Procjena kompletnog patološkog odgovora nakon neoadjuvantnog liječenja karcinoma dojke

Čikeš, Karla

Master's thesis / Diplomski rad

2018

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:171:044819

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET
UNIVERSITAS STUDIORUM SPALATENSIS
FACULTAS MEDICA

Repository / Repozitorij:

MEFST Repository

zir.nsk.hr

UNIVERSITY OF SPLIT

dabar
DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET

KARLA ČIKEŠ

PROCJENA KOMPLETNOG PATOLOŠKOG ODGOVORA NAKON NEOADJUVANTNOG LIJEČENJA KARCINOMA DOJKE

Diplomski rad

Akademska godina:

2017./2018.

Mentorica:

dr. sc. Ivana Mrklić, dr. med.

Split, srpanj 2018.

ZAHVALA

Zahvaljujem se svojoj dragoj mentorici dr. sc. Ivani Mrklić, dr. med na iznimnoj pomoći. Hvala Vam na uloženom vremenu, trudu i strpljenju prilikom izrade ovog diplomskog rada.

Hvala mojim dragim prijateljicama i prijateljima. Mojoj Ani, hvala ti na potpori te suzama i smijehu koje smo dijelile tijekom ove dvije godine. S tobom studirati bilo je nešto najlakše i najljepše u mom životu. Veselim se nastavku i svim ostvarenjima koja nas očekuju.

I naposljetku, veliko hvala mojoj divnoj obitelji. Mom Brunu, hvala ti za svu sreću koju si mi donio. Mojoj mami i sestrama, hvala vam što ste bile uz mene. Bez vas ne bih bila to što jesam. Ovo je tek početak predivnih trenutaka koji će uslijediti.

SADRŽAJ

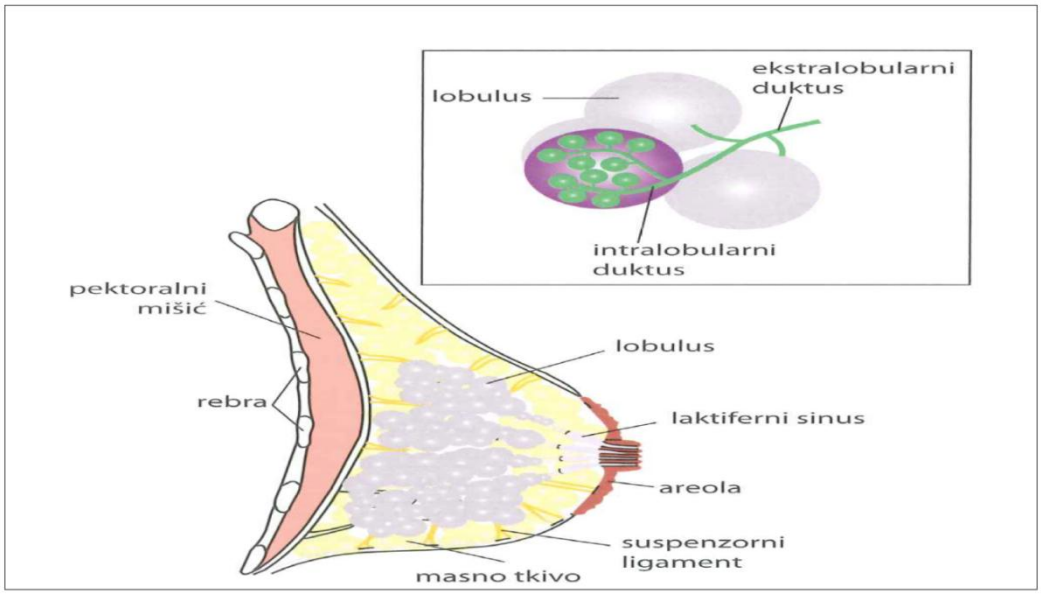
1. UVOD 1
1.1. Dojka 2
1.2. Karcinom dojke 3
1.2.1. Epidemiologija 3
1.2.2. Etiologija 4
1.2.3. Klasifikacije 5
1.3. Dijagnostika karcinoma dojke 11
1.3.1. Klinička slika 11
1.3.2. Radiološka dijagnostika 11
1.3.3. Citološka punkcija i biopsija dojke 12
1.4. Liječenje karcinoma dojke 12
1.5. Procjena odgovora na neoadjuvantno liječenje 14
1.5.1. Klinička procjena odgovora na neoadjuvantno liječenje 15
1.5.2. Patološka procjena odgovora na neoadjuvantno liječenje 15
1.5.3. Klasifikacijski sistemi za procjenu odgovora na neoadjuvantno liječenje 18
2. CILJ ISTRAŽIVANJA 20
3. MATERIJAL I METODE 22
3.1. Ispitanice 23
3.2. Metode 23
3.3. Statističke analize 23
4. REZULTATI 24
5. RASPRAVA 30
6. ZAKLJUČCI 36
7. POPIS CITIRANE LITERATURE 38
8. SAŽETAK 42
9. SUMMARY 44
10. ŽIVOTOPIS 46

1. UVOD

1.1. Dojka

Dojka je modificirana žlijezda znojnica koju, kao egzokrinu mliječnu žljezdu, imaju oba spola. Nakon puberteta u žena pod utjecajem estrogena, hidrokortizona, prolaktina, inzulina i hormona rasta dojka se razvija i raste, dok se pod utjecajem progesterona razvijaju režnjići te alveole dobivaju stanice za sekreciju (1). Kod žena dojka ima ulogu složene funkcionalne jedinice, dok kod muškaraca ostaje samo rudimentarni organ (2).

Dojka se sastoji od kože i potkožnog masnog tkiva, žlijezda te vezivno-masne osnovice. Žljezdani parenhim dojke sastoji se od 15 do 25 lobusa (režnjeva). Lobus predstavlja funkcionalnu jedinicu dojke te je građen od duktusa (kanalića) koji započinju s terminalnom duktulo-lobularnom jedinicom pa se preko subsegmentalnih i segmentalnih duktusa nastavljaju u laktiferni duktus (glavni izvodni kanal) koji se nalazi uz samu bradavicu. Terminalnu duktulo-lobularnu jedinicu čine ekstralobularni duktus i lobul (režnjić). Svaki lobul je građen od acinusa (žlijezda) i intralobularnih duktusa. Unutar lobula se nalazi rahla intralobularna stroma, dok lobule međusobno povezuje gušća interlobularna stroma i masno tkivo (Slika 1). Areola, bradavica i završni dio laktifernog sinusa pokriveni su višeslojnim pločastim epitelom koji prelazi u pseudostratificirajući cilindrični epitel, a zatim u dvoredni kubični epitel koji oblaže većinu kanalića u dojci. Unutar epitela se nalaze sekrecijske i mioepitelne stanice koje omogućuju stvaranje i lučenje mlijeka (2).



Slika 1. Anatomija dojke (2)

Oko tri četvrtine limfe iz dojke ide u aksilarne limfne čvorove i to većinom u pektoralnu skupinu čvorova. Limfa iz dubokih dijelova dojke ide u apikalnu skupinu čvorova, dok limfa iz medijalnih dijelova dojke ide u parasternalne limfne čvorove. Limfa iz kože dojke ide niz trbušnu stjenku ili u dojku druge strane (3).

1.2. Karcinom dojke

Karcinom dojke je zloćudni epitelni tumor dojke. Najčešće nastaje monoklonskom proliferacijom epitela terminalnih kanalića ili duktulo-lobularnih jedinica, a dijeli se na neinvazivne (karcinom in situ), mikroinvazivne i invazivne oblike s posebno prepoznatljivim subtipovima (2).

Neinvazivni oblici karcinoma se razlikuje od invazivnih po izostanku stromalne invazije kroz bazalnu membranu kanalića. Duktalni karcinom in situ (engl. *ductal carcinoma in situ* - DCIS) je najčešći (80%) oblik neinvazivnog karcinoma dojke. Građen je od epitelnih stanica koje imaju morfološki izgled zloćudnih stanica, a nalaze se unutar kanalića dojke. Lobularni karcinom in situ (engl. *lobular carcinoma in situ* - LCIS) čini preostalih 20% neinvazivnih karcinoma dojke. Građen je od malih, dizkohezivnih atipičnih stanica koje se nalaze unutar lobularnih acinusa (2).

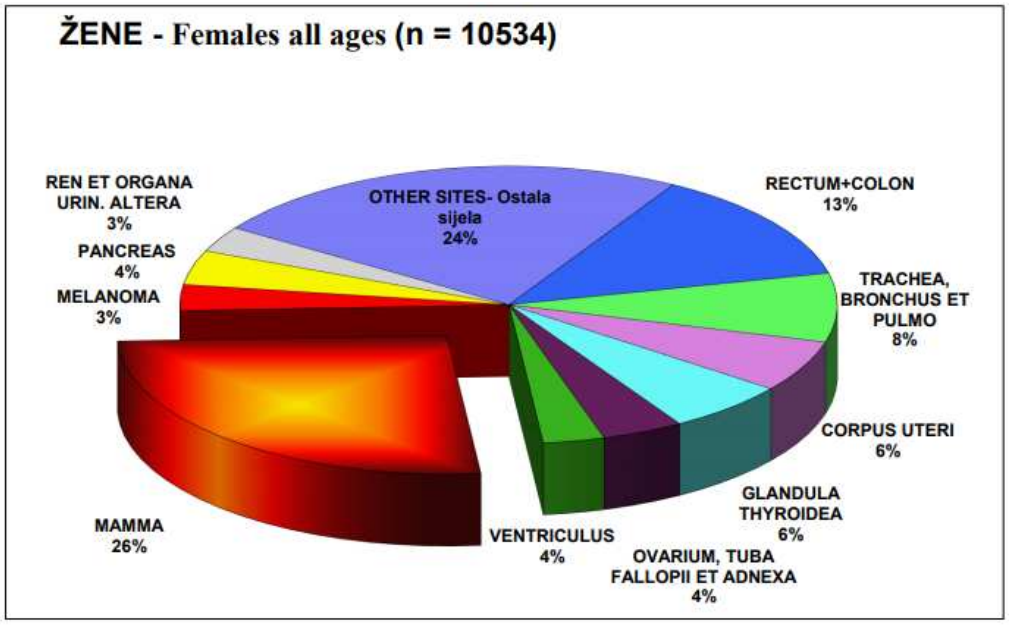
Mikroinvazivni karcinomi spadaju u posebnu skupinu jer iako probijaju bazalnu membranu, infiltracija strome je debljine ≤0,1 cm (4).

Od invazivnih karcinoma najčešći podtip je invazivni karcinom nespecificiranog tipa (engl. *not otherwise specified* – NOS), te čini 70-80 % svih karcinoma dojke (4). Obuhvaća heterogenu grupu tumora koji nemaju histološke osobitosti na temelju kojih bi se svrstali u neku specifičnu kategoriju. Nastaje iz epitela izvodnih kanalića terminalne duktulo-lobularne jedinice (2).

1.2.1. Epidemiologija

Karcinom dojke najčešći je zloćudni tumor u žena u razvijenim zemljama svijeta, izuzev Japana. Najviša incidencija karcinoma dojke zabilježena je u Europi i Sjevernoj Americi, dok su Azija i Afrika kontinenti s najnižom stopom obolijevanja (5).

Prema podacima iz Registra za rak Republike Hrvatske iz 2015. godine, karcinom dojke je najčešći zloćudni tumor u Hrvatskoj kod žena starijih od 35 godina. U Hrvatskoj se 2015. godine dijagnosticiralo 2748 novih slučajeva, dok 1038 žena je umrlo od raka dojke. Karcinom dojke čini 26% tumora u žena i uzrokuje oko 15% smrtnosti zbog raka (Slika 2) (6).



Slika 2. Najčešća sijela raka u žena u 2015. godini (6)

1.2.2. Etiologija

Utvrđeni su brojni rizični čimbenici za nastanak karcinoma dojke. Starija životna dob najveći je čimbenik rizika. Rak dojke iznimno je rijetka pojava u žena mlađih od 20 godina, dok od 35 do 40 godine dolazi do značajnoga porasta pojavnosti, a nakon toga incidencija kontinuirano raste te je najčešći oko i nakon menopauze (5).

Drugi najvažniji čimbenik rizika je pozitivna obiteljska anamneza. Žene kojima je majka ili teta oboljela od raka dojke imaju 8 puta veći rizik za nastanak raka dojke. Od ukupnog postotka raka dojke, samo 10% tumora može se povezati s obiteljskom sklonošću. Za sada su dva supresorska gena, BRCA 1 i BRCA 2, dovedena u izravnu vezu s nastankom nekih od obiteljskih tumora. Žene s mutacijom jednog ili obaju gena imaju 90% vjerojatnost da će oboljeti od raka dojke za razliku od 10% vjerojatnosti u populaciji žena bez mutacije. U slučaju pozitivne obiteljske anamneze, rak dojke se češće pojavljuje u mlađoj životnoj dobi te češće zahvaća obje dojke (5).

Izloženost djelovanju estrogena nosi povećan rizik za nastanak raka dojke. Tako žene s ranom menarhom i kasnom menopauzom imaju 2-3 puta veći rizik za nastanak raka dojke zbog duže izloženosti estrogenu. Isto tako žene koje su rodile u kasnijoj životnoj dobi ili uopće nisu rađale te žene koje nisu dojile, imaju veći rizik od nastanka raka dojke. Sukladno tome, nerotkinje npr. imaju 4 puta veću učestalost raka dojke. Ipak, utjecaj broja poroda mnogo je manje bitan od dobi pri prvom porodu pa žene koje su prvo dijete rodile u dobi od 30 do 35 godina imaju 4 puta veću vjerojatnost od nastanka raka dojke u odnosu na žene koje su prvi put rodile u dobi od 20 do 25 godina (5).

Zbog povećanog stvaranja estrogena u masnom tkivu pretile postmenopauzalne žene imaju 3 puta veći rizik od nastanka raka dojke (5).

Što se tiče egzogenog estrogena, dokazano je da uzimanje hormonske nadomjesne terapije povećava rizik nastanka raka dojke za 1,36 puta, dok žene koje su uzimale oralne kontraceptive prije 25. godine u razdoblju duljem od 4 godine imaju 1,84 puta veći rizik (5).

U žena kod kojih je prethodno dijagnosticirana atipična duktalna hiperplazija povećan je rizik nastanka raka dojke za 4 do 5 puta, dok sklerozirajuća adenoza i multipla papilomatoza povećavaju rizik za 1,5 do 2 puta. Rizik je povećan i kod žena kojima je dijagnosticiran tumor u drugoj dojci te žena sa karcinomom endometrija ili funkcionalnim tumorom jajnika. Dijagnostičko ili terapijsko ionizirajuće zračenje za 5 puta povećava rizik nastanka raka dojke, posebno ako se primjenjuju velike doze kod žena mlađih od 40 godina (5).

1.2.3. Klasifikacije

Histološka klasifikacija

S obzirom na invazivnost karcinomi dojke se dijele na neinvazivne (karcinom in situ), mikroinvazivne i invazivne oblike (Tablica 1) (2, 4).

Tablica 1. Histološka klasifikacija karcinoma dojke (SZO 2012)

NEINVAZIVNI KARCINOM	INVAZIVNI KARCINOM
Duktalni karcinom in situ	Invazivni karcinom nespecificiranog tipa
Lobularni karcinom in situ	Invazivni lobularni karcinom
Intraduktalni papilarni karcinom	Tubularni karcinom
	Kribriformni karcinom
	Mucinozni karcinom
	Karcinom s medularnim karakteristikama
	Karcinom s apokrinom diferencijacijom
	Karcinom sa stanicama prstena pečatnjaka
	Invazivni mikropapilarni karcinom
	Metaplastični karcinom
	Drugi rijetki tipovi

Molekularna klasifikacija

S obzirom na genska obilježja, karcinomi dojke dijele se u 5 različitih podtipova: luminalni A, luminalni B, HER2 pozitivni, bazalni i podtip „nalik normalnoj dojci“. Podjela se temelji na podrijetlu tumora iz određene vrste epitelnih stanica (luminalne ili bazalne) te ekspresiji karakterističnih gena (7).

Tumori luminalne A skupine imaju pozitivne estrogenske i progesteronske receptore, nizak proliferacijski indeks, negativne receptore za HER2 i EGFR, te nisku ekspresiju citokeratina male molekulske mase (7).

Luminalni B tumori imaju pozitivne estrogenske i/ili progesteronske receptore, pozitivnu ili negativnu ekspresiju HER2 receptora, te visok proliferacijski indeks (7).

HER2 pozitivni tumori imaju pozitivnu ekspresiju HER2 receptora uz negativne steroidne receptore i EGFR (7).

Karcinomi dojke bazalnog podtipa su negativni na ER i HER2, a eksprimiraju gene karakteristične za bazalne/mioepitelne stanice: CK5, CK7, integrin 4, laminin, P-cadherin i EGFR (7).

Karcinomi dojke „nalik normalnoj dojci" su slabo definirana skupina. Njihovo glavno obilježje je da su slični uzorcima fibroadenoma i normalnih dojki uz visok sadržaj stromalnih stanica. Također je karakteristična visoka ekspresija gena koji su izraženi u adipoznom tkivu, te stanicama bazalnog epitela (7).

Različiti podtipovi imaju različite faktore rizika, biološko ponašanje i različit odgovor na sistemsko liječenje. Najbolju prognozu imaju tumori luminalne A skupine, koji su i najčešći, dok HER2 pozitivna i bazalna skupina imaju lošije preživljenje u odnosu na ostale podtipove (7).

Imunohistokemijska klasifikacija

Uz pomoć imunohistokemijskih biljega za estrogenske receptore (ER), progesteronske receptore (PR), HER2 (engl. *human epidermal growth factor receptor 2*) i proliferacijski biljeg Ki-67, tumori dojke dijele se u 4 skupine: luminalni A, luminalni B, HER2 pozitivni i trostruko negativni (engl. *triple-negative breast cancer* - TNBC) (Tablica 2) (8).

Tablica 2. Imunohistokemijska klasifikacija karcinoma dojke

Podtip karcinoma dojke	**Imuhistokemijske karakteristike**
Luminalni A	ER+, PR+, HER2 -, Ki-67 <20%
Luminalni B HER2 negativan	ER+, HER2 – i PR <20% ili Ki-67 >20%
Luminalni B HER2 pozitivan	ER+, HER2+, Ki-67 bilo kakav, PR bilo koji
HER2 pozitivan	HER2 +, ER-, PR-
Trostruko negativni	HER2 -, ER-, PR-

* Estrogenski receptor (ER), progesteronski receptor (PR)

TNM klasifikacija

Za određivanje kliničkog stadija karcinoma dojke najčešće se koristi TNM klasifikacija, koja se ranije bazirala na veličini tumora (T), statusu regionalnih limfnih čvorova (N) i prisutnosti udaljenih metastaza (M), a prema najnovijim preporukama uz anatomske podatke o proširenosti bolesti za procjenu prognostičkog stadija potrebno je uključiti i kliničko-patološke karakteristike tumora: gradus, ekspresiju estrogenskih i

progesteronskih receptora, HER2/neu status, proliferacijski indeks, a ukoliko su dostupni u procjenu se mogu uključiti i rezultati genomskog testiranja (9).

- **Primarni tumor - klinička i patološka klasifikacija (cT, pT)**
    - Tx: primarni tumor ne može se odrediti
    - T0: ne može se dokazati primarni tumor
    - Tis (DICS): duktalni in situ karcinom
    - Tis (Paget): Pagetova bolest bradavice bez podležećeg invazivnog ili in situ karcinoma
    - 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: ulceracija na koži dojke i/ ili satelitski kožni čvorovi ograničeni na istu dojku i/ili edem kože (uključujući izgled kože poput narančine kore koji ne zadovoljava kriterije za inflamatorni karcinom)
        - T4c: kombinacija T4a i T4b
        - T4d: inflamatorni karcinom

- **Regionalni limfni čvorovi - klinička klasifikacija (cN)**
    - cNx: postojanje metastaza u regionalnim limfnim čvorovima nije moguće odrediti
    - cN0: bez metastaza u regionalnim limfnim čvorovima
    - cN1mi: mikrometastaza u "limfnom čvoru čuvaru" (do 200 tumorskih stanica, >0,2 mm, <2mm)
    - cN1: metastaze u pomičnim aksilarnim limfnim čvorovima

- cN2: metastaze u aksilarnim limfnim čvorovima koji su fiksirani ili u istostranim unutarnjim mamarnim limfnim čvorovima bez infiltracije aksilarnih limfnih čvorova
    - cN2a: metastaze u aksilarnim limfnim čvorovima koji su međusobno ili u odnosu na okolinu fiksirani
    - cN2b: metastaze u istostranim unutarnjim mamarnim limfnim čvorovima bez infiltracije aksilarnih limfnih čvorova
- cN3: metastaze u istostranim infraklavikularnim limfnim čvorovima sa ili bez zahvaćanja aksilarnih limfnih čvorova
    - cN3a: metastaze u istostranim infraklavikularnim aksilarnim limfnim čvorovima sa ili bez zahvaćanja aksilarnih limfnih čvorova
    - cN3b: metastaze u istostranim unutarnjim mamarnim limfnim čvorovima sa infiltracijom aksilarnih limfnih čvorova
    - cN3c: metastaze u istostrane supraklavikulane limfne čvorove sa ili bez zahvaćanja aksilarnih ili unutarnjih mamarnih čvorova

- **Regionalni limfni čvorovi - patološka klasifikacija (pN)**
    - pNx: postojanje metastaza u regionalnim limfnim čvorovima nije moguće odrediti
    - pN0: bez metastaza u regionalnim limfnim čvorovima
    - pN0(i+): nakupine tumorskih stanica u limfnom čvoru <0.2 mm
    - pN1mi:mikrometastaza (do 200 tumorskih stanica, >0,2 mm,<2 mm)
    - pN1: mikrometastaze ili metastaze u 1-3 aksilarna limfna čvora
        - PN1a: metastaza u 1-3 aksilarna limfna čvora od kojih barem jedna veća od 2 mm
        - pN1b: pozitivni unutarnji mamarni čvor stražar sa tumorskim depozitom većim od 0.2 mm uz odsutnost metastaza u aksilarne limfine čvorove
        - pN1c: kombinacija pN1a I pN1b
    - pN2: metastaze u 4-9 aksilarnih limfnih čvorova, ili pozitivni interni mamarni limfni čvorovi bez zahvaćanja aksilarnih limfnih čvorova
        - pN2a: pozitivno 4-9 aksilarnih limfnih čvorova (barem jedan od tumorskih depozita >2.0 mm)
        - pN2b: metastaze u unutranjim mamarnim limfnim čvorovima uz negativne aksilarne limfne čvorove

- PN3
    - pN3a: pozitivnih više od 10 aksilarnih limfnih čvorova (barem jedan od tumorskih depozita >2.0 mm)
    - pN3b: metastaze u unutranjim limfnim čvorovima I pozitivnim aksilarnim limfnim čvorovima
    - pN3c: metastaze u obostranim supraklavikularnim limfnim čvorovima i zahvaćenim drugim regionalnim limfnim čvorovima

- **M udaljene metastaze**
    - M0: bez udaljenih metastaza
    - cM0(i+): bez klinički ili slikovnim metodama dokazanih metastaza, uz prisutnost tumorskih stanica ili depozita <0.2 mm detektiranih mikoskopski ili molekularnim metodama iz periferne krvi, koštane srži ili ostalih neregionalnih tkiva, u pacijenta bez kliničkih znakova proširenosti bolesti
    - cM1: prisutne udaljene metastaze dokazane klinički ili slikovnim metodama
    - pM1: prisutne udaljene metastaze dokazane biopsijom
- **Klinički stadij bolesti**
    - Stadij 0: Tis
    - Stadij I
        - Stadij IA: T1,N0,M0
        - Stadij IB:T0-1, N1mi, M0
    - Stadij II
        - Stadij IIA: T0-1,N1,M0 ili T2,N0,M0
        - Stadij IIB: T2,N1,M0 ili T3,N0,M0
    - Stadij III
        - Stadij IIIA: T0-2,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. Dijagnostika karcinoma dojke

Dijagnostika karcinoma dojke započinje anamnezom i kliničkim pregledom, a završava patohistološkom potvrdom bolesti iz materijala uzetog biopsijom ili iznimno citološkom punkcijom (5, 10).

1.3.1. Klinička slika

Karcinom dojke najčešće se očituje kao bezbolan čvor u dojci. Smeđkasto krvavi iscjedak iz dojke, uvlačenje bradavice i kože, oteklina te upala znak su patoloških promjena u dojci. Fiksacija za prednju prsnu stijenku znak je širenja tumora prema dubokoj fasciji. Palpacijom se može utvrditi zahvaćanje aksilarnih i supraklavikularnih limfnih čvorova. Također, intravaskularno širenje tumora može dovesti do zatvaranja limfnih puteva i pojave edema kože koja dobiva izgled „narančine kore“. Zahvaćanje limfnih čvorova jedan je od najvažnijih prognostičkih čimbenika, a upućuje na lošiju prognozu u bolesnica s karcinomom dojke. Osim limfnim putem, tumor se širi i hematogeno te može dati udaljene metastaze u pluća, jetru, kosti, mozak i nadbubrežnu žlijezdu s pridruženim simptomima zahvaćanja određenog područja. U uznapredovaloj bolesti uz nabrojene simptome prevladavaju i opći simptomi kao što su malaksalost, umor, gubitak na težini i kaheksija (5).

1.3.2. Radiološka dijagnostika

Dijagnostičke slikovne metode koje se rutinski koriste u ranoj dijagnostici karcinoma dojke su: mamografija, ultrazvuk i magnetska rezonancija dojki (11).

Mamografija je najvažnija radiološka slikovna metoda za detekciju karcinoma dojke kod žena starijih od 40 godina. Osim kao metoda probira kod asimptomatskih žena, mamografija se koristi i za dijagnostiku različitih promjena u dojkama. Zločudni tumori dojke najčešće se prikazuje kao nepravilna, neoštro ograničena sjena, uz koju su često vidljive fokalne nakupine patoloških mikrokalcifikata, pleomorfnog ili linearno-granajućeg tipa. Mamografija jedina pouzdano prikazuje mikrokalcifikacije promjera 200 do 300 μm koje su najraniji detektabilni znak raka dojke. Kod mlađih žena u dojkama dominira žljezdano tkivo pa su dojke mamografski guste te se rak dojke može previdjeti u 10 do 20% slučajeva pa se kao metoda probira preporuća ultrazvučni pregled (11).

Ultrazvuk dojke metoda je izbora za dijagnostiku bolesti dojke kod žena do 40-e godine života. Ultrazvuk je metoda komplementarna mamografiji, a usporednom primjenom točnost nalaza povećava se do 98%. Široko je dostupna, bezbolna i jeftina pretraga, a budući da bolesnice nisu izložene ionizirajućem zračenju, pregled se po potrebi može ponavljati više puta. Ultrazvukom je moguće analizirati i lokoregionalne limfne čvorove te ektopično tkivo dojke. Zloćudni tumori se prikazuju kao hipoehogene sitno zrnate zone nepravilnih rubnih kontura uz moguću pojavu kalcifikata te slabljenje ultrazvučnog snopa u području iza tumora (11).

Magnetska rezonancija (engl. *magnetic resonance imaging*, MRI) najpreciznija je metoda u dijagnostici karcinoma dojke. Primjenjuje se kod žena koje su nosioci mutacije BRCA1 i BRCA2 gena, kod preoperativne dijagnostike invazivnih lobularnih karcinoma, u slučaju inkonkluzivnih nalaza konvencionalnih metoda te za dijagnostiku tumora s nepoznatim primarnim sijelom (11).

1.3.3. Citološka punkcija i biopsija dojke

Uzimanje uzorka stanica ili tkiva s odgovarajućeg mjesta od najvećeg je značaja za postavljanje točne dijagnoze (11).

Citološka punkcija radi se tankom iglom (engl. *fine needle aspiration* - FNA) kojom se dobivaju stanice za citološku analizu, dok se iglenom biopsijom (engl. core needle biopsy – CNB) dobivaju tkivni uzorci za histopatološku analizu. Obje metode se izvode pod nadzorom slikovnih metoda (ultrazvuk, mamografija i rijetko magnetna rezonancija) (11).

1.4. Liječenje karcinoma dojke

Metode liječenja karcinoma dojke uključuju kirurgiju, radioterapiju, kemoterapiju, hormonsku terapiju i imunoterapiju. Odluka o metodi liječenja mora biti donešena na temelju stadija bolesti, bioloških obilježja tumora te općem stanju i željama bolesnice. Tu odluku, osim u hitnim stanjima, donosi multidisciplinarni tim kojeg čini kirurg, radiolog, patolog i onkolog (10). Cilj liječenja je određen stupnjem proširenosti karcinoma dojke. Kod lokalnog karcinoma konačni cilj je izlječenje, dok je kod proširenog karcinoma svrha osigurati maksimalnu duljinu života (5).

U slučaju lokalnog, primarno operabilnog karcinoma dojke metoda izbora je kirurgija. Može se raditi poštedna (tumorektomija, kvandrantektomija i segmentektomija) ili radikalna operacija (mastektomija). Adjuvantna radioterapija mora se provesti kod svih poštednih zahvata te nakon mastektomije ako je tumor T3 ili T4, ako je resekcijski rub pozitivan ili manji od 1 mm te ako postoji ekstenzivna limfovaskularna invazija. S druge strane, adjuvantna radioterapija se ne mora provesti kod žena starijih od 70 godina ako se radi o I. stadiju i luminalnom A podtipu tumora. Uvodi se 4 do 8 tjedana nakon operacije u slučaju kada nije indicirana kemoterapija, u suprotnom 4 tjedna nakon završetka kemoterapije. Pod adjuvantno sustavno liječenje spada kemoterapija, imunoterapija i hormonska terapija. Adjuvantna kemoterapija se primjenjuje u svih bolesnica sa srednjim i visokim rizikom za ponovnu pojavu bolesti u koje spadaju bolesnice s pozitivnim limfnim čvorovima, bolesnice s tumorima visokog gradusa te trostruko negativnim i HER-2 pozitivnim tumorima. Ordinira se prva u nizu adjuvantnog liječenja. U bolesnica sa srednjim rizikom za povrat bolesti koristi se FEC-protokol (5-fluorouracil, epirubicin i ciklofosfamid) u trajanju od 6 ciklusa. U starijih bolesnica i kardiomiopata može se ordinirati neantraciklinski CMF-protokol (ciklofosfamid, metotreksat i 5-fluorouracil). U slučaju većeg rizika primjenjuje se terapija temeljena na taksanima, AC-T protokol (paklitaksel i docetaksel) ili TAC-protokol (kombinacija taksana, doksorubicina i ciklofosfamida). Adjuvantna imunoterapija trastuzumabom u trajanju od jedne godine indicirana je ženama s HER-2 pozitivnim karcinomom dojke. Adjuvantna hormonska terapija indicirana je u liječenju ER i PR pozitivnih tumora dojke. Provodi se nakon ordinirane adjuvantne kemoterapije i radioterapije. U prijemenopauzalnih žena koristi se tamoksifen 5 do 10 godina, dok se kod postmenopauzalnih žena primjenjuju aromatazni inhibitori. Kod klinički pozitivnih povećanih pazušnih limfnih čvorova ili limfnog čvora vizualiziranog ultrazvukom, potrebno je obaviti citološku punkciju ili biopsiju limfnog čvora. Kod klinički negativne aksile preporučuje se učiniti biopsiju limfnog čvora "čuvara". Ukoliko su pozitivana do dva limfna čvora "čuvara", nije potrebno napraviti disekciju aksile. Radioterapija aksile se preporučuje ako su pozitivna više od 4 limfna čvora (5, 10).

U slučaju lokalno uznapredovalog, primarno neoperabilnog karcinoma dojke inicijalno se primjenjuje kemoterapija ili rjeđe hormonska terapija, te nakon smanjenja tumorske mase slijedi kirurški zahvat. U slučaju neodgovarajućeg smanjenja tumora, primjenjuje se radioterapija. Takva primjena kemoterapije, hormonske terapije ili radioterapije prije kirurškog zahvata naziva se neoadjuvantnom (5, 10).

U slučaju metastatskog karcinoma dojke koriste se prethodno spomenute terapijske metode uz dodatak tirozin-kinaznih inhibitora i angiostatičke terapije. Glavni je cilj postići duže preživljenje uz što bolju kvalitetu života. Dužina preživljenja ovisi o stupnju diseminacije bolesti, zahvaćenosti parehimnih organa, broju zahvaćenih organa, obilježjima tumora, komorbiditetu i dobi. Kod hormonski ovisnih tumora prvo se započinje s hormonskom terapijom. Kemoterapija se uvodi nakon neuspjeha liječenja hormonskom terapijom kod hormonski ovisnih tumora, kao jedini oblik terapije kod trostruko negativnih tumora te u kombinaciji s aniti-HER2 lijekovima u liječenju HER2-pozitivnih karcinoma (5, 10).

1.5. Procjena odgovora na neoadjuvantno liječenje

Primjena kemoterapije i/ili hormonalnog liječenja prije kirurškog liječenja, odnosno neoadjuvantno liječenje (engl. *neoadjuvant therapy* – NAT) je standard liječenja za upalne i inoperabilne, lokalno uznapredovale karcinome dojke (12).

Iako klinička istraživanja nisu pokazala razliku u lokoregionalnoj kontroli i preživljenju između pacijentica koje su primale adjuvantno liječenje u usporedbi s onima koje su primale NAT, NAT pruža jedinstvenu priliku procjene učinkovitosti liječenja *in vivo* i odabir pacijentica prikladnih za naknadni poštedni kirurški zahvat (12).

Odgovor na NAT je definiran procjenom veličine tumora prije liječenja (klinička i/ili radiološka procjena) u usporedbi s kliničkom, radiološkom i patološkom procjenom nakon liječenja. Postoje četiri kategorije odgovora: kompletni ili potpuni odgovor (engl. *complete response*), parcijalan odgovor (engl. *partial response*), minimalan odgovor ili izostanak odgovora (engl. *minimal or no response*), te progresivna bolest (engl. *progressive disease*) (12).

Važna odrednica je patološki utvrđen kompletni ili potpuni odgovor na liječenje (engl. *pathologic complete response* - pCR). Definiran je kao potpuni nestanak invazivnog karcinoma u dojci i aksilarnim limfnim čvorovima nakon završetka NAT. Rezidualni CIS (*carcinoma in situ*) može biti prisutan, odnosno ne isključuje pCR jer nalazak istog ne utječe na preživljenje. Stopa pCR se kreće od 15% do 30% ovisno o vrsti tumora i vrsti terapijskog protokola. Većina istraživanja je pokazala da pacijenti koji su postigli pCR imaju bolje

dugoročno preživljenje, te ukupno preživljenje bez znakova povrata bolesti u usporedbi s non-responderima (12).

Odgovor na NAT se tijekom liječenja procjenjuje kliničkim metodama (klinički pregled i radiološke pretrage), a nakon liječenja pato-histološkim pregledom tkiva. Klinički pregled i radiološke metode (mamografija i ultrazvuk) podliježu većoj varijabilnost u interpretaciji nalaza uz mogučnost pogreške u procjeni rezidualnog karcinoma (12).

S druge strane, patohistološkom procjenom uzorka nakon NAT-a može se točno odrediti prisutnost i udio rezidualne bolesti te se stoga smatra zlatnim standardom procjene odgovora na NAT (12).

1.5.1. Klinička procjena odgovora na neoadjuvantno liječenje

Uloga palpacije kao kliničke metode ima ulogu u pacijenata s malim ili izostalim učinkom na primijenjeno liječenje. Naime, tumore koji su imali dobar odgovor na liječenje teže je palpirati zbog razmekšanja tumorske strome. Tvdoća tumorske strome ovisi o pojavi dezmoplastične reakcije, celularnosti i vaskularizaciji (12).

Mamografija i ultrazvučna dijagnostika imaju kritičnu ulogu u detekciji karcinoma dojke. Međutim, one ne pružaju kvantitativne informacije o odgovoru na liječenje te se za procjenu koriste druge metode. DCE (engl. *dynamic contrast-enhanced*) MRI (engl. *magnetic resonance imaging*) ili CT (engl. *computed tomography*) i FDG (engl. ^{18}F-*fluorodeoxyglucose*) PET (engl. *positron-emission tomography*) su pokazali obećavajuće rezultate u procjeni učinka liječenja. Procjena tumorske vaskularnosti i funkcionalnog volumena DCE-MRI-om prije i tijekom liječenja te procjena protoka krvi i metabolizma tumora PET ^{15}O-vodom i FDG-om su se pokazale i kao prediktivne metode (12).

1.5.2. Patološka procjena odgovora na neoadjuvantno liječenje

Budući da dio pacijenata neće imati rezidualni tumor nakon NAT-a, važno je dobiti odgovarajući uzorak tkiva prije samog liječenja kojim se postavlja pouzdana dijagnoza te procijenjuje ekspresija hormonskih (ER i PR) receptora, HER2/neu status i proliferacijska aktivnost. Uzorak tkiva prije odluke o liječenju najčešće se dobija iglenom biopsijom te patohistološko izvješće mora sadržavati: histološki tip tumora, gradus, prisustvo nekroze,

limfatičnu i vaskularnu invaziju, status hormonskih (ER i PR) receptora, HER2/neu status i Ki-67 proliferacijski indeks kako bi se izabralo najprikladnije liječenje uz mogučnost usporedbe kliničko-patoloških parametara nakon liječenja (12).

Kako bi se procijenio odgovor na liječenje, važno je utvrditi status limfnih čvorova prije i nakon NAT-a. Za procjenu se koriste citološka punkcija i iglena biopsija klinički suspektnih limfnih čvorova, a za klinički negativne limfne čvorove biopsija limfnog čvora "čuvara" (engl. *sentinel lymph node biopsy* – SLN). Kod pacijentica s klinički pozitivnim limfnim čvorovima prije NAT-a za vrijeme resekcije primarnog tumora najčešće se provodi i potpuna aksilarna limfadenektomija (12).

SLN biopsija se koristi u slučajevima klinički negativnih limfnih čvorova te kod negativnih rezultata citološke punkcije ili iglene biopsije. Ukoliko je SLN negativan, nije potrebna dodatna aksilarna limfadenektomija nakon NAT-a. Međutim, kod pozitivnih rezultata SLN biopsije, u slučaju uklanjanja svih zahvaćenih limfnih čvorova samom biopsijom, neće biti moguća procjena terapijskog odgovora (12).

Makroskopski pregled

Identifikacija ležišta tumora je važna za procjenu odgovora na liječenje. U slučaju izostanka odgovora, identifikacija ležišta je jednostavna jer je tumor palpabilan i nakon liječenja. U pacijentica s poštednim kirurškim zahvatom je potrebno imati radiografski potvrđene kalcifikacije ili mjesto ležišta tumora obilježeno klipsama. U slučaju nedostatka istih, preostaje samo makroskopska i mikroskopska identifikacija ležišta tumora kako bi se uvjerili da je samo ležište uklonjeno. Za uzorke mastektomije u kojima tumorska masa nije lako detektabilna, od znatne pomoći je detaljan opis mjesta tumora (npr. kvadrant i udaljenost od bradavice) ili kirurško označavanje intraoperacijskim šavovima. Ležište tumora, u slučaju vrlo dobrog odgovora na NAT, makroskopski može izgledati kao nejasno ogranično fibrozno područje gumaste konzistencije. Rezidualni tumor je vidljiv kao tkivni čvorić unutar ležišta tumora. Važno je zabilježiti veličinu makroskopski vidljivog ležišta tumora te svaku naznaku rezidualog tumora (12).

Kako bi se osigurala potpuna ekscizija tumora, vrlo je važna ekscizija čitavog ležišta tumora s čistim resekcijskim rubovima. Uzorci parcijalne resekcije trebaju biti obilježeni

bojom kako bi se procijeno status resekcijskih rubova i identificirao eventualni rezidualni tumor (12).

Masno tkivno aksilarne regije treba biti pažljivo pretraženo i svi limfni čvorovi razrezani duž duge osi. Načelno, nakon kemoterapije je teško identificirati limfne čvorove zbog njihove atrofije i fibroze. U tom slučaju se predlaže uzorkovanje fibroznih područja aksilarnog masnog tkiva te tkiva oko krvnih žila za mikroskopsku analizu (12).

Mikroskopski pregled

Prisutnost ležišta tumora mora biti mikroskopski potvrđena kad rezidualni tumor nije pronađen. Ležište tumora mikroskopski karakterizira hijalizinirana vaskularna stroma te stromalni edem i elastoza ili miksoidna promjena bez prisustva normalnih žljezdanih duktusa i lobula dojke. Stroma je najčešće infiltrirana limfocitima, histiocitima i makrofazima prepunjenim hemosiderinom. Postoje tipične promjene koje odlikuju većinu karcinoma dojke – neovisno o vrsti terapijskog protokola. Kod većina rezidualih karcinoma prisutna je smanjena celularnosti nakon NAT-a. Međutim, neki karcinomi pokazuju promjene indikativne za terapijski učinak kao što su: poremećaj žljezdane građe, povećanje obujma tumorskih stanica na račun povećanja citoplazme, citoplazmatska vakuolizacija i eozinofilne promjene, pleomorfan i bizaran izgled jezgara te smanjena mitotska aktivnost. Rezidualne tumorske stanice su često razbacane pojedinačno ili u malim nakupinama čije su granice dobro ograničene. U slučajevima gotovo potpunog pCR-a, pojedinačne razbacane stanice mogu pokazivati multinuklearnost, hiperkromaziju i nuklearno mrljanje te ih se može previdjeti na rutinskim bojenjima. U određenim slučajevima, imunohistokemijska bojenja su od pomoći za razlučivanje epitelnih stanica (citokeratin - AE1/AE3 ili CK) od makrofaga (CD68). CIS i tumorski vaskularni emobolusi su, u usporedbi s invazivnim karcinomom, relativno rezistentni na kemoterapiju. Ako je rezidualni tumor zamijećen samo u vaskularnim prostorima, smatra se nepotpunim patološkim odgovorom (12).

Odgovor na NAT nije isti u svim metastatskim limfnim čvorovima. Što se tiče terapijskog odgovora, moguće su krajnosti odnosno pojedinačni limfni čvorovi mogu pokazivati naglašenu limfoidnu depleciju i fibrozno ožiljkavanje s naznakama ili bez rezidualnog tumora, dok u drugih mogu biti prisutne krupne metastaze i nakon liječenja. Načelno, smatra se da stupanj odgovora na liječenje u limfnim čvorovima odgovara onom u

samoj dojci. Zahvaćeni limfni čvorovi s kompletnim odgovorom na liječenje su često zamijenjeni područjima hijaline skleroze, nakupinama mucina ili makrofaga bez vidljivih tumorskih stanica. pCR u prethodno infiltriranim limfnim čvorovima ponekad nije lako sa sigurnošću utvrditi jer mikrometastaze mogu zaostati bez posljedičnog ožiljka ili mogu ostaviti sitne fibrozne tračke. U pacijentica koje su inicijalno podvrgnute kirurškom zahvatu, veliki fibrozni ožiljci su neuobičajen nalaz, te se prisustvo istih u limfnim čvorovima nakon NAT, a bez prisutnosti tumorskih stanica, smatra kompletnim odgovorom na liječenje. Zahvaćene limfne čvorove s pacijalnim odgovorom na liječenje karakteriziraju izolirane ili nakupine tumorskih stanica, često okružene slojem hijaline fibroze. Imunohistokemijska bojenja na citokeratin su od pomoći pri identifikaciji tumorskih stanica koje je teško razlučiti na standardnim bojenjima. Vrlo je važno naznačiti bilo kakav učinak liječenja u rezidualnim metastatskim čvorovima (12).

1.5.3. Klasifikacijski sistemi za procjenu odgovora na neoadjuvantno liječenje

Trenutno nema službene metode za procjenu odgovora na NAT pa se koristi više klasifikacijskih sistema.

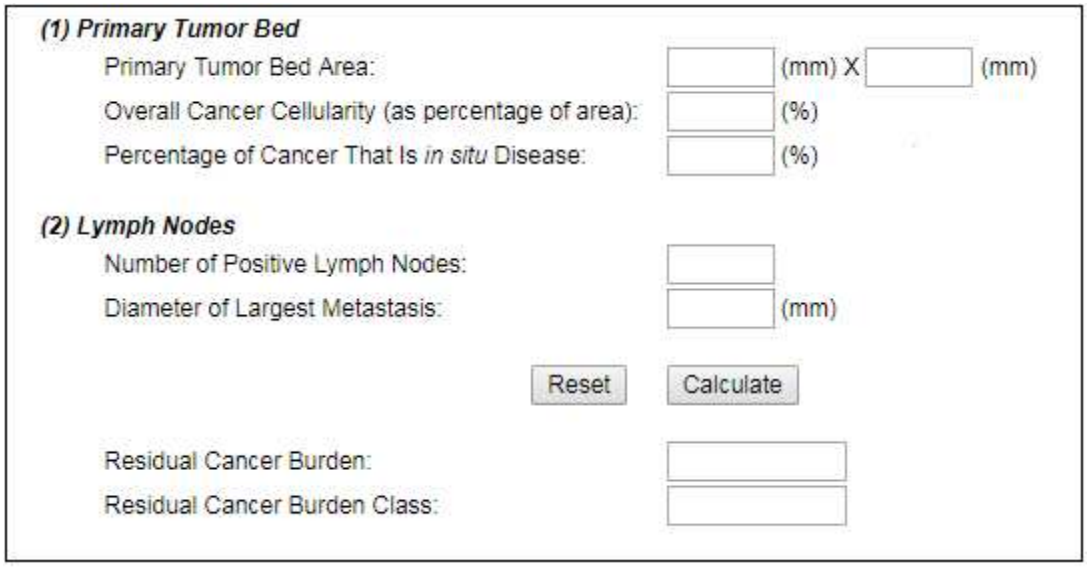
post-NAT TNM klasifikacija

Postoje dva oblika post-NAT TNM klasifikacije – klinička (yc) i patološka (yp). Iako ova klasifikacija ne uključuje promjene u celularnosti, preporuča se da se dodaju dodatne informacije vezane uz opseg rezidualne bolesti te ukupnu celularnost tumora (9, 12).

RCB klasifikacija

RCB klasifikacija se zasniva na RCB metodi (engl. *Residual Cancer Burden*). Kod ove metode šest varijabli (veličina primarnog tumora u mm, postotak ukupne celularnosti tumora, postotak CIS-a, broj pozitivnih limfnih čvorova i promjer najveće metastaze) se unosi u web kalkulator koji zatim izračunava RCB indeks i RCB kategoriju (Slika 3). RCB indeks služi kvantificiranje rezidualne bolesti nakon neoadjuvantne terapije, te se na temelju njega određeni karcinom svrstava u jednu od četiri RCB kategorije. Pod RCB0 kategoriju spadaju tumori koji imaju potpuni patološki odgovor na primjenu neoadjuvantne terapije, pod RCB1

minimalni rezidualni karcinomi, RCB2 umjereni rezidualni karcinom, dok u RCB3 kategoriju spadaju opsežni rezidualni karcinom (13,14).



Slika 3. RCB kalkulator (13)

Miller - Payne klasifikacija

Miller-Payne klasifikacija se zasniva na usporedbi tumorske celularnosti prije i nakon NAT-a. Važno je naglasiti da ova klasifikacija ne uzima u obzir i limfne čvorove, pa zato postoji mogučnost da pacijenti koji su po ovoj klasifikaciji dobro odgovorili na NAT u stvarnosti loše odgovore zbog postojanja rezidualnog tumora u limfnim čvorovima (12).

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Osnovni cilj ovog istraživanja bio je utvrditi razinu podudarnosti kliničko-patoloških značajki tumora, kao što su: veličina tumora, gradus tumora, ekspresija ER i PR, HER2/neu status i proliferacijski indeks prije i nakon primjene neoadjuvantne terapije, te utvrditi utjecaj imunofenotipa i gradusa tumora na stupanj odgovora na neoadjuvantu terapiju.

3. MATERIJAL I METODE

3.1. Ispitanice

Istraživanje je provedeno na Kliničkom zavodu za patologiju, sudsku medicinu i citologiju KBC-a Split. U studiju su uključene sve bolesnice oboljele od karcinoma dojke kod kojih je završeno neoadjuvantno liječenje u razdoblju od 1.1.2015. do 1.3.2018., a za koje su bili dostupni patohistološki nalazi prije i nakon neoadjuvantne terapije.

3.2. Metode

Iz kompjuterske baze podataka Zavoda za patologiju, sudsku medicinu i citologiju izvađeni su podaci o dobi bolesnica, veličini tumora, histološkom tipu tumora, gradusu, limfovaskularnoj invaziji, statusu hormonskih receptora, HER 2/neu statusu i proliferacijskom indeksu.

Histološki tip karcinoma dojke određen je prema smjernicama Svjetske zdravstvene organizacije (15), histološki gradus prema Elston i Ellis-ovoj shemi za sve histološke tipove raka dojke (16), a ekspresija ER i PR receptora, te HER2/neu status prema smjernicama CAP protokola (17, 18).

Procjena odgovora na neoadjuvantnu terapiju određena je RCB metodom. Kod ove metode šest varijabli (veličina primarnog tumora u mm, postotak ukupne celularnosti tumora, postotak CIS-a, broj pozitivnih limfnih čvorova i promjer najveće metastaze) se unosi u web kalkulator koji zatim izračunava RCB indeks i RCB kategoriju (13,14).

3.3. Statističke analize

Za usporedbu utjecaja imunofenotipa i gradusa tumora na odgovor na neoadjuvantnu terapiju korišten je χ^2-test. Za usporedbu kliničko-patoloških karakteristika tumora prije i nakon primjene neoadjuvantne terapije korišten je Wilcoxonov test. Zaključivanje o statističkim hipotezama provedeno je uz razinu značajnosti $P \leq 0.05$. Pri statističkoj obradi podataka korišten je program SPSS 19.0 Windows.

4. REZULTATI

U ispitivanje je uključeno 35 žena oboljelih od karcinoma dojke kod kojih je provedeno neoadjuvantno liječenje u razdoblju od 1.1.2015. do 1.3.2018., a za koje su bili dostupni patohistološki nalazi prije i nakon neoadjuvantne terapije.

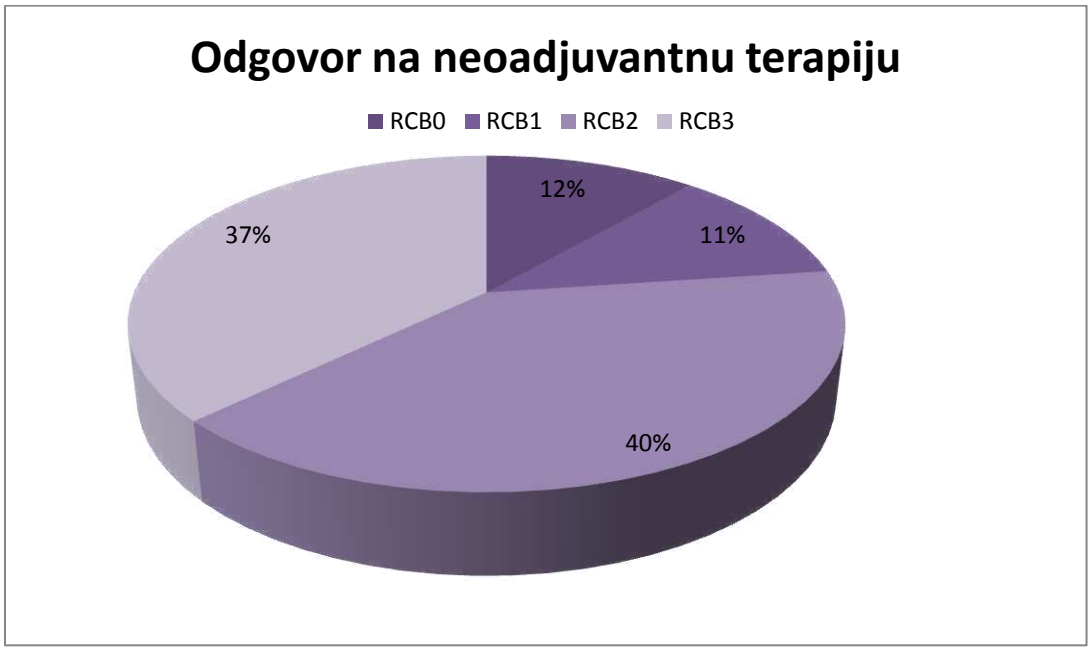
Tablica 3. Kliničko-patološke karakteristike tumora prije neoadjuvantne terapije

DOB (godine)		54 (37-88)
VELIČINA TUMORA (cm)		4 (1,2 -22)
HISTOLOŠKI TIP	NOS	26 (74,28%)
	Invazivni lobularni	4 (11,42%)
	Ostali	5 (14,28%)
GRADUS	I	3 (8,57%)
	II	16 (45,71%)
	III	14 (40%)
	X (nepoznat)	2 (5,71%)
IMUNOFENOTIP	Luminalni A	3 (8,57%)
	Luminalni B, HER2 neg.	19 (54,28%)
	Luminalni B, HER2 poz.	8 (22,85%)
	HER2 pozitivan	2 (5,71%)
	TNBC	3 (8,57%)
LIMFOVASKULARNA	Da	14 (40%)
INVAZIJA	Ne	21 (60%)
ER	Pozitivani	28 (80%)
	Negativani	7 (20%)
PR	Pozitivni	25 (71,43%)
	Negativni	10 (28,57%)
HER2 STATUS	Pozitivan	10 (28,57%)
	Negativan	25 (71,43%)
Ki67 (%)		32(2-83,5)

* Invazivni karcinom nespecificiranog tipa (NOS), Trostruko negativni karcinom (TNBC), Estrogenski receptor (ER), Progesteronski receptor (PR)

Prosječna dob bolesnica bila je 54 godine (raspon 37-88 godina), a prosječna veličina tumora prije primjene neoadjuvantne terapije iznosila je 4 cm (raspon 1,2-22 cm). Većina

tumora je bila invazivnog NOS histološkog podtipa (74,28%), 4 su bila invazivi lobularni, a od ostalih 4 su bila mješana (2 invazivni NOS/invazivni lobularni, 2 invazivni NOS/invazivni mikropapilarni), te 1 apokrini. Većina tumora bila je srednjeg (45,71%) i visokog histološkog gradusa (40%). Samo tri tumora su imala niski gradus, dok za dva tumora gradus na bioptičkom uzorku nije bilo moguće odrediti zbog malog udijela invazivne komponente. Najveći broj tumora je na osnovu imunohistokemijskih karakteristika svrstan u luminalnu B podskupinu (77,14%), a od ostalih tri tumora su imala luminalni A imunofenotip, tri TNBC imunofenotip, a dva HER2 pozitivni imunofenotip. Četrnaest bolesnica je imalo pozitivnu limfovaskularnu invaziju (40%). Estrogenski receptori su bili pozitivni u 28 bolesnica (80%), a progesteronski u 25 bolesnica (71,42%). HER2 status je bio pozitivan u 10 bolesnica (28,57%). Prosječna vrijednost proliferacijskog indeksa mjerenog primjenom Ki-67 antitijela bila je 32 (raspon 2-83,5) (tablica 3).



Slika 4. Grafički prikaz odgovora na neoadjuvantnu terapiju procijenjen primjenom RCB metode

Od ukupno 35 bolesnica, 4 (11,42%) su imale potpuni patološki odgovor na primjenu neoadjuvantne terapije - RCB0, 4 (11,42%) su imale minimalni rezidualni karcinom - RCB1, 14 bolesnica (40%) imalo je umjeren rezidualni karcinom - RCB2, a 13 (37,14%) opsežan rezidualni karcinom - RCB3 (Slika 4).

Tablica 4. Odgovor na neoadjuvantnu terapiju ovisno o imunofenotipu tumora

	UKUPNO	RCB0	RCB1	RCB2	RCB3	$\chi 2$	*P*
Luminalni A	3	0	0	1 (33,33%)	2 (66,66%)		
Luminalni B, HER2 neg.	19	0	3 (15,78%)	7 (36,84%)	9 (47,36%)		
Luminalni B, HER2 poz.	18	3 (16,66%)	1 (5,55%)	3 (16,66%)	1 (5,55%)	18,8	0,934
HER2 pozitivni	2	1 (50%)	0	0	1 (50%)		
TNBC	3	0	0	3 (100%)	0		

Od tumora koji su pokazali potpuni patološki odgovor na primjenu neoadjuvantne terapije (RCB 0) tri su bila luminalnog B imunofenotipa sa HER2 pozitivnim statusom, a jedan je bio iz HER2 pozitivne podskupine. Minimalni rezidualni karcinom (RCB 1) imala su četiri tumora luminalnog B imunofenotipa. Kod sva tri TNBC uključena u studiju odgovor na terapiju je klasificiran kao umjereni rezidualni karcinom (RCB 2). Od uzoraka sa opsežnim rezidualnim karcinomom nakon terapije (RCB 4) dva su bila luminalnog A imunofenotipa, deset luminalnog B, te jedan iz HER2 pozitivne podskupine (Tablica 4).

Tablica 5. Odgovor na neoadjuvantnu terapiju ovisno o gradusu tumora

	UKUPNO	RCB0	RCB1	RCB2	RCB3	$\chi 2$	*P*
Gradus 1	3	0	0	2 (66,66%)	1 (33,33%)		
Gradus 2	16	0	1 (6,25%)	6 (37,5%)	9 (56,25%)	11,50	0,074
Gradus 3	14	4 (28,57%)	3 (21,42%)	5 (35,71%)	2 (14,28%)		

* za dva tumora ukupni gradus prije neoadjuvantne terapije nije mogao biti određen zbog oskudne invazivne komponente tumora u uzorku iglene biopsije

Od ukupno četiri tumora koji su pokazali potpuni patološki odgovor na primjenu neoadjuvantne terapije (RCB 0), svi su bili gradusa III. Tumori gradusa I i II uglavnom su imali umjeren ili opsežan rezidualni karcinom (Tablica 5).

Tablica 6. Usporedba kliničkopatoloških karakteristika prije i nakon neoadjuvantne terapije

	PRIJE TERAPIJE (medijan)	NAKON TERAPIJE (medijan)	P
Formiranje tubula	3	3	0,592
Polimorfizam	2	3	0,182
Mitotski indeks	2	1	<0,001*
Ukupni gradus	7	6,5	0,044*
Veličina tumora	4	2	<0,001*
Ki67 (%)	32	18	<0,001*

Svaka komponenta gradusa promatrana je zasebno prije i nakon primjene neoadjuvantne terapije: za formiranje tubula nije nađena statistički značajna razlika, polimorfizam jezgara bio je naznačeniji nakon primjene terapije, ali bez statističke značajnosti (p=0,182), dok je mitotski indeks bio značajno niži nakon primjene terapije (p=0,0036). Statistička značajnost zabilježena je i za ukupni gradus, veličinu tumora, te proliferacijski indeks nakon terapije (p=0,044, p=0,000655, p=0,001168) (Tablica 6).

Tablica 7. Promjena statusa ispitivanih biomarkera nakon primjene neoadjuvantne terapije

	ER (IHC)	PR (IHC)	HER2/neu (IHC/SISH)
Ukupan broj testiranja prije terapije	35	35	35
Ukupan broj testiranja nakon terapije	29	29	29
Iz negativno u pozitivno	0	2	1
Iz pozitivno u negativno	0	1	1
Ukupan broj promjena	0	3	2

* Estrogenski receptor (ER), Progesteronski receptor (PR)

Kod svih 35 bolesnica je prije neoadjuvantne terapije napravljeno testiranje na estrogenske, progesteronske receptore i HER2 status. Kod 6 tumora invazivna komponenta je potpuno nestala nakon neoadjuvantne terapije, pa testiranje nije bilo moguće ponoviti nakon terapije. Za tri je tumora nakon primjene neoadjuvantne terapije zabilježena promjena statusa PR: dva iz negativnog u pozitivni, a jedan iz pozitivnog u negativni. Za dva je tumora zabilježena promjena HER2 statusa: jedan iz negativnog u pozitivni, a jedan iz pozitivnog u negativni. Za status ER nije zabilježena niti jedna promjena (Tablica 7).

5. RASPRAVA

Karcinom dojke najčešći je zloćudni tumor u žena u razvijenim zemljama (5). Metode liječenja karcinoma dojke uključuju kirurgiju, radioterapiju, kemoterapiju, hormonsku terapiju i imunoterapiju. Odluka o liječenju donosi se na temelju stadija bolesti, bioloških obilježja tumora te općeg stanja bolesnice. Tu odluku, osim u hitnim stanjima, donosi multidisciplinarni tim koji čine kirurg, radiolog, patolog i onkolog (10).

Neoadjuvantna terapija označava primjenu kemoterapije, hormonske terapije, imunoterapije, a po potrebi i radioterapije prije operativnog zahvata (5).

Dok je u prošlosti neoadjuvantna kemoterapija karcinoma dojke bila rezervirana za pacijentice s lokalno uznapredovalom, inoperabilnom bolešću kako bi se smanjila veličina tumora te postigla njegova operabilnost, danas se sve češće koristi i kod manjih, operabilnih tumora s agresivnim karakteristikama, te omogučuje izvođenje poštednog umjesto radikalnog kirurškog zahvata i praćenje odgovora na terapijske protokole "in vivo" (18, 21). Iako su neke od velikih studija dokazale da ne postoji razlika u preživljenju kod primjene neoadjuvantne kemoterapije u odnosu na adjuvantnu, smatra se da su njene prednosti smanjenje veličine tumora te spriječavanje sistemske diseminacije bolesti (21, 24, 25).

U istraživanje je uključeno je 35 pacijentica koje su liječene neoadjuvantnom terapijom, a čiji su patohistološki nalazi retrospektivnom analizom izdvojeni iz baze podataka Kliničkog zavoda za patologiju, sudsku medicinu i citologiju KBC-a Split. Iz bioptičkih uzoraka dobivenih iglenom ili kirurškom biopsijom izdvojene su kliničko-patološke karakeristike tumora prije ordiniranja neoadjuvantne terapije. Srednja dob žena u vrijeme postavljanja dijagnoze bila je 54 godine, s rasponom od 37 do 88 godina. Prema podacima iz Registra za rak Republike Hrvatske iz 2015. godine, karcinom dojke je najčešći zloćudni tumor u Hrvatskoj kod žena starijih od 35 godina. S obzirom da je rak dojke iznimno rijetka pojava u žena mlađih od 20 godina, te je najčešći u vrijeme i nakon menopauze, podaci o dobi dobiveni u ovom istraživanju u skladu su s epidemiološkim podacima Registra za rak Republike Hrvatske (6). Većina tumora je bila invazivnog NOS histološkog podtipa (74%), koji je prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije ujedno i najčešći podtip invazivnog karcinoma dojke (70-80%) (4). Prosječna veličina tumora prije primjene neoadjuvantne terapije bila je 4 cm, većina tumora bila je srednjeg (46%) i visokog histološkog gradusa (40%), a prosječna vrijednost proliferacijskog indeksa mjerenog uporabom Ki-67 antigena bila je 32%, što upučuje na lokalno uznapredovale tumore s agresivnijim kliničko-patološkim karakteristikama kod kojih je primjena neoadjuvantnog liječenja metoda prvog izbora (10). Najveći broj tumora je na osnovu imunohistokemijskih karakteristika svrstan u luminalnu B podskupinu (77%). Luminalni B tumori imaju pozitivne estrogenske i/ili progesteronske

receptore, pozitivnu ili negativnu ekspresiju HER2 receptora, te visok proliferacijski indeks (7). Od ostalih tumora, tri tumora su imala luminalni A imunofenotip (9%), tri trostruko negativni imunofenotip (9%), te dva HER2 pozitivni imunofenotip (6%). Tumori luminalne A skupine imaju pozitivne estrogenske i progesteronske receptore, negativne receptore za HER2, te nizak proliferacijski indeks. Trostruko negativni tumori, kao što im samo ime govori, imaju negativne estrogenske, progesteronske i HER2 receptore, dok HER2 pozitivni tumori imaju negativne estrogenske i progesteronske receptore, te pozitivne receptore za HER2 (7).

Za procijenu odgovora na neoadjuvantnu terapiju koristili smo se RCB metodom. Kod ove metode u web kalkulator se unosi veličina primarnog tumora, postotak ukupne celularnosti tumora, postotak CIS-a, broj pozitivnih limfnih čvorova i promjer najveće metastaze. Kalkulator zatim izračunava RCB indeks i RCB kategoriju. Od ukupno 35 bolesnica, 11% je imalo potpuni patološki odgovor na primjenu neoadjuvantne kemoterapije, 11% je nakon primjene terapije imalo minimalni rezidualni karcinom, 40% je imalo umjereni rezidualni karcinom, dok je kod 37% bolesnica zabilježena opsežna rezidualna bolest. Iako način za određivanje potpunog patološkog odgovora nije standardiziran, te je trenutno u primjeni vise različitih metoda, potpuni patološki odgovor povezuje se sa boljom prognozom (22). Isto tako, niža RCB vrijednost nakon neoadjuvantne kemoterapije povezana je s manjim rizikom za povrat bolesti. Studija Teshome i Hunta je pokazala da petogodišnji rizik za povrat bolesti kod minimalnog rezidulanog carcinoma bilo 2,4% , u odnosu na 53,6% za opsežni rezidulni karcinom (25).

Dodatno, željeli smo utvrditi utjecaj imunofenotipa tumora na razinu odgovora na neoadjuvantnu terapiju. Prema našim rezultatima, potpuni patološki odgovor na primjenu neoadjuvantne terapije imala tri tumora luminalnog B imunofenotipa s HER2 pozitivnim statusom, te jedan iz HER2 pozitivne podskupine. Kako je kod obje podskupine zbog pozitivnog HER2 statusa, indicirano liječenje trastuzumabom, tome se može pripisati i bolji odgovor. Trastuzumab (Herceptin) je ciljani biološki lijek, odnosno monoklonsko protutijelo koje se veže za HER2 protein i tako blokira rast malignih stanica. U istraživanju Niikura i suradnika u koje je uključeno 21755 pacijentica iz Japanskog registra za karcinom dojke, utvrđeno je da je potpuni patološki odgovor bio najčešći kod HER2 pozitivnih tumora (24,6%), a među njima bolji patološki odgovor postigli su tumori koji su uz to bili i ER negativni, a liječeni su trastuzumabom (20). Od tumora sa opsežnim rezidualnim karcinomom, 12 ih je bilo luminalnog imunofenotipa, i to dva luminalnog A imunofenotipa te

deset luminalnog B imunofenotipa. Meta-analiza koju su napravili Teshome i Hunta uspoređujući rezultate 30 studija, pokazala je da HER-pozitivni tumori i TNBC imaju 7 puta, odnosno 5 puta veću vjerojatnost postizanja potpunog patološkog odgovora u odnosu na hormone receptor-pozitivne tumore. Tako je potpuni patološki odgovor za HER2 pozitivne/HR negativne tumore iznosio 38,9%, za TNBC 31,1%, za HER2 pozitivne/HR pozitivne 18,7%, te za HER2 negativne/HR pozitivne 8,3% (25). Sva tri TNBC uključena u našu studiju imala su umjereni rezidualni karcinom nakon neoadjuvantne kemoterapije, što se može pripisati malom uzorku, koji je ujedno i najveće ograničenje ove studije.

Također, odgovor na neoadjuvantnu terapiju varirao je ovisno o gradusu tumora, pa su od ukupno četiri tumora sa potpunim patološkim odgovorom svi bili visokog gradusa. Razlog tome leži u činjenici da tumori višeg gradusa imaju viši mitotski i proliferacijski indeks, a kako kemoterapija djeluje na stanice koje su u diobi kod takvih tumora je bolji odgovor na terapiju očekivan (25).

Usporedili smo kliničko-patološke karakteristike tumora (formiranje tubula, polimorfizam jezgara, mitotski indeks, ukupni gradus, veličina tumora i proliferacijski indeks) prije i nakon neoadjuvantne terapije. Polimorfizam jezgara bio je naznačeniji nakon primjene neoadjuvantne kemoterapije, ali bez statističke značajnosti. U istraživanju Reddya i Applea polimorfizam jezgara bio je također veći nakon primjene neoadjuvantne kemoterapije, isto bez statističke značajnosti (18). Poznato je da nakon neoadjuvantne kemoterapije neki karcinomi pokazuju promjene karakteristične za terapijski učinak kao što su: poremećaj žljezdane građe, povećanje obujma tumorskih stanica na račun povećanja citoplazme, citoplazmatska vakuolizacija i eozinofilne promjene, pleomorfan i bizaran izgled jezgara (12). Mitotski je indeks bio statistički značajno niži nakon primjene neoadjuvantne kemoterapije, a isto je zabilježeno u istraživanju Reddya i Applea (18). Statistička značajnost zabilježena je i za ukupni gradus, veličinu tumora, te proliferacijski indeks nakon terapije te su svi, kao što je očekivano, bili niži nakon neoadjuvantne terapije. U članku Reddya i Applea kod 48% tumora proliferacijski indeks je nakon neoadjuvantne kemoterapije bio niži (18).

Dodatno, usporedili smo statuse ispitivanih biomarkera prije i nakon neoadjuvantnog liječenja. Odabir neoadjuvantne terapije, osim o kliničko-patološkim karakteristikama, ovisi i o tumorskim biomarkerima koji se procjenjuju na bioptičkim uzorcima iglene ili otvorene kiruške biopsije. S obzirom da se ekspresija tumorskih biomarkera može promijeniti, nakon neoadjuvantne kemoterapije i kirurškog zahvata trebalo bi ponoviti njihovo testiranje na

resekcijskim uzorcima tkiva. Postoje brojni razlozi koji mogu dovesti do promijene tumorskih biomarkera, a najčešći su intratumorska heterogenost, djelovanje kemoterapije, međulaboratorijska varijabilnost i sama promjenjivost tumora tijekom vremena (18). Promjena statusa biomarkera je bitna zbog eventualne daljnje primjene hormonske terapije, te ciljane terapije trastuzumabom ili lapatanibom. Kod svih 35 bolesnica uključenih u ovo istraživanje prije neoadjuvantne terapije napravljeno je testiranje na estrogenske, progesteronske receptore i HER2 status, a budući da je kod 6 tumora invazivna komponenta potpuno nestala nakon neoadjuvantne terapije, testiranje nije bilo moguće ponoviti nakon terapije. Za tri od ukupno 29 tumora nakon primjene neoadjuvantne terapije zabilježena je promjena statusa PR, i to za dva tumora iz negativnog u pozitivni, te za jedan tumor iz pozitivnog u negativni. Za status ER nije zabilježena niti jedna promjena. U članku Reddya i Applea nađena je statistički značajna promjena statusa PR kod 26% tumora iz pozitivnih u negativne, dok je 2% inicijalno negativnih tumora nakon terapije postalo pozitivno (18). Za status ER nije zabilježena niti jedna promjena. U članku Niikura i suradnika 4,6% ER pozitivnih tumora je postalo negativno, dok je 9,3% ER negativnih tumora postalo pozitivno (20). Što se HER2 status tiće, u našem istraživanju za dva je tumora zabilježena promjena: jedan iz negativnog u pozitivni, a jedan iz pozitivnog u negativni. U istraživanju Niikura i suradnika 21,4% HER2 pozitivnih tumora je nakon terapije postalo negativno, dok je 3,4% negativnih tumora postalo pozitivno (20). Neoadjuvantna kemoterapija zasnovana na antraciklinima i taksanima može utjecati na HER2 IHC status i to tako da smanjuje ekspresiju HER2 proteina. S druge strane, ta ista terapija ne mora djelovati amplifikaciju HER2 gena. Zbog toga bi se kod tumora s promijenjenim HER2 IHC statusom trebalo napraviti i testiranje FISH-om da bi se otkrio točan status HER2 gena (23). Promjena HER2 negativnog u pozitivni status je isto moguća ali nije toliko dobro istražena. Iako transformacija HER2 statusa iz negativnog u pozitivni nije česta, za pacijentice sa lošim odgovorom na terapiju preporuća ponoviti biopsiju radi ponovne procjene HER2 statusa ili testiranje provesti na metastazi iz aksilarnog limfnog čvora (19). U članku Reddya i Applea je napravljen pregled 31 studije koje su proučavale promjene tumorskih biomarkera nakon neoadjuvantne kemoterapije karcinoma dojke. Utvrđeno je da su promjene za ER varirale od 0% do 42,4%, za PR 13,2%-67%, za HER2 0%-35%, te za proliferacijski indeks 7%-92,4% (18).

Američko društvo za kliničku onkologiju je objavilo smjernice koje preporučuju ponovno testiranje tumorskih biomarkera na tkivu udaljenih metastaza karcinoma dojke. Za

sada još ne postoje smjernice da li bi se testiranje trebalo ponoviti nakon neoadjuvatne kemoterapije, pa se praksa razlikuje širom svijeta (18).

Iako je ovo istraživanje provedeno na malom broju uzoraka, promjene biomarkera zabilježene nakon primjene neoadjuvantne kemoterapije upućuju da je ponovno testiranje potrebno, osobito ako je u bioptičkom uzorku njihova ekspresija bila negativna, da bi se pacijenticama omogučila najbolja individualizirana terapija.

6. ZAKLJUČCI

1. U ovo istraživanje uključeno je 35 pacijentica koje su liječene neoadjuvantnom terapijom. Prosječna veličina tumora prije primjene neoadjuvantne terapije bila je 4 cm, većina tumora bila je srednjeg i visokog histološkog gradusa, a prosječna vrijednost proliferacijskog indeksa mjerenog uporabom Ki-67 antigena bila je 32%, što upućuje na lokalno uznapredovale tumore s agresivnijim kliničko-patološkim karakteristikama.

2. Na osnovu imunohistokemijskih karakteristika odredili smo imunofenotip tumora. Najveći broj tumora bilo je luminalnog B imunofenotipa (77,14%). Od ostalih, tri tumora su imala luminalni A imunofenotip (8,57%), tri trostruko negativni imunofenotip (8,57%), a dva HER2 pozitivni imunofenotip (5,71%).

3. Primjenom RCB metode procjenili smo odgovor na primjenu neoadjuvantne terapije. Od ukupno 35 bolesnica, 11,42% imalo je potpuni patološki odgovor na primjenu neoadjuvantne terapije, 11,42% je imalo minimalni rezidualni karcinom, 40% umjeren rezidualni karcinom, a 37,14% opsežan rezidualni karcinom.

4. Uspoređujući utjecaj imunofenotipa tumora na razinu odgovora na neoadjuvantnu terapiju, zabilježili smo najbolji odgovor kod tumora s pozitivnim HER2 statusom, te su od četiri tumora s potpunim patološkim odgovorom tri tumora bila luminalnog B imunofenotipa s HER2 pozitivnim statusom, te jedan iz HER2 pozitivne podskupine.

5. Uspoređujući utjecaj gradusa tumora na razinu odgovora na neoadjuvantnu terapiju, bolji odgovor zabilježen je kod tumora višeg gradusa, te su sva četiri tumora sa potpunim patološkim odgovorom bili visokog histološkog gradusa.

6. Uspoređujući kliničko-patološke karakteristike tumora (formiranje tubula, polimorfizam jezgara, mitotski indeks, ukupni gradus, veličina tumora i proliferacijski indeks) prije i nakon neoadjuvantne terapije, zabilježili smo statistički značajno niži mitotski indeks, ukupni gradus, veličinu tumora, te proliferacijski indeks u resekcijskim uzorcima, što se može pripisati djelovanju kemoterapije.

7. Uspoređujući status biomarkera prije i nakon neoadjuvantnog liječenja, zabilježena je razlika u ekspresiji PR i HER2 statusa. S obzirom da se ekspresija tumorskih biomarkera može promijeniti nakon primjene kemoterapije, preporuča se testiranje ponoviti na resekcijskim uzorcima tkiva.

7. POPIS CITIRANE LITERATURE

1. Stanec S. Dojka. U: Šoša T, Sutlić Ž, Stanec Z, Tonković I, ur. Kirurgija. Zagreb: Naklada Ljevak; 2007. str. 884-92.
2. Jakić-Razumović J, Tomić S. Bolesti dojke. U: Damjanov I, Sewerth S, Jukić S, Nola M. Patologija. 5. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2018. str. 639-58.
3. Krmpotić-Nemanić J, Marušić A. Anatomija čovjeka. 2. korigirano izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2007. str. 594.
4. Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, Tan PH, van de Vijver MJ. WHO Classification of Tumours of the Breast. 4.izd. Lyon: IARC; 2012.
5. Vrdoljak E, Šamija M, Kusić Z, Petković M, Gugić D, Krajina Z. Klinička onkologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2013. str. 193-202.
6. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Registar za rak, Incidencija raka u Hrvatskoj 2015. Bilten br.40. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2018.
7. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA i sur. Molecular portraits of human breast tumors. Nature. 2000;406(6797):747-52.
8. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Piccart-Gebhart M, Thurlimann B i sur. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. Ann Oncol. 2013;24(9):2206-23.
9. Hortobagyi GN, Connoolly JL, D'Orsi CJ, Edge SB, Mittendorf EA, Rugo HS, urednici. AJCC Cancer Staging Manual. 8. izd. Chicago: The American College of Surgeons; 2017.
10. Šeparović R, Ban M, Silovska T, Oresković LB, Soldić Ž, Podolski P i sur. Clinical guidelines for diagnosis, treatment and monitoring of patients with invasive breast cancer – Croatian Oncology Society. Lijec Vjesn. 2015;137(5-6):143-9.
11. Brkljačić B, Brnić Z. Dojka. U: Hebrang A, Klarić-Čustović R. Radiologija. 3. obnovljeno i dopunjeno izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2007. str. 349-60.
12. Dabbs DJ. Breast Pathology: pathology of neoadjuvant therapeutic response of breast carcinoma. Philadelphia: Elsevier/Saunders; 2012. Str. 519-33.
13. Detailed Pathology Methods for Using Residual Cancer Burden [Internet]. [citirano 11. srpnja 2018.] Dostupno na: https://www.mdanderson.org/education-and-research/resources-for-professionals/clinical-tools-and-resources/clinical-calculators/calculators-rcb-pathology-protocol2.pdf

14. Peintinger F, Sinn B, Hatzis C, Albarracin C, Downs-Kelly E, Morkowski J i sur. Reproducibility of residual cancer burden for prognostic assessment of breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. Mod Pathol. 2015;28(7):913-20.
15. 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;41:151-211.
16. 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.
17. 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.
18. Reddy OL, Apple SK. Breast cancer biomarker changes after neoadjuvant chemotherapy: a single institution experience and literature review. Clinics Oncol. 2017;2:1245.
19. Sivarajan L, Sivarajan KM, Natarelli J, Aijaz F. Change in HER2/neu status from negative to positive following treatment in breast cancer: a case report. Case Rep Oncol. 2011;4:19-24.
20. Niikura N, Tomotaki A, Miyata H, Iwamoto T, Kawai M, Anan K, i sur. Changes in tumor expression of HER2 and hormone receptors status after neoadjuvant chemotherapy in 21755 patients from the Japanese breast cancer registry. Ann Oncol. 2016;27:480-7.
21. Schott AF, Hayes DF. Defining the benefits od neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. J Clin Oncol. 2012;15:1747-9.
22. Misun C, Yeon HP, Jin SA, Young-Hyuck I, Seok JN, Soo YC i sur. Evaluation of pathologic complete response in breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy: experience in a single institution over a 10-year period. J Pathol Transl Med. 2017;51:69-78.
23. Peifeng L, Tantan L, Yingmei W, Shuai S, Weichen Z, Yang L i sur. Influence of neoadjuvant chemotherapy on HER2/neu status in invasive breast cancer. Clin Breast Cancer. 2012;1:53-60.

24. Chatterjee A, Erban JK. Neoadjuvant therapy for treatment of breast cancer: the way forward, or simply a convenient option for patients. Gland Surg. 2017;6(1):119-24.
25. Teshome M, Hunt KK. Neoadjuvant therapy in the treatment of breast cancer. Surg Oncol Clin N Am. 2014;23(3):505-523.

8. SAŽETAK

CILJ ISTRAŽIVANJA: Osnovni cilj ovog istraživanja bio je utvrditi razinu podudarnosti kliničko-patoloških značajki tumora, kao što su: veličina tumora, gradus tumora, ekspresija ER i PR, HER2/neu status i proliferacijski indeks prije i nakon primjene neoadjuvantne terapije, te utvrditi utjecaj imunofenotipa i gradusa tumora na stupanj odgovora na neoadjuvantu terapiju.

MATERIJAL I METODE: U istraživanje je bilo uključeno 35 žena oboljelih od karcinoma dojke kod kojih je završeno neoadjuvantno liječenje u razdoblju od 1.1.2015. do 1.3.2018., a za koje su bili dostupni patohistološki nalazi prije i nakon neoadjuvantne terapije. Uvidom u medicinsku dokumentaciju Kliničkog zavoda za patologiju, sudsku medicinu i citologiju KBC-a Split izvađeni su podaci o dobi bolesnica, veličini tumora, histološkom tipu tumora, gradusu, limfovaskularnoj invaziji, statusu hormonskih receptora, HER 2/neu statusu i proliferacijskom indeksu. Za usporedbu ispitivanih varijabli korišteni su χ^2-test te Wilcoxonov test.

REZULTATI: Potpuni patološki odgovor na NAT su postigli tumori luminalnog B imunofenotipa s HER2 pozitivnim statusom te tumor iz HER2 pozitivne podskupine. Svi tumori koji su pokazali potpuni patološki odgovor na primjenu NAT bili su visokog histološkog gradusa. Mitotski indeks, ukupni gradus, veličina tumora te proliferacijski indeks nakon primjene NAT-a su bili značajno niži. Kod tri tumora zabilježena je promjena statusa PR, a kod dva promjena HER2 statusa nakon NAT-a.

ZAKLJUČCI: Najbolji odgovor na neoadjuvantnu terapiju su imali tumori s pozitivnim HER2 statusom, te tumori višeg gradusa. Nakon primljene neoadjuvantne terapije došlo je do statistički značajnog smanjenja mitotskog indeksa, ukupnog gradusa, veličine tumora i proliferacijskog indeksa, te razlike u ekspresiji PR i HER2 statusa u resekcijskim uzorcima. S obzirom da se ekspresija tumorskih biomarkera može promijeniti nakon primjene kemoterapije, preporuča se testiranje ponoviti na resekcijskim uzorcima tkiva.

9. SUMMARY

DIPLOMA THESIS TITLE: Asessment of complete pathological response after neoadjuvant treatment of breast cancer

OBJECTIVES: The main purpose of this study was to determine the level of correlation of clinical pathological characteristics such as tumor size, tumor grade, ER and PR expression, HER2 status and proliferation index before and after neoadjuvant therapy, and to determine the effect of immunophenotype and grade on tumor response to neoadjuvant therapy.

PATIENTS AND METHODS: The study included 35 women with breast cancer who completed neoadjuvant treatment in the period from Febrauary 2015. till March 2018., for whom pathohistological findings were available before and after neoadjuvant therapy. The age of the patient, tumor size, histological type, grade, lymphovascular invasion, hormone receptor status, HER2 status and proliferation index were taken from the medical documentation of the Department of Pathology, Cytology and Forensic Medicine, University Hospital Split. For comparison of the examined variables, $\chi 2$-test and Wilcoxon test were used.

RESULTS: Complete pathological response to NAT was achieved by tumors with luminal B immunophenotype which were HER2 positive and tumor from HER2 positive subgroup. All tumors that showed complete pathological response to NAT were hystological grade III. The mitotic index, total grade, tumor size, and proliferation index after NAT were significantly lower. For three tumors PR status and HER2 status changed after NAT.

CONCLUSION: The best response to neoadjuvant therapy was seen among HER2 positive tumors and tumors with higher grade. After receiving neoadjuvant therapy tumors showed a statistically significant decrease in mitotic index, total grade, tumor size, proliferation index and difference in PR expression and HER2 status. Since the expression of tumor biomarkers may change after neoadjuvant therapy, it is recommended to repeat the testing on a tissue resection samples.

10. ŽIVOTOPIS

OSOBNI PODACI

IME I PREZIME: Karla Čikeš

DATUM I MJESTO ROĐENJA: 16. travnja 1994. godine, Split, Hrvatska

DRŽAVLJANSTVO: Hrvatsko

ADRESA STANOVANJA: Ispod sv. Lovre 6A, 21 000 Split, Hrvatska

TELEFON: +385993230994

E-ADRESA: karla.cikes@gmail.com

OBRAZOVANJE

2000. – 2001. Osnovna škola „Marjan“, Split

2001. – 2004. Osnovna škola „Spinut“, Split

2004. – 2008. Osnovna škola „Mertojak“, Split

2008. – 2012. III. gimnazija, Split

2012. → Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, smjer doktor medicine

ZNANJA I VJEŠTINE

Vozač B kategorije

Aktivno služenje engleskim jezikom

Pasivno služenje njemačkim jezikom