank test)
Preživljenje do bolesti (DFS)	70	601	90 %	56 (55 – 57)	-	
Ukupno preživljenje (OS)	59	668	93 %	58 (58 – 59)	-	
Preživljenje do bolesti (DFS) prema stadiju						
I A	5	234	98 %	60 (59 – 60)	-	
II A	13	164	94 %	58 (57 – 59)	-	
II B	11	75	88 %	56 (53 – 58)	-	
III A	12	50	83 %	55 (51 – 58)	-	<b>&lt;0,001</b>
III B	8	14	61 %	45 (36 – 54)	-	
III C	12	14	54 %	41 (32 – 49)	-	
Ukupno preživljenje (OS) prema stadiju						
I A	9	250	97 %	59 (58 – 60)	-	
II A	9	185	97 %	59 (59 – 60)	-	
II B	11	78	89 %	58 (56 – 59)	-	
III A	7	61	89 %	57 (55 – 60)	-	<b>&lt;0,001</b>
III B	6	19	75 %	55 (50 – 60)	-	
III C	5	20	79 %	56 (52 – 60)	-	
IV	6	4	25 %	56 (20 – 69)	-	
Petogodišnje preživljenje do bolesti (DFS) prema histološkom podtipu tumora						
Luminal A	7	176	96 %	58 (57 – 60)	-	
Luminal B Her Neg	36	249	88 %	56 (54 – 58)	-	
Luminal B Her Poz	9	67	89 %	56 (53 – 59)	-	<b>0,007</b>
Her Poz	6	28	85 %	55 (51 – 60)	-	
Trostruko negativni	13	72	85 %	53 (50 – 57)	-	
Petogodišnje ukupno preživljenje (OS) prema histološkom podtipu tumora						
Luminal A	7	189	98 %	60 (59 – 60)	-	
Luminal B Her Neg	30	289	92 %	58 (57 – 59)	-	
Luminal B Her Poz	10	75	89 %	58 (56 – 59)	-	<b>0,01</b>
Her Poz	4	29	90 %	57 (54 – 61)	-	
Trostruko negativni	13	76	86 %	56 (53 – 58)	-	

## Rezultati



Slika 3. Kaplan Meierove krivulje petogodišnjeg ukupnog preživljenja (OS) i petogodišnjeg preživljenja bez bolesti (DFS) u odnosu na stadij bolesti i histološki podtip tumora

## 5. RASPRAVA

Rak dojke i dalje predstavlja značajan izazov za globalno zdravlje, pogađajući milijune žena diljem svijeta. Tijekom godina postignut je značajan napredak u razumijevanju kompleksnosti raka dojke i razvoju učinkovitih strategija liječenja. Međutim, i dalje postoje značajne varijacije u ishodima liječenja i stopama preživljavanja pacijenata među različitim zdravstvenim ustanovama, što ističe važnost istraživanja rezultata liječenja raka dojke specifičnih za pojedine bolnice. Svrha ovog rada bila je dobivanje objektivnih informacija o učinkovitosti liječenja karcinoma dojke na Zavodu za onkologiju KBC-a Osijek.

Istraživanje je provedeno na 842 pacijenta dijagnosticiranih i liječenih od karcinoma dojke na Zavodu za onkologiju KBC Osijek u periodu od siječnja 2012. do siječnja 2017. godine. Od 842 pacijenta 833 su bili žene, a 9 muškarci. Najviše pacijenata (36,3 %) je imalo Stadij I, a najmanje (2,4 %) stadij IV.

Ako promatramo petogodišnje preživljenje prema stadiju bolesti iskazano u tablici 7 vidimo da preživljenje opada sa svakim višim stadijem. Uspoređujući naše rezultate s rezultatima iz SEER (*Surveillance, Epidemiology, End Result*) baze (16) možemo zapaziti istu pojavu što govori u prilog važnosti što ranijeg otkrivanja karcinoma. SEER baza ne prati TNM klasifikaciju nego opisuje tumore kao lokalizirane (odgovaraju TNM stadijima I i II), regionalne (stadij III) i udaljeno proširene (stadij IV). Također, istraživanje iz 2017. provedeno u Kini pokazuje istu pojavu sa značajnijom razlikom preživljenja karcinoma četvrtog stadija (22). Takva razlika može biti uzrokovana različitim faktorima kao što su veličina promatranog uzorka, starost pacijenata i dostupnost različitih metoda liječenja.

U raspodjeli prema histološkom podtipu najviše je pacijenata s luminalnim B Her2 negativnim podtipom (44,4 %) a najmanje s Her2 pozitivnim (5,4 %). Prema studijama provedenim u Kanadi i Saudijskoj Arabiji luminalni A karcinomi su najučestaliji (23, 24).

Najbolje petogodišnje preživljenje ima luminalni A podtip i iznosi 98 %. Luminalni B Her2 negativni i Her2 pozitivni podtip također imaju petogodišnje preživljenje preko 90 % dok najlošije preživljenje ima trostruko negativni podtip. Istraživanje iz Pekinga također pokazuje najuspješnije liječenje luminalnog A podtipa, iza kojeg slijede redom luminalni B, Her2 pozitivni i trostruko negativni karcinomi ali pokazuju nižu stopu petogodišnjeg preživljenja (92,6 %, 88,4 %, 83,6 %, 83,6 %).

## Rasprava

82,9 % nego rezultati iz KBC-a Osijek (22). Kohortna studija provedena 2018. godine u Brazilu pokazuje značajno nižu uspješnost liječenja trostruko negativnog karcinoma s petogodišnjim preživljenjem od 62 % (25).

Trenutno nema relevantnih informacija vezanih uz analizu vremena do povrata bolesti (DFS – *disease-free survival*). Možemo usporediti DFS trostruko negativnog karcinoma iz našeg istraživanja sa studijom iz Brazila koja za ovu vrstu karcinoma pokazuje DFS od 57,5 % i sa istraživanjem provedenim u Ljubljani 2010. godine koja je pokazala DFS od 68,2 % (25, 26). Oba rezultata su značajno lošija u odnosu na KBC Osijek gdje je DFS za trostruko negativni karcinom 85 %.



## 6. ZAKLJUČAK

Iz provedenog istraživanja i dobivenih rezultata može se zaključiti sljedeće:

1. Preživljenje i prognoza su lošiji što je karcinom višeg stadija.
2. Najviše karcinoma je otkriveno u ranom stadiju.
3. Najučestaliji podtip karcinoma na Zavodu za onkologiju KBC Osijek je luminalni B Her2 negativni.
4. Najbolje preživljenje i prognozu ima luminalni A podtip a najlošije trostruko negativni.

## 7. SAŽETAK

Cilj istraživanja: izračunati petogodišnje preživljenje pacijenata s karcinomom dojke u ovisnosti o stadiju bolesti i histološkom podtipu na Zavodu za onkologiju KBC-a Osijek.

Nacrt studije: presječna s povijesnim podacima

Ispitanici i metode: Ispitanici su bolesnici oboljeli od karcinoma dojke svih stadija u razdoblju od siječnja 2012. do siječnja 2017. godine. Iz istraživanja su isključeni bolesnici koji su prethodno bolovali od nekog drugog zloćudnog tumora osim in situ raka vrata maternice, te lokaliziranog planocelularnog ili bazocelularnog karcinoma kože.

Rezultati: Istraživanje je provedeno na 842 bolesnika. Medijan dobi je 61 godina. Najučestalije sjelo metastaza je visceralno a sjelo recidiva također visceralno kod 46%. Smrtni ishod imalo je 12,8 % bolesnika. Preživljenje bez bolesti (DFS) je 89 % s aritmetičkom sredinom od 122 mjeseca, a ukupno preživljenje (OS) 72 %, odnosno 123 mjeseca. Petogodišnje preživljenje bez bolesti (DFS) je aritmetičke sredine 56 mjeseci, odnosno 90 %, a ukupno petogodišnje preživljenje (OS) 58 mjeseci, odnosno 93 %.

Zaključak: Liječenje karcinoma je uspješnije što se karcinom ranije otkrije. Zavod za onkologiju KBC-a Osijek postiže rezultate u skladu s podacima iz relevantnih izvora.

Ključne riječi: dojka, karcinom dojke, onkologija

## **8. SUMMARY**

Title: 5-year survival in breast cancer patients according to stage and histological subtype – University Hospital Osijek results

Objectives: To calculate the five-year survival of breast cancer patients based on disease stage and histological subtype at the Department of Oncology, Clinical Hospital Centre Osijek.

Study design: Cross-sectional study with historical data.

Participants and methods: The participants were breast cancer patients at all stages, from January 2012 to January 2017. Patients who had previously had any other malignancy except in situ cervical cancer or localized squamous cell or basal cell carcinoma of the skin were excluded from the study.

Results: The study included 842 patients. The median age was 61 years. The most common site of metastasis was visceral, and 46 % of recurrences were also visceral. The mortality rate was 12,8 % among patients. Disease-free survival (DFS) was 89 % with a median of 122 months, and overall survival (OS) was 72 %, with a median of 123 months. The five-year disease-free survival (DFS) was a median of 56 months, or 90 %, and the overall five-year survival (OS) was a median of 58 months, or 93 %.

Conclusion: Early detection of breast cancer leads to more successful treatment. The Department of Oncology, Clinical Hospital Centre Osijek achieves results in line with data from relevant sources.

Keywords: breast, breast cancer, oncology

## 9. LITERATURA

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018 Nov;68(6):394-424. doi: 10.3322/caac.21492. Epub 2018 Sep 12. Erratum in: *CA Cancer J Clin*. 2020 Jul;70(4):313.
2. World Cancer Research Fund International. Breast cancer statistics | World Cancer Research Fund International [Internet]. WCRF International. 2022. Dostupno na poveznici: <https://www.wcrf.org/cancer-trends/breast-cancer-statistics/>
3. Odjel za programe probira raka dojke [Internet]. [www.hzjz.hr](http://www.hzjz.hr). Dostupno na poveznici: <https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-prevencija-nezaraznih-bolesti/odjel-za-programe-probira-raka-dojke/>
4. Carioli G, Malvezzi M, Rodriguez T, Bertuccio P, Negri E, La Vecchia C. Trends and predictions to 2020 in breast cancer mortality in Europe. *Breast (Edinburgh, Scotland)* [Internet]. 2017 Dec 1 [cited 2020 Nov 25];36:89–95. Dostupno na poveznici: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28988610/>
5. Zhang MH, Man HT, Zhao XD, Dong N, Ma SL. Estrogen receptor-positive breast cancer molecular signatures and therapeutic potentials (Review). *Biomed Rep*. 2014 Jan;2(1):41-52. doi: 10.3892/br.2013.187. Epub 2013 Oct 25.
6. Hicks DG, Lester SC. Hormone Receptors (ER/PR) [Internet]. Hicks DG, Lester SC, editors. ScienceDirect. Philadelphia: Elsevier; 2016 [cited 2023 Jun 12]. p. 430–9. Dostupno na poveznici: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/B9780323377126500673?via%3Dihub>
7. Nicolini A, Ferrari P, Duffy MJ. Prognostic and predictive biomarkers in breast cancer: Past, present and future. *Semin Cancer Biol*. 2018 Oct;52(Pt 1):56-73. doi: 10.1016/j.semcancer.2017.08.010. Epub 2017 Sep 4.
8. Purdie CA, Quinlan P, Jordan LB, Ashfield A, Ogston S, Dewar JA, Thompson AM. Progesterone receptor expression is an independent prognostic variable in early breast cancer: a population-based study. *Br J Cancer*. 2014 Feb 4;110(3):565-72. doi: 10.1038/bjc.2013.756. Epub 2013 Dec 3.

9. Vaz-Luis I, Winer EP, Lin NU. Human epidermal growth factor receptor-2-positive breast cancer: does estrogen receptor status define two distinct subtypes? *Ann Oncol*. 2013 Feb;24(2):283-291. doi: 10.1093/annonc/mds286. Epub 2012 Sep 28.
10. Iqbal N, Iqbal N. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) in Cancers: Overexpression and Therapeutic Implications. *Mol Biol Int*. 2014;2014:852748. doi: 10.1155/2014/852748. Epub 2014 Sep 7.
11. Krishnamurti U, Hammers JL, Atem FD, Storto PD, Silverman JF. Poor prognostic significance of unamplified chromosome 17 polysomy in invasive breast carcinoma. *Mod Pathol*. 2009 Aug;22(8):1044-8. doi: 10.1038/modpathol.2009.61. Epub 2009 Apr 24.
12. Haroon S, Hashmi AA, Khurshid A, Kanpurwala MA, Mujtuba S, Malik B, Faridi N. Ki67 index in breast cancer: correlation with other prognostic markers and potential in pakistani patients. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2013;14(7):4353-8. doi: 10.7314/apjcp.2013.14.7.4353.
13. Li, Y., Ma, L. Efficacy of chemotherapy for lymph node-positive luminal A subtype breast cancer patients: an updated meta-analysis. *World J Surg Onc* 18, 316 (2020). <https://doi.org/10.1186/s12957-020-02089-y>.
14. Inic Z, Zegarac M, Inic M, Markovic I, Kozomara Z, Djuriscic I, Inic I, Pupic G, Jancic S. Difference between Luminal A and Luminal B Subtypes According to Ki-67, Tumor Size, and Progesterone Receptor Negativity Providing Prognostic Information. *Clin Med Insights Oncol*. 2014 Sep 11;8:107-11. doi: 10.4137/CMO.S18006.
15. Zhang H, Zhang X, Jin L, Wang Z. The neoadjuvant chemotherapy responses and survival rates of patients with different molecular subtypes of breast cancer. *American journal of translational research* [Internet]. 2022 [cited 2023 Jun 13];14(7):4648–56. Dostupno na poveznici: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9360845/>.
16. Female Breast Cancer Subtypes - Cancer Stat Facts [Internet]. SEER Dostupno na poveznici: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast-subtypes.html>
17. Figueroa-Magalhães MC, Jelovac D, Connolly R, Wolff AC. Treatment of HER2-positive breast cancer. *Breast*. 2014 Apr;23(2):128-136. doi: 10.1016/j.breast.2013.11.011. Epub 2013 Dec 19.

18. Wang J, Xu B. Targeted therapeutic options and future perspectives for HER2-positive breast cancer. *Signal Transduct Target Ther*. 2019 Sep 13;4:34. doi: 10.1038/s41392-019-0069-2.
19. Collignon J, Lousberg L, Schroeder H, Jerusalem G. Triple-negative breast cancer: treatment challenges and solutions. *Breast Cancer (Dove Med Press)*. 2016 May 20;8:93-107. doi: 10.2147/BCTT.S69488.
20. Pazdur R, Hoskins WJ. *Cancer management : a multidisciplinary approach : medical, surgical, & radiation oncology*. New York: Oncology Group; 2005.
21. Guidelines Detail [Internet]. NCCN. Dostupno na poveznici: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1419>.
22. Zuo T, Zeng H, Li H, Liu S, Yang L, Xia C, et al. The influence of stage at diagnosis and molecular subtype on breast cancer patient survival: a hospital-based multi-center study. *Chinese Journal of Cancer*. 2017 Oct 25;36(1).
23. Al-thoubaity FK. Molecular classification of breast cancer: A retrospective cohort study. *Annals of Medicine and Surgery*. 2020.
24. Fallahpour S, Navaneelan T, De P, Borgo A. Breast cancer survival by molecular subtype: a population-based analysis of cancer registry data. *CMAJ Open*. 2017 Sep 25;5(3):E734–9.
25. Gonçalves H, Guerra MR, Duarte Cintra JR, Fayer VA, Brum IV, Bustamante Teixeira MT. Survival Study of Triple-Negative and Non–Triple-Negative Breast Cancer in a Brazilian Cohort. *Clinical Medicine Insights: Oncology*. 2018 Jan;12:117955491879056.
26. Ovcaricek T, Frkovic S, Matos E, Mozina B, Borstnar S. Triple negative breast cancer - prognostic factors and survival. *Radiology and Oncology*. 2011 Jan 1;45(1).
27. Zagorec I. EKSPRESIJA FOLATNOG RECEPTORA ALFA U TROSTRUKO NEGATIVNIH KARCINOMA DOJKE [Internet]. repozitorij.mefos.hr. 2021 [cited 2023 Jul 8]. Dostupno na poveznici: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:152:685630>

Životopis

## **10. ŽIVOTOPIS**

### **OSOBNI PODACI**

IME I PREZIME: Ivan Kovačević

DATUM I MJESTO ROĐENJA: 17. rujna 1994. godine, Vinkovci, Hrvatska

DRŽAVLJANSTVO: Hrvatsko

ADRESA STANOVANJA: Sveti Nikola 20A, Stari Mikanovci, Hrvatska

TELEFON: 0917619929

E-ADRESA: ikova617@gmail.com

### **OBRAZOVANJE**

2001. - 2009. Osnovna škola Stjepana Cvrkovića, Stari Mikanovci

2009. - 2013. Gimnazija Matije Antuna Reljkovića, Vinkovci

2013. → Medicinski fakultet Osijek, smjer doktor medicine

### **ZNANJA I VJEŠTINE**

C1 Engleski jezik

Napredno poznavanje rada na računalu