

Usporedba osobitosti HER 2 pozitivnih tumora dojke u Republici Hrvatskoj u 2017. godini

Konta, Nina

Master's thesis / Diplomski rad

2019

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:171:957975>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-04-19**



Repository / Repozitorij:

[MEFST Repository](#)



UNIVERSITY OF SPLIT



**SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET**

Nina Konta

**USPOREDBA OSOBITOSTI HER 2 POZITIVNIH TUMORA DOJKE U
REPUBLICI HRVATSKOJ U 2017. GODINI**

Diplomski rad

Akadska godina: 2018./2019.

Mentor:
dr. sc. Ivana Mrklič, dr. med.

Split, srpanj 2019.

**SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET**

Nina Konta

**USPOREDBA OSOBITOSTI HER 2 POZITIVNIH TUMORA DOJKE U
REPUBLICI HRVATSKOJ U 2017. GODINI**

Diplomski rad

Akadska godina: 2018./2019.

**Mentor:
dr. sc. Ivana Mrklič, dr. med.**

Split, srpanj 2019.

ZAHVALA

Želim se prije svega zahvaliti mojoj mentorici dr. sc. Ivani Mrklič, dr. med. koja je s punom pažnjom, strpljenjem i jednostavnošću pomogla u pisanju ovog rada. Draga Ivana, hvala Vam na svemu.

Želim se također zahvaliti prof. dr. sc. Snježani Tomić, dr. med. na nesebično predloženoj ideji i temi ovog diplomskog rada.

Mojim roditeljima Jadranki i Goranu, na potpori, strpljenju i ljubavi tijekom svih ovih godina.

Mojoj sestri Marini i Davidu, na inspiraciji i motivaciji.

Mom Frani, na čeličnim žilcima i neiscrpnom izvoru ljubavi i poštovanja.

Djedu, tetama, ostaloj rodbini i prijateljima, što nikad nisu sumnjali u mene.

Hvala!

SADRŽAJ

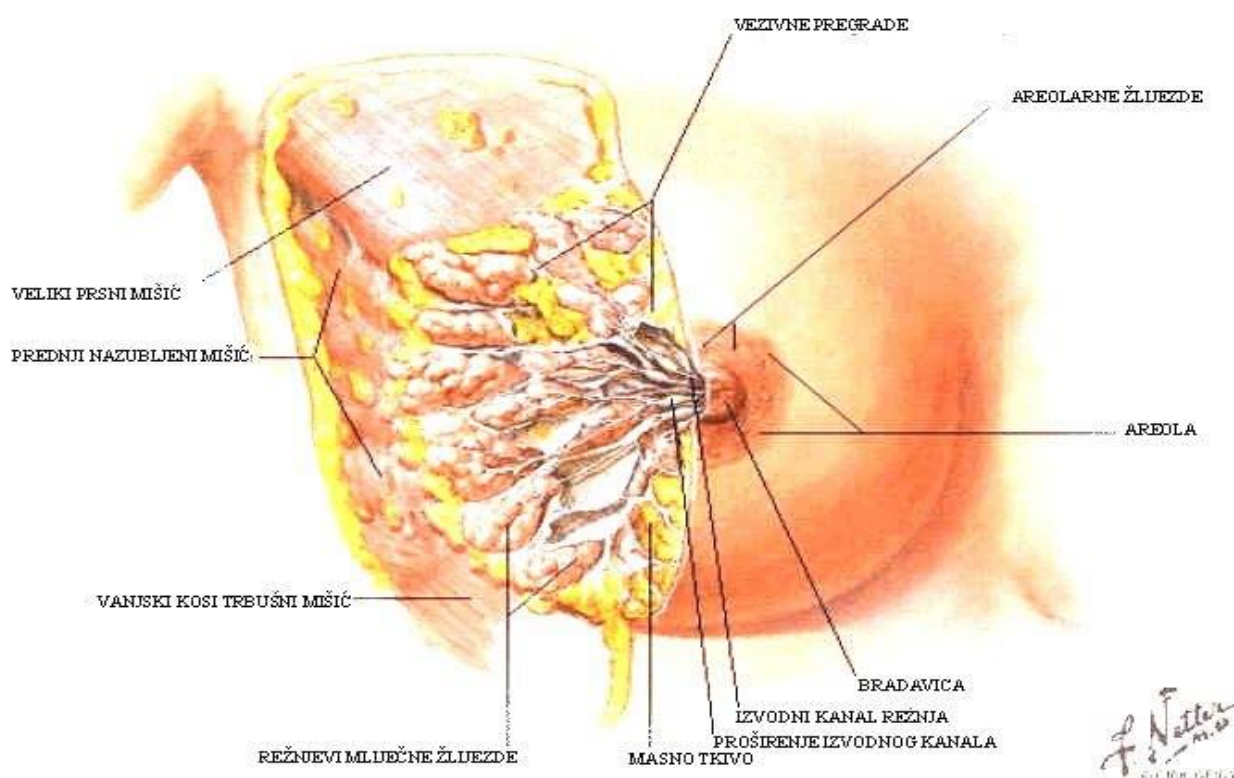
1. UVOD	1
1.1. Anatomija dojke.....	2
1.2. Karcinom dojke	3
1.2.1. Histološka klasifikacija karcinoma dojke	5
1.2.2. Molekularna i imunohistokemijska klasifikacija karcinoma dojke	9
1.2.3. TNM klasifikacija karcinoma dojke	9
1.3. Klinička slika i radiološka dijagnostika karcinoma dojke.....	11
1.4. Liječenje karcinoma dojke	12
1.5. HER2 pozitivni karcinomi dojke	14
2. CILJ ISTRAŽIVANJA i HIPOTEZA.....	20
2.1. Cilj istraživanja	21
2.2. Hipoteza	21
3. MATERIJALI I METODE	22
4. REZULTATI.....	24
5. RASPRAVA	38
6. ZAKLJUČCI.....	45
7. POPIS CITIRANE LITERATURE.....	48
8. SAŽETAK.....	53
9. SUMMARY	56
10. ŽIVOTOPIS.....	59

1.UVOD

1.1. Anatomija dojke

Dojka je modificirana žlijezda znojnica kože prisutna u oba spola. Glavni dio dojke je tijelo dojke (*corpus mammae*), koje se sastoji od 15 do 20 *lobusa* (režnjeva) koji čine funkcionalne jedinice tkiva dojke (1,2). Unutar svakog *lobusa* nalazi se sustav granajućih *duktusa* (kanalića), koje čini laktiferni *duktus* (glavni izvodni kanal), segmentalni i subsegmentalni kanalići pa sve do terminalne duktulo-lobularne jedinice. Terminalnu duktulo-lobularnu jedinicu čini ekstralobularni *duktus* i *lobul(us)*. *Lobul* je građen od žlijezda (*acinusa*) i intralobularnih *duktusa* koji su okruženi rahlom interlobularnom stromom. Uz samu bradavicu nalazi se malo proširenje izvodnog kanala koje se naziva laktiferni *sinus* (Slika 1) (1).

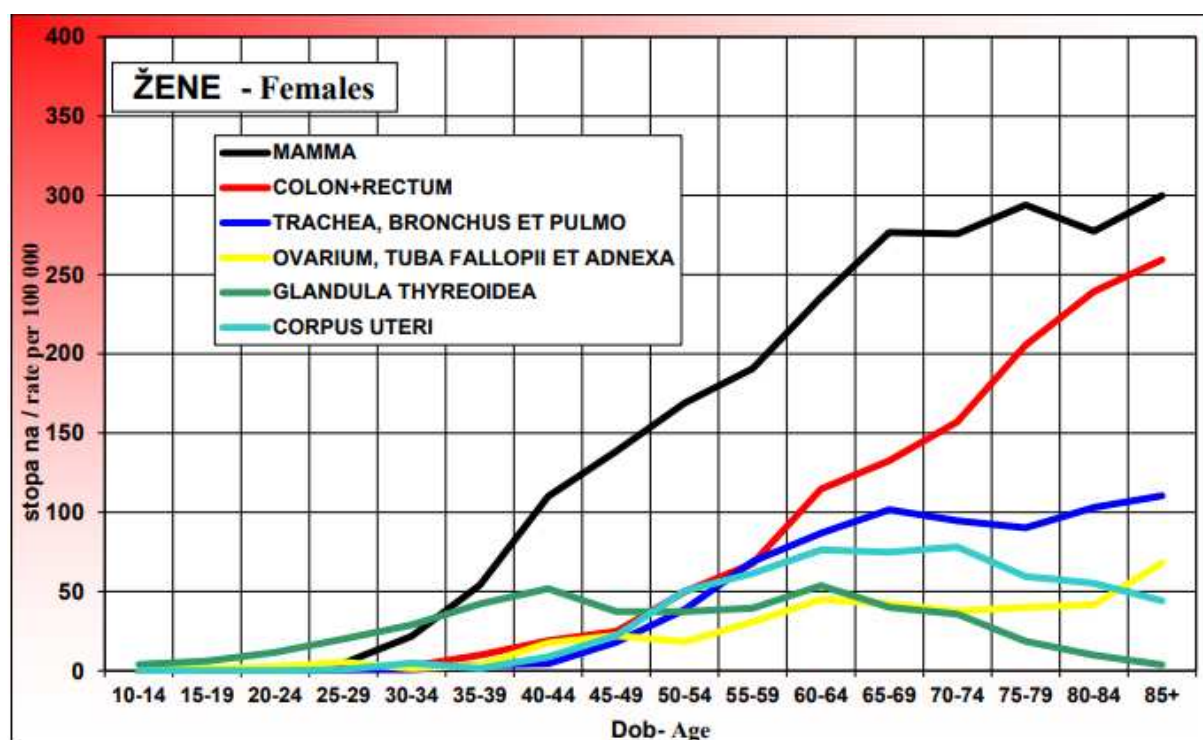
Mnogoslojni pločasti epitel pokriva areolu, bradavicu i završni dio laktifernog *sinusa*, zatim prelazi na pseudostratificirani cilindrični epitel, a završava kao dvoredni kubični epitel koji oblaže većinu kanalića u dojci. Epitel se sastoji od sekrecijskih (luminalnih) i mioepitelnih stanica (1).



Slika 1. Anatomija dojke (preuzeto sa web stranice: <https://rakdojke.kbsplit.hr/>)

1.2. Karcinom dojke

Karcinom dojke je zloćudni epitelni tumor dojke, koji najčešće nastaje proliferacijom epitela terminalnih kanalića ili duktulo-lobularne jedinice (1). Drugi je po učestalosti zloćudnih tumora u čovjeka, te najčešći tumor u žena. Smatra se da će svaka deveta žena oboliti od karcinoma dojke tijekom svog života. Incidencija raka dojke ovisi o zemljopisnoj lokalizaciji, veća je u zapadnim zemljama nego li u Japanu ili Aziji. Incidencija je također različita ovisno o ekonomskoj razvijenosti, tako u razvijenim zemljama iznosi od 60 do 100/100.000, dok u slabije razvijenim zemljama iznosi između 20 i 60/100.000. Godišnje u Hrvatskoj od raka dojke oboli 2600 žena, s incidencijom od 66/100.000, što je ujedno i najčešće sjelo raka kod žena (Slika 2) (3,4).



Slika 2. Incidencija najčešćih sjela raka 2015. godine u Hrvatskoj prema dobi i spolu (preuzeto iz: Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Registar za rak Republike Hrvatske. Incidencija raka u Hrvatskoj 2015., Bilten 40, Zagreb, 2018.)

Brojni su čimbenici rizika uključeni u proces nastanka karcinoma dojke. Najveći rizik nosi starija životna dob, a poznato je da žene koje imaju pozitivnu obiteljsku anamnezu imaju veći rizik za nastanak raka dojke. Jedan od čimbenika je i izloženost djelovanju estrogena, stoga rana menarha, kasna menopauza, hormonska nadomjesna terapija ali i debljina povećavaju vjerojatnost nastanka karcinoma dojke (Tablica 1) (3).

Tablica 1. Čimbenici rizika i pridruženi relativni rizici za nastanak karcinoma dojke (3)

Čimbenik rizika	Relativni rizik za nastanak karcinoma dojke
Dob	15 puta
Pozitivna obiteljska anamneza	8 puta
Starija životna dob prvorodilje	4 puta
Nerotkinja	4 puta
Rana menarha i kasna menopauza	2,5 puta
Zračenje	5 puta
Debljina	3 puta
Oralni kontraceptivi	1,8 puta
Hormonska nadomjesna terapija	1,4 puta
Dijagnoza dobroćudnih parenhimatoznih bolesti dojke	5 puta

1.2.1. Histološka klasifikacija karcinoma dojke

Histološka klasifikacija djeli karcinome dojke na dvije velike skupine: neinvazivne i invazivne karcinome (Tablica 2).

NEINVAZIVNI KARCINOMI DOJKE

U neinvazivne karcinome dojke spadaju oni kod kojih je održana bazalna membrana. Nazivaju se još i karcinomima *in situ*, a dijele se na intraduktalne i intralobularne karcinome (1).

Duktalni karcinom in situ

Duktalni karcinom *in situ* nastaje proliferacijom zloćudno promjenjenih epitelnih stanica unutar kanalića tkiva dojke, ali za razliku od invazivnog karcinoma ne dolazi do stromalne invazije kroz bazalnu membranu. Najčešći je oblik preinvazivnog karcinoma (80%).

Maligne stanice ispunjavaju kanaliće i dovode do njihova proširenja, a takva žarišta mogu biti multifokalna i zapremati cijeli režanj. S obzirom na izgled intraduktalnih žarišta, klasificiraju se u nekoliko skupina: solidni kod kojih su kanalići u cijelosti ispunjeni, komedo kod kojih se nalazi centralna nekroza, mikropapilarni i kribriformni. S obzirom na izgled i veličinu jezgara tumorskih stanica dijele se na: duktalne karcinome in situ niskog, srednjeg i visokog nuklearnog gradusa (1).

Lobularni karcinom in situ

Za razliku od duktalnog, lobularni karcinom in situ čini 20% od ukupnog broja preinvazivnih, odnosno 3-5% svih karcinoma dojke. Pojavljuje se češće u mlađih žena i to multifokalno, a mikroskopski je građen od malih stanica unutar lobularnih *acinusa* (1).

Mikroinvazivni karcinom dojke nastaje proliferacijom morfološki malignih epitelih stanica unutar kanalića s probojem bazalne membrane i invazijom okolnog tkiva u debljini manjoj od 0,1cm (1).

INVAZIVNI KARCINOMI

Invazivni karcinom dojke NST – no special type

Nastaje iz epitela kanalića terminalne duktulo-lobularne jedinice. Atipične stanice se nakupljaju u obliku tračaka, solidnih žarišta, tubula, anastomozirajućih žarišta ili mješavine svega navedenog. Naziva se još i sciroznim rakom zbog svoje tvrde konzistencije. Često se unutar tumora mogu naći i žućkasta žarišta nekroze i mala žarišta ovapnjenja (mikrokalcifikati) (1).

Lobularni invazivni karcinom

Karakteristična mikroskopska slika za ovaj tip karcinoma su stanice koje se redaju koncentrično oko očuvanih kanalića. Stanice su male, uniformnog izgleda, a mogu se naći i manje ili veće veće solidne nakupine istih tumorskih stanica (alveolarni ili solidni oblik istog tumora). Pokazuju sklonost bilateralnom pojavljivanju, kao i multicentričnoj pojavnosti u istoj dojci (1).

Invazivni karcinom s medularnim karakteristikama

To su dobro ograničeni tumori građeni od solidnih, anastomozirajućih žarišta pleomorfni atipičnih epitelnih stanica okruženih nakupinama limfocita, uz oskudnu vezivnu stromu i bez žljezdanih struktura. Smatra se inačicom dukalnog invazivnog karcinoma s posebnom morfologijom (1).

Mucinozni karcinom

Glavna karakteristika ovih tumora je stvaranje veće količine sluzi unutar kojih se nalaze veće ili manje nakupine tumorskih stanica. Oštro je ograničen, mekane konzistencije, a na prerezu ima izgled svijetle plavkastosive želatinozne mase. Obično se javljaju u starijih žena i bolje su prognoze od invazivnih NST karcinoma (1).

Tubularni karcinom

Čisti tubularni karcinom je rijedak, a dijagnoza se postavlja ako više od 90% tumorske mase ima navedenu histološku sliku. Građen je od tubula obloženih jednim redom epitelnih stanica, s otvorenim, praznim lumenima. Tubuli su ovalni ili zašiljeni na jednom kraju i izgledaju poput plamena svijeće. Stroma je dezmoplastična, a katkad se mogu naći i kalcifikati (1).

Invazivni papilarni karcinom

Najčešće nastaje u većim izvodnim kanalićima, a građen je od tumorskih papila koje se projiciraju u lumen kanalića i invazivne komponente koja urasta u okolno tkivo. Često se klinički očituje krvarenjem iz bradavice (1).

Inflamatorni karcinom dojke

To je naziv za bilo koju vrstu karcinoma dojke koji se širi kroz limfne žile dojke, dovodeći na taj način do promjena koje su nalik na upalu dojke. Klinički se očituju crvenom, bolnom i otečenom dojkom. Često su negativni na hormonske receptore, HER2 pozitivni i ima mutaciju TP53 gena (1)

Tablica 2. Histološka klasifikacija karcinoma dojke (SZO 2012)

Neinvazivni karcinom
• Intraduktalni karcinom (DCIS)
• Intraduktalni papilarni karcinom
• Lobularni karcinom in situ (LCIS)
Mikroinvazivni karcinom
Invazivni karcinom
• Invazivni karcinom nespecifičnog tipa (NST)
• Invazivni lobularni karcinom
• Tubularni karcinom
• Kribriformni karcinom
• Mucinozni karcinom
• Karcinom s medularnim karakteristikama
• Karcinom s apokrinom diferencijacijom
• Karcinom oblika prstena pečatnjaka
• Invazivni mikropapilarni karcinom
• Metaplastični karcinom
• Drugi rijetki tipovi

1.2.2. Molekularna i imunohistokemijska klasifikacija karcinoma dojke

S eksponencijskim razvojem novih metoda molekularne biologije i općenito boljim razumijevanjem same biologije tumora, razvijen je novi sustav podjele ovih karcinoma. Ova klasifikacija omogućuje personalizirano i bolje liječenje oboljelih, a na osnovu njihovih genetskih i imunohistokemijskih obilježja dijeli se na 4 tipa. Luminalni tip A obilježavaju pozitivni estrogenski i/ili progesteronski receptori, Ki-67 manji od 20%, te HER2 negativnost (5). Karakterizira ga spori rast i najbolje je prognoze (6). Luminalni tip B ima pozitivne estrogenske i/ili progesteronske receptore, također može imati pozitivnu ili negativnu ekspresiju HER2 receptora, dok je Ki-67 veći od 20% (5). Rastu brže nego li tumori Luminalnog tipa A stoga su i lošije prognoze. HER2 pozitivne karcinome karakterizira visoka ekspresija HER2 receptora s negativnom ekspresijom estrogenskih i progesteronskih receptora (6). Trostuko negativne tumore karakterizira negativna ekspresija steroidnih i HER2 receptora. Čest je kod žena s BRCA1 mutacijom i ima najlošiju prognozu od svih navedenih tipova (7).

1.2.3. TNM klasifikacija

TNM klasifikacija služi za određivanje kliničkog stadija bolesti, gdje T označava veličinu tumora, N status regionalnih limfnih čvorova, a M prisutnost udaljenih metastaza. Različiti stadiji bolesti definirani su na temelju različitih vjerojatnosti izlječenja. Viši stadij determinira manju vjerojatnost izlječenja od raka dojke.

- **T: primarni tumor**

- Tx: primarni tumor ne može se odrediti
- T0: ne može se dokazati primarni tumor
- TiS: neinvazivni (in situ) karcinom
- T1: tumor dojke promjera ≤ 2 cm
 - T1mic: mikroinvazija ≤ 0.1 cm
 - T1a: tumor >0.1 cm, a ≤ 0.5 cm
 - T1b: tumor >0.5 cm, a ≤ 1 cm
 - T1c: tumor >1 cm, a ≤ 2 cm
- T2: tumor dojke promjera >2 cm, a ≤ 5 cm
- T3: tumor dojke promjera >5 cm
- T4: tumor dojke bilo koje veličine s izravnom proširenošću na torakalnu stijenku ili kožu
 - T4a: zahvaćanje torakalne stijenke
 - T4b: edem kože (uključujući izgled kože poput narančine kore) ili ulceracija na koži dojke ili satelitski kožni čvorovi ograničeni na istu dojku
 - T4c: oboje (T4a i T4b)
 - T4d: upalni karcinom

- **N regionalni (ipsilateralni) limfni čvorovi**

- Nx: postojanje metastaza u regionalnim limfnim čvorovima nije moguće odrediti
- N0: bez metastaza u regionalnim limfnim čvorovima
- N1: metastaze u pomičnim aksilarnim limfnim čvorovima
- N2: metastaze u aksilarnim limfnim čvorovima koji su međusobno ili u odnosu na okolinu fiksirani
- N3: metastaze u istostranim infraklavikularnim, unutrašnjim mamarnim ili supraklavikularnim limfnim čvorovima

- **M udaljene metastaze**

- M0: bez udaljenih metastaza
- M1: prisutne udaljene metastaze

Klinički stadij bolesti

- Stadij 0: Tis
- Stadij IA: T1,N0,M0
- Stadij IB: T0-1, N1mi, M0
- Stadij IIA: T0-1,N1,M0 ili T2,N0,M0
- Stadij IIB: T2,N1,M0 ili T3,N0,M0
- Stadij IIIA: T0-3,N2,M0 ili T3,N1-2,M0
- Stadij IIIB: T4, bilo koji N,M0
- Stadij IIIC: bilo koji T,N3,M0
- Stadij IV: bilo koji T, bilo koji N,M1

1.3. Klinička slika i dijagnostika karcinoma dojke

Karcinom dojke se najčešće očituje pojavom kvržice, odnosno čvora u dojci. Najčešće je bezbolan i u ranijim stadijima pomičan prema koži. U 80% slučajeva žena ga napipa sama (8). Osim čvorom, karcinom se može manifestirati pojavom smeđkasto-krvavog iscjetka, uvlačenjem bradavice ili oteklinom koja navlači kožu u području tumora. Nerijetko prvi simptom može biti i povećan limfni čvor aksilarno ili supraklavikularno. Kod upalnog raka dojke, koji je rjeđi ali opasniji, dojka je topla, crvena i otečena. S napredovanjem bolesti, te zahvaćanjem limfnih čvorova javlja se edem ruke (3).

Dijagnostika karcinoma dojke zasniva se na dobro uzetoj anamnezi i kliničkom pregledu. U anamnezi treba jasno definirati vrijeme i duljinu pojave simptoma, a posebno se treba osvrnuti na traženje čimbenika rizika za pojavu ovog karcinoma. Klinički pregled sastoji se prije svega od vizualne inspekcije dojke, gdje se pokušava utvrditi postoji li pojava bilo kakve asimetrije ili nepravilnosti na dojci te povećan limfni čvor. Nakon inspekcije, sljedi palpacija dojke koja se uvijek palpira unutrašnjom stranom prstiju. Palpacija se izvodi u sjedećem i ležećem položaju, gdje treba pažljivo, sistematično palpirati obe dojke. Obavezno se palpira regionalna limfna drenaža, aksila i supraklavikularna regija i to u sjedećem položaju s rukama na bokovima i leđima okrenutim liječniku (3).

Od radiološke dijagnostike za ranu detekciju karcinoma koristi se mamografija. Primjenom mamografije smrtnost je smanjena za 30% te je preporuka da svaka žena napravi svoj prvi mamogram s 40 godina, a po potrebi i ranije ukoliko ima pozitivnu obiteljsku

anamnezu, te se preporuča ponavljanje svake 2 do 3 godine, ovisno o nalazima, osobnoj te obiteljskoj anamnezi. Osim mamografije za dijagnostiku promjena dojke koristi se i ultrazvuk, koji je ujedno najčešće primjenjivana pretraga u dijagnostici raka dojke. Manje je osjetljiv i specifičan od mamografije, a služi ponajprije u ranoj detekciji karcinoma kod premenopauzalnih žena, jer kod takvih pacijentica još nije došlo do prirodne atrofije žljezdanog parenhima koji biva zamjenjen masnim tkivom. U slučaju sumnje na multicentrični tumor, u mlađih, premenopauzalnih žena dodatno se koristi magnetna rezonancija (3).

Konačna dijagnoza postavlja se na temelju patohistološke potvrde bolesti iz materijala uzetog širokom iglom (engl. *core biopsy*) reseciranog tkiva, ili iznimno temeljem citološke punkcije. U slučaju povećanog limfnog čvora, potrebno ga je punktirati i dokazati njihovu zahvaćenost tumorom. Nakon što se dokaže primarni tumor, bolesnicu je potrebno uputiti na dijagnostičku obradu u smjeru dokaza udaljenih presadnica. Preporučuje se napraviti laboratorijske pretrage krvi (KKS, DKS i biokemija), RTG torakalnih organa i UZV abdomena. U slučaju postojanja sumnje na diseminaciju, potrebno je napraviti ciljane pretrage npr. scintigrafija skeleta u slučaju povećanja alkalne fosfataze ili pojave boli u kostima, UZ/CT trbuha, rendgenogram/CT pluća (3).

1.4. Liječenje karcinoma dojke

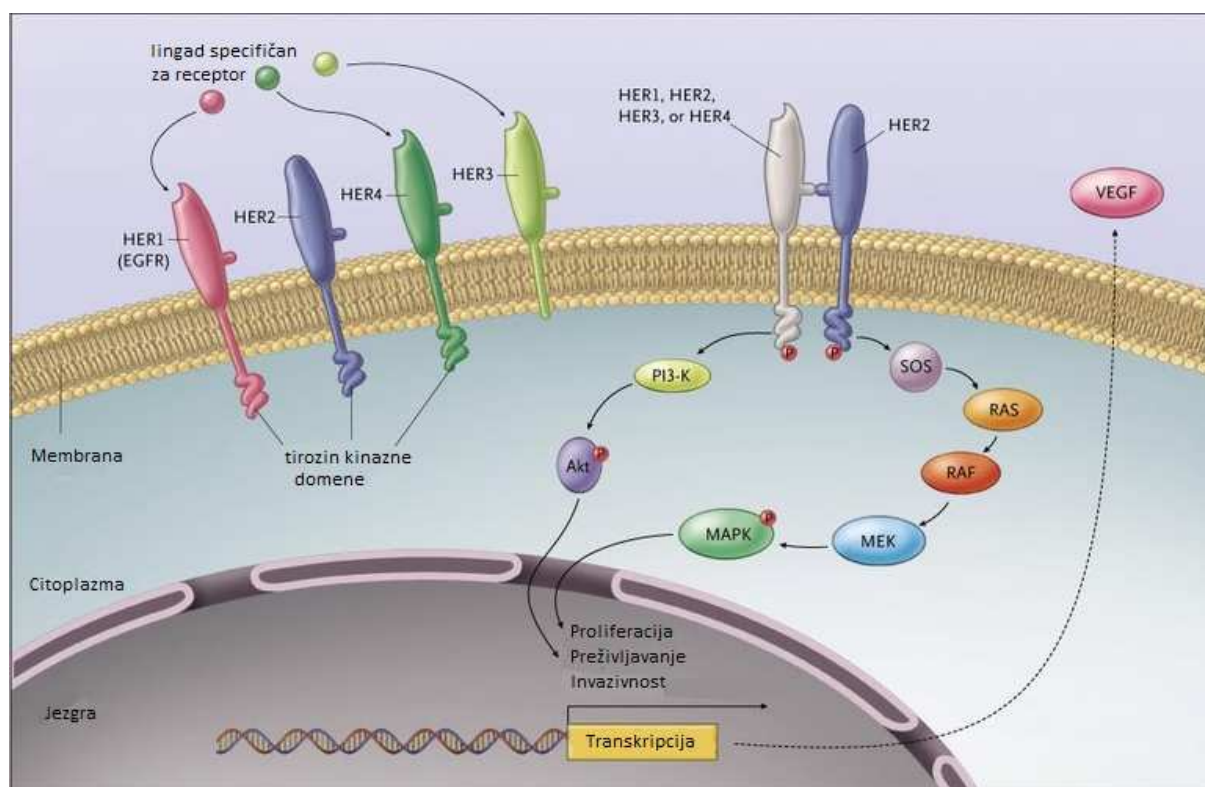
Odluku o liječenju karcinoma dojke donosi multidisciplinarni tim, ovisno o prognostičkim i prediktivnim faktorima rizika, te uzimajući u obzir dob, menopauzalni status, komorbiditete i želje bolesnice. Osnova liječenja ranog i lokalno uznapredovalog raka dojke je kirurški zahvat. Naglasak je na poštenim kirurškim zahvatima, kao što su tumorektomija, kvadrantektomija i segmentektomija (9). Kirurški zahvat bez očuvanja tkiva dojke (mastektomija s primarnom rekonstrukcijom ili bez nje) prikladan je za starije bolesnice, bolesnice s većim i multicentričnim tumorima, ili pak one bolesnice koje žele izbjeći postoperacijsku radioterapiju (3). Obvezna je procjena stupnja proširenosti bolesti u aksilarne limfne čvorove. Kod klinički pozitivnih povećanih pazušnih limfnih čvorova ili limfnog čvora vizualiziranog UZ-om potrebno je obaviti citološku punkciju ili biopsiju čvora. Kod klinički negativne aksile preporučuje se učiniti sentinelnu biopsiju limfnog čvora. U slučaju da je limfni čvor čuvar zahvaćen tumorom, uklanjaju se limfni čvorovi aksile. Adjuvantna radioterapija indicirana je nakon svih poštenih zahvata, te nakon mastektomije ukoliko je:

tumor T3 ili T4, reseksijski rub pozitivan ili manji od 1 mm te ako postoji ekstenzivna limfovaskularna invazija, bez obzira na status limfnih čvorova (9). Primjenom adjuvatne radioterapije dolazi do smanjenja apsolutnog rizika povrata bolesti za 30%, dok se povećava vjerojatnost izlječenja za 5 do 7% (3). Adjuvantna kemoterapija preporučuje se u liječenju bolesnica s HER2-pozitivnim tumorima, trostruko negativnim tumorima i pozitivnim limfnim čvorovima. Osnovni protokol čini kombinacija antraciklina i taksana, dok kod mlađih bolesnica s dobrim općim stanjem, a visokim rizikom za povrat bolesti može se ordinirati i terapija u manjim vremenskim intervalima (engl. *dose dense*) uz podršku hematopoetičkim čimbenikom rasta. Adjuvantna primjena trastuzumaba u trajanju od godine dana indicirana je u liječenju bolesnica s HER2-pozitivnim rakom dojke, primjenjuje se usporedno s taksanima, a može se primijeniti usporedno i s hormonskom i radioterapijom. Adjuvantna hormonska terapija indicirana je u liječenju svih ER i PR-pozitivnih tumora dojke bez obzira na razinu izraženosti hormonskih receptora. Izbor lijeka temelji se prije svega na menopauzalnom statusu bolesnica. U prijemnopauzalnih bolesnica zlatni standard je tamoksifen u trajanju od 5 do 10 godina. Osim toga, može se primjenjivati kastracija (kirurška, radijacijska ili kemijska –agonistima hormona koji stimuliraju izlučivanje lutenizirajućeg hormona, LHRH agonisti) u kombinaciji s aromataznim inhibitorima ili tamoksifenom. Dok kod postmenopauzalnih žena zlatni standard je primjena aromataznih inhibitora kao što su letrozol, anastrozol i egzemestan u trajanju od 5 do 10 godina. U slučaju primarno neoperabilnog karcinoma kemoterapijski protokoli u neoadjuvantnom liječenju odgovaraju onima koji se primjenjuju u adjuvantnom liječenju. U liječenju bolesnica s HER2 pozitivnim tumorima savjetuje se primjena planirane neoadjuvantne kemoterapije te trastuzumaba, najčešće konkomitantno s taksanima. U postmenopauzalnih, starijih bolesnica sa komorbiditetom može se primijeniti hormonska terapija u hormonski ovisnih tumora (5–8 mjeseci ili do postizanja maksimalnog odgovora). Nakon 3 mjeseca primjene hormonske terapije potrebno je procijeniti učinkovitost liječenja. Ukoliko je postignut dobar klinički odgovor koji omogućava operabilnost savjetuje se učiniti kirurški zahvat (9).

Ciljevi liječenja metastatske bolesti jesu održavanje kvalitete života, produženje vremena do progresije bolesti i ukupnog preživljenja, kontrola simptoma i sprječavanje težih komplikacija. Terapija se uvijek nastoji individualizirati ovisno o obilježjima samog tumora, stupnju proširenosti bolesti, općem stanju pacijentice, dobi i željama. Ako je hormon ovisan tumor, liječenje se prvo započinje hormonskom terapijom ukoliko bolest nije opsežna i/ili simptomatska tako da ugrožava život bolesnice te je potreban brz terapijski odgovor. U premenopauzalnih žena koriste se selektivni modulatori estrogenskih receptora (eng. *selective estrogen modulators*, SERM) tamoksifen i LHRH agonisti, dok kod postmenopauzalnih žena aromatazni inhibitori (letrozol, anastrozol i egzemestan), tamoksifen, megestrol–acetat i fulvestrant (engl. *selective estrogen receptor degrader*, SERD). Kemoterapija se savjetuje u liječenju trostruko negativnih tumora, hormonski rezistentnih te zajedno s anti-HER2 lijekovima kod HER2 pozitivnih tumora. Preferira se primjena monokemoterapije antraciklinima ili taksanima, a u drugoj liniji liječenja mogu se koristiti citostatici koji nisu križno rezistentni (kapecitabin, vinorelbin, gemcitabin, iksabepilon, mitomicin i mitoksantron). U svih HER2-pozitivnih bolesnica odmah treba uključiti anti-HER-terapiju, bilo u kombinaciji s citostaticima ili s hormonskom terapijom (9).

1.5. HER2 pozitivni karcinomi dojke

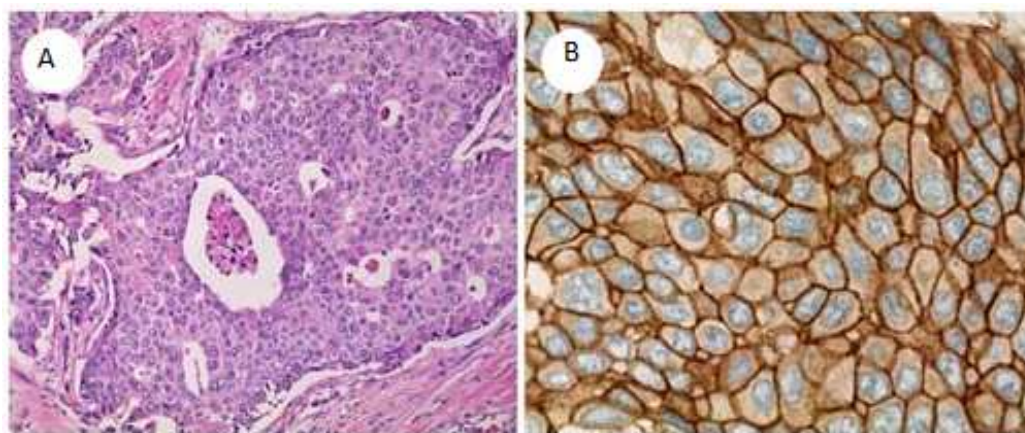
Receptor za epidermalni čimbenik rasta (human epidermal growth factor 2 – HER2) je prekomjerno eksprimiran u 15–30% tumora dojke (14). Polovica tumora s prekomjernom ekspresijom HER2 receptora također ima ekspresiju estrogenskih i/ili progesteronskih receptora pa ih svrstavamo u skupinu Luminalnih B/HER2 pozitivnih tumora (24). Prekomjerna ekspresija HER2 povezana je s agresivnijim kliničkim tijekom, povećanim rizikom povrata bolesti i većom smrtnošću. HER2 je dio obitelji epidermalnog faktora rasta (EGF), zajedno s još 3 receptora: receptorom epidermalnog faktora rasta (HER1, erbB1), HER3 (erbB3) i HER4 (erbB4). HER2 gen nalazi se na dugom kraku kromosoma 17 i kodira transmembranski protein od 185 kDa. Izvanstanična domena HER2 receptora nema liganda koji se može identificirati, za razliku od drugih receptora EGF obitelji. Prisutna je u aktivnoj konformaciji i može se dimerizirati neovisno o ligandu s drugim EGF receptorima (Slika 3) (10).



Slika 3. Signalni put HER2 proteina (preuzeto iz: Hudis CA. Trastuzumab--mechanism of action and use in clinical practice. N Engl J Med. 2007;357:39-51.)

HER2 pozitivne karcinome dojke histološki karakterizira trabekularna ili kribriformna proliferacija atipičnih stanica s jezgrama umjerenog ili visokog, te pojačanom mitotskom aktivnošću (Slika 4) (11).

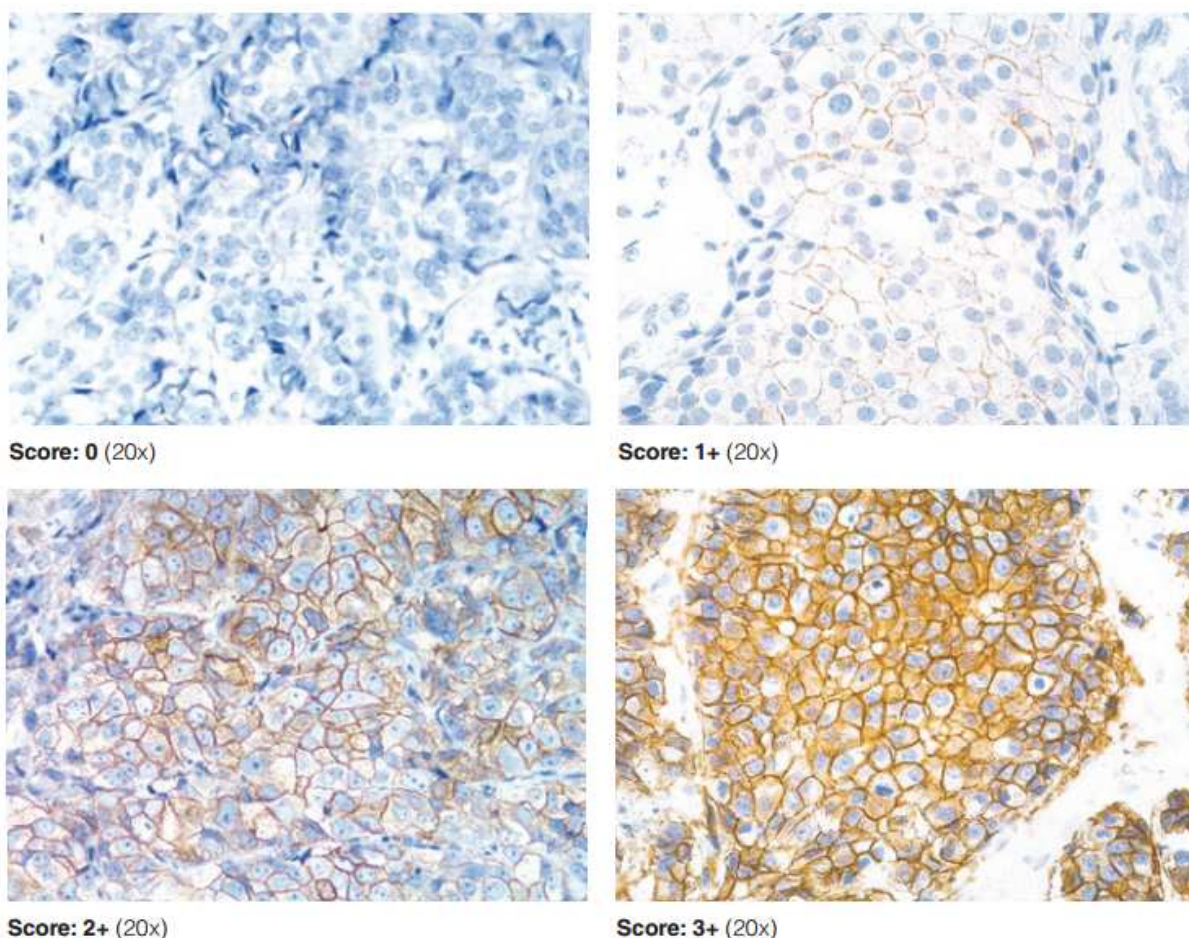
Imunohistokemijska (IHC) detekcija HER2 antigena koristi ciljano usmjerena protutijela kako bi se procijenila razina ekspresije HER2 proteina. Ovisno o intezitetu i cjelovitosti membranskog bojenja boduje se kao 0, 1+, 2+ ili 3+ (Tablica 3, Slika 5). U slučaju da je rezultat dvosmislen (2+), nužno je utvrditi postojanje amplifikacije HER2-neu gena metodom in situ hibridizacije (13).



Slika 4. A – histološki prikaz HER2 pozitivnog karcinoma B – imunohistokemijski prikaz HER2 pozitivnog karcinoma (preuzeto iz Wada i sur. Mol Med Rep. 2016;14:5104–10.)

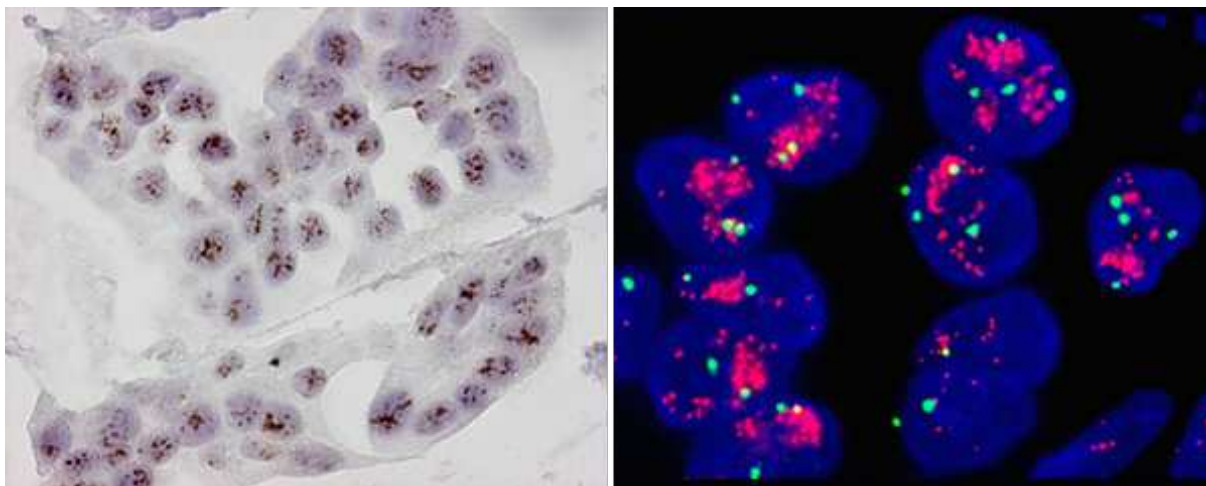
Tablica 3. Smjernice za HER2 imunohistokemijsku evaluaciju (American Society of Clinical Oncology, ASCO 2018.)

Negativan Score 0	Negativan Score 1+	Dvosmislen Score 2+	Pozitivan Score 3+
Bojanje nije opaženo ili nepotpuno, jedva vidljivo bojanje u <10% invazivnih stanica	Nepotpuno, slabo vidljivo bojanje u >10% tumorskih stanica	Slabo do umjereno bojanje u >10% tumorskih stanica	Potpuno, jako membransko bojanje u >10% tumorskih stanica



Slika 5. Imunohistokemijska analiza tkiva dojke (preuzeto sa web stranice: <https://theprofessionaldigest.com>)

U dijagnostici amplifikacije gena HER2-neu gena koriste se molekularne metode. In situ hibridizacija zasniva se na: upotrebi obilježene DNA probe komplementarne genomskim sekvencama od interesa i hibridizacijom iste sa ciljnim tkivom. Fluorescentna in situ hibridizacija (FISH) koristi fluorescentnu mikroskopiju u detekciji broja kopija HER2-neu gena u jezgri (12). Zlatni je standard za amplifikaciju HER2-neu gena koji je važan za probir pacijenata koje su kandidati za liječenje trastuzumabom (15). Kromogena in situ hibridizacija (CISH) koristi kromogene za identifikaciju signala s nekoliko prednosti pred FISH metodom: koristi standardni svjetlosni mikroskop, analiza je brža i jednostavnija jer istovremeno procjenjuje broj kopija gena i morfologiju tumorskih stanica te postoji mogućnost neograničenog arhiviranja uzoraka. Nedostatak je niža razina osjetljivosti u odnosu na FISH metodu (Slika 6) (13). Osim njih u uporabi je i srebrna in situ hibridizacija (SISH) (12).



Slika 6. Lijevo – invazivni karcinom dojke s HER2 amplifikacijom prikazan CISH metodom; desno prikazan pomoću FISH metode (preuzeto iz: Atlas of Genetics and Cytogenetics in Oncology and Haematology, 2019.)

Trastuzumab (Herceptin) je humano monoklonalno protutijelo usmjereno na HER2 receptor, a odobreno je za uporabu 1998 godine. Mehanizmi djelovanja trastuzumaba nisu jasno definirani, ali vjerojatno je to izvanstanični mehanizam koji uključuje staničnu citotoksičnost ovisnu o protutijelima (engl. *antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity*, ADCC) i unutarstanične mehanizme koji uključuju apoptozu i zaustavljanje staničnog ciklusa, kao i inhibiranje angiogeneze i sprečavanje popravka DNA nakon oštećenja uzrokovanih kemoterapijom (10).

Trastuzumab u trajanju od godine dana primjenjuje se kao adjuvantna imunoterapija nakon kirurškog zahvata kod bolesnica koje su HER2 pozitivne ukoliko je tumor veći od 0,5cm. Primjenjuje se nakon kemoterapije temeljene na antraciklinima, odnosno istodobno s kemoterapijom koja uključuje taksane, te istodobno s radioterapijom i hormonskom terapijom ukoliko su indicirane. U bolesnica s manjim tumorom, od 0,5 do 2cm, i bez diseminacije u regionalne limfne čvorove može se ordinirati adjuvantna kemoimunoterapija temeljena na trastuzumabu i paklitakselu. Primjenom adjuvantne imunoterapije smanjila se vjerojatnost smrti bolesnica s HER2 pozitivnim rakom dojke za 40%. Osim trastuzumaba, u primjeni je i pertuzumab koji je također humanizirano monoklonalno protutijelo ali se veže na drugu domenu HER2 receptora, na mjesto gdje se inače vezuje HER3 receptor i time sprječava heterodimerizaciju HER2/HER3 i nastanak signala. Primjenjuje se zajedno s trastuzumabom i kemoterapijom kao neoadjuvatna HER2 blokada primarno neoperabilnog karcinoma dojke. U slučaju incijalno metastatske bolesti današnji zlatni standard u prvolinijskom liječenju

HER2 pozitivnih tumora je kombinacija trastuzumaba i pertuzumaba zajedno s monokemoterapijom taksanima. U slučaju progresije, ordinira se druga linija: ado-trastuzumab emtansin ili kombinacija anti-HER2 tirozin kinaznog inhibitora lapatiniba i kapecitabina. Ado-trastuzumab emtansin kombinira učinak trastuzumaba i koncentriranje citotoksičnog lijeka emtansina koji se veže za tubulin i omogućuje smrt tumorske stanice. Lapatinib je oralni dualni inhibitor tirozin kinaze vezane za EGFR (HER1) i HER2 (3). Pojava urođene i stečene rezistencije na trastuzumab ograničava njegovu kliničku upotrebu. Boljim razumjevanjem mehanizma rezistencije, razvojem nove ciljanje terapije, ali i imunoterapije dovelo je do pojave novih lijekova koji će u skoroj budućnosti biti terapijska opcija liječenja HER2 pozitivnih karcinoma dojke. Kombinacija trastuzumaba s PI3K/Akt/mTOR inhibitorima dokazano je smanjila rezistenciju na trastuzumab. Jedan od razloga rezistencije je i prekomjerna ekspresija HER2/HER3 heterodimera, stoga šira inhibicija ovih receptora može izazvat veći antitumorski učinak nego sam trastuzumab. Razvoj multikinaznih inhibitora poput Neratiniba, značajno poboljšava dvogodišnje preživljavanje. Od ostalih opcija navodi se i razvoj novih monoklonalnih protutijela poput Patritumaba i Margetuximaba, a u predkliničkim su ispitivanjima i inhibitori farnesil transferaze. Posljednja ali ne i manje bitna opcija svakako je imunoterapija. Ispituje se učinak cjepiva sastavljenog od peptida izvanstanične domene HER2 receptora, kao i cjepivo rekombinatnog HER2 proteina koji inducira T staničnu citotoksičnost kod ranog stadija HER2 pozitivnog karcinoma (16).

2. CILJ ISTRAŽIVANJA I HIPOTEZA

2.1. CILJ ISTRAŽIVANJA

Osnovni cilj ovog istraživanja bio je usporediti kliničko-patološke značajke tumora dojke s prekomjernom ekspresijom HER2 proteina s tumorima ostalih imunofenotipova, te utvrditi povezanost s dobi bolesnika, vrstom tumora, veličinom tumora, fokalnošću, histološkim podtipom, gradusom, Ki-67 proliferacijskim indeksom i kliničkim stadijem.

2.2. HIPOTEZA

Očekuje se da će tumori sa HER2 pozitivnim statusom imati agresivnije kliničko-patološke karakteristike: veći dijametar tumora, viši gradus, viši proliferacijski indeks, veći klinički stadij te veću incidenciju kod bolesnika mlađe životne dobi.

3. MATERIJALI I METODE

Ispitanici

U studiju su uključeni bolesnici kojima je karcinom dojke dijagnosticiran u Republici Hrvatskoj u razdoblju od 01.01.2017. do 31.12.2017. godine.

Metode

Uvidom u medicinsku dokumentaciju KBC-a Split, Klinike za tumore Zagreb, KBC-a Zagreb, KBC-a Rijeka, KBC-a Osijek, KBC-a Sestre milosrdnice, KB Dubrava, OB Zadar, OB Šibenik, OB Pula, ŽB Čakovec, OB Slavonski Edumed, Poliklinike Eljuga, OB Našice i OB Knin dobiveni su podaci o dobi bolesnika, veličini tumora, histološkom tipu, gradusu, fokálnosti, bilateralnosti, statusu hormonskih receptora, HER2 statusu, proliferacijskom indeksu, imunofenotipu, kliničkom stadiju, te primijenjenom kirurškom i onkološkom liječenju.

Histološke analize

Histološki tip karcinoma dojke određen je prema smjernicama Svjetske zdravstvene organizacije (17), histološki gradus prema Elston i Ellis-ovoj shemi za sve histološke tipove raka dojke (18), a ekspresija estrogenskih i progesteronskih receptora, te HER2 status prema smjernicama protokola Američkog koledža patologa (eng. College of American Pathologists, CAP) (19, 20).

Pri određivanju Ki-67 indeksa brojano je najmanje 1000 jezgara tumorskih stanica, u najmanje 3 vidna polja velikog povećanja na periferiji (invazivnoj fronti) tumora, u slučaju heterogene proliferacijske aktivnosti u brojenje su uključena i područja visoke proliferacijske aktivnosti, tzv „vruće točke“, neovisno o njihovoj lokaciji, a rezultati su izraženi kao postotak pozitivnih jezgara (21).

Statističke analize

Pri statističkoj obradi podataka korišten je program SPSS 24.0 (IBM Corp, Armonk, NY). Za usporedbu kvantitativnih podataka između istraživanih skupina korišteni su T-test, Mann-Whitneyev U test, Kruskal-Wallis test ovisno o broju skupina i raspodjeli kvantitativne varijable. Za utvrđivanje povezanosti dvaju kvalitativnih varijabli korišten je hi-kvadrat test. Zaključivanje o statističkim hipotezama provedeno je na razini značajnosti $p \leq 0,05$ kod svih primjenjenih testova.

4. REZULTATI

U 2017. godini u RH registrirano je 2613 oboljelih od karcinoma dojke prosječne životne dobi $62,3 \pm 13,4$ god (medijan: 63 god; Q1-Q3: 52-72 god.; min-max: 24-95 god.). Od ukupnog broja oboljelih bilo je 2582 žena (98,8%) i 31 muškarac (1,2%).

Tablica 4. Prikaz broja (%) oboljelih od karcinoma dojke 2017. godine prema ustanovama u RH u odnosu na vrstu tumora.

Ustanova	Kompletno operirani	Inicijalno metastatski	Tumori liječeni neoadjuvantno	Nepoznato	Ukupno
KBC Split	229 (12,3)	13 (13,0)	28 (6,6)	6 (2,7)	276 (10,6)
Klinika za tumore	551(29,5)	28 (28,0)	188(44,1)	11 (5,0)	778 (29,8)
KBC Zagreb	93 (5,0)	11 (11)	46 (10,8)	78 (35,6)	228 (8,7)
KBC Rijeka	186 (10,0)	2 (2)	90 (21,1)	1 (0,5)	279 (10,7)
KBC Osijek	147 (7,9)	11 (11)	3 (0,7)	16 (7,3)	177 (6,8)
KBC S. milosrdnice	30 (1,6)	2 (2)	3 (0,7)	20 (9,1)	55 (2,1)
OB Zadar	87 (4,7)	9 (9)	8 (1,9)	1 (0,5)	105 (4,0)
OB Šibenik	31 (1,7)	5 (5)	7 (1,6)	6 (2,7)	49 (1,9)
OB Pula	40 (2,1)	5 (5)	5 (1,2)	14 (6,4)	64 (2,4)
ŽB Čakovec	30 (1,6)	1 (1,0)	0 (0)	4 (1,8)	35 (1,3)
OB Slavonski Brod	54 (2,9)	4 (4)	11 (2,6)	5 (2,3)	74 (2,8)
OB Dubrovnik	52 (2,8)	7 (7)	10 (2,3)	0 (0)	69 (2,6)
OB Varaždin	45 (2,4)	1 (1)	4 (0,9)	8 (3,7)	58 (2,2)
KB Dubrava	127 (6,8)	0 (0)	17 (4,0)	37 (16,9)	181 (6,9)
OB Vinkovci	35 (1,9)	0 (0)	2 (0,5)	2 (0,9)	39 (1,5)
OB Sisak	39 (2,1)	0 (0)	0 (0)	3 (1,4)	42 (1,6)
OB Karlovac	19 (1)	0 (0)	1 (0,2)	1 (0,5)	21 (0,8)
OB Požega	31 (1,7)	1 (1)	0 (0)	5 (2,3)	37 (1,4)
OB Zabok	15 (0,8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	15 (0,6)
Polikl. EduMed	16 (0,9)	0 (0)	1 (0,2)	0 (0)	17 (0,7)
Polikl. Eljuga	1 (0,1)	0 (0)	0 (0)	1 (0,5)	2 (0,1)
OB Knin	0 (0)	0 (0)	2 (0,5)	0 (0)	2 (0,1)
Nepoznato	10 (0,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	10 (0,4)
Ukupno	1868 (100)	100 (100)	426 (100)	219 (100)	2613 (100)

Od ukupnog broja karcinoma dojke dijagnosticiranih u Republici Hrvatskoj u 2017. godini 1868 (71,5%) bilo je kompletno operiranih, 100 (3,8%) inicijalno metastatskih, 426 (16,3%) neoadjuvantno liječenih, dok su za 219 (8,4%) tumora klinički podaci bili nepotpuni.

Tablica 5. Prikaz ukupnog broja (%) karcinoma dojke u RH 2017.-oj godini prema HER2 statusu u odnosu na ustanove

Ustanova	HER2 negativan	HER2 pozitivan	Ukupno
KBC Split	233(84)	43 (16)	276 (100)
Klinika za tumore	586 (76)	179 (24)	765 (100)
KBC Zagreb	188 (82)	39 (18)	227 (100)
KBC Rijeka	232(83)	47 (17)	279 (100)
KBC Osijek	148 (84)	28 (16)	176 (100)
KBC Sestre milosrdnica	46(84)	9(16)	55(100)
OB Zadar	76 (72)	29 (28)	105 (100)
OB Šibenik	43 (86)	6(14)	49(100)
OB Pula	57(89)	7(11)	64(100)
ŽB Čakovec	30(86)	5(14)	35(100)
Slavonski Brod	52(70,3)	22(29,7)	74(100)
OB Dubrovnik	62(87)	7(13)	69(100)
OB Varaždin	44(76)	14(24)	58(100)
KB Dubrava	153(84)	28(16)	181(100)
OB Vinkovci	22(56)	17(44)	39(100)
OB Sisak	39(93)	3(7)	42(100)
OB Karlovac	16(80)	4(20)	20(100)
OB Požega	31(84)	6(16)	37(100)
OB Zabok	13(87)	2(13)	15(100)
Poliklinika EduMed	16(94)	1(6)	17(100)
Poliklinika Eljuga	1 (50)	1 (50)	2 (100)
OB Knin	1 (50)	1 (50)	2 (100)
Nepoznato	8(80)	2(20)	10(100)
Ukupno	2097(80,7)	500(19,3)	2597 (100)

*za 16 tumora podaci o HER2 statusu nisu bili dostupni

Od ukupnog broja tumora dijagnosticiranih u Republici Hrvatskoj u 2017.godini 500 (19,3%) je bilo HER2 pozitivnih, a 2097 (80,7%) je bilo HER2 negativnih.

Tablica 6. Prikaz broja (%) kompletno operiranih karcinoma dojke u RH u 2017-oj godini prema HER2 statusu u odnosu na ustanove

Ustanova	HER2 neg ukupno	HER2 poz ukupno	Ukupno
KBC Split	193(84,3)	36 (15,7)	229 (100)
Klinika za tumore	438 (79,3)	113 (20,7)	551 (100)
KBC Zagreb	86 (92,5)	7 (7,5)	93 (100)
KBC Rijeka	168 (90,3)	18 (9,7)	186 (100)
KBC Osijek	126 (85,7)	21 (14,3)	147 (100)
KBC S.milosrdnice	25 (83,3)	5 (16,7)	30 (100)
OB Zadar	67 (77)	20 (23)	87 (100)
OB Šibenik	30 (93,5)	1 (6,5)	31 (100)
OB Pula	34 (85)	6 (15)	40 (100)
ŽB Čakovec	26 (86,7)	4 (13,3)	30 (100)
OB Slavonski Brod	45 (83,3)	9 (16,7)	54 (100)
OB Dubrovnik	48 (92,3)	4 (7,7)	52 (100)
OB Varaždin	35 (77,8)	10 (22,2)	45 (100)
KB Dubrava	110 (86,6)	17 (13,4)	127 (100)
OB Vinkovci	20 (57,1)	15 (42,9)	35 (100)
OB Sisak	37 (94,9)	2 (5,1)	39 (100)
OB Karlovac	15 (78,9)	4 (21,1)	19 (100)
OB Požega	27 (87,1)	4 (12,9)	31 (100)
OB Zabok	13 (86,7)	2 (13,3)	15 (100)
Polikl. EduMed	15 (93,8)	1 (6,2)	16 (100)
Polikl. Eljuga	0 (0)	1 (100)	1 (100)
Nepoznato	8 (80)	2 (20)	10 (100)
Ukupno	1566 (83,7)	302 (16,3)	1868 (100)

Od ukupnog broja kompletno operiranih tumora u Republici Hrvatskoj u 2017.godini 302 (16,3%) je bilo HER2 pozitivnih, a 1566 (83%) bilo je HER2 negativnih.

Tablica 7. Prikaz broja (%) inicijalno metastatskih karcinoma dojke u RH u 2017.- oj godini
prema HER2 statusu u odnosu na ustanove

Ustanova	HER2 neg ukupno	HER2 poz ukupno	Ukupno
KBC Split	11 (84,6)	2 (15,4)	13 (100)
Klinika za tumore	17 (60,7)	11 (39,3)	28 (100)
KBC Zagreb	10 (90,9)	1 (9,1)	11 (100)
KBC Rijeka	0 (0)	2 (100)	2 (100)
KBC Osijek	9 (90)	1 (10)	10 (100)
KBC S.milosrdnice	2 (100)	0 (0)	2 (100)
OB Zadar	5 (55,6)	4 (44,4)	9 (100)
OB Šibenik	2 (40)	3 (60)	5 (100)
OB Pula	5 (100)	0 (0)	5 (100)
ŽB Čakovec	1 (100)	0 (0)	1 (100)
OB Slavonski Brod	3 (75)	1 (25)	4 (100)
OB Dubrovnik	4 (57,1)	3 (42,9)	7 (100)
OB Varaždin	0 (0)	1 (100)	1 (100)
OB Požega	0 (0)	1 (100)	1 (100)
Ukupno	69 (69,7)	30 (30,3)	99 (100)

* za 1 inicijalno metastatski tumor nisu bili dostupni podaci o HER2 statusu

Od ukupnog broja inicijalno metastatskih tumora dijagnosticiranih u Republici Hrvatskoj u 2017.godini 30 (30,3%) je bilo HER2 pozitivnih a 69 (69,7%) je bilo HER2 negativnih.

Tablica 8. Prikaz broja (%) karcinoma dojke liječenih neoadjuvantnom terapijom u RH 2017.oj godini prema HER2 statusu u odnosu na ustanove

Ustanova	HER2 neg ukupno	HER2 poz ukupno	Ukupno
KBC Split	23 (82,1)	5 (17,9)	28 (100)
Klinika za tumore	123 (70,2)	52 (29,8)	175(100)
KBC Zagreb	31 (66,7)	14 (33,3)	45 (100)
KBC Rijeka	63 (68,9)	27 (31,1)	90 (100)
KBC Osijek	1 (33,3)	2 (66,7)	3 (100)
KBC	3 (100)	0(0)	3 (100)
Sestre milosrdnice			
OB Zadar	3 (37,5)	5 (62,5)	8 (100)
OB Šibenik	6 (85,7)	1 (14,3)	7 (100)
OB Pula	5 (100)	0 (0)	5 (100)
OB Slavonski Brod	10 (90,9)	1 (9,1)	11 (100)
OB Dubrovnik	8 (80)	2 (20)	10 (100)
OB Varaždin	3 (75)	1 (25)	4 (100)
KB Dubrava	15(88,2)	2 (11,8)	17 (100)
OB Vinkovci	1 (50)	1 (50)	2 (100)
OB Karlovac	1 (100)	0 (0)	1 (100)
Polikl. EduMed	1 (100)	0 (0)	1 (100)
OB Knin	1 (50)	1 (50)	2 (100)
Ukupno	298 (72,4)	114 (27,6)	412 (100)

* za 14 neoadjuvantno liječenih tumora nisu bili dostupni podaci o HER2 statusu

Od ukupnog broja neoadjuvantno liječenih tumora dijagnosticiranih u Republici Hrvatskoj u 2017.godini 114 (27,6 %) je bilo HER2 pozitivnih, a 298 (72,4%) je bilo HER2 negativnih.

Tablica 9. Prikaz imunofenotipa bolesnica operiranih od karcinoma dojke u RH u 2017.-
oj godini prema dobi

Imunofenotip	Medijan (Q1-Q3; min-max)	<i>P</i>*
Luminalni A	65 (54-72;32-92)	<i>P</i> =0,002
Luminalni B	65 (55-73; 24-94)	
Luminalni B/HER2 +	59 (49-71; 28-92)	
HER2	64 (55-73; 36-91)	
TNBC	64 (54-74; 31-92)	

*Kruskal-Wallis test

Postoji statistčki značajna povezanost dobi bolesnica s imunofenotipom tumora ($\chi^2=16,7$; $\eta^2=0,013$; $P=0,002$).

Medijan dobi u skupini bolesnica s luminalnim B/HER2 pozitivnim imunofenotipom je za 6 manji nego u skupini luminalnog A imunofenotipa ($P<0,023$) i za 6 manji nego u skupini luminalnog B imunofenotipa ($P=0,001$).

Medijan dobi u skupini bolesnica sa HER2 pozitivnim imunofenotipom nije se statistički značajno razlikovao u odnosu na ostale skupine.

Tablica 10. Prikaz broja (%) bolesnica prema imunofenotipu prema vrsti tumora u RH u 2017.- oj godini

Imunofenotip	Vrsta tumora				P*
	Ukupno	Operirani	Inicijalno metastatski	Neoadjuvantno liječeni	
Luminalni A	651 (27,4)	585 (31,3)	17 (17,2)	49 (11,9)	P<0,001
Luminalni B	1075 (45,2)	854 (45,7)	39 (39,4)	182 (44,2)	
Luminalni B/ HER2	316 (13,3)	218 (11,7)	22 (22,2)	76 (18,4)	
HER2+	130 (5,5)	84 (4,5)	8 (8,1)	38 (9,2)	
TNBC	207 (8,7)	127 (6,8)	13 (13,1)	67 (16,3)	
Ukupno	2379 (100)	1868 (100)	99 (100)	412 (100)	

* χ^2 test

Postoji statistički značajna razlika u razdiobi tumora različitog imunofenotipa u odnosu na vrstu tumora ($\chi^2=121$ $P<0,001$) (Cramer's V= 0,16) .

Udio tumora Luminalnog A imunofenotipa u skupini kompletno operiranih je za 1,8 puta veći nego u skupini inicijalno metastatskih, te za 2,6 puta veći u odnosu na neoadjuvantno liječene tumore.

Za tumore luminalnog B imunofenotipa udjeli su gotovo podjednako raspoređeni među svim vrstama tumora.

Udio tumora Luminalnog B/ HER2 pozitivnog imunofenotipa u skupini inicijalno metastatskih je za 1,9 puta veći nego u skupini kompletno operiranih, a za 1,6 puta je veći u skupini neoadjuvantno liječenih, nego u skupini kompletno operiranih.

Udio tumora HER2 pozitivnog imunofenotipa za 2 je puta veći u skupini neoadjuvantno liječenih u odnosu na skupinu kompletno operiranih tumora, a za 1,8 je puta veći u skupini inicijalno metastatskih u odnosu na kompletno operirane.

Udio tumora trostruko negativnog imunofenotipa je za 1,9 puta veći u skupini inicijalno metastatskih u odnosu na kompletno operirane, a za 2,4 puta veći u skupini neoadjuvantno liječenih u odnosu na kompletno operirane.

Tablica 11. Prikaz veličine tumora u bolesnica operiranih od karcinoma dojke u RH u 2017.- oj godini prema imunofenotipu

Imunofenotip	Medijan (Q1-Q3;min-max)	<i>P*</i>
Luminalni A	1,5 (1-2;0,1-14)	<i>P</i> <0,001
Luminalni B	1,8 (1,3-2,5;0,2-14)	
Luminalni B/ HER2 +	1,95 (1,3-2,55;0,1-10)	
HER2+	2,0 (1,4-2,5;0,1-10)	
TNBC	2,4 (1,5-3,5;0,25-14)	

*Kruskal Wallis test

Postoji statistički značajna razlika veličine tumora u odnosu na imunofenotip ($\chi^2=98,5$; $\eta^2=0,052$; $P<0,001$).

Medijan veličine tumora u skupini luminalnih A za 0,3 je manji nego u skupini luminalnih B ($P <0,001$); za 0,45 je manji nego u skupini Luminalnih B/HER2+ ($P <0,001$), za 0,5 je manji nego u skupini HER2+ ($P <0,001$) i za 1,1 cm je manji nego u skupini trostruko negativnih tumora ($P <0,001$).

Medijan veličine tumora u skupini luminalnih B tumora za 0,6 cm je manji nego u skupini trostruko negativnih tumora ($P =0,002$).

Medijan veličine tumora luminalnog B/HER2 pozitivnog imunofenotipa za 0,45 cm je veći u odnosu na medijan veličine tumora luminalnog A imunofenotipa ($P <0,001$).

Medijan veličine tumora HER2 pozitivnog imunofenotipa za 0,5 cm je veći u odnosu na medijan veličine tumora luminalnog A imunofenotipa ($P <0,001$).

Tablica 12. Prikaz broja (%) operiranih karcinoma dojke u RH u 2017.- oj godini prema fokalnosti u odnosu na imunofenotip tumora

Imunofenotip	Fokalnost				P *
	Ukupno	Solitaran	Multifokalan	Difuzno infiltrirajući	
Luminalni A	585 (100)	506 (86,5)	69 (11,8)	10 (1,7)	P=0,031
Luminalni B	854 (100)	758 (88,8)	89 (10,4)	7 (0,8)	
Lum B /HER2 +	218 (100)	182 (83,5)	35 (16,1)	1 (0,5)	
HER2	84 (100)	68 (81)	16 (19)	0 (0)	
TNBC	127 (100)	116 (91,3)	9 (7,1)	2 (1,6)	
Ukupno	1868 (100)	1630 (87,3)	218 (11,7)	20 (1,1)	

* χ^2 test

Postoji statistički značajna povezanost imunofenotipa i fokalnosti tumora ($\chi^2=16,9$ $P=0,031$) (Cramer's V=0,067)

Udio multifokalnih tumora u skupini HER2 pozitivnog imunofenotipa je za 1,6 puta veća nego udio multifokalnih tumora u skupini Luminalnog A imunofenotipa, za 1,8 puta je veći nego udio multifokalnih tumora u skupini Luminalnog B imunofenotipa, te je za 2,7 puta veći nego udio multifokalnih tumora u skupini trostruko negativnog imunofenotipa.

Udio multifokalnih tumora u skupini Luminalnog B/ HER2 pozitivnog imunofenotipa je za 1,4 puta je veća nego udio multifokalnih tumora u skupini Luminalnog A imunofenotipa, za 1,5 puta je veći nego udio multifokalnih tumora u skupini Luminalnog B/ imunofenotipa, te je za 2,3 puta veći nego udio multifokalnih tumora u skupini trostruko negativnog imunofenotipa.

Zbog malog broja, difuzno infiltrirajući tumori su isključeni iz analize, ali je i dalje ostala statistički značajna povezanost imunofenotipa i fokalnosti ($\chi^2=16,9$ $P=0,031$)

Tablica 13. Prikaz broja (%) operiranih karcinoma dojke u RH u 2017.- oj godini prema histološkom tipu u odnosu na imunofenotip tumora

Imunofenotip	Histološki tip				P *
	Ukupno	NOS†	Lobularni	Drugi	
Luminalni A	585 (100)	417 (71,3)	104 (17,8)	64 (10,9)	P<0,001
Luminalni B	854 (100)	708 (82,9)	102 (11,9)	44 (5,2)	
Lum B /HER2 +	218 (100)	197 (90,4)	12 (5,9)	9 (4,1)	
HER2+	84 (100)	72 (85,7)	1 (1,2)	11 (13,6)	
TNBC	127 (100)	99 (78)	2 (1,6)	26 (20,5)	
Ukupno	1868 (100)	1493 (79,9)	221 (11,8)	154 (8,2)	

* χ^2 test

†NOS-invazivni karcinom dojke bez posebne oznake (*eng. not otherwise specified*)

Postoji statistički značajna razlika u razdiobi histoloških tipova u odnosu na imunofenotip tumora ($\chi^2=98,9$ $P < 0,001$) (Cramer's $V = 0,163$).

Udio tumora invazivnog lobularnog histološkog podtipa je u skupini tumora HER2 pozitivnog imunofenotipa 15 puta manji u odnosu na Luminalne A tumore.

Udio tumora invazivnog lobularnog histološkog podtipa je u skupini Luminalnog B/HER2 pozitivnog imunofenotipa za 3 puta manji u odnosu na Luminalne A tumore.

Tablica 14. Prikaz broja (%) operiranih od karcinoma dojke u RH u 2017. godini prema gradusu u odnosu imunofenotip tumora

Imunofenotip	Gradus				P *
	Ukupno	1	2	3	
Luminalni A	581 (100)	268 (46,1)	300 (51,6)	13 (2,2)	P<0,001
Luminalni B	853 (100)	124 (14,5)	553 (64,8)	176 (20,6)	
Lum B /HER2 +	216 (100)	7 (3,2)	123 (56,9)	86 (39,8)	
HER2+	83 (100)	2 (2,4)	26 (31,3)	55 (66,3)	
TNBC	126 (100)	0 (0)	31 (24,6)	95 (75,4)	
Ukupno	1859(100)	401 (21,6)	1033 (55,6)	425 (22,9)	

* χ^2 test

Postoji statistički značajna razlika u razdiobi histološkog gradusa u odnosu na imunofenotip tumora ($\chi^2=659$; $P < 0,001$) (Cramer's-V=0,421).

Udio tumora histološkog gradusa 3 u skupini tumora HER2 pozitivnog imunofenotipa je za 30 puta veći nego u skupini tumora Luminalnog A imunofenotipa.

Udio tumora gradusa 3 u skupini tumora luminalnog B/ HER2 pozitivnog imunofenotipa je za 18 puta veći nego u skupini tumora Luminalnog A imunofenotipa.

Udio tumora gradusa 3 u skupini tumora trostruko negativnog imunofenotipa je za 34 puta veći nego u skupini tumora Luminalnog A imunofenotipa.

Tablica 15. Prikaz broja (%) operiranih od karcinoma dojke u RH u 2017. godini prema vrijednosti Ki-67 proliferacijskog indeksa u odnosu imunofenotip tumora

Imunofenotip	Medijan(Q1-Q3; min-max)	<i>P</i> *
Luminalni A	10 (8-15;1-20)	<i>P</i> <0,001
Luminalni B	27 (22-36;1-95)	
Lumi B /HER2 +	30 (23,5-40;7-90)	
HER2+	40 (28,2-50;11-85)	
TNBC	58 (37-73;5-94)	

*Kruskal-Wallis test

Postoji statistički značajna razlika vrijednosti proliferacijskog indeksa mjerenog Ki-67 protutijelom u odnosu na imunofenotip tumora ($\chi^2=961$; $\eta^2=0,515$; $P < 0,001$).

Medijan proliferacijskog indeksa u skupini tumora Luminalnog A imunofenotipa za 17 je manji nego u skupini tumora Luminalnog B imunofenotipa ($P < 0,001$), za 20 je manji nego u skupini tumora Luminalnog B/HER2 pozitivnog imunofenotipa ($P < 0,001$), za 30 je manji nego u skupini tumora HER2 pozitivnog imunofenotipa ($p < 0,001$) i za 48 je manji nego u skupini tumora trostruko negativnog imunofenotipa ($P < 0,001$).

Medijan proliferacijskog indeksa u skupini tumora Luminalnog B imunofenotipa za 13 je manji nego u skupini tumora HER2 pozitivnog imunofenotipa ($P < 0,001$) i za 31 je manji nego u skupini tumora trostruko negativnog imunofenotipa ($P < 0,001$).

Medijan vrijednosti proliferacijskog indeksa u skupini tumora Luminalnog B/HER2 pozitivnog imunofenotipu za 28 je manji nego u skupini tumora trostruko negativnog imunofenotipa ($P < 0,001$), a za 10 je manji nego u HER2 pozitivnom imunofenotipu ($p = 0,05$).

Vrijednosti proliferacijskog indeksa nisu se statistički značajno razlikovale između tumora Luminalnog B i Luminalnog B/HER2 pozitivnog imunofenotipa ($P = 0,593$), te između tumora HER2 pozitivnog i trostruko negativnog imunofenotipa ($P = 0,497$).

Tablica 16. Prikaz broja (%) bolesnica operiranih od karcinoma dojke u RH u 2017. godini prema imunofenotipu u odnosu na klinički stadij

Imunofenotip	Klinički stadij					P*
	Ukupno	1	2	3	4	
Luminalni A	552 (31,1)	355 (39,4)	144 (22,8)	35 (26,9)	18 (15,9)	P<0,001
Luminalni B	817 (46)	389 (43,1)	314 (49,7)	65 (50)	49 (43,4)	
Lum B/ HER2 +	211 (11,9)	91 (10,1)	84 (13,3)	13 (10)	23 (20,4)	
HER2+	79 (4,4)	26 (2,9)	31 (4,9)	10 (7,7)	12 (10,6)	
TNBC	118 (6,6)	41 (4,5)	59 (9,3)	7 (5,4)	11 (9,7)	
Ukupno	1777 (100)	902 (100)	632 (100)	130 (100)	113 (100)	

* χ^2 test

Razdioba bolesnica prema imunofenotipu statistički se značajno razlikovala u odnosu na klinički stadij ($\chi^2=90,6$; $P < 0,001$) (Cramer's V = 0,13).

Udio tumora Luminalnog A imunofenotipa u kliničkom stadiju 1 za 2,5 puta je veći nego u kliničkom stadiju 4, za 1,7 puta je veći u odnosu na klinički stadij 2, a za 1,5 puta je veći nego u kliničkom stadiju 3.

Udio tumora Luminalnog B/HER2 pozitivnog imunofenotipa u kliničkom stadiju 4 je za 2 puta veći nego udio iste skupine tumora u kliničkom stadiju 1, za 2 puta veći nego udio u kliničkom stadiju 3, te za 1,5 puta je veći nego u kliničkom stadiju 2.

Udio tumora HER2 pozitivnog imunofenotipa u kliničkom stadiju 4 je za 3,6 puta veći u odnosu na udio u kliničkom stadiju 1 i za 2,2 puta je veći nego u kliničkom stadiju 2.

Udio tumora trostruko negativnog imunofenotipa bio je podjednak u kliničkom stadiju 2 i kliničkom stadiju 4, te je u oba predhodno spomenuta klinička stadija bio za 2 puta veći nego u kliničkom stadiju 1.

5.RASPRAVA

Karcinom dojke najčešći je zloćudni tumor žena u Hrvatskoj. Prema podacima Hrvatskog registra za rak iz 2016. godine karcinom dojke čini 25% ukupnog broja svih karcinoma u žena te je veliki javnozdravstveni problem.

U Republici Hrvatskoj 2017. godine registrirano je 2613 oboljelih od karcinoma dojke. Od ukupnog broja oboljelih bilo je 98,8% žena i 1,2% muškaraca, što je u skladu sa svjetskim podacima gdje 1% oboljelih čine muškarci (22).

Od ukupnog broja karcinoma dojke dijagnosticiranih u Republici Hrvatskoj u 2017. godini, kompletno operiranih bilo je 1868 (71,5%), 100 (3,8%) je bilo inicijalno metastatskih, 426 (16,3%) neoadjuvantno liječenih, dok su za 219 (8,4%) pacijenata klinički podaci bili nepotpuni.

Medijan životne dobi žena sa dijagnosticiranim karcinomom dojke u Republici Hrvatskoj u 2017. godini iznosi 63 godine, što je u skladu s podacima Američkog društva za rak (engl. *American Cancer Society*) iz 2010.-2014. godine gdje medijan životne dobi oboljelih bjelkinja također iznosi 63 godine (23).

Podaci o HER2 statusu bili su dostupni za 2597 (99,4%) tumora uključenih u ovo istraživanje, od toga je 80,7% tumora bilo HER2 negativno, a 19,3% tumora bilo je HER2 pozitivno. Prema istraživanju Neede Iqbala i suradnika, amplifikacija HER2-neu gena i prekomjerna ekspresija HER2 proteina zabilježena je kod 15 do 30% karcinoma dojke, što je u skladu s rezultatima našeg istraživanja (14).

Pozitivan HER2 status zabilježen je kod 302 (16,3%) kompletno operiranih, 30 (30,3%) inicijalno metastatskih i 114 (27,6%) neoadjuvantno liječenih karcinoma dojke dijagnosticiranih u 2017. godini.

U ovom istraživanju zabilježena je statistički značajna razlika između dobi bolesnica i imunofenotipa tumora. Medijan dobi luminalnih B/HER2 pozitivnih tumora iznosio je 59 godina, što je za 6 godina manje od medijana dobi luminalnih A i luminalnih B skupina, dok se medijan dobi u skupini karcinoma HER2 pozitivnog imunofenotipa nije statistički značajno razlikovao u odnosu na ostale skupine.

Prema rezultatima dosadašnjih istraživanja poznato je da je karcinom dojke kod žena mlađe životne dobi jedinstven biološki entitet, povezan s manjom ekspresijom estrogenskih i progesteronskih receptora, većom ekspresijom HER2 receptora, većim dijametrom i gradusom tumora, te učestalijim metastazama u limfnim čvorovima, što doprinosi lošijoj ukupnoj stopi preživljenja (25).

U ovom istraživanju zabilježena je statistički značajna razlika imunofenotipa i vrste tumora. U obje skupine tumora sa HER2 pozitivnim statusom (tumori luminalnog B/HER2 pozitivnog imunofenotipa i HER2 pozitivnog imunofenotipa) udio inicijalno metastatskih, te neoadjuvantno liječenih tumora bio je značajno veći u odnosu na primarno operirane tumore.

Neoadjuvantna terapija primjenjuje se kod primarno neoperabilnih lokalno uznapredovalih karcinoma, kad se želi smanjenjem tumorske mase dovesti tumor u operabilno stanje. Na taj način moguće su poštenije operacije s rekonstrukcijom dojke. Osim toga, utvrđeno je da bolesnici s manjim, operabilnim ali agresivnijim tumorima mogu imati koristi od primjene neoadjuvatne terapije. Najveću stopu odgovora na neoadjuvatnu terapiju imaju trostruko negativni tumori te tumori s prekomjernom ekspresijom HER2 proteina (28). Iako su multicentrična istraživanja pokazala da je stopa preživljenja jednaka u neoadjuvatnoj i adjuvatnoj terapiji, dokazano je da neoadjuvantna terapija može pružiti korisne in vivo informacije o kemosenzitivnosti tumora, te se u slučaju slabog inicijalnog odgovora, terapija može modificirati (27). Današnji standard za neoadjuvatno liječenje HER2 pozitivnih karcinoma dojke obuhvaća primjenu kemoterapije temeljene na taksanima i dualnu HER2 blokadu s trastuzumabom i pertuzumabom (29). Prema rezultatima našeg istraživanja možemo zaključiti da je u Republici Hrvatskoj 2017. godine najveći udio HER2 pozitivnih tumora kao i tumora luminalnog B/HER2 pozitivnog podtipa bio liječen upravo neoadjuvatnom terapijom, što je u skladu sa najnovijim preporukama za liječenje karcinoma dojke (29). Osim smanjena veličine tumora, prednosti neoadjuvantne terapije su eliminacija metastaza u aksilarnim limfnim čvorovima, te mogućnost praćenja odgovora na indicirane kemoterapijske protokole (28). Prema rezultatima novijih studija, tumori s prekomjernom ekspresijom HER2 receptora imaju najveću stopu potpunog patološkog odgovora (engl. *pCR-pathologic complete response*) na neoadjuvatnu terapiju, što je povezano s boljim ukupnim preživljenjem, te preživljenjem bez znakova povrata bolesti (31).

Analizirali smo odnos imunofenotipa i kliničkog stadija bolesti te dokazali da je u obje skupine tumora sa pozitivnim HER2 statusom (tumori Luminalnog B/HER2 pozitivnog imunofenotipa i tumori HER2 pozitivnog imunofenotipa) kod značajno većeg broja pacijenata bolest dijagnosticirana u uznapredovalom kliničkom stadiju (klinički stadij 4) u odnosu na tumore Luminalnog A imunofenotipa.

Prema Američkom odboru za rak (engl. *American Joint Committee on Cancer*), klinički stadij 4 označava prisutnost udaljenih metastaza, bez obzira na veličinu primarnog tumora ili prisutnost metastaza u limfnim čvorovima. Približno 5-8% pacijenata ima prisutne

udaljene metastaze u trenutku dijagnoze i njihovo petogodišnje preživljenje iznosi samo 24% do 39% (25). S tim u skladu su i rezultati našeg istraživanja, jer je od ukupnog broja karcinoma dojke novodijagnosticiranih u Republici Hrvatskoj u 2017. godini 3,8% bilo inicijalno metastatskih. Istraživanje Gong i suradnika potvrdilo je da metastatska bolest bitno različita od lokoregionalne. Naime, uspoređujući sa stadijima od 1 do 3, bolesnici stadija 4 odnosno bolesnici s metastaskom bolešću, imali su veći udio HER2 pozitivnih (HER2+/ HoR-), Luminalnih B/HER2 pozitivnih (HER2+/HoR+) te trostrukonegativnih tumora (HER2-/HoR-). Ove tri podgrupe tumora dojke sačinjavale su 40% pacijenata s metastaskom bolešću, dok su u stadijima od 1 do 3 ove iste podgrupe sačinjavale 26% pacijenata (25). Prema rezultatima našeg istraživanja, također je u obje skupine tumora sa pozitivnim HER2 statusom (tumori Luminalnog B/HER2 pozitivnog imunofenotipa i tumori HER2 pozitivnog imunofenotipa) kod značajno većeg broj pacijenata bolest dijagnosticirana u uznapređovalom kliničkom stadiju (klinički stadij 4) u odnosu na tumore Luminalnog A imunofenotipa.

Dodatno, uspoređivali smo odnos imunofenotipa sa ostalim prognostičkim čimbenicima: veličinom tumora, histološkim gradusom i proliferacijskim indeksom mjerenim pomoću Ki-67 protutijela.

U našem istraživanju zabilježena je statistički značajna razlika veličine tumora u odnosu na imunofenotip. Medijan veličine tumora Luminalnog B/HER2 pozitivnog imunofenotipa iznosio je 1,95 cm, a za tumore HER2 pozitivnog imunofenotipa 2,0 cm, što je značajno veće u odnosu na medijan veličine tumora luminalnog A imunofenotipa (1,5 cm). Prema rezultatima studije Caldarella i suradnika, koja je proučavala osobitosti karcinoma dojke, medijan veličine HER2 pozitivnih tumora iznosio je 2,0 cm, što je u skladu s rezultatima naše studije (32). Iako su luminalni A i luminalni B tumori često bili manjeg dijametara od HER2 pozitivnih i trostruko negativnih tumora, prema rezultatima dijela dostupnih studija ipak nije zabilježena statistički značajna razlika imunofenotipa tumora i veličine tumora (33, 34).

Prema stupnju diferencijacije tumori se dijele na tri skupine: dobro diferencirane (Gradus 1), umjereno diferencirane (Gradus 2) i slabo diferencirane tumore (Gradus 3).

U ovom istraživanju zabilježili smo statistički značajnu razliku u razdiobi histološkog gradusa u odnosu na imunofenotip tumora, te je u obje skupine tumora sa HER2 pozitivnim statusom (tumori HER2+ pozitivnog imunofenotipa i tumori luminalnog B/HER2 pozitivnog imunofenotipa) udio tumora visokog histološkog gradusa bio značajno veći nego u skupini tumora luminalnog A imunofenotipa. Prema studiji Huanga i suradnika, u kojoj su

proučavane karakteristike HER2 pozitivnih tumora, također se navodi da su tumori gradusa 1-2 imali povećanu ekspresiju HER2/neu proteina samo u 4,6% slučajeva, dok su tumori histološkog gradusa 3 imali pojačanu ekspresiju HER2/neu proteina u 20,8% slučajeva (35). I prema rezultatima drugih istraživanja zabilježena je statistički značajna razlika u odnosu imunofenotipa i histološkog gradusa, te su Luminalni A podtipovi karcinoma češće su bili histološkog gradusa 1 i 2, dok se u skupini tumora gradusa 3 češće nalazili luminalni B, HER2 pozitivni te trostruko negativni tumori (34, 36).

Ki-67 je nuklearni antigen povezan s proliferacijom, prisutan je tijekom svih aktivnih faza staničnog ciklusa (G1,S,G2 i M), ali ga nema u fazi mirovanja (G0). Ekspresija Ki-67 antigena snažno je povezana s proliferacijom i rastom tumorskih stanica te se koristi rutinski kao marker proliferacije (37). Ovisno o broju obojenih jezgara na 1000 tumorskih jezgara definira se proliferacijska aktivnost, a rezultat se grupira u tri skupine: niska (proliferacijska aktivnost manja od 15%), intermedijarna (proliferacijska aktivnost od 15 do 30%), te visoka (proliferacijska aktivnost veća od 30%). Proliferacijski indeks mjeren primjenom Ki-67 protutijela važan je prognostički i prediktivni čimbenik, te je visoki proliferacijski indeks tumora povezan s lošijom prognozom. Ujedno se povezuje sa dobrim odgovorom na kemoterapijske protokole. U ovom istraživanju dokazana je statistički značajna razlika između vrijednosti Ki-67 i imunofenotipa tumora. U obje skupine tumora sa pozitivnim HER2 statusom zabilježene su visoke vrijednosti proliferacijskog indeksa, te je medijan proliferacijskog indeksa za tumore Luminalnog B/HER2 pozitivnog imunofenotipa iznosio 30%, a za tumore HER2 pozitivnog imunofenotipa 40%, što je značajno više u odnosu na medijan proliferacijskog indeksa u skupini tumora luminalnog A imunofenotipa (10%). Naši rezultati u skladu su sa rezultatima studije Alca i suradnika, kod kojih su također u skupini tumora sa pozitivnim HER2 statusom zabilježene identične vrijednosti proliferacijskog indeksa (Luminalni B/HER2 pozitivni tumori 30%, HER2 pozitivni tumori 40%), te su vrijednosti proliferacijskog indeksa zabilježene kod HER2 pozitivnih i trostruko negativnih tumora i u ovoj studiji bile statistički značajno veće u odnosu na luminalne imunofenotipove (38). Također, prema rezultatima ostalih dostupnih studija navodi se statistički značajna povezanost visoke proliferacijske aktivnosti i prekomjerne ekspresije HER2/neu proteina, koja ima utjecaj na lošije ukupno preživljenje i preživljenje bez znakova povrata bolesti u ovoj skupini tumora (34,39,40).

Multifokalnost se definira kao prisustvo najmanje dva tumorska žarišta u istom kvadrantu dojke. Iako multifokalnost tumora nije direktan prognostički čimbenik, pokazalo se

da su multifokalni tumori povezani s većom učestalošću pozitivnih limfnih čvorova nego monofokalni tumori iste veličine. U našem istraživanju zabilježena je statistički značajna povezanost između imunofenotipa i fokalnosti tumora. Udio multifokalnih tumora u obje skupine tumora sa pozitivnim HER2 statusom (tumori Luminalnog B/HER2 pozitivnog imunofenotipa i tumori HER2 pozitivnog imunofenotipa) bio je značajno veći u odnosu na tumore Luminalnog A, Luminalnog B, te trostruko negativnog imunofenotipa. Studija Kanumuri i suradnika je također pokazala da je među multifokalnim tumorima veća zastupljenost tumora sa pozitivnim HER2 statusom i pozitivnim hormonskim receptorima, te manja zastupljenost trostruko negativnih tumora (41).

Od ukupnog broja kompletno operiranih tumora dojke u Republici Hrvatskoj u 2017. godini najveći broj tumora (79,9%) bilo je NOS podtipa, na drugom mjestu po zastupljenosti (11,2%) bili su tumori invazivnog lobularnog podtipa, dok su ostali histološki podtipovi bili zastupljeni u ukupno 8,2%, što je u skladu s podacima drugih istraživanja (42,43).

Prema rezultatima našeg istraživanja dokazana je statistički značajna razlika u razdiobi histoloških tipova u odnosu na imunofenotip tumora. Naime, udio invazivnih lobularnih tumora u skupini HER2 pozitivnih, kao i u skupini Luminalnih B/HER2 pozitivnih tumora bio je značajno manji u odnosu na Luminalne A tumore.

Invazivni lobularni tumori čine 5-15% svih karcinoma dojke. Histološki su različiti od invazivnog dukalnog karcinoma, uz poseban biološki i klinički obrazac ponašanja. Iako ILC imaju bolje prognostičke značajke u usporedbi s IDC-om, pokazuju slične ili lošije ishode od dukalnog karcinoma u dugotrajnom praćenju. To se može objasniti sporijim napretkom tumora i difuznim uzorkom rasta koji rezultira kašnjenjem u dijagnostici, poteškoćama u otkrivanju rutinskim pregledima i poteškoćama u dobivanju pouzdanih i sigurnih kirurških rubova. Različite su i lokacije metastaza, te je poznato da ILC češće metastaziraju u kosti, gastrointestinalni trakt, ginekološke organe i peritonealnu šupljinu (5). Prema rezultatima istraživanja Varge i suradnika većina invazivnih lobularnih tumora također je imala pozitivne hormonske receptore i manju razinu ekspresije HER2 proteina (44).

Prekomjerna ekspresija HER2 proteina prisutna je kod 15-30% karcinoma dojke, koji se ovisno o imunohistokemijskih i genskim obilježjima svrstavaju se u dva podtipa: HER2 pozitivan podtip karakteriziran negativnom ekspresijom steroidnih receptora i pozitivnom ekspresijom HER2 receptora, te Luminalni B/HER2 pozitivan podtip za koji je osim prekomjerne ekspresije HER2 receptora karakteristična i povećana ekspresija estrogenskih i/ili progesteronskih receptora. To su tumori agresivnijih kliničko-patoloških karakteristika:

većeg dijametra, višeg histološkog gradusa, visokog proliferacijskog indeksa, te su povezani s većom stopom recidiva i lošijim ukupnim preživljenjem (10). Prava revolucija u liječenju ovih karcinoma započela je otkrićem humanog monoklalnog protutijela trastuzumaba (Herceptin). Studije su pokazale da trastuzumab produljuje ukupno preživljenje kod metastatskog raka dojke, dok u ranom stadiju raka dojke smanjuje rizik povrata bolesti kao i rizik od smrti.

Iako su ovi tumori agresivnijeg kliničko-patološkog ponašanja, napretkom suvremene medicine kao i razvojem novih terapijskih opcija, bolesnici kojima je dijagnosticiran karcinom dojke sa visokom HER2 ekspresijom danas imaju na raspolaganju različite mogućnosti liječenja, uz više šanse za izliječenje.

6. ZAKLJUČCI

1. Podaci o HER2 statusu bili su dostupni za 2597 (99,4%) tumora uključenih u ovo istraživanje, od toga je bilo 500 (19,3%) bilo HER2 pozitivno, a 2097 (80,7%) je bilo HER2 negativno.
2. Dokazali smo statistički značajnu povezanost dobi pacijenata s imunofenotipom tumora. Medijan dobi u skupini karcinoma s Luminalnim B/HER2 pozitivnim imunofenotipom bio je značajno manji u odnosu na skupine luminalnog A i luminalnog B imunofenotipa, dok se medijan dobi u skupini karcinoma HER2 pozitivnog imunofenotipa nije statistički značajno razlikovao u odnosu na ostale skupine.
3. Postoji statistički značajna razlika u razdiobi tumora različitog imunofenotipa u odnosu na vrstu tumora. Udio obje skupine tumora sa pozitivnim HER2 statusom (tumori Luminalnog B/HER2 pozitivnog imunofenotipa i tumori HER2 pozitivnog imunofenotipa) bio je značajno veći u skupini inicijalno metastatskih i neoadjuvantno liječenih u odnosu na skupinu kompletno operiranih tumora.
4. Zabilježena je statistički značajna povezanost imunofenotipa i veličine tumora. Medijan veličine tumora Luminalnog B/HER2 pozitivnog imunofenotipa iznosio je 1,95 cm, a tumora HER2 pozitivnog imunofenotipa 2,0 cm, što je značajno više u odnosu na medijan veličine tumora luminalnog A imunofenotipa (1,5 cm).
5. Zabilježena je statistički značajna povezanost imunofenotipa i fokalnosti tumora. Udio multifokalnih tumora u obje skupine tumora sa pozitivnim HER2 statusom (tumori Luminalnog B/HER2 pozitivnog imunofenotipa i tumori HER2 pozitivnog imunofenotipa) bio je značajno veći u odnosu na tumore Luminalnog A, Luminalnog B, te trostruko negativnog imunofenotipa.
6. Zabilježena je statistički značajna razlika u razdiobi histoloških tipova u odnosu na imunofenotip tumora. Udio tumora invazivnog lobularnog histološkog podtipa bio je značajno manji u obje skupine tumora sa pozitivnim HER2 statusom (tumori Luminalnog B/HER2 pozitivnog imunofenotipa i tumori HER2 pozitivnog imunofenotipa) u odnosu na Luminalne A tumore.

7. Zabilježena je statistički značajna razlika u razdiobi histološkog gradusa u odnosu na imunofenotip tumora. Udio tumora visokog histološkog gradusa (gradus 3) bio je značajno veći u obje skupine tumora sa pozitivnim HER2 statusom (tumori Luminalnog B/HER2 pozitivnog imunofenotipa i tumori HER2 pozitivnog imunofenotipa) u odnosu na tumore Luminalnog A imunofenotipa.
8. Vrijednosti Ki-67 proliferacijskog indeksa statistički su se značajno razlikovale u odnosu na imunofenotip tumora. U obje skupine tumora sa pozitivnim HER2 statusom zabilježene su visoke vrijednosti proliferacijskog indeksa, te je medijan proliferacijskog indeksa u skupini tumora Luminalnog B/HER2 pozitivnog imunofenotipa iznosio 30%, a u skupini tumora HER2 pozitivnog imunofenotipa 40%, što je značajno više u odnosu na medijan proliferacijskog indeksa u skupini tumora luminalnog A imunofenotipa (10%).
9. Razdioba bolesnica prema imunofenotipu statistički se značajno razlikovala u odnosu na klinički stadij bolesti. U obje skupine tumora sa pozitivnim HER2 statusom (tumori Luminalnog B/HER2 pozitivnog imunofenotipa i tumori HER2 pozitivnog imunofenotipa) kod značajno većeg broj pacijenata bolest je dijagnosticirana u uznapređovalom kliničkom stadiju (klinički stadij 4) u odnosu na tumore Luminalnog A imunofenotipa.

7.POPIS CITIRANE LITERATURE

1. Damjanov I, Seiwerth S, Jukić S, Nola M. Patologija: bolesti dojke. 4. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2014. str. 639-58.
2. Krmpotić-Nemanić J, Marušić A. Anatomija čovjeka: topografska anatomija. 2. korigirano izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2007. str. 593.
3. Vrdoljak E, Belac Lovasić I, Kusić Z, Gugić D, Juretić A. Klinička Onkologija. 3. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2018. str. 203-13.
4. HZJZ, Registar za rak, Incidencija raka u Hrvatskoj 2015, Bilten br.40, Zagreb 2018. (https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2018/03/Bilten_2015_rak_final.pdf)
5. Eliyatkin N, Yalcin E, Zengel B, Aktaş S, Vardar E. Molecular Classification of Breast Carcinoma: From Traditional, Old-Fashioned Way to A New Age, and A New Way. J Breast Heal. 2015;11:59-66.
6. Voduc KD, Cheang MCU, Tyldesley S, Gelmon K, Nielsen TO, Kennecke H. Breast cancer subtypes and the risk of local and regional relapse. J Clin Oncol. 2010;28:1684-91.
7. Chen H, Wu J, Zhang Z, Tang Y, Li X, Liu S i sur. Association between BRCA status and triple-negative breast cancer: A meta-analysis. Front Pharmacol. 2018;9:909.
8. Msd-prirucnici.placebo.hr [Internet]. Split: Placebo d.o.o.; c2014 [citirano 10.06.2019.] Dostupno na: <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr>
9. Šeparović R, Ban M, Silovska T, Beketić Orešković L, Soldić Ž, Podolski P i sur. Kliničke upute Hrvatskog onkološkog društva za dijagnozu, liječenje i praćenje bolesnika/ka oboljelih od invazivnog raka dojke. Lijec Vjesn. 2015;137:143-9.
10. Mitri Z, Constantine T, O'Regan R. The HER2 Receptor in Breast Cancer: Pathophysiology, Clinical Use, and New Advances in Therapy. Chemother Res Pract. 2012;2012:743193.
11. Wada R, Yagihashi S, Naito Z. mRNA expression of delta-HER2 and its clinicopathological correlation in HER2-overexpressing breast cancer. Mol Med Rep. 2016;14:5104-10.
12. Dedić Plavetić N, Kulić A, Vrbanec D. Role of HER2 signaling pathway in breast cancer: Biology, detection and therapeutical implications. Period Biol. 2012;114:505-10.
13. Rosa FE, Santos RM, Rogatto SR, Domingues MA. Chromogenic in situ hybridization compared with other approaches to evaluate HER2/neu status in breast carcinomas. Braz J Med Biol Res. 2013;46:207-16.

14. Iqbal N, Iqbal N. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) in Cancers: Overexpression and Therapeutic Implications. *Mol Biol Int.* 2014;2014:852748.
15. Cuadros M, Villegas R. Systematic review of HER2 breast cancer testing. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2009;17:1-7.
16. Tong CWS, Wu M, Cho WCS, To KKW. Recent Advances in the Treatment of Breast Cancer. *Front Oncol.* 2018;8:227.
17. Lakhani SR, Iancu O, Ellis IO, Schnitt SJ, Tan PH, Vignier MJ van de. WHO Classification of Tumours of the Breast. 4 izd. Lyon: International Agency for Research on Cancer;2012.
18. Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology.* 2002;41:151-2.
19. Hammond ME, Hayes DF, Wolff AC, Mangu PB, Temin S. American society of clinical oncology/college of american pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *J Oncol Pract.* 2010;6:195-7.
20. Wolff AC, Hammond ME, Schwartz JN, Hagerty KL, Allred DC, Cote RJ i sur. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *Arch Pathol Lab Med.* 2007;131:18-43.
21. Dowsett M, Nielsen TO, A'Hern R, Bartlett J, Coombes RC, Cuzick J i sur. Assessment of Ki-67 in breast cancer: recommendations from the International Ki-67 in Breast Cancer working group. *J Natl Cancer Inst.* 2011;103:1656-64.
22. Abdelwahab Yousef AJ. Male Breast Cancer: Epidemiology and Risk Factors. *Semin Oncol.* 2017;44:267-72.
23. American Cancer Society. Breast Cancer Facts & Figures 2017-2018. Atlanta: American Cancer Society, Inc. 2017.
24. Burstein HJ. The Distinctive Nature of HER2-Positive Breast Cancers. *N Engl J Med.* 2005;353:1652-54.
25. Anders CK, Hsu DS, Broadwater G, Acharya CR, Foekens JA, Zhang Y i sur. Young age at diagnosis correlates with worse prognosis and defines a subset of breast cancers with shared patterns of gene expression. *J Clin Oncol.* 2008;26:3324-30.
26. Gong Y, Liu YR, Ji P, Hu X, Shao ZM. Impact of molecular subtypes on metastatic breast cancer patients: A SEER population-based study. *Sci Rep.* 2017;7:45411.

27. Wuerstlein R, Harbeck N. Neoadjuvant Therapy for HER2-positive Breast Cancer. *Rev Recent Clin Trials*. 2017;12:81-92.
28. Colomer R, Saura C, Sánchez-Rovira P, Pascual T, Rubio IT, Burgués O i sur. Neoadjuvant Management of Early Breast Cancer: A Clinical and Investigational Position Statement. *Oncologist*. 2019;24:603-11.
29. Murphy BL, Day CN, Hoskin TL, Habermann EB, Boughey JC. Neoadjuvant Chemotherapy Use in Breast Cancer is Greatest in Excellent Responders: Triple-Negative and HER2+ Subtypes. *Ann Surg Oncol*. 2018;25:2241-48.
30. Curigliano G, Burstein HJ, Winer EP, Gnant M, Dubsy P, Loibl S i sur. De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: The St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017. *Ann Oncol*. 2017;1700-12.
31. Sahoo S, Lester SC. Pathology of breast carcinomas after neoadjuvant chemotherapy an overview with recommendations on specimen processing and reporting. *Arch Pathol Lab Med*. 2009;133:633-42.
32. Caldarella A, Crocetti E, Bianchi S, Vezzosi V, Urso C, Biancalani M i sur. Female breast cancer status according to ER, PR and HER2 expression: A population based analysis. *Pathol Oncol Res*. 2011;17:753-58.
33. Widodo I, Dwianingsih EK, Triningsih E, Utoro T, Soeripto. Clinicopathological features of Indonesian breast cancers with different molecular subtypes. *Asian Pacific J Cancer Prev*. 2014;19:161-66.
34. Zore Z, Stanec M, Milas I, Penavić I, Oresić T, Roth A i sur. Epidemiologija invazivnih tumora dojke s obzirom na patohistoloske i imunohistokemijske prognosticke cimbenike. *Acta Med Croat*. 2012;6:315-20.
35. Huang HJ, Neven P, Drijkoningen M, Paridaens R, Wildiers H, Van Limbergen E i sur. Association between tumour characteristics and HER-2/neu by immunohistochemistry in 1362 women with primary operable breast cancer. *J Clin Pathol*. 2005;58:611-6.
36. Setyawati Y, Rahmawati Y, Widodo I, Ghozali A, Purnomosari D. The Association between Molecular Subtypes of Breast Cancer with Histological Grade and Lymph Node Metastases in Indonesian Woman. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2018;19:1263-68.
37. Li LT, Jiang G, Chen Q, Zheng JN. Predic Ki67 is a promising molecular target in the diagnosis of cancer (Review). *Mol Med Rep*. 2015;11:1566-72.

38. Alco G, Bozdogan A, Selamoglu D, Pilanci KN, Tuzlali S, Ordu C i sur. Clinical and histopathological factors associated with Ki-67 expression in breast cancer patients. *Oncol Lett*. 2015;9:1046-54.
39. Shokouh TZ, Ezatollah A, Barand P. Interrelationships Between Ki67, HER2/neu, p53, ER, and PR Status and Their Associations With Tumor Grade and Lymph Node Involvement in Breast Carcinoma Subtypes: Retrospective-Observational Analytical Study. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94:1359.
40. De Azambuja E, Cardoso F, De Castro G, Colozza M, Mano MS, Durbecq V i sur. Ki-67 as prognostic marker in early breast cancer: A meta-analysis of published studies involving 12 155 patients. *Br J Cancer*. 2007; 96:1504-13.
41. Kanumuri P, Hayse B, Killelea BK, Chagpar AB, Horowitz NR, Lannin DR. Characteristics of Multifocal and Multicentric Breast Cancers. *Ann Surg Oncol*. 2015;22: 2475-82.
42. Li CI, Uribe DJ, Daling JR. Clinical characteristics of different histologic types of breast cancer. *Br J Cancer*. 2005;93:1046-52.
43. Malhotra GK, Zhao X, Band H, Band V. Histological, molecular and functional subtypes of breast cancers. *Cancer Biol Ther*. 2010;10:955-60.
44. Varga Z, Mallon E. Histology and immunophenotype of invasive lobular breast cancer. Daily practice and pitfalls. *Breast Dis*. 2008;30:15-9.

CILJ ISTRAŽIVANJA: Osnovni cilj ovog istraživanja bio je usporediti kliničko-patološke značajke tumora dojke s prekomjernom ekspresijom HER2 proteina s tumorima ostalih imunofenotipova, te utvrditi povezanost s dobi bolesnika, vrstom tumora, veličinom tumora, fokalnošću, histološkim tipom, gradusom, Ki-67 proliferacijskim indeksom i kliničkim stadijem.

MATERIJALI I METODE: U studiju su uključeni bolesnici kojima je karcinom dojke dijagnosticiran u Republici Hrvatskoj u razdoblju od 01.01.2017. do 31.12.2017. Uvidom u medicinsku dokumentaciju KBC-a Split, Klinike za tumore Zagreb, KBC-a Zagreb, KBC-a Rijeka, KBC-a Osijek, KBC-a Sestre milosrdnice, KB Dubrava, OB Zadar, OB Šibenik, OB Pula, ŽB Čakovec, OB Slavonski Brod, Poliklinike Edumed, Poliklinike Eljuga, OB Našice i OB Knin dobiveni su podaci o dobi bolesnika, veličini tumora, histološkom tipu, gradusu, fokalnosti, bilateralnosti, statusu hormonskih receptora, HER2 statusu, proliferacijskom indeksu, imunofenotipu, kliničkom stadiju, te primijenjenom kirurškom i onkološkom liječenju. Za usporedbu kvantitativnih podataka između istraživanih skupina korišteni su T-test, Mann-Whitneyev U test, Kruskal-Wallis test ovisno o broju skupina i raspodjeli kvantitativne varijable. Za utvrđivanje povezanosti dvaju kvalitativnih varijabli korišten je hi-kvadrat test.

REZULTATI: U Republici Hrvatskoj u 2017. godine registrirano je 2613 bolesnika sa karcinomom dojke. Podatci o HER2 statusu bili su dostupni za 2597 (99,4%) bolesnika, od čega je HER2 pozitivan status zabilježen kod 500 (19,3%) bolesnika, a HER2 negativan status kod 2097 (80,7%) bolesnika. Medijan dobi u skupini bolesnica s luminalnim B/HER2 pozitivnim imunofenotipom za 6 je godina manji nego u skupini luminalnog A ($P<0,023$) i skupini luminalnog B imunofenotipa ($P=0,001$). Udio tumora sa pozitivnim HER2 statusom (tumori Luminalnog B/HER2 pozitivnog imunofenotipa i HER2 pozitivnog imunofenotipa) značajno je veći u skupini neoadjuvantno liječenih i inicijalno metastatskih u odnosu na kompletno operirane tumore ($P<0,001$). Medijan veličine tumora luminalnog B/HER2 pozitivnog imunofenotipa i HER2 pozitivnog imunofenotipa je za 0,45 cm ($P<0,001$), te 0,5 cm ($P<0,001$) veći u odnosu na medijan veličine tumora luminalnog A imunofenotipa. Udio tumora sa pozitivnim HER2 statusom značajno veći u skupini multifokalnih tumora (Udio tumora sa pozitivnim HER2 statusom značajno manji u skupini tumora invazivnog lobularnog histološkog podtipa ($P=0,031$)). Udio tumora histološkog gradusa 3 u skupini tumora sa

pozitivnim HER2 statusom značajno veći u odnosu na tumore Luminalnog A imunofenotipa ($P < 0,001$). Medijan proliferacijskog indeksa u skupini tumora Luminalnog B/HER2 pozitivnog imunofenotipa iznosio 30%, a u skupini tumora HER2 pozitivnog imunofenotipa 40%, što je značajno više u odnosu na medijan proliferacijskog indeksa u skupini tumora luminalnog A imunofenotipa (10%) ($P < 0,001$). U obje skupine tumora sa pozitivnim HER2 statusom kod većeg je broja bolesnika bolest dijagnosticirana u uznapredovalom kliničkom stadiju (klinički stadij 4) u odnosu na tumore Luminalnog A imunofenotipa ($P < 0,001$).

ZAKLJUČCI: Tumori s povećanom ekspresijom HER2 receptora čine oko 15-30% tumora dojke. To su tumori agresivnijih kliničko-patoloških karakteristika: većeg dijametra, višeg gradusa, višeg proliferacijskog indeksa, češće se javljaju u uznapredovalom kliničkom stadiju, uz veći incidenciju kod bolesnica mlađe životne dobi. Unatoč agresivnijem kliničko-patološkom ponašanju, napretkom suvremene medicine kao i razvojem ciljane terapije te imunoterapije, bolesnici s ovom vrstom tumora danas imaju na raspolaganju različite mogućnosti liječenja, uz više šanse za izlječenje.

9.SUMMARY

DIPLOMA THESIS TITLE: Clinico-pathological characteristics of HER2 positive breast cancer in Croatia in 2017.

OBJECTIVES: The main aim of this study was to compare the clinico-pathological characteristics of breast tumors with increased expression of HER2 protein with the other immunophenotypes, and to establish correlation with age, tumor type, tumor size, focality, histological type, tumor grade, Ki-67 index value and clinical stage.

PATIENTS AND METHODS: The study included patients diagnosed with breast cancer in Croatia in the period from 01.01.2017. till 31.12.2017. Clinical data was obtained from the medical documentation of CHC Split, Clinic for Tumors Zagreb, CHC Zagreb, CHC Rijeka, CHC Osijek, CHC Sestre milosrdnice, CH Dubrava, GH Zadar, GH Sibenik, GH Pula, CH Čakovec, GH Slavonski Brod, Polyclinic Edumed and Eljuga, GH Nasice and GH Knin regarding the patient age, tumor size, histological type, tumor grade, focality, bilaterality, hormone receptor status, HER2/neu status, proliferation index, immunophenotype, clinical stage and the surgical and oncological treatment. For comparison of quantitative data between the investigated groups, T-test, Mann-Whitney U test, Kruskal-Wallis test were used, depending on the number of groups and the distribution of quantitative variables. To establish the correlation between the two qualitative variables, the chi squared test was used.

RESULTS: In Croatia, 2613 patients with breast cancer were registered in 2017. For 2597 (99.4%) patients HER2 status was available, and 500 (19.3%) tumors were HER2 positive, while 2097 (80.7%) tumors were HER2 negative. The median age in the group with luminal B/HER2 positive immunofenotype was 6 years lower than in the luminal A ($P<0.023$) and the luminal B immunophenotype group ($P=0.001$). The proportion of tumors with positive HER2 status (Luminal B/HER2 positive immunophenotype and HER2 positive immunofenotype) was significantly higher in the group of neoadjuvantly treated and initially metastatic tumors compared to completely operable tumors ($P<0,001$). The median size of the tumors with luminal B/HER2 positive immunofenotype and HER2 positive immunophenotype was 0.45 cm larger ($P<0.001$) and 0.5 cm ($P<0.001$) larger than the median tumor size of the tumors with luminal A immunofenotype. The proportion of tumors with positive HER2 status was significantly lower in the invasive lobular histological subtype

($P=0,031$). The proportion of histologic grade 3 tumors was significantly higher in the group with positive HER2 status ($P<0,001$). The median proliferation index in the luminal B/HER2 positive immunofenotype tumor group was 30%, and 40% in the group with HER2 positive immunofenotype which is significantly higher than the median proliferation index in the luminal A immunofenotype tumor group (10%) ($P<0,001$). In both tumor groups with positive HER2 status, significantly higher number of patients was diagnosed in advanced clinical stage (Clinical Stage 4) compared to the tumors with luminal A immunofenotype ($P<0,001$).

CONCLUSION: Tumors with increased HER2 expression make 15-30% of all breast tumors. These tumors are characterised by aggressive clinico-pathological characteristics: higher diameter, higher grade, higher proliferation index, higher clinical stage, and higher incidence in younger patients. Despite the aggressive clinical-pathological behavior, due to the development of targeted therapy and immunotherapy, patients with this type of tumors nowadays have better prognosis related to advanced treatment options.

10.ŽIVOTOPIS

OSOBNİ PODACI

IME I PREZIME: Nina Konta

DATUM I MJESTO ROĐENJA: 5. lipnja 1994., Split, Hrvatska

DRŽAVLJANSTVO: Hrvatsko

ADRESA STANOVANJA: Dr. Vjekoslava Omašića 11, Kaštel Lukšić

TELEFON: +385976324463

E-ADRESA: nkonta05@gmail.com

OBRAZOVANJE

2001. – 2006. Osnovna škola „Blatine - Škrapi“, Split

2007. – 2009. Osnovna škola „Ostrog“, Kaštel Lukšić

2009. – 2013. V. gimnazija Vladimir Nazor, Split

2013. → Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, smjer doktor medicine

ZNANJA I VJEŠTINE

Vozač B kategorije

Aktivno služenje engleskim jezikom (B2)

Pasivno služenje talijanskim jezikom (B1)

Poznavanje njemačkog jezika (A1)