

# PROCJENA ODGOVORA NA NEOADJUVANTNU TERAPIJU KOD TROSTRUKO NEGATIVNIH KARCINOMA DOJKE

---

**Petričević, Marija**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2024**

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

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:152:619104>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-06-30**



*Repository / Repozitorij:*

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



**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU**

**MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**

**SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINSKO**

**LABORATORIJSKA DIJAGNOSTIKA**

**Marija Petričević**

**PROCJENA ODGOVORA NA  
NEOADJUVANTNU TERAPIJU KOD  
TROSTRUKO NEGATIVNIH  
KARCINOMA DOJKE**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2023.**

Rad je ostvaren pri Kliničkom zavodu za patologiju i sudsku medicinu Kliničkog bolničkog centra u Osijeku, na Katedri za patološku anatomiju i sudsku medicinu Medicinskog fakulteta Osijek.

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

Rad ima 36 listova i 13 tablica

## **ZAHVALE**

*Zahvaljujem se mentorici doc. dr. sc. Jasmini Rajc, dr. med, na mentorstvu, stručnoj pomoći, susretljivosti i suradnji.*

*Zahvaljujem se dr. sc. Kristini Kralik, prof, na velikoj pomoći pri statističkoj obradi podataka, na vremenu, uloženom trudu i savjetima, kao i na pristupačnosti i ljubaznosti prema svojim studentima. Bez vas bi neki trenutci bili samo stresni, ovako su ipak iskustvo i lijepe uspomene na studiranje.*

*Zahvalna sam svom „malom krugu velikih ljudi“ koji su bili sa mnom u svim trenucima studiranja i motivirali me da dođem do ovoga rada.*

## SADRŽAJ

1.	UVOD .....	1
1.1.	Karcinom dojke .....	1
1.1.1.	Epidemiologija .....	1
1.1.2.	Etiologija .....	2
1.2.	Klasifikacija karcinoma dojke .....	2
1.2.1.	Histološka klasifikacija .....	2
1.2.2.	TNM klasifikacija .....	3
1.2.3.	Molekularna klasifikacija .....	3
1.3.	Trostruko negativni karcinom dojke .....	4
1.4.	Neoadjuvantna terapija .....	5
1.5.	Prognostički čimbenici .....	6
2.	CILJEVI .....	8
3.	MATERIJALI I METODE .....	9
3.1.	Ustroj studije .....	9
3.2.	Ispitanici .....	9
3.3.	Metode .....	9
3.4.	Statističke metode .....	9
4.	REZULTATI .....	10
5.	RASPRAVA .....	22
6.	ZAKLJUČAK .....	27
7.	SAŽETAK .....	28
8.	SUMMARY .....	29
9.	LITERATURA .....	30
10.	ŽIVOTOPIS .....	36

## **POPIS KRATICA**

**DCIS** – duktalni karcinom in situ

**ER** – estrogenski receptor

**HER2** – receptor za humani epidermalni faktor rasta 2

**LVI** – limfovaskularna invazija

**NAT** – neoadjuvantna terapija

**pCR** - *pathological complete response* (kompletni patološki odgovor)

**PR** – progesteronski receptor

**TNBC** – *Triple negative breast cancer* (trostruko negativni karcinom dojke)

**WHO** - *World Health Organization* (Svjetska zdravstvena organizacija)

## 1. UVOD

U današnje vrijeme zloćudne bolesti nalaze se među vodećim uzrocima smrtnosti u svijetu te predstavljaju veliki javnozdravstveni problem. Karcinom dojke najčešće je dijagnosticirana zloćudna bolest u žena, a predvodi i po uzroku smrti žena od malignih bolesti (1). Napretkom znanosti, proširenjem spektra dijagnostičkih metoda te poticanjem svjesnosti žena o prevenciji i ranom otkrivanju, uspijeva se smanjiti smrtnost, iako je broj oboljelih svake godine poražavajuće velik. Heterogenost ove maligne bolesti zahtijeva i različite metode liječenja, kao što postavlja i različite vjerojatnosti ishoda, no mogućnost dijagnosticiranja podtipova karcinoma dojke pridonijela je djelotvornijem individualiziranom liječenju. Jedan od podtipova je i trostruko negativni karcinom dojke, koji je poznat po najagresivnijem ponašanju i najgoroj prognozi od svih podtipova raka dojke. Trenutno je standard u pristupu liječenju ranog trostruko negativnog karcinoma dojke, neoadjuvantna primjena kemoterapije. Neoadjuvantna terapija, NAT, primjenjuje se prije operacije, s ciljem smanjenja veličine tumora i poboljšanja ukupnog preživljenja liječenjem neotkrivenih mikrometastaza (2).

### 1.1. Karcinom dojke

Karcinom dojke zloćudni je epitelni tumor dojke, a najčešće nastaje monoklonskom proliferacijom epitela terminalnih kanalića ili duktulo-lobularnih jedinica (3). Glavni mehanizmi koji omogućuju njegovu progresiju uključuju izbjegavanje apoptoze, neograničenu sposobnost dijeljenja, pojačanu angiogenezu, otpornost na signale protiv rasta te indukciju vlastitih signala rasta, kao i sposobnost metastaziranja (4). Karcinogeneza je multifaktorski proces koji potiču genetska predispozicija ali i okolišni čimbenici. Karcinom dojke dijeli se na neinvazivne (karcinom in situ), mikroinvazivne i invazivne oblike s posebno prepoznatljivim subtipovima (3).

#### 1.1.1. Epidemiologija

Karcinom dojke najčešće je maligno sijelo kod žena u svijetu, s 2,26 milijuna novih slučajeva u 2020. godini (5). Osim što je najčešći, rak dojke je i vodeći uzrok smrtnosti žena od raka globalno, s brojkom od 684 996 slučajeva smrti (5). Visoka pojavnost zabilježena je u svim razvijenim zemljama svijeta, osim u Japanu. Najviša incidencija karcinoma dojke zabilježena je u Europi i Sjevernoj Americi, dok je u Aziji i Africi zabilježena najniža stopa obolijevanja

(6). Prema Registru za rak Hrvatskog Zavoda za javno zdravstvo (HZJZ), dojka je i u Hrvatskoj najčešće sijelo malignih tumora u žena s udjelom od čak 26 % (7).

### **1.1.2. Etiologija**

Etiologija raka dojke složena je interakcija višestrukih čimbenika rizika uključujući prethodnu povijest raka dojke, pozitivnu obiteljsku anamnezu, pretilost, pušenje, konzumaciju alkohola, ranu menarhu, kasnu menopauzu, sjedilački način života kao i hormonsku nadomjesnu terapiju. Čimbenici povezani sa smanjenim rizikom od raka dojke uključuju rađanje, povijest dojenja, tjelesnu aktivnost i gubitak težine (8). Postoje i slučajevi kod kojih se ne mogu dokazati etiološki čimbenici, no istraživanja najčešće ukazuju na genetičke, endokrine i vanjske čimbenike (9, 10). Veliki je čimbenik rizika starija životna dob, dok se smatra da je karcinom dojke prilično rijetka pojava u žena mlađih od dvadeset godina. Zabilježen je značajni porast pojavnosti u dobi od 35. do 40. godine života, nakon čega incidencija kontinuirano raste. Najčešće se pojavljuje u vremenu menopauze (6).

### **1.2. Klasifikacija karcinoma dojke**

Postoji više klasifikacija zloćudnih tumora dojke. Neke su zasnovane na histopatološkom izgledu i karakteristikama tumora, primjerice histopatološka klasifikacija, dok druge uzimaju u obzir kliničke parametre u stupnju širenja bolesti, primjerice TNM klasifikacija. Novija molekularna istraživanja dovela su do novih klasifikacija, od kojih se najčešće koristi klasifikacija iz St. Gallena (11). Svim klasifikacijama primarni je cilj odabir pravilne terapije, prilagođene specifičnom karcinomu, kao i što točnija prognostička vrijednost.

#### **1.2.1. Histološka klasifikacija**

Prema histološkom tipu, velika većina karcinoma dojke svrstava se u skupinu adenokarcinoma, dok su ostali tipovi rijetki (3). S obzirom na invazivnost karcinomi dojke dijele se na neinvazivne (karcinom in situ), mikroinvazivne i invazivne oblike (12). Najčešći histološki tip karcinoma dojke je invazivni duktalni karcinom (preko 80 % svih karcinoma dojke), zatim slijede invazivni lobularni s oko 10 % te medularni karcinom s 5 % učestalosti (11). Postoji više histoloških klasifikacija, no među češćima navodi se i upotrebljava klasifikacija Svjetske zdravstvene organizacije (WHO) iz 2012. godine (Tablica 1.1.) (12)



Tablica 1. WHO klasifikacija (2012.)

<b>Neinvazivni karcinomi dojke</b>	<b>Invazivni karcinomi dojke</b>
Intraduktalni	Invazivni duktalni karcinom – bez posebnih karakteristika ( NOS)
Intraduktalni papilarni	Invazivni lobularni karcinom
Lobularni karcinom <i>in situ</i>	Medularni karcinom
	Koloidni karcinom (mucinozni karcinom)
	Pagetova bolest
	Tubularni karcinom
	Adenoidni cistični karcinom
	Invazivni komedo karcinom
	Apokrini karcinom
	Invazivni papilarni karcinom

### 1.2.2. TNM klasifikacija

TNM klasifikacija raka dojke podjela je koju je predložila Međunarodna unija za borbu protiv raka (UICC – International Union Against Cancer). Prema TNM klasifikaciji, određuje se stupanj proširenosti bolesti, što je vrlo važno za prognozu i liječenje. U TNM klasifikaciji T označava lokalizaciju i veličinu primarnog tumora, oznakama 1 – 4, N označava zahvaćenost regionalnih limfnih čvorova oznakama 1 – 3, dok M predstavlja prisutnost udaljenih metastaza 0 – 1. Svaki viši stadij bolesti upućuje na lošiju prognozu (13).

### 1.2.3. Molekularna klasifikacija

Molekularna klasifikacija karcinoma dojke temelji se na molekularnoj analizi, s obzirom na profil ekspresije određenih gena, a usvojena je na St. Gallenskom konsenzusu koji je jedan od najutjecajnijih znanstvenih i stručnih skupova vezanih za područje karcinoma dojke (14, 15). Analiza genske ekspresije rezultirala je prepoznavanjem nekoliko bitno različitih podtipova karcinoma dojke. Molekularni pristup koristi imunohistokemijsku koncepciju estrogenskih (ER) i progesteronskih (PR) receptora, otkrivanje prekomjerne ekspresije i/ili umnažanja onkogeno HER2 – humanog epidermalnog faktora rasta 2, kao i marker stanične proliferacije Ki-67, a sve to u svrhu identifikacije podtipova tumora (16). Karcinomi su podijeljeni na luminalne podtipove A i B, HER2 pozitivne i trostruko negativne podtipove (16). Svaki od

pojedinih podtipova ima svoja obilježja (Tablica 2) (17). Luminalni podtip A i B karakterizira ekspresija gena koji su povezani s luminalnim epitelnim stanicama dojke te se razlikuju iako su pozitivni na estrogenske i progesteronske receptore (18). Karcinomi skupine luminal A prognostički su najpovoljniji, a čine oko 50 % svih karcinoma dojke (19). Luminal B podtip ima agresivniji fenotip i lošiju prognozu, a čini oko 20 % svih karcinoma dojke (20). Ovaj podtip ima višu stopu recidiva i niže stope preživljavanja nakon recidiva bolesti, u usporedbi s luminalnim A podtipom (21). HER2 podtip karakterizira visoka ekspresija humanog epidermalnog faktora rasta 2 i proliferacijskog indeksa te niska ekspresija luminalne i bazalne skupine. Ovaj podtip čini oko 10 – 15 % svih karcinoma dojke (19). Preostala podskupina karcinoma povezana je s ekspresijom gena bazalnih epitelih stanica normalnog tkiva dojke, stoga se može ubrojiti u tumore slične bazalnima, a s obzirom na nedostatak receptora za estrogen, progesteron i HER2, naziva se trostruko negativni karcinom dojke (22).

Tablica 2. Molekularno bazirana klasifikacija karcinoma dojke

<b>Luminal A</b>	<b>Luminal B HER2 pozitivni</b>	<b>Luminal B HER2 negativni</b>	<b>HER2 pozitivni</b>	<b>Trostruko negativni</b>
ER i PR pozitivni	ER i/ili PR pozitivni	ER i/ili PR pozitivni	ER/PR negativni	ER/PR negativni
HER2 negativan	HER2 pozitivan	HER2 negativan	HER2 pozitivan	HER2 negativan
Ki-67 < 20 %	Ki-67 neovisan	Ki-67 ≥ 20 %	Ki-67 neovisan	Ki-67 neovisan

### 1.3. Trostruko negativni karcinom dojke

Trostruko negativni karcinom dojke predstavlja jedan od većih izazova današnje medicine, jer još nisu razvijeni specifični i ciljani lijekovi za uspješnu borbu protiv ove zloćudne bolesti. TNBC (*triple negative breast cancer*) javlja se u oko 15 – 20 % slučajeva svih karcinoma dojke (23). Ovaj podtip karcinoma dojke karakteriziran je odsustvom estrogenskih, progesteronskih te HER2 receptora na površini tumorskih stanica, što mehanizme za rast i dijeljenje tumorskih stanica čini uglavnom nepoznatima te tako otežava liječenje. Imunohistokemijski se definira odsustvom navedenih receptora te najčešće visokim stupnjem nediferenciranosti, odnosno visokim gradusom kao i visokim indeksom proliferacije (24). Poznat je po najagresivnijem

ponašanju i najgoroj prognozi od svih podtipova raka dojke. TNBC ima sklonost bržem metastaziranju, veće stope lokalnog i udaljenog recidiva bolesti, visceralne metastaze, najčešće na plućima i mozgu, a također ga obilježava brzo napredovanje i kratko vrijeme od pojave udaljenih metastaza do smrti (25). Epidemiološki, TNBC češći je u premenopausalnih žena, mlađih od 40 godina, a posebno u žena crne rase (23). U usporedbi s ostalim karcinomima dojke, TNBC ima kraće vrijeme preživljenja, dok stopa smrtnosti iznosi oko 40 % u prvih pet godina od postavljanja dijagnoze. Općenito, molekularno ciljana terapija ima slab učinak na TNBC zbog posebnog fenotipa tumora. Najčešći tretman je kemoterapija, no standardna postoperativna adjuvantna kemoterapija se pokazala slabije učinkovitom, s velikom vjerojatnošću recidiva tumora (1). Zahvaljujući napretku u područjima genetike, epigenetike i transkriptomike, postiže se bolje razumijevanje trostruko negativnog karcinoma dojke (26). Kriteriji za dijagnostičku razliku podtipova TNBC nisu još razvijeni, no postoji podjela prema osnovama genske ekspresije na bazalni tip 1, bazalni tip 2, imunomodulatorni, mezenhimalni, mezenhimalni *stem-like* te luminalni androgen receptorski tip tumora (27). Postoji značajna podudarnost TNBC i BRCA pozitivnog karcinoma dojke, iako svi trostruko negativni karcinomi nisu BRCA pozitivni, kao što ni BRCA pozitivni nisu svi trostruko negativni karcinomi. U odnosu na ostale podtipove karcinoma dojke, TNBC imaju najviše BRCA pozitivnih, nasljednih karcinoma (24). Osim BRCA1, dokazani su i drugi geni čije se mutacije povezuju s obolijevanjem od trostruko negativnog karcinoma dojke, a to su BARD1, BRCA2, PALB2 i RAD51D (28). Ove spoznaje mogu uvelike pomoći u prevenciji raka dojke, strategijama probira i ranim otkrivanjem, kao i specifičnim ciljanim terapijama liječenja već oboljelih žena. TNBC dijagnosticira se imunohistokemijski, s tripletom negativnog bojenja za estrogen, progesteron i HER2 (29). S obzirom na to da ciljana terapija TNBC još uvijek nije dovoljno razvijena, temelj liječenja je i dalje kemoterapija. Standardni pristup u liječenju trostruko negativnog karcinoma dojke, predstavlja neoadjuvantni pristup, odnosno primjenu sustavne antineoplastične terapije, prije operativnog zahvata (24).

#### **1.4. Neoadjuvantna terapija**

Neoadjuvantna terapija predstavlja kemoterapiju koja se daje pacijenticama s karcinomom dojke prije operacije, s ciljem smanjenja veličine tumora i poboljšanja ukupnog preživljenja liječenjem neotkrivenih metastaza (30). Ovakva vrsta kemoterapije može pretvoriti prethodno inoperabilne, lokalno uznapredovale karcinome dojke u operabilne (23). Kod operabilnih karcinoma može povećati stopu poštenih operativnih zahvata dojke, što je jedan od najvećih doprinosa ove terapije (31). Tako se umjesto totalne mastektomije može smanjiti kirurška

resekcija za primarne tumore, što kasnije poboljšava i terapijski ishod. Također, omogućuje se smanjenje opsega resekcije pazušnih limfnih čvorova – izvodi se biopsija sentinel limfnog čvora umjesto kompletne disekcije pazušnih limfnih čvorova (32). Osim prednosti u kirurškim ishodima, neoadjuvantna terapija omogućuje procjenu patološkog odgovora karcinoma (23). Patološki odgovor karcinoma najvažniji je klinički prognostički parametar kod trostruko negativnog karcinoma dojke (33). Odgovori na terapiju mogu biti kompletni ili potpuni, parcijalni, minimalni ili izostanak odgovora te progresivna bolest (34). Istraživanja su pokazala da pacijenti koji imaju kompletni patološki odgovor ili minimalni ostatni tumor nakon neoadjuvantne terapije, pokazuju bolju prognozu, duži period bez bolesti te duže ukupno preživljenje (34, 35). Kompletan patološki odgovor, pCR (engl. *pathological complete response*) definira se kao potpuna regresija tumora, bez invazivnog ili *in situ* karcinoma u dojci i limfnim čvorovima te predstavlja jedan od najboljih prognostičkih faktora (36). Koristi se kao zamjenski marker povezan s preživljavanjem i dužim periodom bez bolesti. Povezuje se češće s prognozom kod izrazito proliferirajućih tumora, gdje jasnije određuje razliku između pacijenata s dobrom ili lošom prognozom. U usporedbi s drugim podtipovima karcinoma dojke, TNBC češće postiže više stope kompletnog patološkog odgovora nakon neoadjuvantne kemoterapije (33). Neoadjuvantna terapija služi za procjenu odgovora tumora *in vivo*, sudjeluje u procjeni kakva je korist sustavnog liječenja u kratkom vremenskom razdoblju, a pomaže i pri dobivanju prediktivnih i prognostičkih informacija za adjuvantno liječenje, ako se ukaže potreba (37).

### 1.5. Prognostički čimbenici

Karcinom dojke predstavlja heterogenu bolest koja obuhvaća više entiteta specifičnih patoloških karakteristika s različitim biološkim ponašanjem. Tako je i prognoza bolesti prilično različita te se prikladni terapijski pristup određuje prema više prognostičkih čimbenika, s nastojanjem procjene za svakog pacijenta individualno. U prognostičke čimbenike ubrajaju se veličina tumora, histološki podtip, histološki gradus, status pazušnih limfnih čvorova, Ki-67 proliferacijski indeks, status hormonskih receptora te dob pacijenta (11). Veličina tumora pripada važnijim prognostičkim čimbenicima, posebno kod pacijenata koji nemaju metastaze u limfnim čvorovima. Određuje se tako što se izmjeri najveći promjer invazivne komponente tumora (38). Pacijenti s manjim tumorima pokazali su dulje preživljenje od pacijenata s većim tumorima, što preživljenje i veličinu tumora dovodi u linearan odnos (11). Histološki gradus označava stupanj diferencijacije tumora, a najčešće se za stupnjevanje koristi Nottinghamski sustav koji ocjenjuje tri morfološke osobine: stvaranje tubula, polimorfizam jezgara te broj

mitoza (39). Svaka od navedene tri osobine određuje se s 1 – 3 boda koji se zatim zbrajaju te se prema zbroju tumori svrstavaju u tri grupe: dobro diferencirani – G1, umjereno diferencirani – G2, nediferencirani – G3, a veći gradus tumora označava agresivniju formu bolesti (40). Status limfnih čvorova vrlo je važan prognostički čimbenik, čija zahvaćenost u aksilarnom području povećava stopu smrtnosti od karcinoma 4 – 8 puta, usporedno s karcinomima s negativnim limfnim čvorovima (41). Osim zahvaćenosti limfnih čvorova, uočena je i značajna povezanost između broja zahvaćenih pazušnih limfnih čvorova i rizika od razvoja metastatske bolesti (11). Ki-67 je pouzdani biljeg stanične proliferacije, stoga se koristi i kao prognostički čimbenik za karcinome dojke (4). Analiza proliferacijske aktivnosti zapravo je mjerenje sposobnosti diobe stanica, uz pomoć antigena Ki-67. Viši indeks proliferacije označava brži rast stanica te njihovo brže dijeljenje, što je kod tumorskih stanica povezano s lošijom prognozom (42). Prisutnost hormonskih receptora u karcinomu dojke podrazumijeva bolju prognozu, a takvi karcinomi podrazumijevaju i mogućnost korištenja hormonalne terapije, čiji su i prediktori odgovora (43, 44).

**2. CILJEVI**

1. Ispitati odgovor trostruko negativnih karcinoma dojke na neoadjuvantnu terapiju.
2. Usporediti stupanj odgovora na neoadjuvantnu terapiju kod trostruko negativnih karcinoma dojke u odnosu na ostale podtipove karcinoma dojke (luminalni A i B te HER2 pozitivni).
3. Ispitati koji je podtip karcinoma dojke najčešće imao kompletni patološki odgovor na neoadjuvantnu terapiju.
4. Povezati pojedine kliničko patološke karakteristike trostruko negativnih karcinoma dojke s odgovorom na neoadjuvantnu terapiju.

### 3. MATERIJALI I METODE

#### 3.1. Ustroj studije

Istraživanje je provedeno u obliku presječne studije s povijesnim podacima.

#### 3.2. Ispitanici

Istraživanje je provedeno na Kliničkom zavodu za patologiju i sudsku medicinu Kliničkog bolničkog centra Osijek. U studiju su uključeni pacijenti kod kojih je napravljena inicijalna dijagnostika te nakon toga neoadjuvantno liječenje karcinoma dojke u Kliničkom bolničkom centru Osijek u razdoblju od 2016. do 2022. godine.

#### 3.3. Metode

Iz arhivskih patohistoloških nalaza pohranjenih na Zavodu za patologiju i sudsku medicinu Kliničkog bolničkog centra Osijek, prikupljeni su podaci o dobi i spolu ispitanika, podvrsti karcinoma, histološkom tipu, veličini i histološkom gradusu tumora, prisustvu intraduktalne komponente kao i tumorske limfovaskularne invazije i zahvaćenosti limfnih čvorova te su ove karakteristike uspoređene s procjenom odgovora na neoadjuvantnu terapiju (izraženom kao RCB skor).

#### 3.4. Statističke metode

Kategorijski podaci predstavljeni su apsolutnim i relativnim frekvencijama. Razlike kategorijskih varijabli testirane su  $\chi^2$ -testom. Normalnost raspodjele testirana je Shapiro-Wilkovim testom. Numerički podaci opisani su aritmetičkom sredinom i standardnom devijacijom u slučaju normalnih raspodjela, a u ostalim slučajevima medijanom i interkvartilnim rasponom. Za usporedbu kliničko-patoloških karakteristika tumora prije i nakon primjene neoadjuvantne terapije koristi se Mc Nemar Bowkerov test ili test marginalne homogenosti, a za usporedbu kontinuiranih varijabli prije i poslije terapije t test za ponavljana mjerenja ili Wilcoxonov test, ovisno o normalnosti raspodjele. Sve P vrijednosti su dvostrane. Razina značajnosti postavljena je na  $\alpha = 0,05$ . Za statističku analizu je korišten program MedCalc (inačica 19.3., MedCalc Software bvba, Ostend, Belgija).

## 4. REZULTATI

Istraživanje je provedeno na 180 bolesnica, medijana dobi 59 godina (interkvartilnog raspona od 48 do 67 godina) u rasponu od 27 do najviše 82 godine. S obzirom na T stadij tumora, 79 (43,9 %) ih je od 2,1 cm do 5 cm (T2). Prema gradusu, srednje diferenciranih (Gradus II) je u slučaju 103 (57,2 %) bolesnice. Duktalni karcinom in situ bilježi se kod 110 (61,1 %) bolesnica, a limfovaskularna invazija kod njih 29 (16,1 %). Negativne limfne čvorove ima 100 (55,6 %) bolesnica dok tri (1,7 %) imaju više od 10 pozitivnih limfnih čvorova (Tablica 3).

Tablica 3. Osnovna i klinička obilježja

	<b>Broj (%) bolesnica</b>
<b>Dob</b>	
< 50	49 (27,2)
≥ 50	131 (72,8)
<b>Veličina tumora, T stadij</b>	
0 – 0,5 cm, T1a	7 (3,9)
0,6 – 1 cm, T1b	15 (8,3)
1,1 – 2 cm, T1c	64 (35,6)
2,1 – 5 cm, T2	79 (43,9)
> 5 cm, T3/T4	14 (7,8)
<b>Gradus</b>	
1 – dobro diferencirani	35 (19,4)
2 – srednje diferencirani	103 (57,2)
3 – slabo diferencirani	42 (23,3)
<b>Duktalni karcinom in situ</b>	
Da	70 (38,9)
Ne	110 (61,1)
<b>Limfovaskularna invazija</b>	
Da	29 (16,1)
Ne	151 (83,9)
<b>Status limfnih čvorova</b>	
N0 – negativni	100 (55,6)
N1 – od 1 do 3	51 (28,3)
N2 – od 4 do 9	26 (14,4)
N3 – više od 10	3 (1,7)



S obzirom na histološki podtip, 161 (89,4 %) bolesnica je s NOS, a prema imunofenotipu najviše je luminal B HER2-, u slučaju 78 (43,3 %) bolesnica, a trostruko negativnih je 32 (17,8 %) (Tablica 4).

Tablica 4. Raspodjela bolesnica prema histološkom podtipu i imunofenotipu

	<b>Broj (%) bolesnica</b>
<b>Histološki podtip</b>	
NOS – <i>not otherwise specified</i>	161 (89,4)
Ostali histološki podtipovi	19 (10,6)
<b>Imunofenotip</b>	
Luminalni A	19 (10,6)
Luminalni B HER2 +	31 (17,2)
Luminalni B HER2 -	78 (43,3)
HER2 +	19 (10,6)
Trostruko negativni	32 (17,8)

Kompletan patološki odgovor na neoadjuvantnu terapiju bilježi se kod 37 (20,6 %) bolesnica, a kod 90 (50 %) umjereni rezidualni karcinom (RCB score = 2) (Tablica 5).

Tablica 5. Odgovor na neoadjuvantnu terapiju procijenjen primjenom RCB metode na kompletnom uzorku

RCB score	Broj (%) bolesnica
0 – kompletni patološki odgovor	37 (20,6)
1 – minimalni rezidualni karcinom	9 (5,0)
2 – umjereni rezidualni karcinom	90 (50)
3 – opsežni rezidualni karcinom	43 (23,9)

Trostruko negativni karcinom postigao je kompletni patološki odgovor u 7 slučajeva (21,88 %). U 2 slučaja zabilježen je minimalni rezidualni karcinom (6,25 %). U 17 slučajeva TNBC je zabilježio umjereni rezidualni karcinom (53,13 %). U 6 slučajeva TNBC je pokazao opsežni rezidualni karcinom (18,75 %).

Luminalni A karcinom nije imao nijedan potpuni patološki odgovor. Postigao je 1 odgovor sa minimalno rezidualnim karcinomom (5,26 %). Zabilježeno je 8 umjereno rezidualnih karcinoma (42,11 %). 10 karcinoma pokazalo je loš odgovor – opsežni rezidualni karcinomi (52,63 %).

Luminalni B HER2 pozitivni karcinom imao je 10 potpunih patoloških odgovora (32,26 %). 2 karcinoma pokazala su približno kompletni odgovor, odnosno minimalno rezidualni karcinom (6,45 %). 16 karcinoma pokazalo je parcijalni odgovor (51,61 %), a u 3 karcinoma bili su opsežni rezidualni karcinomi, odnosno lošeg odgovora na terapiju (9,68 %).

Luminalni B HER2 negativni karcinom u 7 slučajeva imao je potpuni patološki odgovor (9,09 %). U 3 slučaja imao je približno kompletni odgovor – minimalno rezidualni karcinom (3,90 %). 46 ih je bilo s parcijalnim odgovorom – umjereni rezidualni karcinom (59,74 %). 21 karcinom pokazao je loš odgovor na terapiju, odnosno opsežni rezidualni karcinom (27,27 %).

Za jedan karcinom luminalnog B podtipa nije bio zabilježen podatak o HER2 receptoru – odgovor na terapiju bio je umjereni rezidualni karcinom.

HER2 pozitivni karcinom imao je 13 potpunih patoloških odgovora (68,42 %). 1 je bio minimalni rezidualni karcinom (5,26 %), 2 su bila umjereni rezidualni karcinomi (10,53 %), a 3 karcinoma bila su opsežni rezidualni karcinomi (15,79 %).

Trostruko negativni karcinom pokazao je kompletni patološki odgovor u 7/37 slučajeva svih kompletnih patoloških odgovora (18,92 %). U 2/9 slučajeva zabilježen je minimalni rezidualni karcinom (22,22 %). U 17 od 89 slučajeva TNBC je zabilježio umjereni rezidualni karcinom (19,10 %). U 6 od 43 slučaja TNBC je pokazao opsežni rezidualni karcinom (13,95 %).

Luminalni A karcinom nije imao nijedan potpuni patološki odgovor. Pokazao je 1/9 minimalno rezidualnih karcinoma (11,11 %). Zabilježeno je 8/89 umjereni rezidualnih karcinoma (8,99 %). 10/43 bili su opsežni rezidualni karcinomi (23,26 %).

Luminalni B HER2 pozitívni karcinom imao je 10 potpunih patoloških odgovora od ukupnih 37 potpunih patoloških odgovora (27,03 %). 2/9 karcinoma pokazali su približno kompletni odgovor – minimalno rezidualni karcinom (22,22 %). 16 karcinoma pokazalo je parcijalni odgovor, od ukupnih 89 iz te skupine – umjereni rezidualni karcinomi (17,98 %). 3 od 43 karcinoma bili su opsežni rezidualni karcinomi, odnosno lošeg odgovora na terapiju (6,98 %).

Luminalni B HER2 negativni karcinom u 7 od 37 slučajeva imao je potpuni patološki odgovor (18,92 %). U 3 slučaja od ukupnih 9 takvih, imao je približno kompletni odgovor – minimalno rezidualni karcinom (33,33 %). 46 od 89 imali su parcijalni odgovor – umjereni rezidualni karcinom (51,69 %). 21 karcinom pokazao je loš odgovor na terapiju, od ukupna 43 takva – opsežni rezidualni karcinom (48,84 %).

HER2 pozitívni karcinom imao je 13 od ukupnih 37 kompletnih patoloških odgovora (35,14 %), 1/9 minimalni rezidualni karcinom (11,11 %), a 2/89 umjereni rezidualni karcinom (2,25 %). 3 karcinoma od 43 iz skupine lošeg odgovora na terapiju, bili su opsežni rezidualni karcinomi (6,98 %).

Nema značajne razlike u odgovoru na neoadjuvantnu terapiju u odnosu na dob bolesnica kod pojedinog imunofenotipa (Tablica 6).

Tablica 6. Povezanost dobi s odgovorom na neoadjuvantnu terapiju

	Broj (%) ispitanika prema RCB odgovoru na terapiju				Ukupno	<i>P</i> *
	Kompletni patološki odgovor	Minimalni rezidualni karcinom	Umjereni rezidualni karcinom	Opsežni rezidualni karcinom		
<b>Luminalni A</b>						
Dob						
< 50 godina	-	1 (100)	2 (25)	2 (20)	5 (26,3)	0,35
≥ 50 godina	-	0	6 (75)	8 (80)	14 (73,7)	
<b>Luminalni B HER2+</b>						
Dob						
< 50 godina	2 (20)	1 (50)	3 (18,8)	0	6 (19,4)	0,62
≥ 50 godina	8 (80)	1 (50)	13 (81,3)	3 (100)	25 (80,6)	
<b>Luminalni B HER2-</b>						
Dob						
< 50 godina	2 (28,6)	2 (66,7)	10 (21,7)	2 (9,5)	16 (20,8)	0,12
≥ 50 godina	5 (71,4)	1 (33,3)	36 (78,3)	19 (90,5)	61 (79,2)	
<b>HER2+</b>						
Dob						
< 50 godina	3 (23,1)	0	1 (50)	1 (33,3)	5 (26,3)	0,82
≥ 50 godina	10 (76,9)	1 (100)	1 (50)	2 (66,7)	14 (73,7)	
<b>Trostruko negativan (TNBC)</b>						
Dob						
< 50 godina	3 (42,9)	1 (50)	9 (52,9)	4 (66,7)	17 (53,1)	0,89
≥ 50 godina	4 (57,1)	1(50)	8 (47,1)	2 (33,3)	15 (46,9)	

\*Fisherov egzakti test

Ne uočava se značajna povezanost veličine tumora s odgovorom na neoadjuvantnu terapiju kod bolesnica s obzirom na imunofenotip (Tablica 7).

Tablica 7. Povezanost veličine tumora s odgovorom na neoadjuvantnu terapiju

	Broj (%) ispitanika prema RCB odgovoru				Ukupno	<i>P</i> *
	Kompletni patološki odgovor	Minimalni rezidualni karcinom	Umjereni rezidualni karcinom	Opsežni rezidualni karcinom		
<b>Luminalni A</b>						
T stadij						
T1a		1 (100)	0	0	1 (5,3)	0,007
T1b		0	1 (12,5)	0	1 (5,3)	
T1c		0	3 (37,5)	4 (40)	7 (36,8)	
T2		0	4 (50)	5 (50)	9 (47,4)	
T3/T4		0	0	1 (10)	1 (5,3)	
<b>Luminalni B HER2+</b>						
T stadij						
T1a	0	1 (50)	0	0	1 (3,2)	0,08
T1b	0	0	2 (12,5)	0	2 (6,5)	
T1c	5 (50)	0	8 (50)	1 (33,3)	14 (45,2)	
T2	5 (50)	1 (50)	5 (31,3)	2 (66,7)	13 (41,9)	
T3/T4	0	0	1 (6,3)	0	1 (3,2)	
<b>Luminalni B HER2-</b>						
T stadij						
T1a	0	1 (33,3)	3 (6,5)	0	4 (5,2)	0,20
T1b	0	0	4 (8,7)	2 (9,5)	6 (7,8)	
T1c	1 (14,3)	1 (33,3)	22 (47,8)	6 (28,6)	30 (39)	
T2	5 (71,4)	1 (33,3)	16 (34,8)	10 (47,6)	32 (41,6)	
T3/T4	1 (14,3)	0	1 (2,2)	3 (14,3)	5 (6,5)	
<b>HER2+</b>						
T stadij						
T1c	3 (23,1)	1 (100)	1 (50)	1 (33,3)	6 (31,6)	0,73
T2	7 (53,8)	0	1 (50)	1 (33,3)	9 (47,4)	
T3/T4	3 (23,1)	0	0	1 (33,3)	4 (21,1)	
<b>Trostruko negativni</b>						
T stadij						
T1a	0	0	0	1 (20)	1 (3,2)	0,09
T1b	0	1 (50)	5 (29,4)	0	6 (19,4)	
T1c	1 (14,3)	0	4 (23,5)	0	5 (16,1)	
T2	6 (85,7)	1 (50)	7 (41,2)	2 (40)	16 (51,6)	
T3/T4	0	0	1 (5,9)	2 (40)	3 (9,7)	

\*Fisherov egzaktini test

Ne uočava se značajna povezanost gradusa tumora s odgovorom na neoadjuvantnu terapiju kod bolesnica s obzirom na imunofenotip (Tablica 8).

Tablica 8. Povezanost gradusa tumora s odgovorom na neoadjuvantnu terapiju

	Broj (%) ispitanika prema odgovoru				Ukupno	P*
	Kompletni patološki odgovor	Minimalni rezidualni karcinom	Umjereni rezidualni karcinom	Opsežni rezidualni karcinom		
<b>Luminalni A</b>						
Gradus						
1	-	1 (100)	3 (37,5)	1 (10)	5 (26,3)	0,10
2	-	0	5 (62,5)	9 (90)	14 (73,7)	
3	-	-	-	-	-	
<b>Luminalni B HER2+</b>						
Gradus						
1	0	0	3 (18,8)	0	3 (9,7)	0,65
2	7 (70)	1 (50)	8 (50)	3 (100)	19 (61,3)	
3	3 (30)	1 (50)	5 (31,3)	0	9 (29)	
<b>Luminalni B HER2-</b>						
Gradus						
1	0	1 (33,3)	15 (32,6)	7 (33,3)	23 (29,9)	0,62
2	5 (71,4)	2 (66,7)	24 (52,2)	11 (52,4)	42 (54,5)	
3	2 (28,6)	0	7 (15,2)	3 (14,3)	12 (15,6)	
<b>HER2+</b>						
Gradus						
1	1 (7,7)	1 (100)	0	0	2 (10,5)	0,27
2	6 (46,2)	0	2 (100)	1 (33,3)	9 (47,4)	
3	6 (46,2)	0	0	2 (66,7)	8 (42,1)	
<b>Trostruko negativni</b>						
Gradus						
1	0	0	1 (5,9)	0	1 (3,1)	0,49
2	6 (85,7)	1 (50)	9 (52,9)	2 (33,3)	18 (56,3)	
3	1 (14,3)	1 (50)	7 (41,2)	4 (66,7)	13 (40,6)	

\*Fisherov egzaktni test

Ne uočava se značajna povezanost prisutnosti DCIS (*ductal carcinoma in situ*) i odgovora na neoadjuvantnu terapiju kod bolesnica s obzirom na imunofenotip (Tablica 9).

Tablica 9. Povezanost prisutnosti DCIS (*ductal carcinoma in situ*) i odgovora na neoadjuvantnu terapiju

	Broj (%) ispitanika prema odgovoru				Ukupno	P*
	Kompletni patološki odgovor	Minimalni rezidualni karcinom	Umjereni rezidualni karcinom	Opsežni rezidualni karcinom		
<b>Luminalni A</b>						
DCIS						
Da		1 (100)	2 (25)	3 (30)	6 (31,6)	0,54
Ne	-	0	6 (75)	7 (70)	13 (68,4)	
<b>Luminalni B HER2+</b>						
DCIS						
Da	3 (30)	2 (100)	6 (37,5)	1 (33,3)	12 (38,7)	0,40
Ne	7 (70)	0	10 (62,5)	2 (66,7)	19 (61,3)	
<b>Luminalni B HER2-</b>						
DCIS						
Da	1 (14,3)	1 (33,3)	21 (45,7)	13 (61,9)	36 (46,8)	0,16
Ne	6 (85,7)	2 (66,7)	25 (54,3)	8 (38,1)	41 (53,2)	
<b>HER2+</b>						
DCIS						
Da	3 (23,1)	0	1 (50)	2 (66,7)	6 (31,6)	0,45
Ne	10 (76,9)	1 (100)	1 (50)	1 (33,1)	13 (68,4)	
<b>Trostruko negativni</b>						
DCIS						
Da	1 (14,3)	1 (50)	5 (29,4)	3 (50)	10 (31,3)	0,48
Ne	6 (85,7)	1 (50)	12 (70,6)	3 (50)	22 (68,8)	

\*Fisherov egzakti test

U skupini bolesnica s imunofenotipom HER2+ značajno je više opsežnih rezidualnih karcinoma (66,7 %) kod bolesnica s prisutnom limfovaskularnom invazijom (Fisherov egzakti test, P = 0,02).

Također, kod trostruko negativnih karcinoma, bolesnice s limfovaskularnom invazijom značajnije više imaju opsežni rezidualni karcinom (Fisherov egzakti test, P = 0,03). U ostalim podjelama prema imunofenotipu nema značajne razlike u raspodjeli bolesnica prema limfovaskularnoj invaziji i odgovoru na neoadjuvantnu terapiju (Tablica 10).

Tablica 10. Povezanost limfovaskularne invazije (LVI) s odgovorom na neoadjuvantnu terapiju

	Broj (%) ispitanika prema odgovoru				Ukupno	P*
	Kompletni patološki odgovor	Minimalni rezidualni karcinom	Umjereni rezidualni karcinom	Opsežni rezidualni karcinom		
<b>Luminalni A</b>						
LVI						
Da	-	0	0	2 (20)	2 (10,5)	0,53
Ne	-	1 (100)	8 (100)	8 (80)	17 (89,5)	
<b>Luminalni B HER2+</b>						
LVI						
Da	1 (10)	0	4 (25)	0	5 (16,1)	0,85
Ne	9 (90)	2 (100)	12 (75)	3 (100)	26 (83,9)	
<b>Luminalni B HER2-</b>						
LVI						
Da	1 (14,3)	0	5 (10,9)	5 (23,8)	11 (14,3)	0,49
Ne	6 (85,7)	3 (100)	41 (89,1)	16 (76,2)	66 (85,7)	
<b>HER2+</b>						
LVI						
Da	0	0	1 (50)	2 (66,7)	3 (15,8)	<b>0,02</b>
Ne	13 (100)	1 (100)	1 (50)	1 (33,3)	16 (84,2)	
<b>Trostruko negativni</b>						
LVI						
Da	0	0	3 (17,6)	4 (66,7)	7 (21,9)	<b>0,03</b>
Ne	7 (100)	2 (100)	14 (82,4)	2 (33,3)	25 (78,1)	

\*Fisherov egzakti test

Ne uočava se značajna povezanost histološkog tipa i odgovora na neoadjuvantnu terapiju kod bolesnica s obzirom na imunofenotip (Tablica 11).



Tablica 11. Povezanost histoloških podtipova s neoadjuvantnom terapijom

	Broj (%) ispitanika prema odgovoru				Ukupno	P*
	Kompletni patološki odgovor	Minimalni rezidualni karcinom	Umjereni rezidualni karcinom	Opsežni rezidualni karcinom		
<b>Luminalni A</b>						
Histološki podtip						
NOS	-	1 (100)	6 (75)	7 (70)	14 (73,7)	> 0,99
Ostali podtipovi	-	0	2 (25)	3 (30)	5 (26,3)	
<b>Luminalni B HER2+</b>						
Histološki podtip						
NOS	10 (100)	1 (50)	15 (93,8)	3 (100)	29 (93,5)	0,20
Ostali podtipovi	0	1 (50)	1 (6,3)	0	2 (6,5)	
<b>Luminalni B HER2-</b>						
Histološki podtip						
NOS	6 (85,7)	3 (100)	40 (87)	18 (85,7)	67 (87)	> 0,99
Ostali podtipovi	1 (14,3)	0	6 (13)	3 (14,3)	10 (13)	
<b>HER+</b>						
Histološki podtip						
NOS	12 (92,3)	1 (100)	2 (100)	3 (100)	18 (94,7)	> 0,99
Ostali podtipovi	1 (7,7)	0	0	0	1 (5,3)	
<b>Trostruko negativni</b>						
Histološki podtip						
NOS	7 (100)	2 (100)	16 (94,1)	6 (100)	31 (96,9)	> 0,99
Ostali podtipovi	0	0	1 (5,9)	0	1 (3,1)	

\*Fisherov egzakti test

S obzirom na status limfnih čvorova, uočava se u skupini svakog imunofenotipa, što je veći broj zahvaćenih limfnih čvorova, to je značajnije manji odgovor na neoadjuvantnu terapiju, odnosno značajno je više opsežnih rezidualnih karcinoma.

U slučaju luminal B HER2- i u slučaju trostruko negativnih karcinoma prisutna je i N3 zahvaćenost limfnih čvorova, uz koju je značajnije više prisutan opsežni rezidualni karcinom (Fisherov egzakti test,  $P < 0,001$ ) (Tablica 12).

Tablica 12. Povezanost statusa limfnih čvorova s odgovorom na neoadjuvantnu terapiju

	Broj (%) ispitanika prema odgovoru				Ukupno	P*
	Kompletni patološki odgovor	Minimalni rezidualni karcinom	Umjereni rezidualni karcinom	Opsežni rezidualni karcinom		
<b>Luminalni A</b>						
N stadij						
N0		1 (100)	5 (62,5)	0	6 (31,6)	<b>0,004</b>
N1		0	3 (37,5)	5 (50)	8 (42,1)	
N2		0	0	5 (50)	5 (26,3)	
<b>Luminalni B HER2+</b>						
N stadij						
N0	10 (100)	1 (50)	10 (62,5)	0	21 (67,7)	<b>0,009</b>
N1	0	1 (50)	5 (31,3)	2 (66,7)	8 (25,8)	
N2	0	0	1 (6,3)	1 (33,3)	2 (6,5)	
<b>Luminalni B HER2-</b>						
N stadij						
N0	5 (71,4)	2 (66,7)	26 (56,5)	0	33 (42,9)	<b>&lt;0,001</b>
N1	2 (28,6)	1 (33,3)	17 (37)	7 (33,3)	27 (35,1)	
N2	0	0	3 (6,5)	12 (57,1)	15 (19,5)	
N3	0	0	0	2 (9,5)	2 (2,6)	
<b>HER2+</b>						
N stadij						
N0	12 (92,3)	1 (100)	0	0	13 (68,4)	<b>0,001</b>
N1	1 (7,7)	0	2 (100)	1 (33,3)	4 (21,1)	
N2	0	0	0	2 (66,7)	2 (10,5)	
<b>Trostruko negativni</b>						
N stadij						
N0	6 (85,7)	2 (100)	17 (100)	0	25 (78,1)	<b>&lt;0,001</b>
N1	1 (14,3)	0	0	3 (50)	4 (12,5)	
N2	0	0	0	2 (33,3)	2 (6,3)	
N3	0	0	0	1 (16,7)	1 (3,1)	

\*Fisherov egzaktni test

Medijan Ki-67 cijelog uzorka bolesnica je 44 (interkvartilnog raspona od 30 do 71) u rasponu od najmanje 5 do najviše 95.

Unutar pojedinog imunofenotipa nema značajne razlike u vrijednosti Ki-67 prema odgovoru na neoadjuvantnu terapiju. Ako gledamo unutar pojedinog odgovora na neoadjuvantnu terapiju, uočava se da je kod trostruko negativnih karcinoma značajno viši Ki-67, medijana 90, u odnosu na sve druge imunofenotipe (Kruskal Wallis test,  $P = 0,002$ ).

Kod minimalno rezidualnih karcinoma nema značajne razlike u vrijednosti Ki-67 s obzirom na imunofenotip. Kod umjerenih i opsežnih rezidualnih karcinoma, značajno su više vrijednosti Ki-67 kod trostruko negativnih u odnosu na sve ostale imunofenotipe, a značajno su niže vrijednosti u odnosu na sve ostale imunofenotipe, kod bolesnica s imunofenotipom luminal A (Kruskal Wallis test,  $P < 0,001$ ) (Tablica 13).

Tablica 13. Povezanost Ki-67 s odgovorom na neoadjuvantnu terapiju

	Medijan (interkvartilni raspon) Ki-67 prema odgovoru				$P^*$ (između odgovora)
	Kompletni patološki odgovor	Minimalni rezidualni karcinom	Umjereni rezidualni karcinom	Opsežni rezidualni karcinom	
Luminalni A	-	10 (n = 1)	11 (5 – 14)	16 (12 – 17)	0,15
Luminalni B HER2+	50 (36 – 74)	45 (26 – 51)	42 (26 – 59)	45 (40 – 50)	0,86
Luminalni B HER2-	43 (30 – 70)	28 (25 – 80)	40 (30 – 70)	35 (30 – 49)	0,71
HER2+	55 (38 – 70)	75 (n = 1)	57 (17 – 76)	65 (30 – 85)	0,84
Trostruko negativni	90 (85 – 95)	93 (68 – 93)	85 (55 – 93)	90 (88 – 91)	0,23
$P^*$ (između imunofenotipa)	<b>0,002<sup>†</sup></b>	0,20	<b>&lt;0,001<sup>‡</sup></b>	<b>&lt;0,001<sup>‡</sup></b>	

\*Kruskal Wallis test (post hoc Conover)

<sup>†</sup>na razini  $P < 0,05$  značajna je razlika trostruko negativni vs. svi ostali

<sup>‡</sup>na razini  $P < 0,05$  značajna je razlika trostruko negativni vs. svi ostali; Luminalni B HER2+ vs. svi ostali

## 5. RASPRAVA

Karcinom dojke globalno je najčešće dijagnosticirana zloćudna bolest u žena, što predstavlja veliki zdravstveni problem u cijelome svijetu jer predvodi i po uzroku smrti od malignih bolesti (1). Karcinom dojke predstavlja heterogenu bolest, koja se po različitim faktorima može svrstati u brojne podtipove, na temelju prisutnosti hormona, specifičnih receptora i genetskih karakteristika. Svaki od podtipova karcinoma dojke različito se ponaša i drugačije odgovara na terapiju, a postoji i više različitih podjela ove bolesti. Trostruko negativni karcinom dojke (engl. triple negative breast cancer, TNBC) karakteriziran je odsustvom tri specifična receptora, inače prepoznata u ostalim podtipovima karcinoma dojke, a to su estrogen, progesteron i humani epidermalni faktor rasta 2. S obzirom na to da se brojne terapije za karcinom dojke temelje na hormonima, odnosno hormonskim terapijama, trostruko negativni karcinom dojke teško je liječiti, zbog navedenog odsustva hormona estrogena i progesterona te HER2 receptora. Standardni pristup agresivnom trostruko negativnom karcinomu predstavlja primjena neoadjuvantne terapije (24).

U ovom istraživanju sudjelovalo je 180 ispitanika s dijagnozom karcinoma dojke, liječenih na Kliničkom zavodu za patologiju i sudsku medicinu Kliničkog bolničkog centra u Osijeku. U studiju su uključeni pacijenti kod kojih je napravljena inicijalna dijagnostika te neoadjuvantno liječenje karcinoma dojke, u razdoblju od 2016. do 2022. godine. Svih 180 ispitanika činile su žene. U ovoj studiji 72,8 % žena oboljelih od karcinoma dojke imalo je 50 ili više godina, što bi se moglo povezati s drugim provedenim studijama koje navode da se karcinom dojke općenito češće javlja u starijih žena, postmenopauzalno (4). Što se tiče trostruko negativnog karcinoma dojke, raspodjela po dobi nešto je drugačija. 53,1 % žena bilo je mlađe od 50 godina, dok je 46,9 % žena imalo 50 ili više godina u trenutku postavljanja dijagnoze. Ranije provedene studije također navode da od TNBC češće oboljevaju mlađe žene, u premenopauzalnoj dobi (1). Uspoređujući rezultate dobivene ovom studijom, vidljivo je da je svaki od ispitanih podtipova karcinoma dojke prema imunofenotipu, pokazao veći postotak oboljelih žena u skupini od 50 ili više godina. Tako je u luminalnom A tipu 73,7 % žena iz postmenopauzalne skupine, dok HER2 pozitivni luminalni tip B predvodi s čak 80,6 %, a slijedi ga luminalni B HER2 negativni sa 79,2 %. HER2 pozitivni podtip također je pokazao prevalenciju od 73,7 % u postmenopauzalnoj skupini. Nije uočena značajna razlika odgovora na neoadjuvantnu terapiju u odnosu na dob, kod pojedinih imunofenotipa. Trostruko negativni karcinom zastupljen je 17,8

% u odnosu na ostale podtipove prema imunofenotipu, u ovom istraživanju. Druge studije pokazale su zastupljenost TNBC od 15 – 20 % svih karcinoma dojke (23).

U današnje vrijeme koriste se razne metode probira i ranog otkrivanja raka dojke, modernizira se sustav, dijagnostika sve više napreduje, no nažalost kod velikog broja žena, karcinom dojke ne otkrije se dovoljno rano. Lokalno uznapredovali tumori, kao i tumori kojima ne pogoduje hormonalna terapija, poput TNBC, a također i veliki inoperabilni tumori, zahtijevaju posebnu pozornost i pristup liječenju. Kako se do danas nije razvila specifična terapija za trostruko negativni karcinom, standard je i dalje klasična neoadjuvantna terapija. Neoadjuvantna terapija predstavlja kemoterapiju koja se daje pacijenticama s karcinomom dojke prije operacije. Ovakva terapija ima za cilj smanjenje veličine tumora, poboljšanje ukupnog preživljenja, ali i pretvaranje inoperabilnih, lokalno uznapredovalih karcinoma u operabilne (23, 30). Neoadjuvantnom se terapijom također omogućuje pošten operativni kirurški zahvat dojke, a zbog regresije tumora u limfnim čvorovima izbjegava se disekcija limfnih čvorova pazuha i time smanjuje učestalost postoperativnih komplikacija. Osim operabilnosti, ova terapija omogućuje *in vivo* praćenje odgovora na primijenjenu terapiju. Paradoks TNBC predstavlja činjenicu da inače vrlo dobro i brzo odgovori na kemoterapijsko liječenje, no zbog visoke stope povrata bolesti i udaljenih metastaza, na kraju ipak ima loš ishod (24). Prema oxfordskim metaanalizama, primjenom antraciklinsko-taksanskog kemoterapijskog protokola u liječenju ranog karcinoma dojke općenito, postignuta je redukcija smrti, ali i rizika od povrata bolesti za gotovo trećinu (24). Učinkovitost provedene neoadjuvantne kemoterapije, može se procijeniti određivanjem stupnja patološkog odgovora, što je u ovom istraživanju rađeno pomoću RCB skora, brojkama od 0 do 3. Najbolji je ishod postizanje kompletnog patološkog odgovora, označenog nulom. U ovom istraživanju kompletni patološki odgovor u skupini svih podtipova karcinoma, postiglo je svega 20,6 % bolesnica, a najveći postotak našao se u skupini umjerenih rezidualnih karcinoma, što se označava brojem 2 na RCB ljestvici. Trostruko negativni karcinomi imali su tek 21,88 % karcinoma s kompletnim patološkim odgovorom, pCR, dok je 53,13 % odgovora označavalo umjereni rezidualni karcinom, što je nažalost ipak bliže lošem odgovoru na terapiju. Istraživanja su ipak bilježila veće postotke pCR od dobivenih ovom studijom, primjerice 30 – 40 % pacijenata s TNBC do trećeg stadija, liječenih kombiniranom terapijom antraciklina i ciklofosfamida postizalo je kompletni patološki odgovor (44). U ovoj studiji najviše kompletnih patoloških odgovora uočava se u skupini HER2 pozitivnih karcinoma, gdje je 68,42 % od ukupnih HER 2 pozitivnih karcinoma odgovorilo potpunim odgovorom na terapiju. Za pacijente koji postignu

pCR na neoadjuvantnu terapiju, jedan od pozitivnih ishoda je i poštena kirurgija umjesto totalne mastektomije, što tim stručnjaka procjenjuje nakon provedene terapije, pri uočavanju rezidualnih stanica raka. Nije provedena standardizacija za određivanje pCR, no potpuni patološki odgovor povezuje se s boljom prognozom, kao i s manjim rizikom za recidiv. Istraživanje koje su proveli Teshoma i Hunt, zabilježilo je 2,4 % rizika za recidiv bolesti kod minimalnog rezidualnog karcinoma, u odnosu na 53,6 % za opsežni rezidualni karcinom, vezano za petogodišnje razdoblje (45).

Veličina tumora inače se dovodi u vezu s prognozom i liječenjem bolesti. Općenito, manji tumori u trenutku dijagnoze imaju bolju prognozu, dok se za veće tumore uzima u obzir ipak lošija prognoza, što bi moglo biti zbog mogućnosti invazije tumora u okolno tkivo i primjerice metastaziranja u limfne čvorove. U ovom istraživanju svega je 3,9 % tumora u skupini T1a, dok je 8,3 % tumora u skupini T1b, a zanimljivo je da nijedan iz prve skupine, skupine najmanjih tumora nije pokazao kompletni patološki odgovor. Najviše je tumora bilo veličine od 2,1 – 5 cm, u skupini T2. Takvih tumora je 29,11 % postiglo pCR. Što se tiče trostruko negativnih karcinoma, iz najbrojnije skupine također T2, 85,7 % karcinoma imalo je potpuni patološki odgovor. Ipak, ne uočava se značajna statistička povezanost veličine tumora s odgovorom na neoadjuvantnu terapiju. Baron i suradnici (2016.) u svom su istraživanju pokazali da veličina karcinoma nije predstavljala bitni čimbenik za potpuni patološki odgovor na neoadjuvantnu terapiju ni u jednoj molekularnoj skupini, iako se takvo što očekivalo (46). U drugom istraživanju koje su proveli Goorts i suradnici (2017.) istaknuto je da su tumori manjih dimenzija imali značajno veći postotak potpunog patološkog odgovora u odnosu na veće tumore (47). Prema gradusu, odnosno stupnju diferencijacije, 57,2 % karcinoma iz ovog istraživanja, pripadalo je skupini 2, što su srednje diferencirani karcinomi. Gradus može odražavati i agresivnost tumora. Tumori nižeg histološkog gradusa imaju bolju prognozu (11). S obzirom na imunofenotip, u ovom istraživanju nije uočena značajna povezanost gradusa tumora s odgovorom na neoadjuvantnu terapiju. Govoreći o proširenosti tumora, često se čuje da se karcinom proširio u krvne žile ili limfni sustav, čime se pogoršava prognoza ishoda bolesti. Invazija tumorskih stanica u limfni sustav, upućuje na mogući potencijal metastaziranja karcinoma u limfne čvorove ili druge dijelove limfnog sustava. Isto tako invazija tumorskih stanica u krvožilni sustav može dovesti do hematogene metastaze te dovesti tumorske stanice u mogućnost infiltriranja u zdravo tkivo. Ovakve metastaze najčešće se javljaju u pacijenata s nekontroliranim primarnim tumorom te u završnoj fazi bolesti (48). Limfovaskularna invazija bitan je prognostički čimbenik za pacijente s invazivnim rakom dojke i negativnim limfnim

čvorovima (48). Prisutnost limfovaskularne invazije dovodi se u vezu s lošijim ishodom bolesti. U skupini bolesnica s imunofenotipom HER2+ značajno je više opsežnih rezidualnih karcinoma (66,7 %) kod bolesnica s prisutnom limfovaskularnom invazijom. Također, kod trostruko negativnih karcinoma, bolesnice s limfovaskularnom invazijom značajnije više imaju opsežni rezidualni karcinom. U ostalim podtipovima karcinoma dojke prema imunofenotipu nema značajne razlike u raspodjeli bolesnica prema limfovaskularnoj invaziji i odgovoru na neoadjuvantnu terapiju. Heterogenost karcinoma dojke očituje se u svrstavanju karcinoma u različite skupine, s različitim prognozama. Najčešći histološki tip karcinoma dojke je invazivni duktalni karcinom – bez posebnih karakteristika (NOS) koji čini preko 80 % svih karcinoma dojke, a slijede ga invazivni lobularni te medularni (11). Ova studija nije pokazala statistički značajnu povezanost histološkog tipa i odgovora na neoadjuvantnu terapiju kod bolesnica, s obzirom na imunofenotip tumora. Potpuni patološki odgovor u skupini invazivnih duktalnih karcinoma bez posebnih karakteristika zabilježen je samo u oko dvadeset posto svih NOS karcinoma u istraživanju, neovisno o imunofenotipu. Najviše trostruko negativnih karcinoma histološkog podtipa NOS, pokazalo je parcijalni odgovor na neoadjuvantnu terapiju (umjereni rezidualni karcinom). Od ostalih histoloških podtipova samo su dva pripadala trostruko negativnim karcinomima. Ako se karcinom dojke proširi, često najprije zahvaća prvi limfni čvor u skupini pazušnih limfnih čvorova, koji se zove i limfni čvor stražar, čijom se biopsijom mogu uočiti metastaze na regionalnim limfnim čvorovima, a ukoliko je sentinel limfni čvor negativan, smatra se da se tumor nije limfogeno proširio (49, 50). Provjera limfnog čvora stražara i njegovo uklanjanje pri detektiranju zahvaćenosti tumorom, može zamijeniti postupak potpune limfadenektomije te smanjiti radikalnost onkološke kirurgije kao i smrtnost, što sve poboljšava kvalitetu života pacijenta (51). S obzirom na status limfnih čvorova, u svakoj skupini karcinoma prema imunofenotipu, uočava se: što je veći broj zahvaćenih limfnih čvorova, to je značajnije slabiji odgovor na neoadjuvantnu terapiju tj. značajno je više opsežnih rezidualnih karcinoma. Trostruko negativni i luminal B HER2 negativni karcinomi jedini pokazuju prisutnost više od deset zahvaćenih limfnih čvorova, što je stadij N3 koji je povezan s lošijom prognozom. Uz takvu zahvaćenost limfnih čvorova, značajnije je više prisutan opsežni rezidualni karcinom. Još jedan u nizu prognostičkih faktora za karcinome dojke, biljeg je stanične proliferacije, Ki-67. Uz pomoć antigena Ki-67 mjeri se sposobnost diobe stanica i analizira se proliferacijska aktivnost. Viši proliferacijski indeks označava brži rast stanica i brže dijeljenje, što se kod tumorskih stanica povezuje s lošijom prognozom (42). U provedenoj studiji uočava se da je Ki-67 značajno viši kod trostruko negativnih karcinoma u odnosu na ostale podskupine karcinoma dojke temeljene

na imunofenotipu. Kod karcinoma s približno potpunim odgovorom (minimalno rezidualni) nema značajne razlike u vrijednosti Ki-67 s obzirom na imunofenotip tumora. Kod karcinoma s parcijalnim odgovorom (umjereno rezidualni) i lošim odgovorom na terapiju (opsežni rezidualni karcinomi) značajno su više vrijednosti Ki-67 proliferacijskog indeksa u skupini trostruko negativnih karcinoma u odnosu na ostale skupine podijeljene prema imunofenotipu, dok su primjerice kod bolesnica s luminalnim tipom A, vrijednosti značajno niže u odnosu na ostale skupine. U odnosu na sve karcinome dojke koji su pokazali kompletni patološki odgovor, najviše je potpuno odgovarao na terapiju HER2 pozitivni karcinom s 13 od 37 slučajeva (35,14 %). U skupini HER 2 pozitivnih tumora, postotak kompletnih patoloških odgovora iznosi 68,42 % te u ovoj studiji predstavlja podtip koji je najbolje odgovarao na NAT. Trostruko negativni karcinom postigao je kompletni patološki odgovor u sedam slučajeva svoje skupine, što predstavlja vrijednost od samo oko dvadeset posto odgovora na terapiju kod TNBC. U dva slučaja zabilježen je minimalni rezidualni karcinom, dok polovica slučajeva odgovara umjerenim rezidualnim karcinomom. U šest slučajeva TNBC pokazao je opsežni rezidualni karcinom, odnosno loš odgovor na terapiju u 18,75 % slučajeva. Rezultati dobiveni ovom studijom ne slažu se s očekivanim rezultatima temeljem objavljene literature prethodnih istraživanja, jer su uglavnom trostruko negativni karcinomi pokazivali veću kemosenzitivnost, posebno u neoadjuvantnoj terapiji, gdje su pokazivali veći postotak potpunog patološkog odgovora (52).



## 6. ZAKLJUČAK

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

1. Trostruko negativni karcinom dojke potpuno je patološki odgovorio u 21,88 % slučajeva trostruko negativnih karcinoma uključenih u istraživanje.
2. U odnosu na ostale podtipove koji su imali potpuni patološki odgovor trostruko negativni karcinom dojke odgovorio je potpunim patološkim odgovorom u 18,92 % slučajeva te suprotno podacima iz literature u ovom uzorku ispitanica, ne predstavlja podskupinu tumora s najboljim odgovorom na neoadjuvantnu terapiju.
3. Najčešći kompletni patološki odgovor na NAT imao je HER2 pozitivni podtip, a slijedi ga luminalni B HER2 pozitivni podtip, dok su trostruko negativni i luminalni B HER2 negativni podtipovi jednakim postotkom odgovorili potpunim patološkim odgovorom. Više od pola karcinoma luminalnog B HER2 negativnog podtipa imalo je umjereni odgovor na NAT. Zbog toga se ukazuje potreba za daljnjim istraživanjem ove podskupine tumora kako bi se napravila bolja selekcija karcinoma koji će imati bolji odgovor na terapiju te onih koji imaju veći benefit od primarnog kirurškog liječenja. Luminalni A podtip nije imao nijedan slučaj potpunog patološkog odgovora, dok je u više od pola slučajeva imao odgovor opsežnog rezidualnog karcinoma. Iz ovoga se može zaključiti da pacijentice s karcinomom dojke luminalnog A imunofenotipa nisu dobri kandidati za NAT te da bi primarno kirurško odstranjivanje tumora bila bolja metoda liječenja.
4. Nije uočena značajna povezanost dobi, veličine tumora, gradusa, prisutnosti *in situ* komponente i histoloških podtipova s odgovorom na NAT karcinoma dojke. Uočena je značajna povezanost prisutnosti limfovaskularne invazije i odgovora na NAT, u skupini HER2 pozitivnih i TNBC, što i odgovara poznatoj činjenici da je LVI znak visoke agresivnosti tumora koja rezultira agresivnijim ponašanjem, a očito je povezana i sa slabijim odgovorom na kemoterapiju. Uočena je značajna povezanost statusa pazušnih limfnih čvorova s odgovorom na NAT, kod svih podvrsta karcinoma dojke prema imunofenotipu, što se također može objasniti većim agresivnim potencijalom tumora, koji je kod uznapredovalog zahvaćanja limfnih čvorova očito i rezistentniji na kemoterapiju.

## 7. SAŽETAK

**CILJEVI ISTRAŽIVANJA:** Ispitati odgovor TNBC na neoadjuvantnu terapiju, NAT; usporediti stupanj odgovora na NAT kod TNBC u odnosu na ostale podtipove. Ispitati koji je podtip najčešće imao kompletni patološki odgovor, pCR te povezati kliničko patološke karakteristike TNBC s odgovorom na NAT.

**NACRT STUDIJE:** presječna studija s povijesnim podacima

**MATERIJALI I METODE:** Ispitanici su bili pacijenti oboljeli od karcinoma dojke i liječeni NAT u KBC-u Osijek od 2016. do 2022. godine. Iz arhivskih patohistoloških nalaza, prikupljeni su podaci o kliničko patološkim karakteristikama te su karakteristike uspoređene s procjenom odgovora na NAT (izraženom kao RCB skor).

**REZULTATI:** Istraživanje je provedeno na 180 ispitanika. U skupini HER2+ značajno je više opsežnih rezidualnih karcinoma (66,7 %) kod pacijentica s prisutnom limfovaskularnom invazijom, LVI (Fisherov egzaktni test,  $P = 0,02$ ). Kod TNBC pacijentice s LVI značajnije više imaju opsežni rezidualni karcinom (Fisherov egzaktni test,  $P = 0,03$ ). Uočeno je da se u svakoj skupini podtipova karcinoma dojke s većim brojem zahvaćenih limfnih čvorova značajnije pogoršava odgovor na NAT.

**ZAKLJUČAK:** TNBC je postigao pCR u 21,88 % slučajeva TNBC uključenih u istraživanje. U odnosu na ostale podtipove koji su imali potpuni patološki odgovor, TNBC je imao pCR u 18,92 % slučajeva. Najčešći pCR imao je HER2+ podtip, s 35,14 %. Uočena je značajna povezanost prisutnosti LVI s odgovorom na NAT, u skupini HER2+ i TNBC. Uočena je značajna povezanost statusa limfnih čvorova s odgovorom na NAT kod svih podtipova.

**KLJUČNE RIJEČI:** karcinom dojke; kompletni patološki odgovor; neoadjuvantna terapija; trostruko negativni karcinom dojke,

## 8. SUMMARY

### **ASSESSMENT OF RESPONSE TO NEOADJUVANT THERAPY IN TRIPLE-NEGATIVE BREAST CANCERS**

**OBJECTIVES:** To investigate the response of TNBC to neoadjuvant therapy and to compare the response to NAT in TNBC with other subtypes. To investigate which subtype is most likely to have a complete pathologic response (pCR); Connect the clinicopathological features of TNBC with the response to NAT.

**STUDY DESIGN:** cross-sectional study with historical data

**MATERIALS AND METHODS:** Subjects were patients with breast cancer treated with NAT at KBC Osijek between 2016 and 2022. Data on clinicopathological features were collected from archived pathohistological findings and these features were compared with estimated response on NAT (expressed as RCB score).

**RESULTS:** The study was performed on 180 respondents. In the HER2+ group, there were significantly more extensive residual tumours (66.7%) in patients with lymphovascular invasion (LVI) (Fisher's exact test,  $P = 0.02$ ). In TNBC, patients with LVI have significantly more extensive residual tumours (Fisher's exact test,  $P = 0.03$ ). It was observed that in each group of breast cancer subtypes, with a larger number of affected lymph nodes the response to NAT worsens significantly.

**CONCLUSION:** A pCR was achieved in 21.88% of all TNBC cases included in the study. Compared to the other subtypes that showed complete pathologic response, TNBC had achieved pCR in 18.92% of cases. The HER2+ subtype had the most frequent pCR at 35.14%. A significant correlation between the presence of LVI and the response to NAT was observed in the HER2+ and TNBC groups. A significant correlation between the lymph node status and the response to NAT was observed in all subtypes.

**KEY WORDS:** breast cancer; complete pathologic response; neoadjuvant therapy; triple-negative breast cancer

**9. LITERATURA**

1. Lu B, Natarajan E, Balaji Raghavendran HR, Markandan UD. Molecular classification, treatment, and genetic biomarkers in triple-negative breast cancer: A Review. *Technology in Cancer Research & Treatment*. 2023. Vol 22:15330338221145246.
2. Panthi B, Adrada BE, Candelaria RP, Guirguis MS, Yam C, Boge M, et al. Assessment of response to neoadjuvant systemic treatment in triple-negative breast cancer using functional tumor volumes from longitudinal dynamic contrast-enhanced MRI. *Cancers*. 2023;15(4):1025.
3. Damjanov I, Seiwerth S, Jukić S, Nola M. *Patologija*. Zagreb, Republika Hrvatska: Medicinska naklada; 2018.
4. Łukasiewicz S, Czeczulewski M, Forma A, Baj J, Sitarz R, Stanisławek A. Breast cancer—epidemiology, risk factors, classification, prognostic markers, and current treatment strategies—an updated review. *Cancers*. 2021;13(17):4287.
5. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Parkin DM, Piñeros M, Znaor A, et al. Cancer statistics for the year 2020: An overview. *International Journal of Cancer*. 2021;149(4):778–89.
6. Vrdoljak E, Šamija M, Kusić Z, Petković M, Gugić D, Krajina Z. *Klinička Onkologija*. Zagreb, Republika Hrvatska: Medicinska naklada; 2013.
7. Šekerija M i sur. Incidencija raka u Hrvatskoj 2020. [Internet]. Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2022. Dostupno: <https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2022/11/Bilten-Incidencija-raka-u-Hrvatskoj-2020.-godine.pdf>
8. Admoun C, Mayrovitz HN. The etiology of breast cancer. *Breast Cancer*. 2022;21–30.
9. 1. McPherson K. ABC of breast diseases: Breast cancer—epidemiology, risk factors, and Genetics. *BMJ*. 2000;321(7261):624–8.
10. Kuller L, Labarthe DR. Epidemiology and prevention of cardiovascular diseases: A global challenge. *Journal of Public Health Policy*. 2002;23(3):364.

11. Rajc J. Ekspresija Nectin-4 proteina u luminalnim B, HER2 negativnim karcinomima dojke [Disertacija]. Osijek: Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet Osijek; 2017 [pristupljeno 10.08.2023.] Dostupno na: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:152:312080>
12. Lakhani SR. WHO classification of tumours of the breast. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2014.
13. Singletary SE, Allred C, Ashley P, Bassett LW, i sur. Staging system for breast cancer: revisions for the 6th edition of the AJCC Cancer Staging Manual. *Surg Clin North Am.* 2003;83:803-19.
14. Burstein HJ, Curigliano G, Thürlimann B, Weber WP, Poortmans P, Regan MM, et al. Customizing local and systemic therapies for women with early breast cancer: The St. Gallen International Consensus Guidelines for treatment of early breast cancer 2021. *Annals of Oncology.* 2021;32(10):1216–35.
15. Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature.* 2000;406(6797):747–52.
16. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thürlimann B, Senn H-J. Strategies for subtypes—dealing with the diversity of breast cancer: Highlights of the st gallen international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2011. *Annals of Oncology.* 2011;22(8):1736–47.
17. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: Highlights of the st gallen international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2013. *Annals of Oncology.* 2013;24(9):2206–23.
18. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature.* 2012;490(7418):61–70.
19. Yersal O, Barutca S. Biological subtypes of breast cancer: Prognostic and therapeutic implications. *World J Clin Oncol.* 2014;5(3):412-424.
20. Creighton C. The molecular profile of Luminal B Breast Cancer. *Biologics: Targets and Therapy.* 2012;289.

21. Ellis MJ, Tao Y, Luo J, A'Hern R, Evans DB, Bhatnagar AS, et al. Outcome prediction for estrogen receptor-positive breast cancer based on postneoadjuvant endocrine therapy tumor characteristics. *JNCI Journal of the National Cancer Institute*. 2008;100(19):1380–8.
22. van den Ende NS, Nguyen AH, Jager A, Kok M, Debets R, van Deurzen CH. Triple-negative breast cancer and predictive markers of response to neoadjuvant chemotherapy: A systematic review. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(3):2969.
23. Zagami P, Carey LA. Triple negative breast cancer: Pitfalls and progress. *npj Breast Cancer*. 2022;8(1).
24. Šeparović R, Tečić Vuger A. Kako optimalno neo/adjuvantno liječiti trostruko negativni rak dojke. *Bolesti dojke*. 2021;91–100.
25. Hudis CA, Gianni L. Triple-negative breast cancer: An unmet medical need. *The Oncologist*. 2011;16(S1):1–11.
26. 1. Yin L, Duan J-J, Bian X-W, Yu S. Triple-negative breast cancer molecular subtyping and treatment progress. *Breast Cancer Research*. 2020;22(1).
27. 1. Lehmann BD, Bauer JA, Chen X, Sanders ME, Chakravarthy AB, Shyr Y, et al. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. *Journal of Clinical Investigation*. 2011;121(7):2750–67.
28. Shimelis H, LaDuca H, Hu C, Hart SN, Na J, Thomas A, et al. Triple-negative breast cancer risk genes identified by Multigene Hereditary Cancer Panel Testing. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2018;110(8):855–62.
29. Oakman C, Viale G, Di Leo A. Management of Triple Negative Breast Cancer. *The Breast*. 2010;19(5):312–21.
30. Korde LA, Somerfield MR, Carey LA, Crews JR, Denduluri N, Hwang ES, et al. Neoadjuvant chemotherapy, endocrine therapy, and targeted therapy for breast cancer: ASCO guideline. *Journal of Clinical Oncology*. 2021;39(13):1485–505.
31. Wolmark N, Wang J, Mamounas E, Bryant J, Fisher B. Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: Nine-year results from National Surgical Adjuvant Breast and bowel project B-18. *JNCI Monographs*. 2001;2001(30):96-102.

32. Boughey JC, Peintinger F, Meric-Bernstam F, Perry AC, Hunt KK, Babiera GV, et al. Impact of preoperative versus postoperative chemotherapy on the extent and number of surgical procedures in patients treated in randomized clinical trials for breast cancer. *Annals of Surgery*. 2006;244(3):464–70.
33. Gupta GK, Collier AL, Lee D, Hofer RA, Zheleva V, Siewertsz van Reesema LL, et al. Perspectives on triple-negative breast cancer: Current treatment strategies, unmet needs, and potential targets for future therapies. *Cancers*. 2020;12(9):2392.
34. Gass P, Lux MP, Rauh C, Hein A, Bani MR, Fiessler C, et al. Prediction of pathological complete response and prognosis in patients with neoadjuvant treatment for triple-negative breast cancer. *BMC Cancer*. 2018;18(1).
35. Avril N, Sassen S, Roylance R. Response to therapy in breast cancer. *Journal of Nuclear Medicine*. 2009;50(Suppl 1).
36. von Minckwitz G, Untch M, Blohmer J-U, Costa SD, Eidtmann H, Fasching PA, et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *Journal of Clinical Oncology*. 2012;30(15):1796–804.
37. Zahraa Al-Hilli Z, Boughey JC. The timing of breast and axillary surgery after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Chinese Clinical Oncology*. 2016;5(3):37–37.
38. Jacobs L, Finlayson CA. Preface. *Early Diagnosis and Treatment of Cancer Series: Breast Cancer*. 2011.
39. Takahashi H, Oshi M, Asaoka M, Yan L, Endo I, Takabe K. Molecular biological features of Nottingham histological grade 3 breast cancers. *Annals of Surgical Oncology*. 2020;27(11):4475–85.
40. Soerjomataram I, Louwman MW, Ribot JG, Roukema JA, Coebergh JW. An overview of prognostic factors for long-term survivors of breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2007;107(3):309–30.
41. Fisher B, Bauer M, Wickerham DL, Redmond CK, Fisher ER, Cruz AB, et al. Relation of number of positive axillary nodes to the prognosis of patients with primary breast cancer. an NSABP update. *Cancer*. 1983;52(9):1551–7.
42. Yerushalmi R, Woods R, Ravdin PM, Hayes MM, Gelmon KA. Ki67 in breast cancer: Prognostic and predictive potential. *The Lancet Oncology*. 2010;11(2):174–83.

43. Bešlija S, Vrbanec D. Medicinska/internistička onkologija. Sarajevo; Medicinski fakultet Univerziteta u Sarajevu. 2014; 227-231.
44. Alba E, Calvo L, Albanell J, De la Haba JR, Arcusa Lanza A, Chacon JI, et al. Chemotherapy (CT) and hormonotherapy (HT) as neoadjuvant treatment in luminal breast cancer patients: Results from the GEICAM/2006-03, a multicenter, randomized, phase-II study. *Annals of Oncology*. 2012;23(12):3069–74.
45. Abuhadra N, Stecklein S, Sharma P, Moulder S. Early-stage Triple-negative Breast Cancer: Time to Optimize Personalized Strategies. *Oncologist*. 2022 Feb 3;27(1):30-39. Datum pristupa 1.9. 2023. Dostupno na: <https://doi.org/10.1093/oncolo/oyab003>
46. Teshome M, Hunt KK. Neoadjuvant therapy in the treatment of breast cancer. *Surg Oncol Clin N Am*. 2014 Jul;23(3):505-23. Datum pristupa: 1.9.2023. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4044615/>
47. Baron P, Beitsch P, Boselli D, i sur. Impact of Tumor Size on Probability of Pathologic Complete Response After Neoadjuvant Chemotherapy. *Ann Surg Oncol*. 2016 May;23(5):1522-9. Dostupno na: <https://link.springer.com/article/10.1245/s10434-015-5030-1>
48. Goorts B, van Nijnatten TJ, de Munck L, Moosdorff M, Heuts EM, de Boer M i sur. Clinical tumor stage is the most important predictor of pathological complete response rate after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat*. 2017 May;163(1):83-91. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4819747/>
49. Song YJ, Shin SH, Cho JS, Park MH, Yoon JH, Jegal YJ. The role of lymphovascular invasion as a prognostic factor in patients with lymph node-positive operable invasive breast cancer. *J Breast Cancer*. 2011. Sep;14(3):198-203. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3200515/>
50. Dogan NU, Dogan S, Favero G, Köhler C, Dursun P. The Basics of Sentinel Lymph Node Biopsy: Anatomical and Pathophysiological Considerations and Clinical Aspects. *J Oncol*. 10.1155/2019/3415630.



51. Moncayo VM, Aarsvold JN, Alazraki NP. Lymphoscintigraphy and Sentinel Nodes. JNM. 10.2967/jnumed.114.141432
52. Shao Z, Chaudhri S, Guo M, Zhang L, Rea D. Neoadjuvant Chemotherapy in Triple Negative Breast Cancer: An Observational Study. Oncol Res. 2016;23(6):291-302. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7838690/>

## 10. ŽIVOTOPIS

### OSOBNI PODATCI:

Marija Petričević, studentica 2. godine Sveučilišnog diplomskog studija Medicinsko laboratorijske dijagnostike

Datum i mjesto rođenja: 2. 6. 1999. Slavonski Brod

E-mail: [marijap2699@gmail.com](mailto:marijap2699@gmail.com)

### OBRAZOVANJE:

2021. – 2023. Medicinski fakultet Osijek, Sveučilišni diplomski studij Medicinsko laboratorijska dijagnostika

2018. – 2021. Medicinski fakultet Osijek, Sveučilišni preddiplomski studij Medicinsko laboratorijska dijagnostika

2014. – 2018. Gimnazija „Matija Mesić“ Slavonski Brod

2008. – 2014. Osnovna glazbena škola Josipa Runjanina Vinkovci

2006. – 2014. Osnovna škola Augusta Šenoae Gundinci