



УНИВЕРЗИТЕТ У БАЊОЈ ЛУЦИ  
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ



**АЛЕКСАНДАР ГУЗИЈАН**

**ЗНАЧАЈ БИОЛОШКОГ ТИПА  
КАРЦИНОМА ДОЈКЕ У ПРОЦЕНИ  
ОДАБИРА ОПТИМАЛНЕ ХИРУРШКЕ  
ТЕХНИКЕ**

ДОКТОРСКА ДИСЕРТАЦИЈА

БАЊА ЛУКА, 2021.



UNIVERSITY OF BANJA LUKA  
MEDICAL FACULTY



**ALEKSANDAR GUZIJAN**

**THE RELEVANCE OF THE BIOLOGICAL  
TYPE OF BREAST CANCER FOR THE  
SELECTION OF AN OPTIMAL SURGICAL  
PROCEDURE**

DOCTORAL DISSERTATION

BANJA LUKA, 2021.

Ментор: Др Јован Ћулум, редовни професор, ужа научна област Хирургија, Медицински факултет Универзитета у Бањој Луци

Коментор: Др Радослав Гајанин, редовни професор, ужа научна област Патологија, Медицински факултет Универзитета у Бањој Луци

Наслов докторске дисертације: Значај биолошког типа карцинома дојке у процени одабира оптималне хируршке технике

Резиме: Карцином дојке је најчешће малигно оболење у женској популацији, и најчешћи узрок смртности од малигних болести код жена старијих од 50 година. Експресијом генских низова код карцинома дојке направљена је интринзичка класификација на молекуларне подтипове. Разликујемо пет молекуларних подтипова карцинома дојке: Луминал А, Луминал Б, Луминал Б ХЕР2+, ХЕР2+ и Базал-лајк. Такозваном сурогат интринзичком класификацијом на основу имунохистохемијске анализе карцином дојке је такође класификован у пет подтипова. Карциноми дојке са естроген и прогестерон позитивним рецепторима сврстани су у Луминал подтип, карцином дојке само са експресијом ХЕР2 рецептора у ХЕР2 позитивни подтип, а карцином дојке са негативним хормонским и ХЕР2 рецептором у Базал-лајк, односно тзв. троструко негативни карцином дојке (ТНКД). На основу свог биолошког фенотипа у агресивније карциноме дојке убрајају се ТНКД и ХЕР2+ молекуларни подтип. Због своје различите биолошке агресивности, поставила се дилема да ли је поштедни оперативни захват са чувањем ткива дојке онколошки безбедна процедура код свих подтипова карцинома дојке. Процена онколошке безбедности оцењивана је на основу стопе локо-регионалних рецидива, стопе удаљених метастаза, периода преживљавања без болести и укупног преживљавања у петогодишњем периоду праћења. Посматрана група је укључивала пацијенткиње са ТНКД и ХЕР2+ карциномом дојке као биолошки агресивнијим подтиповима, а за контролну групу анализирале су пацијенткиње са Луминал подтиповима. Након петогодишњег праћења ХЕР2 позитивни карцином издвојио се као подтип са најлошијим прогностичким карактеристикама, по свим посматраним параметрима. Биолошки фенотип карцинома дојке издвојио се као независни прогностички параметар. Добијени резултати потврдили су онколошку безбедност поштедног оперативног захвата на дојци код свих подтипова карцинома дојке. На исход болести одлучујући утицај имала је биологија тумора, а не тип примењеног оперативног захвата.

Кључне речи: карцином дојке, Луминал А, Луминал Б, Луминал Б ХЕР2+, ХЕР2+, троструко негативни карцином дојке

Научна област: Онкологија

Научно поље: Онколошка хирургија

Класификациона ознака: Б 600, Б 200

Тип одабране лиценце Креативне заједнице: 3 (CC BY-NC-ND)

Menthor: Dr Jovan Ćulum, Associate professor, Scientific area Surgery, Medical Faculty, University of Banja Luka

Comenthor: Dr Radoslav Gajanin, Associate professor, Scientific area Pathology, Medical Faculty, University of Banja Luka

Doctoral thesis: The relevance of the biological type of breast cancer for the selection of an optimal surgical procedure

Summary: Breast cancer is the most common malignancy in women, and the most common cause of malignancy death in women aged over 50 years old. Using gene expression profiling, breast cancer has been classified into five intrinsic molecular subtypes, namely, Luminal A, Luminal B, Luminal B HER2+, HER2+, and Basal-like. It has also been categorised into five surrogate intrinsic subtypes using immunohistochemical profiling. Estrogen-receptor and progesterone-receptor positive breast cancers are classified as Luminal, those with only HER2 expression as HER2 positive, and those that are hormone receptor-negative and HER2 negative as Basal-like, i.e., triple negative breast cancers (TNBC). According to their biological phenotypes, TNBC and HER2+ are considered the more aggressive breast cancers. Because these different breast cancers differ in aggressiveness, the question is whether breast-conserving surgery is oncologically safe in all breast cancer subtypes. The oncological safety of the procedure was estimated based on the loco-regional recurrence rate, distant metastases, disease-free survival period, and overall survival over a five-year observation period. The experimental group included patients with TNBC and HER2+ breast cancers as the more biologically aggressive subtypes, while the control group consisted of patients with luminal breast cancers. After the five-year period, the HER2-positive subtype gave the worst prognosis according to all the monitored parameters. The biological phenotype of breast cancer proved an independent prognostic parameter. The obtained results confirm that breast-conserving surgery is oncologically safe in all subtypes of breast cancer, and that it is tumor biology, and not the type of surgery performed, that has a decisive effect on the outcome of the illness.

Keywords: breast cancer, Luminal A, Luminal B, Luminal HER2+, HER2+, Triple negative breast cancer

Scientific area: Oncology

Scientific field: Oncological surgery

Classification sign: B 600, B 200

The Creative Commons Attribution License: 3 (CC BY-NC-ND)

## САДРЖАЈ

|                                                                                                                      |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 1. УВОД .....                                                                                                        | 1  |
| 2. ЦИЉ ИСТРАЖИВАЊА .....                                                                                             | 10 |
| 2.1 Главни циљ .....                                                                                                 | 10 |
| 2.2 Подциљеви .....                                                                                                  | 10 |
| 3. РАДНА ХИПОТЕЗА .....                                                                                              | 11 |
| 4. ИСПИТАНИЦИ И МЕТОДЕ РАДА .....                                                                                    | 12 |
| 5. РЕЗУЛТАТИ .....                                                                                                   | 16 |
| 5.1 Опште карактеристике .....                                                                                       | 17 |
| 5.2 Троструко негативни тип карцинома дојке .....                                                                    | 31 |
| 5.3 ХЕР2 позитивни карцином дојке .....                                                                              | 32 |
| 5.4 Луминал тип карцинома дојке (Luminal A, Luminal B, Luminal B HER2+) .....                                        | 33 |
| 5.5 Анализа стопе рецидива, удаљених метастаза и укупног преживљавања између различитих типова карцинома дојке ..... | 35 |
| 5.6 Анализа примењене оперативне технике у односу на тип карцинома дојке ....                                        | 43 |
| 5.7 Стопа рецидива и укупног преживљавања између различитих оперативних техника .....                                | 54 |
| 6. ДИСКУСИЈА .....                                                                                                   | 57 |
| 7. ЗАКЉУЧЦИ .....                                                                                                    | 82 |
| 8. ЛИТЕРАТУРА .....                                                                                                  | 83 |

## 1. УВОД

Дојка је парна млечна жлезда која се налази на предњој страни грудног коша. Покривена је кожом и поткожним масним ткивом, а смештена је на пекторалном мишићу од кога је одвојена препекторалном фасцијом. Морфолошки и функционално разликујемо два основна дела млечне жлезде: терминалну дуктуло-лобуларну јединицу и систем млечних каналића који се завршавају у регији брадавице. Терминална дуктуло-лобуларна јединица чини секреторни део млечне жлезде, а чине је лобули и терминални каналић. Место порекла већине карцинома дојке јесте управо терминална дуктуло-лобуларна јединица, а не систем млечних каналића који представља место порекла неких ретких типова дукталног карцинома дојке. <sup>[1]</sup>

Карцином дојке представља најчешћи карцином у женској популацији и водећи је узрок смртности од малигних болести код жена. Приближно једна четвртина свих новооткривених карцинома у женској популацији припада карциному дојке <sup>[2]</sup>. Инциденца карцинома дојке у свету варира у односу на географски положај. На стопу морталитета утиче економска моћ одређене земље, систем здравствене заштите као и програми скрининга на карцином дојке који се спроводе у одређеним земљама. Увођењем скрининга на карцином дојке у земљама Европске уније (ЕУ) смањена је смртност од ове болести за приближно 30% <sup>[3,4]</sup>.

Утицај локалне терапије на преживљавање пацијената оболелих од карцинома дојке предмет је дискусије стручне јавности деценијама уназад, посебно од момента када је у терапију карцинома дојке средином прошлог века почела да се примењује терапија цитостатицима и радиотерапија <sup>[5]</sup>. Данас разликујемо три хипотезе које покушавају да разјасне биологију карцинома дојке. Прва хипотеза (Халштедова или Механичка теорија), настала почетком XX века, је стајалишта да је карцином дојке локално прогресивна болест, која временом даје удаљене метастазе. Друга хипотеза (ФишEROVA или Системска теорија), настала у другој половини XX века, заступа став да је карцином дојке од самог почетка, дакле и пре клиничке манифестације болести, системска болест са присутним удаљеним метастазама <sup>[6]</sup>. Трећа хипотеза (Спектар или Комбинована теорија), која се у стручној јавности појавила крајем XX века, базира свој став на томе да је истина о биологији карцинома дојке заступљена делом и у Халштедовој а делом и у Фишеровој теорији, сматрајући да постоји више типова карцинома дојке који временом

стичу способност да метастазирају. Ова хипотеза сматра да су метастазе последица раста и прогресије тумора, а захваћеност лимфних чворова, не само одраз агресивније биологије тумора, већ и потенцијални извор метастатског ширења болести уколико се локално лечење не спроведе <sup>[7]</sup>. Спектар теорија, у односу на Системску теорију, на тај начин поново даје значај и важност локо-регионалном лечењу болести.

Свакако да сва ова три гледишта могу имати различити утицај на доношење одлуке о укључивању адекватне терапије у лечењу карцинома дојке.

У првој половини двадесетог века, важила је теорија о карциному дојке и развоју удаљених метастаза формирана од стране америчког хирурга Вилијама Халштеда (Halsted, William; 1852–1922). Халштедова теорија заснивала се на хипотези да је карцином дојке од почетка локална болест и да се ширење болести дешава временом кроз систем лимфних судова. Појава удаљених метастаза везана је искључиво за локално напредовање болести. Овакав приступ за последицу је имао потенцирање радикалног хируршког третмана ради локалне контроле болести. Треба имати у виду и да у том времену хируршко лечење карцинома дојке представља истовремено и једини модалитет лечења ове болести. Следујући Халштедовој теорији, педесетих година XX века, појавиће се и екстремно мутилантни супрарадикални хируршки захвати (Urban, J., Wangestein, O.). Циљ је био проширити радикалитет оперативног захвата и на лимфне чворове у супраклавикуларној и у регији унутрашње мамарне артерије (a. mammaria interna). Урбан је, да би то постигао, морао ресецирати четири ребра, проузрокујући на тај начин дефект на зиду грудног коша. Наравно да је такав приступ доводио до драстично повећаног постоперативног морбидитета и морталитета. Од 64 пацијенткиње које је оперисао Вангестин, њих 8 (12,5%) је умрло у току или непосредно након оперативног захвата. Примећено је да је радикални хируршки приступ утицао на смањивање стопе локалних рецидива, али није допринео продуженом укупном преживљавању оболелих од ове болести, без обзира на екстензивност хируршког захвата <sup>[8]</sup>.

Теорија о карциному дојке као системској болести, заступала је став да је карцином дојке од почетка системска болест и да агресивна хируршка терапија не доприноси продужетку преживљавања <sup>[9]</sup>. Теорија је позната као ФишEROVA или Системска теорија, названа по др Бернарду Фишеру (Fisher, Bernard; 1918–2019) америчком хирургу. ФишEROVA теорија се заснивала на хипотези да постоје два типа карцинома дојке. Карцином дојке код којег постоји способност метастазирања, и

карцином дојке код којег та способност недостаје. Обзиром да је дужина преживљавања у директној вези са удаљеним метастазама, ова теорија је заступала став да побољшање локалне контроле болести има веома мали или никакав ефекат на укупно преживљавање. Такав закључак донешен је на основу клиничких студија које су рађене (NSABP B–04, NSABP B–06, Milan I), а које су за циљ имале да сагледају утицај локалног хируршког лечења на укупно преживљавање.

Смањивање хируршке екстензивности почиње седамдесетих година XX века, између осталог и на препоруку Светске здравствене организације (СЗО). Свест о томе да радикалитет хируршке интервенције неће утицати на укупно преживљавање, додатно се утврђује клиничким истраживањима која су рађена у том периоду. Вођено је више студија од којих су неке биле мултиинституционалне и интернационалне. Рандомизирана америчка студија NSABP (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project) која је анализирала ефекте побољшавања локалне контроле болести екстензивнијим хируршким захватима, укључивањем постоперативне радиотерапије након мастектомије (NSABP B–04)<sup>[10]</sup>, или поштедног хируршког захвата (NSABP B–06)<sup>[11]</sup>, показала је приближно исте резултате када је у питању укупно преживљавање пацијената. До идентичних резултата, у поређењу поштедних оперативних захвата у односу на екстензивне хируршке интервенције, долази и студија вођена у Италији (Milan I) са двадесетогодишњим периодом праћења. Након двадесетогодишњег праћења, у групи жена оперисаних поштедним оперативним захватима са чувањем дојке, забележена је стопа смртности од 26,1%. У групи праћених испитаница код којих је дојка одстрањена у целости стопа смртности је износила 24,3%. Стопа локалног рецидива у групи поштедних оперативних захвата износила је 8,8%, а у групи мастектомираних жена 2,2%. Доказана је већа стопа локалних рецидива код поштедних оперативних захвата која није утицала на укупно преживљавање оболелих жена<sup>[12]</sup>. На основу добијених резултата, акценат је стављен на важност системске терапије у третману карцинома дојке.

Трећа, тзв. Спектар или Комбинована теорија, уједињује ова два аспекта супротстављених погледа на природу болести, али и данас изазива подељена мишљења и контроверзе<sup>[13,14]</sup>. Карцином дојке је хетерогена болест која има склоност ширењу, од болести која је локална, до стадијума када је болест системска. Постоји период када карцином дојке није дао удаљене метастазе, и када је болест локална. Међутим, тај период када је болест локална нама остаје непознат. У односу на ово гледиште,

пропуштање правовремене примене иницијалне локалне терапије дозвољава појединим туморима да метастазирају, смањујући тиме могућност за дужим преживљавањем. Спектар теорија уважава чињеницу да, ако је болест у самом почетку метастатска, локална терапија има ограничени утицај на преживљавање <sup>[15,16]</sup>. Резултати који су показали смањивање смртности од карцинома дојке, након увођења скрининг мамографије, указују на велики значај правовременог откривања карцинома. Такви подаци говоре о важности локалне терапије ако је примењена у периоду када болест није дала метастазе.

Напредак у истраживању данас је допринео да о карциному дојке имамо пуно више сазнања него што су то имали заговорници Фишерове теорије, а нарочито Халштедове теорије. Халштедова теорија се базирала на емпиријским основама, док је ФишEROVA теорија била ослоњена на научним доказима, који су се огледали у спровођењу више клиничких студија и лабораторијских испитивања. Дугогодишње праћење пацијенткиња оперисаних због карцинома дојке резултирало је сазнањем да ипак појава локалног рецидива има утицаја на преживљавање. Тиме се оповргава Фишеров став да је локални рецидив само показатељ агресивне биологије тумора, обзиром да су резултати истраживања показали утицај на преживљавање <sup>[17]</sup>.

Системска терапија, у време настанка Фишерове теорије, примењивана код оболелих од карцинома дојке била је приближно иста код већине третираних пацијената („one size fits all”) <sup>[18]</sup>. Од стране америчког онколога Пола Карбона (Carbone, Paul; 1931–2002) и његових сарадника, седамдесетих година XX века уводи се термин адјувантна терапија, настао од латинског израза „adiuvare“ који значи „да помогне“. Примена адјувантне хемиотерапије након хируршког лечења имала је за свој циљ уништавање микроскопских резидуа тумора у организму човека. Укључивање хемиотерапије у адјувантном сетингу након хируршког лечења није ишло без проблема, наилази се на отпор од стране хирурга, а без њих није било могуће регрутовати пацијенте за истраживања. По речима „оца“ италијанске онкологије Бонадоне (Bonadonna, Gianni; 1937–2015), хирурзи не само да су били скептични према примени хемиотерапије, већ и непријатељски расположени. Међутим, захваљујући пре свега тадашњем директору миланског Института за туморе (Istituto Nazionale dei Tumori), хирургу Умберту Веронезију, прва примена адјувантне хемиотерапије по протоколу CMF (Cyclophosphamide, Methotrexate, Fluorouracil) започела је 1973. г.. Две године након почетка студије, 1975.г. Бонадона је презентовао добијене резултате на конференцији

Европских онколога у Бриселу. У групи пацијенткиња које нису примале адјувантну ХТ релапс болести је у две године праћења доживела половина испитиваних пацијенткиња. У групи пацијенткиња које су примале адјувантну ХТ релапс болести је доживела 1/3 испитиваних пацијенткиња. Резултати су сугерисали повољнији исход код већег броја пацијенткиња. Охрабрен резултатима Бонадоне, амерички хирург Бернард Фишер започиње студију са применом анти-естрогенске терапије са Тамоксифеном код раног карцинома дојке. Тамоксифен се до тада експериментално користио за лечење метастатског карцинома дојке. Резултати су показали смањење релапса болести код половине испитиваних пацијенткиња. Са тим почиње нова ера у лечењу карцинома дојке.<sup>[19]</sup>

Данас, на основу хистолошке и имунохистохемијске анализе карцинома дојке, знамо да постоје типови карцинома са већим или мањим биолошким степеном агресивности. Извештај патолога садржавао је значајно мањи број параметара карцинома у односу на данашњи хистолошки извештај, а базирао се на основном хистолошком бојењу. Данашња хистолошка анализа карцинома дојке дозвољава нам да третман оболелих пацијената буде индивидуалан, односно да се терапијски протокол примењује према сваком пацијенту посебно у зависности од биолошких карактеристика карцинома. Другим речима, ради се о персонализованом приступу и циљаној терапији у лечењу карцинома дојке.

Увођењем индиректне имунохистохемијске анализе у дијагностику карцинома дојке крајем XX века, омогућен је приступ индивидуалним туморским генским маркерима и процени њихове експресије <sup>[20]</sup>. Применом имунохистохемије и коришћењем флуоресцентних боја квантитативно су одређивани гени од интереса на нивоу ДНК, стварајући тако биолошки фенотип карцинома дојке који је код сваке особе другачији. Низови генске експресије карцинома дојке донели су и нову класификацију карцинома дојке на молекуларне подтипове, који уједно представљају и предиктивне факторе који утичу на прогнозу и исход болести <sup>[21,22]</sup>. У одређивању терапијског приступа (локалног или системског) у циљу лечења пацијената оболелих од карцинома дојке, имунохистохемијска анализа и молекуларна типизација карцинома данас има одлучујући значај.

Данас се сматра да је карцином дојке хетерогена болест и да је досадашња анатомска ТНМ класификација непотпуна у сагледавању различитих биолошких облика ове болести. Управо из тог разлога, најновија ТНМ класификација карцинома дојке, осим

величине тумора, статуса лимфних чворова и удаљених метастаза, укључује и хистолошки градус тумора, хормонску (естроген, прогестерон) сензитивност и експресију ХЕР2 (HER2/neu, ErbB2, Human epidermal growth factor receptor 2) рецептора. Данашња ТНМ класификација стадира карцином дојке према анатомским и прогностичким параметрима тумора <sup>[23]</sup>.

Табела 1. Анатомски стадијум болести и прогностичке групе (AJCC 2010, 7<sup>th</sup> ed.)

| Стадијум    | T       | N       | M  |
|-------------|---------|---------|----|
| <b>0</b>    | Tis     | N0      | M0 |
| <b>Ia</b>   | T1      | N0      | M0 |
| <b>Ib</b>   | T0 - 1  | N1mi    | M0 |
| <b>IIA</b>  | T0 - 2  | N0 - 1  | M0 |
| <b>IIB</b>  | T2      | N1      | M0 |
|             | T3      | N0      | M0 |
| <b>IIIA</b> | T0 - 2  | N2      | M0 |
|             | T3      | N1 - 2  | M0 |
| <b>IIIB</b> | T4      | N0 - 2  | M0 |
| <b>IIIC</b> | свако T | N3      | M0 |
| <b>IV</b>   | свако T | свако N | M1 |

Имунохистохемијском анализом, као и додатном ин ситу хибридизацијом, у циљу одређивања естроген (ЕР) и прогестерон (ПР) рецептора, као и експресије ХЕР2 рецептора, добијени су молекуларни типови карцинома дојке. Под молекуларним типовима карцинома дојке разликујемо: хормонски позитивне и хормонски негативне туморе, као и ХЕР2 позитивне и ХЕР2 негативне туморе дојке.

Почетком XXI века, захваљујући генетским истраживањима др Чарлса Перуа (Perou, Charles) и сарадника на Универзитету Стенфорд у Калифорнији (САД), добијамо нова сазнања везана за молекуларни профил карцинома дојке. Методом комплементарних ДНК микронизова гена 8 и 102, карцином дојке класификован је у четири молекуларна подтипа: Луминални (Luminal-like), Базални (Basal-like), ХЕР2 позитивни и Нормални (Normal-like) подтип <sup>[24]</sup>. Новија допуњена истраживања др

Перуа, карцином дојке класификују такође у четири молекуларна подтипа (intrinsic subtypes of breast cancer), а добијена је молекуларна класификација карцинома дојке на следеће подтипове: Луминал А (Luminal A), Луминал Б (Luminal B), троструко негативни карцином дојке (Basal-like) и ХЕР2 позитиван <sup>[25]</sup>.

На основу имунохистохемијске анализе, као сурогат анализе у односу на молекуларно генско профилисање, одобрена је сурогат класификација на пет молекуларних подтипова карцинома дојке на основу биолошких маркера (ЕР, ПР, ХЕР2, индекс пролиферације (Ki67)) <sup>[26,27]</sup>.

Луминал А подтип карактерише хормонска позитивност (ЕР+ и/или ПР+), ХЕР2 негативност и нижи индекс пролиферације Ki67 ( $\leq 14\%$ ).

Луминал Б подтип карактерише хормонска позитивност (ЕР+ и/или ПР+), ХЕР2 негативност и виши индекс пролиферације Ki67 ( $> 14\%$ ). Код хормонски позитивних карцинома дојке Луминал типа, у одређивању припадности тумора типу А или типу Б, препоруке експертског панела у Сен Галену (St. Gallen Breast Cancer Conference) из 2017. године уважавају, осим индекса пролиферације Ki67, такође и градус тумора као сурогат параметар.

У овом подтипу разликујемо и подтип Луминал Б са експресијом ХЕР2 гена (ЕР+ и/или ПР+ и ХЕР2+).

ХЕР2 позитиван подтип карактерише хормонска негативност на естроген и прогестерон рецепторе и експресија ХЕР2 гена (ЕР-/ПР-/ХЕР2+).

Троструко негативни карцином дојке (ТНКД) карактерише хормонска и ХЕР2 негативност (ЕР-/ПР-/ХЕР2-) <sup>[28]</sup>.

Подела карцинома дојке на подтипове свакако није коначна. Одређени подтипови који су откривени (Normal-like, Claudin-low) за сада се не издвајају као посебни, пре свега због недостајања јасних карактеристика које би тај подтип издвајале као посебан. Нормални тип дојке добијен профилисањем генских микронизова сматра се за могући артефакт, а Клаудин подтип већином чини карцином високог градуса, метапластичног или ТНКД фенотипа, са лошом прогнозом <sup>[29]</sup>.

Истраживања показују да ТНКД представља један од хетерогених молекуларних подтипова. Ова група није откривена профилисањем генске експресије, као на пример Луминал и ХЕР2 подтип. Већина карцинома дојке Базалног типа припада дукталном инвазивном карциному, високог хистолошког градуса и степена митозе, и углавном без или са минималном компонентом карцинома ин ситу (DCIS) <sup>[30,31]</sup>.

У зависности од молекуларног подтипа карцинома дојке зависи прогноза болести, као и избор протокола системског и локалног лечења. Карциноми Луминал подтипа (Luminal-like) имају тенденцију најдужега преживљавања пацијената у односу на остале типове, те их самим тим сврставамо у групу тумора са бољим прогностичким параметрима. Троструко негативни (TNBC, Triple negative breast cancer, енг.терм.) и ХЕР2 позитивни карцином дојке имају заједничку карактеристику да су осетљиви на хемиотерапију и специфичну биолошку терапију, али истовремено су и молекуларни подтипови са најлошијим прогностичким параметрима у укупном преживљавању. У молекуларни подтип са најлошијим прогностичким параметрима, након проналажења и увођења биолошке терапије моноклоналним антителима (Трастузумаб, Пертузумаб, Биосимилари) за ХЕР2 позитивни карцином дојке, данас сврставамо троструко негативни карцином дојке (ТНКД) <sup>[32]</sup>. Осим његове хетерогености и изражене биолошке агресивности, један од разлога да ТНКД сврставамо у прогностички најлошији тип тумора лежи и у чињеници да за сада не постоји специфична циљана медикаментозна терапија за овај тип тумора.

Троструко негативни карциноми дојке по својим имунохистохемијским карактеристикама одговарају Базалном (Basal-like) подтипу карцинома дојке. У просеку 71–91% троструко негативних карцинома дојке има биолошки фенотип Базал-лајк карцинома, а 77% Базал-лајк карцинома су троструко негативни карциноми дојке <sup>[33]</sup>.

Молекуларна класификација карцинома дојке, и издвајање типова карцинома са ХЕР2 позитивним и троструко негативним типом, као два подтипа са лошим прогностичким параметрима, условила је и дилеме везане за адекватан хируршки третман. Пред онколошку стручну јавност поставило се питање, да ли је код ових подтипова карцинома дојке сврсисходније и онколошки безбедније радити радикалну мастектомију а не поштедну хирургију дојке. У том циљу урађено је више студија које су анализирале стопу локо-регионалних рецидива (ЛРР) болести, удаљених метастаза и период преживљавања пацијената оболелих од карцинома дојке <sup>[34,35]</sup>. Троструко негативни карцином дојке је чешће верификован код млађих жена, већих тумора и хистолошког градуса 3 <sup>[36]</sup>.

Резултати студија, које су разматрале поштедне оперативне захвате у односу на молекуларни подтип, показале су да је поштедни оперативни захват једнако онколошки сигуран у односу на молекуларне подтипове, када је у питању стопа локалних рецидива.

Када је у питању преживљавање, став је да ТНКД има лошију прогнозу у односу на друге подтипове <sup>[37-39]</sup>. У појединим радовима, резултати су указивали на повећан ризик од локо-регионалног рецидива болести код троструко негативних карцинома дојке, независно од тога да ли је примењен поштедни оперативни захват или мастектомија. На повећан ризик превасходно је утицала величина тумора и инфилтрација аксиларних лимфатика <sup>[40,41]</sup>.

Примећено је да је захваћеност лимфних чворова метастатским депозитима чешћа код хормонски позитивних карцинома у односу на хормонски негативне карциноме. Такође, код ХЕР2 позитивног подтипа, примећена је чешћа присутност мултифокалног и мултицентричног тумора, као и екстензивнија интрадуктална компонента тумора.

Из свега наведеног намеће се закључак да екстензивна хирургија не може савладати лошу биологију тумора <sup>[42]</sup>.

## 2. ЦИЉ ИСТРАЖИВАЊА

Класификација карцинома дојке на пет молекуларних подтипова заснована на имунохистохемијској анализи естроген (ЕР), прогестерон (ПР) и ХЕР2 рецептора, издвојила је карцином дојке са негативним хормонским и ХЕР2 рецепторима (Basal-like subtype), као и карцином дојке са негативним хормонским рецепторима и позитивним ХЕР2 рецепторима (HER2+ subtype), као биолошки тип карцинома дојке са најлошијим прогностичким параметрима.

### 2.1 Главни циљ

Утврдити да ли биолошки тип хистолошки верификованог карцинома дојке има значаја приликом доношења адекватне одлуке о типу планираног оперативног захвата.

### 2.2 Подциљеви

- Утврдити стопу локалног и регионалног рецидива болести, удаљених метастаза и период укупног преживљавања код пацијенткиња са троструко негативним молекуларним подтипом карцинома дојке (Basal-like subtype),
- Утврдити стопу локалног и регионалног рецидива, удаљених метастаза и период укупног преживљавања код пацијенткиња са молекуларним подтипом карцинома дојке којег одређују негативни хормонски естроген и прогестерон рецептори и експресија ХЕР2 гена (HER2 positive subtype),
- Утврдити стопу локалног и регионалног рецидива, удаљених метастаза и период укупног преживљавања код пацијенткиња са осталим молекуларним Луминал подтипovima карцинома дојке (Luminal A, Luminal B, Luminal B HER2+),
- Извршити статистичко поређење молекуларних подтипова карцинома дојке у односу на стопу локалних и регионалних рецидива, удаљених метастаза и укупног преживљавања,
- Извршити статистичко поређење молекуларних подтипова карцинома дојке и примењеног хируршког захвата у односу на стопу локалног и регионалног рецидива, удаљених метастаза и укупног преживљавања,
- Извршити статистичко поређење типа примењене оперативне технике у односу на стопу локалног и регионалног рецидива, удаљених метастаза и укупног преживљавања.

### **3. РАДНА ХИПОТЕЗА**

Примењена оперативна техника у хируршком лечењу карцинома дојке, у зависности од различитих молекуларних подтипова, нема утицаја на појаву рецидива болести, удаљених метастаза и укупног преживљавања болесница.

#### 4. ИСПИТАНИЦИ И МЕТОДЕ РАДА

Истраживање, које је по свом карактеру примењено клиничко истраживање, базира се на ретроспективној бази података и проспективним праћењем испитаница. Прелиминарни пројекат истраживања је предочен Генералном директору и Етичком одбору Универзитетског клиничког центра Републике Српске (УКЦ РС), и од истих одобрен. Анализиране су пацијенткиње оболеле од хистолошки верификованог примарног инвазивног карцинома дојке. Код свих испитаница примењена је примарна хируршка терапија у третману карцинома дојке. Све пацијенткиње су хируршки третиране у УКЦ РС у периоду од 2009. године и закључно са 2013. годином, у општој ендотрахеалној анестезији. Код пацијенткиња су на основу клиничког налаза, стадијума болести и психо-социјалних околности, примењене различите оперативне технике:

- модификована радикална мастектомија, која представља ампутацију ткива дојке заједно са припадајућом кожом, ареоломамиларним комплексом и радикалном лимфаденектомијом припадајућих пазушних лимфних чворова,
- супкутана мастектомија са примарном реконструкцијом, подразумева хируршко одстрањивање ткива дојке (са или без одстрањивања ареоле са брадавицом), са чувањем коже и имплантацијом силиконске ендопротезе у субпекторални простор великог грудног мишића,
- поштедне оперативне технике у виду туморектомије, сегментектомије и квадрантектомије за основу имају чување односно презервацију ткива дојке код хируршког одстрањивања туморског чвора. Карактеристику поштедних оперативних техника представља и постоперативна радиотерапија остатка дојке,
- процедура сентинел биопсије лимфног чвора у аксилу примењена је код одређеног броја пацијенткиња код којих је клинички стадијум болести индиковао ову методу.

Просечна постоперативна хоспитализација износила је 5 дана.

Пацијенткиње су рандомизирани у пет испитиваних група на основу хистопатолошког извештаја Завода за патологију УКЦ РС у Бањој Луци. Основни критеријум за рандомизирање испитаница у пет испитиваних група, заснива се на биолошком фенотипу односно молекуларном подтипу карцинома дојке. Молекуларни

подтип карцинома дојке одређен је на основу сурогат маркера: хормонских естроген и прогестерон рецептора, експресије ХЕР2 гена, индекса пролиферације Ki67 и хистолошког градуса тумора. На основу урађене имунохистохемијске анализе и наведених биолошких маркера испитанице су класификоване у пет молекуларних подтипова карцинома дојке: Луминал А, Луминал Б, Луминал Б ХЕР2+, ХЕР2+ и ТНКД подтип. Све пацијенткиње су након добијања хистопатолошког извештаја и преоперативно урађене метастатске обраде (РТГ плућа, УЗ абдомена, сцинтиграфија или РТГ аксијалног скелета) презентоване Онколошком конзилијуму за туморе дојке ради одређивања модалитета лечења. Након завршеног хируршког лечења и одређивања постоперативног модалитета лечења на основу одлуке Онколошког конзилијума, пацијенткиње су праћене и контролисане од стране медицинског онколога уз повремене контролне радиолошке и лабораторијске претраге. У првој години након оперативног захвата рађен је 3–4 месечни онколошки контролни преглед. Од друге до пете године рађен је редовни шестомесечни контролни преглед, а након пете године редовни онколошки контролни преглед једном годишње.

За основну и посматрану групу изабране су испитанице са карциномом дојке код којих је имунохистохемијском анализом верификована хормонска естроген и прогестерон резистентност (ЕР-/ПР -) и одсуство амплификације ХЕР2 гена (ХЕР2-), односно пацијенткиње са такозваним троструко негативним карциномом дојке (Basal-like subtype, ТНКД). У овој групи су, због своје биолошке агресивности, анализиране и пацијенткиње са негативним хормонским статусом (ЕР-/ПР-) и експресијом ХЕР2 гена (ХЕР2+).

За контролну и упоредну групу одабране су пацијенткиње са осталим молекуларним Луминал подтиповима карцинома дојке (Луминал А, Луминал Б, Луминал Б ХЕР2+), код којих је имунохистохемијском методом утврђена присутност естрогенских и прогестеронских рецептора и присуство или одсуство амплификације ХЕР2 рецептора. Подела пацијенткиња на Луминал А и Луминал Б подтип учињена је на основу индекса пролиферације (Луминал А Ki67  $\leq 14\%$ , Луминал Б Ki67  $> 14\%$ ), и/или на основу хистолошког градуса тумора (Луминал А – градус 1; Луминал Б – градус 2, 3).

Пацијенткиње су постоперативно праћене минимално 5 година.

Анализирани подаци су разврстани према клиничким карактеристикама испитаница, хистолошкој анализи туморског ткива и имунохистохемијској анализи.

У групи клиничких карактеристика испитаница анализирана се старосна доб, локализација тумора у дојци, мултифокалност/мултицентричност тумора, примењени тип оперативне технике, преоперативни клинички стадијум болести, постоперативни период праћења у циљу утврђивања локалних, регионалних и удаљених метастаза, преживљавања без болести (DFS) и укупно преживљавање (OS). У хистолошкој анализи утврђена је: величина тумора, хистолошки тип тумора, хистолошки градус тумора, лимфна, васкуларна и перинеурална инвазија, и статус аксиларних лимфатика. У имунохистохемијској анализи одређен је статус естрогенских и прогестеронских рецептора, експресија ХЕР2 рецептора, и код појединих пацијенткиња индекс пролиферације Ki67. У обради хистолошких и имунохистохемијских анализа коришћена је база података Завода за патологију УКЦ РС Бања Лука. Подаци о постоперативном праћењу од стране онколога Клинике за онкологију УКЦ РС добијени су коришћењем базе података Клиничког информационог система (КИС) УКЦ РС.

У одређивању стадијума болести коришћена је патолошка ТНМ класификација (pTNM), пре свега због њене тачности у односу на клиничку ТНМ класификацију, која је често показивала преоперативно лажно негативан налаз у статусу аксиларних лимфних чворова. Патолошка N1 класификација подразумева 1–3 метастатска лимфна чвора у дисектату аксиле. То је подразумевало да су све пацијенткиње код којих је било више од 3 метастатска лимфна чвора у дисектату аксиле искључене из студије. Класификација аксиларног статуса са N2 или N3 пацијенткиње би сврставала у виши стадијум болести (III), који у овој студији није био предмет интересовања.

Стопа локалног и регионалног рецидива, као и стопа удаљених метастаза, одређивана је у петогодишњем периоду, као и у укупном периоду праћења.

Параметар, период преживљавања без појаве болести (DFS – Disease free survival), анализиран је као период од момента оперативног захвата до појаве локо-регионалног рецидива или удаљених метастаза, у петогодишњем праћењу.

Укупно преживљавање пацијенткиња (OS – Overall survival), одређивано је као период од момента оперативног захвата до момента задњег контролног прегледа или датума смрти, у петогодишњем и укупном постоперативном праћењу.

Добијени резултати у истраживању су обрађени стандардним статистичким методама и презентовани графичким и табеларним приказом. У одређивању значајне статистичке разлике примењени су непараметријски и параметријски тестови.

Дескриптивна статистика је коришћена код приказивања резултата истраживања. У анализи је коришћен  $\chi^2$  тест, Фишеров тест (Fisher's exact test), корекција по Јејтсу (Yates correction for continuity), Mann–Whitney-ев тест, Kruskal–Wallis тест, Independent Samples T Test. У обради статистичких података коришћен је аналитички статистички алат SPSS – верзија 20.

За учествовање у истраживању коришћени су укључујући и искључујући критеријуми.

Укључујући критеријуми:

- испитанице женског пола,
- хистолошки верификован примарни инвазивни карцином дојке,
- спроведена радиотерапија остатка дојке код поштедних захвата,
- старосна доб испитаница 30 – 90 година,
- стадијум болести I и II према AJCC (American Joint Committee on Cancer, 7th ed.),
- слободне ресекционе маргине (R0, „no ink on tumor“),
- урађена имунохистохемијска анализа туморског ткива,
- доступна медицинска документација о контролним прегледима.

Искључујући критеријуми:

- спроведена неoadјувантна хемиотерапија,
- гравидитет,
- спроведена радиотерапија пекторалне регије након мастектомије.

## 5. РЕЗУЛТАТИ

У периоду од 1. марта 2009. до 31. децембра 2013. године оперисано је укупно 653 пацијената због малигне болести дојке. На основу постављених критеријума истраживања, из студије је искључен одређени број пацијената који нису задовољавали прописане критеријуме. Најчешће су то били пацијенти са локално узнатредовалом болешћу, као и пацијенти за које нису постојали подаци о постоперативном праћењу. Укупно је из студије искључено 348 (53,3%) пацијената из следећих разлога:

Табела 2. Структура искључених пацијената из студије

| Критеријум искључења                              | Број пацијената    |
|---------------------------------------------------|--------------------|
| Стадијум болести III                              | <b>160</b> (24,5%) |
| Стадијум болести IV                               | <b>9</b> (1,4%)    |
| Примљена неoadјуватна хемиотерапија               | <b>58</b> (8,9%)   |
| Пацијенти мушког пола                             | <b>7</b> (1,1%)    |
| Пацијенти за које нису постојали подаци о праћењу | <b>96</b> (14,7%)  |
| Ин ситу карцином                                  | <b>18</b> (2,8%)   |
| Искључено                                         | <b>348</b> (53,3%) |
| Укупно                                            | <b>653</b> (100%)  |

Након искључивања пацијената који нису испуњавали прописане критеријуме за укључивање у студију, укупно 305 (46,7%) пацијенткиња је испуњавало задате критеријуме, и оне су укључене у студију.

У статистичкој обради података употребљаване су следеће аналитичке методе. При учесталостима мањим од пет у некој од ћелија коришћен је Фишер-ов тест (Fisher's Exact Test).  $\chi^2$  тест најчешће се користио код података датих категорија, а резултат  $\chi^2$  теста обухватао је и додатну „корекцију непрекидности по Јејтс-у“ (Yates Correction for Continuity) за табеле са учесталости 2 x 2. Код скупова са нормалним распоредом коришћене су параметарске технике. Код скупова са знатнијим одступањем од нормалног распореда или података са више екстремних опсервација, коришћене су непараметарске технике. За скупове који су знатније одступали од нормалне расподеле параметара коришћен је Mann–Whitney-ев тест.

## 5.1 Опште карактеристике

### 5.1.1 Старосна доб

Просечна старосна доб испитиваних пацијенткиња износила је 65 година. Узимајући у обзир старосну доб у односу на молекуларни подтип карцинома дојке, најнижа просечна старосна доб забележена је у групи пацијенткиња са Луминал ХЕР2 позитивним карциномом дојке, али без значајне статистичке разлике у односу на остале подтипове карцинома дојке.

Табела 3. Старосна доб према молекуларним подтиповима

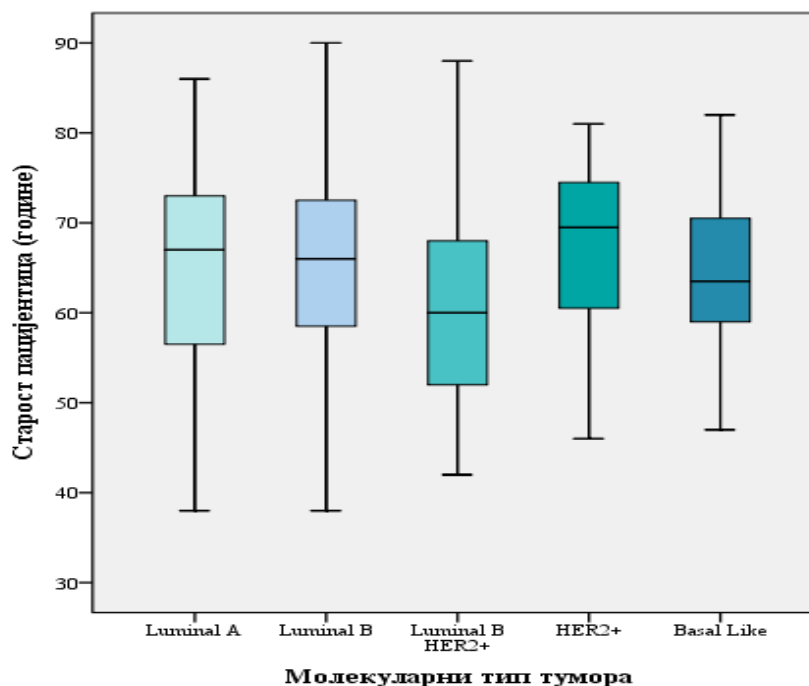
| Молекуларни тип | N   | Minimum | Maximum | Median | Mean  | Std. Deviation |
|-----------------|-----|---------|---------|--------|-------|----------------|
| Luminal A       | 60  | 38      | 86      | 67.00  | 64.77 | 11.286         |
| Luminal B       | 148 | 38      | 90      | 66.00  | 65.72 | 10.359         |
| Luminal B HER2+ | 41  | 42      | 88      | 60.00  | 61.12 | 11.522         |
| HER2+           | 16  | 46      | 81      | 69.50  | 67.13 | 9.818          |
| Basal Like      | 40  | 47      | 82      | 63.50  | 64.43 | 8.518          |
| Укупно          | 305 | 38      | 90      | 65.00  | 64.82 | 10.520         |

У прилогу (графикон 1.) је представљена дистрибуција молекуларних подтипова према старосној доби. Највиша просечна старост забележена је у групи ХЕР2 позитивних карцинома дојке.

Применом Kruskal–Wallis теста није добијена статистички значајна разлика ( $\chi^2=7.464$ ,  $p=0.133$ ) у старости испитаница у односу на молекуларни подтип тумора.

У табели 4. можемо приметити да је 10% од укупног броја испитиваних пацијенткиња било млађе од 50 година, као и да је у тој групи млађих пацијенткиња доминантно био присутан Луминал тип карцинома дојке (90%). Од 29 пацијенткиња млађих од 50 година, код две испитанице (6,9%) забележен је смртни исход.

Највећи број пацијенткиња (179–58,7%) припада другој старосној групи (51–70), у којој је 164 (91,6%) пацијенткиња преживело, а 15 (8,4%) пацијенткиња није. Од 97 (31,8%) пацијенткиња старијих од 70 година њих 84 (86,6%) је преживело, а код 13 (13,4%) је забележен смртни исход.



Графикон 1. Дистрибуција испитаница према молекуларним подтиповима

Применом Independent Samples T Test-а није добијена статистички значајна разлика ( $t = -1.29$ ,  $p = 0.198$ ) између дужине преживљавања и старосне доби, односно пацијенткиње које су преживеле статистички се не разликују у односу на пацијенткиње које нису. (табела 5.)

Табела 4. Старосна доб испитаница

| Старосна доб | Молекуларни подтип тумора |           |                    |       |            | Укупно |
|--------------|---------------------------|-----------|--------------------|-------|------------|--------|
|              | Luminal A                 | Luminal B | Luminal B<br>HER2+ | HER2+ | Basal Like |        |
| ≤ 50         | N                         | 9         | 9                  | 8     | 1          | 2      |
|              | %                         | 31.0%     | 31.0%              | 27.6% | 3.4%       | 6.9%   |
|              |                           | 15.0%     | 6.1%               | 19.5% | 6.2%       | 5.0%   |
| 51 - 70      | N                         | 28        | 90                 | 25    | 8          | 28     |
|              | %                         | 15.6%     | 50.3%              | 14.0% | 4.5%       | 15.6%  |
|              |                           | 46.7%     | 60.8%              | 61.0% | 50.0%      | 70.0%  |
| >70          | N                         | 23        | 49                 | 8     | 7          | 10     |
|              | %                         | 23.7%     | 50.5%              | 8.2%  | 7.2%       | 10.3%  |
|              |                           | 38.3%     | 33.1%              | 19.5% | 43.8%      | 25.0%  |
| Укупно       | N                         | 60        | 148                | 41    | 16         | 40     |
|              | %                         | 19.7%     | 48.5%              | 13.4% | 5.2%       | 13.1%  |

Табела 5. Старосна доб и преживљавање

| Старосна доб |   | Преживљавање |           | Укупно     |
|--------------|---|--------------|-----------|------------|
|              |   | Да           | Не        |            |
| <= 50        | N | <b>27</b>    | <b>2</b>  | <b>29</b>  |
|              | % | 93.1%        | 6.9%      | 9.5%       |
|              |   | 9.8%         | 6.7%      |            |
| 51 - 70      | N | <b>164</b>   | <b>15</b> | <b>179</b> |
|              | % | 91.6%        | 8.4%      | 58.7%      |
|              |   | 59.6%        | 50.0%     |            |
| >70          | N | <b>84</b>    | <b>13</b> | <b>97</b>  |
|              | % | 86.6%        | 13.4%     | 31.8%      |
|              |   | 30.5%        | 43.3%     |            |
| Укупно       | N | <b>275</b>   | <b>30</b> | <b>305</b> |
|              | % | 90.2%        | 9.8%      | 100.0%     |

Применом  $\chi^2$  теста није добијена статистички значајна разлика ( $\chi^2 = 2.101$ ,  $p = 0.350$ ) у дужини преживљавања у односу на наведене три старосне групе пацијенткиња.

### 5.1.2 Локализација тумора у дојци

У табелама 6. и 7. приказана је локализација тумора у дојци по анатомски дефинисаним дескриптивним квадрантима, као и учесталост карцинома дојке у односу на десну и леву дојку.

На основу приказаних података у табели 6, евидентно је да је најчешћа локализација тумора у горњем латералном квадранту. Упоредјујући локализацију тумора са припадношћу одређеном молекуларном подтипу карцинома дојке, евидентно је да је локализација горњи-латерални квадрант најчешћа код свих молекуларних подтипова. У ХЕР2+ подтипу код 68,8% пацијенткиња тумор је био локализован у горњем-латералном квадранту (ГЛК). На другом месту најчешће локализације тумора у дојци одмах након ГЛК налазе се горњи-медијални и доњи-латерални квадрант са 14,4%.

Узимајући у обзир параметар укупног преживљавања, применом  $\chi^2$  теста није добијена статистички значајна разлика ( $\chi^2 = 1.448$ ,  $p = 0.836$ ) између локализације тумора и преживљавања пацијенткиња.

Табела 6. Дистрибуција тумора у дојци према локализацији

| Локализација |   | Молекуларни тип тумора |            |                    |           |            | Укупно     |
|--------------|---|------------------------|------------|--------------------|-----------|------------|------------|
|              |   | Luminal A              | Luminal B  | Luminal B<br>HER2+ | HER2+     | Basal Like |            |
| ГЛК          | N | <b>33</b>              | <b>69</b>  | <b>20</b>          | <b>11</b> | <b>23</b>  | <b>156</b> |
|              | % | 21.2%                  | 44.2%      | 12.8%              | 7.1%      | 14.7%      | 51.1%      |
|              |   | 55.0%                  | 46.6%      | 48.8%              | 68.8%     | 57.5%      |            |
| ГМК          | N | <b>6</b>               | <b>27</b>  | <b>5</b>           | <b>1</b>  | <b>5</b>   | <b>44</b>  |
|              | % | 13.6%                  | 61.4%      | 11.4%              | 2.3%      | 11.4%      | 14.4%      |
|              |   | 10.0%                  | 18.2%      | 12.2%              | 6.3%      | 12.5%      |            |
| ДЛК          | N | <b>5</b>               | <b>25</b>  | <b>9</b>           | <b>2</b>  | <b>3</b>   | <b>44</b>  |
|              | % | 11.4%                  | 56.8%      | 20.5%              | 4.5%      | 6.8%       | 14.4%      |
|              |   | 8.3%                   | 16.9%      | 22.0%              | 12.5%     | 7.5%       |            |
| ДМК          | N | <b>9</b>               | <b>19</b>  | <b>4</b>           | <b>1</b>  | <b>6</b>   | <b>39</b>  |
|              | % | 23.1%                  | 48.7%      | 10.3%              | 2.6%      | 15.4%      | 12.8%      |
|              |   | 15.0%                  | 12.8%      | 9.8%               | 6.3%      | 15.0%      |            |
| ЦК           | N | <b>7</b>               | <b>8</b>   | <b>3</b>           | <b>1</b>  | <b>3</b>   | <b>22</b>  |
|              | % | 31.8%                  | 36.4%      | 13.6%              | 4.5%      | 13.6%      | 7.2%       |
|              |   | 11.7%                  | 5.4%       | 7.3%               | 6.3%      | 7.5%       |            |
| Укупно       | N | <b>60</b>              | <b>148</b> | <b>41</b>          | <b>16</b> | <b>40</b>  | <b>305</b> |
|              | % | 19.7%                  | 48.5%      | 13.4%              | 5.2%      | 13.1%      | 100.0%     |

Табела 7. Учесталост тумора у односу на леву и десну дојку

| Страна    |       | Укупно              |
|-----------|-------|---------------------|
| Десна     | N (%) | <b>141 (46,2%)</b>  |
| Лева      | N (%) | <b>161 (52,8%)</b>  |
| Обострано | N (%) | <b>3 (1,0%)</b>     |
| Укупно    | N (%) | <b>305 (100,0%)</b> |

Од укупног броја испитиваних пацијенткиња, обострани карцином дојке забележен је код свега три пацијенткиње (1%), а нешто чешће је карцином дојке био присутан у левој у односу на десну дојку (52,8% према 46,2%).

### 5.1.3 Мултифокалност и мултицентричност

Мултифокалност и/или мултицентричност тумора забележена је код 8,5% (26/305) испитиваних пацијенткиња, док се код већине испитаница радило о унифокалној лезији. У групи пацијенткиња са присутном мултифокалношћу, највећи број пацијенткиња припадао је Луминал Б подтипу (50%), али у односу на процентуално учешће мултифокалности по подтиповима није забележена статистички значајна разлика.

Табела 8. Фокалност тумора код испитаница

| Фокалност   |   | Молекуларни тип тумора |            |                 |           |            | Укупно     |
|-------------|---|------------------------|------------|-----------------|-----------|------------|------------|
|             |   | Luminal A              | Luminal B  | Luminal B HER2+ | HER2+     | Basal Like |            |
| унифокалан  | N | <b>54</b>              | <b>135</b> | <b>38</b>       | <b>15</b> | <b>37</b>  | <b>279</b> |
|             | % | 19.4%                  | 48.4%      | 13.6%           | 5.4%      | 13.3%      | 91.5%      |
|             |   | 90.0%                  | 91.2%      | 92.7%           | 93.8%     | 92.5%      |            |
| мултифокал. | N | <b>6</b>               | <b>13</b>  | <b>3</b>        | <b>1</b>  | <b>3</b>   | <b>26</b>  |
|             | % | 23.1%                  | 50.0%      | 11.5%           | 3.8%      | 11.5%      | 8.5%       |
|             |   | 10.0%                  | 8.8%       | 7.3%            | 6.3%      | 7.5%       |            |
| Укупно      | N | <b>60</b>              | <b>148</b> | <b>41</b>       | <b>16</b> | <b>40</b>  | <b>305</b> |
|             | % | 19.7%                  | 48.5%      | 13.4%           | 5.2%      | 13.1%      | 100.0%     |

Када је у питању преживљавање испитаница, статистичком анализом није доказан утицај мултифокалности тумора у дојци на преживљавање. Применом  $\chi^2$  теста није добијена статистички значајна разлика ( $\chi^2 = 0.987$ ,  $p = 0.321$ ) између фокалности тумора и преживљавања пацијенткиња.

### 5.1.4 Тип примењеног оперативног захвата

У хируршком лечењу карцинома дојке примењиване су оперативне технике које се могу поделити на: поштедне оперативне захвате са презервацијом ткива дојке и на оперативне захвате са уклањањем ткива дојке у целости, са или без реконструкције дојке имплантом. Код испитиваних пацијенткиња, у највећем броју случајева урађен је

поштедни оперативни захват на дојци (60,7%). Узимајући у обзир да се ради о пацијенткињама са карциномом дојке у раном стадијуму, где је величина тумора код 60% испитиваних пацијенткиња била мања од 2cm, већи број поштедних оперативних захвата је био очекиван.

Табела 9. Подела испитаница према типу урађеног оперативног захвата

| Тип оперативног захвата |   | Укупно     |
|-------------------------|---|------------|
| BCS                     | N | <b>185</b> |
|                         | % | 60.7%      |
| MX                      | N | <b>106</b> |
|                         | % | 34.8%      |
| SSM                     | N | <b>12</b>  |
|                         | % | 3.9%       |
| BCS bill                | N | <b>1</b>   |
|                         | % | 0.3%       |
| MX bill                 | N | <b>1</b>   |
|                         | % | 0.3%       |
| Укупно                  | N | <b>305</b> |
|                         | % | 100.0%     |

#### 5.1.5 Стадијум болести

У испитивању су учествовале пацијенткиње стадијума болести I и II, према класификацији Америчког одбора за малигне туморе (AJCC). Код већег броја пацијенткиња (60%) верификован је први стадијум болести, а код њих 40% класификован је други стадијум болести. У табели 10. приказана је дистрибуција пацијенткиња према стадијуму болести.

Табела 10. Стадијум болести испитиваних пацијенткиња

| Стадијум |   | Укупно     |
|----------|---|------------|
| IA       | N | <b>183</b> |
|          | % | 60.0%      |
| IIA      | N | <b>113</b> |
|          | % | 37.0%      |
| IIB      | N | <b>9</b>   |
|          | % | 3.0%       |
| Укупно   | N | <b>305</b> |
|          | % | 100.0%     |

Применом  $\chi^2$  теста није добијена статистички значајна разлика ( $\chi^2 = 4.604$ ,  $p = 0.100$ ) у односу на стадијум болести и укупног преживљавања испитиваних пацијенткиња. Према статистичкој анализи, стадијум болести у овом истраживању није имао утицаја на преживљавање испитаница.

#### 5.1.6 Постоперативни период праћења (Follow up)

Просечно време постоперативног праћења код испитиваних пацијенткиња износило је приближно 75 месеци. У постоперативном периоду праћења код 30 (9,8%) пацијенткиња забележен је смртни исход. Од тог броја, код 7 (23,3%) пацијенткиња узрок смрти није био узрокован карциномом дојке, док је код њих 23 (76,7%) летални исход наступио због основне болести.

Табела 11. Постоперативно праћење у месецима

| Преживљавање | N   | Minimum | Maximum | Median | Mean  | Std. Deviation |
|--------------|-----|---------|---------|--------|-------|----------------|
| Да           | 275 | 7       | 118     | 76.00  | 78.02 | 19.956         |
| Не           | 30  | 16      | 95      | 48.00  | 46.63 | 22.739         |
| Укупно       | 305 | 7       | 118     | 74.00  | 74.93 | 22.269         |

## 5.2 Хисто – морфолошке карактеристике тумора

### 5.2.1 Величина тумора

Величина тумора спада у један од важнијих прогностичких параметара код карцинома дојке, и у корелацији је са дужином преживљавања. Прогноза болести је боља уколико је тумор мањих димензија.

Из приложене табеле 12 може се приметити да је откривање карцинома дојке, у нашим условима, изузетно ретко код тумора који су величине до 5mm. Код највећег броја испитиваних пацијенткиња (50,8%) величина тумора је била у распону од 11–20mm.

Табела 12. Величина тумора према ТНМ класификацији

| Т стадијум |   | Укупно     |
|------------|---|------------|
| T1a        | N | <b>3</b>   |
|            | % | 1.0%       |
| T1b        | N | <b>36</b>  |
|            | % | 11.8%      |
| T1c        | N | <b>155</b> |
|            | % | 50.8%      |
| T2         | N | <b>109</b> |
|            | % | 35.7%      |
| T3         | N | <b>2</b>   |
|            | % | 0.7%       |
| Укупно     | N | <b>305</b> |
|            | % | 100.0%     |

Применом Kruskal–Wallis-овог теста добијена је високо статистички значајна разлика ( $\chi^2 = 35.006$ ,  $p = 0.000$ ) величине тумора (mm) између молекуларних подтипова тумора (табела 13.).

Табела 13. Величина тумора у односу на молекуларни подтип

| Молекуларни подтип | N   | Minimum | Maximum | Median | Mean  | Std. Deviation |
|--------------------|-----|---------|---------|--------|-------|----------------|
| Luminal A          | 60  | 0       | 40      | 13.00  | 14.97 | 7.983          |
| Luminal B          | 148 | 6       | 42      | 20.00  | 19.46 | 7.351          |
| Luminal B HER2+    | 41  | 10      | 50      | 18.00  | 20.98 | 9.172          |
| HER2+              | 16  | 8       | 47      | 25.00  | 25.75 | 9.923          |
| Basal Like         | 40  | 6       | 80      | 20.00  | 24.95 | 14.550         |
| Укупно             | 305 | 0       | 80      | 19.00  | 19.83 | 9.581          |

Додатном применом Mann–Whitney-евог теста добијена је високо статистички значајна разлика величине тумора (mm) између:

- молекуларног подтипа Luminal A (N = 60, Md = 13.00) и молекуларног подтипа Luminal B (N = 148, Md = 20.00) –  $z = -4.244$ ,  $p = 0.000$ ;
- молекуларног подтипа Luminal A (N = 60, Md = 13.00) и молекуларног подтипа Luminal B HER2+ (N = 41, Md = 18.00) –  $z = -3.774$ ,  $p = 0.000$ ;
- молекуларног подтипа Luminal A (N = 60, Md = 13.00) и молекуларног подтипа HER2+ (N = 16, Md = 25.00) –  $z = -3.887$ ,  $p = 0.000$ ;
- молекуларног подтипа Luminal A (N = 60, Md = 13.00) и молекуларног подтипа Basal Like (N = 40, Md = 20.00) –  $z = -4.390$ ,  $p = 0.000$  и
- молекуларног подтипа Luminal B (N = 148, Md = 20.00) и молекуларног подтипа HER2+ (N = 16, Md = 25.00) –  $z = -2.747$ ,  $p = 0.000$ .

Статистички значајна разлика величине тумора (mm) применом Mann-Whitney-евог теста добијена је између:

- молекуларног подтипа Luminal B (N = 148, Md = 20.00) и молекуларног подтипа Basal Like (N = 40, Md = 20.00) –  $z = -1.994$ ,  $p = 0.046$  и
- молекуларног подтипа Luminal B HER2+ (N = 41, Md = 18.00) и молекуларног подтипа HER2+ (N = 16, Md = 25.00) –  $z = -2.065$ ,  $p = 0.039$ .

### 5.2.2 Хистолошки тип тумора

Већина испитиваних пацијенткиња имала је дуктални инвазивни карцином.

Табела 14. Хистолошка класификација тумора

| Хистолошки тип тумора |   | Молекуларни подтип |            |                 |           |            | Укупно     |
|-----------------------|---|--------------------|------------|-----------------|-----------|------------|------------|
|                       |   | Luminal A          | Luminal B  | Luminal B HER2+ | HER2+     | Basal Like |            |
| CDI (NST)             | N | <b>30</b>          | <b>120</b> | <b>39</b>       | <b>14</b> | <b>26</b>  | <b>229</b> |
|                       | % | 13.1%              | 52.4%      | 17.0%           | 6.1%      | 11.4%      | 75.1%      |
|                       |   | 50.0%              | 81.1%      | 95.1%           | 87.5%     | 65.0%      |            |
| CLI pl                | N | <b>0</b>           | <b>3</b>   | <b>0</b>        | <b>0</b>  | <b>0</b>   | <b>3</b>   |
|                       | % | 0.0%               | 100.0%     | 0.0%            | 0.0%      | 0.0%       | 1.0%       |
|                       |   | 0.0%               | 2.0%       | 0.0%            | 0.0%      | 0.0%       |            |
| CLI cl                | N | <b>14</b>          | <b>2</b>   | <b>0</b>        | <b>0</b>  | <b>0</b>   | <b>16</b>  |
|                       | % | 87.5%              | 12.5%      | 0.0%            | 0.0%      | 0.0%       | 5.2%       |
|                       |   | 23.3%              | 1.4%       | 0.0%            | 0.0%      | 0.0%       |            |
| Ca medulare           | N | <b>0</b>           | <b>2</b>   | <b>0</b>        | <b>0</b>  | <b>10</b>  | <b>12</b>  |
|                       | % | 0.0%               | 16.7%      | 0.0%            | 0.0%      | 83.3%      | 3.9%       |
|                       |   | 0.0%               | 1.4%       | 0.0%            | 0.0%      | 25.0%      |            |
| Ca tubulare           | N | <b>8</b>           | <b>1</b>   | <b>0</b>        | <b>0</b>  | <b>0</b>   | <b>9</b>   |
|                       | % | 88.9%              | 11.1%      | 0.0%            | 0.0%      | 0.0%       | 3.0%       |
|                       |   | 13.3%              | 0.7%       | 0.0%            | 0.0%      | 0.0%       |            |
| Ca mucinosum          | N | <b>4</b>           | <b>0</b>   | <b>0</b>        | <b>1</b>  | <b>0</b>   | <b>5</b>   |
|                       | % | 80.0%              | 0.0%       | 0.0%            | 20.0%     | 0.0%       | 1.6%       |
|                       |   | 6.7%               | 0.0%       | 0.0%            | 6.2%      | 0.0%       |            |
| Ca micropapillary     | N | <b>0</b>           | <b>3</b>   | <b>1</b>        | <b>0</b>  | <b>0</b>   | <b>4</b>   |
|                       | % | 0.0%               | 75.0%      | 25.0%           | 0.0%      | 0.0%       | 1.3%       |
|                       |   | 0.0%               | 2.0%       | 2.4%            | 0.0%      | 0.0%       |            |
| Ca papillary inv      | N | <b>3</b>           | <b>4</b>   | <b>1</b>        | <b>0</b>  | <b>1</b>   | <b>9</b>   |
|                       | % | 33.3%              | 44.4%      | 11.1%           | 0.0%      | 11.1%      | 3.0%       |
|                       |   | 5.0%               | 2.7%       | 2.4%            | 0.0%      | 2.5%       |            |
| Ca adenosquamosum     | N | <b>0</b>           | <b>1</b>   | <b>0</b>        | <b>1</b>  | <b>3</b>   | <b>5</b>   |
|                       | % | 0.0%               | 20.0%      | 0.0%            | 20.0%     | 60.0%      | 1.6%       |
|                       |   | 0.0%               | 0.7%       | 0.0%            | 6.2%      | 7.5%       |            |
| Ca mixed              | N | <b>1</b>           | <b>12</b>  | <b>0</b>        | <b>0</b>  | <b>0</b>   | <b>13</b>  |
|                       | % | 7.7%               | 92.3%      | 0.0%            | 0.0%      | 0.0%       | 4.3%       |
|                       |   | 1.7%               | 8.1%       | 0.0%            | 0.0%      | 0.0%       |            |
| Укупно                | N | <b>60</b>          | <b>148</b> | <b>41</b>       | <b>16</b> | <b>40</b>  | <b>305</b> |
|                       | % | 19.7%              | 48.5%      | 13.4%           | 5.2%      | 13.1%      | 100.0%     |

Дуктални инвазивни карцином дојке је класификован као неспецифични тип (NST – по special type). У овом истраживању је највећи број пацијенткиња, 75,1% (229/305), имао управо овај тип тумора. Код 6,2% (19/305) пацијенткиња био је заступљен лобуларни карцином дојке. Сви остали хистолошки типови тумора узимали су релативно мало учешћа у односу на ова два најчешћа типа карцинома дојке.

### 5.2.3 Хистолошки градус тумора

Хистолошки градус тумора сврставамо у прогностичке факторе када је у питању карцином дојке, информација коју добијамо од градуса односи се на биолошку агресивност тумора. Од стране патолога у процени градуса тумора анализира се нуклеарни полиморфизам, тубуларне формације и митотска пролиферација. Свакако да је процена градуса делом и субјективна метода и да зависи у многоме и од искуства патолога.

Код испитиваних пацијенткиња градус 1 је доминантно био присутан у Луминал А групи (87,2%), и мањим делом у Луминал Б групи (12,8%). Код ТНКД и ХЕР2+ подтипа градус 1 тумора није забележен. Градус 3, као тип који означава агресивнију биологију тумора, доминантно је био присутан у ТНКД и ХЕР2+ подтипу.

Табела 15. Градус тумора

| Градус |   | Молекуларни подтип |            |                    |           |            | Укупно     |
|--------|---|--------------------|------------|--------------------|-----------|------------|------------|
|        |   | Luminal A          | Luminal B  | Luminal B<br>HER2+ | HER2+     | Basal Like |            |
| Gr1    | N | <b>34</b>          | <b>3</b>   | <b>2</b>           | <b>0</b>  | <b>0</b>   | <b>39</b>  |
|        | % | 87.2%              | 7.7%       | 5.1%               | 0.0%      | 0.0%       | 12.8%      |
|        |   | 56.7%              | 2.0%       | 4.9%               | 0.0%      | 0.0%       |            |
| Gr2    | N | <b>26</b>          | <b>109</b> | <b>33</b>          | <b>7</b>  | <b>11</b>  | <b>186</b> |
|        | % | 14.0%              | 58.6%      | 17.7%              | 3.8%      | 5.9%       | 61.0%      |
|        |   | 43.3%              | 73.6%      | 80.5%              | 43.8%     | 27.5%      |            |
| Gr3    | N | <b>0</b>           | <b>36</b>  | <b>6</b>           | <b>9</b>  | <b>29</b>  | <b>80</b>  |
|        | % | 0.0%               | 45.0%      | 7.5%               | 11.2%     | 36.2%      | 26.2%      |
|        |   | 0.0%               | 24.3%      | 14.6%              | 56.2%     | 72.5%      |            |
| Укупно | N | <b>60</b>          | <b>148</b> | <b>41</b>          | <b>16</b> | <b>40</b>  | <b>305</b> |
|        |   | 19.7%              | 48.5%      | 13.4%              | 5.2%      | 13.1%      | 100.0%     |

### 5.2.4 Лимфо-васкуларна инвазија

Хистопатолошки налаз патолога који описује присутну васкуларну или лимфну инвазију у туморском узорку има утицаја и на одлуку о лечењу. Туморски емболуси у лимфним судовима представљају повећан ризик од поврата болести, а туморски емболуси у крвним судовима сугеришу лошу прогнозу болести.

Од укупног броја испитиваних пацијенткиња код њих 45,9% (140/305) није забележено присуство лимфо-васкуларне инвазије. Код свега пет испитаница (1,6%) верификована је васкуларна инвазија туморским ћелијама, и свих пет пацијенткиња припадало је Луминал Б типу тумора. Лимфна инвазија забележена је код 29,8% (91/305) испитаница.

Табела 16. Лимфо-васкуларна инвазија

| Инвазивност  |   | Молекуларни подтип |            |                    |           |            | Укупно     |
|--------------|---|--------------------|------------|--------------------|-----------|------------|------------|
|              |   | Luminal A          | Luminal B  | Luminal B<br>HER2+ | HER2+     | Basal Like |            |
| Л            | N | <b>2</b>           | <b>28</b>  | <b>5</b>           | <b>3</b>  | <b>1</b>   | <b>39</b>  |
|              | % | 5.1%               | 71.8%      | 12.8%              | 7.7%      | 2.6%       | 12.8%      |
|              |   | 3.3%               | 18.9%      | 12.2%              | 18.8%     | 2.5%       |            |
| ПН           | N | <b>10</b>          | <b>34</b>  | <b>12</b>          | <b>3</b>  | <b>10</b>  | <b>69</b>  |
|              | % | 14.5%              | 49.3%      | 17.4%              | 4.3%      | 14.5%      | 22.6%      |
|              |   | 16.7%              | 23.0%      | 29.3%              | 18.8%     | 25.0%      |            |
| ЛПН          | N | <b>4</b>           | <b>29</b>  | <b>7</b>           | <b>6</b>  | <b>6</b>   | <b>52</b>  |
|              | % | 7.7%               | 55.8%      | 13.5%              | 11.5%     | 11.5%      | 17.0%      |
|              |   | 6.7%               | 19.6%      | 17.1%              | 37.5%     | 15.0%      |            |
| Без инвазије | N | <b>44</b>          | <b>52</b>  | <b>17</b>          | <b>4</b>  | <b>23</b>  | <b>140</b> |
|              | % | 31.4%              | 37.1%      | 12.1%              | 2.9%      | 16.4%      | 45.9%      |
|              |   | 73.3%              | 35.1%      | 41.5%              | 25.0%     | 57.5%      |            |
| В            | N | <b>0</b>           | <b>5</b>   | <b>0</b>           | <b>0</b>  | <b>0</b>   | <b>5</b>   |
|              | % | 0.0%               | 100.0%     | 0.0%               | 0.0%      | 0.0%       | 1.6%       |
|              |   | 0.0%               | 3.4%       | 0.0%               | 0.0%      | 0.0%       |            |
| Укупно       | N | <b>60</b>          | <b>148</b> | <b>41</b>          | <b>16</b> | <b>40</b>  | <b>305</b> |
|              | % | 19.7%              | 48.5%      | 13.4%              | 5.2%      | 13.1%      | 100.0%     |

### 5.2.5 Статус аксиларних лимфатика

Један од важних прогностичких параметара, када је у питању карцином дојке, јесте и проширеност болести на регионалне лимфне чворове. Од укупно испитиваног броја пацијенткиња код њих 16 (5,2%) спроведена је процедура сентинел биопсије лимфног чвора у аксилу. У испитиваној групи пацијенткиња од њих 305 (100%) код 83 (27,2%) пацијенткиње забележено је присуство лимфонодалних метастаза. Код 42 (50,6%) испитанице верификован је само један метастатски лимфни чвор, код 23 (27,7%) два метастатска лимфна чвора, а код њих 18 (21,7%) верификована су три метастатска лимфна чвора.

Процентуално највећи број пацијенткиња (83/49 – 59,0%) са присутним лимфонодалним метастазама припадао је групи Луминал Б. Међутим, узимајући у обзир број испитаница по молекуларним подтипovima, ипак је најчешће лимфонодалне метастазе у односу на припадајући молекуларни подтип давала група испитаница са ХЕР2 позитивним карциномом дојке (16/6, 37,5%), док је код Луминал Б типа тај проценат износио 33,1% (49/148). Код ТНКД 9/40 (22,5%) пацијенткиња је имало лимфонодалне метастазе.

Табела 17. Лимфонодалне метастазе

| Метастатски<br>лимфни чвор |   | Молекуларни тип тумора |              |                    |          |            | Укупно    |
|----------------------------|---|------------------------|--------------|--------------------|----------|------------|-----------|
|                            |   | Luminal<br>A           | Luminal<br>B | Luminal B<br>HER2+ | HER2+    | Basal Like |           |
| 1+                         | N | <b>0</b>               | <b>26</b>    | <b>9</b>           | <b>2</b> | <b>5</b>   | <b>42</b> |
|                            | % | 0.0%                   | 61.9%        | 21.4%              | 4.8%     | 11.9%      | 50.6%     |
|                            |   | 0.0%                   | 53.1%        | 60.0%              | 33.3%    | 55.5%      |           |
| 2+                         | N | <b>2</b>               | <b>11</b>    | <b>4</b>           | <b>3</b> | <b>3</b>   | <b>23</b> |
|                            | % | 8.7%                   | 47.8%        | 17.4%              | 13.0%    | 13.0%      | 27.7%     |
|                            |   | 50.0%                  | 22.4%        | 26.7%              | 50.0%    | 33.3%      |           |
| 3+                         | N | <b>2</b>               | <b>12</b>    | <b>2</b>           | <b>1</b> | <b>1</b>   | <b>18</b> |
|                            | % | 11.1%                  | 66.7%        | 11.1%              | 5.5%     | 5.5%       | 21.7%     |
|                            |   | 50.0%                  | 24.5%        | 13.3%              | 16.7%    | 11.1%      |           |
| Укупно                     |   | <b>4</b>               | <b>49</b>    | <b>15</b>          | <b>6</b> | <b>9</b>   | <b>83</b> |
|                            |   | 4.8%                   | 59.0%        | 18.1%              | 7.2%     | 10.8%      | 100.0%    |
|                            |   | 100.0%                 | 100.0%       | 100.0%             | 100.0%   | 100.0%     |           |

### 5.2.6 Хормонска сензитивност тумора (ЕР, ПР)

Већина карцинома дојке убраја се у групу хормонски сензитивних тумора. У овом истраживању резултати су показали да је већина пацијенткиња 249 (81,6%), имала хормонски сензитиван тумор, односно присутност естроген и/или прогестерон рецептора.

Табела 18. Естрогенска и прогестеронска сензитивност тумора

| Хормонска сензитивност |              | Укупно              |
|------------------------|--------------|---------------------|
| <b>ЕР/ПР +</b>         | <b>N (%)</b> | <b>214 (85,9%)</b>  |
| <b>ЕР +</b>            | <b>N (%)</b> | <b>29 (11,7%)</b>   |
| <b>ПР +</b>            | <b>N (%)</b> | <b>6 (2,4%)</b>     |
| <b>Укупно</b>          | <b>N (%)</b> | <b>249 (100,0%)</b> |

### 5.2.7 Експресија ХЕР2 рецептора

Експресија ХЕР2 гена забележена је код 57 (18,7%) испитаница. Код њих 16 (28,1%) забележена је хормонска резистенција уз ХЕР2 експресију, а код 41 (71,9%) испитанице експресија ХЕР2 рецептора била је удружена са хормонском сензитивношћу тумора.

### **5.3 Троструко негативни тип карцинома дојке**

У овом поглављу је анализирана стопа локалних и регионалних рецидива, удаљених метастаза, преживљавања без болести и укупног преживљавања у групи пацијенткиња са троструко негативним карциномом дојке.

#### **5.3.1 Стопа локо-регионалних рецидива**

У групи пацијенткиња са ТНКД (40 испитаница), у периоду праћења код две пацијенткиње је верификован локални рецидив. Стопа локалних рецидива у овом молекуларном подтипу износила је 5% (2/40). Код једне пацијенткиње је верификован регионални рецидив, те је стопа регионалних рецидива износила 2,5% (1/40). Стопа локо-регионалних рецидива износила је 7,5% (3/40).

#### **5.3.2 Стопа удаљених метастаза**

У периоду онколошког праћења, код три пацијенткиње су верификоване удаљене метастазе. Стопа удаљених метастаза у овој групи испитаница износила је 7,5% (3/40).

#### **5.3.3 Преживљавање без болести (DFS) и укупно преживљавање (OS)**

Код укупно 10% (4/40) испитаница верификована је појава локорегионалних рецидива и удаљених метастаза. Преживљавање без појаве болести забележено је код 90% (36/40) испитаница. Код 3 (7,5%) испитанице верификован је смртни случај узрокован основном болешћу, односно карциномом дојке. Стопа петогодишњег преживљавања у групи пацијенткиња са ТНКД износила је 92,5% (37/40).

## **5.4 ХЕР2 позитивни карцином дојке**

Приказани подаци указују на стопу локо-регионалних рецидива, стопу удаљених метастаза, стопу преживљавања без болести и укупно преживљавање код пацијенткиња са ХЕР2 позитивним карциномом дојке без изражене хормонске сензитивности.

### **5.4.1 Стопа локо-регионалних рецидива**

Код пацијенткиња са ХЕР2 позитивним карциномом дојке, у току праћења верификован је локални рецидив код две (2/16) пацијенткиње (12,5%).

### **5.4.2 Стопа удаљених метастаза**

Код три (3/16) пацијенткиње (18,7%) верификоване су удаљене метастазе карцинома дојке.

### **5.4.3 Преживљавање без болести (DFS) и укупно преживљавање (OS)**

Преживљавање без појаве болести забележено је код 75% (12/16) испитаница у овој групи. Стопа преживљавања износила је 75% (12/16). Са тим у вези треба нагласити да је од 4 пацијенткиње које су умрле у току праћења, код једне пацијенткиње узрок смрти био независан од основне болести, тако да је стопа петогодишњег карцином специфичног преживљавања износила 81,3%.

## **5.5 Луминал тип карцинома дојке (Luminal A, Luminal B, Luminal B HER2+)**

Луминал тип карцинома дојке у овом истраживању је компаративна група. Карактерише је хормонска сензитивност односно присуство естроген и/или прогестерон рецептора на ћелијској мембрани. Приказани подаци указују на стопу локо-регионалних рецидива, стопу метастаза, преживљавање без болести и укупно преживљавање.

### **5.5.1 Стопа локо-регионалних рецидива**

- У групи пацијенткиња са Луминал А биолошким фенотипом карцинома дојке верификован је локални рецидив код једне пацијенткиње (1,7%), која је добила и удаљене метастазе у току праћења.
- Код пацијенткиња са Луминал Б биолошким фенотипом карцинома дојке забележено је 6 (4,1%) случајева са локалним рецидивом.
- У групи пацијенткиња са фенотипом Луминал Б ХЕР2+, забележен је један случај (2,4%) појаве локалног рецидива.

### **5.5.2 Стопа удаљених метастаза**

- У групи Луминал А, верификоване су три пацијенткиње (3/60) са удаљеним метастазама карцинома дојке у току периода праћења. Стопа удаљених метастаза у овој групи износила је 5%.
- У групи Луминал Б код 25 пацијенткиња верификоване су удаљене метастазе карцинома дојке. Код њих 16 је смртни исход наступио у току праћења. Стопа удаљених метастаза износила је 16,9% (25/148).
- У групи пацијенткиња са Луминал Б ХЕР2+ карцином дојке верификоване су две пацијенткиње са метастазама. Стопа удаљених метастаза у овој групи износила је 4,9% (2/41).

### **5.5.3 Преживљавање без болести (DFS) и укупно преживљавање (OS)**

- У групи пацијенткиња са Луминал А тумором, код три пацијенткиње су верификоване удаљене метастазе, у току праћења код њих није верификован смртни исход. Код једне пацијенткиње је верификован смртни исход, код ње нису биле верификоване удаљене метастазе основне малигне болести, а смрт је наступила услед карцинома панкреаса. Сходно томе, у овој групи пацијенткиња стопа преживљавања

без болести износила је 95% (57/60), а стопа укупног петогодишњег карцином специфичног преживљавања 100%.

- У групи пацијенткиња са Луминал Б молекуларним подтипом карцинома дојке, у укупном праћењу забележено је 19 (12,8%) смртних исхода. Код 16 испитаница смрт је наступила услед основне малигне болести, а код три испитанице из других разлога независно од основне болести. У току петогодишњег праћења смрт је наступила код 12 испитаница. Стопа преживљавања без појаве болести у овој групи износила је 80,4% (119/148), а стопа укупног петогодишњег преживљавања 91,9% (136/148).
- У групи пацијенткиња са хормонски позитивним и ХЕР2+ тумором забележена су три смртна исхода 7,3% (3/41), са напоменом да је само код једне пацијенткиње смрт била узрокована карциномом дојке. Стопа преживљавања без болести износила је 92,7% (38/41), а стопа укупног петогодишњег преживљавања 92,7% (38/41), односно 97,6% у односу на карцином специфични узрок смрти.

## 5.6 Анализа стопе ЛРР, метастаза, преживљавања без болести и укупног преживљавања између различитих молекуларних подтипова карцинома дојке

Упоредјујући стопу локо-регионалних рецидива, удаљених метастаза, период преживљавања без болести и укупног петогодишњег преживљавања између молекуларних подтипова, добијени резултати су довели до следећег закључка. Група пацијенткиња са ХЕР2+ карциномом дојке издвојила се као молекуларни подтип са највећом стопом локо-регионалних рецидива (12,5%), са највећом стопом удаљених метастаза (18,7%), најмањом стопом преживљавања без болести (75%) и најмањом стопом карцином специфичног преживљавања (81,3%). По биолошкој агресивности тумора, одмах након ХЕР2+ карцинома дојке, издвојила се група са Луминал Б подтипом која је имала већу стопу удаљених метастаза, и мању стопу преживљавања без болести и укупног преживљавања у односу на ТНКД подтип: М: 16,9% vs 7,5%; DFS: 80,4% vs 90%; OS: 91,9% vs 92,5%.

Табела 19. Односи између молекуларних подтипова у односу на ЛРР

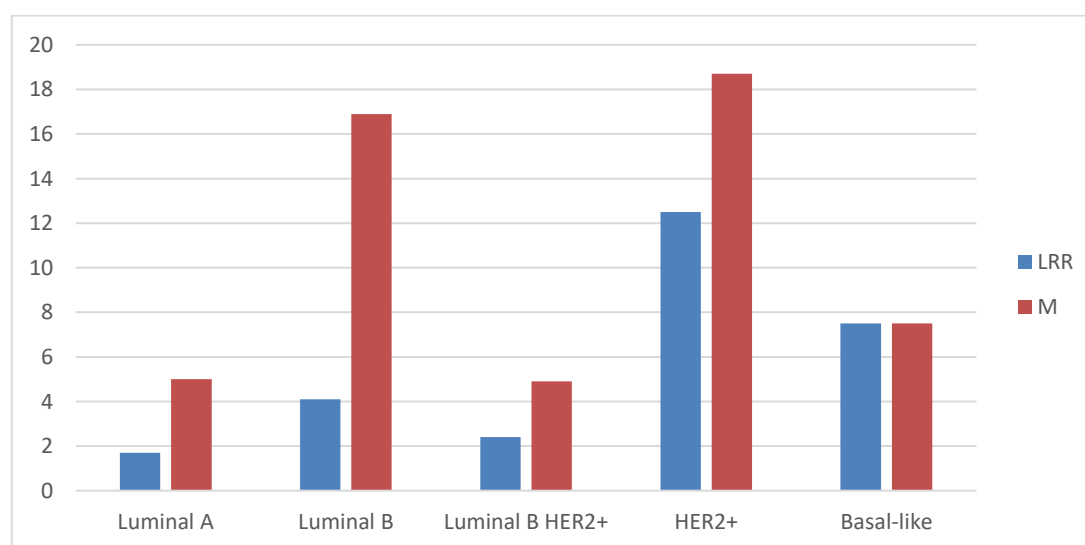
| Молекуларни подтип |   | Локо-регионални рецидив |            | Укупно     |
|--------------------|---|-------------------------|------------|------------|
|                    |   | ДА                      | НЕ         |            |
| Luminal A          | N | <b>1</b>                | <b>59</b>  | <b>60</b>  |
|                    | % | 1.7%                    | 98.3%      |            |
|                    |   | 7.7%                    | 20.2%      | 19.7%      |
| Luminal B          | N | <b>6</b>                | <b>142</b> | <b>148</b> |
|                    | % | 4.1%                    | 95.9%      |            |
|                    |   | 46.1%                   | 48.6%      | 48.5%      |
| Luminal B HER2+    | N | <b>1</b>                | <b>40</b>  | <b>41</b>  |
|                    | % | 2.4%                    | 97.6%      |            |
|                    |   | 7.7%                    | 13.7%      | 13.4%      |
| HER2+              | N | <b>2</b>                | <b>14</b>  | <b>16</b>  |
|                    | % | 12.5%                   | 87.5%      |            |
|                    |   | 15.4%                   | 4.8%       | 5.2%       |
| Basal Like         | N | <b>3</b>                | <b>37</b>  | <b>40</b>  |
|                    | % | 7.5%                    | 92.5%      |            |
|                    |   | 23.1%                   | 12.7%      | 13.1%      |
| Укупно             | N | <b>13</b>               | <b>292</b> | <b>305</b> |
|                    | % | 4.3%                    | 95.7%      | 100.0%     |

У односу на стопу локо-регионалног рецидива између молекуларних подтипова, применом Fisher's Exact Test присуство локо-регионалног рецидива се статистички значајно разликује ( $p = 0.031$ ) између Луминал А и ХЕР2+ подтипа. У свим осталим случајевима није пронађена значајна статистичка разлика. Прегруписавањем подтипова на две групе (ТНКД, ХЕР2+ и Луминал типови), применом  $\chi^2$  теста није добијена статистички значајна разлика ( $\chi^2 = 3.66$ ,  $p = 0.056$ ) присуства локо-регионалног рецидива у односу на прегруписане молекуларне подтипове (табела 20).

Табела 20. Стопа ЛРР између прегруписаних подтипова

| Молекуларни тип тумора (групе) |   | Локо-регионални рецидив |            | Укупно     |
|--------------------------------|---|-------------------------|------------|------------|
|                                |   | Да                      | Не         |            |
| Luminal                        | N | <b>8</b>                | <b>241</b> | <b>249</b> |
|                                | % | 3.2%                    | 96.8%      | 81.6%      |
|                                |   | 61.5%                   | 82.5%      |            |
| Basal Like i HER2+             | N | <b>5</b>                | <b>51</b>  | <b>56</b>  |
|                                | % | 8.9%                    | 91.1%      | 18.4%      |
|                                |   | 38.5%                   | 17.5%      |            |
| Укупно                         | N | <b>13</b>               | <b>292</b> | <b>305</b> |
|                                | % | 4.3%                    | 95.7%      | 100.0%     |

У графикону 2. приказан је однос између посматраних молекуларних подтипова карцинома дојке у односу на стопу локо-регионалног рецидива и стопу удаљених метастаза.



Графикон 2. Стопа локо-регионалних рецидива и метастаза између подтипова

Када је у питању стопа удаљених метастаза код испитиваних молекуларних подтипова, највећа стопа удаљених метастаза забележена је у подтипу ХЕР2+ (18,7%) и Луминал Б подтипу (16,9%). Луминал А подтип је показао најмању стопу удаљених метастаза (5%).

Табела 21. Односи између подтипова у односу на стопу удаљених метастаза

| Молекуларни подтип |   | Удаљене метастазе |            | Укупно     |
|--------------------|---|-------------------|------------|------------|
|                    |   | Да                | Не         |            |
| Luminal A          | N | <b>3</b>          | <b>57</b>  | <b>60</b>  |
|                    | % | 5.0%              | 95.0%      | 19.7%      |
|                    |   | 8.3%              | 21.2%      |            |
| Luminal B          | N | <b>25</b>         | <b>123</b> | <b>148</b> |
|                    | % | 16.9%             | 83.1%      | 48.5%      |
|                    |   | 69.5%             | 45.7%      |            |
| Luminal B HER2+    | N | <b>2</b>          | <b>39</b>  | <b>41</b>  |
|                    | % | 4.9%              | 95.1%      | 13.4%      |
|                    |   | 5.6%              | 14.5%      |            |
| HER2+              | N | <b>3</b>          | <b>13</b>  | <b>16</b>  |
|                    | % | 18.7%             | 81.3%      | 5.2%       |
|                    |   | 8.3%              | 4.8%       |            |
| Basal Like         | N | <b>3</b>          | <b>37</b>  | <b>40</b>  |
|                    | % | 7.5%              | 92.5%      | 13.1%      |
|                    |   | 8.3%              | 13.8%      |            |
| Укупно             | N | <b>36</b>         | <b>269</b> | <b>305</b> |
|                    | % | 11.8%             | 88.2%      | 100.0%     |

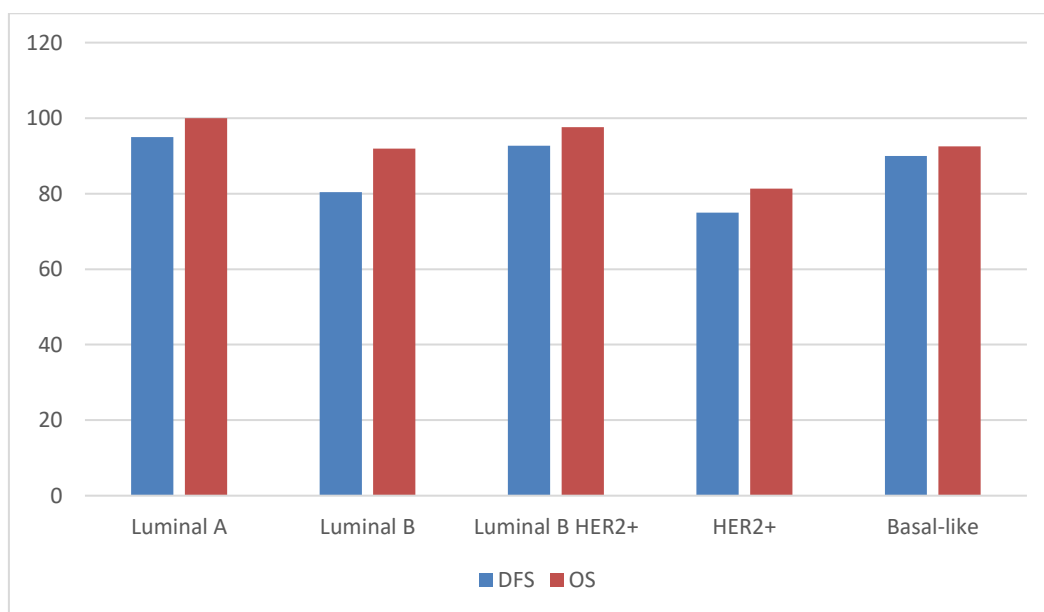
Применом Fisher's Exact Test присуство удаљених метастаза се статистички значајно разликује ( $p = 0.024$ ) код молекуларних типова тумора Луминал А у односу на ХЕР2+ и Луминал Б подтип. У свим осталим случајевима није пронађена статистички значајна разлика.

Међутим, упоређивањем прегруписаних подтипова, ТНКД, ХЕР2+ у односу на Луминал типове, применом  $\chi^2$  теста није добијена статистички значајна разлика ( $\chi^2 = 0.078$ ,  $p = 0.780$ ) присуства удаљених метастаза у односу на молекуларни тип тумора (табела 22).

Табела 22. Стопа метастаза између регруписаних подтипова

| Молекуларни тип тумора (групе) |   | Удаљене метастазе |            | Укупно     |
|--------------------------------|---|-------------------|------------|------------|
|                                |   | Да                | Не         |            |
| Luminal                        | N | <b>30</b>         | <b>219</b> | <b>249</b> |
|                                | % | 12.0%             | 88.0%      | 81.6%      |
|                                |   | 83.3%             | 81.4%      |            |
| Basal Like i HER2+             | N | <b>6</b>          | <b>50</b>  | <b>56</b>  |
|                                | % | 10.7%             | 89.3%      | 18.4%      |
|                                |   | 16.7%             | 18.6%      |            |
| Укупно                         | N | <b>36</b>         | <b>269</b> | <b>305</b> |
|                                | % | 11.8%             | 88.2%      | 100.0%     |

У графикону 3. дат је приказ између молекуларних подтипова у односу на период преживљавања без болести и у односу на стопу укупног преживљавања.



Графикон 3. Преживљавања без болести и укупно преживљавање између подтипова

Из наведеног графика 3. као две групе са најмањом стопом преживљавања без болести и укупним преживљавањем издвајају се подтипови ХЕР2+ и Луминал Б карцинома дојке. У подтипу ХЕР2+ стопа преживљавања без болести (DFS) износила је

75%, а у подтипу Луминал Б 80,4%. Између осталих подтипова није било значајне разлике у стопи преживљавања без болести (DFS): Луминал А 95%, Луминал Б ХЕР2+ 92,7% и ТНКД 90%. Добијена је статистички значајна разлика у дужини преживљавања без болести (DFS) (Log Rank test = 10.763;  $p=0.029$ ) у молекуларном типу тумора између испитиваних пацијенткиња.

Пацијенткиње код којих је верификован Луминал А молекуларни подтип карцинома дојке имале су високо статистички значајно боље преживљавање без болести у односу на пацијенткиње са ХЕР2+ карциномом дојке (LogRank test=11.260;  $p=0.001$ ), а статистички значајно боље преживљавање у односу на пацијенткиње са молекуларним подтипом Луминал Б (Log Rank test=5.770;  $p=0.016$ ).

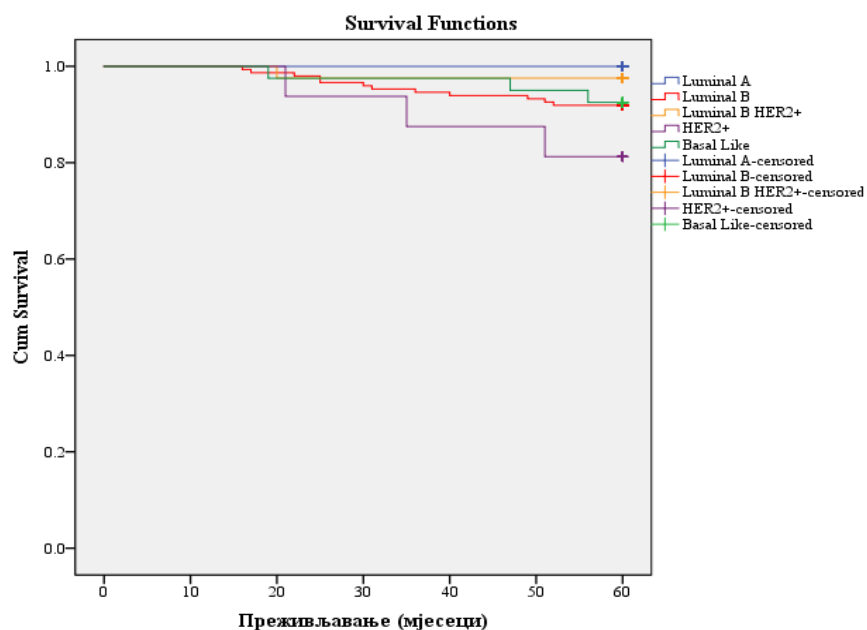
У осталим случајевима није пронађена статистички значајна разлика у преживљавању без болести пацијенткиња (DFS) – између молекуларних подтипова:

- Луминал А и Луминал Б ХЕР2+ (LogRank test=2.788;  $p=0.095$ ),
- Луминал А и ТНКД (LogRank test=2.102;  $p=0.147$ ),
- Луминал Б и Луминал Б ХЕР2+ (LogRank test=0.685;  $p=0.408$ ),
- Луминал Б и ХЕР2+ (LogRank test=2.060;  $p=0.151$ ),
- Луминал Б и ТНКД (LogRank test=0.808;  $p=0.369$ ),
- Луминал Б ХЕР2+ и ХЕР2+ (LogRank test=3.724;  $p=0.054$ ),
- Луминал Б ХЕР2+ и ТНКД (LogRank test=0.000;  $p=0.999$ ) и
- ХЕР2+ и ТНКД (LogRank test=2.963;  $p=0.085$ ).

На графикону 4. представљена је Каплан–Мајерова (Kaplan–Meier) крива петогодишњег преживљавања у односу на молекуларни подтип карцинома дојке. Из наведене Каплан–Мајерове криве преживљавања, очигледно је да молекуларни подтип карцинома дојке ХЕР2+ представља подтип са најлошијим преживљавањем (OS). Група пацијенткиња ХЕР2+ подтипа је у истраживању показала и најлошије карактеристике и када је у питању стопа локо-регионалног рецидива, стопа удаљених метастаза и преживљавање без болести. Луминал А подтип карцинома дојке се и у овој студији издваја као карцином дојке са најбољим прогностичким параметрима, када је у питању стопа ЛРР, метастаза, преживљавања без болести и укупног преживљавања.

За све пацијенткиње код којих је време праћења било дуже од 60 месеци (5 година) период праћења је сведен на 60 месеци, а у приложеном графикону 4. приказани су резултати тог праћења у петогодишњем периоду када је у питању укупно преживљавање.

У табели 23. приказани су подаци петогодишњег праћења испитаница према молекуларним подтиповима у односу на укупно преживљавање.



Графикон 4. Карпан–Мејер-ова крива преживљавања према молекуларним подтиповима

Табела 23. Петогодишње праћење пацијенткиња у односу на преживљавање и подтип

| Молекуларни подтип |   | Преживљавање |           | Укупно     |
|--------------------|---|--------------|-----------|------------|
|                    |   | ДА           | НЕ        |            |
| Luminal A          | N | <b>60</b>    | <b>0</b>  | <b>60</b>  |
|                    | % | 100.0%       | 0.0%      | 19.7%      |
|                    |   | 21.0%        | 0.0%      |            |
| Luminal B          | N | <b>136</b>   | <b>12</b> | <b>148</b> |
|                    | % | 91.9%        | 8.1%      | 48.5%      |
|                    |   | 47.6%        | 63.2%     |            |
| Luminal B HER2+    | N | <b>40</b>    | <b>1</b>  | <b>41</b>  |
|                    | % | 97.6%        | 2.4%      | 13.4%      |
|                    |   | 14.0%        | 5.3%      |            |
| HER2+              | N | <b>13</b>    | <b>3</b>  | <b>16</b>  |
|                    | % | 81.3%        | 18.8%     | 5.2%       |
|                    |   | 4.5%         | 15.8%     |            |
| Basal Like         | N | <b>37</b>    | <b>3</b>  | <b>40</b>  |
|                    | % | 92.5%        | 7.5%      | 13.1%      |
|                    |   | 12.9%        | 15.8%     |            |
| Укупно             | N | <b>286</b>   | <b>19</b> | <b>305</b> |
|                    | % | 93.8%        | 6.2%      | 100.0%     |

Пацијенти са молекуларним подтипом Луминал А имали су високо статистички значајно преживљавање (OS) у односу на молекуларни подтип ХЕР2+ (LogRank test=12.013;  $p = 0.001$ ), а статистички значајно боље преживљавање у односу на Луминал Б подтип (Log Rank test=5. 570;  $p = 0.025$ ) и на пацијенткиње са са молекуларним подтипом ТНКД (Log Rank test=4. 617;  $p = 0.032$ ).

Статистички значајно боље преживљавање (LogRank test=4.541;  $p = 0.033$ ) имале су пацијенткиње код којих је регистрован Луминал Б ХЕР2+ у односу на пацијенткиње са ХЕР2+ карциномом дојке. У осталим случајевима није пронађена статистички значајна разлика у преживљавању пацијенткиња између молекуларних подтипова.

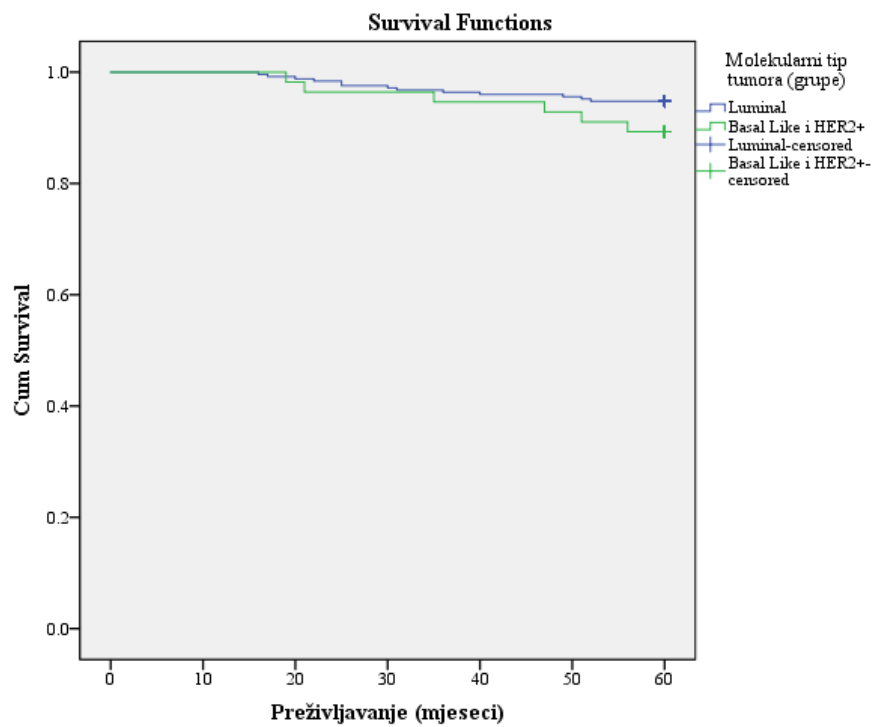
Табела 24. Петогодишње преживљавање регруписаних пацијенткиња

| Молекуларни подтип |   | Преживљавање |           | Укупно     |
|--------------------|---|--------------|-----------|------------|
|                    |   | ДА           | НЕ        |            |
| Luminal            | N | <b>236</b>   | <b>13</b> | <b>249</b> |
|                    | % | 94.8%        | 5.2%      |            |
|                    |   | 82.5%        | 68.4%     | 81.6%      |
| Basal Like i HER2+ | N | <b>50</b>    | <b>6</b>  | <b>56</b>  |
|                    | % | 89.3%        | 10.7%     |            |
|                    |   | 17.5%        | 31.6%     | 18.4%      |
| Укупно             | N | <b>286</b>   | <b>19</b> | <b>305</b> |
|                    | % | 93.8%        | 6.2%      | 100.0%     |

Обзиром да је циљна група у истраживању подразумевала пацијенткиње са ТНКД и ХЕР2+ карциномом дојке, а као контролна група пацијенткиње са Луминал типом карцинома дојке (Луминал А, Б, Б ХЕР2+), у следећем графикону 5. приказана је Каплан–Мајерова кумулативна крива преживљавања за ове две групе молекуларних подтипова.

Из наведене Каплан–Мајерове криве, прати се период преживљавања који у првих пет година праћења указује на нешто мању стопу преживљавања у групи пацијенткиња са ТНКД и ХЕР2+ карциномом дојке у односу на Луминал групу.

У графикону 5. је период праћења регруписаних подтипова пацијенткиња на укупно преживљавање сведен на 60 месеци.



Графикон 5. Kaplan–Meier-ова крива петогодишњег преживљавања између две групе

Применом  $\chi^2$  теста није добијена статистички значајна разлика ( $\chi^2 = 2.362$ ,  $p = 0.124$ ) између молекуларних подтипова (Луминал у односу на ТНКД, ХЕР2+) у односу на укупно петогодишње преживљавање.

## 5.7 Анализа примењене оперативне технике у односу на молекуларни подтип карцинома дојке

Код 66,7% пацијенткиња Луминал А типа тумора примењена је поштедна оперативна техника. Примењена поштедна оперативна техника је у већини случајева (62,2% или 92/148) примењена и код Луминал Б типа тумора. Од 16 пацијенткиња са ХЕР2 позитивним тумором код 56,3% (9/16) примењене су поштедне оперативне технике, док је код ТНКД 65,2% пацијенткиња подвргнуто поштедном оперативном захвату. Једино је код Луминал Б ХЕР2+ карцинома у нешто већем броју спроведен радикални оперативни захват (51,2%).

Табела 25. Примењене оперативне технике и молекуларни подтип

| Молекуларни подтип |   | Примењена оперативна техника |            | Укупно     |
|--------------------|---|------------------------------|------------|------------|
|                    |   | поштедна                     | радикална  |            |
| Luminal A          | N | <b>40</b>                    | <b>20</b>  | <b>60</b>  |
|                    | % | 66.7%                        | 33.3%      | 19.7%      |
|                    |   | 21.5%                        | 16.8%      |            |
| Luminal B          | N | <b>92</b>                    | <b>56</b>  | <b>148</b> |
|                    | % | 62.2%                        | 37.8%      | 48.5%      |
|                    |   | 49.5%                        | 47.1%      |            |
| Luminal B HER2+    | N | <b>20</b>                    | <b>21</b>  | <b>41</b>  |
|                    | % | 48.8%                        | 51.2%      | 13.4%      |
|                    |   | 10.8%                        | 17.6%      |            |
| HER2+              | N | <b>9</b>                     | <b>7</b>   | <b>16</b>  |
|                    | % | 56.3%                        | 43.8%      | 5.2%       |
|                    |   | 4.8%                         | 5.9%       |            |
| Basal Like         | N | <b>25</b>                    | <b>15</b>  | <b>40</b>  |
|                    | % | 62.5%                        | 37.5%      | 13.1%      |
|                    |   | 13.4%                        | 12.6%      |            |
| Укупно             | N | <b>186</b>                   | <b>119</b> | <b>305</b> |
|                    | % | 61.0%                        | 39.0%      | 100.0%     |

Применом  $\chi^2$  теста није добијена статистички значајна разлика ( $\chi^2 = 3.656$ ,  $p = 0.455$ ) примењене оперативне технике у односу на молекуларни подтип тумора.

Код 13 пацијенткиња регистрован је локо-регионални рецидив (ЛРР) болести. Поштедни оперативни захвати су примењени код осам пацијенткиња са Луминал Б (4), Луминал А (1), Луминал Б ХЕР2+ (1) и ТНКД (1). Код пет пацијенткиња са Луминал Б (2), ТНКД (2) и ХЕР2+ (1) тумором је примењена радикална оперативна техника.

Табела 26. Стопа ЛРР према подтипу тумора у односу на примењени оперативни захват

| Локо-регионални рецидив<br>Молекуларни подтип |                 |   | Оперативна техника |                | Укупно     |
|-----------------------------------------------|-----------------|---|--------------------|----------------|------------|
|                                               |                 |   | Поштедна           | Радикална      |            |
| ДА                                            | Luminal A       | N | <b>1</b>           | <b>0</b>       | <b>1</b>   |
|                                               |                 | % | 100.0%<br>12.5%    | 0.0%<br>0.0%   | 7.7%       |
|                                               | Luminal B       | N | <b>4</b>           | <b>2</b>       | <b>6</b>   |
|                                               |                 | % | 66.7%<br>50.0%     | 33.3%<br>40.0% | 46.2%      |
|                                               | Luminal B HER2+ | N | <b>1</b>           | <b>0</b>       | <b>1</b>   |
|                                               |                 | % | 100.0%<br>12.5%    | 0.0%<br>0.0%   | 7.7%       |
|                                               | HER2+           | N | <b>1</b>           | <b>1</b>       | <b>2</b>   |
|                                               |                 | % | 50.0%<br>12.5%     | 50.0%<br>20.0% | 15.4%      |
|                                               | Basal Like      | N | <b>1</b>           | <b>2</b>       | <b>3</b>   |
|                                               |                 | % | 33.3%<br>12.5%     | 66.7%<br>40.0% | 23.1%      |
|                                               | Укупно          | N | <b>8</b>           | <b>5</b>       | <b>13</b>  |
|                                               |                 | % | 61.5%              | 38.5%          | 4.3%       |
| НЕ                                            | Luminal A       | N | <b>39</b>          | <b>20</b>      | <b>59</b>  |
|                                               |                 | % | 66.1%<br>21.9%     | 33.9%<br>17.5% | 20.2%      |
|                                               | Luminal B       | N | <b>88</b>          | <b>54</b>      | <b>142</b> |
|                                               |                 | % | 62.0%<br>49.4%     | 38.0%<br>47.4% | 48.6%      |
|                                               | Luminal B HER2+ | N | <b>19</b>          | <b>21</b>      | <b>40</b>  |
|                                               |                 | % | 47.5%<br>10.7%     | 52.5%<br>18.4% | 13.7%      |
|                                               | HER2+           | N | <b>8</b>           | <b>6</b>       | <b>14</b>  |
|                                               |                 | % | 57.1%<br>4.5%      | 42.9%<br>5.3%  | 4.8%       |
|                                               | Basal Like      | N | <b>24</b>          | <b>13</b>      | <b>37</b>  |
|                                               |                 | % | 64.9%<br>13.5%     | 35.1%<br>11.4% | 12.7%      |
|                                               | Укупно          | N | <b>178</b>         | <b>114</b>     | <b>292</b> |
|                                               |                 |   | 61.0%              | 39.0%          | 95.7%      |

Посматрајући пацијенте код којих није регистрован ЛРР применом  $\chi^2$  теста није добијена статистички значајна разлика ( $\chi^2 = 4.084$ ,  $p = 0.395$ ) примењене оперативне технике на молекуларне подтипове тумора. Применом  $\chi^2$  теста није добијена статистички значајна разлика ( $\chi^2 = 3.656$ ,  $p = 0.455$ ) примењене оперативне технике на молекуларне подтипове тумора.

Табела 27. Стопа ЛРР у односу на молекуларни подтип тумора

| ЛРР                                        | А               | Б               | Б ХЕР2+         | ХЕР2+           | ТНКД            | Укупно           |
|--------------------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|------------------|
| Поштедни оперативни захват<br>N 186 (61%)  | 1/186<br>(0,5%) | 4/186<br>(2,1%) | 1/186<br>(0,5%) | 1/186<br>(0,5%) | 1/186<br>(0,5%) | 8/186<br>(4,3%)  |
| Радикални оперативни захват<br>N 119 (39%) | 0<br>(0%)       | 2/119<br>(1,7%) | 0<br>(0%)       | 1/119<br>(0,8%) | 2/119<br>(1,7%) | 5/119<br>(4,2%)  |
| Укупно                                     | 1/305<br>(0,3%) | 6/305<br>(2%)   | 1/305<br>(0,3%) | 1/305<br>(0,3%) | 3/305<br>(1%)   | 13/305<br>(4,3%) |

Код 36 пацијенткиња верификоване су удаљене метастазе карцинома дојке. Радикални оперативни захват је примењен код 20 (55,6%), а поштедни код 16 (44,4%) пацијенткиња. Код пацијенткиња са Луминал Б подтипом примењено је 12 поштедних и 13 радикалних оперативних захвата. Код Луминал А типа, два поштедна и један радикални захват. Код ТНКД сва три оперативна захвата била су радикална.

Табела 28. Стопа удаљених метастаза и молекуларни подтип

| Стопа метастаза                            | А               | Б                 | Б ХЕР2+         | ХЕР2+           | ТНКД            | Укупно            |
|--------------------------------------------|-----------------|-------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-------------------|
| Поштедни оперативни захват<br>N 186 (61%)  | 2/186<br>(1,1%) | 12/186<br>(6,4%)  | 1/186<br>(0,5%) | 1/186<br>(0,5%) | 0/186<br>(0%)   | 16/186<br>(8,6%)  |
| Радикални оперативни захват<br>N 119 (39%) | 1/119<br>(0,8%) | 13/119<br>(10,9%) | 1/119<br>(0,8%) | 2/119<br>(1,7%) | 3/119<br>(2,5%) | 20/119<br>(16,8%) |
| Укупно                                     | 3/305<br>(1%)   | 25/305<br>(8,2%)  | 2/305<br>(0,6%) | 3/305<br>(1%)   | 3/305<br>(1%)   | 36/305<br>(11,8%) |

Посматрајући пацијенткиње код којих нису регистроване удаљене метастазе, применом  $\chi^2$  теста није добијена статистички значајна разлика ( $\chi^2 = 4.309$ ,  $p = 0.366$ ) између примењених типова оперативне технике у односу на молекуларни подтип карцинома дојке (табела 29).

Табела 29. Стопа метастаза у односу на тип тумора и оперативну технику

| Удаљене метастазе<br>Молекуларни подтип |                 |   | Оперативна техника |           | Укупно     |
|-----------------------------------------|-----------------|---|--------------------|-----------|------------|
|                                         |                 |   | Поштедна           | Радикална |            |
| ДА                                      | Luminal A       | N | <b>2</b>           | <b>1</b>  | <b>3</b>   |
|                                         |                 | % | 66.7%              | 33.3%     | 8.3%       |
|                                         |                 |   | 12.5%              | 5.0%      |            |
|                                         | Luminal B       | N | <b>12</b>          | <b>13</b> | <b>25</b>  |
|                                         |                 | % | 48.0%              | 52.0%     | 69.4%      |
|                                         |                 |   | 75.0%              | 65.0%     |            |
|                                         | Luminal B HER2+ | N | <b>1</b>           | <b>1</b>  | <b>2</b>   |
|                                         |                 | % | 50.0%              | 50.0%     | 5.6%       |
|                                         |                 |   | 6.3%               | 5.0%      |            |
|                                         | HER2+           | N | <b>1</b>           | <b>2</b>  | <b>3</b>   |
|                                         |                 | % | 33.3%              | 66.7%     | 8.3%       |
|                                         |                 |   | 6.3%               | 10.0%     |            |
| НЕ                                      | Basal Like      | N | <b>0</b>           | <b>3</b>  | <b>3</b>   |
|                                         |                 | % | 0.0%               | 100.0%    | 8.3%       |
|                                         |                 |   | 0.0%               | 15.0%     |            |
|                                         | Укупно          | N | <b>16</b>          | <b>20</b> | <b>36</b>  |
|                                         |                 | % | 44.4%              | 55.6%     | 11.8%      |
|                                         |                 |   |                    |           |            |
|                                         | Luminal A       | N | <b>38</b>          | <b>19</b> | <b>57</b>  |
|                                         |                 | % | 66.7%              | 33.3%     | 21.2%      |
|                                         |                 |   | 22.4%              | 19.2%     |            |
|                                         | Luminal B       | N | <b>80</b>          | <b>43</b> | <b>123</b> |
|                                         |                 | % | 65.0%              | 35.0%     | 45.7%      |
|                                         |                 |   | 47.1%              | 43.4%     |            |
|                                         | Luminal B HER2+ | N | <b>19</b>          | <b>20</b> | <b>39</b>  |
|                                         |                 | % | 48.7%              | 51.3%     | 14.5%      |
|                                         |                 |   | 11.2%              | 20.2%     |            |
|                                         | HER2+           | N | <b>8</b>           | <b>5</b>  | <b>13</b>  |
|                                         |                 | % | 61.5%              | 38.5%     | 4.8%       |
|                                         |                 |   | 4.7%               | 5.1%      |            |
|                                         | Basal Like      | N | <b>25</b>          | <b>12</b> | <b>37</b>  |
|                                         |                 | % | 67.6%              | 32.4%     | 13.8%      |
|                                         |                 |   | 14.7%              | 12.1%     |            |
|                                         | Укупно          | N | <b>170</b>         | <b>99</b> | <b>269</b> |
|                                         |                 | % | 63.2%              | 36.8%     | 88.2%      |

Ради поређења резултата између тумора са лошијом прогнозом (ТНКД, ХЕР2+) и подтипа са бољом прогнозом (Луминал А, Б, ХЕР2+) урађено је регруписавање и креиране су две групе (табела 30.).

Табела 30. Тип оперативног захвата у односу на молекуларни подтип

| Молекуларни подтип |   | Оперативна техника |            | Укупно     |
|--------------------|---|--------------------|------------|------------|
|                    |   | Поштедна           | Радикална  |            |
| Luminal            | N | <b>152</b>         | <b>97</b>  | <b>249</b> |
|                    | % | 61.0%              | 39.0%      | 81.6%      |
|                    |   | 81.7%              | 81.5%      |            |
| Basal Like i HER2+ | N | <b>34</b>          | <b>22</b>  | <b>56</b>  |
|                    | % | 60.7%              | 39.3%      | 18.4%      |
|                    |   | 18.3%              | 18.5%      |            |
| Укупно             | N | <b>186</b>         | <b>119</b> | <b>305</b> |
|                    | % | 61.0%              | 39.0%      | 100.0%     |

Применом  $\chi^2$  теста није добијена статистички значајна разлика ( $\chi^2 = 0.002$ ,  $p = 0.964$ ) примењене оперативне технике на молекуларне подтипове.

Табела 31. ЛРР и примењене оперативне технике у односу на две групе подтипова

| ЛРР | Молекуларни подтип |   | Оперативна техника |            | Укупно     |
|-----|--------------------|---|--------------------|------------|------------|
|     |                    |   | Поштедна           | Радикална  |            |
| ДА  | Luminal            | N | <b>6</b>           | <b>2</b>   | <b>8</b>   |
|     |                    | % | 75.0%              | 25.0%      | 61.5%      |
|     | Basal Like i HER2+ | N | <b>2</b>           | <b>3</b>   | <b>5</b>   |
|     |                    | % | 40.0%              | 60.0%      | 38.5%      |
|     | Укупно             | N | <b>8</b>           | <b>5</b>   | <b>13</b>  |
|     |                    | % | 61.5%              | 38.5%      | 4.3%       |
| НЕ  | Luminal            | N | <b>146</b>         | <b>95</b>  | <b>241</b> |
|     |                    | % | 60.6%              | 39.4%      | 82.5%      |
|     | Basal Like i HER2+ | N | <b>32</b>          | <b>19</b>  | <b>51</b>  |
|     |                    | % | 62.7%              | 37.3%      | 17.5%      |
|     | Укупно             | N | <b>178</b>         | <b>114</b> | <b>292</b> |
|     |                    | % | 61.0%              | 39.0%      | 95.7%      |

У табелама 31. и 32. приказан је однос у стопи локо-регионалних рецидива и удаљених метастаза у односу на тип оперативног захвата и две групе молекуларних подтипова креираних прегруписавањем подтипова са лошијом и подтипова са бољом прогнозом болести.

Табела 32. Стопа метастаза и тип оперативног захвата у односу на подтип

| Удаљене метастазе<br>Молекуларни подтип |                    | Оперативна техника |            | Укупно    |
|-----------------------------------------|--------------------|--------------------|------------|-----------|
|                                         |                    | Поштедна           | Радикална  |           |
| ДА                                      | Luminal            | N                  | <b>15</b>  | <b>15</b> |
|                                         |                    | %                  | 50.0%      | 50.0%     |
|                                         | Basal Like i HER2+ | N                  | <b>1</b>   | <b>5</b>  |
|                                         |                    | %                  | 16.7%      | 83.3%     |
|                                         | Укупно             | N                  | <b>16</b>  | <b>20</b> |
|                                         |                    | %                  | 44.4%      | 55.6%     |
| НЕ                                      | Luminal            | N                  | <b>137</b> | <b>82</b> |
|                                         |                    | %                  | 62.6%      | 37.4%     |
|                                         | Basal Like i HER2+ | N                  | <b>33</b>  | <b>17</b> |
|                                         |                    | %                  | 66.0%      | 34.0%     |
|                                         | Укупно             | N                  | <b>170</b> | <b>99</b> |
|                                         |                    | %                  | 63.2%      | 36.8%     |

Код пацијенткиња код којих је евидентиран ЛРР применом Fisher-овог Ехаст теста није добијена статистички значајна разлика ( $p = 0.293$ ) применом различитих оперативних техника на прегруписане молекуларне подтипове. За пацијенткиње код којих није евидентиран ЛРР применом  $\chi^2$  теста, уз корекцију према Yates-у, није добијена статистички значајна разлика ( $\chi^2 = 0.07$ ,  $p = 0.897$ ) примењених оперативних техника на прегруписане молекуларне подтипове тумора.

Код пацијенткиња код којих су евидентирани удаљени метастазе применом Fisher-овог Ехаст теста није добијена статистички значајна разлика ( $p = 0.196$ ) примењених оперативних техника на прегруписане молекуларне подтипове. За пацијенткиње код којих нису евидентирани метастазе применом  $\chi^2$  теста, уз корекцију према Yates-у, није добијена статистички значајна разлика ( $\chi^2 = 0.086$ ,  $p = 0.770$ ).

У току праћења испитиваних пацијенткиња код њих 43 (14,1%) дошло је до појаве рецидива болести и/или удаљених метастаза. Код 262 (85,9%) испитиване пацијенткиње није забележена појава рецидива или метастаза у току постоперативног праћења. У односу на спроведени оперативни захват и припадност одређеним молекуларним подтиповима, у групи пацијенткиња са поштедним оперативним захватом верификован је поврат болести код њих 21, а у групи са радикалним оперативним захватом код 22

пацијенткиње. И код поштедних и код радикалних захвата највећи број поврата болести забележен је у Луминал Б подтипу (табела 33.).

Табела 33. Преживљавање без болести у односу на подтип и оперативни захват

| Оперативна техника<br>Молекуларни подтип |                 |   | Преживљавање без болести |           | Укупно     |
|------------------------------------------|-----------------|---|--------------------------|-----------|------------|
|                                          |                 |   | ДА                       | НЕ        |            |
| Поштедна                                 | Luminal A       | N | <b>38</b>                | <b>2</b>  | <b>40</b>  |
|                                          |                 | % | 95.0%                    | 5.0%      | 21.5%      |
|                                          |                 |   | 23.0%                    | 9.5%      |            |
|                                          | Luminal B       | N | <b>78</b>                | <b>14</b> | <b>92</b>  |
|                                          |                 | % | 84.8%                    | 15.2%     | 49.5%      |
|                                          |                 |   | 47.3%                    | 66.7%     |            |
|                                          | Luminal B HER2+ | N | <b>18</b>                | <b>2</b>  | <b>20</b>  |
|                                          |                 | % | 90.0%                    | 10.0%     | 10.8%      |
|                                          |                 |   | 10.9%                    | 9.5%      |            |
|                                          | HER2+           | N | <b>7</b>                 | <b>2</b>  | <b>9</b>   |
|                                          |                 | % | 77.8%                    | 22.2%     | 4.8%       |
|                                          |                 |   | 4.2%                     | 9.5%      |            |
| Радикална                                | Basal Like      | N | <b>24</b>                | <b>1</b>  | <b>25</b>  |
|                                          |                 | % | 96.0%                    | 4.0%      | 13.4%      |
|                                          |                 |   | 14.5%                    | 4.8%      |            |
|                                          | Укупно          | N | <b>165</b>               | <b>21</b> | <b>186</b> |
|                                          |                 | % | 88.7%                    | 11.3%     | 61.0%      |
|                                          |                 |   |                          |           |            |
|                                          | Luminal A       | N | <b>19</b>                | <b>1</b>  | <b>20</b>  |
|                                          |                 | % | 95.0%                    | 5.0%      | 16.8%      |
|                                          |                 |   | 19.6%                    | 4.5%      |            |
|                                          | Luminal B       | N | <b>41</b>                | <b>15</b> | <b>56</b>  |
|                                          |                 | % | 73.2%                    | 26.8%     | 47.1%      |
|                                          |                 |   | 42.3%                    | 68.2%     |            |
|                                          | Luminal B HER2+ | N | <b>20</b>                | <b>1</b>  | <b>21</b>  |
|                                          |                 | % | 95.2%                    | 4.8%      | 17.6%      |
|                                          |                 |   | 20.6%                    | 4.5%      |            |
|                                          | HER2+           | N | <b>5</b>                 | <b>2</b>  | <b>7</b>   |
|                                          |                 | % | 71.4%                    | 28.6%     | 5.9%       |
|                                          |                 |   | 5.2%                     | 9.1%      |            |
|                                          | Basal Like      | N | <b>12</b>                | <b>3</b>  | <b>15</b>  |
|                                          |                 | % | 80.0%                    | 20.0%     | 12.6%      |
|                                          |                 |   | 12.4%                    | 13.6%     |            |
|                                          | Укупно          | N | <b>97</b>                | <b>22</b> | <b>119</b> |
|                                          |                 | % | 81.5%                    | 18.5%     | 39.0%      |
|                                          |                 |   |                          |           |            |
|                                          | Укупно          | N | <b>262</b>               | <b>43</b> | <b>305</b> |
|                                          |                 | % | 85.9%                    | 14.1%     | 100.0%     |

Након регруписавања на Луминал групу и ТНКД, ХЕР2+ групу, долазимо до податка да је у Луминал групи дошло до појаве поврата болести код 35 пацијенткиња. Поштедна оперативна техника је примењена код 18, а радикална код 17 пацијенткиња. Осам пацијенткиња из лошије прогностичке групе (ТНКД, ХЕР2+) су у току праћења добиле поврат болести, код три пацијенткиње је урађен поштедни оперативни захват а код пет радикални оперативни захват.

Табела 34. Преживљавање без болести у односу на две групе (Луминал–ТНКД, ХЕР2+)

| Оперативне технике<br>Молекуларни подтип |                    |   | Преживљавање без болести |       | Укупно |
|------------------------------------------|--------------------|---|--------------------------|-------|--------|
|                                          |                    |   | ДА                       | НЕ    |        |
| Поштедна                                 | Luminal            | N | 134                      | 18    | 152    |
|                                          |                    | % | 88.2%                    | 11.8% | 81.7%  |
|                                          | Basal Like i HER2+ | N | 31                       | 3     | 34     |
|                                          |                    | % | 91.2%                    | 8.8%  | 18.3%  |
|                                          | Укупно             | N | 165                      | 21    | 186    |
|                                          |                    | % | 88.7%                    | 11.3% | 61.0%  |
| Радикална                                | Luminal            | N | 80                       | 17    | 97     |
|                                          |                    | % | 82.5%                    | 17.5% | 81.5%  |
|                                          | Basal Like i HER2+ | N | 17                       | 5     | 22     |
|                                          |                    | % | 77.3%                    | 22.7% | 18.5%  |
|                                          | Укупно             | N | 97                       | 22    | 119    |
|                                          |                    | % | 81.5%                    | 18.5% | 39.0%  |
| Укупно                                   | Luminal            | N | 214                      | 35    | 249    |
|                                          |                    | % | 85.9%                    | 14.1% | 81.6%  |
|                                          | Basal Like i HER2+ | N | 48                       | 8     | 56     |
|                                          |                    | % | 85.7%                    | 14.3% | 18.4%  |
|                                          | Укупно             | N | 262                      | 43    | 305    |
|                                          |                    | % | 85.9%                    | 14.1% | 100.0% |

Упоређујући поштедну оперативну технику у односу на припадност одређеном молекуларном подтипу карцинома дојке, применом  $\chi^2$  теста уз корекцију према Yates-у, није добијена статистички значајна разлика ( $\chi^2 = 0.041$ ,  $p = 0.839$ ) у односу на преживљавање без болести (DFS).

Упоређујући радикалне оперативне технике у односу на молекуларни подтип тумора, применом  $\chi^2$  теста, уз корекцију према Yates-у, није добијена статистички значајна разлика ( $\chi^2 = 0.069$ ,  $p = 0.792$ ) у односу на стопу преживљавања без болести.

Применом  $\chi^2$  теста није добијена статистички значајна разлика ( $\chi^2 = 0.002$ ,  $p = 0.964$ ) коришћене оперативне технике на молекуларни подтип у односу на стопу преживљавања без болести.

Од укупно 305 испитиваних пацијенткиња смртни исход је верификован код њих 30 (9,8%) у укупном праћењу. У односу на петогодишњи период праћења забележено је 19 смртних исхода, те је стопа морталитета у петогодишњем периоду праћења износила 6,2%.

Од 17 смртних исхода који су забележени у групи пацијенткиња код којих је спроведен поштедни оперативни захват, највећи број 13 (76,5%) је припадао Луминал Б подтипу. Такође, и у групи где је спроведен радикални оперативни захват, од забележених 13 смртних исхода, 6 (46,2%) пацијенткиња је припадало Луминал Б подтипу. Већина смртних исхода у Луминал Б подтипу у односу на остале подтипове, обзиром да није утврђена статистичка значајност у преживљавању између молекуларних подтипова, пре свега је последица чињенице да је група пацијенткиња са Луминал Б подтипом била најбројнија у односу на остале подтипове.

Упоређујући примену поштедне оперативне технике у односу на молекуларни подтип тумора, применом  $\chi^2$  теста уз корекцију према Yates-у, није добијена статистички значајна разлика ( $\chi^2 = 1.120$ ,  $p = 0.290$ ) у односу на укупно преживљавање (OS) испитиваних пацијенткиња.

Упоређујући примену радикалне оперативне технике у односу на молекуларни подтип тумора, применом  $\chi^2$  теста уз корекцију према Yates-у, добијена је статистички значајна разлика ( $\chi^2 = 5.495$ ,  $p = 0.019$ ) у односу на укупно преживљавање испитиваних пацијенткиња.

Табела 35. Укупно преживљавање у односу на подтип и оперативни захват

| Оперативна техника<br>Молекуларни подтип |                 | Укупно преживљавање (OS) |            |           | Укупно     |
|------------------------------------------|-----------------|--------------------------|------------|-----------|------------|
|                                          |                 |                          | ДА         | НЕ        |            |
| Поштедна                                 | Luminal A       | N                        | <b>39</b>  | <b>1</b>  | <b>40</b>  |
|                                          |                 | %                        | 97.5%      | 2.5%      | 21.5%      |
|                                          | Luminal B       | N                        | <b>79</b>  | <b>13</b> | <b>92</b>  |
|                                          |                 | %                        | 85.9%      | 14.1%     | 49.5%      |
|                                          | Luminal B HER2+ | N                        | <b>18</b>  | <b>2</b>  | <b>20</b>  |
|                                          |                 | %                        | 90.0%      | 10.0%     | 10.8%      |
|                                          | HER2+           | N                        | <b>8</b>   | <b>1</b>  | <b>9</b>   |
|                                          |                 | %                        | 88.9%      | 11.1%     | 4.8%       |
|                                          | Basal Like      | N                        | <b>25</b>  | <b>0</b>  | <b>25</b>  |
|                                          |                 | %                        | 100.0%     | 0.0%      | 13.4%      |
| Радикална                                | Укупно          | N                        | <b>169</b> | <b>17</b> | <b>186</b> |
|                                          |                 | %                        | 90.9%      | 9.1%      | 61.0%      |
|                                          | Luminal A       | N                        | <b>20</b>  | <b>0</b>  | <b>20</b>  |
|                                          |                 | %                        | 100.0%     | 0.0%      | 16.8%      |
|                                          | Luminal B       | N                        | <b>50</b>  | <b>6</b>  | <b>56</b>  |
|                                          |                 | %                        | 89.3%      | 10.7%     | 47.1%      |
|                                          | Luminal B HER2+ | N                        | <b>20</b>  | <b>1</b>  | <b>21</b>  |
|                                          |                 | %                        | 95.2%      | 4.8%      | 17.6%      |
|                                          | HER2+           | N                        | <b>4</b>   | <b>3</b>  | <b>7</b>   |
|                                          |                 | %                        | 57.1%      | 42.9%     | 5.9%       |
|                                          | Basal Like      | N                        | <b>12</b>  | <b>3</b>  | <b>15</b>  |
|                                          |                 | %                        | 80.0%      | 20.0%     | 12.6%      |
|                                          | Укупно          | N                        | <b>106</b> | <b>13</b> | <b>119</b> |
|                                          |                 |                          | 89.1%      | 10.9%     | 39.0%      |

У табели 36. приказана је стопа укупног преживљавања између регруписаних подтипова (ТНКД, ХЕР2+ према Луминал подтиповима) у односу на примењену оперативну технику.

Табела 36. Укупно преживљавање између две упоредне групе (Луминал-ТНКД, ХЕР2+)

| Оперативна техника<br>Молекуларни подтип |                    |   | Укупно<br>преживљавање (OS) |       |        |
|------------------------------------------|--------------------|---|-----------------------------|-------|--------|
|                                          |                    |   | ДА                          | НЕ    | Укупно |
| Поштедна                                 | Luminal            | N | 136                         | 16    | 152    |
|                                          |                    | % | 89.5%                       | 10.5% | 81.7%  |
|                                          | Basal Like i HER2+ | N | 33                          | 1     |        |
|                                          |                    | % | 97.1%                       | 2.9%  | 18.3%  |
|                                          | Укупно             | N | 169                         | 17    |        |
|                                          |                    | % | 90.9%                       | 9.1%  | 61.0%  |
| Радикална                                | Luminal            | N | 90                          | 7     | 97     |
|                                          |                    | % | 92.8%                       | 7.2%  | 81.5%  |
|                                          | Basal Like i HER2+ | N | 16                          | 6     |        |
|                                          |                    | % | 72.7%                       | 27.3% | 18.5%  |
|                                          | Укупно             | N | 106                         | 13    |        |
|                                          |                    | % | 89.1%                       | 10.9% | 39.0%  |
| Укупно                                   | Luminal            | N | 226                         | 23    | 249    |
|                                          |                    | % | 90.8%                       | 9.2%  | 81.6%  |
|                                          | Basal Like i HER2+ | N | 49                          | 7     |        |
|                                          |                    | % | 87.5%                       | 12.5% | 18.4%  |
|                                          | Укупно             | N | 275                         | 30    |        |
|                                          |                    | % | 90.2%                       | 9.8%  | 100.0% |

Применом  $\chi^2$  теста није добијена статистички значајна разлика ( $\chi^2 = 0.549$ ,  $p = 0.459$ ) у укупном преживљавању испитиваних пацијенткиња у односу на примењену оперативну технику и регруписане молекуларне подтипове тумора.

## 5.8 Анализа примењене оперативне технике у односу на стопу рецидива, метастаза, преживљавања без болести и укупног преживљавања

Статистичким анализама утврђена је разлика у примењеним оперативним захватима у односу на стопу ЛРР, метастаза, периода без болести и укупног преживљавања.

Поштедне оперативне технике су примењене код осам (61,5%) од 13 пацијенткиња код којих је регистрован локални рецидив, и код 178 (61%) од 292 код којих није регистрован ЛРР.

Табела 37. Стопа ЛРР у односу на оперативну технику

| Оперативне технике |   | ЛРР       |            | Укупно     |
|--------------------|---|-----------|------------|------------|
|                    |   | ДА        | НЕ         |            |
| Поштедна           | N | <b>8</b>  | <b>178</b> | <b>186</b> |
|                    | % | 4.3%      | 95.7%      | 61.0%      |
|                    |   | 61.5%     | 61.0%      |            |
| Радикална          | N | <b>5</b>  | <b>114</b> | <b>119</b> |
|                    | % | 4.2%      | 95.8%      | 39.0%      |
|                    |   | 38.5%     | 39.0%      |            |
| Укупно             | N | <b>13</b> | <b>292</b> | <b>305</b> |
|                    | % | 4.3%      | 95.7%      | 100.0%     |

Применом  $\chi^2$  теста није добијена статистички значајна разлика ( $\chi^2 = 0.002$ ,  $p = 0.967$ ) примењених оперативних техника у односу на присуство ЛРР.

Укупно је евидентирано 36 (11,8%) пацијенткиња, од анализираних 305, код којих су верификоване удаљене метастазе карцинома дојке. Од 186 пацијенткиња код којих је урађен поштедни оперативни захват, код њих 16 (8,6%) верификоване су удаљене метастазе. У групи пацијенткиња код којих је рађен радикални оперативни захват, од њих 119 анализираних код 20 (16,8%) пацијенткиња су верификоване удаљене метастазе.

Стопа удаљених метастаза је била већа у групи пацијенткиња код којих је спроведен радикални оперативни захват. Овај резултат свакако говори више о самој важности биологије тумора у односу на примењени тип оперативне технике које су коришћене у току локалног хируршког лечења.

Табела 38. Оперативне технике у односу на стопу метастаза

| Оперативна техника |   | Удаљене метастазе |            | Укупно     |
|--------------------|---|-------------------|------------|------------|
|                    |   | ДА                | НЕ         |            |
| Поштедна           | N | <b>16</b>         | <b>170</b> | <b>186</b> |
|                    | % | 8.6%              | 91.4%      | 61.0%      |
|                    |   | 44.4%             | 63.2%      |            |
| Радикална          | N | <b>20</b>         | <b>99</b>  | <b>119</b> |
|                    | % | 16.8%             | 83.2%      | 39.0%      |
|                    |   | 55.6%             | 36.8%      |            |
| Укупно             | N | <b>36</b>         | <b>269</b> | <b>305</b> |
|                    | % | 11.8%             | 88.2%      | 100.0%     |

Применом  $\chi^2$  теста добијена је статистички значајна разлика ( $\chi^2 = 4.693$ ,  $p = 0.030$ ) примењених оперативних техника у односу на присуство удаљених метастаза.

У анализи преживљавања без болести (DFS) у зависности од спроведене оперативне технике, од 186 пацијенткиња код којих је урађен поштедни оперативни захват, код њих 21 (11,3%) појавио се локо-регионални рецидив и/или метастаза карцинома дојке. Код радикалних оперативних захвата, од укупно 119 пацијенткиња код њих 22 (18,5%) дошло је до појаве локо-регионалних рецидива и/или метастаза. Мања стопа преживљавања без болести забележена је у групи пацијенткиња код којих је рађен радикални оперативни захват. На нижу стопу преживљавања без болести, у групи са радикалним оперативним захватима, утицала је пре свега већа стопа удаљених метастаза у тој групи.

Табела 39. Преживљавање без појаве болести у односу на оперативни захват

| Оперативна техника |   | DFS        |           | Укупно     |
|--------------------|---|------------|-----------|------------|
|                    |   | ДА         | НЕ        |            |
| Поштедна           | N | <b>165</b> | <b>21</b> | <b>186</b> |
|                    | % | 88.7%      | 11.3%     | 61.0%      |
|                    |   | 63.0%      | 48.8%     |            |
| Радикална          | N | <b>97</b>  | <b>22</b> | <b>119</b> |
|                    | % | 81.5%      | 18.5%     | 39.0%      |
|                    |   | 37.0%      | 51.2%     |            |
| Укупно             | N | <b>262</b> | <b>43</b> | <b>305</b> |
|                    | % | 85.9%      | 14.1%     | 100.0%     |

Применом  $\chi^2$  теста није добијена статистички значајна разлика ( $\chi^2 = 3.104$ ,  $p = 0.078$ ) између примењених оперативних техника у односу на преживљавање без болести.

Од 186 пацијенткиња код којих је примењен поштедни оперативни захват, код њих 17 (9,2%) евидентиран је смртни исход. У групи пацијенткиња код којих је рађен радикални оперативни захват, од њих 119 код 13 (10,9%) пацијенткиња верификован је смртни исход у току периода праћења.

Табела 40. Стопа преживљавања у односу на оперативну технику

| Оперативна техника |   | OS         |           | Укупно     |
|--------------------|---|------------|-----------|------------|
|                    |   | ДА         | НЕ        |            |
| Поштедна           | N | <b>169</b> | <b>17</b> | <b>186</b> |
|                    | % | 90.9%      | 9.1%      | 61.0%      |
|                    |   | 61.5%      | 56.7%     |            |
| Радикална          | N | <b>106</b> | <b>13</b> | <b>119</b> |
|                    | % | 89.1%      | 10.9%     | 39.0%      |
|                    |   | 38.5%      | 43.3%     |            |
| Укупно             | N | <b>275</b> | <b>30</b> | <b>305</b> |
|                    | % | 90.2%      | 9.8%      | 100.0%     |

Применом  $\chi^2$  теста није добијена статистички значајна разлика ( $\chi^2 = 0.261$ ,  $p = 0.610$ ) између примењене оперативне технике и укупног преживљавања пацијенткиња оболелих од карцинома дојке.

## 6. ДИСКУСИЈА

Класификацијом карцинома дојке на интринзичне молекуларне подтипове (Луминал А, Б, Б ХЕР2+, ХЕР2+, ТНКД), методом генског профилисања, направљен је велики искорак према циљаном лечењу карцинома дојке. Данас у употреби имамо више типова стандардизованих тестова за генско профилисање, као што су Oncotype DX, MammaPrint, PAM50, и други <sup>[43]</sup>. Циљ тестова је, између осталог, и процена да ли ће пацијент имати корист од примљене специфичне онколошке терапије. Међутим, због недоступности генског тестирања за ширу популацију, од стране референтних институција и стручних удружења, усвојена је такозвана сурогат класификација карцинома дојке на подтипове која је базирана на имунохистохемији <sup>[44]</sup>.

Имунохистохемија нам даје предиктивне параметре (биомаркере) карцинома дојке, који се огледају у присуству естроген и прогестерон рецептора, експресији ХЕР2 рецептора и митотског индекса пролиферације (Ki67). Предиктивни параметри нам сугеришу какву ће корист имати пацијенти од примене одређеног терапијског протокола. Значај класификације на молекуларне подтипове огледа се пре свега у одређивању селектоване групе пацијената код којих се очекује добар одговор на примљену терапију, уколико је она индикована. Са друге стране, профилишу се пацијенти код којих на основу молекуларног подтипа не очекујемо добар одговор на специфичну онколошку терапију, те се у том смислу потенцира као инцијални вид лечења локални третман. Као последица ових сазнања, данас распознајемо молекуларне подтипове код којих очекујемо добар одговор на специфичну онколошку терапију. Ту пре свега спадају молекуларни подтипови са експресијом ХЕР2 рецептора (ХЕР2+), као и подтип ТНКД са одсуством хормонских (ЕР-/ПР-) рецептора и одсуством експресије ХЕР2 (ХЕР2-) рецептора. Истовремено, ова два подтипа представљају и два биолошки најагресивнија типа карцинома дојке <sup>[45]</sup>.

Сазнања везана за молекуларно профилисање карцинома дојке утицала су и на измену протокола лечења када је у питању неoadјувантни третман (НХТ). Неоадјувантни третман се некада користио искључиво код локално-узнапредовалих и иноперабилних карцинома дојке. Данас, на основу смерница и водича за дијагностику и лечење карцинома дојке, већина пацијената са ХЕР2+ и ТНКД започиње лечење управо неoadјувантним приступом. Неоадјувантни третман истовремено омогућава „in vivo“ праћење учинка примењеног протокола хемиотерапије <sup>[45,46]</sup>.

Мета-анализом урађених студија, упоређујући примену НХТ у односу на адјувантну ХТ, након просечног десетогодишњег праћења, дошло се до резултата да је стопа локалних рецидива била већа у групи пацијенткиња са НХТ. Такав резултат се делимично правдао чињеницом да у више студија, након спроведене НХТ и постигнутог комплетног патохистолошког одговора (pCR), није спроведено локално хируршко лечење. Код стопе удаљених метастаза, периода преживљавања без болести и укупног преживљавања, није било статистички значајне разлике између посматраних група пацијенткиња које су третиране неoadјувантном хемиотерапијом у односу на пацијенткиње код којих је примењена адјувантна ХТ. <sup>[46]</sup>

Резултати наше студије базирани су на сурогат класификацији молекуларних подтипова карцинома дојке. Између молекуларних подтипова упоређивана је стопа локалних рецидива, стопа удаљених метастаза, период преживљавања без болести, и укупно преживљавање испитаница. Анализиран је значај молекуларних подтипова на примењено локално хируршко лечење. У студији су такође описани и одређени прогностички параметри карцинома дојке, као што је величина тумора, градус тумора, статус аксиларних лимфних чворова и лимфо-васкуларна инвазија. Бројним студијама је доказано да је величина тумора у корелацији са стопом ЛРР, метастаза и укупног преживљавања <sup>[47]</sup>. Утицај величине тумора, као и захваћеност аксиларних лимфних чворова метастазама, најбоље се приказује у студијама које су рађене пре увођења специфичне онколошке и радиотерапије, када је хирургија била једини модалитет лечења. У студији Розена са сарадницима након 18-годишњег праћења, укупно преживљавање од 88% имале су пацијенткиње са тумором мањим од 1cm и негативним лимфним чворовима, а 74% са тумором од 1–2cm. Код пацијенткиња које су имале само један захваћени лимфни чвор, преживљавање је износило 66%. <sup>[48]</sup> Ти подаци свакако говоре да инфилтрација лимфних чворова секундарним депозитима и даље остаје један од значајних прогностичких параметара када је у питању релапс болести <sup>[47,48]</sup>.

## 6.1 Опште карактеристике испитиваних пацијенткиња

У општим карактеристикама испитиваних пацијенткиња анализирана је старосна доб, локализација тумора у дојци, мултифокалност, тип оперативног захвата, стадијум болести и постоперативни период праћења.

Просечна старосна доб испитаница износила је 65 година. Узимајући у обзир молекуларне подтипове, највиша просечна старосна доб забележена је у групи ХЕР2+ подтипа (69,5), а најнижа у Луминал Б ХЕР2+ подтипу (60). Од укупног броја испитаница 10% било је млађе старосне доби од 50 година, а од тог процента 90% испитаница је припадало Луминал подтипу. Више аутора је наводило податак да је ТНКД чешће био заступљен код млађих жена.

У студији Абдулкарима и аутора <sup>[40]</sup>, која је анализирала стопу ЛРР код ТНКД у току седмогодишњег праћења 768 пацијенткиња, примећен је висок проценат млађих пацијенткиња. Око 40 % пацијенткиња било је млађе од 50 година. Такође и у студији Ганги и сарадника <sup>[49]</sup>, примећено је да се фенотип ТНКД чешће јавља код млађих жена, и већег је градуса у односу на остале типове. Корејска студија <sup>[50]</sup> наводи чешће јављање подтипова ХЕР2+ и ТНКД код млађих пацијенткиња, као и већи хистолошки градус. ХЕР2 позитивни карцином дојке је издвојен као тип који је повезан са лошијом прогнозом.

У нашем истраживању нису потврђени наводи одређених студија да су млађе пацијенткиње чешће имале ТНКД подтип. Свега 5% испитиваних пацијенткиња са фенотипом ТНКД било је млађе старосне доби од 50 година. У односу на остале подтипове, највећи проценат пацијенткиња млађих од 50 година забележен је у подтипу Луминал Б ХЕР2+ (19,5%).

Карцином дојке се најчешће појављује у горњем-латералном квадранту, што се углавном повезује са ткивом дојке које се у том квадранту задржава и код жена у менопаузи <sup>[51]</sup>. Локализација тумора и у нашој студији је најчешће припадала горњем-латералном квадранту, а то је био случај у свим молекуларним подтиповима. После ГЛК најчешћа локализација тумора била је ГМК и ДЛК. Карцином дојке је нешто чешће био локализован у левој дојци (52,8%).

Један од разлога који може утицати на појаву локалног рецидива је и недијагностикована мултифокалност и/или мултицентричност тумора. Захваљујући увођењу магнетне резонанце у дијагностику дојке, због њене изражене сензитивности,

дијагностиковање мултицентричности и/или мултифокалности тумора значајно је порасло. Мања студија, са заступљеношћу од 12,5% испитаница са ТНКД и 4,5% са ХЕР2+ карциномом дојке, имала је за циљ утврђивање резидуалног тумора у дојци. Код поштедних оперативних захвата рађена је реексцизија или мастектомија, након протекла 3 месеца од операције, а у циљу идентификације резидуалног тумора. Резултати су показали да се код 32 % испитаница у узорцима верификовао резидуални тумор, највише код ТНКД подтипа (51%), а затим 31% код ХЕР2+, и 30% код Луминал подтипа. Ти подаци указују да и стопа ЛРР може бити већа код ТНКД управо због потенцијалног резидуалног тумора у дојци <sup>[41]</sup>. Међутим, данашњи протоколи модерног онко-хирушког лечења карцинома дојке препоручују да се код планираног поштедног оперативног захвата или одређених типова карцинома дојке, као што је лобуларни карцином, обавезно ради преглед дојки магнетном резонанцом. Магнетна резонанца која описује мултифокалност и/или мултицентричност тумора је, између осталог, и један од разлога повећаног броја радикалних хируршких захвата. У нашој студији мултифокалност тумора је забележена код 8,5% (26/305) испитиваних пацијенткиња, и статистичком анализом није утврђен њен утицај на укупно преживљавање.

Студије са дугогодишњим праћењем пацијенткиња оперисаних због карцинома дојке доказале су да тип оперативног захвата не утиче на укупно преживљавање <sup>[10,12]</sup>. У нашем истраживању поштедни оперативни захват је урађен код 186 (61%) испитаница, а радикални оперативни захват код 119 (39%). Један од разлога већег броја поштедних оперативних захвата је и чињеница да је код 60% испитаница тумор био мањи од 2cm, те самим тим и локални налаз погоднији за поштедни оперативни захват.

На основу величине тумора и статуса аксиларних лимфних чворова, највећи део испитаница припадао је првом стадијуму (IA) болести (60%), а осталих 40% припадало је другом стадијуму (II) према АЈСС класификацији <sup>[23]</sup>.

Препоруке Америчког удружења клиничких онколога (ASCO) за праћење пацијенткиња након примарног оперативног захвата односе се на фреквенцију клиничких прегледа у току године код онколошких пацијената. Са тим у вези, препоручено је да се код онколошког пацијента оболелог од карцинома дојке клинички преглед обавља једном у 3–6 месеци у прве три године од оперативног захвата. Следеће две године (4. и 5.) препорука је да се клинички преглед обави једном у 6–12 месеци. Након пет година од оперативног захвата клинички преглед се обавља једном годишње.

Код поштедног оперативног захвата на дојци мамографија се препоручује најкасније годину дана од оперативног захвата, или најмање 6 месеци од спроведене адјувантне РТ. Затим, у даљем праћењу се мамографија препоручује једном годишње. Када је у питању додатна дијагностика (РТГ плућа, УЗ абдомена, РТГ или сцинтиграфија аксијалног скелета, КТ, МР, ПЕТ-КТ, Тм. маркери), не препоручује се у рутинском праћењу код асимптоматских пацијената и уредног клиничког налаза <sup>[52]</sup>.

У нашој студији контролни прегледи онколога обављани су прве две године праћења једном у 3-4 месеца. Затим од 3. до 5. године једном у 6 месеци. Након пет година од оперативног захвата клинички преглед се обављао једном годишње.

Контролни ултрасонографски постоперативни прегледи рађени су 6 месеци, а мамографски контролни прегледи након 12 месеци од урађеног оперативног захвата.

Просечни период праћења, за највећи број испитаница, износио је 75 месеци (6,3 година).

## 6.2 Преглед хистолошко – морфолошких карактеристика

На основу досадашњих сазнања, јасно се издваја чињеница да што је тумор већег дијаметра у моменту постављања дијагнозе, то је већа и вероватноћа да су регионални лимфни чворови инфилтровани туморским ћелијама, а самим тим и већа вероватноћа настанка удаљених метастаза. На основу мета-анализе Сопика и сарадника<sup>[53]</sup>, којом је обухваћено око 820 000 пацијенткиња, постоји јасна корелација између величине тумора (7–60mm) и могућности локо-регионалног и удаљеног метастазирања. Имајући у виду да величина тумора има утицаја на ширење болести, и сама ТНМ класификација је недовољно прецизна када се ради о Т стадијуму. Тумори класификовани са Т2 имају дијаметар од 21mm до 49mm, али гледајући волумен тумора разлика је значајна, 4 500mm<sup>3</sup> у односу на 60 000mm<sup>3</sup> <sup>[54]</sup>. Када су у питању мали карциноми дојке ( $\leq 1\text{cm}$ ) одлука о лечењу доноси се на основу биологије тумора, односно припадности одређеном молекуларном подтипу <sup>[55]</sup>.

Просечна величина тумора испитиваних пацијенткиња у нашој студији износила је 19mm. Најмања просечна величина према молекуларним подтипovima забележена је код Луминал А подтипа (13mm), а највећа код ХЕР2+ подтипа (25mm).

Анализа хистолошког и нуклеарног градуса тумора даје нам податке о биолошкој агресивности тумора, и представља предиктивни параметар. На одређивање нуклеарног градуса утичу карактеристике једара туморских ћелија, док на одређивање хистолошког градуса значај има архитектоника ћелијске структуре. Градирање тумора се врши по модификованој методи Scarff–Bloom–Richardson-а по Elston–Ellis-у (Nottingham score). Тумори градуса 3 говоре у прилог лоше диферентоване неоплазме, а тај податак свакако утиче и на одлуку о лечењу (ХТ, РТ).

У нашој студији највећи број испитаница припадао је градусу 2 (61%), затим градусу 3 са 26,2%, док је градус 1 био забележен код 12,8% испитаница. Градус 3 је доминантно био заступљен код ТНКД (72,5%) и код ХЕР2+ подтипа (56,2%), што указује на агресивност поменутих подтипова.

Лимфо-васкуларна инвазија (ЛВИ) је још један од параметара који се сматрају предиктивним. Највећи број испитиваних пацијенткиња није имао ЛВИ. Од укупног броја испитаница код њих 45,9% није забележено присуство лимфо-васкуларне инвазије. Интересантно је приметити да је васкуларна инвазија била присутна код 1,6%

испитаница, и све испитанице су припадале подтипу Луминал Б. У току праћења највећа стопа удаљених метастаза забележена је управо у овом подтипу.

Статус аксиларних лимфних чворова сматра се једним од важнијих прогностичких параметара код пацијенткиња оболелих од карцинома дојке. Мета-анализа, спроведена од стране Колаборативне групе за рани карцином дојке (ЕВСТСГ)<sup>[56]</sup>, код пацијенткиња са естроген позитивним карциномом дојке и инфилтрацијом лимфних чворова, показала је да примена ХТ и хормоналне терапије може преполовити ризик од смртности код пацијенткиња оболелих од карцинома дојке. Јасно је, да због присутне хетерогености тумора, један број пацијенткиња који није одреаговао на примљену ХТ очигледно нема тај бенефит.

Хируршки радикалитет у аксиларној лимфаденктомији смањивао се временом, и на неки начин пратио је смањивање хируршког радикалитета и када је у питању презервација ткива дојке код поштедних оперативних захвата. Смањивање радикалитета се најпре огледало у избегавању дисекције трећег спрата аксиле по Бергу, изузев код јасне инфилтрације лимфних чворова, или код проширене болести у I и II спрату аксиле. Свој израз овакав оперативни захват добио је у модификованој радикалној мастектомији по Мадену (Madden). Почетком деведесетих година XX века долази до увођења сентинел процедуре у аксили, која додатно смањује хируршки радикалитет. Бројне студије (NSABP В-32, ALMANAC, FRANSENOD)<sup>[57-59]</sup> су потврдиле валидност и онколошку безбедност ове методе која данас представља стандардну процедуру код раних карцинома дојке са негативном пазушном јамом. Студије које су направиле додатни искорак у области аксиларне хирургије, најпре су искључиле потребу за аксиларном дисекцијом код микрометастаза у сентинел лимфном чвору (IBSCG 23-01)<sup>[60]</sup>, а затим и код макрометастаза у сентинел лимфном чвору уз спроведену постоперативну РТ (ACOSOG Z0011, AMAROS)<sup>[61,62]</sup>.

Након све чешће примене неoadјувантне хемиотерапије (НХТ) у лечењу карцинома дојке, а самим тим и последичног смањивања болести у аксили, поштедни хируршки приступ у виду сентинел биопсије постао је један од препоручених приступа и након примљене ХТ. Око саме процедуре сентинел биопсије код пацијенткиња код којих је предвиђен неoadјувантни третман, постоје и даље контроверзе, те водичи за дијагностику и лечење карцинома дојке препоручују више приступа. Сагласни су у препоруци да се након НХТ процедура сентинел биопсије спроводи коришћењем двојне методе (радиофармак + боја), и да мора бити узорковано најмање 3-4 сентинел лимфна

чвора, због веће стопе лажно негативних налаза која је забележена код пацијенткиња након примљене НХТ. Постоје одређене препоруке да се сентинел биопсија, код клинички негативне пазушне регије, може урадити и пре започињања НХТ. [63]

Након поделе карцинома дојке на интринзичке подтипове (Луминал, ТНҚД, ХЕР2+), и студија које су вођене узимајући у обзир припадност одређеном молекуларном подтипу, дошло се до закључка да одређени подтипови карцинома дојке корелирају са инфилтрацијом аксиларних лимфних чворова. Данас је захваљујући увођењу молекуларних генетских тестова (Oncotype DX 21-gene Breast Cancer Recurrence Score® RS; Genomic Health, Redwood City, CA) омогућено да се поузданије предвиди прогноза болести код пацијенткиња са хормонски позитивним карцином дојке, са или без лимфонодалних метастаза. Поменути тестирањем се код пацијенткиња са хормонски позитивним тумором и негативном пазушном јамом тачније предвиђа корист од примљене ХТ, те се на тај начин избегава примена код пацијенткиња код којих се не очекује добар одговор на примљену терапију. [64]

Оно што је значајно напоменути, захваљујући генетском тестирању, долази се до сазнања да поједине пацијенткиње имају корист од примљене ХТ независно од тога да ли постоји инфилтрација лимфних чворова или не. Ова сазнања свакако су допринос у сазнавању комплексне хетерогености туморских ћелија, оличене између осталог и у инфилтрацији лимфних чворова. Студија ACOSOG Z0011, код одређеног броја селектованих пацијената, показала је да изостављање аксиларне лимфаденектомије код пацијенткиња са метастатским (1–2) сентинел лимфним чвором, није имало утицаја на повећану стопу релапса болести у аксими, али ни на укупно преживљавање пацијенткиња. Резултати показују, десет година од почетка студије, да је стопа релапса у аксими била мања од 2% и у групи пацијенткиња са аксиларном лимфаденектомијом, као и у групи пацијенткиња са изостављеном дисекцијом аксиле. Немачка студија која је укључила више од 13 000 пацијенткиња, селектованих према ACOSOG Z0011 критеријумима, показала је драстично смањење урађених лимфаденектомија, са 95% на 47%. [65]

У нашој студији лимфонодалне метастазе биле су присутне код 27,2% (83/305) испитаница. Највећи број пацијенткиња (50,6%) имало је један метастатски лимфни чвор, два метастатска лимфа чвора 27,7%, и 18 (21,7%) испитаница имало је три верификована метастатска лимфна чвора у дисектату аксиле. Подтипови који су имали највећу

корелацију са лимфонодалним метастазама су: ХЕР2+ (37,5%), Луминал Б (33,1%) и ТНҚД (22,5%).

Имунохистохемијско одређивање естроген и прогестерон рецептора, као и одређивање експресије ХЕР2 рецептора, данас је незаобилазни део у процесу доношења одлуке о адекватној специфичној онколошкој терапији. Познато је да биолошке карактеристике карцинома дојке имају утицаја на степен ризика од релапса болести и преживљавање. Пацијенти са хормонски негативним тумором (ЕР-/ПР-) и без присутне експресије ХЕР2 (ХЕР2-) рецептора имају виши ризик за локо-регионални рецидив без обзира на тип оперативног захвата <sup>[66]</sup>. Да се ради о израженој хетерогености код молекуларних подтипова говори и чињеница да је ефекат истог протокола примењене хемиотерапије код ХЕР2+ подтипа различит код пацијенткиња са хормонски позитивним у односу на хормонски негативни карцином дојке. Значајно већа стопа комплетне патохистолошке регресије (pCR – pathohystologic complete response) тумора забележена је у групи хормонски негативних и ХЕР2+ тумора <sup>[26]</sup>.

У нашој студији код већине испитаница (81,6%) забележена је хормонска сензитивност са позитивним естроген и/или прогестерон рецепторима. Експресија ХЕР2 рецептора забележена је код 18,6% испитаница са или без хормонске сензитивности. ХЕР2+ подтип карцинома дојке, без присутне хормонске сензитивности, забележен је код 5,2% (16/305) испитаница.

### 6.3 Молекуларни подтипови карцинома дојке

Већина спроведених студија је као најагресивније биолошке подтипове карцинома дојке издвојила троструко негативни и ХЕР2 позитивни а хормонски негативни подтип. То је потврђено већом стопом локо-регионалних рецидива и већом стопом удаљених метастаза код ових типова тумора. То је свакако условљавало и мању стопу периода преживљавања без болести (DFS) у овим подтиповима.

Ганги и сарадници<sup>[49]</sup> анализирали су податак да ТНКД подтип има већи ризик за аксиларне лимфонодалне метастазе у односу на остале подтипове. Од око 3 000 анализираних пацијенткиња, дистрибуција лимфонодалних метастаза у односу на подтипове била је релативно равномерно заступљена. У групи са Луминал А/Б подтипом стопа лимфо-нодалних метастаза износила је 33%, у Луминал ХЕР2+ подтипу 42%, ТНКД 39%, и у ХЕР2+ подтипу 45% пацијенткиња са аксиларним лимфо-нодалним метастазама. Закључак студије упућује да су старосна доб, градус тумора, величина тумора и лимфо-васкуларна инвазија, фактори ризика за инфилтрацију аксиларних лимфонодуса.

Корејска студија са анализираних 360 пацијенткиња наводи ТНКД као предиктор лимфонодалних метастаза независно од величине тумора<sup>[67]</sup>.

Још једна корејска студија која је анализирала 446 пацијенткиња, од тог броја 94 (21%) са ТНКД, и 57 (13%) са ХЕР2+ карциномом дојке, није утврдила значајну разлику у стопи локо-регионалних рецидива, удаљених метастаза, периода преживљавања без болести, и укупном преживљавању<sup>[68]</sup>.

Немачка студија<sup>[69]</sup> која је анализирала 12 053 пацијенткиња такође потврђује лоше прогностичке карактеристике ХЕР2+ и ТНКД. Ова два типа предњаче у стопи рецидива и удаљених метастаза, а најлошија стопа преживљавања је такође њихова карактеристика. У кохорти испитиваних жена, 5,1% пацијенткиња припадало је ХЕР2+ карциному дојке а 11,4% подтипу ТНКД. Десетогодишњи период без болести најнижи је био у групи ТНКД (80,9%) и ХЕР2+ (79,8%), као и стопа укупног преживљавања (ТНКД 75,8%, ХЕР2+ 74,4%). Анализом је утврђено да су пацијенткиње са хормонски позитивним тумором (луминал А/Б) најчешће добијале метастазе у костима, пацијенткиње са ХЕР2+ тумором у јетри, а ТНКД у плућима.

Канадска студија<sup>[32]</sup> анализирала је такође ТНКД у односу на остале подтипове. Анализирано је 1 600 пацијенткиња, од тог броја код њих 11,2% радило се о ТНКД.

Закључак је да се код ТНҚД ради о агресивнијем тумору, да је у првих три године од дијагнозе овај тип тумора склон релапсу, али да се након тога вероватноћа релапса изједначава са осталим подтиповима. Типови ТНҚД имају већу вероватноћу добијања удаљених метастаза у односу на остале подтипове. У групи ТНҚД тумори су били релативно веће величине у односу на остале подтипове, а забележен је и већи проценат лимфо-нодалних метастаза (54%). Базал-лајк тип тумора је у студији био више присутан код афро–америчких жена, као и код пацијенткиња са мутацијом BRCA1 гена.

Тумори величине T1a имају готово подједнак ризик од смртности без обзира на молекуларни фенотип карцинома. Односно, ризик од смрти је мали без обзира на припадност тумора молекуларном подтипу. ЕР и ПР негативност носе већи ризик од смртности у односу на експресију ХЕР2 рецептора, без обзира на величину тумора. Стопа преживљавања, која је анализирана у односу на величину тумора (T1a, T1b, T1c, T2, T3), након 10-годишњег праћења пацијенткиња показала је да тип ТНҚД има у свим групама најлошији скор преживљавања <sup>[70]</sup>.

У нашој студији стопа локо-регионалног рецидива у петогодишњем периоду праћења у подтипу ТНҚД износила је 7,5%. Са истим процентом била је заступљена и стопа удаљених метастаза. Петогодишњи период без болести (DFS) имало је 90% испитиваних пацијенткиња, а укупно преживљавање износило је 92,5%.

У норвешкој студији<sup>[71]</sup> анализирано је око 27 000 жена у току седмогодишњег праћења. Од броја анализираних пацијенткиња 2 355 (8,8%) испитаница имало је ТНҚД, а 1 195 (4,4%) ХЕР2+ тумор дојке. Жене млађе од 40 година чешће су имале агресивније типове тумора (ТНҚД, Луминал Б ХЕР2, ХЕР2+), и већу карцином специфичну стопу морталитета. Код старијих пацијенткиња доминирао је тип Луминал А, који је иначе био најзаступљенији у односу на целокупан број пацијенткиња (54%).

У истраживању Васкончелоса и сарадника<sup>[44]</sup> најмањи период преживљавања без болести у првих пет година праћења био је у групи ХЕР2+ и Луминал Б подтипу, што се подудара и са резултатима добијеним у нашем истраживању, где су такође ова два подтипа карцинома дојке имали најагресивнији биолошки фенотип.

Пата и сарадници<sup>[72]</sup>, анализирајући период преживљавања без болести и укупно преживљавање у периоду од 5 и 10 година, код пацијенткиња са тумором мањим од 2cm, издвајају у првих пет година ТНҚД као подтип са најмањом стопом укупног преживљавања. Међутим, у следећих пет година до изражаја долази ХЕР2+ карцином дојке као биолошки најагресивнији подтип са најмањом стопом преживљавања. Студија

потврђује ХЕР2+ подтип код тумора мањих од 2cm као подтип са лошим прогностичким параметрима.

Холандска студија<sup>[73]</sup> након 10-годишњег праћења стопе локалних рецидива долази до закључка да ТНКД и ХЕР2+ карциноми дојке показују највећу стопу рецидива, најчешће у другој години праћења. Од укупног броја (8 062) анализираних пацијенткиња, 4,7% испитаница је добило локални рецидив, регионални рецидив 3%, а удаљене метастатске депозите добило је 15% испитаница. Лобуларни карциноми рецидивирали су чешће од дукталних. ТНКД манифестовали су најлошије 10-годишње преживљавање, а заједно са ХЕР2+ туморима показали су најкраћи период преживљавања без болести. У току 10-годишњег праћења укупно преживљавање према молекуларним подтиповима износило је: 74% у групи Луминал А, 67% у Луминал Б, 64,3% у ХЕР2+, и 61,4% у групи ТНКД. ТНКД су чешће били присутни код млађих особа, а Луминал А тип код старијих. Закључак студије указује на молекуларне подтипове као предикторне факторе за стопу локалног рецидива.

У нашем истраживању, пацијенткиње са ХЕР2 позитивним карциномом дојке имале су највећу стопу локо-регионалних рецидива (12,5%) и стопу удаљених метастаза (18,7%), што говори у прилог најагресивнијег биолошког подтипа карцинома дојке у овој студији. Петогодишњи период без појаве релапса имало је 75% испитиваних пацијенткиња овог подтипа. Стопа преживљавања у односу на карцином дојке износила је 81,3%. Имајући у виду да се ради о испитиваној групи са најмањим бројем испитаница (16), резултати би свакако били меродавнији да је већа група пацијенткиња са овим подтипом анализирана, али и ови резултати се подударају са резултатима других студија када је реч о агресивности овог типа тумора. Битно је нагласити да у моменту када је ова студија рађена испитиване пацијенткиње су углавном специфичну анти-ХЕР2 биолошку терапију моноклоналним антителима (Трастузумаб) примале у адјувантном сетингу. Данашњи протоколи дијагностике и лечења карцинома дојке код овог подтипа тумора препоручују неoadјувантну примену хемиотерапије код свих тумора већих од 2cm, док је адјувантна ХТ препоручена код тумора већих од 5mm<sup>[28]</sup>.

Проспективна студија<sup>[74]</sup> која је обухватила 4 113 испитаница са малим тумором (Т1a/b), показала је да оне имају одличну прогнозу и без примљене хемиотерапије, независно ком молекуларном подтипу припада тумор. У току петогодишњег праћења стопа релапса у групи испитаница са стадијумом Т1a без примљене ХТ износила је 2–7% а са стадијумом Т1b стопа је износила 4–10%. У групи испитаница које су примале

адјувантну ХТ са или без Трастузумаба стопа релапса у стадијуму Т1а износила је 0%, а у стадијуму Т1b износила је 4–6%.

У Луминал групи карцинома дојке за сада разликујемо три фенотипа, Луминал А, Луминал Б и Луминал Б ХЕР2+. Од наведена три подтипа, Луминал А подтип важи за карцином са најбољим прогностичким параметрима када је у питању релапс болести и преживљавање. У добијеним резултатима наше студије то се и потврђује. Луминал А подтип је тумор са најмањом стопом локо-регионалних рецидива (1,7%), удаљених метастаза (5%), и највећом стопом укупног петогодишњег преживљавања (100,0%). Статистичком анализом података, Луминал А подтип је показао високо статистички значајно боље преживљавање у односу на пацијенткиње са ХЕР2+ подтипом, и статистички значајно боље преживљавање у односу на пацијенткиње са Луминал Б подтипом тумора. Луминал Б подтип је показао највећу биолошку агресивност између Луминал подтипова, са стопом ЛРР од 4,1%, стопом удаљених метастаза (16,9%), стопом преживљавања без болести код 80,4% испитаница, и петогодишњим преживљавањем од карцинома дојке од 91,9%. Луминал Б ХЕР2+ имао је стопу ЛРР 2,4%, удаљених метастаза 4,9%, стопу преживљавања без болести код 92,7%, и стопу преживљавања од карцинома дојке од 97,6%.

У нашој студији, као биолошки најагресивнији молекуларни подтип издвојио се ХЕР2+ карцином дојке. По свим посматраним параметрима (ЛРР, удаљене метастазе, преживљавање без болести, укупно преживљавање), овај тип се издвојио као карцином са лошим прогностичким исходом. Одмах након ХЕР2+ карцинома, добијени резултати су издвојили Луминал Б подтип по агресивности на другом месту, испред ТНКД.

Узимајући стопу ЛРР као посматрани параметар, издвајају се два молекуларна подтипа (ХЕР2+ и ТНКД), са највећом стопом ЛРР (12,5%, 7,5%). Најнижа стопа ЛРР очекивано је била у групи пацијенткиња са Луминал А подтипом (1,7%). Статистичком анализом утврђена је значајна статистичка разлика у стопи ЛРР између ХЕР2+ и Луминал А молекуларних подтипова. Статистичка значајност није потврђена након прегруписавања пацијенткиња у две групе. Ради поређења, подтипови са агресивнијим биолошким фенотипом (ТНКД и ХЕР2+ подтип) сврстани су у једну групу, а група са Луминал подтиповима (А, Б, Б ХЕР2+) сврстани су у другу групу, као контролна група.

Током праћења, највиша стопа метастаза забележена је код подтипова ХЕР2+ (18,7%) и Луминал Б подтипа (16,9%). Статистичком анализом утврђена је значајна статистичка разлика у стопи метастаза између Луминал А, ХЕР2+ и Луминал Б

подтиповима. Између осталих подтипова није утврђена значајна статистичка разлика. Од укупног броја испитиваних пацијенткиња стопа петогодишњег преживљавања износила је 93,8% (286/305). Статистички значајна разлика у преживљавању нађена је код Луминал А подтипа у односу на ХЕР2+ карцином дојке (100% према 81,3%), као и у односу на Луминал Б подтип (100% према 91,9%). Такође, и пацијенткиње са Луминал Б ХЕР2+ подтипом имају статистички значајније преживљавање у односу на пацијенткиње са ХЕР2+ карцином дојке (97,6% према 81,3%). Између осталих молекуларних подтипова није било значајне статистичке разлике у преживљавању. Након регруписавања молекуларних подтипова на две групе, ТНКД и ХЕР2+ у односу на Луминал подтипове, стопа петогодишњег преживљавања била је већа у Луминал групи (94,8%) у односу на ТНКД, ХЕР2+ подтип (89,3%). Није добијена статистички значајна разлика у петогодишњем преживљавању између две посматране групе ( $p = 0,124$ ).

Узимајући у обзир добијене резултате у нашој студији у односу на друге студије које су за циљ имале посматрање биолошког фенотипа карцинома дојке, подудара се закључак у односу на друге студије да ТНКД и ХЕР2 позитивни а хормонски негативни (ЕР-/ПР-) карцином дојке представљају најагресивнији биолошки фенотип карцинома дојке [32,44,50,69,73]. Стопа локо-регионалих рецидива је била највећа у ова два подтипа. У нашој студији се и Луминал Б подтип појављује као агресивнији фенотип, у неким параметрима (стопа удаљених метастаза и период преживљавања без болести) и статистички значајно испред ТНКД. Сличан резултат је добијен и у студији Васкончелоса и сарадника [44], где су ХЕР2+ и Луминал Б подтип имали најлошију стопу преживљавања без болести (DFS). Из анализираних пет молекуларних подтипова, Луминал А подтип се издвојио као подтип са најбољом прогнозом болести и са петогодишњим преживљавањем од 100%. Забележено је статистички високо значајно боље преживљавање Луминал А подтипа у односу на ХЕР2+ молекуларни подтип, а статистички значајно боље у односу на Луминал Б подтип.

#### 6.4 Значај примењене оперативне технике у односу на молекуларни подтип

У студији Абдулкарима и сарадника<sup>[40]</sup> анализиран је утицај ТНКД на стопу ЛРР код различитог типа оперативног захвата, поштедни захват уз адјувантну РТ, у односу на мастектомију без спровођења РТ, као и мастектомију уз спровођење постоперативне РТ. Од укупно анализираних пацијенткиња код њих 23,5% дошло је у току праћења до прогресије болести. Код 10% дошло је до појаве локорегионалних рецидива а код 13,5% до појаве удаљених метастаза. Приметно је да је стопа ЛРР већа у групи радикалних оперативних захвата, што се повезује са стандардном применом адјувантне РТ која је код поштедних оперативних захвата обавезна. У групи пацијенткиња са ЛРР синхроно се код 30% њих јавила и дисеминација болести. Забележена је виша стопа преживљавања без болести у групи пацијенткиња са поштедним захватом (94%) у односу на пацијенткиње са мастектомијом (85%), што је био случај и у нашој студији (96% vs 80%) . Као и у другим студијама, није било разлике у укупном преживљавању између поштедних и радикалних оперативних захвата код пацијенткиња са ТНКД.

У студији Ганги и сарадника<sup>[75]</sup>, која је у току петогодишњег праћења анализирала 1 851 пацијенткињу и утицај подтипова на стопу ЛРР код поштедних оперативних захвата, ТНКД забележен је код 12,6% а ХЕР2+ код 3,5% испитаница. У нашој студији однос између ТНКД и ХЕР2+ био је сличан, ТНКД забележен је код 13,1% од укупног броја испитиваних пацијенткиња, а ХЕР2+ подтип код 5,2%. Стопа ЛРР у току петогодишњег праћења код ТНКД износила је 4,7%, код ХЕР2+ 12,5%, и код Луминал типа 1,8%. Преживљавање без болести имало је 93% испитаница са ТНКД, 96% са ХЕР2+, и 96% са Луминал подтипом. ТНКД као и ХЕР2+ карцином дојке прати лошије укупно преживљавање у односу на Луминал подтипове. Закључак студије указује да је поштедни оперативни захват код ТНКД адекватан и онколошки безбедан избор у оперативном лечењу.

У студији Чена и сарадника<sup>[76]</sup>, анализирана је стопа ЛР рецидива и удаљених метастаза код пацијенткиња са ТНКД (стадијум I/II), код којих је спроведена МРМ без постоперативне радиотерапије. Стопа локалних рецидива након петогодишњег праћења износила је 5,4%, стопа регионалних рецидива 4,7%, и стопа удаљених метастаза 13,4%. Издвојени су фактори ризика: доб, градус, лимфо-васкуларна инвазија и лимфо-нодалне метастазе. Код постојања ових набројаних фактора ризика студија сугерише спровођење постоперативне радиотерапије након мастектомије.

У студији Фридмана и сарадника<sup>[39]</sup>, након петогодишњег праћења пацијенткиња са урађеним поштедним оперативним захватом и спроведеном адјувантном РТ, није било значајне статистичке разлике између посматраних молекуларних подтипова у стопи локалног рецидива. У групи Луминал подтипа стопа локалног рецидива износила је 2,3%, у групи ХЕР2+ подтипа 4,6%, и у групи ТНКД подтипа 3,2%.

Шпанска студија<sup>[77]</sup> која је обухватила 410 пацијенткиња имала је за циљ да утврди да ли је код ТНКД неопходнији радикалнији хируршки захват. У току праћења 5% испитаница имало је локални рецидив. Закључак студије указује да величина тумора и инволвираност метастазама аксиларних лимфних чворова има утицај на локални рецидив, док за подтип тумора и тип оперативног захвата није утврђена значајна статистичка разлика.

Берниер и Портманс у мета-анализи резултата објављених у задњих 20 година, анализирају прогностички исход за ТНКД у односу на друге подтипове, као и тип оперативног захвата. Анализирајући поштедни оперативни захват код ТНКД у односу на друге подтипове, од осам анализираних студија, код три се напомиње већа стопа ЛРР у групи ТНКД, али се код осталих пет студија не долази до таквог закључка. Када је у питању тип примењене оперативне технике, од шест анализираних студија код две се говори о већој стопи ЛРР у зависности од типа хирургије, док код осталих четири се тај резултат не добија.<sup>[78]</sup>

У студији у којој је анализирана група пацијенткиња са ТНКД и величином тумора  $\leq 1$ cm, преживљавање без болести у току петогодишњег праћења забележено је код 95% пацијенткиња. Није забележена значајна статистичка разлика у стопи рецидива када је у питању тип оперативног захвата<sup>[79]</sup>.

Мета анализа Чена и аутора<sup>[80]</sup> за циљ је имала да утврди улогу молекуларног подтипа карцинома дојке као фактора ризика за релапс болести код поштедних оперативних захвата на дојци. На основу обрађених 15 студија, троструко негативни карцином дојке је издвојен као подтип са највећим ризиком за локални рецидив и удаљене метастазе.

Арволд и сарадници<sup>[36]</sup> анализирали су стопу локалних рецидива код поштедних оперативних захвата у зависности од старосне доби испитаница и молекуларних подтипова. Стопа локалних рецидива након петогодишњег праћења износила је 2,1%, али је примећено да је виша стопа рецидива забележена у групи жена млађих од 45 година. У зависности од молекуларних подтипова, највиша стопа ЛР је забележена у

групи ХЕР2+ тумора (10,8%), затим у ТНКД (6,7%), а код луминал типова стопа се кретала од 0,8% (А) до 2,3% (Б).

У студији Браунштајна и сарадника<sup>[81]</sup> анализирана је стопа локо-регионалног рецидива код поштедних оперативних захвата у односу на молекуларни подтип. Локо-регионални рецидив смањује период преживљавања без болести и може резултирати појавом удаљених метастаза. Након деветогодишњег праћења 3,7% пацијенткиња је добило локо-регионални релапс болести. ТНКД подтип био је у вези са краћим периодом преживљавања без болести, и у већем ризику за накнадни релапс након појаве иницијалног локо-регионалног рецидива.

У нашој студији статистичком обрадом података дошло се до следећих резултата, када је у питању однос између молекуларних подтипова и примењених техника оперативног захвата.

У односу на примењени тип оперативног захвата на молекуларне подтипове није добијена статистички значајна разлика ( $p = 0.964$ ).

Код пацијенткиња код којих су евидентирани локо-регионални рецидиви болести и удаљене метастазе применом Fisher-овог Ехаст теста није добијена статистички значајна разлика ( $p = 0.196$ ) у односу на примењену оперативну технику и молекуларни подтип тумора.

Упоређујући примењену оперативну технику у односу на припадност одређеном молекуларном подтипу карцинома дојке, применом  $\chi^2$  теста уз корекцију према Yates-у, није добијена статистички значајна разлика ( $\chi^2 = 0.041$ ,  $p = 0.839$ ) у односу на преживљавање без болести (DFS).

Применом  $\chi^2$  теста није добијена статистички значајна разлика ( $\chi^2 = 0.549$ ,  $p = 0.459$ ) у укупном преживљавању испитиваних пацијенткиња у односу на примењену оперативну технику и молекуларни подтип тумора.

Након изнетих резултата, као закључак се намеће чињеница да молекуларни подтип карцинома дојке, односно биологија тумора, има одлучујући утицај на стопу ЛРР, дисеминацију болести, стопу преживљавања без болести и укупног преживљавања. Прогноза болести је у корелацији са биолошким фенотипом карцинома дојке. Примењени типови оперативног захвата, у смислу поштедних и радикалних процедура код различитих молекуларних подтипова карцинома дојке, нису имали утицаја на параметре релапса болести и преживљавања.

## 6.5 Хируршки радикалитет код карцинома дојке

Први поштедни оперативни захват код карцинома дојке описан је 1924. године од стране енглеског хирурга Џефрија Кејнса (Keynes, Geoffrey). Оперативни захват је урађен у лондонској болници светог Вартоломеја. Кејнс је након екстирпације тумора користио радиоактивни хемијски елемент Радијум (Ra), као допунско лечење код поштедног хируршког захвата. Након извршеног третмана, код пацијенткиња са негативним лимфним чворовима, забележио је петогодишње преживљавање од 77% <sup>[82]</sup>. Међутим, овде се радило о спорадичним применама поштедног оперативног захвата. И даље је златни стандард у третману карцинома дојке био Халштедов приступ, односно одстрањивање дојке у целости. Свест о увођењу поштедних оперативних захвата јавља се средином XX века, а почетком седамдесетих година XX века настају прве клиничке студије (Milan I, NSABP)<sup>[10,12]</sup>. Светска здравствена организација (WHO) 1969. године одобрава извођење рандомизираних студија у циљу увођења поштедних оперативних захвата <sup>[12]</sup>. Тренд поштедних оперативних захвата у то доба предводио је италијански хирург у Милану Умберто Веронези. Он у оперативним захватима карцинома дојке уводи термин квадрантектомија, који је подразумевао одстрањење квадранта дојке у којем се налази туморски чвор. Овај тип оперативног захвата био је лимитиран на туморе величине до 2cm, и био је условљен спровођењем постоперативне радиотерапије. Постоперативна радиотерапија се јавља као саставни део поштедне оперативне технике.

Студија Националног института за рак (NCI USA)<sup>[83]</sup> пратила је укупно преживљавање и период преживљавања без болести код пацијенткиња са првим и другим стадијумом карцинома дојке, оперисаних поштедним оперативним захватом и адјувантном РТ, у односу на мастектомију. Након 10-годишњег праћења укупно преживљавање у групи поштедних захвата износило је 77%, а у групи мастектомираних жена 75%. Период преживљавања без болести је показао такође незнатно већи удео у групи поштедних захвата (72%), у односу на компаративну групу мастектомираних жена (69%). Закључак који произилази из ових резултата указује да су резултати подједнаки у обе испитиване групе.

У студији поређења поштедног оперативног захвата са РТ у односу на мастектомију, Ариагаде и сарадници<sup>[84]</sup>, након 22-годишњег праћења пацијената са тумором  $\leq 2\text{cm}$ , добијени су следећи резултати. Стопа локалног рецидива код поштедних оперативних захвата у првих 5 година праћења била је нижа, али виша након 5 година у

односу на мастектомију. Каснији локални рецидиви су били чешћи у групи поштедних оперативних захвата код млађих жена ( $\leq 40$ ). Стопа преживљавања је била већа у групи пацијенткиња са поштедним оперативним захватом (60,3% vs 49,5%). Стопа локалног рецидива била је виша у групи поштедних захвата (15,9% vs 9,9%).

Резултати мета-анализе 36 рандомизираних студија показали су да је стопа локалног рецидива код раног карцинома дојке, након поштедног оперативног захвата са спроведеном адјувантном РТ, три пута мања у односу на пацијенткиње које су имале само хируршки третман. Међутим, стопа морталитета била је слична у обе групе након 10-годишњег праћења (BCS+RT 40,3% vs BCS 41,4%) <sup>[85]</sup>.

Јапанска студија <sup>[86]</sup> која је анализирала 1 197 жена, пратила је ефекат адјувантне РТ на стопу локалних рецидива код поштедних захвата у односу на хормонски и ХЕР2 статус. Значајно виша стопа периода преживљавања без болести (DFS) забележена је у групи код које је спроведена адјувантна РТ, посебно код пацијенткиња са хормонски позитивним тумором и без експресије ХЕР2 рецептора. Резултати су указивали на потребу адјувантне РТ након поштедног оперативног захвата.

Утицај на стопу ЛРР свакако има и статус ресекционих маргина. На експертском Панел консензусу на Сен Гален Конференцији о раном карциному дојке (St. Gallen Breast cancer conference) 2015. године, донешен је закључак да су адекватне ресекционе маргине када боја, апликована од стране патолога, на површини узорка није у контакту са туморским ћелијама („no ink on tumor“) <sup>[25]</sup>. У шест рандомизираних студија са дугогодишњим праћењем, у просеку 20–30% жена бивало је подвргнуто новом оперативном захвату због неадекватних ресекционих маргина, а готово половина од тог броја реоперисана је са негативним ресекционим рубовима. Један од разлога могућих неадекватних ресекционих маргина лежао је у чињеници да је од тих 6 студија само једна (NSABP В–06) <sup>[10]</sup> анализирала микроскопски статус ресекционих рубова, док је код осталих примењиван метод макроскопски слободних ресекционих маргина. Мета-анализа која је обухватила 21 ретроспективну студију са анализом утицаја ширине ресекционог руба на локални рецидив, није показала значајну статистичку разлику на појаву локалног рецидива у зависности од ширине ресекционог руба 1, 2 и 5mm <sup>[66]</sup>. Став да је ресекциони руб негативан када тумор није на боји специмена потврђен је и на консензусу донесеном на Конференцији за рани карцином дојке (St. Gallen BCC 2017) о задовољавајућим ресекционим рубовима типа “no ink on tumor”. Тај став је допринео и смањењу броја реоперација ради проширења заштитног руба. <sup>[65]</sup>

Након 24-годишњег праћења студија Колеона и сарадника<sup>[87]</sup> је показала да ризик од појаве рецидива болести остаје до краја живота. Тумори са ЕР/ПР позитивним рецепторима имају већи ризик од касног добијања рецидива.

У студији Вугда и сарадника<sup>[88]</sup>, забележен је код млађе животне доби пацијенткиња ( $\leq 35$ ) и присутности екстензивне ин ситу компоненте повећан ризик за локални рецидив код поштедних оперативних захвата. Након 10-годишњег праћења, стопа локалног рецидива у групи поштедних оперативних захвата износила је 10%, а у групи мастектомираних пацијенткиња 9%.

У студији Плихте и аутора<sup>[89]</sup> анализирано је 584 пацијенткиња старосне доби  $\leq 40$ . Након 10-годишњег праћења примећена је корелација између периода преживљавања без болести, односно појаве рецидива, и захваћености лимфних чворова. Статистичком анализом дошло се до резултата да је преживљавање корелирало са величином тумора. Такође, након 10-годишњег праћења и у овој студији није забележена значајна статистичка разлика између стопе рецидива (4% према 8,7%) и укупног преживљавања (89% према 83%) између пацијенткиња третираних поштедним оперативним захватом или мастектомијом.

У просеку код 10–20% пацијенткиња са стадијумом I и II карцинома дојке у десетогодишњем праћењу долази до појаве локалног рецидива. Локални рецидив није безусловни и најава удаљених метастаза, али је у доста случаја појава локалног рецидива манифестовала агресивнију биолошку форму тумора која се огледала у појави удаљених метастаза у кратком временском року након појаве локалног рецидива. Фактори који утичу на повећани ризик од појаве локалног рецидива су: старосна доб, величина тумора, нодални статус, статус ресекционих маргина, градус тумора, ЕР/ПР негативност, ХЕР2 позитивност, позитивна породична анамнеза, и друго<sup>[90]</sup>.

Када је у питању стопа локо-регионалног рецидива болести, резултати наше студије нису показали значајну статистичку разлику између поређених група, односно између урађених поштедних оперативних захвата и мастектомија. Добијени резултати ове студије указују да је стопа локо-регионалних рецидива након петогодишњег праћења била идентична у обе посматране групе. У групи пацијенткиња са поштедним оперативним захватом стопа ЛРР износила је 4,3%, а у групи мастектомираних пацијенткиња 4,2%. Код свих испитаница са урађеним поштедним оперативним захватом спроведена је и адјувантна радиотерапија остатка дојке. Америчка студија NSABP B–06<sup>[10]</sup> потврдила је значај постоперативне радиотерапије. NSABP B–06 студија

започета је 70-тих година прошлог века. Упоредљивана је група пацијенткиња код којих је рађен поштедни оперативни захват са групом пацијенткиња код којих је након поштедног оперативног захвата спроведена и адјувантна радиотерапија. Након двадесет година праћења стопа локо-регионалног рецидива у групи пацијенткиња код које је спроведена постоперативна РТ износила је 14,3%, а у групи без спроведене постоперативне радиотерапије стопа ЛРР је износила 39,2%. Евидентан је био учинак постоперативне РТ на стопу ЛРР. Међутим, и та значајно већа стопа ЛРР у коначници није утицала на стопу преживљавања испитиваних пацијенткиња која је била слична у обе посматране групе. Допуна студије NSABP В-06 која је започета 90-их година прошлог века у десетогодишњем праћењу локалних рецидива имала је значајно боље резултате, стопа ЛРР се кретала до 6,5% <sup>[66]</sup>.

Резултати ове студије су потврдили онколошку безбедност поштедног оперативног захвата у односу на мастектомију када је у питању стопа ЛРР. Увођењем магнетне резонанце у дијагностику дојке сензитивност прегледа је постала значајно већа, поготово у случајевима густих „дензних“ дојки када је углавном сензитивност нативне мамографије смањена. Сигурно да је, унапређење радиолошке дијагностике, увођење онкопластичне оперативне технике, адекватна хистопатолошка анализа ткива, као и специфично онколошко лечење, допринело да се стопа локо-регионалних рецидива сведе на идентичну између поштедних и радикалних оперативних захвата. Прилог том мишљењу је и студија NSABP В-14<sup>[91]</sup>, која је за циљ имала утврђивање стопе ЛРР код пацијенткиња са урађеним поштедним оперативним захватом, хормонски позитивним туморима и негативним аксиларним лимфним чворовима. Једна група пацијенткиња је примала хормоналну терапију Тамоксифен, а друга група плацебо. У плацебо групи стопа ЛРР износила је 14,7%, а у Тамоксифен групи 4,3%. Слично Тамоксифену, студија NSABP В-13<sup>[92]</sup> анализирала је стопу ЛРР код пацијенткиња са хормонски негативним тумором и негативним аксиларним лимфним чворовима, где је једна група пацијенткиња примала хемиотерапију (Methotrexate + Fluorouracil), а друга није. У групи пацијенткиња које су примале ХТ стопа ЛРР износила је 2,6% према 13,4% ЛРР у групи која није примала ХТ.

За разлику од стопе ЛРР, стопа удаљених метастаза у нашем истраживању је била статистички значајно већа у групи мастектомираних пацијенткиња (16,8%), у односу на пацијенткиње са поштедним оперативним захватом (8,6%). На примеру удаљених метастаза, очекивало би се да радикални оперативни захват сугерише и већу онколошку

безбедност пацијенткиња, што се овде потврдило да није случај. Међутим, узимајући у обзир рандомизиране студије које су пратиле пацијенткиње 20 година, видимо да је стопа удаљених метастаза била идентична у обе посматране групе. У италијанској студији Милан I, након 20-годишњег праћења стопа удаљених метастаза била је идентична у обе групе испитиваних пацијенткиња. У групи поштедних оперативних захвата износила је 23,3%, а у групи радикалних оперативних захвата 23,8%. У америчкој студији NSABP В-06, такође након 20-годишњег праћења, стопа удаљених метастаза у групи поштедних оперативних захвата износила је 26% док је код радикалних оперативних захвата стопа износила 22,4%. У студији америчког Националног онколошког института (NCI), након 18-годишњег праћења, код 24,8% пацијенткиња код којих је спроведен поштедни оперативни захват дошло је до појаве удаљених метастаза, а код пацијенткиња код којих је спроведен радикални оперативни захват код њих 23,3% верификоване су удаљене метастазе <sup>[93]</sup>. Обзиром да је праћење у нашој студији трајало у просеку пет година, остаје отворено питање да ли би након 20-годишњег праћења и даље постојала значајна разлика у стопи удаљених метастаза, или би се тај однос изједначио између посматраних група.

У закључку, резултати који су добијени петогодишњим праћењем испитиваних пацијенткиња нису потврдили предност радикалног оперативног захвата када је у питању укупно преживљавање и преживљавање без болести. Када је у питању период преживљавања без болести, као и укупно преживљавање испитиваних пацијенткиња, није забележена значајна статистичка разлика између посматраних група пацијенткиња. Већа стопа периода преживљавања без болести забележена је у групи поштедних оперативних захвата (88,7%), док је код мастектомираних пацијенткиња стопа износила 81,5%. У петогодишњем праћењу није било значајне статистичке разлике у укупном преживљавању између испитиваних група, стопа преживљавања у групи поштедних оперативних захвата износила је 90,9%, а у мастектомираних жена 89,1%.

Имајући у виду рандомизиране студије које су имале вишегодишње праћење пацијенткиња (10–20 година), и код којих није забележена значајна статистичка разлика у укупном преживљавању између посматраних група, резултати су и у нашој студији потврдили да није било значајне разлике у преживљавању између пацијенткиња код којих је спроведен поштедни оперативни захват и пацијенткиња код којих је дојка одстрањена у целости. Због дужег праћења у тим студијама стопа укупног преживљавања била је мања, између осталог и због саме чињенице да се карцином дојке

најчешће појављује код жена старијих од 50 година. Тако су на пример у Милан I<sup>[12]</sup> студији мастектомиране жене након 20-годишњег праћења имале стопу преживљавања 41,2%, а пацијенткиње са поштедним оперативним захватом 41,7%. У студији NSABP B-06<sup>[10]</sup>, након 20-годишњег праћења, стопа преживљавања код мастектомираних жена износила је 47,2% а код поштедних оперативних захвата са спроведеном радиотерапијом 46,2%. Француски онколошки институт Густав Руси (Gustave-Roussy) након 10-годишњег праћења публиковао је податак да је код мастектомираних жена стопа преживљавања износила 80%, а код поштедних оперативних захвата стопа преживљавања је износила 79%<sup>[66,84]</sup>. Студија Националног онколошког института (NCI) након 18-годишњег праћења имала је стопу укупног преживљавања 54% у групи пацијенткиња са поштедним оперативним захватом, и 58% у групи пацијенткиња са радикалним оперативним захватом<sup>[93]</sup>.

Након рандомизираних студија које су поредиле поштедне оперативне захвате у односу на мастектомију, амерички Национални институт за здравље (National Institute of Health) на Панел консензусу 1991. године, препоручује поштедни оперативни захват код раног карцинома дојке. Такав став је утицао на нагли пораст поштедних оперативних захвата, тако да је у периоду 1989–1995 забележен пораст поштедних операција у првом стадију карцинома дојке са 35% на 60%. Међутим, у периоду 2003–2007, и поред свих доказа да је поштедни оперативни захват онколошки безбедан, долази до пораста мастектомија и профилактичких мастектомија.<sup>[94]</sup>

Кумеров са сарадницима наводи податак о стопи урађених мастектомија у Сједињеним америчким државама од 34,3% у 1998. години, до стопе мастектомираних жена од 37,8% у 2011. години.<sup>[95]</sup>

Као једно од могућих објашњења за пораст радикалних оперативних захвата сматра се: све веће подизање свести о карциному дојке и ризицима за карцином дојке, доступност тестова на BRCA1 и BRCA2 мутацију гена, затим све већа употреба магнетне резонанце у дијагностици карцинома дојке, као и недовољна информисаност пацијената<sup>[94]</sup>. Мета-анализа Хусамија и сарадника<sup>[96]</sup>, која је поредила преоперативну сликовну дијагностику магнетном резонанцом и хируршки захват, дошла је до закључка да и поред повећаног броја мастектомија индикованих на основу прегледа магнетном резонанцом, није дошло до смањивања стопе локо-регионалних рецидива.

Са друге стране, обзиром да је од увођења технике поштедног оперативног захвата прошло више од 40 година, неколико задњих студија наводи податак да су

поштедни оперативни захвати са већом стопом укупног преживљавања у односу на мастектомиране пацијенткиње<sup>[97,98]</sup>. Хипотетички, једно од објашњења за такав резултат види се у већој употреби радиотерапије у локалном лечењу а смањивању хируршког локалног лечења<sup>[99]</sup>. Један од таквих примера је и увођење радиотерапије уместо аксиларне дисекције код позитивног сентинел лимфног чвора (AMAROS trial)<sup>[62]</sup>.

Већина студија које су анализирале утицај постоперативне РТ код пацијенткиња стадијума болести I и ПА, са спроведеним поштедним оперативним захватом, показују корист РТ у локо-регионалној контроли болести али без јасног утицаја на укупно преживљавање. Циљ шведске студије био је да утврди селектовану групу пацијенткиња код којих би се након поштедног оперативног захвата постоперативна РТ могла изоставити. Десетогодишње праћење је показало да спроведена постоперативна РТ није имала утицај на укупно преживљавање. Добијеним резултатима није се могла селектовати група пацијенткиња код које би се могао изоставити постоперативни РТ третман.<sup>[100]</sup>



На основу постојећих теорија о настанку карцинома дојке, и хипотези да постоји период када карцином не даје метастазе, а да је то време нама непознато, логичан је закључак да лечење увек треба започети што је пре могуће. Са усложњавањем дијагностике и увођењем различитих оперативних техника, дошло се и до продужавања времена потребног пре започињања било каквог третмана у лечењу карцинома дојке. На основу анализе података из америчког програма за малигне болести (Nationwide analyses of data from the Surveillance, Epidemiology, and End Results – SEER), 1991. године време од постављања дијагнозе до хируршког лечења износило је 21 дан, да би 2005. године тај период продужен на 32 дана. Обзиром да због неетичности нису рађена истраживања како одлагање лечења утиче на исход болести, одређени подаци су добијени ретроспективном анализом података. Тако је утврђено да одлагање адјувантне ХТ дуже од три месеца након спроведеног хируршког лечења има утицаја на укупно преживљавање. Узимајући у обзир молекуларне подтипове, дошло се до закључка да одлагање правовремене терапије има највише штетног утицаја на ТНКД подтип. Обзиром да је код подтипа ТНКД адјувантна ХТ стандардни вид лечења, за разлику од Луминал подтипова, лошија стопа преживљавања код овог подтипа са кашњењем укључивања правовремене терапије повезана је са молекуларним подтипом.<sup>[101]</sup>

Последице кашњења правовременог укључивања терапије (локалне или системске) су различите у зависности од подтипова, а на основу доступних података најштетнији утицај се односи на ТНҚД подтип. Одлагање укључивања адјувантне ХТ дуже од три месеца има утицаја на укупно преживљавање код овог подтипа. Раније укључивање адјувантне ХТ било је повезано са бољим прогностичким параметрима код хормонски негативних тумора, али не и код хормонски позитивних тумора. <sup>[102]</sup>

Како биологија тумора диктира исход болести, а не екстензивна хирургија, правило у хируршком лечењу постаје задовољити „неопходни минимум“ (“minimum required”) оперативног лечења, а не правило „више је боље“ (“more is better”), које је дуго важило у хирургији као основа хируршког лечења карцинома дојке. Исти принцип важи и када је у питању прекомерно лечење (over-treatment) специфичном онколошком терапијом и радиотерапијом, која такође имају своје нежељене ефекте. <sup>[103]</sup>

## 7. ЗАКЉУЧЦИ

1. Предиктивни значај молекуларних подтипова карцинома дојке независан је од типа примењене оперативне технике
2. Истраживање није доказало утицај примењеног оперативног захвата код различитих молекуларних подтипова на стопу ЛРР, удаљених метастаза и укупног преживљавања
3. Резултати истраживања су потврдили онколошку безбедност поштедног оперативног захвата код свих молекуларних подтипова карцинома дојке
4. Биолошки фенотип карцинома дојке је главни прогностички параметар
5. У истраживању је јасно демонстрирана агресивна биолошка форма подтипова ХЕР2+, Луминал Б и ТНҚД, када је у питању стопа ЛРР, удаљених метастаза и периода преживљавања без болести (DFS)
6. ХЕР2+ подтип се издвојио као подтип са лошим прогностичким карактеристикама, и најлошијим укупним преживљавањем (OS)
7. Луминал А подтип карцинома дојке издвојио се као подтип са најбољим прогностичким параметрима
8. Ризик од удаљених метастаза био је најзаступљенији у ХЕР2+ и Луминал Б подтипу

## 8. ЛИТЕРАТУРА

1. Collins L. Breast. In: Goldblum JR, McKenney JK, Lamps L, Myers JL. (eds.). Rosai and Ackerman's Surgical pathology. Eleventh edition. Philadelphia: Elsevier; 2018. p. 1435–8
2. GLOBOCAN 2012, Cancer incidence and mortality worldwide [Internet]. Lyon, France: International Agency for research on cancer: [cited 2018 May 31]. Available from: <http://globocan.iarc.fr>
3. Broeders M, Moss S, Nystrom L, Njor S, Jonsson H, Paap E, et al. The impact of mammographic screening on breast cancer mortality in Europe: a review of observational studies. *J Med Screen* 2012; 19 Suppl 1: 14–25. doi: 10.1258/jms.2012.012078
4. Glasziou P, Houssami N. The evidence base for breast cancer screening. *Prev Med* 2011; 53: 100–102
5. Dang C, Hudis CA. Adjuvant systemic chemotherapy in early breast cancer. In: Harris JR, et al. (eds.). Diseases of the breast. Fifth edition. Philadelphia: Wolters Kluwer Health; 2014. p. 635
6. Džodić R. Prirodni tok raka dojke. U: Džodić R. Hirurgija raka dojke. Beograd: Dosije; 2005. p. 37–39
7. Hellman S. Natural history of small breast cancer. *J Clin Oncol* 1994; 12(10): 2229–2234
8. Lerner BH. Breast surgery: What medicine did best. In: Lerner BH. The breast cancer wars. New York: Oxford university press; 2001. p. 80–82
9. Fisher B. Biological and clinical considerations regarding the use of surgery and chemotherapy in the treatment of primary breast cancer. *Cancer* 1977; 40: Suppl 1: 574–587
10. Fisher B, Jeong JH, Anderson S, Bryant J, Fisher ER, Wolmark N. Twenty-five year follow up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation. *N Engl J Med* 2002; 347(8): 567–575
11. Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347: 1233–1241

12. 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): 1227–1232 doi: 10.1056/NEJMoa020989
13. Fisher B, Anderson SJ. The breast cancer alternative hypothesis: Is there evidence to justify replacing it? *J Clin Oncol* 2010; 28(3): 366–374 doi: 10.1200/JCO.2009.26.8292
14. Kayar R. The Spectrum theory in breast cancer is controversial. *Eur J Breast Health* 2017; 13: 219–220 doi: 10.5152/ejbh.2017.3721
15. Punglia RS, Morrow M, Winer EP, Harris JR. Local therapy and survival in breast cancer. *N Engl J Med* 2007; 356: 2399–2405 doi: 10.1056/NEJMra065241
16. Hellman S, Weichselbaum RR. Oligometastases. *J Clin Oncol* 1995; 13(1): 8–10 doi: 10.1200/JCO.1995.13.1.8
17. Rabinovitch R, Kavanagh B. Double helix of breast cancer therapy: Intertwining the Halsted and Fisher hypotheses. *J Clin Oncol* 2009; 27(15): 2422–2423 doi:10.1200/JCO.2009.21.8453
18. Ozmen V. Paradigm shift from Halstedian radical mastectomy to personalized medicine. *J Breast Health* 2017; 13: 50–53. doi: 10.5152/tjbh.2017.312017
19. Mukherjee S. Halsted's Ashes. In: Mukherjee S. The emperor of all maladies: A biography of cancer. New York: Scribner; 2010. p. 303–307
20. Childs GV. History of immunohistochemistry. In: McManus LM, Mitchell RN, ed. Pathobiology of human disease. San Diego: Elsevier; 2014; p.3775–3796
21. Pusztai L, Mazouni C, Anderson K, Wu Y, Symmans WF. Molecular classification of breast cancer: Limitations and potential. *The Oncologist* 2006; 11: 868–877. doi: 10.1634/theoncologist.11-8-868
22. Dai X, Li T, Bai Z, Yang Y, Liu X, Zhan J, et al. Breast cancer intrinsic subtype classification, clinical use and future trends. *Am J Cancer Res* 2015; 5(10): 2929–2943. ISSN: 2156-6976/ajcr0014158
23. Hortobagyi GN, Connolly JL, Dorsi CJ, Edge SB, Mittendorf EA, Rugo HS, et al. Breast. In: Amin MB, et al. (eds.). AJCC Cancer staging manual. Eight edition. Chicago: Springer; 2017. p.625–632 doi: 10.1007/978-3-319-40618-3\_48
24. Perou CM, Serlie T, Eisen MB, Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000; 406: 747–752 doi: 10.1038/35021093

25. Perou CM. Molecular stratification of triple-negative breast cancers. *Oncologist* 2010; 15 (Suppl. 5): 39–48 doi: 10.1634/theoncologist.2011-S1-61
26. Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, Gelber RD, Gnant M, Piccart M, et al. Tailoring therapies – improving the management of early breast cancer: St Gallen international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2015. *Ann Oncol* 2015; 26(8): 1533–1546. doi: 10.1093/annonc/mdv221
27. Park S, Moon BI, Oh SJ, Lee HB, Seong MK, Lee S, et al. Clinical subtypes and prognosis in breast cancer according to parity: a nationwide study in Korean breast cancer society. *Breast Cancer Res Treat* 2018; doi: 10.1007/s10549-018-5032-3
28. Curigliano G, Burstein HJ, Winer EP, Gnant M, Dubsy P, Loibl S, et al. De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen International expert consensus conference on the primary therapy of early breast cancer 2017. *Ann Oncol* 2017; 28(8): 1700–1712 doi: 10.1093/annonc/mdx308
29. Carey LA, Cheang MC, Perou CM. Genomics, prognosis, and therapeutic interventions. In: Harris JR, et al. (eds.). *Diseases of the breast*. Fifth edition. Philadelphia: *Wolters Kluwer Health*; 2014. p. 459
30. Schnitt SJ. Classification and prognosis of invasive breast cancer: from morphology to molecular taxonomy. *Modern Pathology* 2010; 23: S60–S64. doi: 10.1038/modpathol.2010.33
31. Prat A, Perou CM. Deconstructing the molecular portraits of breast cancer. *Molecular Oncology* 2011; 5: 5–23 doi: 10.1016/j.molonc.2010.11.003
32. Dent R, Trudeau M, Pritchard KI, Hanna WM, Kahn HK, Sawka CA, et al. Triple-negative breast cancer: Clinical features and patterns of recurrence. *Clin Cancer Res* 2007; 13(15): 4429–4434. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-06-3045
33. Eiermann W, Vallis KA. Locoregional treatment for triple-negative breast cancer. *Ann Oncol* 2012; 23(Suppl. 6): vi30–vi34. doi: 10.1093/annonc/mds192
34. Parker CC, Ampil F, Burton G, Li BD, Chu QD. Is breast conservation therapy a viable option for patient with triple-receptor negative breast cancer? *Surgery* 2010; 148(2): 386–391. doi: 10.1016/j.surg.2010.05.018
35. Adkins FC, Gonzales-Angulo AM, Lei X, Hernandez-Aya LF, Mittendorf EA, Litton JK, et al. Triple negative breast cancer is not contraindication for breast conservation. *Ann Surg Oncol* 2011; 18(11): 3164–3173. doi: 10.1245/s10434-011-1920-z

36. Arvold ND, Taghian AG, Niemierko A, Abi Raad RF, Sreedhara M, Nguyen PL, et al. Age, breast cancer subtype approximation, and local recurrence after breast-conserving therapy. *J Clin Oncol* 2011; 29: 3885–3891. doi: 10.1200/JCO.2011.36.1105
37. Bhatti ABH, Khan AI, Siddiqui N, Muzaffar N, Syed AA, Shah MA, et al. Outcomes of triple-negative versus non triple-negative breast cancers managed with breast-conserving therapy. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15(6): 2577–2581. doi: 10.7314/APJCP.2014.15.6.2577
38. Zumsteg ZS, Morrow M, Arnold B, Zheng J, Zhang Z, Robson M, et al. Breast conserving therapy achieves locoregional outcomes comparable to mastectomy in women with T1–2N0 triple-negative breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2013; 20(11): 3469–3476. doi: 10.1245/s10434-013-3011-9
39. Freedman GM, Anderson PR, Li T, Nicolaou N. Locoregional recurrence of triple-negative breast cancer after breast-conserving surgery and radiation. *Cancer* 2009; 115: 946–951. doi: 10.1002/cncr.24094
40. Abdulkarim BS, Cuartero J, Hanson J, Deschenes J, Lesniak D, Sabri S. Increased risk of locoregional recurrence for women with T1-2N0 triple-negative breast cancer treated with modified radical mastectomy without adjuvant radiation therapy compared with breast-conserving therapy. *J Clin Oncol* 2011;29:2852–2858. doi: 10.1200/JCO.2010.33.4714
41. Sioshansi S, Ehdaivand S, Cramer C, Lomme MM, Price LL, Wazer DE. Triple negative breast cancer is associated with an increased risk of residual invasive carcinoma after lumpectomy. *Cancer* 2012; 118(16):3893–3898. doi: 10.1002/cncr.27376
42. Morrow M. Personalizing extent of breast cancer surgery according to molecular subtypes. *Breast* 2013; 22(Suppl.2): s106–s109. doi: 10.1016/j.breast.2013.07.020
43. Duffy MJ, Harbeck N, Nap M, Molina R, Nicolini A, Senkus E, Cardoso F. Clinical use of biomarkers in breast cancer: Updated guidelines from the European Group on Tumor Markers (EGTM). *Eur J Cancer* 2017; 75: 284–298. doi: 10.1016/j.ejca.2017.01.017
44. Vasconcelos I, Hussainzada A, Berger S, Fietze E, Linke J, Siedentopf F, et al. The St. Gallen surrogate classification for breast cancer subtypes successfully predicts tumor presenting features, nodal involvement, recurrence patterns and disease free survival. *Breast* 2016; 29: 181–185. doi: 10.1016/j.breast.2016.07.016

45. Ooea A, Takaharab S, Sumiyoshia K, Yamamotoa H, Kawaic J, Shibaa E. Relationship between intrinsic subtypes and tumor responses to neoadjuvant chemotherapy in patients with locally advanced breast cancer. *Breast Disease* 2013; 34: 9–17. doi: 10.3233/BD-130345
46. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer: meta-analysis of individual patient data from ten randomised trials. *Lancet Oncol* 2018; 19: 27–39. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30777-5
47. Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24 740 breast cancer cases. *Cancer* 1989; 63(1): 181–187. doi: 10.1002/1097-0142(19890101)63
48. Morrow M. Will surgery be a part of breast cancer treatment in the future? *Breast* 2019; 48(Suppl.1) S110–S114. doi: 10.1016/S0960-9776(19)31136-1
49. Gangi A, Mirocha J, Leong T, Giuliano AE. Triple-negative breast cancer is not associated with increased likelihood of nodal metastases. *Ann Surg Oncol* 2014; 21(13): 4098–4103. doi: 10.1245/s10434-014-3989-7
50. Noh JM, Choi DH, Huh SJ, Park W, Yang JH, Nam SJ, et al. Patterns of recurrence after breast – conserving treatment for early stage breast cancer by molecular subtype. *J Breast Cancer* 2011; 14(1): 46–51. doi: 10.4048/jbc.2011.14.1.46
51. Sohn VY, Arthurs ZM, Sebesta JA, Brown TA. Primary tumor location impacts breast cancer survival. *Am J Surg* 2008; 195(5): 641–644. doi: 10.1016/j.amjsurg.2007.12.039
52. Khatcheressian JL, Hurley P, Bantug E, Esserman LJ, Grunfeld E, Halberg F, et al. Breast cancer follow-up and management after primary treatment. *Clin Oncol* 2013; 3(7): 961–965. doi: 10.1200/JCO.2012.45.9859
53. Sopik V, Narod SA. The relationship between tumour size, nodal status and distant metastases: on the origins of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2018; 170: 647–656. doi: 10.1007/s10549-018-4796-9
54. Kasangian AA, Gherardi G, Biagioli E, Torri V, Moretti A, Bernardin E, et al. The prognostic role of tumor size in early breast cancer in the era of molecular biology. *PLoS ONE* 2017; 12(12): e0189127. doi: 10.1371/journal.pone.0189127
55. Ignatov T, Eggemann H, Burger E, Costa SD, Ignatov A. Management of small T1a/b breast cancer by tumor subtype. *Breast Cancer Res Treat* 2017; 163(1): 111–118. doi: 10.1007/s10549-017-4168-x

56. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 365(9472): 1687–717. [PubMed: 15894097]
57. Harlow SP, Krag DN, Julian TB, Ashikaga T, Weaver DL, Feldman SA, et al. Prerandomization surgical training for the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-32 trial: a randomized phase III clinical trial to compare sentinel node resection to conventional axillary dissection in clinically node negative breast cancer. *Ann Surg* 2005; 241(1): 48–54. doi: 10.1097/01.sla.0000149429.39656.94
58. Barthelmes L, Goyal A, Newcombe RG, McNeill F, Mansel RE. Adverse reaction to patent blue V dye – The New Start and ALMANAC study groups. *Eur J Surg Oncol* 2010; 36: 399–403. doi: 10.1016/j.ejso.2009.10.007
59. Rodier JF, Velten M, Wilt M, Martel P, Ferron G, Vaini-Elies V, et al. Prospective multicentric randomized study comparing periareolar and peritumoral injection of radiotracer and blue dye for the detection of sentinel lymph node in breast sparing procedures: FRANSENODE trial. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3664–3669. doi: 10.1200/JCO.2006.08.4228
60. Galimberti V, Cole BF, Viale G, Veronesi P, Vicini E, Intra M, et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with breast cancer and sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): 10-year follow-up of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018; 19: 1385–93. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30380-2
61. Hunt KK, Ballman KV, McCall LM, Boughey JC, Mittendorf EA, Cox CE, et al. Factors associated with local-regional recurrence after a negative sentinel node dissection: results of the ACOSOG Z0010 trial. *Ann Surg* 2012; 256(3): 428–36. doi: 10.1097/SLA.0b013e3182654494
62. Borm KJ, Oechsner M, Düsberg M, Buschner G, Weber W, Combs SE, et al. Irradiation of regional lymph node areas in breast cancer - Dose evaluation according to the Z0011, AMAROS, EORTC 10981-22023 and MA-20 field design. *Radiother Oncol* 2020;142: 195–201. doi: 10.1016/j.radonc.2019.08.021
63. Gandhi A, Coles C, Makris A, Provenzano E, Goyal A, Maxwell AJ, et al. Axillary surgery following neoadjuvant chemotherapy – Multidisciplinary guidance from the Association of breast surgery, Faculty of clinical oncology of the Royal College of radiologists, UK Breast cancer group, National coordinating committee for breast

- pathology and British society of breast radiology. *Clinical Oncology* 2019; 31: 664–668. doi: 10.1016/j.clon.2019.05.021
64. Bello DM, Russell C, McCullough D, Tierno M, Morrow M. Lymph node status in breast cancer does not predict tumor biology. *Ann Surg Oncol* 2018; 25(10): 2884–2889. doi: 10.1245/s10434-018-6598-z
  65. Montagna G, Rittera M, Weber WP. News in surgery of patients with early breast cancer. *Breast* 2019; 48 (Suppl.1): S2–S6. doi: 10.1016/S0960-9776(19)31114-2
  66. Morrow M, Harris JR, Schnitt SJ. Surgical margins in lumpectomy for breast cancer – Bigger is not better. *N Engl J Med* 2012; 367(1): 79–82. doi: 10.1056/NEJMs1202521
  67. Lee JH, Kim SH, Suh YJ, Shim BY, Kim HK. Predictors of axillary lymph node metastases (ALNM) in a Korean population with T1-2 breast carcinoma: triple negative breast cancer has a high incidence of ALNM irrespective of the tumor size. *Cancer Res Treat* 2010; 42(1): 30–36. doi: 10.4143/crt.2010.42.1.30
  68. Kim JY, Chang SK, Park H, Lee BM, Shin HS. Treatment outcome in patients with triple negative early stage breast cancer compared with other molecular subtypes. *Radiat Oncol* 2012; 30(3): 124–131. doi: 10.3857/roj.2012.30.3.124
  69. Ignatov A, Eggemann H, Burger E, Ignatov T. Patterns of breast cancer relapse in accordance to biological subtype. *J Cancer Res Clin Oncol* 2018; 144: 1347–1355. doi: 10.1007/s00432-018-2644-2
  70. Parise CA, Caggiano V. Risk of mortality of node-negative, ER/PR/HER2 breast cancer subtypes in T1, T2, and T3 tumors. *Breast Cancer Res Treat* 2017; 165: 743–750. Doi: 10.1007/s10549-017-4383-5
  71. Johansson ALV, Trewin CB, Hjerkind KV, Ellingjord-Dale M, Johannesen TB, Ursin G. Breast cancer – specific survival by clinical subtype after seven years follow-up of young and elderly women in a nationwide cohort. *Int J Cancer* 2019; 144(6): 1251–1261. doi: 10.1002/ijc.31950
  72. Pata G, Guaineri A, Bianchi A, Amoroso V, Pasinetti N, Pasini M. Long-term outcomes of immunohistochemically defined subtypes of breast cancer less than or equal to 2 cm after breast-conserving surgery. *J Surg Res* 2019; 236: 288–299. doi: 10.1016/j.jss.2018.11.028
  73. Maaren MC, Munck L, Strobbe L, Sonke GS, Westenend PJ, Smidt ML, et al. 10-year recurrence rates for breast cancer subtypes in the Netherlands: a large population-based study. *Int J Cancer* 2019; 144(2): 263–272. doi: 10.1002/ijc.31914

74. Vaz-Luis I, Ottesen RA, Hughes ME, Mamet R, Burstein HR, Edge SB, et al. Outcomes by tumor subtype and treatment pattern in women with small, node-negative breast cancer: A multi-institutional study. *J Clin Oncol* 2014; 32(20): 2142–2150. doi: 10.1200/JCO.2013.53.1608
75. Gangi A, Chung A, Mirocha J, Liou DZ, Leong T, Giuliano AE. Breast-conserving therapy for triple-negative breast cancer. *JAMA Surg* 2014; 149(3): 252–258. doi: 10.1001/jamasurg.2013.3037
76. Chen X, Yu X, Chen J, Zhang Z, Tuan J, Shao Z, et al. Analysis in early stage triple negative breast cancer treated with mastectomy without adjuvant radiotherapy: patterns of failure and prognostic factors. *Cancer* 2013;7:2366–2374. doi: 10.1002/cncr.28085
77. Martinez-Ramos D, Escrig-Sos J, Torrella-Ramos A, Alcalde-Sanchez M, Salvador-Sanchis JL. Is conservative surgery a good option for patients with “triple negative” breast cancer? *Breast* 2012; 21(3): 401–405. doi: 10.1016/j.breast.2012.04.005
78. Bernier J, Poortmans PMP. Surgery and radiation therapy of triple-negative breast cancers: From biology to clinics. *Breast* 2016; 28: 148–155. doi: 10.1016/j.breast.2016.05.014
79. Ho AY, Gupta G, King TA, Perez CA, Patil SM, Rogers KH, et al. Favorable prognosis in patients with T1a/T1bN0 triple-negative breast cancers treated with multimodality therapy. *Cancer* 2012; 118(20): 4944–4952. doi: 10.1002/cncr.27480
80. Chen J, Jiang P, Wang H, Zhang J, Xu Y, Guo M, et al. The efficacy of molecular subtyping in predicting postoperative recurrence in breast – conserving therapy: a 15 – study meta – analysis. *World J Surg Oncol* 2014; 12: 212–221. doi: 10.1186/1477-7819-12-212
81. Braunstein LZ, Niemierko A, Shenouda MN, Truong L, Sadek BT, Abi Raad R, et al. Outcome following local-regional recurrence in women with early-stage breast cancer: impact of biological subtype. *Breast J* 2015; 21(2): 161–167. doi: 10.1111/tbj.12371
82. Rivere AE, Klimberg VS, Bland KI. Breast conservation therapy for invasive breast cancer. In: Bland KI, et al. (Ed.). *The Breast: Comprehensive management of benign and malignant disease* (5th Ed.). Elsevier. 2018; p. 462–476. doi: 10.1016/B978-0-323-35955-9.00032-5
83. Jacobson JA, Danforth DN, Cowan KH, D’Angelo T, Steinberg SM, Pierce L, et al. Ten-year results of a comparison of conservation with mastectomy in the treatment of stage I

- and II breast cancer. *N Engl J Med* 1995; 332(14): 907–911. doi: 10.1056/NEJM199504063321402
84. Arriagada R, Le MG, Guinebretiere JM, Dunant A, Rochard F, Tursz T. Late local recurrences in a randomised trial comparing conservative treatment with total mastectomy in early breast cancer patients. *Ann Oncol* 2003; 14: 1617–1622. doi: 10.1093/annonc/mdg452
  85. Early breast cancer trialists' collaborative group (EBCTCG). Effects of radiotherapy and surgery in early breast cancer. *N Engl J Med* 1995; 333(22): 1444–1455. doi: 10.1056/NEJM199511303332202
  86. Tamaki K, Tamaki N, Kamada Y, Uehara K, Ohuchi N, Miyashita M, et al. Clinical significance following breast conservation therapy with or without irradiation in breast cancer patients. *Jpn J Clin Oncol* 2013;43(3):251–257. doi:10.1093/jjco/hys214
  87. Colleoni M, Sun Z, Price KN, Karlsson P, Forbes JF, Thurlimann B, et al. Annual hazard rates of recurrence for breast cancer during 24 years of follow-up: results from the International breast cancer study group trials I to V. *J Clin Oncol* 2016; 34: 927–935. Doi: 10.1200/JCO.2015.62.3504
  88. Voogd AC, Nielsen M, Peterse JL, Blichert-Toft M, Bartelink H, Overgaard M, et al. Differences in risk factors for local and distant recurrence after breast-conserving therapy or mastectomy for stage I and II breast cancer: pooled results of two large european randomized trials. *J Clin Oncol* 2001;19(6):1688–1697. doi: 10.1200/JCO.2001.19.6.1688
  89. Plichta JK, Rai U, Tang R, Coopey SB, Buckley JM, Gadd MA, et al. Factors associated with recurrence rate and long-term survival in women diagnosed with breast cancer ages 40 and younger. *Ann Surg Oncol* 2016; 23: 3212–3220. doi: 10.1245/s10434-016-5404-z
  90. Freedman GM, Fowble BL. Local recurrence after mastectomy or breast-conserving surgery and radiation. *Oncology* 2000; 14(11): 1561–1581. PMID: 11125941
  91. Fisher B, Dignam J, Bryant J, DeCillis A, Wickerham DL, Wolmark N, et al. Five versus more than five years of tamoxifen therapy for breast cancer patients with negative lymph nodes and estrogen receptor-positive tumors. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88(21): 1529–42. doi: 10.1093/jnci/88.21.1529

92. Fisher B, Dignam J, Mamounas EP, Costantino JP, Wickerham DL, Redmond C, et al. Sequential methotrexate and fluorouracil for the treatment of node-negative breast cancer patients with estrogen receptor-negative tumors: eight-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-13 and first report of findings from NSABP B-19 comparing methotrexate and fluorouracil with conventional cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil. *J Clin Oncol* 1996; 14:1982–1992. doi: 10.1200/JCO.1996.14.7.1982
93. Poggi MM, Danforth DN, Sciuto LC, Smith SL, Steinberg SM, Liewehr DJ, et al. Eighteen-year results in the treatment of early breast carcinoma with mastectomy versus breast conservation therapy: The National Cancer Institute randomized trial. *Cancer* 2003; 98: 697–702. doi:10.1002/cncr.11580
94. Solin LJ. Breast conservation treatment with radiation: an ongoing success story. *J Clin Oncol* 2010; 28(5): 709–711. doi: 10.1200/JCO.2009.26.1164
95. Kummerow KL, Du L, Penson DF, Shyr Y, Hooks MA. Nationwide trends in mastectomy for early-stage breast cancer. *JAMA Surg* 2015; 150(1): 9–16. doi: 10.1001/jamasurg.2014.2895
96. Houssami N, Turner RM, Morrow M. Meta-analysis of pre-operative magnetic resonance imaging (MRI) and surgical treatment for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2017; 165(2): 273–283. doi:10.1007/s10549-017-4324-3
97. Agarwal S, Pappas L, Neumayer L, Kokeny K, Agarwal J. Effect of breast conservation therapy vs mastectomy on disease-specific survival for early-stage breast cancer. *JAMA Surg* 2014; 149(3): 267–274. doi:10.1001/jamasurg.2013.3049
98. Marks LB, Gupta GP, Muss HB, Ollila DW. Mastectomy may be an inferior oncologic approach compared to breast preservation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2019; 103(1): 78–80. doi:10.1016/j.ijrobp.2018.07.2021
99. Ponzzone R. Is breast conserving therapy better than mastectomy? Surgeons must speak out. *Eur J Surg Oncol* 2020; doi: 10.1016/j.ejso.2020.05.005
100. Killander F, Karlsson P, Anderson H, Mattsson J, Holmberg E, Lundstedt D, et al. No breast cancer subgroup can be spared postoperative radiotherapy after breast-conserving surgery. Fifteen-year results from the Swedish Breast Cancer Group randomised trial, SweBCG 91 RT. *Eur J Cancer* 2016; 67: 57–65. doi: 10.1016/j.ejca.2016.08.001
101. Waks AG, King TA, Winer EP. Timeliness in Breast Cancer Treatment — The Sooner, the Better. *JAMA Oncol* 2016; 2(3): 302–304 doi: 10.1001/jamaoncol.2015.4506.

102. Chavez-MacGregor M, Clarke CA, Lichtensztajn DY, Giordano SH. Delayed initiation of adjuvant chemotherapy among patients with breast cancer *JAMA Oncol* 2016; 2(3): 322–329. doi:10.1001/jamaoncol.2015.3856
103. MacNeill F, Karakatsanis A. Over surgery in breast cancer. *Breast* 2017; 31: 284–289. doi: 10.1016/j.breast.2016.10.023

## БИОГРАФИЈА

Александар Гузијан је рођен 21. јуна 1970. године у Призрену, где је завршио основно и средње образовање. Дипломирао је на Медицинском факултету Универзитета у Приштини 1998. године. У периоду од 1998. до 1999. године обавио је приправнички лекарски стаж у Здравственом центру Призрен. Стручни испит положио је при Министарству здравља Републике Србије 1999. године. Специјалистички испит из Опште хирургије положио је на Медицинском факултету Универзитета у Бањој Луци 2005. године. У периоду од децембра 1999. године до децембра 2001. године запослен у Служби хитне медицинске помоћи Дома здравља у Бањој Луци на радном месту доктора медицине. Од децембра 2001. запослен у Клиници за општу и абдоминалну хирургију Клиничког центра у Бањој Луци, у својству лекара на специјализацији, а од 2005. године до априла 2008. године у својству специјалисте опште хирургије. Од маја 2008. године запослен у Центру за дојку Универзитетског клиничког центра Републике Српске у Бањој Луци, у својству специјалисте опште хирургије. Постдипломски студиј уписао на Медицинском факултету Универзитета у Бањој Луци, а 21. фебруара 2014. године одбранио магистарску тезу под насловом „Избор оптималне методе обележавања сентинел лимфног чвора у дијагностици метастаза код инвазивног карцинома дојке“, и стекао научни степен магистра медицинских наука. Од стране Сената Универзитета у Бањој Луци биран у звање асистента на Медицинском факултету Универзитета у Бањој Луци, ужа научна област Хирургија, у периоду од 2008–2012 године. Одлуком Сената Универзитета у Бањој Луци биран у звање вишег асистента на Медицинском факултету Универзитета у Бањој Луци, ужа научна област Хирургија, за период од 2018–2023 године. Едукацију из области онколошке хирургије дојке обавио у Институту за онкологију и радиологију Србије (ИОРС) у Београду (мај – јуни 2008.), и Европском онколошком институту (Istituto Europeo di Oncologia) у Милану, Италија (фебруар – мај 2010.). Аутор је и коаутор више стручних и научних радова. Члан је Европског удружења онколошких хирурга (ESSO) и Европског удружења специјалиста за болести дојке (EUSOMA). Активно говори енглески језик.

## Изјава 1

### ИЗЈАВА О АУТОРСТВУ

Изјављујем  
да је докторска дисертација

"Значај биолошког типа карцинома дојке у процени одабира оптималне хируршке  
технике"

"The relevance of the biological type of breast cancer for the selection of an optimal surgical  
procedure"

- резултат сопственог истраживачког рада,
- да докторска дисертација, у целини или у деловима, није била предложена за добијање било које дипломе према студијским програмима других високошколских установа,
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршио ауторска права и користио интелектуалну својину других лица.

У Бањој Луци, фебруар 2021.

Потпис докторанта:

Mr sc. dr Александар Гузијан



## Изјава 2

### **Изјава којом се овлашћује Универзитет у Бањој Луци да докторску дисертацију учини јавно доступном**

Овлашћујем Универзитет у Бањој Луци да моју докторску дисертацију под насловом "Значај биолошког типа карцинома дојке у процени одабира оптималне хируршке технике" која је моје ауторско дело, учини јавно доступном.

Докторску дисертацију са свим прилозима предао сам у електронском формату погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију похрањену у дигитални репозиторијум Универзитета у Бањој Луци могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучио.

1. Ауторство
2. Ауторство - некомерцијално
- 3. Ауторство – некомерцијално – без прераде**
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима
5. Ауторство – без прераде
6. Ауторство – делити под истим условима

У Бањој Луци, фебруар 2021.

Потпис докторанта:

Mr sc. dr Александар Гузијан



### Изјава 3

#### Изјава о идентичности штампане и електронске верзије докторске дисертације

Име и презиме аутора:      Александар Гузијан

Наслов рада:                      Значај биолошког типа карцинома дојке у процени одабира  
оптималне хируршке технике

Ментор:                              Проф. др Јован Ћулум

Коментор:                          Проф. др Радослав Гајанин

Изјављујем да је штампана верзија моје докторске дисертације идентична електронској верзији коју сам предао за дигитални репозиторијум Универзитета у Бањој Луци.

У Бањој Луци, фебруар 2021.

Потпис докторанта:

Mr sc. dr Александар Гузијан

