

# Učinkovitost neoadjuvantne terapije kod karcinoma dojke luminalnog B imunofenotipa

---

**Bjeliš, Ana**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2024**

*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://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:670217>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-09-17**



*Repository / Repozitorij:*

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU**  
**MEDICINSKI FAKULTET SPLIT**

**Ana Bjeliš**

**UČINKOVITOST NEOADJUVANTNE TERAPIJE KOD KARCINOMA DOJKE**  
**LUMINALNOG B IMUNOFENOTIPA**

**Diplomski rad**

**Akadska godina:**

**2023./24.**

**Mentor:**

**Izv. prof. prim. dr. sc. Branka Petrić Miše, dr. med.**

**Split, srpanj 2024.**

## SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
1.1. Epidemiologija raka dojke.....	2
1.2. Etiologija raka dojke.....	2
1.3. Klinička slika.....	4
1.4. Dijagnoza raka dojke.....	4
1.4.1. Anamneza i klinički pregled.....	4
1.4.2. Radiološka dijagnostika.....	4
1.4.3. Biopsija.....	5
1.4.4. Patohistologija.....	6
1.4.5. TNM klasifikacija.....	9
1.5. Liječenje ranog stadija raka dojke.....	12
1.5.1. Kirurško liječenje.....	12
1.5.2. Adjuvantna radioterapija.....	13
1.5.3. Adjuvantna kemoterapija.....	14
1.5.4. Adjuvantna hormonska terapija.....	14
1.5.5. Adjuvantna imunoterapija.....	16
1.5.6. Adjuvantni bisfosfonati.....	17
1.6. Liječenje lokalno uznapredovalog raka dojke.....	17
1.7. Liječenje metastatskog raka dojke.....	19
1.8. Praćenje raka dojke.....	21
1.9. Prognoza raka dojke.....	22
2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA.....	23
3. ISPITANICE I METODE ISTRAŽIVANJA.....	25
3.1. Ispitanice.....	26
3.2. Mjesto studije.....	26

3.3. Prikupljeni podatci.....	26
3.4. Etička načela.....	27
3.5. Statistički postupci.....	27
3.6. Opis istraživanja .....	27
4. REZULTATI .....	28
5. RASPRAVA.....	38
6. ZAKLJUČCI .....	47
7. LITERATURA .....	50
8. SAŽETAK .....	60
9. SUMMARY.....	62
10. ŽIVOTOPIS.....	64

## **Zahvaljujem**

*Mojoj dragoj mentorici na posvećenom vremenu i stručnom vodstvu, temeljitosti i pažnji tijekom izrade ovog diplomskog rada.*

*Mojoj mami, koja mi je primjerom pokazala što znači bezgranična ljubav. Hvala što sam ti uvijek bila prioritet.*

*Mojem tati, koji me naučio borbenosti i upornosti. Bez tvoje požrtvornosti danas ne bih bila tu gdje jesam.*

*I naposljetku, mom Tomi, uz tebe je sve bilo puno ljepše i lakše. Hvala na nesebičnoj ljubavi i podršci koja me pratila svo ovo vrijeme.*

## POPIS KRATICA

ACR – Američki studij za radiologiju od engl. *American College of Radiology*

ACS – Američko društvo za borbu protiv raka od engl. *American Cancer Society*

AI – aromatazni inhibitori od engl. *aromatase inhibitors*

AJCC – Američko udruženje za rak od engl. *American Joint Committee on Cancer*

ASCO – Američko društvo za kliničku onkologiju od engl. *American Society of Clinical Oncology*

ATAC – engl. *Arimidex (Anastrozol) Tamoxifen Alone or in Combination*

ATLAS – engl. *Adjuvant Tamoxifen Longer Against Shorter*

ATM – mutirana ataksija telangiektazija od engl. *ataxia-telangiectasia mutated*

BI-RADS – engl. *Breast Imaging Reporting & Data System*

BRCA1 – gen sklonosti za rak dojke 1 od engl. *breast cancer susceptibility gene 1*

BRCA2 – gen sklonosti za rak dojke 2 od engl. *breast cancer susceptibility gene 2*

CAP – Koledž američkih patologa od engl. *College of American Pathologists*

CDK 4/6 – ciklin ovisne kinaze 4 i 6 od engl. *cyclin-dependent kinase 4/6*

CNB – biopsija širokom iglom od engl. *core needle biopsy*

CTCs – cirkulirajuće tumorske stanice od engl. *circulating tumor cells*

ctDNA – cirkulirajuća tumorska DNA od engl. *circulating tumor DNA*

dd – engl. *dose dense*

DFS – preživljenje bez bolesti od engl. *disease free survival*

DNA – deoksiribonukleinska kiselina od engl. *deoxyribonucleic acid*

EBCTCG – engl. *Early Breast Cancer Trialists' Cooperative Group*

EFS – preživljenje do neželjenog događaja od engl. *event free survival*

ER – estrogenski receptor

ESMO – Europsko društvo za medicinsku onkologiju od engl. *European Society for Medical Oncology*

FNA – aspiracijska punkcija tankom iglom od engl. *fine needle aspiration*

HER2 – receptor humanog epidermalnog faktora rasta 2 od engl. *human epidermal growth factor receptor 2*

HER3 – receptor humanog epidermalnog faktora rasta 3 od engl. *human epidermal growth factor receptor 3*

HR – hormonski receptori

HT – hormonska terapija

mFU – medijan praćenja od engl. *median follow up*

MRI – magnetska rezonancija od engl. *Magnetic Resonance Imaging*

NAC – neoadjuvantna kemoterapija od engl. *neoadjuvant chemotherapy*

NAT – neoadjuvantna terapija

NCI – Nacionalni institut za rak od engl. *National cancer institute*

NOS – invazivni karcinom nespecificiranog tipa od engl. *not otherwise specified*

NSABP B-04 – engl. *The National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-04*

NSABP B-18 – engl. *The National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18*

NSABP B-27 – engl. *The National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-27*

OS – ukupno preživljenje od engl. *overall survival*

PALB2 – partner i lokalizator BRCA2 od engl. *partner and localizer of BRCA2*

pCR – potpuni patološki odgovor od engl. *pathological complete response*

PD-L1 – ligand programirane smrti 1 od engl. *programmed death-ligand 1*

PFS – preživljenje bez progresije od engl. *progression-free survival*

PIK3CA – katalitska alfa podjedinica fosfatidilinozitol-4,5-bisfosfat 3-kinaze od engl. *phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha*

PR – progesteronski receptor

PTEN – homolog fosfataze i tenzina od engl. *phosphatase and tensin homolog*

RCB – engl. *Residual Cancer Burden*

SERD – selektivni deregulator estrogenskih receptora od engl. *selective estrogen receptor degrader*

SERM – selektivni modulator estrogenskih receptora od engl. *selective estrogen receptor modulator*

SLNB – biopsija limfnog čvora "stražara" od engl. *sentinel lymph node biopsy*

T-DM1 – trastuzumab emtansin

T-DXd – trastuzumab derukstekan

VA-CNB – vakuumom asistirana biopsija širokom iglom od engl. *vacuum-assisted core needle biopsy*

WHO – Svjetska zdravstvena organizacija od engl. *World Health Organization*

## **1. UVOD**



## 1.1. Epidemiologija raka dojke

Karcinom dojke je najčešća zloćudna bolest u žena te predstavlja veliki globalni javnozdravstveni problem. Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije (engl. *World Health Organization*, WHO) za 2022. godinu, karcinom dojke se po incidenciji smjestio na visokom drugom mjestu, nakon karcinoma pluća, dok po mortalitetu zauzima četvrto mjesto. U 2022. godini dijagnosticirano je više od 2 milijuna novih slučajeva raka dojke te je od iste bolesti umrlo oko 670 tisuća oboljelih. Najvažniji razlozi razlike u incidenciji i mortalitetu od raka dojke na globalnoj razini su stupanj ekonomske razvijenosti, stadij bolesti u trenutku dijagnoze te način i mogućnosti liječenja ove bolesti (1).

Prema posljednjim podacima Hrvatskog registra za rak, učešće raka dojke iznosi 25% svih novodijagnosticiranih tumora kod žena. U Republici Hrvatskoj je 2021. godine dijagnosticirano 2968 žena sa zloćudnim novotvorinama dojke te je 711 umrlo od te bolesti (2).

U cilju što ranije dijagnoze bolesti i poboljšanja ishoda od iste, u Republici Hrvatskoj se od 2006. godine provodi Nacionalni program ranog otkrivanja raka dojke. Osnovna metoda probira je mamografija kojom je moguće otkriti promjene na dojci približno dvije godine ranije nego kliničkim pregledom. Program obuhvaća sve žene u dobi od 50 do 69 godina. Mamografski pregled dojki preporučeno je ponavljati svake dvije godine. Odaziv žena na mamografski pregled u našoj zemlji, prateći ga po različitim županijama, je loš i kreće se između 45% i 80% (3).

## 1.2. Etiologija raka dojke

Etiologija raka dojke pripisuje se složenoj interakciji različitih čimbenika rizika. Epidemiološke i molekularno-genetičke studije značajno su doprinijele identifikaciji tih čimbenika i boljem razumijevanju patofizioloških mehanizama nastanka raka dojke (4).

Osim spola, jedan od glavnih čimbenika rizika je starija životna dob. Većina karcinoma dojke dijagnosticira se kod žena starijih od 50 godina s tim da incidencija nakon te dobi kontinuirano raste (4). Pozitivna obiteljska anamneza značajno povećava rizik za nastanak raka dojke pa je tako procijenjeni relativni rizik za žene kojima je majka ili teta oboljela od raka dojke 8 puta veći nego u slučaju negativne obiteljske anamneze (5). Smatra se da je otprilike 10-15% tumora dojke nasljedno. Mutacije tumor-supresorskih gena BRCA1 i BRCA2 (engl. *breast cancer susceptibility gene 1 i 2*) kao i niza drugih gena uključenih u proces popravka dvostrukih lomova DNA (engl. *deoxyribonucleic acid*) poput PALB2 (engl. *partner and*

*localizer of BRCA2*), PTEN (engl. *phosphatase and tensin homolog*) i ATM (engl. *ataxia-telangiectasia mutated*) su izravno povezani s nasljednim tumorom dojke (6).

Dugotrajna izloženost organizma estrogenu ima značajan utjecaj za nastanak raka dojke. Ranija menarha te kasniji nastup menopauze povećavaju vjerojatnost nastanka ove zloćudne bolesti. Studije su pokazale da ranija životna dob kod prve trudnoće kao i veći broj trudnoća djeluju kao zaštitni čimbenici (4). Povezanost pretilosti i raka dojke nalazimo prvenstveno kod postmenopauzalnih žena gdje se perifernom konverzijom pomoću aromataznog sustava u masnom tkivu proizvodi estrogen. Važnost utjecaja egzogenih estrogena dokazala je opsežna studija koju je provela WHO. Studija je obuhvatila 67 milijuna žena diljem svijeta, a rezultati su pokazali da dugogodišnja primjena oralnih kontraceptiva kao i hormonska nadomjesna terapija u menopauzi podiže rizik za nastanak raka dojke za 1,3-1,5 puta (7).

Od egzogenih karcinogena važan značaj ima ionizirajuće zračenje, primijenjeno u dijagnostičke ili terapijske svrhe. Ostali egzogeni čimbenici su alkohol i pušenje (5). Tjelovježba smanjuje rizik od nastanka raka dojke za 10-25% u usporedbi sa sjedilačkim načinom života (8). Čimbenici rizika i njima pridruženi relativni rizici za nastanak raka dojke navedeni su u Tablici 1 (5).

**Tablica 1.** Čimbenici rizika i pripadajući relativni rizici obolijevanja od raka dojke

Čimbenik rizika	Relativni rizik za nastanak raka 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

### **1.3. Klinička slika**

Rak dojke se najčešće očituje bezbolnim čvorom u dojci. Osim toga može se prezentirati promjenama na bradavici poput uvlačenja ili pojave krvavog iscjetka. Može se pojaviti oteklina i upala u području tumora. Rjeđe se rak dojke prezentira samo s boli u području dojke bez ostalih kliničkih znakova (9). U slučaju regionalne proširenosti tumora, u aksilarnim i supraklavikularnim regijama, mogu se inspekcijom ili palpacijom uočiti povećani limfni čvorovi. Ukoliko postoje udaljene metastaze, klinička slika ovisit će o organu u kojemu se one nalaze. U uznapredovaloj fazi bolesti prevladavaju opći simptomi poput umora, gubitka na tjelesnoj težini, malaksalosti i kaheksije. Posebnu kliničku sliku ima upalni rak dojke koji se prikazuje crvenom, otečenom dojkom čija koža ima izgled narančine kore (5).

### **1.4. Dijagnoza raka dojke**

#### **1.4.1. Anamneza i klinički pregled**

Dijagnostički postupak otkrivanja raka dojke započinje anamnezom i kliničkim pregledom. Anamnestički je najvažnije saznati vrijeme proteklo od pojave prvih kliničkih simptoma i znakova do dolaska liječniku te obiteljsko opterećenje sa zloćudnim bolestima, poglavito s rakom dojke i jajnika. Također je potrebno ispitati postojanje čimbenika rizika. Klinički pregled uključuje inspekciju promjena na dojci i bradavici te palpaciju dojki i regionalne limfne drenaže, odnosno limfnih čvorova u aksilarnim i supraklavikularnim regijama (5).

#### **1.4.2. Radiološka dijagnostika**

Najvažnije slikovne pretrage u dijagnostici raka dojke su mamografija, ultrazvuk i magnetska rezonancija (engl. *Magnetic Resonance Imaging*, MRI). Mamografija se koristi kao probirna metoda za rano otkrivanje raka dojke te kao dijagnostička metoda za potvrdu suspektnog palpabilnog nalaza prilikom kliničkog pregleda. Provođenjem mamografskog probira stopa smrtnosti od raka dojke mogla bi se smanjiti za 30-40% (10). Kod žena mlađih od 40 godina, ultrazvuk dojki i regionalnih limfnih čvorova predstavlja metodu izbora za ranu detekciju raka dojke. Međutim, kod postmenopauzalnih žena zbog masne pretvorbe tkiva dojke, mogućnost detekcije tumora ultrazvukom značajno je manja. Komplementarnim korištenjem

mamografije i ultrazvuka, osjetljivost otkrivanja raka dojke doseže otprilike 97% (11). MRI dojke se najčešće koristi za predoperativnu procjenu odnosa tumora s okolnim tkivom, prvenstveno kožom i pektoralnim mišićem. Pretraga je značajna i za potvrdu multicentričnosti ili bilateralnosti tumora dojke (12). Američki studij za radiologiju (engl. *American College of Radiology*, ACR) stvorio je BI-RADS (engl. *Breast Imaging Reporting & Data System*) sustav bodovanja kako bi liječnicima omogućio kategorizaciju nalaza mamografije, ultrazvuka i MRI. Sustav klasifikacije temelji se na slikovnim značajkama tvorbe poput oblika, izgleda rubova, prisutnosti kalcifikacija i sl. Svaka BI-RADS kategorija, od 0 do 6, ima specifična klinička obilježja i preporučenu naknadnu skrb za pacijenta. BI-RADS kategorije i njihov opis nalaze se u Tablici 2 (13).

**Tablica 2.** BI-RADS kategorije

BI RADS	Opis
0	Nepotpuna procjena, zahtjeva daljnju slikovnu dijagnostičku obradu
1	Negativan nalaz
2	Dobročudan nalaz
3	Vjerojatno dobroćudan nalaz
4	Suspektan zloćudni nalaz
5	Visoko suspektan zloćudni nalaz
6	Poznata, biopsijom dokazana zloćudna tvorba

### 1.4.3. Biopsija

U svrhu konačnog postavljanja dijagnoze, tvorbu suspektnu na tumor potrebno je uzorkovati vađenjem tkiva kroz iglu pod kontrolom radioloških metoda. Invazivne metode koje razlikujemo su: aspiracijska punkcija tankom iglom (engl. *fine needle aspiration*, FNA), biopsija širokom iglom (engl. *core needle biopsy*, CNB), vakuumom asistirana biopsija širokom iglom (engl. *vacuum-assisted core needle biopsy*, VA-CNB) i kirurška biopsija. Za određivanje algoritma liječenja nužan je patohistološki nalaz stoga je preporuka da se sumnjive lezije analiziraju CNB-om ili VA-CNB-om (14).

Najčešće korištena metoda je CNB, koja osigurava veće uzorke tkiva dojke uz očuvanu arhitekturu. Većinom se izvodi pod kontrolom ultrazvuka. Osnovna je prednost ove metode mogućnost određivanja imunohistokemijskih i genetskih obilježja tumora što je značajno u individualnom planiranju liječenja te predviđanju dugoročnog ishoda (15).

FNA je dijagnostički postupak kojim se pomoću vrlo tanke igle aspirira mala količina tkiva dojke iz sumnjive lezije. Danas je primjena FNA kao dijagnostičke metode ograničena na brzu preliminarnu dijagnostiku raka dojke (16).

VA-CNB je metoda koja se pokazala kao izvrsna alternativa otvorenoj kirurškoj biopsiji, a za razliku od klasične CNB osigurava veći uzorak tkiva dojke u samo jednom aktu (17).

Otvorena kirurška biopsija kao početni dijagnostički postupak ima tek nekoliko prihvaćenih indikacija, od kojih je najčešća visoko rizična i teško dostupna lezija u dojci (18).

#### **1.4.4. Patohistologija**

Patohistološki nalaz raka dojke mora sadržavati slijedeće podatke: veličina tumora u dvije dimenzije, stupanj zloćudnosti (niski, srednji i visoki), Ki67 mitotički indeks, status estrogenskih receptora (ER) i progesteronskih receptora (PR), status receptora humanog epidermalnog faktora rasta 2 (engl. *human epidermal growth factor receptor 2*, HER2), odnos tumora prema reznim rubovima, broj pregledanih i pozitivnih limfnih čvorova aksile, podatak o postojanju infiltracije kapsule limfnog čvora odnosno okolnog masnog tkiva te prisutnost perineuralne i limfovaskularne invazije (5).

Osnovna je podjela raka dojke na *in situ* karcinom i invazivni karcinom, ovisno o proboju kroz bazalnu membranu. Otprilike 80% karcinoma dojke čini invazivni duktalni karcinom (nastaje iz izvodnih kanalića), a slijedi ga invazivni lobularni karcinom (nastaje iz žljezdanih lobula) koji čini približno 10-15% tumora. Ostali histološki podtipovi raka dojke koji se rjeđe dijagnosticiraju su tubularni, metaplastični, papilarni, mikropapilarni, mucinozni i medularni (5).

Imunohistokemijska analiza tumora dojke je važna dijagnostika nužna za liječenje u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Tumori dojke dijele se u četiri imunofenotipa na osnovu izražaja imunohistokemijskih biljega: ER, PR, HER2 te Ki67 (19).

ER jedan je od najvažnijih biomarkera raka dojke. Izražen je u približno 60-70% svih tumora i smatra se snažnim prognostičkim i prediktivnim čimbenikom jer definira vjerojatnost učinkovitosti hormonske terapije (HT). Status PR također ima značaj za određivanje prognoze bolesnica, međutim njegova je prediktivna vrijednost još uvijek kontroverzna (20).

HER2 je gen koji sudjeluje u signalnom putu rasta stanice. Otprilike 15-20% tumora pokazuje prekomjernu ekspresiju HER2 receptora na tumorskim stanicama. Poznavanje HER2 statusa danas predstavlja standard zbog mogućnosti primjene visoko učinkovite anti-HER2 terapije (20).

Ki67 proliferacijski indeks označava postotak tumorskih stanica koje pokazuju pozitivno bojanje jezgara u mitozu. Luminalni A i B rak dojke razlikuju se prema intenzitetu ekspresije PR i vrijednosti imunohistokemijski određenog Ki67. Kao prognostički čimbenik, veći Ki67 mitotički indeks ukazuje na agresivniji rak i goru prognozu. Prediktivna vrijednost Ki67 indeksa je potvrđena kod primjene neoadjuvantne kemoterapije na način da visoki Ki67 dobro korelira s potpunim patološkim odgovorom (engl. *pathological complete response*, pCR) (20).

Posljednjih godina aktivno se istražuju novi biomarkeri u cilju unaprjeđivanja personaliziranog pristupa u liječenju. Najvažniji su cirkulirajuće tumorske stanice (engl. *circulating tumor cells*, CTCs) i cirkulirajuća tumorska DNA (engl. *circulating tumor DNA*, ctDNA). CTCs su stanice koje su se odvojile od primarnog tumora ili metastatske lezije. Rezultati studija za sada pokazuju da prisutnost CTCs nakon provedenog liječenja ima neovisnu prognostičku vrijednost za rani povrat raka dojke (20).

Podtipovi raka dojke i njihovi imunohistokemijski profili prikazani su u Tablici 3 (21).

**Tablica 3.** Imunohistokemijska podjela raka dojke

<b>Podtip raka dojke</b>	<b>Imunohistokemijski profil</b>
<b>Luminalni A</b>	ER: + PR: + $\geq$ 20% HER2: - Ki67 <20%
<b>Luminalni B (HER-2 negativni)</b>	ER: + HER2: - Ki67 $\geq$ 20% i/ili PR: + <20%
<b>Luminalni B (HER-2 pozitivni)</b>	ER: + HER2: +
<b>HER-2 pozitivni</b>	ER: - PR: - HER2: +
<b>Trostruko negativni</b>	ER: - PR: - HER2: -

Luminalni A je najčešći podtip raka dojke (45-50% svih tumora). Obzirom na Ki67 proliferacijski indeks koji je manji od 20%, klinički je karakteriziran sporijim rastom od ostalih podtipova, kao i dobrim odgovorom na HT. Također, ima najbolju prognozu s odličnom stopom preživljavanja i manjom učestalošću relapsa (21).

Luminalni B tumori su agresivniji u usporedbi s luminalnim A podtipom. Visoka ekspresija Ki67 objašnjava njihov brži rast i goru prognozu. Ukupno čine 20-25% svih tumora dojke. Luminalni B podtip je biološki i klinički heterogena skupina koja zahtjeva dodatnu klasifikaciju. Ovisno o HER2 ekspresiji, luminalni B tumori pokazali su različite kliničke ishode što je potrebno uzeti u obzir prilikom utvrđivanja protokola liječenja (21).

HER2 pozitivni tumori čine 10-15% tumora dojke. Za razliku od luminalnih tumora, rastu brže te imaju goru prognozu. Prognoza HER2 pozitivnih tumora se poboljšala uvođenjem ciljane anti-HER2 terapije (21).

Trostruko negativni tumor dojke karakterizira izrazita agresivnost, što uz ograničene mogućnosti ciljanog liječenja dovodi do najgore prognoze među svim podtipovima raka dojke. Rizik od pojavljivanja ranog recidiva za trostruko negativni rak dojke veći je čak tri puta u odnosu na druge podtipove. Nasuprot tome, rizik od kasnog povrata bolesti nakon 5 godina iznosi manje od 5% (22).

### 1.4.5. TNM klasifikacija

Sve kliničke smjernice koriste stupnjevanje bolesti prema TNM klasifikaciji Američkog udruženja za rak (engl. *American Joint Committee on Cancer, AJCC*). "T" označava veličinu primarnog tumora, "N" proširenost u regionalne limfne čvorove i "M" postojanje vanregionalnih, udaljenih presadnica (23) (Tablice 4-7).

**Tablica 4.** TNM klasifikacija, T stadij

<b>T stadij</b>	<b>Opis</b>
Tx	Primarni tumor se ne može odrediti
T0	Primarni tumor se ne može dokazati
Tis	Karcinom in situ
Tis (DCIS)	Duktalni karcinom in situ
Tis (LCIS)	Lobularni karcinom in situ
Tis (Paget)	Pagetova bolest bradavice nepovezana s invazivnim i/ili in situ karcinomom u podležećem parenhimu
T1	Tumor promjera $\leq 20$ mm
T1mi	Mikroinvazija $\leq 1$ mm
T1a	Tumor promjera $>1$ mm, ali $\leq 5$ mm
T1b	Tumor promjera $>5$ mm, ali $\leq 10$ mm
T1c	Tumor promjera $>10$ mm, ali $\leq 20$ mm
T2	Tumor promjera $>20$ mm, ali $\leq 50$ mm
T3	Tumor promjera $>50$ mm
T4	Tumor bilo koje veličine s izravnim širenjem na torakalnu stijenku i/ili kožu (ulceracija ili nodul)
T4a	Zahvaćanje torakalne stijenke (ne uključuje samo invaziju pektoralnog mišića)
T4b	Edem kože (uključuje izgled kože poput narančine kore) ili ulceracija na koži dojke ili satelitski kožni čvorovi ograničeni na istu dojku
T4c	Oboje (T4a i T4b)
T4d	Inflamatorni karcinom



**Tablica 5.** TNM klasifikacija, N stadij

<b>N stadij</b>	<b>Opis</b>
Nx	Postojanje metastaza u limfnim čvorovima nije moguće odrediti
N0	Bez metastaza u regionalnim limfnim čvorovima
N1	Metastaze u nefiksiranim limfnim čvorovima
N2	Metastaze u aksilarnim limfnim čvorovima koji su međusobno ili u odnosu na okolinu fiksirani; ili metastaza u unutarnje mamarne limfne čvorove uz odsutne metastaze u aksilarnim limfnim čvorovima
N2a	Metastaze u aksilarnim limfnim čvorovima koji su međusobno ili u odnosu na okolinu fiksirani
N2b	Metastaze u unutarnje mamarne limfne čvorove uz odsutne metastaze u aksilarnim limfnim čvorovima
N3	Metastaze u infraklavikularnim ili supraklavikularnim limfnim čvorovima s/bez metastaza u aksilarne limfne čvorove; metastaze u unutarnje mamarne limfne čvorove uz metastaze u aksilarne limfne čvorove
N3a	Metastaze u infraklavikularne limfne čvorove
N3b	Metastaze u unutarnje mamarne limfne čvorove uz metastaze u aksilarne limfne čvorove
N3c	Metastaze u supraklavikularne limfne čvorove

**Tablica 6.** TNM klasifikacija, M stadij

<b>M stadij</b>	<b>Opis</b>
M0	Bez kliničkih ili radioloških dokaza udaljenih presadnica
cM0 (i+)	Bez kliničkih ili radioloških dokaza o postojanju udaljenih presadnica, uz prisutnost depozita tumorskih stanica <0,2 mm dokazanog mikroskopski ili molekularnim metodama
cM1	Udaljena presadnica dokazana klinički ili radiološki
pM1	Udaljena presadnica dokazana histološki; ili ako su u neregionalnim limfnim čvorovima, presadnice >0,2 mm

**Tablica 7.** Klinički stadiji raka dojke

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

## 1.5. Liječenje ranog stadija raka dojke

### 1.5.1. Kirurško liječenje

Kirurško liječenje predstavlja osnovni terapijski modalitet u slučaju lokalnog raka dojke. Posljednjih nekoliko desetljeća radikalni kirurški pristup evoluirao je prema manje opsežnim postupcima s ciljem očuvanja dojke (24).

Kako bi se smanjio morbiditet od radikalne mastektomije kao opsežnog i često mutilirajućeg kirurškog zahvata, vremenom su se uvodile modificirane poštudne operacije dojke (tumorektomija, segmentektomija i kvadrantektomija). Nekoliko randomiziranih, kliničkih studija uspoređivalo je ishode radikalne mastektomije i poštudnih operacija. NSABP B-04 studija (engl. *The National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-04*) je dokazala da radikalna mastektomija nije imala značajno poboljšanje u preživljenju u usporedbi s manje opsežnim operacijama. Vremenom su započela ispitivanja o multimodalnom pristupu u liječenju. Rezultati su pokazali da je kombinacija poštudne operacije i adjuvantne radioterapije doprinijela značajnom smanjenju stope lokalnih recidiva. Studija Milan I dodatno je pokazala kako nema značajne razlike u dugoročnom preživljenju onih koji su bili podvrgnuti radikalnoj mastektomiji u usporedbi s bolesnicima liječenim poštudnom operacijom i zračenjem (24). Iz toga su razloga indikacije za mastektomiju danas rezervirane za multicentrične tumore, za slučajeve nepovoljnog omjera veličine tumora i dojke, kao i za bolesnice kojima je otežana ili kontraindicirana primjena poslijeoperacijskog zračenje (25). Nakon mastektomije moguće je izvršiti rekonstrukcijski zahvat, osim u slučaju inflamatornog raka dojke ili drugog visokorizičnog tumora, gdje bi odgađanje sustavne terapije znatno utjecalo na krajnji klinički ishod (26).

Jedan od najvažnijih prognostičkih čimbenika raka dojke jest proširenost bolesti u aksilarne limfne čvorove. Veći broj zahvaćenih čvorova kao i tumorska infiltracija izvan kapsule limfnog čvora povezani su s gorom prognozom. Biopsija limfnog čvora "stražara" (engl. *sentinel lymph node biopsy*, SLNB) danas predstavlja standard u procjeni zahvaćenosti aksilarnih limfnih čvorova. Za identifikaciju sentinel čvora, preferira se tehnika dvostrukog obilježavanja limfnog čvora. Neposredno prije operacije, u područje iznad tumora, uštrcava se radioaktivni koloid, a zatim metilensko plava boja. Nakon određenog vremena, pomoću radiodetektora i plavog obojenja, definira se "vrući" limfni čvor, koji se kirurški odstrani (27).

Zahvaljujući SLNB napravljen je iskorak u probiru bolesnica za disekciju aksilarnih limfnih čvorova. Jedino u slučaju pozitivnog sentinela uz širenje tumora u okolno masno tkivo, može se savjetovati evakuacija aksilarnih limfnih čvorova. Na ovaj se način smanjuje pojavnost ozbiljnih nuspojava disekcije kao što su limfedem, ograničena pokretljivost i gubitak osjeta ruke (5,24).

### **1.5.2. Adjuvantna radioterapija**

Adjuvantna radioterapija je važan modalitet lokalnog liječenja raka dojke. Glavni je cilj zračenja uništiti moguće, zaostale mikropresadnice tumora i tako spriječiti pojavu lokalnog/lokoregionalnog recidiva. Primjena radioterapije nakon pošteđenih operacija reducirala je pojavnost lokalnog recidiva s 30-35% na manje od 5% (5).

Adjuvantna radioterapija je indicirana nakon svih pošteđenih kirurških zahvata, u visokorizičnih bolesnica nakon mastektomije (T3 i T4 tumori, veliki multicentrični tumori, pozitivan resekcijski rub, ekstenzivna limfovaskularna invazija), kao i u slučaju pozitivnih aksilarnih limfnih čvorova, neovisno o njihovom broju (25).

Preporuka je započeti s adjuvantnom radioterapijom nakon cijeljenja rane, odnosno unutar osam tjedana od završetka operacije. U slučaju da se kod bolesnice planira i adjuvantna kemoterapija, zračenje je preporučeno provesti četiri tjedna nakon završetka kemoterapije (25).

Kod standardnog frakcioniranja primjenjuju se doze od 46-50 Gy u 23-25 frakcija. U slučaju hipofrakcionirane radioterapije doza iznosi 42,5 Gy i primjenjuje se u 16 frakcija na cijelu dojku, a nakon toga se ležište tumora nadozrači dozom od 10-16 Gy u 4-8 frakcija (25).

Toksičnost radioterapije prvenstveno ovisi o primijenjenoj dozi i ciljanom volumenu zračenja. Kožne reakcije, poput eritema, hiperpigmentacije i ljuštenja kože najčešće su akutne nuspojave. Nakon 2-4 tjedna od završetka liječenja uglavnom dolazi do povlačenja navedenih kožnih promjena. Kasne komplikacije radioterapije (teleangiektazije, fibroza, poremećaj brahijalnog pleksusa, limfedem, kardiotoksičnost, pneumonitis, sekundarni malignitet) su jako rijetke, ali mogu imati značajne zdravstvene posljedice (28).

### 1.5.3. Adjuvantna kemoterapija

Kemoterapija predstavlja jedan od sustavnih oblika liječenja raka dojke. Odluka o primjeni adjuvantne kemoterapije treba uvijek biti individualizirana. Osim o biološkim osobitostima tumora, ona ovisi i o općem stanju, dobi, komorbiditetima te željama bolesnice. Adjuvantno sistemsko liječenje potrebno je započeti unutar šest tjedana od operativnog zahvata, a prva u nizu je kemoterapija (25). Kod uznapredovale lokalne i/ili lokoregionalne bolesti, kirurškom liječenju prethodi neoadjuvantna kemoterapija (26).

Danas se kao standardni protokol u adjuvantnom kemoterapijskom liječenju raka dojke primjenjuje AC-T (četiri trotjedna ciklusa kombinacije doksorubicina i ciklofosfamida praćena s dvanaest tjednih primjena paklitaksela). U bolesnica koje su dobrog općeg stanja ili onih koje imaju agresivniji oblik bolesti s visokim rizikom za pojavu recidiva, primjenjuje se u intenziviranoj formi (engl. *dose dense*, dd). AC-T dd protokol, točnije AC komponenta se ordinira svako dva tjedna uz profilaktičku primjenu hematopoetičkih čimbenika rasta (filgrastim ili pegfilgrastim) radi sljedivosti u liječenju jer je kemoterapija mijelotoksična. Antraciklini i taksani su ključne komponente režima adjuvantne kemoterapije. Međutim, njihova učinkovitost ograničena je ozbiljnom nuspojavom - kardiotoksičnošću, koja se može manifestirati kao životno ugrožavajuće zatajenje srca (5,29). Stoga je svim bolesnicama potrebno posnimiti ultrazvuk srca prije početka kemoterapije (25). Pegilirani liposomalni doksorubicin posebna je formulacija doksorubicina koja smanjuje pojavnost srčanog morbiditeta (29).

### 1.5.4. Adjuvantna hormonska terapija

Adjuvantna HT indicirana je u svih bolesnica s izraženim ER i PR bez obzira na razinu izraženosti. Važno je napomenuti da se adjuvantna HT provodi nakon kemoterapije i radioterapije kako ne bi došlo do smanjenja njihove učinkovitosti (5).

Odabir lijeka uvelike ovisi o riziku za povrat bolesti, komorbiditetima te o menopauzalnom statusu bolesnice. Iz toga je razloga, prije početka HT važno precizno definirati menopauzalni status i procijeniti rizik recidiviranja ovisno o podtipu raka dojke (25). Jedna od poznatih karakteristika luminalnih tumora je kasna pojava recidiva. Ujednačena stopa pojavljivanja recidiva tijekom razdoblja od 5 do 20 godina u snažnoj je korelaciji s veličinom primarnog tumora, statusom limfnih čvorova te stupnjem diferenciranosti tumora. Dugoročni

rizik od pojave recidiva iznosi 1-2% godišnje, a najmanje 50% svih recidiva javlja se nakon 5 godina od postavljanja dijagnoze luminalnog raka dojke (30).

Opcije HT uključuju: selektivne modulare estrogenskih receptora (engl. *selective estrogen receptor modulator*, SERM; tu spada tamoksifen), inhibitore aromataze (engl. *aromatase inhibitors*, AI; tu spadaju nesteroidni AI: anastrozol, letrozol te steroidni AI: egzemestan), selektivne deregulatore estrogenskih receptora (engl. *selective estrogen receptor degrader*, SERD; tu spada fulvestrant) i gestagene (megestrol).

Zlatni standard adjuvantne hormonske terapije kod premenopauzalnih bolesnica s niskim rizikom za povrat bolesti je SERM-tamoksifen. Tamoksifen ostvaruje različit učinak ovisno o vrsti stanice za koje se veže. Vežanje tamoksifena za stanice raka dojke ima antiestrogeni učinak, ali vežanje za stanice endometrija i kosti ima estrogenski učinak. Zato je tijekom primjene tamoksifena iznimno važno redovito obavljati ginekološke preglede (25). Ispitivanje iz 2005. godine koje je provela EBCTCG (engl. *Early Breast Cancer Trialists' Cooperative Group*) je pokazalo da adjuvantna primjena tamoksifena u trajanju od 5 godina kod ER+ raka dojke rezultirala smanjenjem stope smrtnosti za otprilike 30% (30). Randomizirano istraživanje ATLAS (engl. *Adjuvant Tamoxifen Longer Against Shorter*) pokazalo je da nastavak uzimanja tamoksifena dodatnih 5 godina (sveukupno 10 godina) dovodi do daljnjeg smanjenja stope recidiviranja i smrtnosti (31).

U premenopauzalnih bolesnica s visokim rizikom za povrat bolesti savjetuje se kirurška kastracija (obostrana salpingoovarijektomija) ili kemijska kastracija (LHRH agonistima) u kombinaciji s AI ili tamoksifenom. Na taj se način bolesnica uvodi u iatrogenu menopauzu (25,32).

Postmenopauza se definira razdobljem izostale menstruacije dužim od 12 mjeseci. U postmenopauzalnih bolesnica zlatni standard u adjuvantnom liječenju hormonski ovisnih tumora su AI: letrozol, anastrozol i egzemestan. ATAC studija (engl. *Arimidex (Anastrozol) Tamoxifen Alone or in Combination*) je primjer jedne u nizu brojnih studija koja je uspoređivala učinak anastrozola i tamoksifena kod postmenopauzalnih žena. Nakon dugogodišnjeg medijana praćenja anastrozol je značajno poboljšao preživljenje bez bolesti u odnosu na tamoksifen (30). AI svoj učinak ostvaruju blokirajući enzim aromatazu koji sudjeluje u pretvorbi androstendiona u estrogen. S obzirom na to da ovi lijekovi dovode do smanjenja koštane gustoće, prije njihove primjene nužno je napraviti denzitometriju skeleta. Trajanje liječenja iznosi 5-10 godina ovisno o riziku povrata bolesti te o podnošljivosti terapije (25,33). Postoje različiti načini odabira i sekvencioniranja adjuvantne hormonske terapije. Zbog povećanog rizika kasnog recidiva kod

luminalnih tumora, osobito kod pozitivnih aksilarnih limfnih čvorova, preporuka je provesti produljenu hormonsku terapiju samim tamoksifenom, samim AI ili njihovom kombinacijom (25).

### **1.5.5. Adjuvantna imunoterapija**

Adjuvantna imunoterapija primjenjuje se u bolesnica koje su HER2 pozitivne. Trastuzumab je humanizirano monoklonsko protutijelo, koje vezujući se za HER2 receptor ometa signalni put koji dovodi do stanične proliferacije. U bolesnica s HER2 pozitivnim rakom dojke, trastuzumab se primjenjuje u trajanju od godinu dana usporedno s kemoterapijom koja uključuje taksane (5,25). Ukoliko je indicirano, može se primjenjivati u kombinaciji s radioterapijom ili hormonskom terapijom. Od specifičnih neželjenih posljedica terapije trastuzumabom treba izdvojiti kardiotsičnost zbog čega je prije početka terapije potrebno napraviti ultrazvuk srca uz određivanje istisne frakcije lijeve klijetke (25).

Pertuzumab je humanizirano monoklonsko protutijelo koje se veže za drugu domenu HER2 receptora, u odnosu na trastuzumab. Na taj način je onemogućena heterodimerizacija HER2/HER3 te nastanak i širenje snažnog staničnog proliferacijskog signala (33). U slučaju HER2 pozitivnog tumora koji se proširio u regionalne limfne čvorove i ima visoki rizik povrata bolesti, adjuvantna imunoterapija uključuje primjenu trastuzumaba i pertuzumaba kroz godinu dana. U neoadjuvantnom liječenju HER2 pozitivnih bolesnica, uz kemoterapiju primjenjujemo dvojnju anti-HER2 terapiju. U studiji Neosphere, konkomitantno pridruživanje pertuzumaba i trastuzumaba docetakselu dovelo je do statistički značajnog povećanja stope pCR u dojci u odnosu na primjenu samo jednog protutijela uz kemoterapiju, ili same imunoterapije (34). Sigurnost primjene neoadjuvantne dvojne anti-HER2 blokade uz kemoterapijske protokole na bazi antraciklina ili platine ispitivana je u studiji Tryphena. Stopa pCR iznosila je 57%-66%, bez značajne razlike u kardiotsičnosti (35).

Zajednička ekspresija hormonskih receptora (HR) i HER2 na površini tumorskih stanica modulira klinički odgovor na hormonsku i HER2 ciljanu terapiju. U pretkliničkim studijama dokazano je da između ER i HER2 postoje zajednički signalni putevi pa tako blokada HER2 dovodi do kompenzatorne aktivacije transkripcijskih gena za ER. Na taj način tumorske stanice preživljavaju i nastavljaju s proliferacijom. Kako bi se postigla učinkovita antitumorska aktivnost, potrebna je blokada i HER2 i ER (36,37).

### 1.5.6. Adjuvantni bisfosfonati

Adjuvantna primjena bisfosfonata se savjetuje svim postmenopauzalnim bolesnicama bez obzira na status HR, HER2 status, gradus tumora, zahvaćenost aksilarnih limfnih čvorova te primjenu adjuvantne kemoterapije. Kliničke studije su pokazale da liječenje bolesnica s ranim stadijem raka dojke adjuvantnim bisfosfonatima u trajanju 2-5 godina značajno smanjuje pojavu presadnica u kost te rizik od smrti od raka dojke. Prije početka liječenja bisfosfonatima potrebno je učiniti stomatološki pregled i denzitometriju skeleta te prije svake aplikacije provjeriti razinu kalcija, ureje i kreatinina. Ozbiljne nuspojave vezane uz primjenu bisfosfonata su rijetke i uglavnom uključuju oštećenje bubrežne funkcije i osteonekrozu čeljusti (25,38).

### 1.6. Liječenje lokalno uznapredovalog raka dojke

U slučaju da je tumor dojke veći od 2 cm ili se radi o lokoregionalnoj proširenosti bolesti, odnosno kod primarno neoperabilnog raka dojke, liječenje je gotovo uvijek multimodalno i započinje s neoadjuvantnom primjenom sustavne terapije. Glavni je cilj neoadjuvantnog liječenja smanjenje veličine primarnog tumora i osiguranje kirurškog zahvata. Neoadjuvantno liječenje treba započeti unutar 2-4 tjedna od postavljanja dijagnoze i određivanja stadija raka dojke (39). Neoadjuvantna kemoterapija (engl. *neoadjuvant chemotherapy*, NAC) uvedena je kasnih 1970-ih godina, a danas se smatra esencijalnom komponentom u liječenju lokalno uznapredovalog raka dojke. Pored nabrojanih prednosti, NAC ima prognostičku vrijednost jer nam daje informacije o *in-vivo* osjetljivosti tumorskih stanica na primijenjene lijekove (40).

NAC je ekvivalentna adjuvantnoj kemoterapiji te između njih nema statistički značajne razlike u preživljenju bez bolesti (engl. *disease free survival*, DFS) i ukupnom preživljenju (engl. *overall survival*, OS). Međutim, bolesnice koje su postigle pCR nakon NAC imaju značajno bolju prognozu od onih koje ostvare rezidualnu bolest. Povezanost između pCR i poboljšanog kliničkog ishoda najveća je kod agresivnijih imunofenotipova, odnosno kod trostruko negativnog i HER2 pozitivnog raka dojke (41). Za razliku od njih, kod luminalnog (HR+/HER2-) raka dojke pCR se postiže tek u 10-20% slučajeva. Nešto niže stope postizanja pCR opažene su i kod primjene neoadjuvantne HT (42).

Bolesnicama s luminalnim B imunofenotipom raka dojke preporuka je primijeniti NAC prema AC-T dd režimu, osim u iznimnim slučajevima kada komorbiditeti bolesnice ili nuspojave kemoterapije ne dozvoljavaju ovu primjenu. Ukupno trajanje NAC je oko 4-5



mjeseci. U slučaju da bolesnice nisu kandidati za NAC, osobito bolesnice s luminalnim A imunofenotipom, prikladna opcija je neoadjuvantna HT. U tu se skupinu ubrajaju uglavnom bolesnice s višestrukim komorbiditetima, starije od 80 godina, ali i mlađe bolesnice s tumorima izrazito niskog Ki67. Neoadjuvantna HT premenopauzalnih žena uključuje totalnu hormonsku blokadu odnosno kastraciju (kiruršku ili kemijsku) u kombinaciji s AI. Randomizirane studije su uspoređivale kliničke ishode različitih vrsta HT primijenjenih u neoadjuvantnom režimu kod postmenopauzalnih bolesnica. Rezultati dosljedno ukazuju na superiornost AI u odnosu na tamoksifen. Iz tog se razloga, kod žena u postmenopauzi preferiraju AI, sami ili u kombinaciji s fulvestrantom. Trajanje neoadjuvantne HT iznosi 6-9 mjeseci (42,43).

U cilju preciznog definiranja ishoda neoadjuvantnog liječenja osmišljen je RCB (engl. *Residual Cancer Burden*) indeks. Definirane su četiri RCB kategorije (RCB0-RCB3) s ciljem kvantificiranja opsega ostatne bolesti. Ukoliko se u dojci i aksilarnim limfnim čvorovima nakon neoadjuvantnog liječenja ne nalazi ostatne bolesti, smatra se da je postignut pCR što je ekvivalentno kategoriji RCB 0. Minimalni rezidualni karcinomi ubrajaju se u RCB 1 kategoriju, umjereni rezidualni karcinomi u RCB 2 kategoriju te opsežni rezidualni karcinomi u RCB 3 kategoriju (44).

Jedan od brojnih razloga hormonske rezistencije koja rezultira gubitkom odgovora na HT jest pretjerana aktivnost ciklin ovisnih kinaza 4 i 6 (engl. *cyclin-dependent kinase 4/6*, CDK 4/6). Kompleks CDK 4/6 djeluje kao kontrolna točka u napredovanju staničnog ciklusa iz G1 faze rasta stanice u S fazu sintetiziranja DNA. Inhibicija CDK 4/6 kompleksa ciljanom terapijom dovodi do zaustavljanja stanične diobe i apoptoze stanice (45-47). Stoga, kod lokalno uznapredovalog luminalnog raka dojke nakon neoadjuvantne kemoterapije i kirurškog liječenja, odnosno kod visokorizičnih ranih karcinoma dojke (tumori veći od 5 cm i gradusa 3) u adjuvantnom liječenju hormonskoj terapiji pridružujemo CDK4/6 inhibitore tijekom dvije odnosno tri godine (abemaciklib, ribociklib) (48,49).

Ukoliko je rak dojke HR+/HER2+ (luminalni B HER2 pozitivan), NAC pridružujemo neoadjuvantnu anti-HER2 imunoterapiju trastuzumabom i pertuzumabom, te nakon operacije nastavljamo s imunoterapijom u trajanju do ukupno godinu dana. Ukoliko je indicirano, ordiniramo adjuvantnu radioterapiju te hormonsku terapiju s ili bez CDK4/6 inhibitora (39).

Ako se po ordiniranoj neoadjuvantnoj kemoterapiji koja sadrži antracikline, taksane ili njihovu kombinaciju ne postigne pCR, savjetuje se provesti adjuvantnu kemoterapiju kapecitabinom kroz 6-8 ciklusa. Naime, dokazano je da adjuvantna primjena kapecitabina

produljuje DFS i OS u bolesnica s HER2 negativnim rakom dojke koje su imale rezidualnu bolest u dojci ili regionalnim limfnim čvorovima nakon neoadjuvantnog liječenja (50).

### 1.7. Liječenje metastatskog raka dojke

Sustavna terapija je temeljni pristup u liječenju metastatskog raka dojke. Odgovarajući odabir vrste sustavnog liječenja ovisi o obilježjima tumora (hormonski status, HER2 status, Ki67 indeks), općem stanju, dobi i komorbiditetima bolesnice te stupnju proširenosti bolesti. Obzirom na kompleksnost svih navedenih parametara, odluku o liječenju potrebno je individualizirati za svaku pojedinu bolesnicu (5).

Za razliku od ranijih stadija raka dojke, kod metastatskog raka obično više nije moguće potpuno ukloniti tumorsko tkivo stoga je glavni cilj u liječenju osigurati maksimalno dugo preživljenje uz što bolju kvalitetu života bolesnice (5).

Budući da je rak dojke heterogena bolest, prije odabira vrste sustavnog liječenja, preporuka je učiniti biopsiju primarnog tumora ili presadnice te odrediti status HR, HER2 i Ki67. Također je preporuka odrediti status BRCA1/2 gena. Kod trostruko negativnog raka dojke preporučuje se napraviti PD-L1 (engl. *programmed death-ligand 1*) testiranje te kod luminalnog HER2 negativnog raka testiranje na PIK3CA (engl. *phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha*) mutaciju (26).

Okosnicu liječenja luminalnih HER2 negativnih tumora, već dugi niz godina čini HT. Značajan iskorak u liječenju uočen je dodavanjem inhibitora CDK 4/6 (palbociklib, ribociklib, abemaciclib) koji su doveli do bitnog poboljšanja kontrole bolesti, odnosno statistički značajno produženog PFS (engl. *progression-free survival*) i OS. Zato danas zlatni standard u 1. linijskom liječenju metastatskog luminalnog raka dojke predstavlja kombinacija CDK4/6 inhibitora i HT (51-57).

U slučaju dokazane PIK3CA mutacije i progresije na CDK 4/6 inhibitor, preporuka je liječenje alpelisibom uz fulvestrant. Naime, dokazano je da otprilike 40% metastatskog HR+/HER2- raka dojke ima pretjeranu aktivaciju PI3K/Akt/mTOR signalnog puta što ga čini važnom metom ciljane terapije. Alfa-selektivni inhibitor PIK3CA, alpelisib, odobren je za liječenje HR+/HER2- metastatskog raka dojke nakon progresije na kombinaciju CDK4/6 inhibitora i HT prema rezultatima SOLAR 1 studije (26,58,59). Također je moguće razmotriti opciju liječenja everolimusom (mTOR inhibitor) uz HT (26).

Prema smjernicama Europskog društva za medicinsku onkologiju (engl. *European Society for Medical Oncology*, ESMO) indicirane su barem dvije linije liječenja temeljene na HT prije prelaska na kemoterapiju. Iznimka je metastatska bolest s visceralnom krizom i prijetećim zatajenjem organa, gdje se odmah ordinira kemoterapija. Sekvencijska monoterapija preferira se u odnosu na istovremenu primjenu više citostatika. Pri odabiru citostatika u obzir dolaze antraciklini, taksani, antimetaboliti i spojevi platine. Važno je voditi računa o tome koji su citostatici prethodno primjenjivani te koliki je vremenski razmak od eventualne, adjuvantne primjene (26).

Kod svih HER2 pozitivnih bolesnica, bez obzira na status hormonskih receptora, prva linija u liječenju je dvojna anti-HER2 terapija (trastuzumab i pertuzumab) uz taksane (docetaksel, paklitaksel). Taksani se daju u najmanje šest ciklusa, ovisno o podnošljivosti i opsegu bolesti, nakon čega se nastavlja terapija održavanja dvojnomo anti-HER2 terapijom do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti. Kod luminalnih HER2 pozitivnih tumora, savjetuje se dodati i HT uz trastuzumab-pertuzumab, osobito u terapiji održavanja. U slučaju progresije, standard liječenja u drugoj liniji je konjugat protutijela i citotoksičnog lijeka, trastuzumab derukstekan (T-DXd). Klinička istraživanja su potvrdila njegovu superiornost u usporedbi s trastuzumab emtansinom (T-DM1). Trastuzumab se veže za HER2 receptor na površini stanice te osigurava internalizaciju i koncentriranje citotoksičnog lijeka što posljedično dovodi do smrti tumorske stanice. Derukstekan djeluje kao inhibitor topoizomeraze I, a emtansin je inhibitor mikrotubula stanice (60). Ukoliko dođe do daljnje progresije, ostale kombinacije lijekova ovisit će prvenstveno o dostupnosti i prethodno primijenjenoj terapiji (26).

U slučaju koštanih presadnica, indicirana je terapija bisfosfonatima ili denosumabom, zajedno s palijativnom radioterapijom koja smanjuje rizik od koštanih prijeloma. Presadnice u mozak se zbrinjavaju ovisno o njihovu broju i veličini. Kad god je to moguće, bolesnice s jednom moždanom presadnicom potrebno je operirati ili ozračiti gama-nožem ili stereotaksijskom radiokirurgijom. U slučaju postojanja 1-4 presadnice, savjetuje se stereotaksijska radiokirurgija ili terapija gama-nožem. Radioterapiju cijelog mozga potrebno je razmotriti ukoliko postoje više od 4 moždane presadnice (26).

## 1.8. Praćenje raka dojke

Bolesnici liječeni od raka dojke moraju se redovito kontrolirati kod onkologa. Osnovni ciljevi periodičnog praćenja bolesnika su što ranije otkrivanje lokalnog, lokoregionalnog i diseminiranog recidiva, kontralateralnog karcinoma dojke ili novog primarnog tumora. Kontrolni pregledi onkologa su važni u otkrivanju i zbrinjavanju nuspojava i komplikacija adjuvantne terapije. Međunarodne smjernice pokazuju određenu razinu varijabilnosti u svojim preporukama za praćenje. Prema ESMO smjernicama općenito se preporučuju redoviti kontrolni pregledi svaka tri-četiri mjeseca tijekom prve dvije-tri godine praćenja te svakih šest mjeseci do pete godine praćenja i nakon toga jednom godišnje. Intervale praćenja moguće je prilagoditi ovisno o riziku pojave recidiva, kao i potrebama bolesnika (26,61).

Preporuča se jednom godišnje napraviti bilateralnu mamografiju (u slučaju pošteđenih operacija dojke) ili kontralateralnu mamografiju (u slučaju mastektomije). Također su, po preporuci onkologa, indicirani ultrazvuk dojke i MRI. Ultrazvuk je osobito koristan kod žena mlađih od 35 godina i preporuka je napraviti ga jednom do dva puta godišnje (25). Prema ESMO smjernicama, MRI dojke indiciran je kod žena mlađih od 35 godina i kod žena s genskom predispozicijom za razvoj raka dojke (61). Rutinski laboratorijski testovi (KKS, DKS, biokemijske pretrage krvi, tumorski biljezi) i ostale slikovne dijagnostičke pretrage, u asimptomatskih pacijenata nisu preporučljive te se ordiniraju prema uputama onkologa ovisno o simptomima i/ili odstupanju u nalazima (26).

Ovisno o modalitetu liječenja i potencijalnim nuspojavama, razvile su se posebne preporuke praćenja. Pacijentima koji su liječeni s AI, smjernice sugeriraju denzitometriju za kontrolu gustoće kostiju jednom u dvije godine. Za pacijente koji su liječeni tamoksifenom, indiciran je šestomjesečni ginekološki pregled uz transvaginalni ultrazvuk. Kardiološko praćenje s ultrazvučnim pregledom srca, kod bolesnica koje primaju ili su završile liječenje s potencijalno kardiotoksičnim lijekom, potrebno je provesti prema kliničkim smjernicama (tijekom liječenja svaka 3 mjeseca) (26).

Ove smjernice za sada ne uzimaju u obzir utjecaj različitih podtipova raka dojke na praćenje. Obzirom da biološke osobine raka dojke utječu na pojavnost povrata bolesti, optimalno bi bilo odrediti specifično praćenje ovisno o podtipu raka dojke. Međutim, potrebna su dodatna istraživanja kako bi se jasno definirale subpopulacije bolesnica koja bi imale korist od alternativnog protokola praćenja (62).

## 1.9. Prognoza raka dojke

Prognoza u bolesnica s rakom dojke ponajviše ovisi o stadiju i imunofenotipu bolesti pri postavljanju dijagnoze. Petogodišnje preživljenje za bolesnice s lokaliziranim rakom dojke iznosi gotovo 100% prema podacima Nacionalnog instituta za rak (engl. *National cancer institute*, NCI). Povećanjem veličine primarnog tumora te prisutnošću regionalnih i vanregionalnih presadnica, stopa preživljenja se smanjuje. Tako je za regionalni rak dojke petogodišnje preživljenje 86%, dok se u slučaju postojanja udaljenih presadnica smanjuje na otprilike 32% (63).

Za prognozu je značajno u obzir uzeti i imunofenotip raka dojke (luminalni, HER2 pozitivni, trostruko-negativni) koji izravno utječe na petogodišnje preživljenje (Tablica 8) (63).

**Tablica 8.** Petogodišnje preživljenje (%) ovisno o imunofenotipu raka dojke

<b>Podtip</b>	<b>Lokalizirani</b>	<b>Regionalni</b>	<b>Metastatski</b>
HR+/HER2-	100%	90,5%	35,4%
HR-/HER2-	92%	66,8%	14,3%
HR+/HER2+	99,3%	90,4%	45,8%
HR-/HER2+	97,3%	84,2%	39,7%

Metastatski rak dojke nije uobičajen kao početna prezentacija bolesti i javlja se u do 10% svih slučajeva. Međutim, 30% bolesnica s ranim rakom dojke će recidivirati lokalno, lokoregionalno odnosno razviti metastatsku bolest. Luminalni B podtip ima niže stope recidiviranja u odnosu na HER2 pozitivni i trostruko negativni rak dojke, no značajno je napomenuti da može biti povezan s kasnim povratom bolesti, čak i nakon 10-20 godina. Prosječno preživljenje za žene s metastatskim rakom dojke iznosi 2-3 godine (21).

## **2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA**

Primarni cilj istraživanja jest prikazati kliničke i patohistološke osobitosti novodijagnostiranih bolesnica s luminalnim B imunofenotipom karcinoma dojke liječenih neoadjuvantnom terapijom, trajanje i uspješnost neoadjuvantnog liječenja te način kirurškog i adjuvantnog onkološkog liječenja. Sekundarni cilj istraživanja jest prikazati ishode liječenja ove skupine bolesnica.

Prikupljeni su i obrađeni podaci iz povijesti bolesti 41 bolesnika s novodijagnosticiranim luminalnim B imunofenotipom karcinoma dojke liječenih neoadjuvantnom terapijom na Klinici za onkologiju i radioterapiju Kliničkog bolničkog centra Split u razdoblju od 01. siječnja 2018. do 01. lipnja 2021. godine.

Kliničke osobitosti novodijagnosticiranih oboljelih od luminalnog B raka dojke uključuju spol, životnu dob pri dijagnozi, menopauzalni status i stadij bolesti u trenutku dijagnoze bolesti.

Patohistološke osobitosti luminalnog B raka dojke uključuju histološki podtip karcinoma dojke, status i intenzitet estrogenskih i progesteronskih receptora i HER2 receptora te proliferacijski indeks Ki67.

Rezultati neoadjuvantnog liječenja prikazani su kroz opseg ostatnog karcinoma u tkivu dojke i regionalnim limfnim čvorovima nakon neoadjuvantne terapije na postoperacijskom uzorku pomoću RCB metode.

Način kirurškog liječenja prikazan je kroz opseg zahvata, a adjuvantno onkološko liječenje kroz primjenu adjuvantne radioterapije, hormonske terapije, bisfosfonata i kemoterapije.

Ishodi liječenja uključuju pojavnost povrata bolesti (lokalnog, lokoregionalnog i diseminiranog) te preživljenje do neželjenog događaja i ukupno preživljenje.

**HIPOTEZA ISTRAŽIVANJA** je sljedeća:

Očekuje se da će bolesnice s luminalnim B imunofenotipom karcinoma dojke odgovoriti na neoadjuvantno liječenje kroz smanjenje kliničkog stadija bolesti, odnosno mjerljivu redukciju primarnog tumora i/ili infiltriranih regionalnih limfnih čvorova.

### **3. ISPITANICE I METODE ISTRAŽIVANJA**



### **3.1. Ispitanice**

U ovom retrospektivnom istraživanju uključen je 41 bolesnik s luminalnim B imunofenotipom karcinoma dojke koji je dijagnosticiran, liječen i praćen na Klinici za onkologiju Kliničkog bolničkog centra Split u razdoblju od 01. siječnja 2018. do 01. lipnja 2021. godine. Patohistološke osobitosti karcinoma dojke kao i odgovor na neoadjuvantno liječenje definirani su u Kliničkom zavodu za patologiju, sudsku medicinu i citologiju KBC Split iz uzoraka tumora dobivenih iglenom biopsijom, odnosno na definitivnom postoperacijskom uzorku.

### **3.2. Mjesto studije**

Ova retrospektivna studija je provedena na Klinici za onkologiju i radioterapiju Kliničkog bolničkog centra Split i Kliničkom zavodu za patologiju, sudsku medicinu i citologiju KBC Split uz dopuštenje Etičkog povjerenstva navedene ustanove.

### **3.3. Prikupljeni podatci**

Podatci o kliničkim osobitostima ispitanika te patohistološkim osobinama tumora prikupljeni su, unešeni u bazu podataka i analizirani. Prikupljeni podatci su uključivali osnovne informacije o ispitanicima: spol, dob, menopauzalni status i stadij bolesti u trenutku postavljanja dijagnoze bolesti. Stupnjevanje proširenosti karcinoma dojke određeno je prema TNM, odnosno AJCC klasifikaciji. Prikupljeni su podatci o samom tumoru koji je uzorkovan iglenom ili otvorenom biopsijom, odnosno definiran je imunofenotip kroz status hormonskih (estrogenskih i progesteronskih) i HER2 receptora te Ki67 indeks. Odgovor na liječenje definiran je pregledom odstranjenog tkiva dojke i regionalnih limfnih čvorova kroz RCB. Naveden je način kirurškog liječenja po završenom neoadjuvantnom liječenju kroz opseg zahvata, kao i način adjuvantnog liječenja kroz udio bolesnica liječenih adjuvantnom radioterapijom, hormonskom terapijom, bisfosfonatima i kemoterapijom.

Ishodi liječenja istraživani su prikupljanjem podataka o pojavnosti povrata bolesti, a definirani su kroz preživljenje do neželjenog događaja i ukupno preživljenje. Preživljenje do neželjenog događaja (engl. *event free survival*, EFS) je definirano razdobljem od dijagnoze bolesti do pojave lokalnog, lokoregionalnog i diseminiranog povrata bolesti, odnosno smrti. Ukupno preživljenje (engl. *overall survival*, OS) je definirano razdobljem od dijagnoze bolesti do smrti zbog bilo kog razloga.

### **3.4. Etička načela**

Plan ovog istraživanja je u skladu sa Zakonom o zaštiti prava pacijenata (NN169/04, 37/08), Zakonom o provedbi Opće uredbе o zaštiti podataka (NN 42/18) te odredbama Kodeksa liječničke etike i deontologije (NN55/08, 139/15) i pravilima Helsinške deklaracije WMA 1964 - 2013 na koje upućuje Kodeks. Etičko povjerenstvo KBC-a Split je odobrilo istraživanje rješenjem broj 2181-147/01/06/LJ.Z-23-02.

### **3.5. Statistički postupci**

Za procjenu normalnosti distribucije podataka korišten je Kolmogorov-Smirnov test. Procjena ukupnog preživljenja provedena je korištenjem Kaplan-Meierov testa. Određivanje minimuma, maksimuma i medijana napravljeno je deskriptivnim statistikom. Analize su provedene upotrebom statističkog softvera SPSS Inc. verzija 26 (Chicago, IL, SAD). Razina statističke značajnosti postavljena je na 0,05 u svim analizama.

### **3.6. Opis istraživanja**

Ova retrospektivna studija je provedena analizom podataka prikupljenih iz povijesti bolesti 41 bolesnika s luminalni B imunofenotipom karcinoma dojke u razdoblju od 01. siječnja 2018. do 01. lipnja 2021. godine, a koji su dijagnosticirani, liječeni i praćeni na Klinici za onkologiju KBC Split. Po potvrđenoj dijagnozi bolesti svi ispitanici su prezentirani na multidisciplinarnom timu za tumore dojke gdje se definirala strategija liječenja.

## **4. REZULTATI**

U ovom retrospektivnom istraživanju uključen je 41 ispitanik, 40 žena (97,5%) te 1 muškarac (2,5%) s rakom dojke luminalnog B podtipa. Svi su dijagnosticirani, liječeni i praćeni u Klinici za onkologiju i radioterapiju Kliničkog bolničkog centra Split u razdoblju od 01. siječnja 2018. do 01. lipnja 2021. godine.

Medijan životne dobi bolesnika u trenutku postavljanja dijagnoze lokalnog/lokoregionalnog raka dojke luminalnog B podtipa iznosio je 62 godine, s prevagom broja bolesnika starijih od 50 godina (32 bolesnika, 78%). Najmlađa bolesnica imala je 31 godinu, dok je najstarija imala 82 godine.

Dvije trećine dijagnosticiranih bolesnica (27 bolesnica, 65,9%) bile su u postmenopauzi. Kliničke osobitosti novodijagnosticiranih bolesnika s rakom dojke uključenih u ispitivanje prikazane su u Tablici 9.

**Tablica 9.** Kliničke osobitosti bolesnica s rakom dojke luminalnog B podtipa.

	N (%)
<b>Životna dob</b>	
< 50 godina	9 (22)
≥ 50 godina	32 (78)
<b>Menopauzalni status</b>	
Premenopauza	11 (26,8)
Perimenopauza	2 (4,9)
Postmenopauza	27 (65,9)

Rak dojke dijagnosticiran je najčešće u stadijima IIA (19 bolesnika, 46,3%), IIB (10 bolesnika, 24,4%) i IIIC (6 bolesnika, 14,6%). U Tablici 10 prikazana je raspodjela kliničkih stadija raka dojke prema AJCC klasifikaciji prilikom postavljanja dijagnoze bolesti.

**Tablica 10.** Klinički stadij prilikom postavljanja dijagnoze raka dojke luminalnog B podtipa.

AJCC stadij	N (%)
IA	3 (7,35)
IB	0 (0)
IIA	19 (46,3)
IIB	10 (24,4)
IIIA	3 (7,35)
IIIB	0 (0)
IIIC	6 (14,6)
IV	0 (0)

**Kratice:** AJCC – Američko društvo za rak od engl. *American Joint Committee on Cancer*

Uzorak tumorskog tkiva bolesnica s rakom dojke analiziran je patohistološki u Kliničkom zavodu za patologiju, sudsku medicinu i citologiju Kliničkog bolničkog centra Split prije i nakon neoadjuvantnog liječenja. Dijagnoza raka dojke je kod 39 ispitanika (95%) postavljena iglenom biopsijom, dok je otvorena biopsija bila metoda dijagnosticiranja kod samo 2 ispitanika (5%). Multicentrični tumori dijagnosticirani su kod 10 (24%) bolesnika. Najčešći histološki tip raka dojke bio je invazivni karcinom nespecificiranog tipa (engl. *not otherwise specified*, NOS) koji je dijagnosticiran u 34 bolesnika (83%). Dijagnoza invazivnog lobularnog karcinoma dojke postavljena je u 7 bolesnika (17%). ER su bili pozitivni u  $\geq 80\%$  tumorskih stanica u 90% bolesnika, a PR su bili pozitivni u  $\leq 20\%$  tumorskih stanica u 27% bolesnika. Niska razina HER2 (HER2 1+ i HER2 2+) primijećena je u 61% bolesnika s luminalnim B podtipom raka dojke. Proliferacijski indeks, Ki67 bio je izrazito eksprimiran te je u 93% bolesnika bio iznad 20%. U Tablici 11 prikazane su patohistološke osobitosti tumora dojke u bioptičkom uzorku tkiva dojke u trenutku postavljanja dijagnoze.

**Tablica 11.** Patohistološke osobitosti luminalnog B podtipa raka dojke u trenutku postavljanja dijagnoze bolesti.

	N (%)
<b>Dijagnoza postavljena</b>	
Iglenom biopsijom	39 (95)
Otvorenom biopsijom	2 (5)
<b>Osobitost tumora</b>	
Solitaran	30 (73,6)
Multipli	10 (24)
Difuzno infiltrirajući	1 (2,4)
<b>Histološki tip</b>	
NOS	34 (83)
Lobularni	7 (17)
<b>Status ER</b>	
≥ 80%	37 (90)
< 80%	4 (10)
<b>Status PR</b>	
>20%	30 (73)
≤ 20%	11 (27)
<b>HER2 status</b>	
HER2 0	16 (39)
HER2 1+/2+	25 (61)
<b>Ki67 status</b>	
>20%	38 (93)
≤ 20%	3 (7)

**Kratice:** NOS - invazivni karcinom nespecificiranog tipa od engl. *not otherwise specified*, ER - estrogenski receptori, PR - progesteronski receptori, HER2 – receptor 2 za humani epidermalni faktor rasta od engl. *human epidermal growth factor receptor 2*

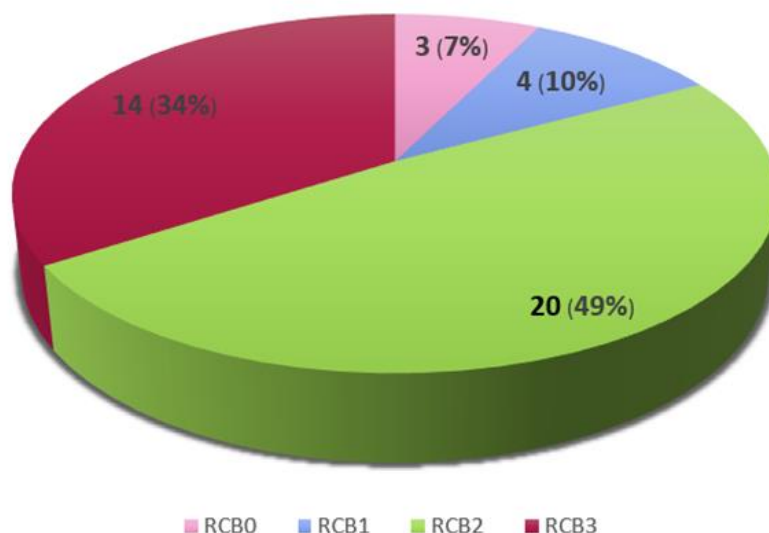
Svi su bolesnici primili neoadjuvantno liječenje, s tim da je najveći broj bolesnika liječen neoadjuvantnom kemoterapijom prema ACT dd protokolu (33 bolesnika, 80%). Ostalim bolesnicima ordinirana je neoadjuvantna hormonska terapija, većinom kombinacija SERD i AI (6 bolesnika, 15%). Medijan trajanja neoadjuvantne terapije iznosio je 5,5 mjeseci (raspon 1-13 mjeseci). Svi su bolesnici operirani nakon neoadjuvantne terapije, uglavnom mastektomijom uz disekciju aksilarnih limfnih čvorova (38 bolesnika, 93%). Preostale bolesnice podvrgnute su poštednom kirurškom zahvatu (3 bolesnice, 7%) (Tablica 12).

**Tablica 12.** Vrste neoadjuvantne terapije i način kirurškog liječenja bolesnica s rakom dojke luminalnog B podtipa.

	N (%)
<b>Neoadjuvantno liječenje</b>	
Kemoterapija (ACT dd)	33 (80)
Hormonska terapija (AI, SERD+AI)	6 (15)
CDK 4/6 inhibitor + hormonska terapija	2 (5)
<b>Kirurško liječenje</b>	
Poštedni zahvat	3 (7)
Mastektomija	38 (93)

**Kratice:** AI - aromatazni inhibitori od engl. *aromatase inhibitors*, SERD- selektivni deregulatori estrogenskih receptora od engl. *selective estrogen receptor degrader*, CDK 4/6- ciklin ovisne kinaze 4/6 od engl. *cyclin-dependent kinase 4/6*

Nakon kirurškog liječenja, učinak neoadjuvantne terapije procijenjen je pomoću RCB metode. Samo je troje bolesnika (7%) imalo potpuni patološki odgovor, odnosno RCB 0. Minimalni rezidualni karcinom (RCB 1) imala su 4 bolesnika (10%), umjereni rezidualni karcinom (RCB 2) imalo je gotovo 50% bolesnika dok je opsežni rezidualni karcinom (RCB 3) imalo 34% bolesnika. Svi bolesnici s potpunim patološkim odgovorom liječeni su neoadjuvantnom kemoterapijom. Nije zabilježena progresija bolesti tijekom i nakon neoadjuvantnog liječenja. Na Slici 1 prikazan je ishod neoadjuvantnog liječenja kod bolesnika s luminalnim B imunofenotipom kroz udio pojedinih RCB kategorija.



**Slika 1.** RCB (engl. *Residual Cancer Burden*) nakon neoadjuvantnog liječenja bolesnica s rakom dojke luminalnog B podtipa.

Na patohistološkom uzorku tkiva nakon operacije ponovno je definiran status Ki67 proliferacijskog indeksa i izraženost HER2 receptora. Uočeno je smanjenje Ki67 indeksa kod 33 bolesnice (81%) nakon neoadjuvantne terapije. Kod 10 bolesnica (25%) je zabilježena promjena HER2 statusa iz većeg u manji (Tablica 13).

**Tablica 13.** Promjena statusa Ki67 proliferacijskog indeksa i HER2 izraženosti nakon neoadjuvantnog liječenja bolesnica s rakom dojke luminalnog B podtipa.

	N (%)
<b>Promjena Ki67 statusa</b>	
Da (iz većeg u manji)	33 (81)
Da (iz manjeg u veći)	3 (7)
Ne	2 (5)
Nepoznat status	3 (7)
<b>Promjena HER2 statusa</b>	
Da (iz većeg u manji)	10 (25)
Da (iz manjeg u veći)	5 (12)
Ne	23 (56)
Nepoznat status	3 (7)

**Kratice:** HER2 - receptor 2 za humani epidermalni faktor rasta od engl. *human epidermal growth factor receptor 2*



Nakon kirurškog zahvata, 40 bolesnika (97,6%) je primilo adjuvantnu lokalnu/lokoregionalnu radioterapiju i hormonsku terapiju. Adjuvantna kemoterapija, odnosno adjuvantni kapecitabin ordiniran je kod 10 bolesnika (24%), dok je adjuvantne bisfosfonate primalo 35 bolesnika (85,4%). U Tablici 14 prikazan je način adjuvantne terapije kod bolesnika s luminalnim B imunofenotipom liječenih inicijalno neoadjuvantno.

**Tablica 14.** Vrste adjuvantnog liječenja bolesnica s rakom dojke luminalnog B podtipa.

	N (%)
<b>Adjuvantna radioterapija</b>	
Da	40 (97,6)
Ne	1 (2,4)
<b>Adjuvantni kapecitabin</b>	
Da	10 (24)
Ne	31 (76)
<b>Adjuvantna hormonska terapija</b>	
Da	40 (97,6)
Ne	1 (2,4)
<b>Adjuvantni bisfosfonati</b>	
Da	35 (85,4)
Ne	6 (14,6)

Nakon medijana praćenja (engl. *Median follow up*, mFU) od 41,5 mjeseci (raspon 8-71 mjeseci) lokalni recidiv se pojavio kod 1 bolesnika (2,4%), lokoregionalni recidiv također kod 1 bolesnika (2,4%) dok je kod 5 bolesnika dijagnosticirana diseminirana bolest (12,2%). Udaljeni su recidivi najčešće dijagnosticirani u kostima, ali su evidentirani i u visceralnim organima (jetra, pluća, mozak). Novi primarni tumor razvio se kod 2 bolesnika (5%). Kod jedne bolesnice razvio se novi primarni tumor gušterače, dok je kod druge bolesnice novi primarni tumor dijagnosticiran u debelom crijevu (Tablica 15).

**Tablica 15.** Prikaz pojavnosti recidiva i novih primarnih tumora kod bolesnica s rakom dojke luminalnog B podtipa.

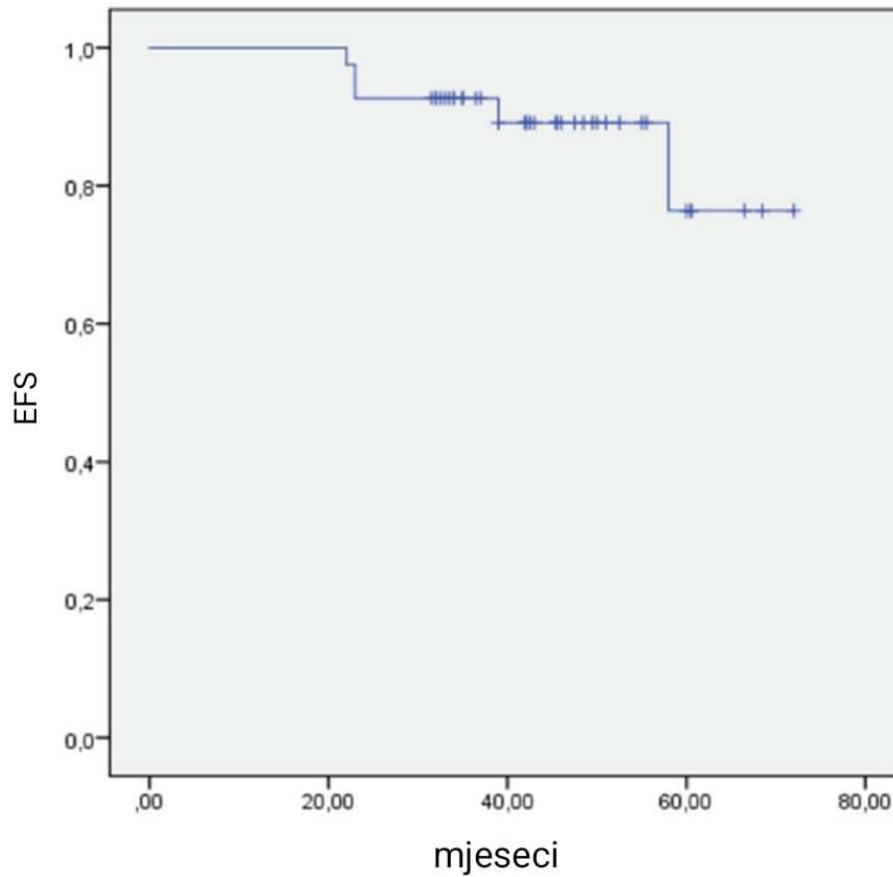
	<b>N (%)</b>
<b>Recidiv</b>	
Da (lokalni)	1 (2,4)
Da (lokoregionalni)	1 (2,4)
Da (udaljeni)	5 (12,2)
Ne	34 (83)
<b>Novi primarni tumor</b>	
Da	2 (5)
Ne	39 (95)

Ishodi bolesnika na kraju ovog ispitivanja (01. siječnja 2024. godine) su sljedeći: 32 bolesnika su živa bez znakova bolesti (78%), 4 bolesnika su živa s bolesti (10%), a 5 bolesnika je umrlo zbog raka dojke (12%) (Tablica 16).

**Tablica 16.** Ishodi bolesnica s rakom dojke luminalnog B podtipa.

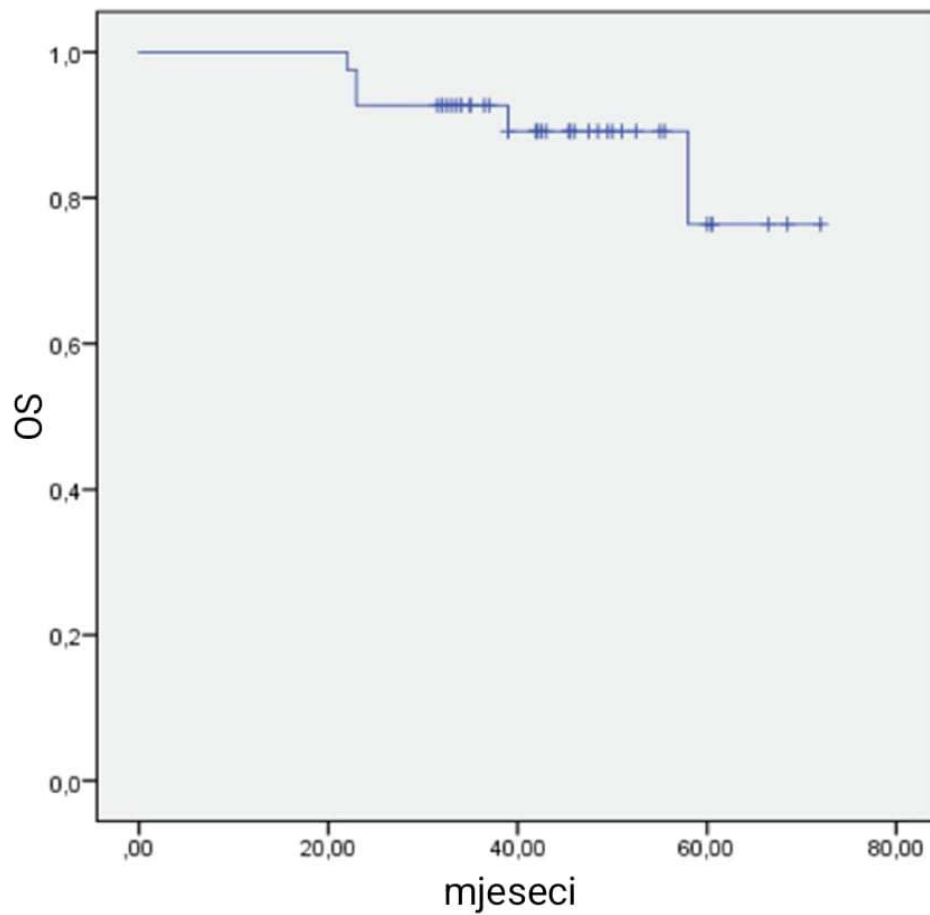
<b>Ishod</b>	<b>N (%)</b>
Živa bez bolesti	32 (78)
Živa s bolesti	4 (10)
Umrła	5 (12)

Medijan preživljenja do neželjenog događaja, odnosno recidiva bolesti i medijan ukupnog preživljenja bolesnika s rakom dojke na našoj studijskoj populaciji nisu dosegnuti. Slika 2 prikazuje Kaplan - Meier krivulju preživljenja do neželjenog događaja kod 41 bolesnika uključenog u naše istraživanje.



**Slika 2.** Kaplan - Meier krivulja preživljenja do neželjenog događaja (engl. *event free survival*, EFS) kod 41 bolesnika s rakom dojke luminalnog B podtipa koji su inicijalno primili neoadjuvantno liječenje.

Slika 3 prikazuju Kaplan - Meier krivulje ukupnog preživljenja kod 41 bolesnika uključenog u naše istraživanje.



**Slika 3.** Kaplan - Meier krivulja ukupnog preživljenja (engl. *overall survival*, OS) kod 41 bolesnika s rakom dojke luminalnog B podtipa koji su inicijalno primili neoadjuvantu terapiju.

## **5. RASPRAVA**

Rak dojke je najčešća maligna bolest dijagnosticirana u žena. Prema globalnim podacima, 2022. godine zabilježeno je preko 2 milijuna novih slučajeva raka dojke što ga čini drugim najčešćim tumorom, nakon raka pluća. Iste godine preminulo je oko 670 tisuća oboljelih, svrstavajući ga na četvrto mjesto zloćudnih uzroka smrti. Važno je napomenuti da se više od 90% bolesnica s rakom dojke može izliječiti ukoliko se dijagnoza bolesti postavi u ranom stadiju te bolest liječi po smjernicama dobre kliničke prakse (1,2).

Upoznavajući biološke i molekularno-genetičke osobitosti raka dojke, doznali smo da je riječ o vrlo heterogenoj i kompliciranoj bolesti. Temeljem imunohistokemijske analize tumorskog tkiva definirali smo četiri imunofenotipa (luminalni A i B, HER2 pozitivni, trostruko negativni) koja imaju različito biološko ponašanje i rizik povrata bolesti, pa prema tome i različitu prognozu i način liječenja. Luminalni tumori čine otprilike 70% svih tumora dojke i ubrajamo ih u manje agresivne imunofenotipove u usporedbi s trostruko negativnim i HER2 pozitivnim rakom dojke. Ovisno o vrijednosti Ki67 proliferacijskog indeksa i intenzitetu ekspresije PR, dijele se u luminalni A i B podtip. Luminalni B tumori imaju visoku ekspresiju Ki67 te negativnu ili slabu izraženost PR što objašnjava veću agresivnost, brži rast i goru prognozu u usporedbi s luminalnim A podtipom. Ukupno čine 20-25% svih tumora dojke (21).

Cilj našeg retrospektivnog istraživanja bio je ispitati kliničke i patohistološke osobitosti te ishode liječenja bolesnica s luminalnim B imunofenotipom raka dojke liječenih neoadjuvantnom terapijom. U analizi je uključeno 40 žena i 1 muškarac koji su liječeni na Klinici za onkologiju i radioterapiju KBC Split. Medijan životne dobi naših ispitanica iznosio je 62 godine (raspon 31-82 godine). Prema statističkim podacima Američkog društva za borbu protiv raka (engl. *American Cancer Society*, ACS) medijan životne dobi bolesnica u trenutku dijagnoze raka dojke iznosi 62 godine (64). U francuskoj studiji, medijan životne dobi u trenutku dijagnosticiranja luminalnih tumora iznosio je 63 godine (raspon 48-80 godina) (65). Rak dojke se u Aziji dijagnosticira u mlađoj životnoj dobi u usporedbi sa zapadnim svijetom. U japanskoj studiji koju su proveli Yamamoto i suradnici medijan životne dobi je iznosio 51 godinu (raspon 29-71 godina) jednako kao u kineskoj studiji Tana i suradnika (raspon 23-76 godina) (66,67). Udio bolesnica starijih od 50 godina u našoj studiji iznosi 78%. Haque sa suradnicima također izvještava o predominaciji bolesnica starijih od 50 godina u trenutku postavljanja dijagnoze luminalnog B raka dojke (65,5%) (68). Mlađa životna dob bolesnica je neovisan prognostički čimbenik i općenito je povezana s gorim kliničkim ishodom. U Europi i Sjedinjenim Američkim Državama otprilike 20% bolesnica se dijagnosticira u dobi mlađoj od 50 godina što je u skladu s našim ispitivanjem (9 bolesnica, 22%) (69). Dvije trećine naših

novodijagnosticiranih bolesnica bile su u postmenopauzi (27 bolesnica, 66%). U japanskoj studiji od ukupno 1868 bolesnica s luminalnim B rakom dojke 58% ih je bilo u postmenopauzi u trenutku dijagnosticiranja bolesti (70). U Wangovoj studiji je zabilježeno preko 50% novodijagnosticiranih postmenopauzalnih bolesnica (71). Ding i suradnici izvještavaju da je od 407 ispitanica uključenih u njihovoj studiji, postmenopauzalnih bilo 57,5% (72). Dijagnoza raka dojke kod naših bolesnica u najvećem broju slučajeva postavljena je u kliničkom stadiju IIA (19 bolesnika, 46,3%), IIB (10 bolesnika, 24,4%) i IIIC (6 bolesnika, 14,6%). U studiji Zhanga i suradnika najveći broj bolesnica je dijagnosticiran u kliničkom stadiju IIA (56%) i IIB (24%). U francuskoj studiji dijagnoza luminalnog raka dojke je također najčešće postavljena u kliničkom stadiju II (55%) (65). S druge strane, japanska studija izvještava o inicijalno kasnijim stadijima bolesti u trenutku dijagnoze iste. Naime, Yamamoto i suradnici su pokazali da je kod 58% bolesnica dijagnoza luminalnog tumora postavljena u kliničkom stadiju III, dok su preostale bolesnice dijagnosticirane u kliničkom stadiju II (42%) (66).

U svrhu konačnog postavljanja dijagnoze raka dojke, najčešće korištena metoda jest iglena biopsija koja je zbog manje invazivnosti gotovo u potpunosti zamijenila otvorenu kiruršku biopsiju (14). U našem ispitivanju, dijagnoza bolesti postavljena je iglenom biopsijom u 95% slučajeva. U nizu kliničkih studija iglena biopsija je bila metoda dijagnosticiranja raka dojke kod svih bolesnica (40,67,73,74). Najčešći histološki tip raka dojke u našem istraživanju je bio NOS (34 bolesnice, 83%) što se podudara s podacima iz literature. U studiji Tana i suradnika, u otprilike 84% bolesnica s luminalnim B rakom dojke dijagnosticiran je NOS histološki tip (67). U studiji Yamamota i suradnika dijagnoza NOS histološkog tipa postavljena je kod više od 89% bolesnica s luminalnim rakom dojke (66). U kineskoj studiji, Li i suradnici izvještavaju da je 88% bolesnica s luminalnim B rakom dojke pri postavljanju dijagnoze imalo NOS histološki tip (75). Kod 24% naših bolesnica dijagnosticiran je multicentrični rak dojke. U literaturi se stopa javljanja multicentričnih tumora navodi u rasponu od 9% do 75%. Taj široki raspon može se objasniti korištenjem različitih dijagnostičkih metoda, ali i nedostatkom standardizirane definicije multicentričnih tumora (76). Baradaran i suradnici u svojoj su studiji uspoređivali stopu pojavnosti multicentričnih tumora među različitim imunofenotipovima raka dojke. Rezultati su pokazali veću stopu multicentričnosti kod luminalnih i HER2 pozitivnih tumora u odnosu na trostruko negativne tumore dojke (77). Imunohistokemijska analiza pokazala je da su ER bili pozitivni u  $\geq 80\%$  tumorskih stanica u 90% naših bolesnica, a PR su bili pozitivni u  $\leq 20\%$  tumorskih stanica u 27% bolesnica. Prema smjernicama Američkog društva za onkologiju (engl. *American Society of Clinical Oncology*, ASCO) i Koledža

američkih patologa (engl. *College of American Pathologists, CAP*) rak dojke definira se kao HER2 negativan ukoliko je rezultat imunohistokemijske analize HER2 0, 1+ ili 2+ bez amplifikacije HER2 gena na *in situ* hibridizaciji. U našoj studiji, status HER2 0 je imalo 16 bolesnica (39%) dok je preostalih 25 bolesnica imalo nisku razinu HER2, odnosno HER2 1+ ili HER2 2+ (engl. HER2 *low*) (61%). Nedavna klinička istraživanja usmjerila su pozornost na ispitivanje HER2 *low* raka dojke kao posebnog biološkog podtipa kako bi se utvrdilo ima li niska ekspresija HER2 utjecaj na učinkovitost kemoterapije i prognozu bolesnica s ranim rakom dojke. Mollineli i suradnici su u svojoj meta-analizi ispitivali možebitnu povezanost između HER2 statusa i stope pCR. Rezultati su pokazali da je HER2 *low* rak dojke povezan s nižom stopom pCR, osobito u HR+ podskupini bolesnica (78). Retrospektivna studija Zhao i suradnika je imala za cilj ispitati učinkovitost NAC u bolesnica s HER2 *low* rakom dojke. Od ukupno 659 HR+ bolesnica uključenih u studiju, HER2 *low* status imalo je njih 64%, dok su preostale bolesnice bile HER2 0. Stopa postizanja pCR kod prve skupine bolesnica iznosila je 8,1%, dok je u drugoj bila gotovo dvostruko veća te je iznosila 15,5% (74). Iz navedenih zapažanja proizlazi spoznaja da niska ekspresija HER2 može smanjiti osjetljivost HR+ raka dojke na kemoterapiju što rezultira gorom učinkovitošću NAC u ovoj skupini bolesnica.

Neoadjuvantna terapija se primjenjuje kod lokalno ili lokoregionalno uznapredovalog raka dojke s ciljem kontroliranja opsega bolesti prije kirurškog zahvata te smanjenja rizika od diseminacije bolesti. Neoadjuvantna kemoterapija se primjenjuje još od 1970-ih godina, a danas predstavlja značajnu komponentu u multimodalnom liječenju lokalno uznapredovalog raka dojke. Glavni razlog varijabilnog odgovora na NAC među različitim imunofenotipovima raka dojke jest njegova heterogenost. Kod luminalnog raka dojke NAC je manje učinkovita nego kod drugih podtipova (41). Bolesnicama koje nisu kandidati za NAC, može se razmotriti primjena neoadjuvantne HT. U tu skupinu ubrajamo bolesnice s višestrukim komorbiditetima, starije od 80 godina, ali i mlađe bolesnice s izrazito niskim Ki67 indeksom i većim izražajem hormonskih receptora. Na temelju dostupnih dokaza, neoadjuvantna HT je manje toksična i podjednako učinkovita kao NAC (41). Dodavanje CDK 4/6 inhibitora hormonskoj terapiji u liječenju metastatskog HR+/HER2- raka dojke smatra se jednim od najvećih postignuća posljednjeg desetljeća u onkološkom liječenju raka dojke. Na temelju toga uspjeha, brojna klinička istraživanja započela su ispitivati kombinaciju CDK 4/6 inhibitora i HT u neoadjuvantnom liječenju. Jedno od istraživanja je MONALEESA-1, koja je ispitivala neoadjuvantnu primjenu letrozola i ribocikliba te dokazala značajno smanjenje Ki67 proliferacijskog indeksa u odnosu na samostalnu neoadjuvantnu primjenu letrozola. U tijeku je



klinička studija DAPATH koja ispituje učinkovitosti i podnošljivost neoadjuvantne primjene novog CDK 4/6 inhibitora dalpicikliba s AI u usporedbi s NAC. Za sada ne postoje dokazi o statistički značajno poboljšanom preživljenju liječenih kombinacijom CDK 4/6 inhibitora i HT u usporedbi s neoadjuvantnom HT ili NAC. Razvoj većih kliničkih studija faze III, ispitivanje kombinacija različitih lijekova i režima doziranja svakako ostaju budući ciljevi u istraživanju neoadjuvantne primjene CDK 4/6 inhibitora (47). Nakon potvrđene dijagnoze raka dojke, sve bolesnice iz naše studije su prezentirane na multidisciplinarnom timu za tumore dojke gdje se definirala strategija liječenja. Većina ih je liječena NAC-om po ACT-dd protokolu (33 bolesnice, 80%) dok je ostalim bolesnicama ordinirana neoadjuvantna HT, uglavnom kombinacija SERD i AI (6 bolesnica, 15%). Kombinacija HT i CDK 4/6 inhibitora ordinirana je kod 2 bolesnice (5%). Medijan trajanja neoadjuvantne terapije u našoj studiji iznosio je 5,5 mjeseci. U studiji NSABP B-18 (engl. *The National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18*) ispitivan je učinak neoadjuvantne kemoterapije po AC protokolu (četiri ciklusa doksorubicina i ciklofosfamida svakih 3 tjedna) kroz DFS i OS u usporedbi s postoperativnom primjenom istog režima. Bolesnice su randomizirane u dvije skupine tako da je prvoj skupini (N=751) ordinirana neoadjuvantna kemoterapija po AC protokolu, dok je druga skupina (N=742) liječena adjuvantnom kemoterapijom. Rezultati nisu pokazali statistički značajnu razliku u OS i DFS između skupina. Studija NSABP B-27 (engl. *The National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-27*) je pokazala da dodavanje docetaksela neoadjuvantnom AC protokolu nije značajno utjecalo na OS i DFS. Međutim, značajno je povećan udio bolesnica koje su postigle pCR (26% naspram 13%). Obje studije su pokazale da bolesnice koje postignu pCR imaju značajno bolju prognozu (79). Primjena neoadjuvantne HT, kao i odabir odgovarajućeg lijeka ispitivani su u nizu randomiziranih kliničkih studija. U postmenopauzalnih bolesnica rezultati dosljedno ukazuju na superiornost AI u usporedbi s tamoksifenom (80-82). Masuda je sa suradnicima uspoređivao neoadjuvantnu primjenu anastrozola i tamoksifena u kombinaciji s goserelinom kod premenopauzalnih bolesnica. Nakon 24 tjedna neoadjuvantnog liječenja, bolesnice kojima je ordiniran anastrozol i goserelin postigle su višu stopu potpunog ili parcijalnog kliničkog odgovora (70,4%) u odnosu na skupinu koja je liječena tamoksifenom i goserelinom (50,5%) (83). Semiglazov i suradnici su uspoređivali neoadjuvantnu HT i neoadjuvantnu kemoterapiju u postmenopauzalnih bolesnica s HR+ rakom dojke. Bolesnice su randomizirane u skupinu koja je primala AI (anastrozol ili egzemestan) tijekom 3 mjeseca te skupinu koja je liječena kemoterapijom (četiri ciklusa doksorubicina i paklitaksela svakih tri tjedna). Stopa postizanja pCR i stopa progresije bolesti nisu se značajno razlikovale između ovih dviju skupine. No, neoadjuvantna HT je

pokazala prihvatljiviji toksični profil u odnosu na NAC (84). U studiji NeoPAL uspoređivana je neoadjuvantna terapija letrozolom i palbociklibom s neoadjuvantnom kemoterapijom prema FEC-T protokolu (tri ciklusa 5-fluorouracila, epirubicina i ciklofosfamida praćena s tri ciklusa docetaksela). Nakon mFU od 40,4 mjeseci neoadjuvantna primjena palbocikliba i letrozola pokazala je slične stope kliničkog odgovora uz manju toksičnost u odnosu na NAC (65).

Nakon neoadjuvantne sistemske terapije, sve bolesnice su liječene operativnim zahvatom, predominantno mastektomijom uz disekciju aksilarnih limfnih čvorova (38 bolesnica, 93%) dok su ostale liječene poštudnim zahvatom (3 bolesnice, 7%). U kineskoj studiji, mastektomija je bila metoda izbora kirurškog liječenja kod 90% bolesnica (75). U velikoj američkoj studiji, mastektomijom je liječeno 65,6% bolesnica s luminalnim B rakom dojke (68). Suprotno našim rezultatima, Barbieri izvještava da je tek 58% bolesnica s luminalnim rakom dojke u njihovom centru liječeno mastektomijom (85). Uzorak tkiva dojke ponovno je patohistološki analiziran s ciljem definiranja odgovora na neoadjuvantno liječenje. Studije NSABP B-18 i B-27 su uspoređivale razinu odgovora kod različitih imunofenotipova raka dojke nakon primjene NAC-a. Pokazalo se da bolesnice koje postignu pCR nakon primjene NAC-a imaju značajno bolju prognozu (41,79). Bolesnice kojima su dijagnosticirani agresivniji imunofenotipovi, HER2 pozitivni ili trostruko negativni rak dojke, češće postižu pCR. U našoj studijskoj populaciji, pCR je postignut u tri bolesnice (7%). Sve su bile liječene NAC-om po ACT-dd protokolu. U američkoj studiji od ukupno 5941 ispitanika s luminalnim B rakom dojke, pCR je postignut u 8,3% bolesnica (68). Prema kineskom istraživanju, koje je također analiziralo učinkovitost NAC-a u različitim imunofenotipovima raka dojke, stopa pCR kod luminalnog B podtipa iznosila je 7,7% (40). U talijanskoj studiji, Orsario i suradnici su pokazali da stopa pCR kod luminalnog B podtipa iznosi 7% (73). Možemo zaključiti da su naši podaci o postizanju pCR nakon primjene NAC-a podudarni s onima iz dostupne medicinske literature. Precizan opis rezidualne bolesti nakon neoadjuvantne terapije definiramo RCB metodom kroz četiri RCB kategorije (RCB 0-3). Postizanje pCR ekvivalentno je kategoriji RCB 0, dok se proporcionalno povećanju opsega ostatne bolesti povećava i RCB kategorija. U našem ispitivanju minimalni rezidualni karcinom, RCB 1 imala su 4 bolesnika (10%), umjereni rezidualni karcinom, RCB 2 imalo je gotovo 50% bolesnika dok je opsežni rezidualni karcinom, RCB 3 imalo 34% bolesnika. Navedeni rezultati pokazuju da je neoadjuvantno liječenje dovelo do mjerljive redukcije primarnog tumora i/ili limfnih čvorova. U velikoj, multicentričnoj studiji koja je uključila više od 5000 bolesnica s rakom dojke iz 12 različitih ustanova, ispitivan je udio pojedinih RCB kategorija u različitim imunofenotipovima raka dojke nakon primjene

NAC-a. Kod bolesnica s luminalnim B imunofenotipom RCB 0 postignut je u 11% bolesnica, RCB 1 u otprilike 10% bolesnica, RCB 2 u 53% i RCB 3 u 25% bolesnica (44). U studiji koja je uključila 72 bolesnice s HR+/HER2- rakom dojke liječenih neoadjuvantnom HT samo 1 bolesnica je postigla RCB 0 (1,4%), 7 bolesnica RCB 1 (10%), 59 bolesnica RCB 2 (84,3%) te 3 bolesnice RCB 3 (4,3%) (86). Ovo izvješće u skladu je s prethodnim ispitivanjima koja pokazuju da je stopa pCR nešto niža nakon neoadjuvantne HT te varira između 0% i 17,5% (42). NeoPAL je kliničko istraživanje koje je procijenjivalo učinkovitost neoadjuvantne HT i CDK 4/6 inhibitora pomoću RCB metode. Rezultati su pokazali da bolesnice liječene palbociklibom i letrozolom imaju manju stopu postizanja RCB 0 i RCB 1 kategorije (7,7%) u odnosu na bolesnice liječene NAC-om (15,7%) (65).

Mnoga istraživanja su usmjerila veliku pozornost na vrijednost Ki67 proliferacijskog indeksa kao važnog prognostičkog čimbenika kod raka dojke. Poznato je da ekspresija Ki67 staničnog antigena dobro korelira s proliferativnim fazama staničnog ciklusa. Povišena razina Ki67 >20% ukazuje na pojačanu agresivnost raka dojke i ujedno goru prognozu. Na temelju navedenog, može se zaključiti da Ki67 indeks ima značajan potencijal u predviđanju biološke aktivnosti tumorskih stanica pa je od velike važnosti za strategiju liječenja (40). Prije neoadjuvantnog liječenja, u našoj studiji 38 bolesnica je imalo Ki67 indeks >20% (93%). Nakon neoadjuvantne terapije kod 33 bolesnice je došlo do smanjenja Ki67 statusa (81%). Smanjenje ekspresije Ki67 mitotičkog indeksa očekivano je obzirom da su najproliferativnije tumorske stanice ujedno i najosjetljivije na citotoksičnu terapiju. Naši rezultati ukazuju na izraženiju promjenu Ki67 statusa u usporedbi sa studijom Zhanga i suradnika gdje je do smanjenja Ki67 statusa došlo kod 47% bolesnica (40). U studiji van Olmena i suradnika nakon neoadjuvantne HT zabilježeno je smanjenje Ki67 proliferacijskog indeksa kod većine bolesnica s luminalnim rakom dojke. Na operativnom uzorku tek 12,5% bolesnica imalo je Ki67 >5% (86). POETIC studija je pokazala da su bolesnice kojima se nakon neoadjuvantne HT dokaže smanjenje Ki67 statusa dobri kandidati za nastavak standardne adjuvantne HT, dok bi preostali mogli imati veću korist od adjuvantne kemoterapije (87). Kod 2 bolesnice (5%) uključene u našu studiju Ki67 status ostao je nepromijenjen nakon neoadjuvantnog liječenja, dok je kod 3 bolesnice (7%) došlo do povećanja Ki67 proliferacijskog indeksa. Mnogi su autori utvrdili da izostanak promjene ili povećanje vrijednosti Ki67 indeksa nakon neoadjuvantnog liječenja ukazuje na goru prognozu. Takvi podatci upućuju na tumore koji su agresivniji i relativno neosjetljivi na sustavnu terapiju (88). Osim promjene Ki67 indeksa nakon neoadjuvantne terapije, u našoj studiji je zabilježena i promjena HER2 statusa. Kod 25% bolesnica dokazali smo smanjenje

HER2 statusa, dok je kod 12% bolesnica HER2 status povećan. Studija koja je uključila 1614 bolesnica s ranim stadijem raka dojke ispitivala je promjenu HER2 statusa nakon neoadjuvantnog liječenja. Promjena u ekspresiji HER2 dokazana je u gotovo 30% bolesnica s otprilike jednakom distribucijom između smanjenja i povećanja HER2 ekspresije. Promjena HER2 statusa je bila češća u HER2 *low* i HER2 0 (32,3%) tumorima u odnosu na HER2 pozitivni rak dojke (21,3%). Prognostička vrijednost promjene HER2 statusa dokazana je samo za bolesnice koje izgube HER2 pozitivnost tijekom neoadjuvantnog liječenja, što je povezano s gorim kliničkim ishodom (89).

Određivanje rizika od pojave recidiva važno je u planiranju adjuvantne terapije bolesnica s ranim rakom dojke. Bolesnice s luminalnim B imunofenotipom pod povećanim su rizikom od pojave kasnih recidiva koji se mogu javiti u 50% slučajeva nakon 5 i više godina od postavljanja dijagnoze. Osim imunofenotipa važni čimbenici koji definiraju rizik od povrata bolesti su zahvaćenost regionalnih limfnih čvorova, veličina, histološki gradus i Ki67 proliferacijski indeks (21,90). Nakon kirurškog zahvata, 40 bolesnica u našoj studiji (97,6%) je primalo adjuvantnu lokalnu/lokoregionalnu radioterapiju i hormonsku terapiju. Adjuvantni kapecitabin ordiniran je kod 10 bolesnica (24%), dok je adjuvantne bisfosfonate primalo 35 bolesnica (85,4%). U japanskoj studiji, adjuvantno liječenje luminalnog raka dojke uključilo je primjenu HT kod 98,3% bolesnica, radioterapiju kod 87,7% te kapecitabin kod 40,3% bolesnica (66). U talijanskoj studiji, luminalni tumori liječeni su adjuvantnom HT (100%), radioterapijom (88,8%) i kemoterapijom (7,8%) (85). U našem izvješću, nakon medijana praćenja od 41,5 mjeseci (raspon 8-71 mjeseci) lokalni recidiv je potvrđen kod 1 bolesnice (2,4%), lokoregionalni recidiv također kod 1 bolesnice (2,4%) dok je kod 5 bolesnica dijagnosticirana diseminirana bolest (12,2%). U studiji koju su proveli Zhang i suradnici, nakon mFU od 2 godine, lokalni recidiv razvio se kod 2,5% bolesnica dok su udaljene presadnice dijagnosticirane kod 3,8% bolesnica s luminalnim B imunofenotipom (40). Zbog sklonosti kasnog povrata bolesti kod luminalnih B tumora, važno je dugogodišnje praćenje bolesnica. Švicarska studija je proučavala pojavnost lokoregionalnih i udaljenih recidiva kod različitih podtipova raka dojke nakon mFU od 10,9 godina. Lokoregionalni recidiv dijagnosticiran je kod 6% te udaljeni recidiv kod 18% bolesnica s luminalnim B podtipom (91). Medijan preživljenja do neželjenog događaja i medijan ukupnog preživljenja bolesnica s luminalnim B rakom dojke na našem uzorku nisu dosegnuti. To prvenstveno možemo objasniti relativno malim brojem bolesnica i kratkim medijanom praćenja. Zhang sa suradnicima na kraju svoje analize izvještava o najboljoj dvogodišnjoj stopi OS kod luminalnih A (97,7%) i luminalnih B (96,2%) tumori

(40). Barbieri i suradnici su pokazali da je petogodišnja stopa OS za luminalne tumore liječene NAC-om i mastektomijom iznosila 95,3% dok je za bolesnice liječene pošteđnom operacijom bila nešto niža i iznosila 90,7% (85). Francuska studija je ispitivala učinkovitost neoadjuvantne terapije kod različitih imunofenotipova tijekom sedmogodišnjeg medijana praćenja te pokazala stopu OS za HR+/HER2- rak dojke od 76,1%, odnosno DFS od 60,6%. Rezultati su potvrdili da najgore stope OS i DFS imaju bolesnice s trostruko negativnim i HER2 pozitivnim rakom dojke (92).

Ishodi na kraju našeg ispitivanja s medijanom praćenja od 41,5 mjeseci su slijedeći: 5 bolesnica (12%) je umrlo, 4 bolesnice (10%) su žive s povratom bolesti, a 32 bolesnice (78%) su žive bez znakova bolesti. Ishodi na kraju studije Zhanga i suradnika pokazuju da su od ukupno 78 bolesnica s luminalnim B rakom dojke 2 bolesnice umrle (2,56%) (40). Švicarska studija uključila je 1504 bolesnice s luminalnim B rakom dojke i nakon mFU od 10,9 godina prikazala slijedeće ishode: 314 bolesnica je umrlo od raka dojke (21%), 102 bolesnice su žive s povratom bolesti (7%) dok ih je 768 (51%) živo bez znakova bolesti (91).

Kliničke osobitosti bolesnica s luminalnim B imunofenotipom raka dojke, patohistološke osobitosti tumora, vrsta neoadjuvantne terapije kao i ishodi liječenja u našoj studijskoj populaciji usporedivi su s podacima velikog broja studija objavljenih u dostupnoj svjetskoj medicinskoj literaturi. Osnovna ograničenja ove studije su retrospektivni dizajn istraživanja, relativno maleni broj bolesnika uključenih u studiju, uključenost samo jednog kliničkog bolničkog centra u Republici Hrvatskoj te relativno kratko vrijeme praćenja bolesnica. Unatoč navedenim nedostacima istraživanja, snaga ove studije proizlazi iz činjenice da je istraživanje provedeno na stvarnoj populaciji bolesnica, koje su liječene u realnim kliničkim uvjetima prema smjernicama koje su bile na snazi u datom vremenskom periodu.

U zaključku, neoadjuvantno liječenje bolesnica s luminalnim B imunofenotipom rezultiralo je mjerljivim smanjenjem primarnog tumora i/ili regionalnih limfnih čvorova. Međutim, za precizniji i realniji prikaz ishoda neoadjuvantne terapije kroz preživljenje do povrata bolesti, odnosno ukupno preživljenje potrebna je analiza većeg broja bolesnica kao i dugogodišnje kliničko praćenje.

## **6. ZAKLJUČCI**

- U ovom retrospektivnom istraživanju uključen je 41 ispitanik, 40 žena (97,5%) te 1 muškarac (2,5%). Medijan životne dobi bolesnika u trenutku postavljanja dijagnoze lokalnog/lokoregionalnog raka dojke luminalnog B imunofenotipa iznosio je 62 godine. Najmlađa bolesnica imala je 31 godinu, dok je najstarija imala 82 godine. Dvije trećine dijagnosticiranih bolesnica (27 bolesnica, 65,9%) bile su postmenopauzalne. Rak dojke dijagnosticiran je najčešće u stadijima IIA (19 bolesnika, 46,3%), IIB (10 bolesnika, 24,4%) i IIIC (6 bolesnika, 14,6%).
- Dijagnoza raka dojke je uglavnom postavljena iglenom biopsijom (95%). Multicentrični tumori dijagnosticirani su kod 10 (24%) bolesnika. Najčešći histološki tip raka dojke, NOS, dijagnosticiran je u 83% slučajeva. ER su bili pozitivni u  $\geq 80\%$  tumorskih stanica u 90% bolesnika, a PR su bili pozitivni u  $\leq 20\%$  tumorskih stanica u 27% bolesnika. Niska razina HER2 (HER2 1+ i HER2 2+) primijećena je u 61% bolesnika. Ki67 je uglavnom bio detektiran iznad 20% (93% bolesnika).
- Najveći broj bolesnika liječen je neoadjuvantnom kemoterapijom prema ACT dd protokolu (33 bolesnika, 80%). Ostalim bolesnicima ordinirana je neoadjuvantna hormonska terapija, većinom kombinacija SERD i AI. Medijan trajanja neoadjuvantne terapije iznosio je 5,5 mjeseci (raspon 1-13 mjeseci).
- Nakon neoadjuvantne terapije 38 bolesnika (93%) je radikalno operirano, odnosno mastektomirani su uz disekciju aksilarnih limfnih čvorova.
- Troje bolesnika (7%) je imalo potpuni patološki odgovor, odnosno RCB 0. RCB 1 je zabilježen kod 4 bolesnika (10%), RCB 2 kod 20 (49%) bolesnika, dok je RCB 3 imalo 14 (34%) bolesnika.
- Na patohistološkom su uzorku tkiva nakon operacije kod 33 bolesnice (81%) došlo do smanjenja Ki67 indeksa, a kod 10 bolesnica (25%) je zabilježena promjena HER2 statusa iz većeg u manji.
- Adjuvantna lokalna/lokoregionalna radioterapija i adjuvantna hormonska terapija ordinirana je kod 40 bolesnika (97,6%). Adjuvantni kapecitabin ordiniran je kod 10 bolesnika (24%), dok je adjuvantne bisfosfonate primalo 35 bolesnika (85,4%).
- Nakon medijana praćenja od 41,5 mjeseci (raspon 8-71 mjeseci) lokalni/lokoregionalni recidiv se pojavio kod 2 bolesnika (4,8%) dok je kod 5 bolesnika dijagnosticirana diseminirana bolest (12,2%).
- Medijan preživljenja do neželjenog događaja i medijan ukupnog preživljenja bolesnika s rakom dojke u našoj studijskoj populaciji nisu dosegnuti.

- U zaključku, kliničke i pathistološke osobitosti bolesnica s luminalni B imunofenotipom liječenih neoadjuvantnom terapijom, kao i vrsta neoadjuvantne terapije su usporedive (slične) s podacima brojnih studija objavljenih u dostupnoj medicinskoj literaturi. Neoadjuvantno liječenje je rezultiralo mjerljivom redukcijom primarnog tumora i/ili regionalnih limfnih čvorova te je većina liječenih odgovorila s RCB 2. Potrebno je dulje praćenje kako bi se definirao utjecaj neoadjuvantne terapije na preživljavanje.



## **7. LITERATURA**

1. Global Cancer Observatory [Internet]. Cancer today; 2024. [citirano 01.svibnja 2024.]. Dostupno na: <https://gco.iarc.who.int/today/en>.
2. Hrvatska zavod za javno zdravstvo [Internet]. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2024. Incidencija raka u Hrvatskoj u 2021. godini [citirano 01.svibnja 2024.]. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/periodicne-publikacije/incidencija-raka-u-hrvatskoj-u-2021-godini/>.
3. Hrvatski zavod za javno zdravstvo [Internet]. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2024. Rano otkrivanje raka dojke [citirano 02.svibnja 2024.]. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/nacionalni-programi/rano-otkrivanje-raka-dojke/>.
4. Exon Publications [Internet]. Admoun C, Mayrovitz HN. The Etiology of Breast Cancer; 2022 [citirano 02. svibnja 2024.]. Dostupno na: <https://exonpublications.com/index.php/exon/article/view/breast-cancer-etiology/1051>.
5. Vrdoljak E, Belac Lovasić I, Kusić Z, Gugić D, Juretić A. Klinička onkologija. Treće obnovljeno i izmijenjeno izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2018. str. 203-13.
6. Serena C. Houghton, Susan E. Hankinson. Cancer progress and priorities: Breast cancer. *Cancer epidemiol biomarkers*. 2021;30:822-44.
7. Boranić M. Etiologija i patogeneza tumora dojke. *Med Vjesn*. 2006;38:33-42.
8. Kolak A, Kamińska M, Sygit K, Budny A, Surdyka D, Kukielka-Budny B i sur. Primary and secondary prevention of breast cancer. *Ann Agric Environ Med*. 2017;24:549-53.
9. Katsura C, Ogunmwonyi I, Kankam HK, Saha S. Breast cancer: presentation, investigation and management. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2022;83:1-7.
10. He Z, Chen Z, Tan M, Elingarami S, Liu Y, Li T i sur. A review on methods for diagnosis of breast cancer cells and tissues. *Cell Prolif*. 2020;53:e12822.
11. StatPearls [Internet]. Malherbe K, Annamaraju P. Breast ultrasound; 2024 [citirano 02. svibnja 2024.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557837>.
12. StatPearls [Internet]. Gunduru M, Grigorian C. Breast magnetic resonance imaging; 2023 [citirano 02. svibnja 2024.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539727/>.
13. American College of Radiology [Internet]. Breast Imaging Reporting & Data System (BI-RADS®); 2024 [citirano 02. svibnja 2024.]. Dostupno na: <https://www.acr.org/Clinical-Resources/Reporting-and-Data-Systems/Bi-Rads>.
14. Bick U, Trimboli RM, Athanasiou A, Balleyguier C, Baltzer PAT, Bernathova M i sur. Image-guided breast biopsy and localisation: recommendations for information to

- women and referring physicians by the European Society of Breast Imaging. *Insights Imaging*. 2020;11:12.
15. Sun T, Zhang H, Gao W, Yang Q. The appropriate number of preoperative core needle biopsy specimens for analysis in breast cancer. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100:e25400.
  16. Wang M, He X, Chang Y, Sun G, Thabane L. A sensitivity and specificity comparison of fine needle aspiration cytology and core needle biopsy in evaluation of suspicious breast lesions: A systematic review and meta-analysis. *Breast*. 2017;31:157-66.
  17. Monib S, Mukerji S, Narula S. Vacuum-assisted breast biopsy system: No innovation without evaluation. *Cureus*. 2021;13:e12649.
  18. Teberian I, Kaufman T, Shames J, Rao VM, Liao L, Levin DC. Trends in the use of percutaneous versus open surgical breast biopsy: An update. *J Am Coll Radiol*. 2020;17:1004-10.
  19. Tan PH, Ellis I, Allison K, Brogi E, Fox SB, Lakhani S i sur. The 2019 World Health Organization classification of tumours of the breast. *Histopathology*. 2020;77:181-5.
  20. Höller A, Nguyen-Sträuli BD, Frauchiger-Heuer H, Ring A. "Diagnostic and prognostic biomarkers of luminal breast cancer: where are we now?". *Breast Cancer (Dove Med Press)*. 2023;15:525-40.
  21. Exon Publications [Internet]. Orrantia-Borunda E, Anchondo-Nuñez P, Acuña-Aguilar LE, Gómez-Valles FO, Ramírez-Valdespino CA. Subtypes of breast cancer; 2022 [citirano 05. svibnja 2024.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK583808/>.
  22. Zagami P, Carey LA. Triple negative breast cancer: Pitfalls and progress. *NPJ Breast Cancer*. 2022;8:95.
  23. Medscape [Internet]. Breast Cancer Staging: TNM Classification for Breast Cancer; 2021 [citirano 03. svibnja 2024.]. Dostupno na: <https://emedicine.medscape.com/article/2007112-overview>.
  24. Keelan S, Flanagan M, Hill ADK. Evolving trends in surgical management of breast cancer: An analysis of 30 years of practice changing papers. *Front Oncol*. 2021;11:622621.
  25. Belac Lovasić I, Bašić Koretić M, Podolski P, Dedić Plavetić N, Silovski T, Pleština S i sur. Smjernice Hrvatskoga onkološkog društva za dijagnozu, liječenje i praćenje bolesnica/ka oboljelih od invazivnog raka dojke. *Liječ Vjesn*. 2022;144:295-305.

26. European Society for Medical Oncology [Internet]. ESMO Clinical Practice Guidelines: Breast Cancer; 2023 [citirano 11. svibnja 2024.]. Dostupno na: <https://interactiveguidelines.esmo.org/esmo-web-app/toc/index.php?subjectAreaId=8&loadPdf=1>.
27. StatPearls [Internet] Czajka ML, Pfeifer C. Breast Cancer Surgery; 2023 [citirano 05. svibnja 2024.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553076/>.
28. Bauer A. Radiation treatment for breast cancer. *Surg Clin North Am.* 2023;103:187-99.
29. Dellapasqua S, Trillo Aliaga P, Munzone E, Bagnardi V, Pagan E, Montagna E i sur. Pegylated liposomal doxorubicin (Caelyx®) as adjuvant treatment in early-stage luminal B-like breast cancer: A feasibility phase II trial. *Curr Oncol.* 2021;28:5167-78.
30. Krauss K, Stickeler E. Endocrine therapy in early breast cancer. *Breast Care.* 2020;15:337-46.
31. Davies C, Pan H, Godwin J, Gray R, Arriagada R, Raina V i sur. Adjuvant Tamoxifen: Longer Against Shorter (ATLAS) collaborative group. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet.* 2013;381:805-16.
32. National Cancer Institute [Internet]. Hormone Therapy for Breast Cancer; 2022 [citirano 08. svibnja 2024.]. Dostupno na: <https://www.cancer.gov/types/breast/breast-hormone-therapy-fact-sheet#what-types-of-hormone-therapy-are-used-for-breast-cancer>.
33. Vrdoljak E, Belac Lovasić I, Kusić Z, Gugić D, Juretić A. Klinička onkologija. Treće obnovljeno i izmijenjeno izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2018. str. 75-86.
34. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, Tseng LM, Liu MC, Lluch A i sur. 5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a multicentre, open-label, phase 2 randomised trial. *Lancet Oncol.* 2016;17:791-800.
35. Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, Harvey V, Eniu A, Hegg R i sur. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). *Ann Oncol.* 2013;24:2278-84.
36. McGuire A, Kalinina O, Holian E, Curran C, Malone CA, McLaughlin R i sur. Differential impact of hormone receptor status on survival and recurrence for HER2 receptor-positive breast cancers treated with Trastuzumab. *Breast Cancer Res Treat.* 2017;164:221-9.

37. Pegram M, Jackisch C, Johnston SRD. Estrogen/HER2 receptor crosstalk in breast cancer: combination therapies to improve outcomes for patients with hormone receptor-positive/HER2-positive breast cancer. *NPJ Breast Cancer*. 2023;9:45.
38. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Adjuvant bisphosphonate treatment in early breast cancer: meta-analyses of individual patient data from randomised trials. *Lancet*. 2015;38:1353-61.
39. Bracale U, Sodo M, Merola G, Di Salvo E. Reply to Early colon cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *ESMO Open*. 2019;1:e000110.
40. Zhang H, Zhang X, Jin L, Wang Z. The neoadjuvant chemotherapy responses and survival rates of patients with different molecular subtypes of breast cancer. *Am J Transl Res*. 2022;14:4648-56.
41. Korde LA, Somerfield MR, Carey LA, Crews JR, Denduluri N, Hwang ES i sur. Neoadjuvant chemotherapy, endocrine therapy, and targeted therapy for breast cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol*. 2021;39:1485-505.
42. Sirico M, Virga A, Conte B, Urbini M, Ulivi P, Gianni C i sur. Neoadjuvant endocrine therapy for luminal breast tumors: State of the art, challenges and future perspectives. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2023;181:103900.
43. BC Cancer [Internet]. Neoadjuvant Therapy; 2017 [citirano 10. svibnja 2024.]. Dostupno na: <http://www.bccancer.bc.ca/books/breast/management/locoregional-recurrence>.
44. Yau C, Osdoit M, van der Noordaa M, Shad S, Wei J, de Croze D i sur. Residual cancer burden after neoadjuvant chemotherapy and long-term survival outcomes in breast cancer: a multicentre pooled analysis of 5161 patients. *Lancet Oncol*. 2022;23:149-60.
45. Association of Breast Surgery [Internet]. Association of Breast Pathology, Association of Breast Surgery, British Society of Breast Radiology, and UK Breast Cancer Group. Neoadjuvant chemotherapy: multidisciplinary guidance; 2023 [citirano 10. svibnja 2024.]. Dostupno na: <https://associationofbreastsurgery.org.uk/media/515633/neoadjuvant-chemotherapy-manual-v1.pdf>.
46. Adon T, Shanmugarajan D, Kumar HY. CDK4/6 inhibitors: a brief overview and prospective research directions. *RSC Adv*. 2021;11:29227-46.
47. Ploumaki I, Triantafyllou E, Koumprentziotis IA, Karampinos K, Drougkas K, Karavolias I i sur. Cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors as neoadjuvant therapy of

hormone receptor-positive/HER2-negative early breast cancer: What do we know so far? *Clin Breast Cancer*. 2024;24:177-85.

48. Johnston SRD, Toi M, O'Shaughnessy J, Rastogi P, Campone M, Neven P i sur. Abemaciclib plus endocrine therapy for hormone receptor-positive, HER2-negative, node-positive, high-risk early breast cancer (monarchE): results from a preplanned interim analysis of a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2023;24:77-90.
49. Slamon DJ, Fasching PA, Hurvitz S, Chia S, Crown J, Martín M i sur. Rationale and trial design of NATALEE: a Phase III trial of adjuvant ribociclib + endocrine therapy versus endocrine therapy alone in patients with HR+/HER2- early breast cancer. *Ther Adv Med Oncol*. 2023;15:17588359231178125.
50. Masuda N, Lee SJ, Ohtani S, Im YH, Lee ES, Yokota I i sur. Adjuvant capecitabine for breast cancer after preoperative chemotherapy. *N Engl J Med*. 2017;376:2147-59.
51. Finn RS, Martin M, Rugo HS, Jones S, Im SA, Gelmon K i sur. Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2016;375:1925-36.
52. Iwata H, Im SA, Masuda N, Im YH, Inoue K, Rai Y i sur. PALOMA-3: Phase III Trial of fulvestrant with or without palbociclib in premenopausal and postmenopausal women with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer that progressed on prior endocrine therapy-safety and efficacy in Asian patients. *J Glob Oncol*. 2017;3:289-303.
53. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap YS, Sonke GS, Hart L i sur. Overall survival with ribociclib plus letrozole in advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2022;386:942-50.
54. Slamon DJ, Neven P, Chia S, Fasching PA, De Laurentiis M, Im SA i sur. Phase III randomized study of ribociclib and fulvestrant in hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: MONALEESA-3. *J Clin Oncol*. 2018;36:2465-72.
55. Im SA, Lu YS, Bardia A, Harbeck N, Colleoni M, Franke F i sur. Overall survival with ribociclib plus endocrine therapy in breast cancer. *N Engl J Med*. 2019;38:307-16.
56. Sledge GW Jr, Toi M, Neven P, Sohn J, Inoue K, Pivot X i sur. MONARCH 2: Abemaciclib in combination with fulvestrant in women with HR+/HER2- advanced breast cancer who had progressed while receiving endocrine therapy. *J Clin Oncol*. 2017;35:2875-84.

57. Johnston S, Martin M, Di Leo A, Im SA, Awada A, Forrester T i sur. MONARCH 3 final PFS: a randomized study of abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. *NPJ Breast Cancer*. 2019;5:5.
58. Fusco N, Malapelle U, Fassan M, Marchiò C, Buglioni S, Zupo S i sur. PIK3CA mutations as a molecular target for hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer. *Front Oncol*. 2021;11:644737.
59. André F, Ciruelos EM, Juric D, Loibl S, Campone M, Mayer IA i sur. Alpelisib plus fulvestrant for PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative advanced breast cancer: final overall survival results from SOLAR-1. *Ann Oncol*. 2021;32:208-17.
60. Tapia M, Hernando C, Martínez MT, Burgués O, Tebar-Sánchez C, Lameirinhas A i sur. Clinical impact of new treatment strategies for HER2-positive metastatic breast cancer patients with resistance to classical Anti-HER therapies. *Cancers (Basel)*. 2023;15:4522.
61. De Rose F, Meduri B, De Santis MC, Ferro A, Marino L, Colciago RR i sur. Rethinking breast cancer follow-up based on individual risk and recurrence management. *Cancer Treat Rev*. 2022;109:102434.
62. Ithimakin S, Luengwatthanakit N, Wongkraisri C. Follow-up strategies and detection of recurrent breast cancer in the modern era. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2023;24:1359-66.
63. National Cancer Institute [Internet]. Breast SEER 5-year relative survival rates, 2014-2020; 2023 [citirano 12. svibnja 2024.]. Dostupno na: <https://seer.cancer.gov/>.
64. Giaquinto AN, Sung H, Miller KD, Kramer JL, Newman LA, Minihan A i sur. Breast cancer statistics. 2022. *CA Cancer J Clin*. 2022;72:524-41.
65. Delaloge S, Dureau S, D'Hondt V, Desmoulins I, Heudel PE, Duhoux FP i sur. Survival outcomes after neoadjuvant letrozole and palbociclib versus third generation chemotherapy for patients with high-risk oestrogen receptor-positive HER2-negative breast cancer. *Eur J Cancer*. 2022;166:300-8.
66. Yamamoto S, Chishima T, Shibata Y, Inoue S, Harada F, Takeuchi H i sur. Stratification of prognosis by biological features following neoadjuvant chemotherapy in luminal breast cancer. *In Vivo*. 2022;36:859-64.
67. Tan S, Fu X, Xu S, Qiu P, Lv Z, Xu Y i sur. Quantification of Ki67 change as a valid prognostic indicator of luminal B type breast cancer after neoadjuvant therapy. *Pathol Oncol Res*. 2021;27:1609972.

68. Haque W, Verma V, Hatch S, Suzanne Klimberg V, Brian Butler E, Teh BS. Response rates and pathologic complete response by breast cancer molecular subtype following neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat.* 2018;170:559-67.
69. El Saghir NS, Khalil LE, El Dick J, Atwani RW, Safi N, Charafeddine M i sur. Improved survival of young patients with breast cancer 40 years and younger at diagnosis. *JCO Glob Oncol.* 2023;9:e2200354.
70. Nishimura R, Osako T, Okumura Y, Nakano M, Otsuka H, Fujisue M i sur. Triple negative breast cancer: An analysis of the subtypes and the effects of menopausal status on invasive breast cancer. *J Clin Med.* 2022;11:2331.
71. Wang J, Sang D, Xu B, Yuan P, Ma F, Luo Y i sur. Value of breast cancer molecular subtypes and Ki67 expression for the prediction of efficacy and prognosis of neoadjuvant chemotherapy in a Chinese population. *Medicine (Baltimore).* 2016;95:e3518.
72. Ding J, Jiang L, Xu Z, Chen Y, Wu W, Huang J. Validation of the prognostic stage from the American Joint Committee on Cancer 8th staging manual in luminal B-like human epidermal growth factor receptor 2-negative breast cancer. *Cancer Manag Res.* 2022;14:719-28.
73. Orsaria P, Grasso A, Ippolito E, Pantano F, Sammarra M, Altomare C i sur. Clinical outcomes among major breast cancer subtypes after neoadjuvant chemotherapy: Impact on breast cancer recurrence and survival. *Anticancer Res.* 2021;41:2697-709.
74. Zhao S, Wang Y, Zhou A, Liu X, Zhang Y, Zhang J. Neoadjuvant chemotherapy efficacy and prognosis in HER2-low and HER2-zero breast cancer patients by HR status: a retrospective study in China. *PeerJ.* 2024;12:e17492.
75. Li ZH, Hu PH, Tu JH, Yu NS. Luminal B breast cancer: patterns of recurrence and clinical outcome. *Oncotarget.* 2016;7:65024-33.
76. Tong Y, Sun F, Zhang C, Yang S, Yu Z, Zhao Y. Multifocal/multicentric breast cancer: Does each focus matter? *Cancer Med.* 2023;12:8815-24.
77. Baradaran A, Derakhshan M, Raeisi S, Neshat S, Raeisi S. Multicentricity in different molecular subtypes of breast cancer: A Cross-sectional study in Isfahan. *Adv Biomed Res.* 2023;12:9.
78. Molinelli C, Jacobs F, Agostinetto E, Nader-Marta G, Ceppi M, Bruzzone M i sur. Prognostic value of HER2-low status in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *ESMO Open.* 2023;8:101592.



79. Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, Geyer CE, Kahlenberg MS, Robidoux A i sur. Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. *J Clin Oncol.* 2008;26:778-85.
80. Cataliotti L, Buzdar AU, Noguchi S, Bines J, Takatsuka Y, Petrakova K i sur. Comparison of anastrozole versus tamoxifen as preoperative therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: the Pre-Operative "Arimidex" Compared to Tamoxifen (PROACT) trial. *Cancer.* 2006;106:2095-103.
81. Eiermann W, Paepke S, Appfelstaedt J, Llombart-Cussac A, Eremin J, Vinholes J i sur. Preoperative treatment of postmenopausal breast cancer patients with letrozole: A randomized double-blind multicenter study. *Ann Oncol.* 2001;12:1527-32.
82. Smith IE, Dowsett M, Ebbs SR, Dixon JM, Skene A, Blohmer JU i sur. Neoadjuvant treatment of postmenopausal breast cancer with anastrozole, tamoxifen, or both in combination: the immediate preoperative anastrozole, tamoxifen, or combined with tamoxifen (IMPACT) multicenter double-blind randomized trial. *J Clin Oncol.* 2005;23:5108-16.
83. Masuda N, Sagara Y, Kinoshita T, Iwata H, Nakamura S, Yanagita Y i sur. Neoadjuvant anastrozole versus tamoxifen in patients receiving goserelin for premenopausal breast cancer (STAGE): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2012;13:345-52.
84. Semiglazov VF, Semiglazov VV, Dashyan GA, Ziltsova EK, Ivanov VG, Bozhok AA i sur. Phase 2 randomized trial of primary endocrine therapy versus chemotherapy in postmenopausal patients with estrogen receptor-positive breast cancer. *Cancer.* 2007;110:244-54.
85. Barbieri E, Gentile D, Bottini A, Sagona A, Gatzemeier W, Losurdo A i sur. Neoadjuvant Chemotherapy in Luminal, Node Positive Breast Cancer: Characteristics, Treatment and Oncological Outcomes: A Single Center's Experience. *Eur J Breast Health.* 2021;17:356-62.
86. Van Olmen JP, Jacobs CF, Bartels SAL, Loo CE, Sanders J, Vrancken Peeters MTFD i sur. Radiological, pathological and surgical outcomes after neoadjuvant endocrine treatment in patients with ER-positive/HER2-negative breast cancer with a clinical high risk and a low-risk 70-gene signature. *Breast.* 2024;75:103726.
87. Smith I, Robertson J, Kilburn L, Wilcox M, Evans A, Holcombe C i sur. Long-term outcome and prognostic value of Ki67 after perioperative endocrine therapy in postmenopausal women with hormone-sensitive early breast cancer (POETIC): an

- open-label, multicentre, parallel-group, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2020;21:1443-54.
88. Finkelman BS, Zhang H, Hicks DG, Turner BM. The evolution of Ki-67 and breast carcinoma: past observations, present directions, and future considerations. *Cancers (Basel)*. 2023;15:808.
89. Tarantino P, Ajari O, Graham N, Vincuilla J, Parker T, Hughes ME i sur. Evolution of HER2 expression between pre-treatment biopsy and residual disease after neoadjuvant therapy for breast cancer. *Eur J Cancer*. 2024;201:113920.
90. Zambelli A, Gallerani E, Garrone O, Pedersini R, Rota Caremoli E, Sagrada P i sur. Working tables on hormone receptor positive (HR+), human epidermal growth factor receptor 2 negative (HER2-) early stage breast cancer: Defining high risk of recurrence. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2023;191:104104.
91. Ess SM, Herrmann C, Bouchardey C, Neyroud I, Rapiti E, Konzelmann I i sur. Impact of subtypes and comorbidities on breast cancer relapse and survival in population-based studies. *Breast*. 2018;41:151-8.
92. Guiu S, Arnould L, Bonnetain F, Dalban C, Favier L, Desmoulins I i sur. Pathological response and survival after neoadjuvant therapy for breast cancer: a 30-year study. *Breast*. 2013;22:301-8.

## **8. SAŽETAK**

**Ciljevi:** Neoadjuvantna terapija (NAT) se daje sustavno u ranim fazama liječenja kako bi se kontrolirala veličina tumora i smanjio rizik od postoperativnih metastaza. Neoadjuvantna kemoterapija je manje učinkovita kod luminalnog raka dojke nego kod drugih podtipova. Istraživali smo patološke karakteristike luminalnih B karcinoma dojke u vrijeme postavljanja dijagnoze i nakon NAT-a, te kliničke karakteristike i ishode bolesnika liječenih NAT-om na Klinici za onkologiju i radioterapiju KBC-a Split.

**Ispitanici i metode:** Retrospektivno su prikupljeni i obrađeni podaci iz povijesti bolesti 41 bolesnice s luminalnim B karcinoma dojke liječenih NAT-om u razdoblju od 1. siječnja 2018. do 1. lipnja 2021. godine. Podaci su uključivali dob, spol, menopauzalni status bolesnica i stadij bolesti u trenutku dijagnoze, status ER, PR, HER2 i Ki67, RCB, EFS i OS.

**Rezultati:** Medijan životne dobi bolesnika s luminalnim B karcinomom dojke u trenutku dijagnoze bio je 62 godine. U istraživanju je uključeno 40 bolesnica i 1 bolesnik. Dvije trećine dijagnosticiranih bolesnica je bilo u menopauzi. Kod većine, bolest je dijagnosticirana u stadiju IIA (46,3%), IIB (24,4%) i IIIC (14,6%). ER su bili pozitivni u  $\geq 80\%$  tumorskih stanica u 90% bolesnika, a PR su bili pozitivni u  $\leq 20\%$  tumorskih stanica u 27% bolesnika. Niska razina HER2 (HER2 1+ i HER2 2+) primijećena je u 61% pacijenata s luminalnim B podtipom. Ki67 bio je iznad 20% u 93% bolesnika. Većina (80% bolesnika) je primilo neoadjuvantnu kemoterapiju (ACdd-T protokol). Medijan trajanja NAT-a bio je 5,5 mjeseci. Nakon operacije, učinak NAT-a procijenjen je pomoću RCB. Potpuni patološki odgovor (RCB 0) zabilježen je u samo 3 bolesnika (7%). Imali su HER2-low podtip raka dojke i liječeni su neoadjuvantnom kemoterapijom. Četiri bolesnika (10%) imalo je RCB 1, 20 bolesnika (49%) RCB 2 i 14 bolesnika (34%) RCB 3. Nakon 41,5 mjeseci medijana praćenja, 1 bolesnik razvio je lokalni recidiv, 1 bolesnik lokoregionalni recidiv, a 5 bolesnika diseminiranu bolest. Na kraju analize, 33 bolesnika (78%) je živo bez bolesti, 4 bolesnika (10%) je živo s bolešću, 5 bolesnika (12%) je umrlo je zbog raka dojke. Posljedično, EFS i OS za ovu ispitanu populaciju još nisu dosegnuti.

**Zaključak:** Rezultati naše analize su u skladu s podacima mnogih kliničkih izvješća s luminalnim B podtipom raka dojke liječenim NAT-om. Potrebno je dulje praćenje kako bi se definirao utjecaj NAT-a na preživljavanje.

## **9. SUMMARY**

**Diploma thesis title:** Efficacy of neoadjuvant therapy in the treatment of luminal B subtype of breast cancer

**Objectives:** Neoadjuvant therapy (NAT) is given systemically in the early stages of treatment to control the tumor size and reduce the risk of postoperative metastasis. Neoadjuvant chemotherapy is less effective in luminal breast cancer than in other subtypes. We investigated the pathological characteristics of luminal B breast cancers at the time of diagnosis and after NAT, and clinical characteristics and outcomes of patients treated with NAT treated in Department of Oncology and Radiotherapy of University hospital of Split.

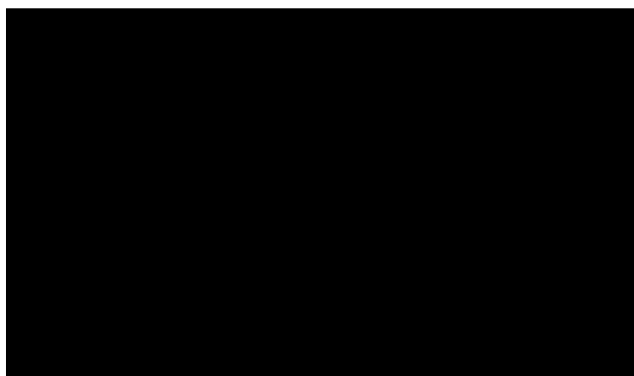
**Patients and Methods:** Data from the medical history of 41 patients with luminal B subtype of breast cancer treated with NAT in the period from January 1, 2018 to June 1, 2021, were retrospectively collected and processed. Data included age, gender, menopausal status of patients and stage of disease at diagnosis, status of ER, PR, HER2 and Ki67, RCB, EFS and OS.

**Results:** The median age of patients with luminal B subtype of breast cancer at the time of diagnosis was 62 years. Forty female patients and 1 male patient were included in the study. Two thirds of the diagnosed patients were postmenopausal. Majority of patients were diagnosed with stage IIA (46.3%), IIB (24.4%) and IIIC (14.6%). ER were positive in  $\geq 80\%$  of tumor cells in 90% of patients, and PR were positive in  $\leq 20\%$  of tumor cells in 27% of patients. HER2-low level (HER2 1+ and HER2 2+) was observed in 61% of patients with luminal B subtype. Ki67 was above 20% in 93% of patients. Majority of patients (80%) received neoadjuvant chemotherapy (ACdd-T protocol). Median duration of NAT was 5.5 months. After surgery, effect of NAT was evaluated through RCB. Complete pathological response (RCB 0) was recorded in only 3 patients (7%). They had HER2-low subtype of breast cancer and were treated with neoadjuvant chemotherapy. Four patients (10%) had RCB 1, 20 patients (49%) RCB 2 and 14 patients (34%) RCB 3. After 41.5 months of median of follow-up, 1 patient developed local recurrence, 1 patient locoregional recurrence, and 5 patients disseminated disease. At the end of the analysis, 33 patients (78%) were alive without disease, 4 patients (10%) were alive with the disease, 5 patients (12%) died due to breast cancer. Consequently, EFS and OS for this study population has not been reached yet.

**Conclusion:** Our analysis showed results consistent with data from many clinical reports with luminal B breast cancer treated with NAT. Longer follow-up is needed to define the survival impact of NAT.

## **10. ŽIVOTOPIS**

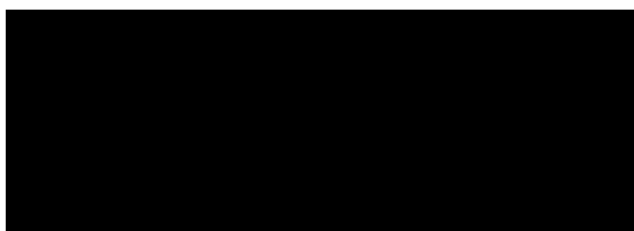
**OSOBNI PODACI:**



**OBRAZOVANJE:**



**ZNANJA I VJEŠTINE:**



**OSTALO:**

