

Ishod neoadjuvantne terapije kod pacijenata s karcinomom dojke

Augustinov, Mirta

Master's thesis / Diplomski rad

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:607772>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-10-20**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Mirta Augustinov

**Ishod neoadjuvantne terapije kod pacijenata
s karcinomom dojke**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2024.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu, u Kliničkom zavodu za patologiju i citologiju „Ljudevit Jarak“ KBC-a Sestre Milosrdnice u Zagrebu, pod vodstvom doc. dr. sc. Sanda Bubanović, dr. med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2023/2024.

Popis kratica korištenih u radu:

HER2 – receptor za ljudski epidermalni faktor rasta 2 (engl. *human epidermal growth factor receptor 2*)

NAT – neoadjuvantna terapija (engl. *neoadjuvant therapy*)

RCB – preostalo opterećenje rakom (eng. *residual cancer burden*)

pCR – kompletni patološki odgovor (engl. *pathologic complete response*)

ER – receptor za estrogen (engl. *estrogen receptor*)

PR – receptor za progesteron (engl. *progesterone receptor*)

Ki67 – indeks proliferacije (engl. *proliferation index*)

DCIS – neinvazivni duktalni karcinom (engl. *ductal carcinoma in situ*)

LCIS – neinvazivni lobularni karcinom (engl. *lobular carcinoma in situ*)

NST - karcinom nespecifičnog tipa (engl. *no special type breast cancer*)

IHC – imunohistokemija (engl. *immunohistochemistry*)

AJCC – Američki zajednički odbor za rak (engl. *American Joint Committee on Cancer*)

ITC- izolirane tumorske stanice (engl. *isolated tumor cells*)

MRI – magnetska rezonanca (engl. *magnetic resonance imaging*)

CT – kompjutorizirana tomografija (engl. *computed tomography*)

PET – pozitronska emisijska tomografija (engl. *positron emission tomography*)

PCR – reakcija lančane polimeraze (engl. *polimerase chain reaction*)

RNA – ribonukleinska kiselina (engl. *ribonucleic acid*)

PHD – patohistološka dijagnoza

ADCC – stanična citotoksičnost ovisna o protutijelima (engl. *antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity*)

GCSF – faktor stimulacije kolonije granulocita (engl. *granulocyte-colony stimulating factor*)

Sadržaj

Sažetak

Summary

1. UVOD	1
1.1. Epidemiologija	1
1.2. Rizični čimbenici	2
1.3. Klasifikacija raka dojke	2
1.3.1. Histološka klasifikacija.....	3
1.3.2. Molekularna klasifikacija invazivnih karcinoma dojke	4
1.3.3. TNM klasifikacija i klinički stadij.....	5
1.4. Klinička slika	9
1.5. Dijagnostika	9
1.6. Liječenje	11
1.6.1. Neoadjuvantna terapija	12
2. Hipoteza.....	15
3. Cilj rada.....	16
4. Materijali i metode.....	17
4.1. Ustroj istraživanja	17
4.2. Ispitanici.....	17
4.3. Metode.....	17
4.4. Statističke metode	20
5. Rezultati.....	21

6. Rasprava	31
7. Zaključci.....	33
8. Zahvale	34
9. Literatura.....	35
10. Životopis.....	42

Sažetak

Ishod neoadjuvantne terapije kod pacijenata s karcinomom dojke

Mirta Augustinov

Cilj: Cilj rada je usporediti patohistološki odgovor na neoadjuvantnu terapiju u dvije skupine pacijentica s ranim rakom dojke, HER2 negativne luminalne u odnosu na HER2 pozitivne, luminalne i neluminalne.

Metode: U istraživanje je uključeno 42 pacijentice s različitim podtipovima karcinoma dojke: luminalni HER2 negativan te HER2 pozitivan, uključujući neluminalni i luminalni podtip. Kod svih pacijentica je neoadjuvantna terapija (NAT) u potpunosti provedena. Statistička analiza podataka provedena je Shapiro-Wilkovim testom.

Rezultati: Rezultati su pokazali da prije provedene NAT u skupini od 22 pacijentice s HER2 pozitivnim karcinomom dojke, 8 je bilo u stadiju 2a, 9 u stadiju 2b, a 3 u stadiju 3a. Nakon provedene NAT, sve pacijentice u ovoj skupini su se našle u stadijima 0 i 1a, od čega je gotovo dvije trećine (N=13; 59,09%) postiglo stadij 0. Sve HER2 pozitivne pacijentice na NAT su odgovorile s RCB-0 (potpunim patološkim odgovorom) ili RCB-I. Statistički značajno smanjenje površine tumora zabilježeno je u obje ispitivane skupine nakon provedene terapije.

Zaključak: Pacijentice s HER2 pozitivnim rakom dojke pokazale su bolji odgovor na neoadjuvantnu terapiju u usporedbi s pacijenticama s HER2 negativnim rakom dojke te je biološka terapija dualnom HER2 blokadom; trastuzumabom i pertuzumabom rezultirala značajno većom stopom potpunog patološkog odgovora.

Ključne riječi: rak dojke, neoadjuvantna terapija, HER2 status, RCB

Summary

Outcome of neoadjuvant therapy in breast cancer patients

Mirta Augustinov

Objective: The aim of this study is to compare the response to neoadjuvant therapy in a group of patients with HER2 negative luminal breast cancer with a group of patients with HER2 positive breast cancer, including luminal and non luminal.

Methods: The study included 42 patients with different breast cancer subtypes: luminal B HER2 negative breast cancer and HER2-positive breast cancer, including both non-luminal and luminal B subtypes, who completed neoadjuvant therapy (NAT). Statistical data analysis was performed using the Shapiro-Wilk test.

Results: The results showed that prior to NAT, out of the 22 patients in the HER2-positive group, 8 were in stage 2a, 9 in stage 2b, and 3 in stage 3a. After NAT, all patients in this group were in stage 0 or 1a, with almost two-thirds (N=13; 59.09%) achieving stage 0. All HER2-positive patients responded to NAT with either RCB-0 (pathological complete response) or RCB-I. A statistically significant reduction in tumor size was observed in both examined groups after therapy.

Conclusion: Patients with HER2 positive breast cancer showed a better response to neoadjuvant therapy compared to HER2 negative patients. Targeted therapy with dual HER2 blockade, using trastuzumab and pertuzumab, resulted in significantly improved outcomes, as evidenced by a pathological complete response.

Keywords: breast cancer, neoadjuvant therapy, HER2 status, RCB

1. UVOD

Rak dojke predstavlja zdravstveni izazov na globalnoj razini, a godišnje pogađa milijune ljudi diljem svijeta i tisuće u Hrvatskoj. Značajno je opterećenje za zdravstvene sustave, obitelji i društva. Njegova složena priroda, karakterizirana raznolikim podtipovima, prognozama te načinima liječenja, zahtijeva personalizirani pristup liječenju. Neoadjuvantna terapija je standard liječenja ranog raka dojke, a uključuje sustavnu terapiju prije kirurškog zahvata. Primjena NAT ovisi o stadiju bolesti, veličini primarnog tumora, zahvaćenosti limfnih čvorova pazušne jame te o biologiji i podtipu maligne bolesti.

1.1. Epidemiologija

Rak dojke predstavlja značajan globalni zdravstveni problem za kojeg najnovije statistike pokazuju da je vodeći uzrok smrti od raka među ženama, a peti po redu uzročnik smrti od raka širom svijeta (1,2). Iako mortalitet u državama visokog indeksa razvijenosti pada, u istima se bilježi značajan porast novodijagnosticiranih slučajeva, s najvećom incidencijom u Australiji/Novom Zelandu, državama sjeverne Europe te u Sjevernoj Americi. Dojka je najčešće sijelo raka u žena i u Hrvatskoj te je u 2021. godine činila 25% svih novih slučajeva, s incidencijom od 2928 novih slučajeva raka dojke iste godine. Bila je treći uzrok mortaliteta u žena oboljelih od raka u Hrvatskoj, sa zabilježenih 711 smrti zbog istog (3).

1.2. Rizični čimbenici

Rak dojke je multifaktorijalna bolest, a dosada je utvrđeno nekoliko čimbenika koji predstavljaju rizik za razvoj, a povezani su s genetikom, hormonima, načinom života te čimbenicima okoliša. Najveći faktor rizika su ženski spol i životna dob veća od 50 godina (4). Nasljedni oblici raka dojke uključuju oko 5 do 10% svih slučajeva, s najvećom povezanosti srodnika u prvom koljenu (5). Mutacije gena BRCA1 i BRCA2 su najzastupljenije u nasljednim oblicima raka dojke, čineći oko 30% slučajeva (6,7). Hormonski povezani čimbenici rizika uključuju abnormalno povećanu razinu estrogena, endogenog ili egzogenog (8). Kasna menarha (9), rana menopauza (10), nerodilje te žene koje su rodile u kasnoj životnoj dobi mogući su čimbenici koji se povezuju s razvojem raka dojke. Određeni obrasci ponašanja, kao što su konzumacija alkohola (11), pušenje (aktivno ili pasivno) te prekomjerna tjelesna masa (12) značajni su čimbenici rizika povezanih s razvojem malignih oboljenja dojke. Poznato je i da postoji povezanost s razvojem raka dojke u žena koje su prethodno bile izložene radioterapiji, u dijagnostičke ili terapijske svrhe (13).

1.3. Klasifikacija raka dojke

Tumori dojke se klasificiraju po različitim osnovama, a svaki od njih je povezan s prognozom i/ili terapijom tumora.

1.3.1. Histološka klasifikacija

Svjetska zdravstvena organizacija dijeli rak dojke na neinvazivni i invazivni te se prema histopatološkim obilježjima oni dijele u podtipove. (Tablica 1.)

Tablica 1. Histološka klasifikacija raka dojke (14)

Kategorija	Tip
Neinvazivni karcinom	Duktalni karcinom in situ (DCIS)
	Intraduktalni papilarni karcinom
	Neinvazivni lobularni karcinom (LCIS)
Mikroinvazivni karcinom	
Invazivni karcinom (najčešći podtipovi)	Invazivni karcinom nespecificiranog tipa (NST)
	Invazivni lobularni karcinom
	Papilarni karcinom
	Mucinozni karcinom
	Kribriformni karcinom
	Apokrini karcinom
	Metaplastični karcinom
	Tubularni karcinom

1.3.2. Molekularna klasifikacija invazivnih karcinoma dojke

Invazivni karcinom dojke klasificira se s obzirom na genska obilježja, a ova podjela je važna u donošenju terapijskih odluka. Najčešće primjenjivana je podjela temeljena na izražaju navedenih gena: estrogenskih (ER), progesteronskih (PR) te gena koji kodira receptor za humani epidermalni čimbenik rasta (HER2). Molekularni podtipovi raka dojke su (15):

1. Luminalni A: ima izražene gene za estrogenski receptorom (ER) i niske vrijednosti proliferacijskog indeksa Ki67.
2. Luminalni B: ima izražene gene za estrogenski receptor (ER), a visoke vrijednosti proliferacijskog indeksa Ki67.
3. HER2 pozitivan tumor: izražava visoku ekspresiju HER2 gena, a može biti luminalni i neluminalni ovisno o ekspresiji ER i PR.
4. Trostruko negativni karcinom: ima negativne ER, PR i HER2 gene.

Tablica 2. Molekularna klasifikacija (15)

Podtip	Genski profil	IHC fenotip
Luminalni A	Visoka ekspresija ER gena	ER +, PR \geq 20%, HER2 -, niski Ki-67
Luminalni B (HER2 negativan/pozitivan)	Visoka ekspresija ER gena, HER2 može biti negativan ili pozitivan	ER + ; visoki Ki-67; HER2 -/+
HER2 pozitivan	Visoka ekspresija HER2 gena	HER2 +, ER -, PR -
Trostruko negativni	Nema ekspresije HER2 i ER i PR gena	Trostruko negativan (ER -, PR -, HER2 -)

1.3.3. TNM klasifikacija i klinički stadij

Američki zajednički odbor za rak (AJCC - engl. *American Joint Committee on Cancer*) izdao je priručnik kojim se definira stadij raka dojke po veličini primarnog tumora (T), zahvaćenosti limfnih čvorova (N) te prisutnosti udaljenih metastaza (M). Ova klasifikacija koristi se za određivanje kliničkog stadija raka dojke. U navedenim tablicama (Tablica 3., 4., i 5.) prikazana je TNM klasifikacija za tumor dojke (16).

Tablica 3. Primarni tumor (T)

Kategorija	Kriterij
TX	Primarni tumor se ne može odrediti
T0	Nema dokaza o primarnom tumoru
Tis	Karcinom in situ (CIS); uključuje duktalni CIS (DCIS) i Pagetovu bolest bradavice
T1	Tumor ≤ 20 mm u najvećoj dimenziji
T1mi	Tumor ≤ 1 mm u najvećoj dimenziji
T1a	Tumor > 1 mm, ali ≤ 5 mm u najvećoj dimenziji
T1b	Tumor > 5 mm, ali ≤ 10 mm u najvećoj dimenziji
T1c	Tumor > 10 mm, ali ≤ 20 mm u najvećoj dimenziji
T2	Tumor > 20 mm, ali ≤ 50 mm u najvećoj dimenziji
T3	Tumor > 50 mm u najvećoj dimenziji
T4	Tumor bilo koje veličine s izravnim širenjem na prsni koš i/ili kožu (ulkus ili kožni noduli)

T4a	Širenje tumora na prsni zid (ne uključuje invaziju pektoralnog mišića)
T4b	Ulkus i/ili ipsilateralni kožni noduli i/ili edem (uključujući peau d'orange) kože koja ne zadovoljava kriterije za upalni karcinom
T4c	Prisutnost T4a i T4b
T4d	Upalni karcinom

Tablica 4. Regionalni limfni čvorovi (N) – patološka podjela

Kategorija	Kriterij
NX	Regionalni limfni čvorovi se ne mogu odrediti (npr. prethodno uklonjeni)
N0	Nema metastaza u regionalnim limfnim čvorovima ili prisutne samo izolirane tumorske stanice (ITC)
N0 (i+)	Samo ITC u regionalnim limfnim čvorovima
N0 (mol+)	Pozitivni molekularni nalazi reakcije polimeraze reverzne transkriptaze; nema detektiranih ITC
N1	Mikrometastaze; ili metastaze 1 – 3 ipsilateralna aksilarna limfna čvora; i/ili klinički negativni intramamarni čvorovi
N1mi	Mikrometastaze (> 0.2 mm i/ili > 200 stanica, ali niti jedna veća od 2,0 mm)
N1a	Metastaze u 1 – 3 aksilarna limfna čvora, barem jedna veća od 2,0 mm
N1b	Metastaze u ipsilateralnim intramamarnim sentinel čvorovima, isključujući ITC
N1c	pN1a i pN1b kombinirano

N2	Metastaze u 4 – 9 aksilarna limfna čvora; ili pozitivni ipsilateralni intramamarni čvorovi u odsutnosti metastaza u aksilarnim limfnim čvorovima
N2a	Metastaze u 4 – 9 aksilarna limfna čvora
N2b	Metastaze u klinički detektiranim intramamarnim limfnim čvorovima bez metastaza u aksilarnim limfnim čvorovima
N3	Metastaze u 10 ili više aksilarnih limfnih čvorova; ili metastaze u infraklavikularnim (razina III aksilarnih) limfnim čvorovima; ili pozitivni ipsilateralni intramamarni limfni čvorovi u prisutnosti 1 ili više pozitivnih limfnih čvorova u razinama I i II aksilarnih čvorova; ili metastaze u više od 3 aksilarna limfna čvora i mikro- i makrometastaze u sentinel limfnom čvoru s klinički negativnim ipsilateralnim intramamarnim limfnim čvorovima; ili metastaze u ipsilateralnim supraklavikularnim limfnim čvorovima
N3a	Metastaze u ≥ 10 aksilarnih limfnih čvorova
N3b	pN1a ili pN2a u prisutnosti pozitivnog intramamarnog limfnog čvora (slikovnom metodom)
N3c	Metastaze u ipsilateralne supraklavikularne limfne čvorove

Tablica 5. Udaljene Metastaze (M)

Kategorija	Kriterij
MX	Udaljene metastaze se ne mogu odrediti
M0	Nema kliničkog ili slikovnog dokaza o udaljenim metastazama

M0(i+)	Mikroskopski ili molekularno detektirane mikrometastaze (≤ 0.2 mm) u cirkulirajućoj krvi, koštanoj srži ili drugom udaljenom limfnom tkivu u pacijenta bez znakova ili simptoma metastaza
M1	Prisutne udaljene metastaze

Tablica 6. Klinčki stadij

Stadij	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T0-T1	N1mi ili N0(i+)	M0
IIA	T0-T1	N1	M0
	T2	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T0-T2	N2	M0
	T3	N1-N2	M0
IIIB	T4	N0-N2	M0
IIIC	Bilo koji T	N3	M0
IV	Bilo koji T	Bilo koji N	M1

1.4. Klinička slika

Najčešći simptom raka dojke jest palpabilna kvržica u dojci. Kvržice su često tvrde, nepravilnog oblika i bezbolne, a ponekad mogu biti osjetljive i mekše na dodir. Uz kvržice, promjene na bradavicama i koži važni su klinički znakovi raka dojke. Promjene na bradavicama uključuju uvlačenje ili promjenu smjera bradavice te dodatno iscjedak iz bradavice. Promjene na koži uključuju udubljenja i nabiranje kože, opisane kao nalik narančinoj kori (*peau d'orange*), također crvenilo, ljuskanje ili zadebljanje kože dojke te ulceracije. Upalni rak dojke, rjeđi, no agresivniji oblik bolesti, prezentira se simptomima poput otekline, crvenila i topline dojke, često bez jasno definirane kvržice. Povećanje limfnih čvorova u pazuhu sumnja je na lokalno širenje bolesti. U uznapredovaloj fazi, rak dojke može se prezentirati sustavnim simptomima kao što su gubitak težine, umor, bol i te disfunkcijom organa. Najčešća sijela širenja raka dojke uključuju kosti, pluća, jetru i mozak (17).

1.5. Dijagnostika

Dijagnostika raka dojke uključuje klinički pregled dojke te pazušnih limfnih čvorova. Nakon kliničkog pregleda slijede slikovne dijagnostičke metode, koje uključuju mamografiju, ultrazvuk dojki, pazuha, supraklavikularnih i infraklavikularnih limfnih čvorova, magnetsku rezonancu (MRI) te CT ili PET/CT. Mamografija je zlatni standard za rani probir raka dojke. Ultrazvuk se često koristi kao komplementarna metoda mamografiji. MRI je posebno korisna metoda za procjenu abnormalnosti koje se ne otkrivaju drugim slikovnim metodama, pružajući detaljne slike bez izlaganja zračenju.

CT je metoda kojom se definira proširenosti bolesti, a u slučaju nejasnog CT nalaza, koristi se PET/CT.

Potvrda tumora je patohistološka verifikacija biopsije širokom iglom (engl. core biopsy) suspektne tvorbe u dojci. Po potrebi se izvodi citološka punkcija ili core biopsija povećanih limfnih čvorova pazušne jame.

Napredak u molekularnoj dijagnostici, poput real-time kvantitativne PCR i sustava hibridizacije proteina, poboljšao je specifičnost detekcije pojedinih podtipova raka dojke, omogućujući personalizirane terapije. Molekularne tehnike poput sustava hibridizacije nukleinskih kiselina otkrivaju specifične sekvence nukleinskih kiselina povezane s rakom dojke. Real-time fluorescencijska kvantitativna PCR kvantificira razine RNA, omogućujući otkrivanje promjena u ekspresiji gena povezanih s rakom dojke. Sustavi hibridizacije proteina analiziraju obrasce ekspresije proteina u tkivima, što može ukazivati na prisutnost raka (18,19).

Kod pacijenata kod kojih postoji sumnja na nasljedni rak dojke (određeni podtipovi raka dojke, mlada dob u trenutku dijagnoze, pozitivna obiteljska anamneza) radi se gensko testiranje na zametne patogene varijante gena povezanih s nasljednim rakom dojke i jajnika (BRCA1/2 panel). U slučaju da se dokažu patogene ili vjerojatno patogene varijante navedenih gena pacijenti mogu biti podvrgnuti preventivnim kirurškim zahvatima ili ući u poseban program praćenja, a u određenim situacijama nalaz utječe i na odabir dodatne sustavne terapije. Također se potom provodi testiranje zdravih srodnika radi pravovremenih preventivnih mjera (20).

1.6. Liječenje

Odabir terapije raka dojke temelji se na stadiju bolesti, biologiji bolesti, dobi, općem zdravstvenom stanju i komorbiditetima te preferencijama pacijenata (21).

Kirurško liječenje se provodi u bolesnica s tumorom do stadija II, odnosno s tumorom manjim od 2 cm, koji ne zahvaća limfne čvorove pazušne jame i koji je manje agresivne biologije (18). Kirurški zahvat uključuje operaciju dojke i biopsiju limfnih čvorova stražara u pazušnoj jami. Operacije dojke mogu biti poštudne, što je uklanjanje tumorskog tkiva s dijelom okolnog tkiva, ili mastektomija, što je potpuno uklanjanje tkiva dojke. (22)

Biopsija sentinel limfnih čvorova preferira se za klinički suspektne aksilarne čvorove, čime se izbjegavaju komplikacije povezane s disekcijom aksilarnih čvorova (23).

Nakon provedenog kirurškog zahvata po dobivanju definitivnog patohistološkog nalaza, bolesnici dobivaju dodatnu sustavnu terapiju te radioterapiju, a što ovisi o zahvaćenosti čvorova, hormonskom statusu, ekspresiji HER2. Adjuvantna sustavna terapija uključuje citotoksičnu kemoterapiju, antihormonsku terapiju te biološku terapiju monoklonskim protutijelima.

Standard liječenje stadija 2 i stadija 3 bolesti je neoadjuvantna terapija, s ciljem smanjenja tumora te djelovanja na udaljene mikrometastaze (18).

Metastatski rak dojke (stadij 4) je neizlječiva bolest, a liječenje je usmjereno na produženje preživljenja uz očuvanu kvalitetu života (24).

Personalizirani pristup sustavne terapije ovisi o molekularnom podtipu tumora. Hormonski receptor-pozitivni tumori dojke liječe se antihormonskom terapijom, HER2 pozitivni tumori liječe se anti-HER2 terapijom, koja uključuje molekularna protutijela trastuzumab, pertuzumab i dr. Trostruko negativni rak dojke liječi se sustavnom

citotoksičnom kemoterapijom (antraciklini, taksani, platinski spojevi). Napredak u liječenju uključuje imunoterapiju i konjugate protutijela i citotoksičnog lijeka (25).

Liječenju raka dojke pristupa se individualizirano svakom pacijentu zbog raznolikosti karakteristika tumora, stadiju bolesti te dostupnim terapijskim mogućnostima. Iako su trenutne terapije poboljšale ishode, i dalje postoje izazovi, uključujući teške nuspojave i otpornost na lijekove (26). Trenutna istraživanja usmjerena su na optimizaciju liječenja na temelju individualne biologije raka dojke, s ciljem smanjenja nepotrebne toksičnosti i troškova (27). Općenito, liječenje raka dojke značajno se poboljšalo, što je dovelo do boljih stopa preživljenja. S novim strategijama u liječenju, kao što je ciljane terapija, omogućeno je učinkovitije i manje toksično liječenje te primjenom imunoterapije i monoklonskih protutijela značajno se poboljšava ishod. (28,29).

1.6.1. Neoadjuvantna terapija

Neoadjuvantna terapija (NAT) je sustavna terapija koja se primjenjuje prije operacije u liječenju ranog raka dojke (30). Glavni cilj neoadjuvantne terapije jest smanjiti stadij tumora, omogućiti operaciju očuvanja organa, potencijalno poboljšati ishode preživljenja te pružiti uvid u učinkovitost liječenja (30,31). Ovaj pristup liječenja omogućuje procjenu odgovora na liječenje, pruža prognostičke informacije i usmjerava prema daljnjoj adjuvantnoj terapiji (32). Dodatno, NAT omogućuje istraživanje obilježja raka prije i nakon liječenja, olakšavajući istraživanje molekularnih mehanizama odgovora i otpornosti (33). NAT se tradicionalno koristila za veće tumore, a sada se primjenjuje i na tumore u ranijem stadiju, ukazujući na prednosti

multidisciplinarnog pristupa u očuvanju funkcije i estetskog izgleda dojke bez ugrožavanja preživljenja (32,34).

NAT uključuje različite modalitete liječenja: kemoterapiju, antihormonsku terapiju i ciljanu terapiju, prilagođenu molekularnom i genetskom profilu tumora (31,32). Kemoterapija u kombinacijama antraciklina i taksana daje visoke stope potpunog patološkog odgovora (35). Antihormonska terapija koristi se za karcinome s pozitivnim hormonskim receptorima. Ciljane terapije, kao što su trastuzumab i pertuzumab, koriste se za HER2 pozitivne karcinome dojke (36). Izbor terapije ovisi o karakteristikama tumora, uključujući veličinu, status hormonskih receptora i HER2 status (31).

Jedan od ključnih pokazatelja učinkovitosti NAT je postizanje potpunog patološkog odgovora (pCR), što je odsutnost invazivnog raka u dojci i limfnim čvorovima nakon liječenja. Studije su pokazale da postizanje pCR-a je snažno povezano s poboljšanim ukupnim preživljenjem (engl. overall survival) i preživljenjem bez bolesti (engl. disease-free survival). Pacijenti koji su nakon neoadjuvantnog liječenja postigli pCR pokazuju znatno manji rizik od recidiva bolesti (37). Meta analiza koja je uključivala gotovo 28 000 pacijenata pokazala je da oni koji su postigli pCR imaju znatno bolje ishode preživljavanja u usporedbi s onima koji to nisu postigli. Stope pCR-a povezane su s poboljšanim dugoročnim kliničkim ishodima u različitim podtipovima raka dojke, posebno u HER2-pozitivnom i trostruko negativnom raku dojke (38). Druga meta analiza koja uključuje više od 25 000 pacijenata potvrđuje pCR kao surogatni biobiljeg za poboljšano preživljenje i poboljšava kliničke ishode kod HER2 pozitivnog raka dojke te sugerira da se pCR može koristiti kao informativni parametar prognoze (39).

Kriteriji odabira pacijenata s karcinomom dojke za NAT uključuju veličinu tumora, stadij, biologiju tumora (status HER2, hormonski receptori), opće stanje i komorbiditet

te preferencije pacijenta (18). Neoadjuvantni pristup nudi prednosti i u slučajevima u kojima nije došlo do patološkog kompletnog odgovora, što uključuje smanjenje tumora za konzervativne kirurške opcije i prognostičke informacije za odluke o daljnjoj adjuvantnoj terapiji (40). Detaljna patohistološka procjena i razumijevanje molekularne biologije tumora ključni su za optimalno donošenje kliničkih odluka usmjerenih na neoadjuvantno liječenje.

2. Hipoteza

Odgovor na neoadjuvantnu terapiju kod HER2 pozitivnih pacijentica razlikuje se od odgovora na neoadjuvantnu terapiju u HER2 negativnih pacijentica.

3. Cilj rada

1. Usporediti patohistološki odgovor na neoadjuvantnu terapiju u dvije skupine pacijentica s ranim rakom dojke, HER2 negativne luminalne u odnosu na HER2 pozitivne, luminalne i neluminalne.

Podcilj rada:

1. Utvrditi postoji li prosječna razlika u dobi pacijentica po skupinama.

4. Materijali i metode

4.1. Ustroj istraživanja

Prema ustroju ovo istraživanje je kvantitativno, a prema obradi podataka i intervenciji statističkog tipa.

4.2. Ispitanici

Istraživanje je provedeno na Kliničkom zavodu za patologiju i citologiju „Ljudevit Jarak“ KBC-a Sestre Milosrdnice u Zagrebu. U istraživanje je uključeno 42 pacijentice u kojih je, nakon početne dijagnostičke obrade za karcinom dojke, primijenjeno neoadjuvantno liječenje u Kliničkom bolničkom centru Sestre Milosrdnice u Zagrebu, Klinici za tumore u razdoblju od 01.02.2023. do 01.08.2024. Uključni kriteriji su: HER2 negativni luminalni karcinom dojke, HER2 pozitivni karcinom dojke, uključujući neluminalni i luminalni podtip, pacijentice kojima je NAT u potpunosti provedena.

4.3. Metode

Podaci o pacijenticama prikupljeni su iz Bolničkog informacijskog sustava KBC-a Sestre Milosrdnice, a uključuju dob i spol pacijenata, godinu liječenja podtip tumora, HER2 status, MRI nalaz prije NAT, veličinu ležišta tumora, TNM nakon provedene NAT, RCB, vrstu primijenjene NAT.

Varijable istraživanja uključuju dob, molekularni tip tumora, status HER2 receptora, stadij tumora prije provedene NAT, stadij tumora nakon provede NAT, RCB, površinu tumora prije NAT te površinu tumora nakon NAT.

Za potvrdu dijagnoze karcinoma dojke, kod svake pacijentice provedena je širokoiglena biopsija dojke, kojom se uzima uzorak tkiva dojke radi patohistološke analize. Također, za utvrđivanje proširenosti bolesti u aksilarnim limfnim čvorovima, obavljena je biopsija ili citološka punkcija čvorova. HER2 status procijenjen je ili na uzorku uzetom core biopsijom ili na uzorku tumora nakon operacije. Tumor je smatran HER2 pozitivnim ako je 3+ prema imunohistokemiji ili 2+ uz dokazano umnožavanje gena in situ hibridizacijom.

Stadij je definiran na temelju TNM klasifikacije prije i nakon provedene NAT. TNM stadij raka dojke odredio se prema smjernicama koje su opisane u „AJCC Cancer Staging Manualu“, priručniku Američkog zajedničkog odbora za rak (AJCC), 8. izdanju. TNM stadij prije NAT je izračunat iz MRI nalaza te biopsije limfnog čvora ili citološke punkcije čvora. TNM stadij nakon NAT preuzet je iz PHD nalaza svake pacijentice.

Površina tumora prije NAT izračunata je iz nalaza magnetske rezonance. Ukoliko su u nalazu bile tri dimenzije, u izračun su uzete dvije veće dimenzije, a ukoliko je u nalazu bila jedna dimenzija, u izračun je uzeta kao promjer tvorbe.

Površina tumora nakon provedene NAT uzeta je iz dvije veće dimenzije nalaza veličine ležišta tumora, a ukoliko je u nalazu bila prikazana jedna dimenzija, ona je uzeta kao promjer tvorbe, odnosno ležišta.

Sve HER2 pozitivne pacijentice primile su dualnu HER2 blokadu u kombinaciji s taksanom sa ili bez antraciklina.

HER2 negativne luminalne pacijentice primile su 4 ciklusa ACDD (doksorubicin i ciklofosfamid) s GCSF potom 12 ciklusa paklitaksela.

Residual Cancer Burden (RCB) jest standardizirana metoda za mjerenje odgovora na neoadjuvantnu terapiju kod raka dojke, a koristi se za procjenu količine preostalog tumorskog tkiva nakon neoadjuvantne terapije. Ova metoda kombinira nekoliko patoloških mjerenja kako bi se kvantificiralo preostalo tumorsko opterećenje. U izračun se uzima veličina preostalog invazivnog tumora u dojci, postotak zahvaćenog tkiva u odnosu na cijelu dojku, broj zahvaćenih limfnih čvorova i veličina metastatskog opterećenja u tim čvorovima. RCB se zatim dijeli u četiri kategorije (41):

- **RCB-0 (pCR - potpuni patološki odgovor):** Nema preostalog invazivnog raka u dojci niti u limfnim čvorovima, što je povezano s najboljim dugoročnim ishodima.
- **RCB-I:** Minimalno preostalo tumorsko opterećenje, što ukazuje na dobar odgovor na terapiju i povoljne dugoročne izgleda.
- **RCB-II:** Umjereno preostalo tumorsko opterećenje ukazuje na djelomičan odgovor na terapiju. Pacijenti u ovoj kategoriji imaju veći rizik od recidiva bolesti u usporedbi s onima u RCB-0 i RCB-I kategorijama.
- **RCB-III:** Značajno preostalo tumorsko opterećenje, ukazuje na slab odgovor na terapiju. Dugoročni izgledi u ovoj kategoriji su najlošiji s visokim rizikom od recidiva i smanjenim preživljenjem.

RCB je važna metoda jer omogućuje precizniju procjenu uspjeha neoadjuvantne terapije, što može pomoći u predviđanju dugoročnih ishoda kao što su preživljenje bez bolesti i ukupno preživljenje. Uspjeh neoadjuvantne terapije raka dojke najbolji je kod pacijentica s pCR-om, koji je povezan s poboljšanim ukupnim preživljenjem (42).

Druga mjera koje ukazuje na dobar odgovor na NAT je smanjenje veličine tumora, omogućujući poštenu operaciju dojke kod pacijentica kojima je inicijalno potrebna mastektomija (43). Biološki markeri, kao što je smanjenje Ki67, mogu pružiti dodatne uvide u učinkovitost terapije, čak i u odsutnosti kliničkog odgovora (44).

Potpuni patološki odgovor (pCR) se definira kao odsutnost invazivne bolesti u dojci i limfnim čvorovima nakon liječenja i ključna je točka u neoadjuvantnoj terapiji raka dojke, služi kao prognostički čimbenik te je povezana s poboljšanim dugoročnim ishodima (38,39).

4.4. Statističke metode

Analiza podataka provedena je pomoću dva softverska paketa - SPSS verzije 25 (IBM Corp. Released 2017. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0. Armonk, NY: IBM Corp.), licenciran na Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu i Jamovi (The jamovi project (2024). jamovi. (Version 2.5) [Computer Software]. Retrieved from <https://www.jamovi.org>), koji je softver otvorenog koda (engl. open source software). Razina statističke značajnosti postavljena je na 0,05. S obzirom na tip analizirane varijable, korišteni su odgovarajući parametrijski odnosno neparametrijski statistički testovi. Testiranje normalnosti razdiobe omjernih varijabli provedeno je Shapiro-Wilkovim testom.

5. Rezultati

Tablica 7. Prosječna dob po skupinama. Prosječna dob HER2 negativne skupine je 53,90 +/- 11,98, a HER2 pozitivne skupine je 55,00 +/- 10,99. Ne postoji statistički značajna razlika u godinama pacijentica dviju skupina ($t=0,305$; $p=0,762$).

	Skupina	N	Srednja vrijednost	Standardna devijacija	SEM
Dob	HER2 negativna	20	53,90	11,98	2,61
	HER2 pozitivna	22	55,00	10,99	2,46

Tablica 8. Raspodjela stadija prije NAT.

Stadij prije NAT	N	% od ukupnoga	Kumulativni %
1a	3	7,1 %	7,1 %
2a	14	33,3 %	40,4 %
2b	15	35,8 %	76,2 %
3a	10	23,8 %	100,0 %

Tablica 9. Raspodjela stadija poslije NAT.

Stadij poslije NAT	N	% od ukupnoga	Kumulativni %
0	15	35,7 %	35,7 %
1a	10	23,8 %	59,5 %
1b	2	4,8 %	64,3 %
2a	5	11,9 %	76,2 %
2b	3	7,1 %	83,3 %
3a	5	11,9 %	95,2 %
3c	2	4,8 %	100,0 %

Na početku studije niti jedna pacijentica nije se nalazila u stadiju 0, odnosno stadiju bez tumora. Više od dvije trećine pacijentica (N=29; 69,1%) bilo je u stadiju 2a ili 2b te gotovo jedna četvrtina (N=10; 23,8%) u stadiju 3a. Nakon provedene terapije više od jedne četvrtine (N=12; 28,0%) pacijentica nalazilo se u stadiju 1 (1a ili 1b). Također, značajno je pao udio ispitanica čiji se tumor nalazio u stadiju 2, sa 69,1% na 19,0% (N=8). Najvažnije, nakon provedene terapije značajna proporcija (N=15; 35,7%) nalazila se u stadiju 0.

Tablica 10. Raspodjela stadija prije NAT po skupinama. Od 20 pacijentice u HER2 negativnoj skupini, 6 je bilo u stadiju 2a, 6 u stadiju 2b, te 7 u stadiju 3a. Od 22 pacijentica u HER2 pozitivnoj skupini, 8 je bilo u stadiju 2a, 9 u stadiju 2b te 3 u stadiju 3a.

Stadij prije NAT	Skupina	N	% od ukupnoga	Kumulativni %
1a	HER2 negativna	1	2,4 %	2,4 %
	HER2 pozitivna	2	4,8 %	7,2%
2a	HER2 negativna	6	14,3 %	21,5 %
	HER2 pozitivna	8	19,0 %	40,5 %
2b	HER2 negativna	6	14,3 %	54,8 %
	HER2 pozitivna	9	21,4 %	76,2 %
3a	HER2 negativna	7	16,7 %	92,9 %
	HER2 pozitivna	3	7,1 %	100,0 %

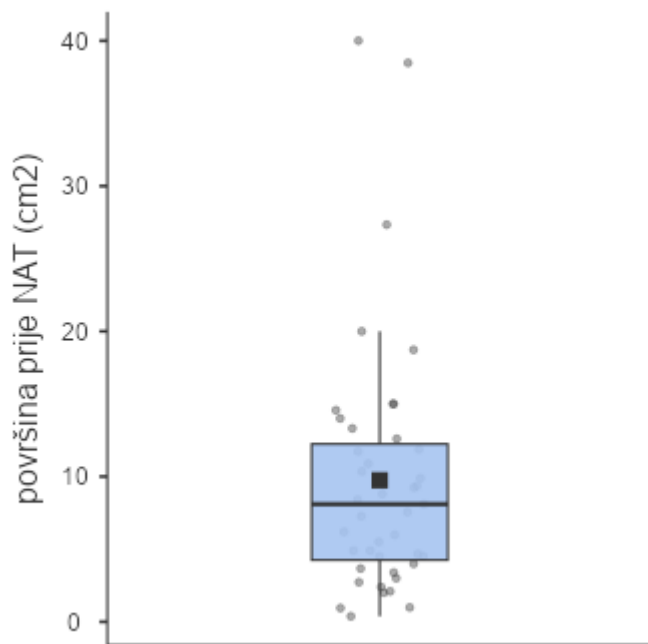
Tablica 11. Raspodjela stadija poslije NAT po skupinama.

U HER 2 negativnoj skupini 2 pacijentice su u stadiju 0, te ih se 4 nalazi u stadiju 1 (1a i 1b). Većina se nalazi u stadijima 2a (N=4), 2b (N=3) te stadiju 3a (N=5). U HER2 pozitivnoj skupini sada se sve pacijentice nalaze u stadijima 0 i 1a, s time da je gotovo dvije trećine u stadiju 0 (N=13 ; 59,1%).

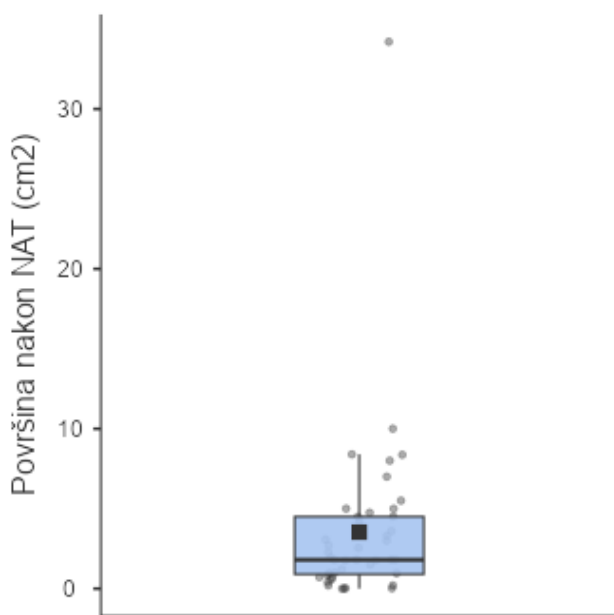
Stadij poslije NAT	Skupina	N	% od ukupnoga	Kumulativni %
0	HER2 negativna	2	4,8 %	4,8 %
	HER2 pozitivna	13	31,0 %	35,8 %
1a	HER2 negativna	2	4,8 %	40,6 %
	HER2 pozitivna	8	19,0 %	59,6 %
1b	HER2 negativna	2	4,8 %	64,4 %
	HER2 pozitivna	0	0,0 %	64,4 %
2a	HER2 negativna	4	9,5 %	73,9 %
	HER2 pozitivna	1	2,4 %	76,3 %
2b	HER2 negativna	3	7,1 %	83,4 %
	HER2 pozitivna	0	0,0 %	83,4 %
3a	HER2 negativna	5	11,8 %	95,2 %
	HER2 pozitivna	0	0,0 %	95,2 %
3c	HER2 negativna	2	4,8 %	100.0 %
	HER2 pozitivna	0	0,0 %	100.0 %

Tablica 12. prikazuje statističke podatke o površini prije i nakon NAT. Kako je ranije opisano, površina tumora procijenjena je dva puta tijekom istraživanja, prilikom uključivanja pacijentica u istraživanje te nakon provedene terapije. Korištena metoda prije NAT je iz slikovne metode, a površina nakon NAT iz podataka prikupljenih iz PHD nalaza. Površina tumora prije NAT iznosila je 9,74 +/- 8,69 cm², a nakon provedene NAT iznosila je 3,53 +/- 5,44 cm². Navedena razlika u površini tumora prije i nakon terapije je statistički značajna (p<0,001; Wilcoxonov test).

	Površina prije NAT (cm²)	Površina nakon NAT (cm²)
N	42	42
Nedostaje	0	0
Prosječna vrijednost	9,74	3,53
Medijan	8,10	1,80
Standardna devijacija	8,69	5,44
Minimum	0,380	0,00
Maksimum	40,0	34,2



Slika 1. Površina tumora prije NAT.



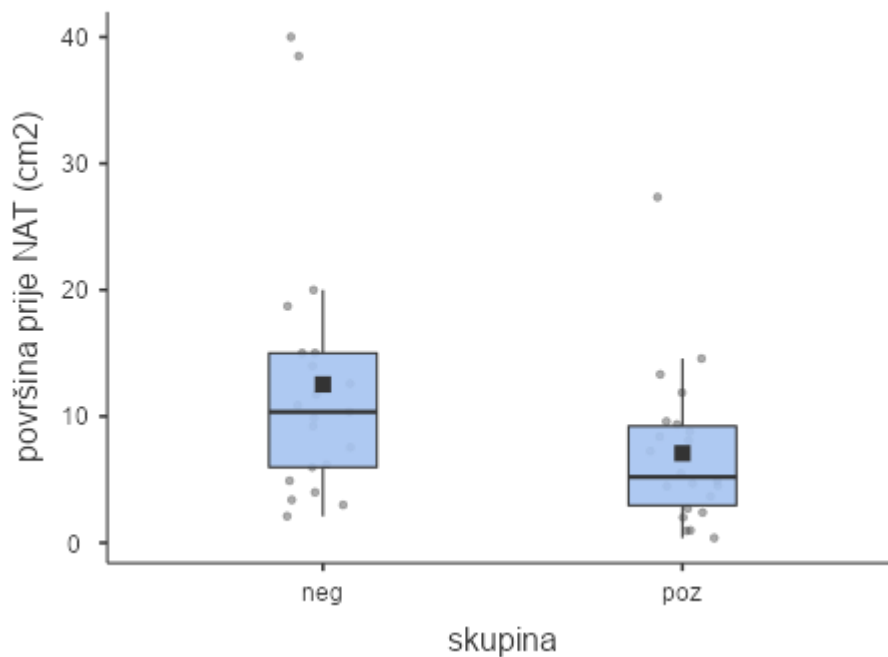
Slika 2. Površina tumora nakon NAT.

Tablica 13. prikazuje statističke podatke o površini tumora prije i nakon NAT po skupinama. U HER2 negativnih prosječna površina tumora prije NAT iznosila je 12,50 +/- 10,20 cm², dok je u HER2 pozitivnih prosječna površina tumora prije NAT iznosila 7,08 +/- 6,05 cm². Prosječna površina nakon NAT u HER2 negativnih iznosi 4,78 +/- 7,25 cm², a u HER2 pozitivnih 2,34 +/- 2,45 cm². Smanjenje površine tumora u obje skupine je od statističkog značaja (HER2 pozitivna skupina: p<0,001; Wilcoxonov test; HER2 negativna skupina: p<0,001; Wilcoxonov test).

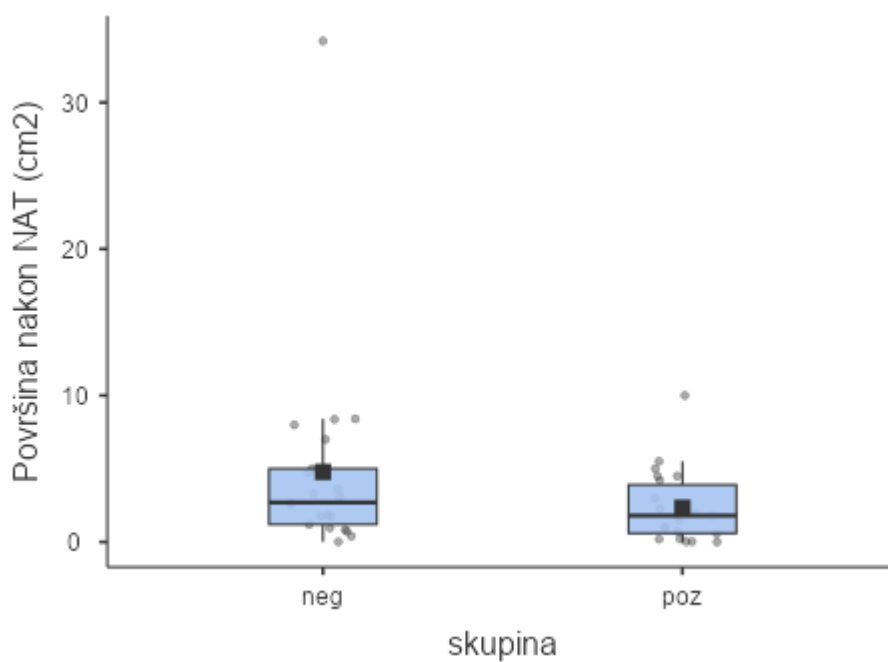
	Skupina	Površina prije NAT (cm²)	Površina nakon NAT (cm²)
N	HER2 negativna	20	20
	HER2 pozitivna	22	22
Nedostaje	HER2 negativna	0	0
	HER2 pozitivna	0	0
Prosječna vrijednost	HER2 negativna	12,50	4,78
	HER2 pozitivna	7,08	2,34
Medijan	HER2 negativna	10,30	2,70
	HER2 pozitivna	5,21	1,80
Standardna devijacija	HER2 negativna	10,20	7,25
	HER2 pozitivna	6,05	2,45

Tablica 13. prikazuje statističke podatke o površini tumora prije i nakon NAT po skupinama. U HER2 negativnih prosječna površina tumora prije NAT iznosila je 12,50 +/- 10,20 cm², dok je u HER2 pozitivnih prosječna površina tumora prije NAT iznosila 7,08 +/- 6,05 cm². Prosječna površina nakon NAT u HER2 negativnih iznosi 4,78 +/- 7,25 cm², a u HER2 pozitivnih 2,34 +/- 2,45 cm². Smanjenje površine tumora u obje skupine je od statističkog značaja (HER2 pozitivna skupina: p<0,001; Wilcoxonov test; HER2 negativna skupina: p<0,001; Wilcoxonov test).

	Skupina	Površina prije NAT (cm²)	Površina nakon NAT (cm²)
Minimum	HER2 negativna	2,10	0,01
	HER2 pozitivna	0,38	0,00
Maksimum	HER2 negativna	40,00	34,20
	HER2 pozitivna	27,30	10,00



Slika 3. Površina tumora prije NAT u HER2 negativnih (lijevo) i HER2 pozitivnih (desno).



Slika 4. Površina tumora nakon NAT u HER2 negativnih (lijevo) i HER2 pozitivnih (desno).

Tablica 14. RCB za HER2 negativnu skupinu, HER2 pozitivnu skupinu te za cijeli uzorak. (hi-k)vadrat; $p < 0,001$).

Gotovo polovica HER2 negativne skupine odgovorila je s RCB-III (N=9; 45,0%), a više od trećine s RCB-II (N=7; 35,0%). U HER2 pozitivnoj skupini gotovo dvije trećine odgovorilo je pCR-om (N=13; 59,1%), a s RCB-I odgovorilo je 6 pacijentica (27,3%). Gledajući cijeli uzorak, više od trećine pacijentica odgovorilo je pCR-om (N=15; 35,7%), dok su RCB-I (N=8; 19,0%), RCB-II (N=10; 23,8%) te RCB-III (N=9; 21,4%) podjednako zastupljeni.

Skupina		RCB				Ukupno
		0 (pCR)	1	2	3	
HER2 negativna	N	2	2	7	9	20
	Postotak u retku	10,0%	10,0%	35,0%	45,0%	100,0%
HER2 pozitivna	N	13	6	3	0	22
	Postotak u retku	59,1%	27,3%	13,6%	0,0%	100,0%
Ukupno	N	15	8	10	9	42
	Postotak u retku	35,7%	19,0%	23,9%	21,4%	100,0%

6. Rasprava

Rak dojke najčešći je malignitet u žena globalno, pa tako i u Hrvatskoj. Najčešće se prezentira bezbolnom palpabilnom masom u dojci ili pazuhu. Načini liječenja uključuju kirurški zahvat, radioterapiju, kemoterapiju, imunoterapiju terapiju, antihormonsku terapiju te biološku terapiju monoklonskim protutijelima. Neoadjuvantna terapija je način liječenja raka dojke sustavnom terapijom prije operativnog zahvata u svrhu smanjenja tumora, kod tumora u stadiju II ili više. Vrste neoadjuvantne terapije uključuju kemoterapiju, imunoterapiju, biološku terapiju i monoklonska protutijela.

U ovom istraživanju pokazali smo da HER2 pozitivne pacijentice pokazuju bolji odgovor na neoadjuvantnu terapiju u usporedbi s HER2 negativnima. Rezultati pokazuju da su nakon provedene NAT, pacijentice s HER2 pozitivnim rakom dojke bile u značajno nižem stadiju, sa značajno manjom površinom tumora te nižeg RCB-a u odnosu na HER2 negativne pacijentice. U HER2 pozitivnoj skupini od 22 pacijentice, gotovo dvije trećine pacijentica odgovorilo je potpunim patološkim odgovorom (N=13; 59,1%), a 6 je odgovorilo s RCB-I (27,3%). U HER2 negativnoj skupini taj je odgovor bio neznan, tek 2 od ukupno 20 pacijentica odgovorilo je pCR-om, 2 pacijentice bilo je RCB-I, 7 pacijentica RCB-II, a 9 pacijentica RCB-III.

Uzimajući u obzir stadij bolesti prije i nakon NAT pokazali smo da pacijentice u HER2 pozitivnoj skupini izuzetno dobro reagiraju na NAT. Prije provedene terapije od ukupno 22 pacijentice u HER2 pozitivnoj skupini, 8 je bilo u stadiju 2a, 9 u stadiju 2b te 3 u stadiju 3a. Nakon provedene terapije u istoj se skupini sada sve pacijentice nalaze u stadijima 0 i 1a, s time da je gotovo dvije trećine u stadiju 0.

U HER2 negativnoj skupini prije primjene NAT, 12 pacijentica je bilo u stadijima 2, a 7 u stadiju 3a. Nakon provedene terapije podjednaka je bila prisutnost stadija 0 (N=2), kao i u stadijima 1 (N=4), a najviše se nalazi u stadijima 2 (N=7) te stadijima 3 (N=7). Sve HER2 pozitivne pacijentice primile su dualnu HER2 blokadu u kombinaciji s taksanom sa ili bez antraciklina. HER2 negativne pacijentice primile su 4 ciklusa ACDD (doksorubicin i ciklofosfamid) s GCSF potom 12 ciklusa paklitaksela. HER2 pozitivne pacijentice su na neoadjuvantnu terapiju odgovorile bolje nego HER2 negativne pacijentice, kod kojih je odgovor bio neznatan.

Prethodna istraživanja pokazala su slične rezultate kao i ovaj rad. U prethodnim studijama (45,46) pokazano je da je kod HER2 pozitivnih pacijentica koje su bile liječene dvostrukom HER2 blokadom: trastuzumabom i pertuzumabom, došlo do značajno boljih rezultata u obliku potpunog patološkog odgovora u skupini pacijentica s ranim/lokalno uznapredovalim rakom dojke.

Važnost ovog istraživanja je da usporedimo rezultate svjetskih istraživanja i na našoj populaciji pacijentica. Rezultati pokazuju odgovor tumora na terapiju, pomažu u prepoznavanju dodatnih opcija sustavnog liječenja, prepoznavanju skupina pacijentica koje nemaju korist od NAT te kirurzima omogućuju odabir manje invazivne metode operacije.

Nedostatak ove studije je mali broj pacijentica kao i nedosljednost u mjerenju površine tumora prije i poslije NAT, tj. usporedba mjerne jedinice mjerene MRI (prije NAT) s mjernom jedinicom mjenom mikroskopom (nakon NAT).

Rezultati ovog istraživanja su u skladu s postavljenim hipotezama.

7. Zaključci

1. Dob u obje analizirane skupine pacijentica bila je gotovo ista; prosječna dob HER2 pozitivnih bila je 55,00, a HER2 negativnih 53,90 godina.
2. HER2 pozitivna skupina pacijentica pokazala je značajno smanjenje stadija nakon provedene NAT u odnosu na HER2 negativnu skupinu.
3. HER2 pozitivna skupina odgovorila je na NAT značajno nižim RCB-om, s 59,1% pacijentica koje su odgovorile potpunim patološkim odgovorom (pCR). U HER2 negativnoj skupini odgovor bio nepromijenjen ili neznačajno niži.
4. Smanjenje veličine tumora u obje analizirane skupine nakon primjene NAT je bilo značajno.
5. HER2 pozitivne pacijentice su na neoadjuvantnu terapiju odgovorile bolje nego HER2 negativne pacijentice. Biološka terapija dualnom HER2 blokadom, trastuzumabom i pertuzumabom, dala je značajno bolje rezultate u obliku potpunog patološkog odgovora.

8. Zahvale

Zahvaljujem mentorici doc. dr. sc. Sandi Bubanović na iskazanom povjerenju i vremenu uloženo u ovaj rad.

Zahvaljujem obitelji i prijateljima koji su tijekom mog studija iskazali neizmjernu podršku.

9. Literatura

1. Xu H, Xu B. Breast Cancer: Epidemiology, Risk Factors and Screening. *Chinese Journal of Cancer Research*. 2023 Dec 30;35(6):565–83. <https://doi.org/10.21147/j.issn.1000-9604.2023.06.02>.
2. Sedeta E, Bilain J, Avezbakiyev B. Breast Cancer: Global Patterns of Incidence, Mortality, and Trends. *Journal of Clinical Oncology*. 2023 Jun 1;41(16):10528–10528. https://doi.org/10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.10528.
3. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Registar Za Rak. Incidencija Raka u Hrvatskoj 2021 [internet]. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo, 2023. [pristupljeno 07.06.2024.]. Dostupno na: https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2024/02/Podaci-RzR-2021_ver1.0-1.xlsx.
4. Łukasiewicz S, Czezelewski 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 Aug 25;13(17):4287. <https://doi.org/10.3390/cancers13174287>.
5. Ellisen LW, Haber DA. Hereditary Breast Cancer. *Annual Review of Medicine*. 1998;49:425–36. <https://doi.org/10.1146/annurev.med.49.1.425>.
6. Tai YC, Domchek S, Parmigiani G, Chen S. Breast Cancer Risk among Male BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *Journal of the National Cancer Institute*. 2007 Dec 5;99(23):1811–14. <https://doi.org/10.1093/jnci/djm203>.
7. Antoniou A., Pharoah PDP, Narod S, Risch HA, Eyfjord JE, Hopper JL, i sur. Average Risks of Breast and Ovarian Cancer Associated with BRCA1 or BRCA2 Mutations Detected in Case Series Unselected for Family History: A Combined

- Analysis of 22 Studies. *American Journal of Human Genetics*. 2003 May;72(5):1117–30. <https://doi.org/10.1086/375033>.
8. Al-Shami K, Awadi S, Khamees A, Alsheikh AM, Al-Sharif S, Ala' Bereshy R, i sur. Estrogens and the Risk of Breast Cancer: A Narrative Review of Literature. *Heliyon*. 2023 Sep;9(9) e20224. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e20224>.
 9. Anderson KN, Schwab RB, Martinez ME. Reproductive Risk Factors and Breast Cancer Subtypes: A Review of the Literature. *Breast Cancer Research and Treatment*. Feb;144(1):1–10. <https://doi.org/10.1007/s10549-014-2852-7>.
 10. Singletary SE. Rating the Risk Factors for Breast Cancer. *Annals of Surgery*. 2003 Apr;237(4):474–82. <https://doi.org/10.1097/01.SLA.0000059969.64262.87>.
 11. McDonald JA., Goyal A, Terry MB. Alcohol Intake and Breast Cancer Risk: Weighing the Overall Evidence. *Current Breast Cancer Reports*. 2013 Sep;5(3):208-221. <https://doi.org/10.1007/s12609-013-0114-z>.
 12. Suzuki R, Orsini N, Saji S, Key TJ, Wolk A. Body Weight and Incidence of Breast Cancer Defined by Estrogen and Progesterone Receptor Status--a Meta-Analysis. *International Journal of Cancer*. 2009 Feb 1;124(3):698–712. <https://doi.org/10.1002/ijc.23943>.
 13. Ronckers CM, Erdmann CA, Land CE. Radiation and Breast Cancer: A Review of Current Evidence. *Breast Cancer Research*. 2004 Feb;7(1):21. <https://doi.org/10.1186/bcr970>.
 14. Svjetska zdravstvena organizacija. *WHO Classification of Tumours of the Breast*. 5. izd. International Agency for Research on Cancer, 2019.
 15. Tsang JYS., Tse GM. Molecular Classification of Breast Cancer. *Advances in Anatomic Pathology*. 2020 Jan;27(1):27–35. <https://doi.org/10.1097/PAP.000000000000232>.

16. American Joint Committee on Cancer. AJCC Cancer Staging Manual. 8. izd. New York: Springer, 2017.
17. Koo MM, Wagner C, Abel GA, McPhail S, Rubin GP, Lyratzopoulos G. Typical and Atypical Presenting Symptoms of Breast Cancer and Their Associations with Diagnostic Intervals: Evidence from a National Audit of Cancer Diagnosis. *Cancer Epidemiology*. 2017 Jun;48:140–46. <https://doi.org/10.1016/j.canep.2017.04.010>.
18. Loibl S, André F, Bachelot T, Barrios, Bergh J, Burstein HJ, Cardoso LMJ, i sur. Early Breast Cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for Diagnosis, Treatment and Follow-Up†. *Annals of Oncology*. 2023 Dec;35(2):159-182. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.11.016>.
19. He Z, Chen Z, Tan M, Elingarami S, Liu Y, Li T, i sur.. A Review on Methods for Diagnosis of Breast Cancer Cells and Tissues. *Cell Proliferation*. 2020 Jul;53(7):e12822. <https://doi.org/10.1111/cpr.12822>.
20. Sessa C, Balmaña J, Bober SL, Cardoso MJ, Colombo N, Curigliano G, i sur. Risk Reduction and Screening of Cancer in Hereditary Breast-Ovarian Cancer Syndromes: ESMO Clinical Practice Guideline. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology*. 2023 Jan;24(1):33–47. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.10.004>.
21. Loibl S, André F, Bachelot T, Barrios CH, Bergh J, Burstein HJ, i sur. Early Breast Cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for Diagnosis, Treatment and Follow-Up†. *Annals of Oncology*. 2023 Dec;S0923753423051049. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.11.016>.
22. Czajka ML, Pfeifer C. Breast Cancer Surgery. In *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2024. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553076/>.

23. Maughan KL, Lutterbie MA, Ham PS. Treatment of Breast Cancer. *American Family Physician*. 2010 Jun 1;81(11): 1339–46.
24. Traves KP, Cokenakes SEH. Breast Cancer Treatment. *American Family Physician*. 2021 Aug 1;104(2):171–78.
25. Mark C, Lee JS, Cui X, Yuan Y. Antibody-Drug Conjugates in Breast Cancer: Current Status and Future Directions. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023 Sep 6;24(18):13726. <https://doi.org/10.3390/ijms241813726>.
26. Burguin A, Diorio C, Durocher F. Breast Cancer Treatments: Updates and New Challenges. *Journal of Personalized Medicine*. 2021 Aug 19;11(8):808. <https://doi.org/10.3390/jpm11080808>.
27. Furrakh M, Qureshi A. Treatment Of Breast Cancer; Review And Updates. *Journal of Ayub Medical College, Abbottabad: JAMC*. 2018;30(2):264–74.
28. Sharma GN, Dave R, Sanadya J, Sharma P, Sharma KK. Various Types and Management of Breast Cancer: An Overview. *Journal of Advanced Pharmaceutical Technology & Research*. 2010;1(2):109. <https://doi.org/10.4103/2231-4040.72251>.
29. Jallah J, Dweh TJ, Anjankar A, Palma O. A Review of the Advancements in Targeted Therapies for Breast Cancer. *Cureus*. 2023 Oct 28;15(10):e47847 <https://doi.org/10.7759/cureus.47847>.
30. Tanvetyanon T, Clark JI, Campbell SC, Lo SS. Neoadjuvant Therapy: An Emerging Concept in Oncology: *Southern Medical Journal*. 2005 Mar;98(3):338–44. <https://doi.org/10.1097/01.SMJ.0000145313.92610.12>.
31. Liu SV, Melstrom L, Yao K, Russell CA, Sener SF. Neoadjuvant Therapy for Breast Cancer. *Journal of Surgical Oncology*. 2010 Mar 15;101(4):283–91. <https://doi.org/10.1002/jso.21446>

32. Hyder T, Bhattacharya S, Gade K, Nasrazadani A, Brufsky AM. Approaching Neoadjuvant Therapy in the Management of Early-Stage Breast Cancer. *Breast Cancer: Targets and Therapy*. 2021 Mar 19;2021(13):199–211. <https://doi.org/10.2147/BCTT.S273058>.
33. Smith IE. Neoadjuvant/Presurgical Treatments. *Breast Cancer Research*. 2008 Dec;10(S4): S24. <https://doi.org/10.1186/bcr2184>.
34. Tsikitis V, Chung MA, Cady B. Scientific Basis of Neoadjuvant Therapy. *Seminars in Breast Disease*. 2004 Jun;7(2):51–57. <https://doi.org/10.1053/j.sembd.2005.01.002>.
35. Sachelarie I, Grossbard ML, Chadha M, Feldman S, Ghesani M, Blum RH. Primary Systemic Therapy of Breast Cancer. *The Oncologist*. 2006 Jun 1;11(6):574–89. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.11-6-574>.
36. Apuri S. Neoadjuvant and Adjuvant Therapies for Breast Cancer. *Southern Medical Journal*. 2017 Oct;110(10):638–42. <https://doi.org/10.14423/SMJ.0000000000000703>.
37. Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, et al. Pathological Complete Response and Long-Term Clinical Benefit in Breast Cancer: The CTNeoBC Pooled Analysis. *Lancet. London, England*. 2014;384(9938):164–72. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62422-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62422-8).
38. Antonini M, Mattar A, Bauk Richter FG, Pannain GD, Teixeira MD, et al. Real-World Evidence of Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer Treatment in a Brazilian Multicenter Cohort: Correlation of Pathological Complete Response with Overall Survival. *Breast (Edinburgh, Scotland)*. 2023 Dec;72:103577. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2023.103577>.

39. Davey MG, Browne F, Miller N, Lowery AJ, Kerin MJ. Pathological Complete Response as a Surrogate to Improved Survival in Human Epidermal Growth Factor Receptor-2-Positive Breast Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis. *BJS Open*. 2022 May 2;6(3):zrac028. <https://doi.org/10.1093/bjsopen/zrac028>.
40. Provenzano E. Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer: Moving Beyond Pathological Complete Response in the Molecular Age. *Acta Medica Academica*. 2021 May 26;50(1):88. <https://doi.org/10.5644/ama2006-124.328>.
41. Symmans WF, Yau C, Chen Y, Balassanian R, Klein ME, Pusztai L, et al. Assessment of Residual Cancer Burden and Event-Free Survival in Neoadjuvant Treatment for High-Risk Breast Cancer: An Analysis of Data From the I-SPY2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncology*. 2021 Nov 1;7(11):1654. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.3690>.
42. Untch M, Konecny GE, Paepke S, Minckwitz GV. Current and Future Role of Neoadjuvant Therapy for Breast Cancer. *The Breast*. 2014 Oct;23(5):526–37. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2014.06.004>.
43. Kaufmann P, Dauphine CE, Vargas MP, Burla ML, Isaac NM, Gonzalez KD, et al. Success of Neoadjuvant Chemotherapy in Conversion of Mastectomy to Breast Conservation Surgery. *The American Surgeon*. 2006 Oct;72(10):935–38. <https://doi.org/10.1177/000313480607201021>.
44. Smith IE, Kotsori A. Designing Adjuvant Treatment Based on Biological Measurements in the Neoadjuvant Setting. *Breast Cancer Research*. 2010 Dec;12(S4):S16. <https://doi.org/10.1186/bcr2745>.
45. Huang L, Pang D, Yang H, Li W, Wang S, Cui S, Liao N, et al. Neoadjuvant–Adjuvant Pertuzumab in HER2-Positive Early Breast Cancer: Final Analysis of the

Randomized Phase III PEONY Trial. *Nature Communications*. 2024 Mar 9;15(1):2153. <https://doi.org/10.1038/s41467-024-45591-7>.

46. Kuznar W. Neoadjuvant pertuzumab/trastuzumab increases pCR rate, is cost neutral in HER2+ breast cancer in real-world setting. 15. 12. 2022. [pristupljeno 26. 8. 2024.]. U: OncLive [internet]. Cranbury (NJ): MJH Life Sciences; c2024. Dostupno na: <https://www.onclive.com/view/neoadjuvant-pertuzumab-trastuzumab-increases-pcr-rate-is-cost-neutral-in-her2-breast-cancer-in-real-world-setting>

10. Životopis

Rođena 08.08.1998. u Zagrebu, gdje sam završila Osnovnu školu Izidora Kršnjavoga potom Gimnaziju Tituša Brezovačkog. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu u Zagrebu upisala sam 2017. godine.