



UNIVERZITET U BANJOJ LUCI
MEDICINSKI FAKULTET



Edina Balta

**ZNAČAJ NEOADJUVANTNE TERAPIJE
ANTRACIKLINIMA I TAKSANIMA U REGRESIJI
UZNAPREDOVALOG KARCINOMA DOJKE**

DOKTORSKA DISERTACIJA

Banja Luka, 2021.



UNIVERSITY OF BANJA LUKA
FACULTY OF MEDICINE



Edina Balta

**THE ROLE OF NEOADJUVANT ANTHRACYCLINE
AND TAXANE THERAPY IN REGRESSION OF
ADVANCED BREAST CARCINOMA**

DOCTORAL DISSERTATION

Banja Luka, 2021.

ZAHVALNICA

Zahvaljujem se mentoru, profesoru Safetu Guski na pomoći i savjetima pri izboru teme i tokom izrade ove disertacije.

Zahvaljujem se komentoru, profesoru Radoslavu Gajjaninu za pomoć i razumijevanje pri izradi disertacije.

Zahvaljujem se i profesorici Zdenki Gojković za pomoć u brojnim aspektima izrade disertacije.

Veliku zahvalanost dugujem saradnicima i priateljima iz Kliničkog centra Univerziteta u Sarajevu, osobljbu sa Klinike za opštu i abdominalnu hirurgiju, posebno odjela za glandularnu hirurgiju, Klinike za onkologiju, Kliničke patologije, citologije i humane genetike, Klinike za radiologiju, Kliničke biohemije sa imunologijom, Klinike za anesteziju i reanimaciju.

Hvala mojim roditeljima, porodici i priateljima koji su mi uvijek bili velika podrška u životu.

Edina Balta

Rezime:**ZNAČAJ NEOADJUVANTNE TERAPIJE ANTRACIKLINIMA I TAKSANIMA U REGRESIJI UZNAPREDOVALOG KARCINOMA DOJKE**

Uvod: Lokalno uznapredovali karcinom dojke je svaki tumor veći od 5 cm ili tumor manji od 5 cm sa metastazama u aksili ili tumor koji je zahvatio kožu ili zid grudnog koša, ali bez znakova udaljenih metastaza, svrstan u kliničke stadije III (A-C) i IIB (T2N1,T3N0). Luminalni karcinomi su hormonalno osjetljivi i dijele se na luminal A i luminal B (1 i 2) zavisno od ekspresije HER2 i Ki-67. Trostruko negativni karcinom je tip kojem nedostaju receptori za ER, PgR i HER2. Prognostički faktori kod karcinoma dojke su: veličina, histološki status i gradus tumora, status limfnih čvorova, status ER, PgR, Ki-67, HER2 i limfovaskularna invazija. Bcl-2 je nezavisni pokazatelj povoljne prognoze za sve vrste karcinoma dojke u ranom stadiju. CA-IX je gen marker hipoksije, pozitivan je kod visokog histološkog gradusa i velikih tumora. Ciljevi istraživanja su utvrditi koja molekularna grupa lokalno uznapredovalih karcinoma dojke ima bolji odgovor na kombinovanu neoadjuvantnu hemoterapiju antraciklinima i taksanima, analizirati povezanost biomarkera Ki-67, BCL-2 i CA-IX sa stepenom patološke regresije.

Metode istraživanja: U retrospektivno-prospektivnom istraživanju su korišteni podaci 80 slučajeva lokalno uznapredovalih karcinoma dojke svrstanih u dvije grupe: Grupa 1. - hormonski pozitivni - luminal tip i Grupa 2. - trostruko negativni - basal like tip. Procjena regresije (pCR, pNCR, pPR, pNC) se vrši na osnovu rezidualnog karcinoma i statusa limfonoda.

Rezultati: Procjena regresije bolesti poslije operacije je pokazala da trostruko negativni lokalno uznapredovali karcinomi dojke bolje reaguju na kombinovanu hemoterapiju antraciklinima i taksanima. Histološki tip i imunohistohemijski profil karcinoma ima uticaj na efikasnost hemoterapije. Smanjivanje ekspresije Ki-67 je izrazitije kod trostruko negativnog karcinoma. Visok BCL-2 je izraženiji kod hormonskih pozitivnih karcinoma, a vezan je za slabiju regresiju tumora. Biopsijom nađena negativna ekspresija BCL-2 u karcinomu predviđa bolji odgovor tumora na neoadjuvantnu hemoterapiju. Gubitak ekspresije CA-IX je pokazatelj regresije na neoadjuvantnu hemoterapiju i izrazitije je kod trostruko negativnih tumora. Ekspresija CA-IX nakon biopsije je faktor za predviđanje osjetljivosti na hemoterapiju.

Zaključak: Na osnovu rezultata studije neoadjuvantna hemoterapija u kombinaciji antraciklina i taksana je terapijski standard u onkološkom tretmanu kod lokalno uznapredovalih trostruko negativnih karcinoma dojke. Efikasnost terapije kod ostalih molekularnih tipova karcinoma dojke se poboljšava kombinacijom sa drugim lijekovima. Vrijednost BCL-2 i CA-IX za procjenu odgovora na hemoterapiju na ispitivanom uzorku nije statistički potvrđena.

Ključne riječi: neoadjuvantna hemoterapija, luminalni karcinom dojke, "triple" negativni karcinom dojke, BCL-2, CA-IX.

Naučna oblast: Biomedicinske nauke

Naučno polje: Hirurgija

Klasifikaciona oznaka: B145

Tip licence kreativne zajednice: autorstvo nekomercijalno - dijeliti pod istim uslovima

Mentor: Prof.dr Safet Guska, vanredni profesor, naučno polje hirurgija, Medicinski fakultet, Univerzitet u Sarajevu

Komentor: Prof.dr Radoslav Gajanin, redovni profesor, naučno polje patologija, Medicinski fakultet, Univerzitet u Banjoj Luci

Summary:

THE ROLE OF NEOADJUVANT ANTHRACYCLINE AND TAXANE THERAPY IN REGRESSION OF ADVANCED BREAST CANCER

Introduction: Locally advanced breast cancer is any tumor larger than 5 cm or smaller than 5 cm with axillary metastases or that has affected the skin or chest wall, but without the signs of distant metastasis, classified into clinical stages III (A-C) and IIB (T2N1,T3N0). Luminal cancers are hormonally sensitive and are divided as luminal A and luminal B (1 and 2) depending of expression of HER2 and Ki-67. "Triple" negative cancer is a type that missing receptors for ER, PgR and HER2. Prognostic factors of breast cancer are: size, histological status and tumor grade, lymph node status, ER, PgR, Ki-67, HER2 status and lymphovascular invasion. Bcl-2 is an independent indicator of a favourable prognosis for all types of early stages breast cancer. CA-IX is hypoxia gene marker and it is positive at high histological grade and large tumors. The goal of the study is to determine which molecular group of locally advanced breasts cancers has better response to combined anthracycline and taxane neoadjuvant chemotherapy, to analyze the connection of Ki-67, BCL-2 and CA-IX biomarkers with the level of pathological regression.

Patients and methods: In retrospective-prospective research were used data from 80 cases of locally advanced breast cancers classified into two groups: Group 1. hormonally positive -

luminal type and Group 2. “triple” negative - basal like type. Assessment of regression (pCR, pNCR, pPR, pNC) is based on residual cancer and lymph node status.

Results: Assessment of disease regression after surgery has shown that “triple” negative locally advanced breast cancer has a better reaction to combined anthracycline and taxane chemotherapy. Histologic type and immunohistochemical cancer profile has an impact on chemotherapy efficacy. Regression of Ki-67 is more pronounced on “triple” negative cancer. High BCL-2 is more pronounced in hormonally positive cancer and is also connected with lower tumor regression. Absence of BCL-2 in cancer after biopsy predicts a better answer tumor to neoadjuvant chemotherapy. Loss of expression CA-IX is an indicator of regression to chemotherapy and is more pronounced in “triple” negative tumors. Expression of CA-IX after biopsy is a factor to predict sensitivity to chemotherapy.

Conclusion: Based on the results of the research, neoadjuvant chemotherapy combining anthracycline and taxane is the therapeutic standard in oncological treatment of locally advanced “triple” negative breast cancers. Efficacy of therapy on other molecular breast cancer types is improving when combining with other drugs. Values of BCL-2 and CA-IX to assess response to chemotherapy are not statistically confirmed on test sample.

Keywords: neoadjuvant chemotherapy, luminal breast cancer, “triple”-negative breast cancer, BCL-2, CA-IX.

Science classification: Biomedical Sciences B000

Scientific field: Surgery

Classification code: B145

Creative Commons Licence Type: CC BY-NC-SA

Mentor: Prof.dr Safet Guska, MD, PhD, Associate Professor, scientific field of surgery, Faculty of Medicine, University of Sarajevo

Commentor: Prof.dr Radoslav Gajanin, MD, PhD, Full-time Professor, scientific field of pathology, Faculty of Medicine, Universitu of Banja Luka

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. EPIDEMIOLOGIJA KARCINOMA DOJKE	1
1.2. PATOLOGIJA KARCINOMA DOJKE (PATOMORFOLOŠKI ASPEKT).....	1
1.3. KLASIFIKACIJA KARCINOMA DOJKE	3
1.4. PROGNOSTIČKI FAKTORI KARCINOMA DOJKE	7
1.4.1. VELIČINA TUMORA	8
1.4.2. STATUS LIMFNIH ČVOROVA.....	8
1.4.3. HISTOLOŠKI GRADUS TUMORA	8
1.4.4. STATUS HORMONSKIH RECEPTORA.....	9
1.4.5. PROLIFERATIVNI INDEKS.....	9
1.4.6. HER2 neu STATUS	10
1.4.7. LIMFOVASKULARNA INVAZIJA	10
1.4.8. Bcl-2 ONKOGEN (B-cell limfoma 2).....	10
1.4.9. CA-IX (Carbonic anhydrase-IX).....	11
1.4.10. MOLEKULARNA KLASIFIKACIJA KARCINOMA DOJKE	12
1.4.10.1. Luminalni karcinomi dojke.....	12
1.4.10.2. Trostruko negativni karcinomi dojke.....	12
1.4.11. HISTOLOŠKI TIPOVI KARCINOMA DOJKE	13
1.5. TERAPIJA KARCINOMA DOJKE	13
1.5.1. NEOADJUVANTNA TERAPIJA KARCINOMA DOJKE.....	13
1.5.2. pCR-KOMPLETAN HISTOPATOLOŠKI ODGOVOR TUMORA	16
2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA	17
3. RADNA HIPOTEZA	19
4. METODOLOGIJA - ISPITANICI I METODE RADA	20
4.1. ISPITANICI	20
4.2. METODE RADA.....	22
4.2.1. METODE RADIOLOŠKE DIJAGNOSTIKE	22
3.2.2. IGLENA BIOPSIIA	22
4.2.3. METODE PATOHISTOLOŠKE OBRADE	23
4.2.3.1. Metoda testiranja hormonskih receptora.....	23
4.2.3.2. Metoda testiranja HER2.....	24
4.2.3.3. Metoda testiranja Ki-67	25

4.2.3.4.	Metoda određivanja gradusa tumora	25
4.2.3.5.	Metoda testiranja BCL-2.....	25
4.2.3.6.	Metoda testiranja CA-IX.....	26
4.2.3.7.	Metoda procjene regresije tumora.....	26
4.2.4.	NEOADJUVANTNA HEMOTERAPIJA.....	27
4.2.5.	HIRURŠKI TRETMAN	28
4.2.6.	STATISTIČKE METODE ISPITIVANJA.....	28
4.2.7.	ETIČKI ASPEKT ISTRAŽIVANJA.....	29
5.	REZULTATI.....	30
5.1.	Komparacija između grupa prema starosti ispitanica.....	30
5.2.	Komparacija između grupa prema zahvaćenosti karcinomom lijeve u odnosu na desnu dojku.....	31
5.3.	Komparacija između grupa prema histološkom tipu karcinoma.....	32
5.4.	Komparacija između grupa prema obimu operativnog zahvata.....	32
5.5.	Komparacija između grupa prema dimenzijama karcinoma.....	33
5.5.1.	Komparacija između grupa prema dimenzijama karcinoma prije hemoterapije	33
5.5.2.	Komparacija između grupa prema dimenzijama karcinoma poslije hemoterapije	33
5.5.3.	Komparacija po grupama prema dimenzijama karcinoma prije i poslije hemoterapije	34
5.5.3.1.	Komparacija dimenzija karcinoma u hormonalno pozitivnoj grupi prije i poslije hemoterapije	34
5.5.3.2.	Komparacija dimenzija karcinoma u “triple” negativnoj grupi prije i poslije hemoterapije.....	35
5.5.3.3.	Komparacija dimenzija karcinoma u kompletном uzorku prije i poslije hemoterapije	36
5.6.	Komparacija između grupa prema molekularnom tipu karcinoma	37
5.6.1.	Komparacija između grupa prema molekularnom tipu karcinoma prije hemoterapije	37
5.6.2.	Komparacija između grupa prema molekularnom tipu karcinoma poslije hemoterapije	37
5.6.3.	Komparacija po grupama prema molekularnom tipu karcinoma prije i poslije hemoterapije	38
5.6.3.1.	Komparacija molekularnog tipa karcinoma u hormonalno pozitivnoj grupi prije i poslije hemoterapije	38
5.6.3.2.	Komparacija molekularnog tipa karcinoma u “triple” negativnoj grupi prije i poslije hemoterapije	39
5.6.3.3.	Komparacija molekularnog tipa karcinoma u kompletnom uzorku prije i poslije hemoterapije	40

5.7. Komparacija između grupa prema statusu limfonoda aksile.....	41
5.7.1. Komparacija između grupa prema statusu limfonoda aksile prije hemoterapije.....	41
5.7.2. Komparacija između grupa prema statusu limfonoda aksile poslije hemoterapije.....	41
5.7.3. Komparacija po grupama prema statusu limfonoda aksile prije i poslije hemoterapije.....	42
5.7.3.1. Komparacija statusa limfonoda aksile u hormonalno pozitivnoj grupi prije i poslije hemoterapije	42
5.7.3.2. Komparacija statusa limfonoda aksile u “triple” negativnoj grupi prije i poslije hemoterapije.....	43
5.7.3.3. Komparacija statusa limfonoda aksile u kompletnom uzorku prije i poslije hemoterapije	44
5.8. Komparacija između grupa prema Nottingham histološkom skoru karcinoma.....	45
5.8.1. Komparacija između grupa prema Nottingham histološkom skoru karcinoma prije hemoterapije.....	45
5.8.2. Komparacija između grupa prema Nottingham histološkom skoru karcinoma poslije hemoterapije.....	45
5.8.3. Komparacija po grupama prema Nottingham histološkom skoru karcinoma prije i poslije hemoterapije	46
5.8.3.1. Komparacija prema Nottingham histološkom skoru karcinoma u hormonalno pozitivnoj grupi prije i poslije hemoterapije	46
5.8.3.2. Komparacija prema Nottingham histološkom skoru karcinoma u “triple” negativnoj grupi prije i poslije hemoterapije	47
5.8.3.3. Komparacija prema Nottingham histološkom skoru karcinoma u kompletном uzorku prije i poslije hemoterapije	48
5.9. Komparacija između grupa prema statusu estrogen receptora u karcinomu.....	49
5.9.1. Komparacija između grupa prema statusu estrogen receptora u karcinomu prije hemoterapije.....	49
5.9.2. Komparacija između grupa prema statusu estrogen receptora u karcinomu poslije hemoterapije	49
5.9.3. Komparacija po grupama prema statusu estrogen receptora u karcinomu prije i poslije hemoterapije	50
5.9.3.1. Komparacija prema statusu estrogen receptora karcinoma u hormonalno pozitivnoj grupi prije i poslije hemoterapije.....	50

5.9.3.2.	Komparacija prema statusu estrogen receptora karcinoma u “triple” negativnoj grupi prije i poslije hemoterapije	51
5.9.3.3.	Komparacija prema statusu estrogen receptora karcinoma u kompletном uzorku prije i poslije hemoterapije.....	52
5.10. Komparacija između grupa prema statusu progesteron receptora u karcinomu.....		53
5.10.1.	Komparacija između grupa prema statusu progesteron receptora u karcinomu prije hemoterapije.....	53
5.10.2.	Komparacija između grupa prema statusu progesteron receptora u karcinomu poslije hemoterapije	53
5.10.3.	Komparacija po grupama prema statusu progesteron receptora u karcinomu prije i poslije hemoterapije	54
5.10.3.1.	Komparacija prema statusu progesteron receptora karcinoma u hormonalno pozitivnoj grupi prije i poslije hemoterapije	54
5.10.3.2.	Komparacija prema statusu progesteron receptora karcinoma u “triple” negativnoj grupi prije i poslije hemoterapije	55
5.10.3.3.	Komparacija prema statusu progesteron receptora karcinoma u ukupnom uzorku prije i poslije hemoterapije.....	56
5.11. Komparacija između grupa prema statusu HER2 receptora u karcinomu.....		57
5.11.1.	Komparacija između grupa prema statusu HER2 receptora u karcinomu prije hemoterapije.....	57
5.11.2.	Komparacija između grupa prema statusu HER2 receptora u karcinomu poslije hemoterapije	57
5.11.3.	Komparacija po grupama prema statusu HER2 receptora u karcinomu prije i poslije hemoterapije.....	58
5.11.3.1.	Komparacija prema statusu HER2 receptora karcinoma u hormonalno pozitivnoj grupi prije i poslije hemoterapije.....	58
5.11.3.2.	Komparacija prema statusu HER2 receptora karcinoma u “triple” negativnoj grupi prije i poslije hemoterapije	59
5.11.3.3.	Komparacija prema statusu HER2 receptora karcinoma u ukupnom uzorku prije i poslije hemoterapije.....	60
5.12. Komparacija između grupa prema statusu Ki-67 faktora u karcinomu.....		61
5.12.1.	Komparacija između grupa prema statusu Ki-67 faktora u karcinomu prije hemoterapije.....	61
5.12.2.	Komparacija između grupa prema statusu Ki-67 faktora u karcinomu poslije hemoterapije.....	61

5.12.3. Komparacija po grupama prema statusu Ki-67 faktora u karcinomu prije i poslije hemoterapije.....	62
5.12.3.1. Komparacija prema statusu Ki-67 faktora karcinoma u hormonalno pozitivnoj grupi prije i poslije hemoterapije.....	62
5.12.3.2. Komparacija prema statusu Ki-67 faktora karcinoma u “triple” negativnoj grupi prije i poslije hemoterapije	63
5.12.3.3. Komparacija prema statusu Ki-67 faktora karcinoma u ukupnom uzorku prije i poslije hemoterapije.....	64
5.13. Komparacija između grupa prema statusu BCL-2 ekspresije u karcinomu	64
5.13.1. Komparacija između grupa prema statusu BCL-2 ekspresije u karcinomu prije hemoterapije.....	64
5.13.2. Komparacija između grupa prema statusu BCL-2 ekspresije u karcinomu poslije hemoterapije	65
5.13.3. Komparacija po grupama prema statusu BCL-2 ekspresije u karcinomu prije i poslije hemoterapije	65
5.13.3.1. Komparacija prema statusu BCL-2 ekspresije karcinoma u hormonalno pozitivnoj grupi prije i poslije hemoterapije.....	65
5.13.3.2. Komparacija prema statusu BCL-2 ekspresije karcinoma u “triple” negativnoj grupi prije i poslije hemoterapije	67
5.13.3.3. Komparacija prema statusu BCL-2 ekspresije karcinoma u ukupnom uzorku prije i poslije hemoterapije.....	68
5.14. Komparacija između grupa prema statusu CA-IX ekspresije u karcinomu	69
5.14.1. Komparacija između grupa prema statusu CA-IX ekspresije u karcinomu prije hemoterapije.....	69
5.14.2. Komparacija između grupa prema statusu CA-IX ekspresije u karcinomu poslije hemoterapije	69
5.14.3. Komparacija po grupama prema statusu CA-IX ekspresije u karcinomu prije i poslije hemoterapije	70
5.14.3.1. Komparacija prema statusu CA-IX ekspresije karcinoma u hormonalno pozitivnoj grupi prije i poslije hemoterapije.....	70
5.14.3.2. Komparacija prema statusu CA-IX ekspresije karcinoma u “triple” negativnoj grupi prije i poslije hemoterapije	71
5.14.3.3. Komparacija prema statusu CA-IX ekspresije karcinoma u ukupnom uzorku prije i poslije hemoterapije.....	72
5.15. Komparacija između grupa prema statusu in situ komponente u karcinomu.....	73
5.15.1. Komparacija između grupa prema statusu in situ komponente u karcinomu prije hemoterapije.....	73

5.15.2. Komparacija između grupa prema statusu in situ komponente u karcinomu poslije hemoterapije	73
5.15.3. Komparacija po grupama prema statusu in situ komponente u karcinomu prije i poslije hemoterapije	74
5.15.3.1. Komparacija prema statusu in situ komponente karcinoma u hormonalno pozitivnoj grupi prije i poslije hemoterapije.....	74
5.15.3.2. Komparacija prema statusu in situ komponente karcinoma u “triple” negativnoj grupi prije i poslije hemoterapije	75
5.15.3.3. Komparacija prema statusu in situ komponente karcinoma u ukupnom uzorku prije i poslije hemoterapije.....	76
5.16. Komparacija između grupa prema statusu mikrokalcifikata u karcinomu	77
5.17. Komparacija između grupa prema prisustvu limfovaskularne invazije u karcinomu.....	77
5.18. Komparacija između grupa prema resepcionim marginama postoperativno	78
5.19. Komparacija između ispitivanih grupa prema celularnosti karcinoma	78
5.20. Komparacija između grupa prema stadiju karcinoma.....	79
5.20.1. Komparacija između grupa prema stadiju karcinoma prije hemoterapije.....	79
5.20.2. Komparacija između grupa prema stadiju karcinoma poslije hemoterapije	79
5.20.3. Komparacija po grupama prema stadiju karcinoma prije i poslije hemoterapije	80
5.20.3.1. Komparacija prema stadiju karcinoma u hormonalno pozitivnoj grupi prije i poslije hemoterapije	80
5.20.3.2. Komparacija prema stadiju karcinoma u “triple” negativnoj grupi prije i poslije hemoterapije	81
5.20.3.3. Komparacija prema stadiju karcinoma u kompletном uzorku prije i poslije hemoterapije	82
5.21. Procjena odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju RCB.....	83
5.21.1. Komparacija između ispitivanih grupa prema procjeni odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju	83
5.21.2. Procjena odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju prema histološkom tipu karcinoma.....	84
5.21.2.1. Procjena odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju prema histološkom tipu karcinoma na kompletnom uzorku.....	84
5.21.2.2. Procjena odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju prema histološkom tipu karcinoma u hormonalno pozitivnoj grupi.....	85
5.21.2.3. Procjena odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju prema histološkom tipu karcinoma u “triple” negativnoj grupi	85

5.21.3.	Procjena odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju prema dimenzijama karcinoma	86
5.21.3.1.	Procjena odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju prema dimenzijama karcinoma na kompletном uzorku	86
5.21.3.2.	Procjena odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju prema dimenzijama karcinoma u hormonalno pozitivnoj grupi	87
5.21.3.3.	Procjena odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju prema dimenzijama karcinoma u “triple” negativnoj grupi	87
5.21.3.4.	Procjena odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju prema promjenama dimenzija karcinoma.....	88
5.21.4.	Procjena odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju prema statusu limfonoda aksile	89
5.21.4.1.	Procjena odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju prema statusu limfonoda aksile na kompletnom uzorku	89
5.21.4.2.	Procjena odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju prema statusu limfonoda aksile u hormonalno pozitivnoj grupi.....	90
5.21.4.3.	Procjena odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju prema statusu limfonoda aksile u “triple” negativnoj grupi	90
5.21.4.4.	Procjena odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju prema promjenama statusa limfonoda aksile.....	91
5.21.5.	Procjena odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju prema Nottingham histološkom skoru karcinoma	91
5.21.5.1.	Procjena odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju prema Nottingham histološkom skoru karcinoma na kompletnom uzorku	91
5.21.5.2.	Procjena odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju prema Nottingham histološkom skoru karcinoma u hormonalno pozitivnoj grupi	92
5.21.5.3.	Procjena odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju prema Nottingham histološkom skoru karcinoma u trostruko negativnoj grupi.....	93
5.21.5.4.	Procjena odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju prema promjeni u Nottingham histološkom skoru karcinoma.....	94
5.21.6.	Procjena odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju prema statusu ER karcinoma.....	94
5.21.6.1.	Procjena odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju prema statusu estrogen receptora karcinoma na kompletnom uzorku	94
5.21.6.2.	Procjena odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju prema statusu estrogen receptora hormonalno pozitivnih karcinoma	95

5.21.6.3.	Procjena odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju prema statusu estrogen receptora “triple” negativnih karcinoma	96
5.21.6.4.	Procjena odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju prema promjeni statusa estrogen receptora karcinoma	96
5.21.7.	Procjena odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju prema statusu PgR karcinoma.....	97
5.21.7.1.	Procjena odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju prema statusu progesteron receptora karcinoma na kompletnom uzorku	97
5.21.7.2.	Procjena odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju prema statusu progesteron receptora hormonalno pozitivnih karcinoma.....	98
5.21.7.3.	Procjena odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju prema statusu progesteron receptora “triple” negativnih karcinoma.....	98
5.21.7.4.	Procjena odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju prema promjeni statusa progesteron receptora karcinoma	99
5.21.8.	Procjena odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju prema statusu HER2 receptora carcinoma	99
5.21.8.1.	Procjena odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju prema statusu HER2 receptora karcinoma na kompletном uzorku.....	99
5.21.8.2.	Procjena odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju prema statusu HER2 receptora hormonalno pozitivnih karcinoma	100
5.21.8.3.	Procjena odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju prema statusu HER2 receptora trostruko negativnih karcinoma	101
5.21.8.4.	Procjena odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju prema promjeni statusa HER2 receptora carcinoma	102
5.21.9.	Procjena odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju prema statusu Ki-67 u karcinomu.....	102
5.21.9.1.	Procjena odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju prema statusu Ki-67 faktora u karcinomu na kompletnom uzorku.....	102
5.21.9.2.	Procjena odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju prema statusu Ki-67 faktora u hormonalno pozitivnom karcinomu	103
5.21.9.3.	Procjena odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju prema statusu Ki-67 faktora u trostruko negativnom karcinomu	104
5.21.9.4.	Procjena odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju prema promjeni statusa Ki-67 faktora u karcinomu.....	104
5.21.10.	Procjena odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju prema ekspresiji BCL-2 u karcinomu	105
5.21.10.1.	Procjena odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju prema ekspresiji BCL-2 u karcinomu na kompletnom uzorku.....	105

5.21.10.2. Procjena odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju prema ekspresiji BCL-2 u hormonalno pozitivnom karcinomu	106
5.21.10.3. Procjena odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju prema ekspresiji BCL-2 u trostruko negativnom karcinomu	106
5.21.10.4. Procjena odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju prema promjeni ekspresije BCL-2 u karcinomu.....	107
5.21.11. Procjena odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju prema ekspresiji CA-IX u karcinomu	108
5.21.11.1. Procjena odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju prema ekspresiji CA-IX u karcinomu na kompletном uzorku.....	108
5.21.11.2. Procjena odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju prema ekspresiji CA-IX u hormonalno pozitivnom karcinomu	109
5.21.11.3. Procjena odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju prema ekspresiji CA-IX u trostruko negativnom karcinomu	109
5.21.11.4. Procjena odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju prema promjeni ekspresije CA-IX u karcinomu.....	110
5.21.12. Procjena odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju prema in situ komponenti.....	111
5.21.12.1. Procjena odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju prema in situ komponenti na kompletnom uzorku.....	111
5.21.12.2. Procjena odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju prema statusu in situ komponente u hormonalno pozitivnom karcinomu.....	112
5.21.12.3. Procjena odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju prema statusu in situ komponente u trostruko negativnom karcinomu.....	112
5.21.13. Procjena odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju prema molekularnom tipu karcinoma	113
5.21.13.1. Procjena odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju prema molekularnom tipu karcinoma na kompletnom uzorku.....	113
5.21.13.2. Procjena odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju prema molekularnom tipu karcinoma za hormonalno pozitivnu grupu.....	114
5.21.13.3. Procjena odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju prema molekularnom tipu karcinoma za “triple” negativnu grupu.....	114
5.21.14. Procjena odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju prema statusu mikrokalcifikata u karcinomu	115
5.21.15. Procjena odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju prema limfovaskularnoj invaziji u karcinomu.....	116

5.21.15.1. Procjena odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju prema limfovaskularnoj invaziji u karcinomu na kompletном uzorku	116
5.21.15.2. Procjena odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju prema limfovaskularnoj invaziji u hormonalno pozitivnom karcinomu.....	117
5.21.15.3. Procjena odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju prema limfovaskularnoj invaziji u trostruko negativnom karcinomu.....	117
5.21.16. Procjena odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju prema stadiju karcinoma.....	118
5.21.16.1. Procjena odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju prema stadiju karcinoma na kompletnom uzorku	118
5.21.16.2. Procjena odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju prema stadiju karcinoma u hormonalno pozitivnoj grupi.....	119
5.21.16.3. Procjena odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju prema stadiju karcinoma u trostruko negativnoj grupi.....	120
5.21.17. Procjena odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju prema celularnosti karcinoma.....	120
5.21.17.1. Procjena odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju kompletog uzorka prema celularnosti karcinoma.....	120
5.21.17.2. Procjena odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju hormonalno pozitivne grupe prema celularnosti karcinoma.....	122
5.21.17.3. Procjena odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju trostruko negativnih karcinoma prema celularnosti tumora	123
5.22. Korelacija procjene odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju prema ispitivanim faktorima.....	124
5.22.1. Korelacija procjene odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju prema ispitivanim faktorima na kompletном uzorku	124
5.22.2. Korelacija procjene odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju prema ispitivanim faktorima za grupu hormonalno pozitivnih karcinoma	126
5.22.3. Korelacija procjene odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju prema ispitivanim faktorima za grupu trostruko negativnih karcinoma	127
6. DISKUSIJA	128
7. ZAKLJUČCI.....	162
8. LITERATURA.....	164
9. SKRAĆENICE KORIŠTENE U TEKSTU.....	187
10. BIOGRAFIJA AUTORA.....	189
11. PRILOZI	190

1. UVOD

1.1. EPIDEMIOLOGIJA KARCINOMA DOJKE

Karcinom dojke je najčešći dijagnosticirani karcinom i jedan od vodećih uzroka smrtnosti kod žena u svijetu, računajući 23% od ukupnog broja žena oboljelih od karcinoma i 14% od ukupnog broja žena umrlih od karcinoma. Oko polovine slučajeva karcinoma dojke i oko 60% smrti uzrokovanih ovom bolešću se dešava u zemljama u razvoju. Ukupno preživljavanje pacijenata sa karcinomom je lošije u zemljama u razvoju, uglavnom zbog kombinacije kasnog postavljanja dijagnoze bolesti i ograničenog pristupa kako standardnim tako i savremenim metodama liječenja. Stopa smrtnosti od karcinoma dojke opada u Sjevernoj Americi i u nekoliko evropskih zemalja u posljednjih 25 godina, a većinom su rezultat ranog otkrivanja skrining mamografijom i poboljšanja terapijskog tretmana (1).

Velike su geografske razlike po brojnosti novootkrivenih slučajeva karcinoma dojke pa je uobičajena podjela na zemlje sa visokim rizikom (Sjeverna Amerika i Sjeverna Europa), zemlje sa srednjim rizikom (Južna Amerika i Južna Europa) i zemlje sa niskim rizikom (Azija i Afrika). Rast incidence karcinoma dojke u razvijenim zemljama se može objasniti dobrim skriningom i boljim tehničkim mogućnostima rane dijagnostike uz bolju opštu zdravstvenu edukaciju žena, a djelimično se može pripisati i negativnim uticajima savremenog načina života (2).

Svake godine se dijagnosticira oko 1,4 miliona novih slučajeva karcinoma dojke u svijetu, a oko 460 000 žena umre od ove bolesti što predstavlja 1,6 % svih uzroka smrti u svijetu. Karcinom dojke je već godinama značajan problem u javnom zdravstvu razvijenih zemalja, a u nerazvijenim zemljama postaje sve veći problem, jer stopa obolijevanja raste za oko 5% na godišnjem nivou (3).

1.2. PATOLOGIJA KARCINOMA DOJKE (PATOMORFOLOŠKI ASPEKT)

Karcinom dojke je maligni tumor porijekлом iz epitelnih struktura. Nastaje iz terminalne duktalno-lobularne jedinice dojke. Najčešći patohistološki tip raka dojke je invazivni duktalni karcinom, NST („no special type“, nespecifični tip, duktalni) koji čini oko 80% svih karcinoma dojke, a zatim po učestalosti slijede invazivni lobularni (10%) i medularni karcinom (5%). Obzirom na odnos karcinomskih stanica prema bazalnoj membrani karcinomi mogu biti neinvazivni (ne prelaze bazalnu membranu) ili invazivni (prelaze bazalnu membranu) (4).

Klasifikacija karcinoma dojke – WHO (The World Health Organization) (7,42)

Neinvazivni karcinomi

- duktalni in situ
- lobularni in situ
- papilarni in situ

Invazivni karcinomi

- NST („no special type“, nespecifični tip, duktalni)
- lobularni
- tubularni
- kribriformni
- mucinozni
- medularni
- apokrini
- čelija tipa prstena pečatnjaka
- mikropapilarni
- metaplastični
- adenomioepitelni
- adenocistični
- neuroendokrini
- sekretorni
- papilarni
- acinarnih čelija
- mukoepidermoidni
- polimorfni
- onkocitni
- bogat lipidima
- svjetloćelijski bogat glikogenom
- sebacealni

Lokalno uznapredovali karcinom dojke sadrži mnogo varijacija kliničkih scenarija nemetastatske bolesti. Svaki tumor veći od 5 cm ili koji je zahvatio kožu ili zid grudnog koša je lokalno uznapredovali. Lokalno uznapredovala bolest uključuje karcinome koji su veliki ili su prošireni na regionalne limfne čvorove, supraklavikularne, infraklavikularne ili intramamarne limfne čvorove, ali bez znakova udaljenih metastaza, svrstane u kliničke stadije

III (A-C) i IIB (T3N0). Inflamirani karcinom dojke je tip uznapredovalog karcinoma koji ima drugačija i agresivnija obilježja biološkog i kliničkog ponašanja (5).

Uprkos sve boljem skriningu malignih tumora dojke kod žena, približno 7% pacijenata ima lokalno uznapredovali stadij bolesti u momentu dijagnosticiranja, a kod populacije u kojoj se redovno obavljaju mamografije procenat je manji od 5%. Stopa trogodišnjeg relativnog preživljavanja, uz onkološki terapijski tretman, za žene sa lokalno uznapredovalim stadijem karcinoma dojke je 70%, a stopa petogodišnjeg relativnog preživljavanja je 55%. Mediana preživljavanja žena sa stadijem uznapredovalog karcinoma je 4,9 godina, a sa inflamiranim karcinomom dojke je značajno kraća (5).

Karcinom dojke se smatra heterogenom bolešću. Različiti tipovi ove neoplazme pokazuju različite histopatološke i biološke karakteristike, različite kliničke rezultate i različite odgovore na sistemske intervencije (6).

1.3. KLASIFIKACIJA KARCINOMA DOJKE

Osnova za klasifikaciju zloćudnih tumora prema njihovoj rasprostranjenosti je TNM sistem klasifikacije, AJCC 8th edition (American Joint Committee on Cancer), na osnovu veličine primarnog tumora (T-primarni tumor, varijacije T0-T4), postojanja i veličine zahvaćenih regionalnih limfnih čvorova (N-regionalni limfni čvorovi, varijacije N0-N3) i postojanja udaljenih metastaza (M-udaljene metastaze, varijacije M0-M1). (7)

TNM klasifikacija tumora dojke: (7)

Klinička klasifikacija primarnog tumora (T):

TX - primarni tumor se ne može odrediti

T0 - primarni tumor nije dokazan

Tis (DCIS) - duktalni karcinom in situ

Tis (Paget) - Pagetova bolest bradavice koja nije povezana s invazivnim karcinomom i / ili karcinomom in situ (DCIS). Karcinomi u tkivu dojke povezani s Pagetovom bolešću kategorizirani su na temelju veličine i karakteristika parenhimske bolesti, iako treba biti navedena i prisutnost Pagetove bolesti.

T1 - tumor ≤ 20 mm u najvećoj dimenziji

T1mi - tumor ≤ 1 mm u najvećoj dimenziji

T1a - tumor > 1 mm, ali ≤ 5 mm u najvećoj dimenziji (zaokružiti bilo koje mjerjenje $> 1,0 - 1,9$ mm na 2 mm).

T1b - tumor > 5 mm, ali ≤ 10 mm u najvećoj dimenziji

T1c - tumor > 10 mm, ali ≤ 20 mm u najvećoj dimenziji

T2 - tumor > 20 mm, ali ≤ 50 mm u najvećoj dimenziji

T3 - tumor > 50 mm najveće dimenzije

T4 - tumor bilo koje veličine s direktnim širenjem na zid grudnog koša i / ili na kožu (ulceracija ili makroskopski čvorići); samo invazija dermisa ne ispunjava uslove za T4

T4a: širenje u zid grudnog koša; invazija ili prijanjanje na grudni mišić u odsustvu invazije struktura zida grudnog koša ne ispunjava uslove za T4

T4b: ulceracija i / ili istostrani satelitski čvorovi u koži i / ili edem (uključujući peau d'orange) kože koji ne zadovoljava kriterije za inflamatorni karcinom

T4c: obuhvata 4a i 4b

T4d: inflamatorni karcinom

Klinička klasifikacija regionalnih limfnih čvorova (N):

cNX - regionalni limfni čvorovi se ne mogu procijeniti(nisu odstranjeni ili su ranije odstranjeni)

cN0 - regionalni limfni čvorovi bez metastaza (kliničkim pregledom ili radiološki)

cN1 - metastaza u pokretnim istostranim aksilarnim limfnim čvorovima nivoa I i II

cN1mi - mikrometastaze (otprilike 200 ćelija, veće od 0,2 mm ali ne veće od 2,0 mm)

cN2 - metastaze u istostranim aksilarnim limfnim čvorovima nivoa I i II, klinički fiksirani ili u paketu ili

cN2a - metastaze u aksilarnim limfnim čvorovima fiksiranim međusobno (u paketu) ili za okolne strukture

cN2b - metastaze samo u limfnim čvorovima u dojci (intramamarno) uz odsutnost metastaza u aksilarnim limfnim čvorovima

cN3 - metastaze u istostranim infraklavikularnim (nivo III aksile) limfnim čvorovima sa ili bez zahvatanja limfnih čvorova nivoa I i II aksile; ili u limfnim čvorovima u dojci sa metastazama u aksilarnim limfnim čvorovima novoa I i II; ili u istostranim supraklavikularnim limfnim čvorovima sa ili bez zahvatanja aksilarnih ili limfnih čvorova u dojci

cN3a - metastaze u infraklavikularnim limfnim čvorovima

cN3b - metastaze u limfnim čvorovima u dojci i aksili

cN3c - metastaze u supraklavikularnim limfnim čvorovima

M - udaljene metastaze:

cM0 - nema klinički ili radiološki zabilježenih udaljenih metastaza

cM0(i+) - nema klinički ili radiološki zabilježenih udaljenih metastaza uz prisustvo tumorskih ćelija ili nakupina ne većih od 0,2 mm koje su nađene mikroskopski ili molekularnom tehnikom u cirkulirajućoj krvi, koštanoj srži ili udaljenim limfnim čvorovima kod pacijenta bez simptoma i znakova metastaza

cM1 - prisutne udaljene metastaze klinički i radiološki potvrđene

pM1 - histološki potvrđene metastaze u udaljenim organima ili udaljenim limfnim čvorovima, veće od 0,2 mm

Histopatološka klasifikacija primarnog tumora (pT): (7)

pT kategorije odgovaraju T kategorijama.

Prilikom klasifikacije veličine tumora ona se određuje mjeranjem dimenzija invazivne komponente karcinoma u slučaju da postoji i in situ komponenta.

Histopatološka klasifikacija regionalnih limfnih čvorova (pN):

pNX - regionalni limfni čvorovi se ne mogu procijeniti (nisu uklonjeni radi ispitivanja ili su prethodno uklonjeni)

pN0 - regionalni limfni čvorovi bez metastaza ili grupe malignih ćelija ne većih od 0,2 mm

pN0(i+) - samo grupe malignih ćelija ne veće od 0,2 mm u regionalnim limfnim čvorovima

pN0(mol+) - molekularno pozitivna RT-PCR (reverse transcriptase polymerase chain reaction); nema grupa malignih ćelija ne većih od 0,2 mm (ITCs)

pN1 - mikrometastaze ili metastaze u 1 do 3 istostrana aksilarna limfna čvora i/ili klinički negativan limfni čvor u dojci otkriven disekcijom stražarskog limfnog čvora sa mikrometastazama ili makrometastazama

pN1mi - mikrometastaza (otprilike 200 ćelija, veća od 0,2 mm ali ne veća od 2,0mm)

pN1a - metastaza u 1 do 3 aksilarna limfna čvora, bar jedna veća od 2,0 mm

pN1b - klinički negativan limfni čvor u dojci otkriven disekcijom stražarskog limfnog čvora sa mikroskopskom metastazom, isključen je ITCs

pN1c - kombinacija pN1a i pN1b

pN2 - metastaze u 4-9 istostranih aksilarnih limfnih čvorova ili klinički pozitivan limfni čvor u dojci u odsustvu aksilarnih metastaza limfonoda

pN2a - metastaza u 4-9 aksilarnih limfnih čvorova (bar jedna metastaza veća od 2,0 mm)

pN2b - metastaza u klinički pozitivnom limfnom čvoru u dojci sa ili bez mikroskopske potvrde u odsustvu metastaze aksilarnog limfnog čvora.

pN3 - metastaze u 10 ili više limfnih čvorova aksile; ili u infraklavikularnim limfonodima; ili pozitivni limfni čvorovi u dojci uz prisustvo 1 ili više pozitivnih u 1-2 spratu aksile; ili u više od 3 sentinel limfonoda u aksili prisutne mikro ili makrometastaze uz klinički negativne limfonode u dojci; ili metastaze u supraklavikularnim limfnim čvorovima iste strane

pN3a - metastaza u 10 ili više aksilarnih limfnih čvorova (od kojih je bar jedan veći od 2,0 mm) ili metastaza u infraklavikularnim (3.srat aksile) limfnim čvorovima

pN3b - pN1a ili pN2a uz prisustvo cN2b (metastaza u radiološki pozitivnim limfnim čvorovima u dojci) ili pN2a uz pN1b

pN3c - metastaza u supraklavikularnim limfnim čvorovima iste strane

Stadij tumora (engl. staging) je svrstavanje oboljelih od karcinoma dojke po stadijumima u 5 grupa (od 0-IV) na osnovu proširenosti bolesti koristeći TNM klasifikaciju (Tab.1.). Ono je važno zbog liječenja, prognoze i upoređivanja rezultata različitih tretmana. (7)

Tabela 1. Stadij karcinoma dojke na osnovu TNM klasifikacije

STADIJ	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T0	N1mi	M0
	T1	N1mi	M0
IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
IIIC	bilo koji T	N3	M0
IV	bilo koji T	bilo koji N	M1

U nedostatku podataka o genskoj ekspresiji, u novije vrijeme, na preporuku St.Gallen konferencije, koristi se kao zamjenska podjela, imunohistohemijska molekularna podtipizacija karcinoma dojke koja je bazirana na: estrogen receptorima (ER), progesteronskim receptorima (PgR), receptoru 2 za humani epidermalni faktor rasta (HER2) i Ki-67 proteinu. Molekularni podtipovi određeni sa 4 navedena biomarkera mogu obezbijediti klinički korisne informacije o biologiji tumora i njihovom kliničkom ponašanju što se može koristiti za određivanje strategije tretmana i praćenja (8).

U praksi se koristi St.Gallen „zamjenska“ klasifikacija iz 2011 godine za određivanje podtipova karcinoma dojke: (8)

INTRINZIČKI PODTIP	NADOMJESTNA DEFINICIJA
<u>Luminalni A</u>	ER i/ili PgR(+), HER2(-), Ki-67 nizak (manji od 14%)
<u>Luminalni B1</u>	ER i/ili PgR(+), HER2(-), Ki-67 visok
<u>Luminalni B2</u>	ER i/ili PgR(+), HER2(+), bilo kakav Ki67
<u>HER2 visokih vrijednosti</u>	ER i/ili PgR odsutan, HER2(+)
<u>Basal like</u>	“triple” negativan duktalni (ne medularni, adenoidno cistični)

1.4. PROGNOSTIČKI FAKTORI KARCINOMA DOJKE

Karcinom dojke je heterogena bolest koja obuhvata brojne entitete sa specifičnim patološkim karakteristikama i različitim biološkim ponašanjem. Prognoza bolesti je vrlo različita, pa se izbor najprikladnijeg terapijskog pristupa procjenjuje individualno prema čitavom nizu prognostičkih pokazatelja.

Najvažniji prognostički faktori kod karcinoma dojke su:

- veličina tumora,
- status limfnih čvorova pazušne jame,
- histološki gradus tumora,
- status estrogenskih i progesteronskih receptora (ER/PgR),
- proliferativni indeks,
- ekspresija receptora humanog epidermalnog faktora rasta 2 (HER2),
- tumorska histologija i
- prisustvo limfovaskularne invazije (6,9,10).

1.4.1. VELIČINA TUMORA

Veličina tumora je važan parametar za određivanje kliničkog stadija bolesti koristeći TNM klasifikaciju. Spada u važnije prognostičke faktore kod karcinoma dojke posebno kod bolesnika koji nemaju metastaze u limfnim čvorovima. Tumori dimenzija do 3 cm imaju bolju prognozu i ukupno preživljavanje. Kod multifokalnih i multicentričnih karcinoma prognoza je lošija bez obzira da li se mjerjenje bazira na veličini najveće lezije ili na dimenziji zbira svih lezija (9,10).

1.4.2. STATUS LIMFNIH ČVOROVA

Postojanje metastaza u aksilarnim limfnim čvorovima je najvažniji prognostički faktor kod karcinoma dojke. Ukupno preživljavanje direktno zavisi od broja zahvaćenih limfnih čvorova bez obzira na njihovu lokalizaciju. Desetogodišnje preživljavanje je potvrđeno kod 70% bolesnica sa negativnim limfonodima, a sa porastom broja metastatskih limfonoda raste i mogućnost ponovnog javljanja bolesti ili pojave udaljenih metastaza. Važne drenažne zone kod karcinoma dojke su, osim limfnih čvorova pazušne regije i limfni čvorovi duž unutrašnje arterije dojke, češće kod tumora u medijalnoj polovini dojke kao i istostrani supraklavikularni limfni čvorovi (9,10).

1.4.3. HISTOLOŠKI GRADUS TUMORA

Histološki ili nuklearni gradus opisuje stepen diferencijacije tumora koji procjenjuje patolog. Najčešće se koristi stepenovanje po Nottingham metodi koje daje precizne kriterije za svaku od tri ocjenjivane morfološke osobine: stvaranje tubula, polimorfizam jezgara i broj mitoza.

Tumori se svrstavaju u 3 grupe:

- G1 - dobro diferencirani (3-5)
- G2 - umjereni diferencirani (6-7)
- G3 - nediferencirani tumor (8-9)

Veći gradus tumora govori o agresivnijoj formi bolesti (9,10,11).

NOTTINGHAM PROGNOSTIČKI INDEKS

Gradus tumora se zajedno sa brojem zahvaćenih limfonoda i dimenzijama tumora koristi za izračunavanje Nottingham prognostičkog indeksa (NPI). Indeksom se procjenjuje procenat preživljavanja bolesnika nakon operativnog zahvata.

Indeks se izračunava korištenjem formule: NPI = (0,2 x S) + N + G.

Gdje je:

S - promjer tumora u centimetrima

N - broj zahvaćenih limfnih čvorova: 0 = 1; 1-4 = 2; >4 = 3

G - gradus tumora: GI =1, GII =2, GIII =3 (10,11)

Tabela 2. NOTTINGHAM PROGNOSTIČKI INDEKS

Score	5-godišnje preživljenje
≥2.0 do ≤2.4	93%
>2.4 do ≤3.4	85%
>3.4 do ≤=5.4	70%
>5.4	50%

U novije vrijeme se kompjuterski, korištenjem interneta može odrediti Nottingham gradus skor (NGS Adjuvant!) unoseći već navedene parametre. (54)

1.4.4. STATUS HORMONSKIH RECEPTORA

Prisustvo estrogenских (ER) i progesteronsких (PgR) receptora se određuje imunohistohemijski. Prisustvo hormonsких receptora u karcinomu dojke podrazumijeva bolju prognozu bolesti, a oni su i prediktori odgovora na hormonalnu terapiju (10,34).

1.4.5. PROLIFERATIVNI INDEKS

Kod karcinoma dojke imunohistohemijsko određivanje vrijednosti nuklearnog antiga Ki-67 je najraširenija metoda za procjenu proliferacije tumorskih stanica. Potencijalna korist određivanja Ki-67 je prognoza bolesti, predviđanje osjetljivosti ili otpornosti tumora na terapiju, procjena rizika ostatnog tumora i koristi se kao dinamični biomarker za procjenu efikasnosti neoadjuvantne terapije, posebno hormonalne, sa provjerama na uzorcima tkiva uzetim prije, u toku i poslije terapije. Pokazao se kao važan biomarker kod karcinoma potvrđenih iglenom biopsijom prije neoadjuvantne sistemske terapije (21).

Visoke vrijednosti Ki-67 poslije neoadjuvantne terapije u ostatnom tumoru sugerisu lošu prognozu, kratak period bez bolesti i kratko preživljavanje što je indikacija za adjuvantnu hemoterapiju (22).

Nivo Ki-67 receptora poslije neoadjuvantne sistemske terapije daje prognostičke informacije za pacijente sa hormonalno pozitivnim karcinomom dojke. Visoke vrijednosti Ki-67 poslije neoadjuvantne terapije ukazuju na potrebu promjene terapijske šeme (23).

1.4.6. HER2 neu STATUS

Povećanje ili prevelika ekspresija HER2 (human epidermal growth-factor receptor)/neu (c-erbB-2) onkogena je primjećena kod približno 20-30 % invazivnih karcinoma dojke što se smatra prognostičkim faktorom (43). Velika ekspresija HER2 je povezana sa drugim lošim prognostičkim faktorima kao što su pozitivni limfni čvorovi, veći tumori, viši histološki gradus, viša stopa proliferacije i niska izraženost estrogenih i progesteronskih receptora. Sadašnji interes za HER2 je fokusiran na njegovu ulogu potencijalne mete u terapiji kod karcinoma dojke (14).

1.4.7. LIMFOVASKULARNA INVAZIJA

Limfovaskularna invazija je važan prognostički faktor kod karcinoma dojke posebno kod pacijenata sa negativnim limfnim čvorovima i pokazatelj je agresivnije bolesti i veće mogućnosti pojave udaljenih metastaza. Kod karcinoma sa pozitivnim limfnim čvorovima limfovaskularna invazija je nepovoljan prognostički znak u smislu lošeg ukupnog preživljavanja (43).

1.4.8. Bcl-2 ONKOGEN (B-cell limfoma 2)

Bcl-2 marker je nezavisni pokazatelj povoljne prognoze za sve vrste karcinoma dojke u ranom stadiju bolesti. B-cell limfoma 2, antiapoptočni protein, predložen je za prognostički marker, ali se smatra da mu je efekat ograničen, jer je vezan za status estrogen receptora. Hormonski pozitivni karcinomi sa pozitivnim BCL-2 imaju dobro preživljavanje, a HER2 pozitivni karcinomi sa pozitivnim BCL-2 imaju lošije preživljavanje (24).

Ekspresija BCL-2 proteina je paradoksalno povezana sa dobrom prognozom i preživljavanjem kod karcinoma dojke. Interesantno je da je ekspresija BCL-2 viša kod skriningom nađenih karcinoma dojke nego kod palpabilnih i simptomatskih, a više su mu vrijednosti kod dobroćudnih lezija nego kod fibroadenoma sa malignom alteracijom (25).

Ekspresija BCL-2 je dobar prediktivni faktor za osjetljivost karcinoma dojke na hemoterapiju. Pacijenti sa BCL-2 negativnim tumorom imaju bolji odgovor na hemoterapiju nego pacijenti sa BCL-2 pozitivnim karcinomom dojke. Rast vrijednosti BCL-2 proteina u toku terapije štiti tumorske stanice od smrti uzrokovane zračenjem ili lijekovima (26).

Određivanje BCL-2 markera u kliničkoj praksi može dati i prognostičke i prediktivne informacije kod trostruko negativnih karcinoma dojke. Kod BCL-2 negativnih tumora pacijenti

imaju koristi od hemoterapije antraciklinima, dok kod BCL-2 pozitivnih karcinoma nemaju i kod takvih slučajeva treba koristiti druge kombinacije hemoterapeutika (27). Kod pacijenata sa "triple" negativnim karcinomom dojke koji su primili hemoterapiju po šemi CMF (cyclophosphamid, metotrexat i 5 fluorouracil), ekspresija BCL-2 dijeli pacijente u 2 grupe: niskog rizika recidiva i smrti kod pozitivne ekspresije i visokog rizika recidiva i smrti kod negativne ekspresije. Hemoterapija bazirana na antraciklinima pokazuje efikasnost kod tretmana trostruko negativnog karcinoma dojke sa niskim vrijednostima BCL-2 i povezana je sa čestim kompletnim histopatološkim odgovorom tumora u regresiji (28).

1.4.9. CA-IX (Carbonic anhydrase-IX)

CA-IX je gen marker hipoksije, a pouzdan je zbog svoje stabilnosti i položaja na ćelijskoj membrani. Bazirano na ranijim studijama ugljična anhidraza IX pokazuje jako nisku ekspresiju u normalnom tkivu dojke i kod benignih tumora, a visoku ekspresiju kod karcinoma in situ dojke. Ekspresija je izrazitija kod visokog histološkog gradusa karcinoma i velikih tumora. Invazivni lobularni karcinom dojke uglavnom pokazuje niži nivo ekspresije CA-IX (29).

Ranije studije su pokazale važnost pH regulacije kod ćelijske smrti zbog hipoksije. Ugljična anhidraza ima veliku ulogu u regulaciji pH vijednosti kod normalnog tkiva. Ciljani inhibitori propusnosti membrane mogu djelovati zajedno sa hemoterapeuticima aktivnije u kiseloj sredini. CA-IX ima veliku ulogu u regulaciji prolaska jona BCL+ (vodika) pa blokada CA-IX dovodi do porasta ćelijske smrti zbog hipoksije. Kako je CA-IX često izrazit kod tumora sa lošom prognozom postaje potencijalna meta u terapiji (30,31).

Hipoksija ima važnu ulogu u progresiji tumora i hemorezistenciji određenih vrsta karcinoma. CA-IX ekspresija utvrđena iglenom biopsijom je u korelaciji sa patološkim odgovorom, metastazama u limfnim čvorovima i limfovaskularnom invazijom tumora. Visok CA-IX nakon neoadjuvantne hemoterapije ukazuje na lošu prognozu i preživljavanje. Multivariantne analize su pokazale da je ekspresija CA-IX u tkivu tumora nakon iglene biopsije faktor za predviđanje osjetljivosti na hemoterapiju, a CA-IX ekspresija u reseciranim tumoru faktor za prognozu preživljavanja kod pacijenata sa karcinomom dojke u ranom stadijumu koji su tretirani sa neoadjuvantnom terapijom u kombinaciji sekvencijalno FEC (fluorouracil, epirubicin i cyclophosphamid) i sedmičnom administracijom paclitaxel-a (32).

Basal-like karcinomi dojke su 9 puta češće imali ekspresiju CA-IX od drugih podtipova. Ekspresija CA-IX je u pozitivnoj korelaciji sa veličinom, histološkim gradusom i negativnim estrogen receptorima tumora. Pacijenti sa CA-IX pozitivnim tumorom iz basal-like grupe imaju lošiju prognozu nego CA-IX negativni tumori kada se tretiraju hemoterapijom (33).

1.4.10. MOLEKULARNA KLASIFIKACIJA KARCINOMA DOJKE

Klasifikacija karcinoma dojke koja se temelji na biologiji tumora koristi estrogenski receptor (ER), progesteronski receptor (PgR), Ki-67 i HER2 kao nezavisne prediktivne i prognostičke faktore. Karcinomi su podjeljeni u 5 grupa: luminalni (A i B1,2), HER2 visokih vrijednosti i trostruko negativni (basal like) (8).

Karcinomi hormonski pozitivni i HER2 pozitivni su grupa tumora sa dobrom odgovorom na neoadjuvantnu hemoterapiju i povoljnom prognozom. Grupa sa karcinomima koji su hormonski pozitivni, a HER2 negativni ima dobru prognozu bez obzira da li ima ili nema kompletan patološki odgovor tumora (pCR) nakon neoadjuvantne terapije.

Bolesnici sa trostruko negativnim tumorima i bolesnici sa HER2 pozitivnim tumorima, a hormonski negativnim, posebno ako nisu postigli kompletan patološki odgovor u regresiji, imaju nepovoljniju prognozu.

Visoke vrijednosti Ki-67 proliferacijskog indeksa su potvrđene kao važan prediktivni faktor za kompletan histopatološki odgovor u regresiji na neoadjuvantnu terapiju kod svih vrsta karcinoma, a posebno kod trostruko negativnog tipa. Visok proliferacijski indeks je generalno loš prognostički znak kod karcinoma dojke (39).

1.4.10.1. Luminalni karcinomi dojke

Luminalni karcinomi dojke su podtipovi koji su visoko hormonalno osjetljivi i dijele se u dvije grupe, luminal A i luminal B zavisno od ekspresije HER2 i Ki-67. Luminalni imunofenotip nije dovoljan za identifikaciju pacijenata koji neće imati koristi od neoadjuvantne hemoterapije. Kompletan histopatološki odgovor na hemoterapiju češće imaju estrogen negativni karcinomi nego estrogen pozitivni. Luminalni podtipovi sa niskim proliferacionim indeksom Ki-67 potencijalno bi mogli izbjegći hemoterapiju. Neoadjuvantna hormonalna terapija kod luminalnih karcinoma se sada uglavnom daje samo starim i fizički slabim ženama bez obzira na jaku biološku osjetljivost tumora na lijek. Pacijenti sa karcinomima koji su hormonalno pozitivni imaju bolju prognozu i preživljavanje nego hormonalno negativni (34).

1.4.10.2. Trostruko negativni karcinomi dojke

Trostruko negativni karcinom dojke je tip tumora kojem nedostaju receptori za estrogen, progesteron i HER2, a javlja se kod 10-25% slučajeva. Ova podgrupa karcinoma dojke je udružena sa lošom prognozom, ali veći broj oboljelih (20-30%) ima kompletну histopatološku regresiju na neoadjuvantnu hemoterapiju kombinacijom antraciklina i taksana u odnosu na ostale podgrupe karcinoma dojke. Kod pacijenata sa rezidualnim trostruko negativnim

karcinomom prisutnost limfovaskularne invazije je značajno povezana sa kratkim periodom bez bolesti i lošom prognozom (40).

1.4.11. HISTOLOŠKI TIPOVI KARCINOMA DOJKE

Invazivni duktalni karcinom ili kako se sada naziva nespecifični tip karcinoma dojke (NST) je najčešći tip tumora dojke koji čini ukupno 65-80% svih karcinoma. Do histološke dijagnoze se dolazi isključivanjem drugih histoloških tipova karcinoma pa se zbog toga sada i naziva nespecifični tip (engl. NOS - not otherwise specified). Medularni karcinom se češće sreće kod mlađih žena koje su nosioci BRCA1 (breast cancer 1) i BRCA2 (breast cancer 2) mutacija, dok je mucinozni karcinom češći kod starijih žena. Lošiju prognozu imaju duktalni karcinom, lobularni i medularni, dok nešto bolju prognozu imaju tubularni, mucinozni i kribriiformni karcinom (10).

Invazivni lobularni karcinom se javlja u 4-15% slučajeva, a udružen je sa starijom životnom dobi, sa većim, dobro diferenciranim i estrogen pozitivnim tumorima, sa slabijom peritumoromalnom vaskularnom invazijom. Odgovor na neoadjuvantnu hemoterapiju je slabiji kod lokalno uznapredovalih lobularnih karcinoma u poređenju sa duktalnim, dok je zahvaćenost aksilarnih limfnih čvorova ista. Međutim, dugoročna prognoza lobularnog karcinoma je bolja u odnosu na duktalni. Zbog toga, kod lobularnog karcinoma primarna hemoterapija može i da ne postigne zadovoljavajući efekat, a kod hormonski pozitivnih lobularnih tumora neoadjuvantna hormonalna terapija daje dobre rezultate (35).

1.5. TERAPIJA KARCINOMA DOJKE

Liječenje karcinoma dojke provodi se prema protokolu, zavisno od histološkog tipa tumora, uznapredovalosti malignog procesa i opšteg stanja organizma. Od važnosti je multidisciplinarni pristup uz konzilijarno donošenje odluka o najoptimalnijem načinu liječenja, kako o vrsti tretmana tako i o redoslijedu istog uz individualni pristup svakoj bolesnici. Liječenje karcinoma dojke po načinu djelovanja može biti lokoregionalno i sistemsko. Koriste se različite terapijske kombinacije: hirurških terapija, radioterapija, hemoterapija, ciljanih (bioloških) terapija, hormonskih terapija i imunoterapija. Kod većine bolesnika liječenje započinje operativnim zahvatom (9).

1.5.1. NEOADJUVANTNA TERAPIJA KARCINOMA DOJKE

Neoadjuvantna hemoterapija (preoperativna hemoterapija, indukciona hemoterapija, primarna sistemska hemoterapija) je sistemsko davanje medikamentozne terapije prije operacije kod karcinoma koji nemaju verificiranih udaljenih metastaza (15).

Neoadjuvantna hemoterapija može pretvoriti prethodno neresektabilne, lokalno uznapredovale karcinome dojke u operabilne tumore, a kod primarno operabilnih tumora povećati stopu (7-12%) poštedičnih operativnih zahvata dojke. Mnogi pacijenti ne odgovore u dovoljnoj mjeri regresijom na terapiju ili nisu kandidati za pošteden operativni tretman bez obzira na odgovor, zbog zahvaćenosti kože ili struktura grudnog koša, zbog multicentrične ili multifokalne bolesti (12).

Postići kontrolu bolesti kod uznapredovalog karcinoma dojke predstavlja izazov uprkos opadanju incidence ovog karcinoma. Petogodišnja stopa preživljavanja se pomjerila sa 10-20% uz samo lokalnu terapiju, na 30-60% terapijskim multidisciplinarnim pristupom (13).

Prednost neoadjuvantne hemoterapije je i zbog ranog davanja sistemskog lijeka uz "in vivo" praćenje odgovora i mogućnost proučavanja bioloških efekata terapije, kao i mogućnost promjene terapije kod neadekvatnog odgovora (14).

Poštredni operativni zahvati na dojci kod karcinoma pokazuju veći broj lokalnih recidiva nego kod mastektomija, posebno prije uvođenja sistemske onkološke terapije kad je iznosio 10-20%, a njihovim uvođenjem procenat je opao na 2-5%. Za smanjenje pojave lokalnih recidiva zaslužni su poboljšani standardi u hirurgiji, patologiji i onkologiji (15).

Primarna hemoterapija nakon koje slijedi operativni zahvat omogućava procjenu histopatološkog odgovora karcinoma. Kod oko 70% pacjenata vidljiv je odgovor na hemoterapiju kliničkim pregledom ili ultrazvukom i mamografijom, a kod samo 3 - 27% pacjenata vidljiv je kompletan patološki odgovor u smislu potpune regresije tumora (15).

Utvrđeno je da, kad pacijenti imaju kompletan histopatološki odgovor ili imaju minimalan ostatni tumor nakon neoadjuvantne hemoterapije imaju bolju prognozu uz duži period bez bolesti i duže ukupno preživljavanje. Uz dostupnost sve više vrsta i kombinacija hemoterapije i ciljane terapije postizanje kompletног histopatološkog odgovora tumora je cilj neoadjuvantne sistemske terapije (15,16).

Primjena neoadjuvantne hemoterapije rezultira potpunim ili djelimičnim gubitkom standardnih patoloških prognostičkih pokazatelja za procjenu regresije bolesti kao što su veličina tumora i broj zahvaćenih aksilarnih limfnih čvorova. Postoji razlika između kliničkog i patohistološkog odgovora u procjeni rezidualne bolesti nakon hemoterapije zbog fibroze ili težeg otkrivanja mikroskopskih rezidualnih tumora klasičnim evaluacijskim metodama. Magnetna rezonanca je najpouzdaniji način praćenja kliničke regresije tumora (kliničke procjene rezidualne bolesti) (16,17).

U mnogim studijama su poređene neoadjuvantna sa adjuvantnom hemoterapijom i dobijene su slične stope perioda bez bolesti i ukupnog preživljavanja. Neoadjuvantna hemoterapija ima prednost u poboljšanju hirurških opcija (18).

Primjećeno je da biološke osobine tumora kao hormonalni receptori, HER2, histološki gradus, faktor čelijske proliferacije definisan kroz Ki-67 i genske karakteristike tumora mogu uticati na planiranje kako sistemske terapije tako i lokalne operativne terapije. Preoperativna sistemska terapija može optimizirati hirurški tretman iskorištavanjem informacija o stepenovanju tumora, terapijskoj osjetljivosti i promjenama u biološkim karakteristikama tumora prije i poslije hemoterapije (19).

Karakteristike tumora prije neoadjuvantne terapije igraju glavnu ulogu pri izboru tipa hirurgije i presudne su za postizanje dogovora o ulozi poštelnih operativnih zahvata kod pacijenata koji imaju pozitivan terapijski odgovor na neoadjuvantnu terapiju. Nakon neoadjuvantne sistemske terapije hirurški tretman će biti određen zavisno od podtipa karcinoma, veličine i proširenosti tumora, terapijskog odgovora i želje pacijenta (20). Za procjenu mogućnosti poštne hirurgije i da bi se smanjila vjerovatnoća pojave lokalnog recidiva karcinoma služi MD Anderson prognostic index (MDAPI). Porede se varijable: limfonodi N2 i N3 grupe, rezidualni tumor veličine preko 2 cm, multifokalni rezidualni karcinom i limfovaskularna invazija. Sve varijable nose po 1 bod, a u zbiru: nizak rizik do 1, srednji rizik 2, a visok rizik 3-4 (44).

Kod pacijenata sa endokrino visoko osjetljivim tumorima, hormonalni tretman se može smatrati najboljim rješenjem, a za one sa endokrino neosjetljivim tumorima jedina terapeutska opcija su citotoksični lijekovi (trastuzumab u slučaju prevelike ekspresije HER2). Za pacijente sa ER pozitivnom i HER2 negativnom bolešću kombinacija hemoterapije se procjenjuje u odnosu na veličinu tumora, gradus i proliferativnu frakciju (Ki-67 antigen), prisustvo peritumorale vaskularne invazije i status limfnih čvorova (36).

Starost manja od 50 godina i estrogen negativan tumor su nezavisne varijable udružene sa većom vjerovatnoćom patološkog kompletнnog odgovora u multivarijantnim analizama koje uključuju dob, estrogen receptor i HER2 status, veličinu tumora, klinički status limfnih čvorova i nuklearni gradus. Za pacijente sa metastazama u limfnim čvorovima, veći broj zahvaćenih čvorova i viši stadij imaju lošiju prognozu. Pacijenti sa većim karcinomima imaju lošiju stopu preživljavanja. Uloga statusa hormonskih receptora tumora kao prognostičkog faktora je manje jasna, ali neke studije navode da je njihova pozitivnost vezana sa boljim preživljavanjem (37).

Iako neoadjuvantna hemoterapija može unaprijediti operabilnost kod lokalno uznapredovalog karcinoma dojke, postoperativna adjuvantna hemoterapija je klinički standard liječenja za većinu pacijenata koji zahtijevaju hemoterapiju. Neoadjuvantna hemoterapija ne utiče značajno na poboljšanje ukupnog preživljavanja oboljelih od karcinoma dojke (12).

1.5.2. pCR-KOMPLETAN HISTOPATOLOŠKI ODGOVOR TUMORA

Kompletan patološki odgovor (pCR) se definiše kao potpuna regresija tumora bez invazivnog ili in situ karcinoma u dojci i limfnim čvorovima i može služiti kao jedan od najboljih prognostičkih faktora. Bolesnici sa Ca in situ, neinvazivnim ili žarišnim invazivnim rezidualnim karcinomom ili sa zahvaćenim limfnim čvorovima nisu postigli pCR nakon neoadjuvantne terapije (38).

Kompletan histopatološki odgovor na neoadjuvantnu terapiju je zamjenski marker vezan za preživljavanje i dug period bez bolesti. Kod slabo proliferirajućih tumora pCR nije povezan sa prognozom, dok kod izrazito proliferirajućih tumora pCR može napraviti razliku između bolesnika sa dobrom i lošom prognozom. Prognostička važnost kompletног patološkog odgovora tumora na neoadjuvantnu terapiju nije izrazita za luminal A i luminal B sa HER2 pozitivnim tipom karcinoma. Stadij tumora nakon neoadjuvantne hemoterapije značajno je povezan sa prognozom, posebno kod pacijenata sa T3, T4a-c koji su imali najlošije preživljavanje (38).

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Uprkos sve boljem skriningu karcinoma dojke kod žena i dalje postoji određeni broj slučajeva koji se otkriju u lokalno uznapredovaloj fazi bolesti.

Postavlja se imperativ adekvatne resekabilnosti tumora u hirurškom terapijskom djelovanju kod primarno lokalno uznapredovalog karcinoma dojke, a da se pri tome ne djeluje negativno u smislu dužine preživljavanja, kao i na ukupni kvalitet života bolesnice. Zbog toga se kod uznapredovale bolesti uvodi u tretman hemoterapija koja prethodi operativnoj terapiji.

U savremenom društvu sve je veći broj žena, posebno iz mlađih dobnih grupa, koje obolijevaju od agresivnijih oblika karcinoma dojke kao što je karcinom sa lokalno izraženim znacima upalnih promjena, brzim i difuznim rastom uz izrazito zahvatanje aksilarnih limfnih čvorova metastazama i kod njih je primarna terapija izbora hemoterapija. Kod egzulceriranih karcinoma dojke, koji generalno nešto sporije rastu, često postoji izrazito veliki defekt kože koji ne dozvoljava kvalitetno primarno hirurško zatvaranje te je i kod takvih bolesnica neoadjuvantna hemoterapija u velikom broju slučajeva korisna. Usavršavanjem patohistološke dijagnostike uz uvodenje imunohistohemijskih metoda rutinski se pored histološkog tipa i gradusa tumora određuju estrogen i progesteron hormonski receptori, HER2 onkogen, Ki-67 proliferativna frakcija tumora, prisutnost peritumoralne limfovaskularne invazije pa se uvođenjem hemoterapije prije operacije može direktno pratiti reakcija tumora i na osnovu iste eventualno postoperativno korigovati onkološka terapijska šema radi veće efikasnosti.

Zavisno od tipa karcinoma dojke, u određenom broju slučajeva pod uticajem neoadjuvantne hemoterapije dolazi do promjena u histološkom gradusu, ekspresiji HR i HER2 receptora, statusu limfovaskularne invazije i Ki-67 u samom tumoru. Kod lokalno uznapredovalih karcinoma dojke sa izrazitim metastazama u aksilarne limfne čvorove postoji i visok rizik javljanja udaljenih metastaza po organima te se uključivanjem neoadjuvantne hemoterapije u određenom broju slučajeva blokira daljnja progresija bolesti.

Primarni cilj istraživanja je:

Utvrđiti koja molekularna podgrupa lokalno uznapredovalih karcinoma dojke, luminalni-hormonski pozitivni ili basal like-trostruko negativni, ima bolji odgovor na kombinovanu neoadjuvantnu hemoterapiju antraciklinima i taksanima.

Sekundarni ciljevi su:

1. Analizirati efikasnost neoadjuvantne hemoterapije antraciklinima i taksanima u lokoregionalnoj regresiji obzirom na histološki tip i imunohistohemijske karakteristike (ER, PgR i HER2) hormonski pozitivnog i trostruko negativnog primarno uznapredovalog karcinoma dojke.

2. Analizirati stepen regresije bolesti na neoadjuvantnu hemoterapiju antraciklinima i taksanima u grupi hormonalno pozitivnih lokalno uznapredovalih karcinoma dojke poređenjem dimenzija i prosječne celularnosti tumora, postojanja in situ karcinoma i broja zahvaćenih aksilarnih limnih čvorova, uz dijametar najvećeg, koristeći Residual Cancer Burden Calculator, klinički i biopsijom verificirano prije hemoterapije i istih parametara tumora i limfnih čvorova patohistološki verificirano nakon operativnog tretmana.
3. Analizirati stepen regresije bolesti na neoadjuvantnu hemoterapiju antraciklinima i taksanima u grupi trostruko negativnih uznapredovalih karcinoma dojke koristeći Residual Cancer Burden Calculator, klinički i biopsijom verificirano prije hemoterapije i istih parametara patohistološki verificirano nakon operativnog tretmana.
4. Uporediti ekspresiju Ki-67 markera tumorske proliferacije, prije kombinovane neoadjuvantne terapije antraciklinima i taksanima i poslije operacije, kod hormonski pozitivnih i trostruko negativnih karcinoma dojke.
5. Uporediti ekspresiju BCL-2 markera čelijske apoptoze u tumoru, prije kombinovane neoadjuvantne hemoterapije antraciklinima i taksanima i poslije operativnog zahvata, kod hormonski pozitivnih i trostruko negativnih uznapredovalih karcinoma dojke i procjeniti njegovu vrijednost kao prediktivnog faktora.
6. Uporediti ekspresiju CA-IX markera tumorske hipoksije, prije kombinovane neoadjuvantne terapije i poslije operacije, kod hormonski pozitivnih i trostruko negativnih uznapredovalih karcinoma dojke i procijeniti njegovu vrijednost kao prediktivnog faktora.
7. Analizirati povezanost biomarkera Ki-67, BCL-2 i CA-IX sa stepenom patološke regresije hormonski pozitivnih i trostruko negativnih karcinoma dojke djelovanjem kombinovane neoadjuvantne hemoterapije sa antraciklinima i taksanima, pronaći nezavisni prediktivni i prognostički faktor.

3. RADNA HIPOTEZA

- Primjena kombinovane neoadjuvantne hemoterapije sa antraciklinima i taksanima kod uznapredovalog karcinoma dojke će dovesti do snižavanja stadija tumora u većem obimu kod podgrupe trostruko negativnih karcinoma nego kod hormonski pozitivnih karcinoma.
- Patohistološka procjena regresionog statusa bolesti poslije operativnog tretmana će pokazati bolji odgovor na kombinovanu neoadjuvantnu hemoterapiju kod trostruko hormonski negativnih nego kod hormonski pozitivnih lokalno uznapredovalih karcinoma dojke.
- Histološki tip i imunohistohemijski profil uznapredovalog karcinoma dojke će značajno uticati na efikasnost kombinovane neoadjuvantne hemoterapije antraciklinima i taksanima.
- Promjena nivoa ekspresije markera tumorske proliferacije Ki-67 nakon kombinovane neoadjuvantne hemoterapije antraciklinima i taksanima će u većem broju slučajeva pokazati regresiju kod trostruko negativnog karcinoma nego kod hormonski pozitivnog uznapredovalog karcinoma dojke.
- Visoka ekspresija BCL-2 markera će biti izraženija kod hormonski pozitivnih karcinoma dojke nego kod trostruko negativnih karcinoma, a vezana je za slabiju regresiju na neoadjuvantnu hemoterapiju antraciklinima i taksanima.
- Odsutnost ekspresije BCL-2 u tumoru nakon iglene biopsije će biti koristan faktor za predviđanje osjetljivosti na hemoterapiju sa antraciklinima i taksanima, BCL-2 negativni tumori će imati bolji odgovor na hemoterapiju nego BCL-2 pozitivni.
- Gubitak ekspresije markera ćelijske hipoksije CA-IX u tumoru će biti pokazatelj dobre regresije na kombinovanu neoadjuvantnu hemoterapiju antraciklinima i taksanima, a biće izrazitije kod trostruko negativnih uznapredovalih karcinoma dojke. Trostruko negativni karcinomi dojke će češće imati ekspresiju CA-IX nego hormonalno pozitivni karcinomi dojke.
- Ekspresija CA-IX u tkivu tumora nakon iglene biopsije će biti koristan faktor za predviđanje osjetljivosti na kombinovanu hemoterapiju, a CA-IX ekspresija u reseciranom tumoru će biti koristan faktor za prognozu preživljjenja.
- Potvrdiće se učestalost javljanja viših histoloških gradusa primarnog tumora kod obje grupe pacijentica, posebno kod inflamiranog oblika.

4. METODOLOGIJA - ISPITANICI I METODE RADA

4.1. ISPITANICI

Provedeno istraživanje je retrospektivno-prospektivno, kliničko-manipulativno i deskriptivno-analitičko. Za istraživanje su korišteni podaci o bolesnicama sa primarno lokalno uznapredovalim karcinomom dojke, koje su operisane na Klinici za opštu i abdominalnu hirurgiju, na odjelu glandularne hirurgije, Kliničkog centra Univerziteta u Sarajevu u periodu od maja 2008 do maja 2018 godine. U studiju je uključeno 80 slučajeva koji su zadovoljili zadate kriterije i koji su svrstani u dvije grupe: Grupa 1. - hormonski pozitivni lokalno uznapredovali karcinomi dojke-luminal tip i Grupa 2. - trostruko negativni lokalno uznapredovali karcinomi dojke-basal like tip.

Kriteriji za uključivanje u studiju

U istraživanju su korišteni podaci od bolesnica svih starosnih skupina, koje objektivnom dijagnostikom imaju utvrđeno postojanje karcinoma dojke i sa karakteristikama specifičnim za grupe:

Grupa 1.

- ultrazvučno i mamografski utvrđen je maligni tumor dojke dimenzija 5 cm i više ili prema TNM klasifikaciji svrstan u kliničke stadije bolesti III i IIb
- tumor je patohistološki potvrđen kao karcinom nakon urađene iglene biopsije
- patohistološkom obradom su utvrđeni: histološki tip i gradus tumora, limfovaskularna invazija, status estrogenskih (ER) i progesteronskih (PgR) hormonalnih receptora, status HER2, Ki-67, BCL-2 i CA-IX
- na osnovu imunohistohemijski verificiranih pozitivnih hormonalnih receptora tumor je svrstan u podgrupu hormonski pozitivnih-luminal grupa
- nakon konzilijarno donesene indikacije bolesnica je primila neoadjuvantnu hemoterapiju sa antraciklinima i taksanima po šemi FEC u trajanju od 3 ciklusa potom Taxotera 3 ciklusa
- pacijentici je hirurški tretman sekundaran u onkološkom tretmanu
- nakon operativnog tretmana je ponovo urađena patohistološka dijagnostika sa mjeranjem stvarnih dimenzija tumora i zahvaćenosti aksilarnih limfnih čvorova, procjenom regresionog statusa (RCB - Residual Cancer Burden), utvrđivanjem histološkog tipa i gradusa tumora, limfovaskularne invazije, statusa hormonalnih receptora, HER2, Ki-67, BCL-2 i CA-IX

Grupa 2.

- Ultrazvučno i mamografski utvrđen je maligni tumor dojke dimenzija 5 cm i više ili prema TNM klasifikaciji svrstani u kliničke stadije bolesti III i IIb
- tumor je patohistološki potvrđen kao karcinom nakon urađene iglene biopsije
- patohistološkom obradom su utvrđeni: histološki tip i gradus tumora, limfovaskularna invazija, status estrogenih (ER) i progesteronskih (PgR) hormonalnih receptora, status HER2, Ki-67, BCL-2 i CA-IX
- na osnovu imunohistohemijski verificiranih negativnih hormonalnih receptora i HER2 tumor je svrstan u podgrupu trostruko negativnih-basal-like grupa
- nakon konzilijarno donesene indikacije bolesnica je primila neoadjuvantnu hemoterapiju sa antraciklinima i taksanima po šemi FEC u trajanju od 3 ciklusa potom Taxotera 3 ciklusa
- hirurški tretman je sekundaran u terapijskom tretmanu
- nakon operativnog tretmana je ponovo urađena patohistološka dijagnostika sa mjeranjem stvarnih dimenzija tumora i zahvaćenosti aksilarnih limfnih čvorova, procjenom regresionog statusa (RCB - Residual Cancer Burden), utvrđivanjem histološkog tipa i gradusa tumora, limfovaskularne invazije, statusa hormonalnih receptora, HER2, Ki-67, BCL-2 i CA-IX

Kriteriji za isključivanje iz studije

- U istraživanju nisu korišteni podaci od pacijentica kod kojih nije dovršeno svih 6 ciklusa sekvencijalne neoadjuvantne hemoterapije antraciklinima i taksanima bez obzira na razlog (odustajanje od tretmana, progresija bolesti ili komplikacije).
- Iz studije su isključeni pacijenti muškarci sa patohistološki verificiranim lokalno uznapredovalim karcinomom dojke.
- Nisu korišteni rezultati operisanih bolesnica sa recidivirajućim malignim tumorima dojke.
- Pacijantice iz podgrupe sa HER2 pozitivnim i hormonski negativnim lokalno uznapredovalim karcinomom dojke nisu uključene u studiju.
- Isključeni iz studije su rezultati bolesnica koje su ranije primale hemoterapiju, hormonalnu terapiju, imunoterapiju ili iradijacionu terapiju zbog nekog drugog malignog oboljenja.
- Nisu korišteni rezultati pacijentica sa već potvrđenim udaljenim metastazama, a koje su palijativno operativno tretirane.

- Nisu korišteni rezultati bolesnica sa komorbiditetom malignog oboljenja nekog drugog organa.

4.2. METODE RADA

4.2.1. METODE RADIOLOŠKE DIJAGNOSTIKE

Ispitanice uključene u studiju su dijagnostički obrađene po protokolima za maligne tumore dojki: ultrazvuk, mamografija i magnetna rezonanca dojki po indikaciji uz mjerenje dimenzija primarnog tumora, ultrazvuk jetre, radiogram grudnog koša i pluća, laboratorijski nalazi (vrijednosti leukocita, eritrocita, trombocita, volumena eritrocita, hemoglobina, hematokrita, holesterola, triglicerida, šećera u krvi, uree, kreatinina, albumina, biliрубina, aspartat transaminaze, alanin transaminaze, kreatinin kinaze, laktat dehidrogenaze i mineralogram) i patohistološka verifikacija karcinoma iglenom biopsijom sa određivanjem histološkog i molekularnog tipa, gradusa, ER, PgR, HER2, Ki-67, BCL-2 i CA-IX.

Kompletna dijagnostika je urađena na Klinici za radiologiju KCU Sarajevo. Ultrazvučna dijagnostika dojki je rađena na aparatima Sonoline Adara (Siemens) i Voluson 730 PRO (General Electric). Korištene su linearne sonde od 12 MHz i gel za ultrazvuk. Ultrazvučna dijagnostika jetre je rađena na istim aparatima sa konveksnom sondom 3,5 MHz. Mamografija je rađena na aparatu Mamomat 3000 (Siemens), slikane su 4 projekcije po 2 CC (kraniokaudalno) i 2 MLO (mediolateralno), za svaku dojku po dvije različite projekcije, sa referentnim vrijednostima 26-32 KW i 40-150 mA zavisno od veličine dojke. MRI dojki je rađen na aparatima: Siona 1,5T (General Electric), Avanto 1,5T (Siemens) i Trio 3T (Siemens) uz upotrebu intravenoznog kontrasta na bazi gadoliniuma. Radiografija pluća i grudnog koša je rađena na aparatu Pulmo Multix CP Gen Polyphos (Siemens) za PA i profilni snimak sa referantnim vrijednostima od 63 KW, 6,3 mAS.

Svi laboratorijski nalazi su obrađivani na Kliničkoj biohemiji sa imunologijom KCU Sarajevo.

3.2.2. IGLENA BIOPSIJA

Iglena biopsija (needle core biopsy) je urađena kod svih pacijentica sa automatskim pištoljem Bard Magnum uz upotrebu igala širine 14G. Biopsija širokom iglom je izvođena u lokalnoj anesteziji primjenom lidokaina u kombinaciji s adrenalinom kako bi se spriječilo krvarenje i nastanak hematomu. Nakon učinjene incizije skalpelom, uvođena je igla pod kontrolom ultrazvuka i uzeti su uzorci, cilindri tkiva za patohistološku analizu. Uzeta su po dva do tri uzorka po pacijentici, zavisno od kvalitete i dužine uzorka, a zatim su svi uzorci potopljeni u 4% rastvor formalina i transportovani na patologiju radi histološke obrade (45).

4.2.3. METODE PATOHISTOLOŠKE OBRADE

Svi patohistološki nalazi sa imunohistohemijskim analizama, poslije iglene biopsije i postoperativno, su urađeni na odjelu Klinička patologija, citologija i humana genetika KCU Sarajevo. Po protokolu za karcinome dojki određeni su histološki tip i gradus tumora, limfovaskularna proliferacija, status estrogenih (ER) i progesteronskih (PgR) hormonalnih receptora, status HER2, Ki-67, BCL-2 i CA-IX markera u svim ispitivanim slučajevima.

Uzorci (biopsije i hirurški resektati) su fiksirani u 10% formalinu (formaldehidu) na sobnoj temperaturi u trajanju do 24 sata (dužina fiksacije uzorka je bila direktno zavisna od vrste i debljine uzorka, po principu da formalin penetrira kroz tkivo brzinom od 0,5-1 mm na sat). Potom su uzorci podvrgnuti obradi kroz različite vrste alkohola (obično 70-100% alkohol i ksilen), a potom ukalupljeni u odgovarajuće parafinske blokove. Parafinski blokovi su rezani uz pomoć mikrotoma, na debljinu od 4-5 mikrona, a zatim bojeni standardnim hematoxylin - eosin (HE) bojenjem. Poslije HE bojenja, preparati su patohistološki pregledani (58).

Uzorci koji su bili namijenjeni za dodatne analize u smislu imunohistohemije i in situ hibridizacije su obrađeni slijedećim postupcima:

1. Priprema neobojenih tkivnih rezova mikrotomom na debljinu od 4 mikrona
2. Sušenje preko noći na temperaturi od 60°C, deparafinizacija u xylenu i rehidracija tkivnih rezova kroz gradirane alkohole i vodu
3. Prethodna obrada u svrhu demaskiranja odgovarajućeg epitopa (markera).

Toplotom-indukovani marker nadoknađen je kuhanjem rezova u EDTA puferu pH 8.9 u Electrolux mikrovalnoj pećnici na 1000W u ukupnom trajanju od 20 minuta i to 4x5 minuta. Poslije kuhanja, rezovi su hlađeni na sobnoj temperaturi 20 minuta, isprani vodom i potopljeni u Tris-pufer otopinu (TBS) u trajanju od 5 minuta. Endogene peroksidaze su blokirane sa Peroxidase Block otopinom u EnVision® kitu, u trajanju od 5 minuta, a zatim su rezovi oprani u TBS.

4. Imunohistohemijsko bojenje ili in situ hibridizacija (59,60).

4.2.3.1. Metoda testiranja hormonskih receptora

Estrogenski receptor (ER, Clone 1D5, DAKO) i Progesteronski receptor (PgR, Clone PgR636, DAKO) su evaluirani imunohistohemiski (IHC) na formalin-fiksiranom u parafin-ukalupljenom tkivu, koristeći ranije validiran esej (J Clin Oncol 1999;17:1474) i u skladu sa ASCO/CAP preporukama (Arch Pathol Lab Med 2010;134:907 i J Clin Oncol 2010;28:2784) (46).

Rezultati su bodovani i interpretirani koristeći procenat pozitivnih tumorskih stanica kao kriterij (Arch Pathol Lab Med 2010;134:907). Tumori su smatrani hormonski pozitivnima

ako su ER i PgR pozitivni u više od 1% tumorskih stanica (nuklearno bojenje), a hormonski negativni ako su pozitivni u manje od 1% tumorskih stanica (47,60).

4.2.3.2. Metoda testiranja HER2

HER2/neu protein (human epidermal growth-factor receptor) ekspresija je urađena prema validiranom eseju proizvođača (HercepTest, DAKO), a rezultati su interpretirani prema važećim preporukama ASCO/CAP (J Clin Oncol 2013). Za HER2/neu pozitivnost se koristio skoring sistem (48,60):

- score 0 (negativan): nema membranskog bojenja ili u manje od 10% tumorskih ćelija
- score 1+ (negativan): slabo/jedva vidljivo membransko bojenje u više od 10% ćelija (djelomično obojene membrane)
- score 2+ (granična vrijednost): umjereno, kompletno membransko bojenje u više od 10% tumorskih ćelija; neophodno je uraditi *in situ* hibridizaciju radi provjere statusa gena
- score 3+ (pozitivan): kompletno, intenzivno membransko bojenje u više od 10% tumorskih ćelija

Kod granične vrijednosti ekspresije (skor 2+) HER2 rađena je *in situ* hibridizacija (ISH) radi provjere statusa gena. Korišteni su: hromogena *in situ* hibridizacija (CISH) i silver *in situ* hibridizacija (SISH).

CISH dualna proba je provođena korištenjem DAKO Dual CISH™ (SK108). Interpretacija rezultata se vršila prema preporuci proizvođača. SISH dualna metoda je provođena korištenjem Coctail Assay (proizvođač Roche Ventana). Interpretacija rezultata se vršila prema validiranom eseju proizvođača i ASCO/CAP vodiču (referenca: Wolff AC et al. Arch Pathol Lab Med 2014;138:241-56) (48).

Kao tačka koja označava graničnu vrijednost za definisanje HER2 amplifikacije prihvaćeno je šest ili više kopija.

- U slučajevima sa visokom amplifikacijom gena ubrajaju se oni sa deset i više kopija po ćeliji, u više od 50% tumorskih ćelija.
- Slabom amplifikacijom smatraju se oni sa 6-9 kopija po ćeliji u više od 50% tumorskih ćelija.
- Bez amplifikacije su oni sa 1-5 kopija po ćeliji u više od 50% tumorskih ćelija.

Granična vrijednosti za HER2 kod ISH je 2,0. Normalne vrijednosti su manje od 2, a visoke vrijednosti su preko 2 (tab.3.) (48).

Tabela 3. Procjena HER2 statusa

HER2 status	Definicija odnosa
Normalan	HER2:CEN-17 nivo <2,0
Povišen	HER2:CEN-17 nivo ≥2,0

4.2.3.3. Metoda testiranja Ki-67

Za određivanje procenta proliferacije je korišten Ki-67 marker (MIB1 antitijelo), a granična vrijednost je 14% prema St.Gallen 2013. (Ann Oncol 2013.). Proliferacioni faktor je:

- nizak kada je Ki-67 $\leq 14\%$
- intermedijarni kada je Ki-67 u rasponu 15% - 30%
- visok kada je $> 30\%$ (49,60).

4.2.3.4. Metoda određivanja gradusa tumora

Korišteno je histološko stepenovanje po Nottingham-skoj metodi (modifikacija Scarff-Bloom-Richardson metode po Elstonu i Ellisu) koje daje precizne kriterije za svaku od tri ocjenjivane morfološke osobine: stvaranje tubula, polimorfizam jezgara i broj mitoza. Svaka od te tri osobine ocjenjuje se sa 1-3 boda, a gradus se određuje sabiranjem bodova:

- gradus 1 (dobro diferencirani tumori): 3-5 bodova
- gradus 2 (srednje diferencirani tumori): 6-7 bodova
- gradus 3 (slabo diferencirani tumori): 8-9 bodova

Kriteriji za ocjenjivanje morfoloških osobina su:

Stvaranje tubula: 1 bod - $> 75\%$ tumorske mase

2 boda - 10-75% tumorske mase

3 boda - $< 10\%$ tumorske mase

Polimorfizam jezgre: 1 bod- blag

2 boda- umjeren

3 boda- izražen

Broj mitoza (u promjeru vidnog polja od 0,44 mm): 1 bod - 0-5

2 boda - 6-10

3 boda - > 11

Kombinacija histološkog tipa i gradusa tumora omogućava precizniju procjenu prognoze (45,50).

4.2.3.5. Metoda testiranja BCL-2

Bcl-2 (B-cell lymphoma/leukemia 2 protein) ekspresija je urađena prema validiranom eseju proizvođača sa anti- BCL-2 (1:20, klon BCL-2/100/D5, Novocastra Laboratories, Newcastle na Tyne, UK) inkubiran u trajanju od 30 minuta, a rezultati su prezentirani prema važećim preporukama određivanjem procenta pozitivnih ćelija u odnosu na intenzitet bojenja (0-3):

- 0- odsustvo bojenja- negativno
- 1+ - slaba obojenost- slabo pozitivno
- 2+ - umjerena obojenost- srednje pozitivno
- 3+ - prebojenost citoplazme izrazitog intenziteta- jako pozitivno

Granična vrijednost je 10% za razlikovanje pozitivne i negativne ekspresije (51,52).

4.2.3.6. Metoda testiranja CA-IX

Za CA-IX, endogeni marker tumorske hipoksije, ekspresija je urađena prema validiranom eseju proizvođača, Rabbit polyclonal primary antibodies raised against CA-IX (ab15086, AbCam, Cambridge, UK, diluted 1:2000) na streptavidin–biotin–peroxidase complex principu (Ultravision Detection System Anti-polyvalent, HRP, Lab Vision Corporation, Fremont, CA).

Za CA-IX pozitivnost je korišten kvantitativni bodovni sistem određivanjem stepena bojenja plazmatske membrane:

- score 0: 0% - nema membranskog bojenja
- score 1: <5% - membransko bojenje u manje od 5% tumorskih ćelija
- score 2: 5-50% - membransko bojenje u do 50% tumorskih ćelija
- score 3: >50% - membransko bojenje u više od 50% tumorskih ćelija

Korišten je i kvalitativni bodovni sistem određivanja stepena bojenja membrane:

- score 0: negativno
- score 1: slabo membransko bojenje
- score 2: srednje jako membransko bojenje
- score 3: jako membransko bojenje

Krajni rezultat je dobijen sabiranjem oba parametra (procentualna proširenost bojenja i intenzitet bojenja) svrstavanjem u 2 grupe:

1. negativna ekspresija (score 0-2)
2. pozitivna ekspresija (score 3-6) (33,53).

4.2.3.7. Metoda procjene regresije tumora

U postoperativnoj patohistološkoj obradi tumora uz određivanje histološkog tipa i gradusa tumora, statusa estrogenih (ER) i progesteronskih (PgR) hormonalnih receptora i statusa HER2, Ki-67 proteina, limfovaskularne invazije, BCL-2 i CA-IX markera, urađena je i procjena regresionog statusa bolesti (procjena odgovora primarnog tumora na hemoterapiju):

1. Kompletan odgovor (pCR)
2. Približno kompletan odgovor (pNCR)
3. Parcijalni odgovor (pPR)
4. Nema odgovora (pNC)

Procjena regresije je izvršena na osnovu dva osnovna parametra, rezidualnog tumora i statusa limfnih čvorova. Kod tumora su mjereni dimenzije (dvije najveće), celularnost i prisustvo karcinoma in situ, a kod limfnih čvorova su mjereni broj pozitivnih i dijametar najveće metastaze (Residual Cancer Burden (RCB), MD Anderson Cancer Center).

Celularnost tumora je histološka procjena prosječnog broja čelija karcinoma i in situ karcinoma u ležištu ostatnog tumora izražena u postotcima (1%, 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%). Celularnost je mjerena na 5 uzoraka iz najvećeg prečnika ležišta karcinoma. Celularnost se određuje na najbliže 10%, sa dodatim vrijednostima 1% i 5% za vrlo mali broj karcinomskih čelija.

RCB sistem je definisan:

- | | |
|-----------|---|
| RCB-0 - | nema karcinoma u dojci i limfnim čvorovima - odgovara pCR |
| RCB-I - | minimalni rezidualni karcinom (minimal) - odgovara pNCR |
| RCB-II - | umjeren rezidualni karcinom (moderate) - odgovara pPR |
| RCB-III - | veliki rezidualni karcinom (extensive) - odgovara pNC |

Unaprijed određene granične vrijednosti kod ostatnog karcinoma su 1,36 i 3,28 bodova. (55,56,57).

4.2.4. NEOADJUVANTNA HEMOTERAPIJA

Sa navedenim nalazima sve pacijentice su prezentirane na onkološkom konziliju za tumore dojki gdje je određena vrsta neoadjuvantne hemoterapije.

Neoadjuvantnu hemoterapiju pacijentice su primale na Klinici za onkologiju KCU Sarajevo. U studiji je korištena sekvencijalna neoadjuvantna hemoterapija po šemi FEC x 3→ Taksotera x 3:

- FEC/CEF: 5-FU 500-600mg/m² i.v.; Epirubicin 50-100mg/m² i.v.; Cyclophosamide 500-600mg/m² i.v. ponavljati svake 3 sedmice (ili svake 2 sedmice sa G-CSF)
- Taxotera 75 mg/m² i.v. ponavljati svake 3 sedmice.

Prije svakog ciklusa hemoterapije rađena je klinička procjena terapijskog odgovora: pacijenti sa povoljnim ranim terapijskim odgovorom na antracikline (parcijalan ili kompletan klinički odgovor) nastavljaju sa hemoterapijom do ukupno 6 ciklusa sekvencijalnim režimom sa agensima neukrštene rezistencije iz grupe taksana (61).

4.2.5. HIRURŠKI TRETMAN

Sve pacijentice su poslije hemoterapije hirurški tretirane na Klinici za opštu i abdominalnu hirurgiju, na odjeljenju glandularne hirurgije, KCU Sarajevo u smislu radikalnog ili poštедnog operativnog zahvata uz obaveznu disekciju lifmnih čvorova istostrane aksile.

Patohistološki nalazi dojke sa tumorom i aksilarnih limfonoda, kao i raniji nalazi svih bolesnica su ponovo predstavljeni na onkološkom konziliju za tumore dojki gdje su upoređene histološke i molekularne karakteristike tumora prije i poslije hemoterapije uz procjenu rezidualne bolesti, te određene dalje terapijske smjernice.

4.2.6. STATISTIČKE METODE ISPITIVANJA

U skladu sa postavljenim hipotezama i ciljevima ovoga istraživanja pacijenti su podijeljeni u odgovarajuće grupe što je omogućilo kvalitetno istraživanje, kompariranje i obradu zadatih varijabli. Rezultati su prikazani deskriptivno, numerički, tabelarno i grafički. Analiza je provedena korištenjem statističkog paketa IBM Statistics SPSS (IBM Corp. Released 2017. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0. Armonk, NY: IBM Corp.) uz prethodnu pripremu podataka, te izradu završnih tabela korištenjem programskog paketa Microsoft Office 2016 (Redmond, Washington, USA). Provedene su univarijante i multivarijantne analize zadatih varijabli u odnosu na njihov mogući uticaj na uspješnost neoadjuvantne hemoterapije procjenom rezidualne bolesti (procjenom kompletног patološkog odgovora), poređenjem parametara prije hemoterapije i postoperativno pojedinačno i po ispitivanim grupama.

Parametrijski podaci su obrađeni prikazom apsolutnih vrijednosti, izračunavanjem procentualnih vrijednosti, aritmetičkih sredina uz računanje standardne devijacije, te putem t-Student testa (dvostrani, neupareni, uz izračunavanje varijance koja će dodatno odrediti vrstu neophodnog testa).

Neparametrijski podaci su takođe prikazani u apsolutnim i procentualnim vrijednostima. Apsolutne vrijednosti neparametrijskih podataka su obrađene χ^2 testom (po metodi malih, odnosno velikih, nezavisnih ili zavisnih uzoraka u zavisnosti od broja ispitanika i zadatih varijabli).

Postojanje korelacije između istraživanih varijabli i rezultata primjene neoadjuvantne hemoterapije je provjeravano testom po Spearman-u ili Pearson-u. Identifikacija nezavisnih prediktivnih faktora je izvršena korištenjem multivarijantne logističke regresione analize.

Rezultati svih navedenih testova su smatrani statistički signifikantnim na nivou pouzdanosti od 95% ili uz $p<0,05$.

Utvrđeni su vlastiti rezultati i izvršena komparacija sa podacima relevantnih istraživanja prezentiranih u savremenoj referentnoj literaturi uz prezentaciju diskusije i komentara.

4.2.7. ETIČKI ASPEKT ISTRAŽIVANJA

Ispitivanje je provedeno u skladu sa osnovnim principima Helsinške deklaracije, zadnja revizija 2008 godine, o pravima pacijenata uključenih u biomedicinska istraživanja. U toku realizacije ove studije identitet i svi osobni podaci pacijenata su trajno zaštićeni u skladu sa regulativama zaštite identifikacionih podataka. Svakom pacijentu je u svrhu zaštite osobnih podataka dodijeljen identifikacioni broj koji je i korišten u statističkoj obradi podataka. Povjerljivost osobnih podataka garantira istraživač, autor ovog rada. Pacijenti nisu imali finansijskog niti bilo kakvog drugog interesa za sudjelovanje u istraživanju. Niti jedan pacijent nije uključen u istraživanje bez prethodno potписанog informiranog pristanka.

5. REZULTATI

U periodu od od maja 2008 do maja 2018 godine na Klinici za opštu i abdominalnu hirurgiju, na odjelu glandularne hirurgije, Kliničkog centra Univerziteta u Sarajevu, operisane su pacijentice sa primarno lokalno uzapredovalim karcinomom dojke, a koje su prethodno primale sekvencijalnu neoadjuvantnu hemoterapiju antraciklinima i taksanima.

Bolesnice su prema molekularnom tipu karcinoma svrstane u dvije grupe:

- Grupa 1. - hormonalno pozitivni i
- Grupa 2. - “triple” negativni.

U obje grupe je ispitivano po 40 pacijentica, a komparirani su definisani parametri prije i poslije hemoterapije.

5.1. Komparacija izmedu grupa prema starosti ispitanica

U tabeli 4. prikazana je i upoređena prosječna starost ispitanica u definisanim grupama (Grupa 1. vs Grupa 2.)

Tabela 4. Struktura uzorka prema prosječnoj starosti ispitanica po grupama

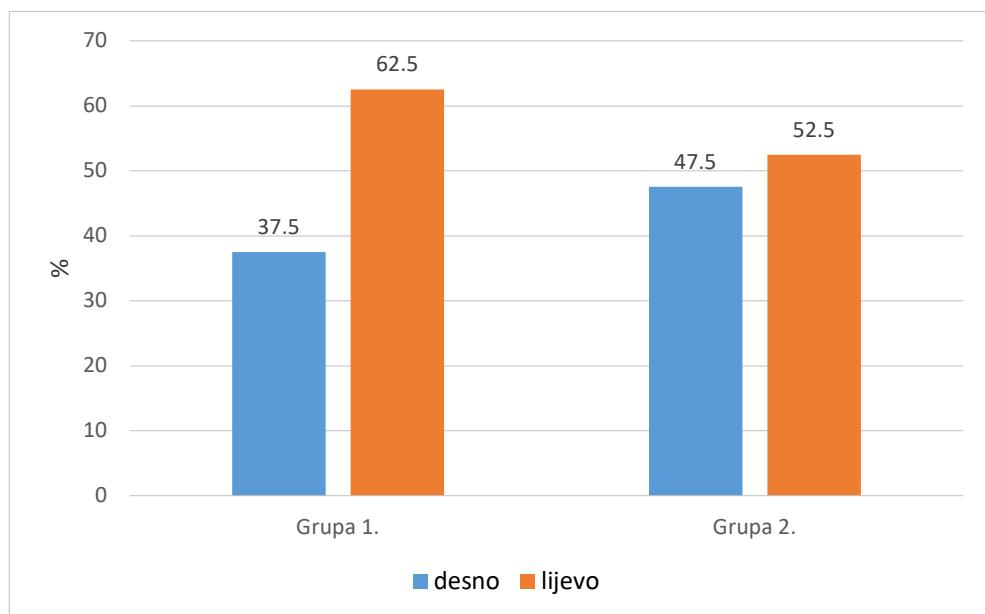
	N	\bar{X}	SD	SEM	95 CI		Min.	Max.
Grupa 1.	40	53,55	9,519	1,505	50,51	56,59	35	72
Grupa 2.	40	53,68	12,394	1,960	49,71	57,64	27	80
Ukupno	80	53,61	10,980	1,228	51,17	56,06	27	80

$t=-0,051$; $p=0,960$

Analiza dobi ispitanica pokazuje da ne postoji statistički signifikatna razlika između promatranih grupa ($t=-0,051$; $p=0,960$). Ispitanice u grupi “triple” negativnih su bile neznatno starije sa prosječnom dobi od $53,7 \pm 12,4$ (raspon 27-80 godina) u odnosu na ispitanice u grupi hormonalno pozitivnih sa prosjekom dobi od $53,6 \pm 9,5$ godina (raspon 35-72 godina).

5.2. Komparacija između grupa prema zahvaćenosti karcinomom lijeve u odnosu na desnu dojku

U grafikonu 1. prikazana je analiza zahvaćenosti lijeve u odnosu na desnu dojku u definisanim grupama.



Slika 1. Upoređivanje zahvaćenosti lijeve u odnosu na desnu dojku u definisanim grupama

U obje posmatrane grupe češće je karcinomom bila zahvaćena lijeva dojka, kod hormonalno pozitivnih 62,5% (25/40), a kod "triple" negativnih 52,5% (21/40) pacijentica. Analiza između grupa χ^2 testom pokazuje da razlika između grupa nije statistički značajna ($\chi^2=0,818$, $p=0,249$).

5.3. Komparacija između grupa prema histološkom tipu karcinoma

U tabeli 5. prikazana je struktura uzorka prema histološkom tipu karcinoma.

Tabela 5. Struktura uzorka prema histološkom tipu karcinoma

		Grupa 1.		Grupa 2.		Ukupno	
		n	%	n	%	n	%
Histološki tip	Duktalni	34	85,0	38	95,0	72	90,0
	Lobularni	6	15,0	2	5,0	8	10,0
	Ukupno	40	100,0	40	100,0	80	100,0

$$\chi^2=2,222; p=0,132; \text{rho}=-0,167; p=0,140$$

U obje posmatrane grupe češći je bio duktalni nego lobularni karcinom dojke. Kod hormonalno pozitivne grupe u 85,0 % (34/40), a kod “triple” negativne u 95,0% (38/40) slučajeva. Analiza χ^2 testom između ispitivanih grupa ne pokazuje statistički značajnu razliku u odnosu na histološki tip karcinoma ($\chi^2=2,22$; $p=0,132$).

5.4. Komparacija između grupa prema obimu operativnog zahvata

U tabeli 6. prikazana je struktura uzorka prema vrsti operativnog zahvata na dojci.

Tabela 6. Struktura uzorka prema obimu operativnog zahvata

		Grupa 1.		Grupa 2.		Ukupno	
		n	%	n	%	n	%
Operativni zahvat	radikalni	37	92,5	36	90,0	73	91,3
	poštedni	3	7,5	4	10,0	7	8,7
	Ukupno	40	100,0	40	100,0	80	100,0

$$\chi^2=0,157; p=0,500; \text{rho}=0,044; p=0,697$$

U obje posmatrane grupe češće je rađena mastektomija nego poštedni operativni zahvati. Kod hormonalno pozitivne grupe poštedni zahvat na dojci je urađen kod 7,5% (3/40), a kod “triple” negativne kod 10,0% (4/40) pacijentica. Statistička analiza ne pokazuje statistički značajnu razliku između ispitivanih grupa ($\chi^2=0,157$; $p=0,500$).

5.5. Komparacija između grupa prema dimenzijama karcinoma

5.5.1. Komparacija između grupa prema dimenzijama karcinoma prije hemoterapije

U tabeli 7. prikazana je struktura uzorka prema dimenzijama karcinoma prije provedene neoadjuvantne hemoterapije.

Tabela 7. Struktura uzorka prema dimenzijama karcinoma prije hemoterapije

		Grupa 1.		Grupa 2.		Ukupno	
		n	%	n	%	n	%
Dimenzije tumora	od 2-5 cm	13	32,5	17	42,5	30	37,5
	preko 5 cm	9	22,5	9	22,5	18	22,5
	prodire u kožu ili grudni koš	18	45,0	14	35,0	32	40,0
	Ukupno	40	100,0	40	100,0	80	100,0

Rezultat: $\chi^2=1,033$; $p=0,597$; $\rho=-0,114$; $p=0,316$

Može se konstatovati da su ispitanice u grupi "triple" negativnih imale nešto više karcinoma veličine 2-5 cm pri čemu je omjer 1,3:1 (17/13), a ispitanice u grupi hormonalno pozitivnih više tumora koji prodiru u grudni koš 1,3:1(18/14). Dimenzije tumora se statistički ne razlikuju značajno između grupa ($\chi^2=1,033$; $p=0,597$).

5.5.2. Komparacija između grupa prema dimenzijama karcinoma poslije hemoterapije

U tabeli 8. prikazana je struktura ispitivanog uzorka prema dimenzijama karcinoma nakon provedene hemoterapije.

Tabela 8. Struktura uzorka prema dimenzijama karcinoma poslije hemoterapije

		Grupa 1.		Grupa 2.		Ukupno	
		n	%	n	%	n	%
Dimenzije tumora	do 2 cm	10	25,0	18	45,0	28	35,0
	od 2-5 cm	17	42,5	10	25,0	27	33,8
	preko 5 cm	8	20,0	3	7,5	11	13,8
	prodire u kožu ili grudni koš	5	12,5	9	22,5	14	17,5
	Ukupno	40	100,0	40	100,0	80	100,0

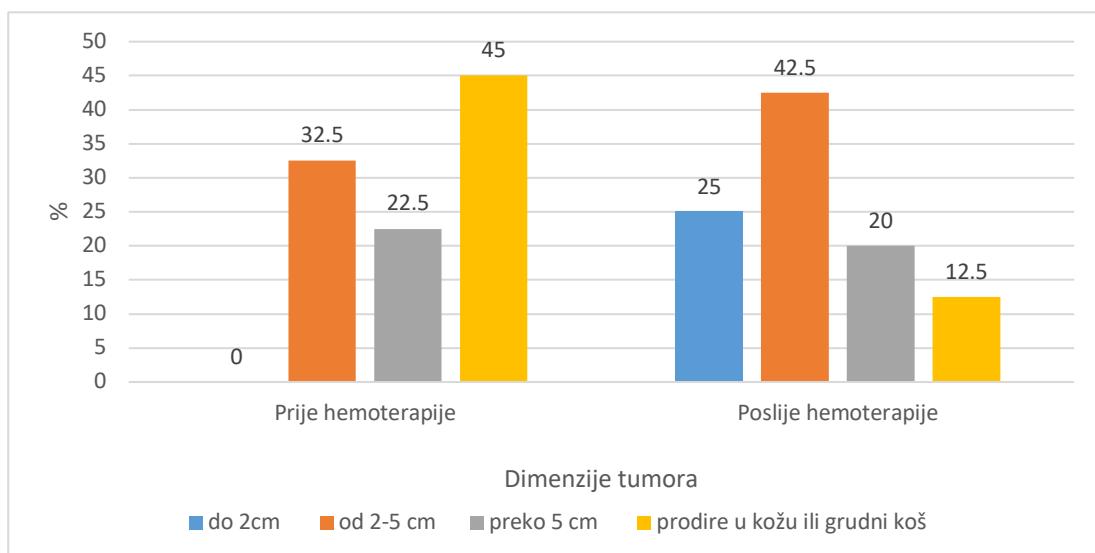
$\chi^2=7,516$; $p=0,057$; $\rho=-0,058$; $p=0,610$

U obje posmatrane grupe postoperativno su verificirani karcinomi koji su manji od 2 cm u prečniku; 45,0% (18/40) kod hormonski negativnih, a 25,0% (10/40) kod hormonski pozitivnih. U obje grupe je i smanjen broj ispitanica sa tumorima koji prodiru u kožu i grudni koš. Statistički nije zabilježena značajna razlika u regresiji veličine tumora između ispitivanih grupa ($p=0,057$).

5.5.3. Komparacija po grupama prema dimenzijama karcinoma prije i poslije hemoterapije

5.5.3.1. Komparacija dimenzija karcinoma u hormonalno pozitivnoj grupi prije i poslije hemoterapije

U grafikonu 2. prikazana je komparacija dimenzija tumora u grupi 1. prije i poslije provedene neoadjuvantne hemoterapije.

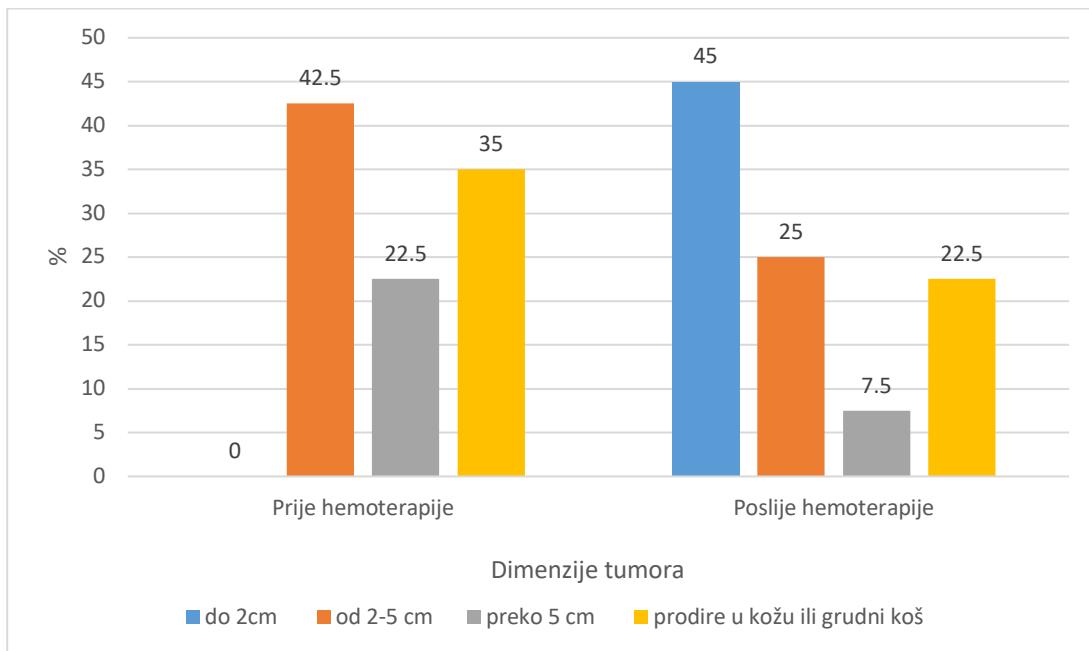


Slika 2. Komparacija dimenzija tumora u grupi 1. prije i poslije hemoterapije

U hormonalno pozitivnoj grupi postoperativno su verificirani karcinomi koji su manji od 2 cm u prečniku kod 25,0% (10/40) pacijentica, a kojih nije bilo prije neoadjuvantne hemoterapije. Smanjen je i broj ispitanica sa tumorima koji prodiru u kožu i grudni koš sa 45,0% (18/40) na 12,5% (5/40) slučajeva. Postoji statistički značajna razlika u regresiji veličine tumora prije i poslije neoadjuvantne hemoterapije ($\chi^2=17,940$; $p=0,0004$).

5.5.3.2. Komparacija dimenzija karcinoma u “triple” negativnoj grupi prije i poslije hemoterapije

U grafikonu 3. prikazana je komparacija dimenzija tumora u grupi 2. prije i poslije provedene neoadjuvantne hemoterapije.

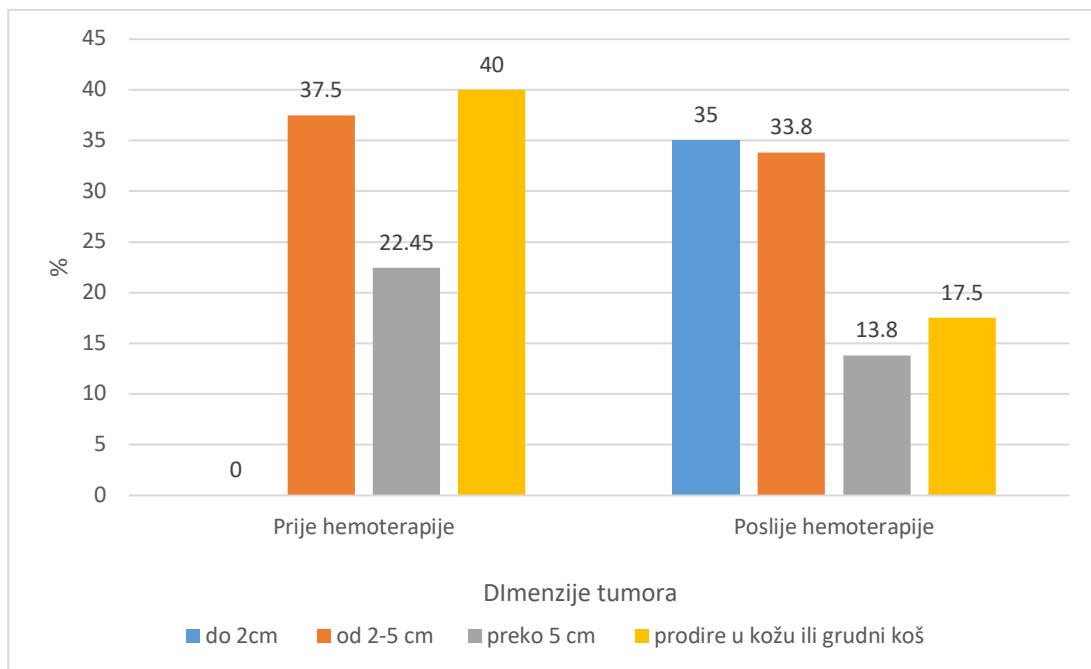


Slika 3. Komparacija dimenzija tumora u grupi 2. prije i poslije hemoterapije

U “triple” negativnoj grupi poslije hemoterapije je 45,0% (18/40) karcinoma koji su manji od 2 cm u prečniku, a kojih nije bilo prije neoadjuvantne hemoterapije. Smanjen je broj ispitanica sa tumorima koji prodiru u kožu i grudni koš sa 35,0% (14/40) na 22,5% (9/40). Analiza χ^2 testa pokazala je statistički značajnu razliku u regresiji veličine tumora prije i poslije hemoterapije ($\chi^2=23,902$; $p=0,0001$).

5.5.3.3. Komparacija dimenzija karcinoma u kompletnom uzorku prije i poslije hemoterapije

U grafikonu 4. prikazana je komparacija dimenzija tumora u kompletnom uzorku prije i poslije provedene neoadjuvantne hemoterapije.



Slika 4. Komparacija dimenzija tumora u kompletnom uzorku prije i poslije hemoterapije

U kompletном ispitivanom uzorku je poslije hemoterapije nađeno 35,0% (28/80) karcinoma manjih od 2 cm u prečniku. Broj pacijentica sa tumorima koji prodiru u kožu i grudni koš je smanjen sa 40,0% (32/80) na 17,5% (14/80). Analizom sa χ^2 testom nađena je statistički značajna razlika u regresiji veličine tumora prije i poslije hemoterapije na kompletnom uzorku ($\chi^2=26,981$; $p=0,0001$).

5.6. Komparacija između grupa prema molekularnom tipu karcinoma

5.6.1. Komparacija između grupa prema molekularnom tipu karcinoma prije hemoterapije

U tabeli 9. prikazana je struktura ispitivanog uzorka prema molekularnom tipu karcinoma prije hemoterapije.

Tabela 9. Struktura uzorka prema molekularnom tipu karcinoma prije hemoterapije

		Grupa 1.		Grupa 2.		Ukupno	
		n	%	n	%	n	%
Molekularni tip	Luminalni A	12	30,0	0	0,0	12	15,0
	Luminalni B1	17	42,5	0	0,0	17	21,3
	Luminalni B2	11	27,5	0	0,0	11	13,8
	Basal like	0	0,0	40	100,0	40	50,0
	Ukupno	40	100,0	40	100,0	80	100,0

U hormonski pozitivnoj grupi najčešći je bio luminal B1 molekularni tip karcinoma ustanovljen kod 42,5% (17'40) slučajeva. Sve ispitanice u hormonski negativnoj grupi su prema definisanim kriterijima imale basal like molekularni tip (100%).

5.6.2. Komparacija između grupa prema molekularnom tipu karcinoma poslije hemoterapije

U tabeli 10. prikazana je struktura uzorka prema molekularnom tipu karcinoma poslije neoadjuvantne hemoterapije.

Tabela 10. Struktura uzorka prema molekularnom tipu karcinoma poslije hemoterapije

		Grupa 1.		Grupa 2.		Ukupno	
		n	%	n	%	n	%
Molekularni tip	luminalni A	11	27,5	2	5,0	13	16,3
	luminalni B1	18	45,0	8	20,0	26	32,5
	luminalni B2	11	27,5	0	0,0	11	13,8
	basal like	0	0,0	30	75,0	30	37,5
	Ukupno	40	100,0	40	100,0	80	100,0

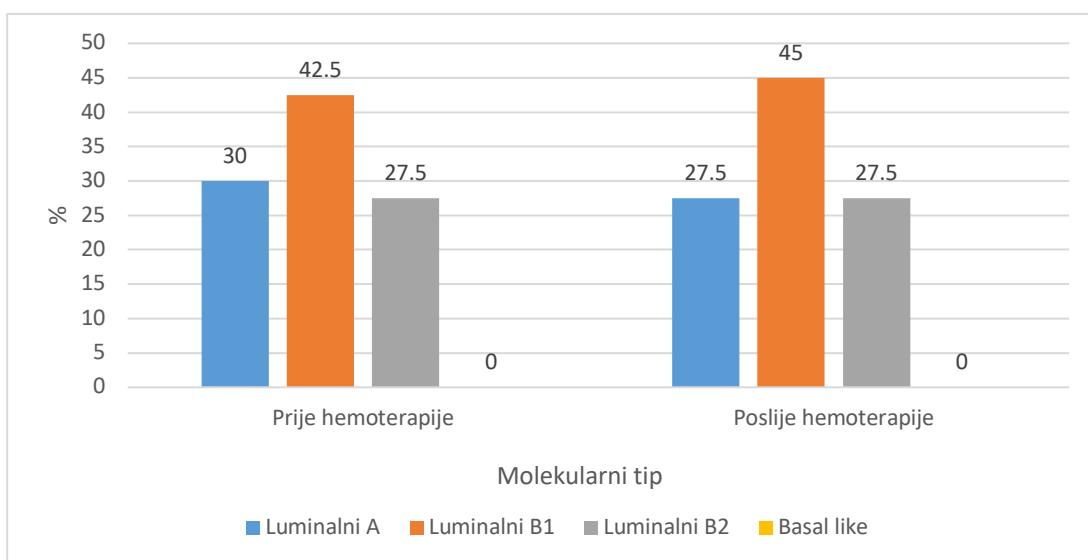
$$\chi^2=51,077; p=0,0001; \text{rho}=0,643; p=0,0001$$

Posmatrano postoperativno u trostruko negativnoj grupi se nalazi 25,0% (10/40) slučajeva hormonski pozitivnih karcinoma. U hormonski pozitivnoj grupi nekoliko karcinoma je iz luminal B tipa prešlo u luminal A tip tumora. Analiza ukazuje da postoji statistički značajna razlika između grupa ($p=0,0001$).

5.6.3. Komparacija po grupama prema molekularnom tipu karcinoma prije i poslije hemoterapije

5.6.3.1. Komparacija molekularnog tipa karcinoma u hormonalno pozitivnoj grupi prije i poslije hemoterapije

U grafikonu 5. prikazana je komparacija molekularnog tipa tumora u hormonalno pozitivnoj grupi prije i poslije provedene neoadjuvantne hemoterapije.

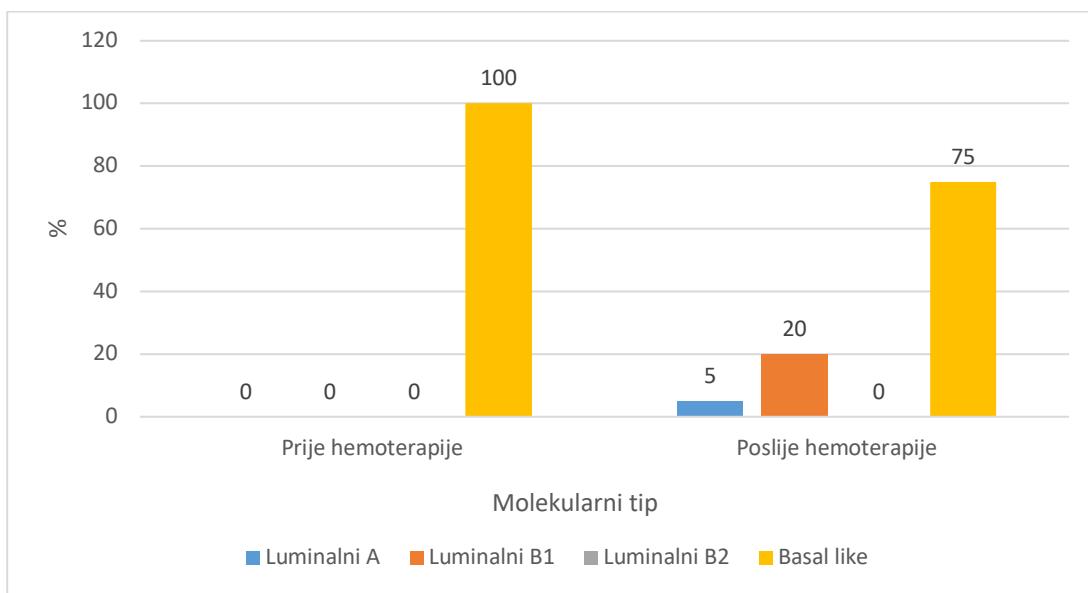


Slika 5. Komparacija molekularnog tipa tumora u grupi 1. prije i poslije hemoterapije

U hormonalno pozitivnoj grupi poslije neoadjuvantne hemoterapije je u jednom slučaju došlo do zamjene molekularne podgrupe iz luminal A u B1. Ne postoji statistički značajna razlika u molekularnom statusu hormonalno pozitivnih karcinoma prije i poslije hemoterapije ($\chi^2=0,072$; $p=0,994$).

5.6.3.2. Komparacija molekularnog tipa karcinoma u “triple” negativnoj grupi prije i poslije hemoterapije

U grafikonu 6. prikazana je komparacija molekularnog tipa tumora u “triple” negativnoj grupi prije i poslije provedene neoadjuvantne hemoterapije.

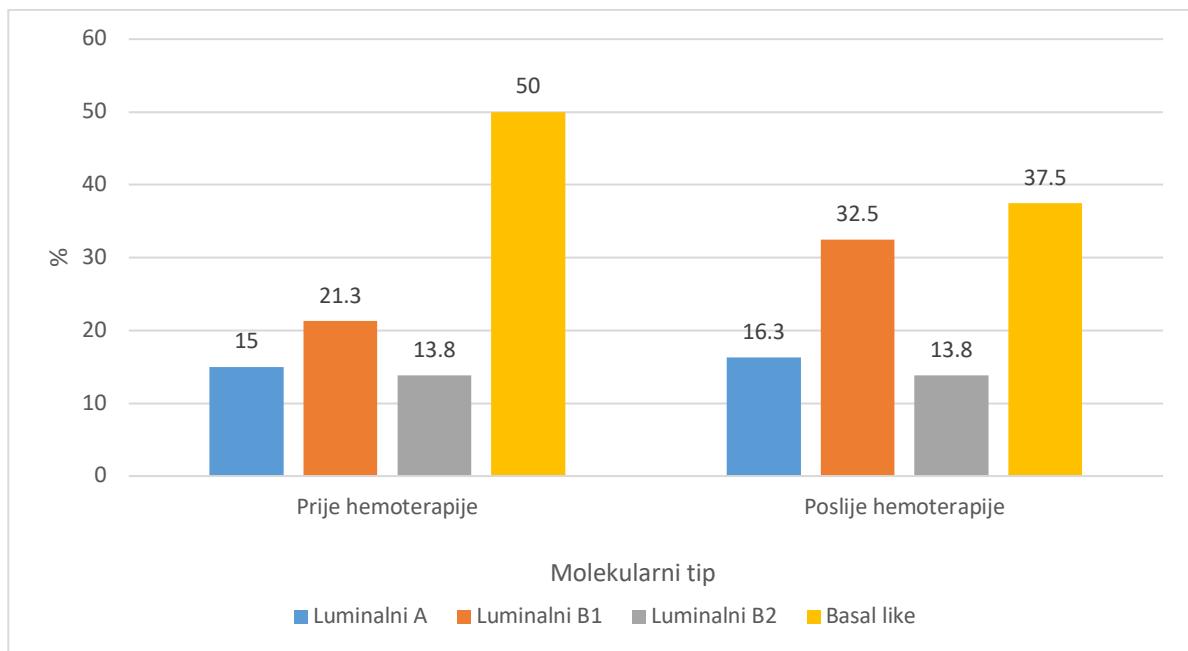


Slika 6. Komparacija molekularnog tipa tumora u grupi 2. prije i poslije hemoterapije

U “triple” negativnoj grupi je poslije hemoterapije došlo do promjene molekularnog tipa kod 5,0% (2/40) slučajeva u luminal A i kod 20,0% (8/40) u luminal B1.

5.6.3.3. Komparacija molekularnog tipa karcinoma u kompletnom uzorku prije i poslije hemoterapije

U grafikonu 7. prikazana je komparacija molekularnog tipa tumora u kompletnom uzorku prije i poslije provedene neoadjuvantne hemoterapije.



Slika 7. Komparacija molekularnog tipa tumora komplettnog uzorka prije i poslije hemoterapije

Posmatrano na kompletnom ispitivanom uzorku poslije hemoterapije je došlo do smanjivanja broja basal like karcinoma sa 50,0% (40/80) na 37,5% (30/80) i povećavanja broja luminal B1 tipa sa 21,3% (17/80) na 32,5% (26/80). Analiza χ^2 testom je pokazala da ne postoji statistički značajna razlika u molekularnom status tumora prije i poslije hemoterapije ($\chi^2=3,352$; $p=0,341$).

5.7. Komparacija između grupa prema statusu limfonoda aksile

5.7.1. Komparacija između grupa prema statusu limfonoda aksile prije hemoterapije

U tabeli 11. prikazana je struktura uzorka prema statusu limfnih čvorova u aksili prije hemoterapije.

Tabela 11. Struktura uzorka prema statusu limfonoda aksile prije hemoterapije

		Grupa 1.		Grupa 2.		Ukupno	
		n	%	n	%	n	%
Limfonodi aksile	Negativni	6	15,0	7	17,5	13	16,3
	Pozitivno do 4	14	35,0	11	27,5	25	31,3
	Pozitivni preko 4	20	50,0	22	55,0	42	52,5
	Ukupno	40	100,0	40	100,0	80	100,0

$\chi^2=0,532$; $p=0,766$; $\rho=0,017$; $p=0,883$

Prije uključivanja neoadjuvantne hemoterapije u hormonski negativnoj grupi kod 17,5% (7/40) ispitanica su negativni limfonodi aksile, a u hormonski pozitivnoj kod 15,0% (6/40) ispitanica. Procentualno je 50,0% (20/40) ispitanica hormonski pozitivne grupe i 55,0% (22/40) "triple" negativne grupe imalo izrazitu zahvačenost limfonoda pazušne regije sa metastazama. Analiza χ^2 testom je pokazala da ne postoji statistički značajna razlika ($p=0,766$) između posmatranih grupa prije hemoterapije.

5.7.2. Komparacija između grupa prema statusu limfonoda aksile poslije hemoterapije

U tabeli 12. prikazana je struktura ispitivanog uzorka prema statusu limfonoda aksile poslije neoadjuvantne hemoterapije.

Tabela 12. Struktura uzorka prema statusu limfonoda aksile poslije hemoterapije

		Grupa 1.		Grupa 2.		Ukupno	
		n	%	n	%	n	%
Limfonodi aksile	Negativni	15	37,5	21	52,5	36	45,0
	Pozitivno do 4	14	35,0	8	20,0	22	27,5
	Pozitivni preko 4	11	27,5	11	27,5	22	27,5
	Ukupno	40	100,0	40	100,0	80	100,0

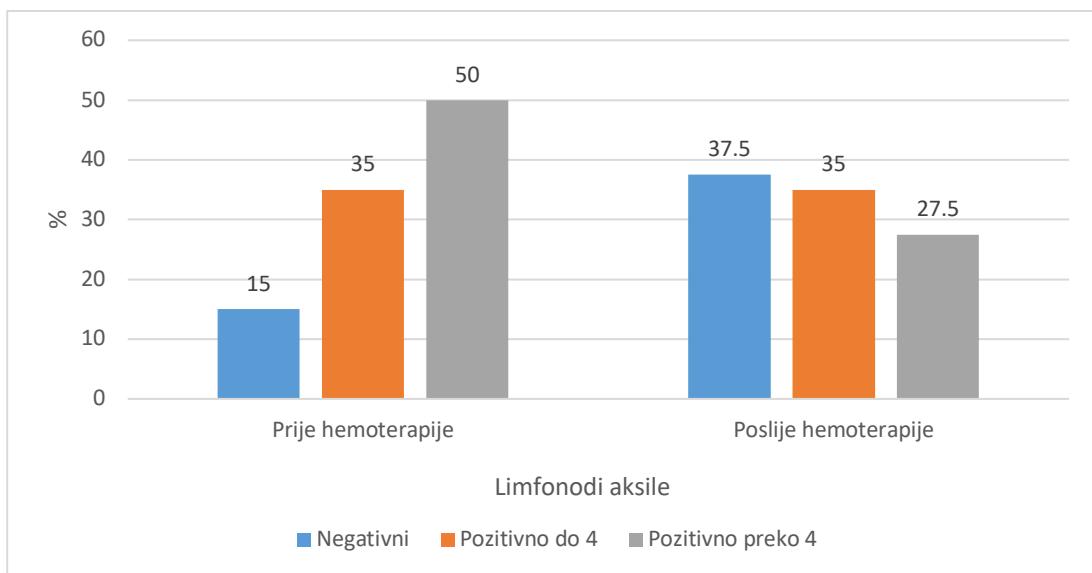
$\chi^2=2,636$; $p=0,268$; $\rho=-0,090$; $p=0,427$

Poslije neoadjuvantne hemoterapije u hormonski negativnoj grupi kod 52,5% (21/40) ispitanica su negativni limfonodi aksile, a u hormonski pozitivnoj grupi kod 37,5% (15/40) ispitanica. Po 27,5% (11/40) ispitanica u obje ispitivane grupe ima izrazitu zahvaćenost limfonoda pazušne regije sa metastazama. Analiza je pokazala da ne postoji statistički značajna razlika ($p=0,268$) između posmatranih grupa.

5.7.3. Komparacija po grupama prema statusu limfonoda aksile prije i poslije hemoterapije

5.7.3.1. Komparacija statusa limfonoda aksile u hormonalno pozitivnoj grupi prije i poslije hemoterapije

U grafikonu 8. prikazana je komparacija statusa limfonoda aksile u hormonalno pozitivnoj grupi prije i poslije provedene neoadjuvantne hemoterapije.

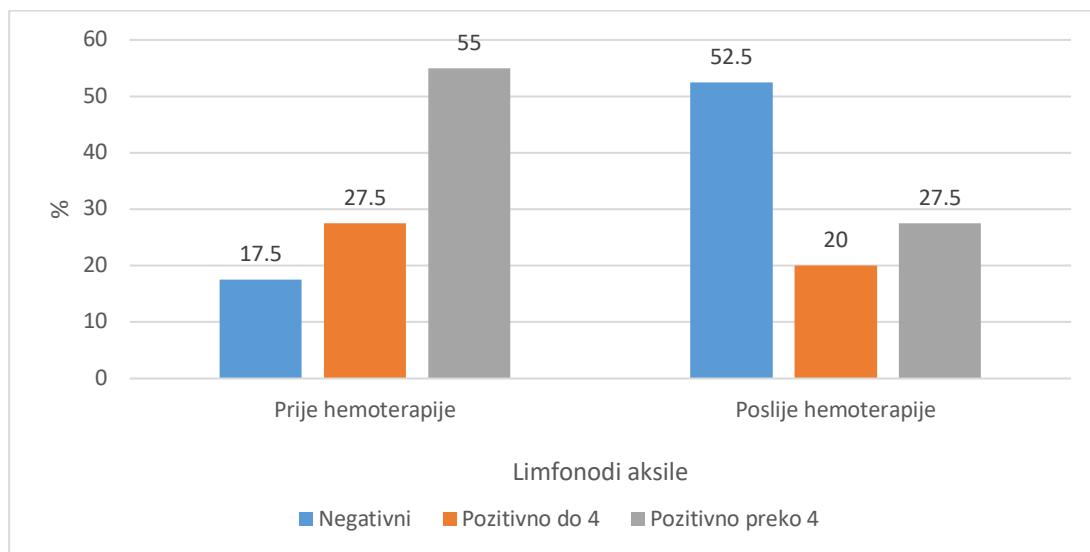


Slika 8. Komparacija zahvaćenosti limfonoda aksile u grupi 1. prije i poslije hemoterapije

U hormonalno pozitivnoj grupi poslije neoadjuvantne hemoterapije je verificiran porast broja ispitanica sa negativnim limfonodima u aksili sa 15,0% (6/40) na 37,5% (15/40). Smanjen je broj pacijentica sa izrazito pozitivnim aksilarnim limfnim čvorovima (preko 4) sa 50,0% (20/40) na 27,5% (11/40). Postoji statistički značajna razlika u statusu limfonoda aksile kod hormonalno pozitivnih karcinoma prije i poslije hemoterapije ($\chi^2=6,47$; $p=0,039$).

5.7.3.2. Komparacija statusa limfonoda aksile u “triple” negativnoj grupi prije i poslije hemoterapije

U grafikonu 9. prikazana je komparacija statusa limfonoda aksile u “triple” negativnoj grupi prije i poslije provedene neoadjuvantne hemoterapije.

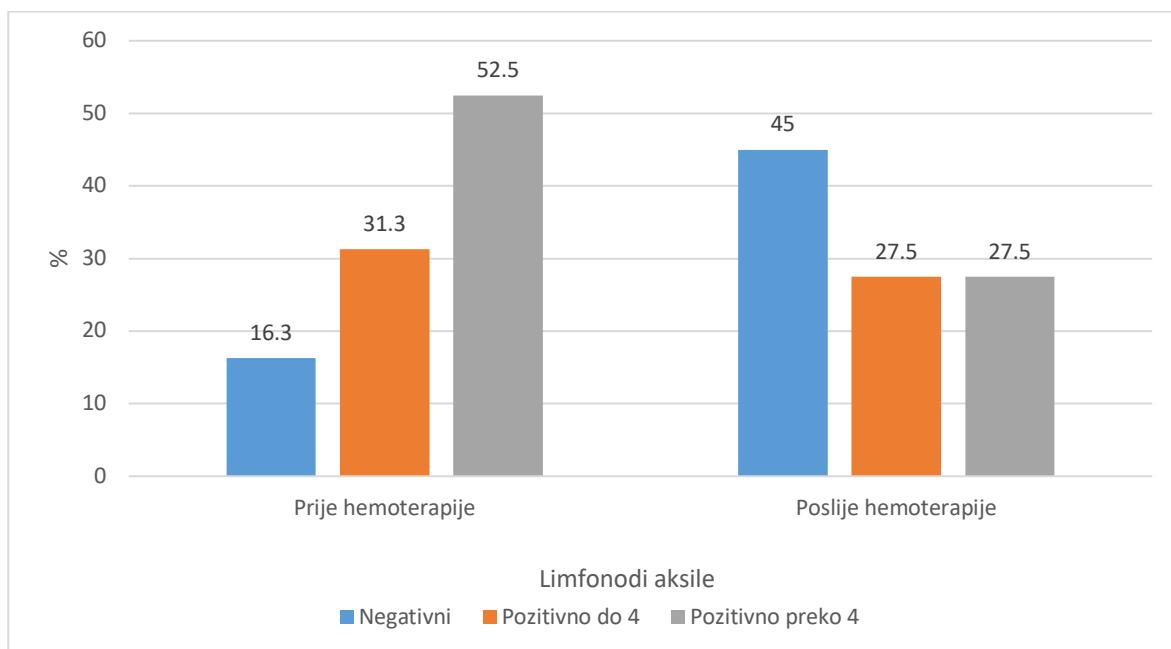


Slika 9. Komparacija zahvaćenosti limfonoda aksile u grupi 2. prije i poslije hemoterapije

U “triple” negativnoj grupi poslije hemoterapije je verificiran porast broja ispitanica sa negativnim limfonodima u aksili sa 17,5% (7/40) na 52,5% (21/40). Smanjen je broj pacijentica sa izrazito pozitivnim aksilarnim limfnim čvorovima (preko 4) sa 55,0% (22/40) na 27,5% (11/40). Postoji statistički značajna razlika u statusu limfonoda aksile kod “triple” negativnih karcinoma prije i poslije hemoterapije ($\chi^2=11,14$; $p=0,004$).

5.7.3.3. Komparacija statusa limfonoda aksile u kompletnom uzorku prije i poslije hemoterapije

U grafikonu 10. prikazana je komparacija statusa limfonoda aksile u kompletnom uzorku prije i poslije provedene neoadjuvantne hemoterapije.



Slika 10. Komparacija zahvaćenosti limfonoda aksile kompletног uzorka prije i poslije hemoterapije

Posmatrano na kompletном uzorku poslije hemoterapije je verificiran porast broja ispitanica sa negativnim limfonodima u aksili sa 16,3% (13/80) na 45,0% (36/80). Smanjen je broj pacijentica sa izrazito pozitivnim aksilarnim limfnim čvorovima (preko 4) sa 52,5% (42/80) na 27,5% (22/80). Analizom χ^2 testom postoji statistički značajna razlika u statusu limfonoda aksile kod ukupnog ispitivanog uzorka prije i poslije hemoterapije ($\chi^2=17,327$; $p=0,0001$).

5.8. Komparacija između grupa prema Nottingham histološkom skoru karcinoma

5.8.1. Komparacija između grupa prema Nottingham histološkom skoru karcinoma prije hemoterapije

U tabeli 13. prikazana je struktura uzorka prema Notthingham histološkom skoru prije hemoterapije.

Tabela 13. Struktura uzorka prema Notthingham histološkom skoru prije hemoterapije

		Grupa 1.		Grupa 2.		Ukupno	
		n	%	n	%	n	%
Notthingham histološki skor	Srednje diferencirani	26	65,0	10	25,0	36	45,0
	Slabo diferencirani	14	35,0	30	75,0	43	55,0
	Ukupno	40	100,0	40	100,0	80	100,0

$$\chi^2=16,965; p=0,001; \rho=0,408; p=0,001$$

Većina ispitanica u hormonalno pozitivnoj grupi su imale Nottingham histološki skor u vrijednostima koje odgovaraju srednje diferenciranom karcinomu 65,0% (26/40) dok je većina ispitanica u “triple” negativnoj grupi imala skor koji odgovara slabo diferenciranom karcinomu u 75,0% (30/40) slučajeva. Analiza χ^2 testom ukazuje na statistički značajnu razliku ($p=0,001$) između grupa.

5.8.2. Komparacija između grupa prema Nottingham histološkom skoru karcinoma poslije hemoterapije

U tabeli 14. prikazana je struktura uzorka prema Notthingham histološkom skoru poslije neoadjuvantne hemoterapije.

Tabela 14. Struktura uzorka prema Notthingham histološkom skoru poslije hemoterapije

		Grupa 1.		Grupa 2.		Ukupno	
		n	%	n	%	n	%
Notthingham histološki skor	Dobro diferencirani	8	20,0	11	27,0	19	23,8
	Srednje diferencirani	21	52,5	8	20,0	29	36,3
	Slabo diferencirani	11	27,5	21	52,5	32	40,0
	Ukupno	40	100,0	40	100,0	80	100,0

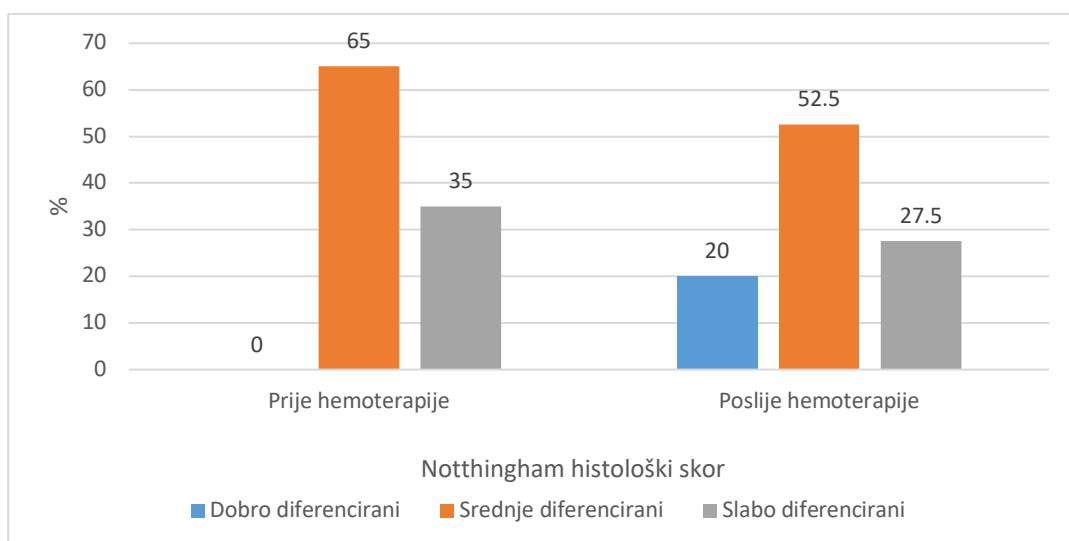
$$\chi^2=9,426; p=0,009; \rho=0,112; p=0,323$$

Poslije hemoterapije je u obje grupe verificirano postojanje histološki dobro diferenciranih karcinoma, u grupi “triple” negativnih 27,5% (11/40), a u grupi hormonski pozitivnih 20,0% (8/40). Prije hemoterapije na ispitivanom uzorku nije verificirano karcinoma iz grupe dobro diferenciranih. Analiza ukazuje na postojanje statistički značajne razlike ($p=0,009$) između grupa.

5.8.3. Komparacija po grupama prema Nottingham histološkom skoru karcinoma prije i poslije hemoterapije

5.8.3.1. Komparacija prema Nottingham histološkom skoru karcinoma u hormonalno pozitivnoj grupi prije i poslije hemoterapije

U grafikonu 11. prikazana je komparacija prema Nottingham histološkom skoru karcinoma u hormonalno pozitivnoj grupi prije i poslije provedene neoadjuvantne hemoterapije.

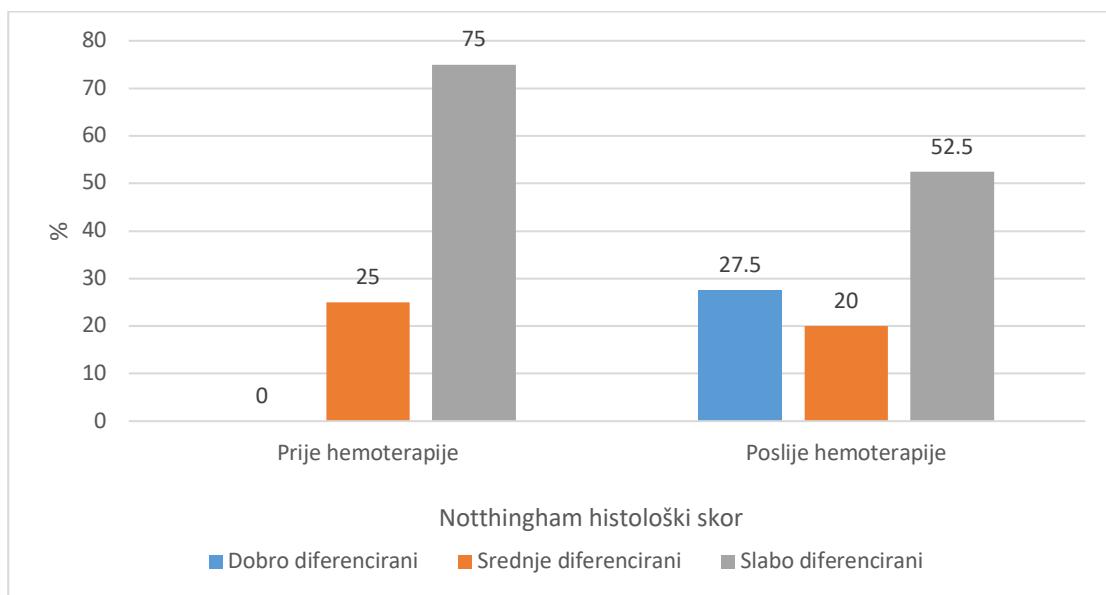


Slika 11. Komparacija Nottingham histološkog skora u grupi 1. prije i poslije hemoterapije

U hormonalno pozitivnoj grupi je poslije neoadjuvantne hemoterapije nađeno 20,0% (8/40) slučajeva dobro diferenciranih karcinoma. Prije hemoterapije u grupi 1. nije bilo histološki dobro diferenciranih tumora. Smanjen je broj histološki slabo diferenciranih karcinoma sa 35,0% (14/40) na 27,5% (11/40). Postoji statistički značajna razlika u Nottingham histološkom skoru kod hormonalno pozitivnih karcinoma prije i poslije hemoterapije ($\chi^2=8,982$; $p=0,012$).

5.8.3.2. Komparacija prema Nottingham histološkom skoru karcinoma u “triple” negativnoj grupi prije i poslije hemoterapije

U grafikonu 12. prikazana je komparacija prema Nottingham histološkom skoru karcinoma u “triple” negativnoj grupi prije i poslije provedene neoadjuvantne hemoterapije.

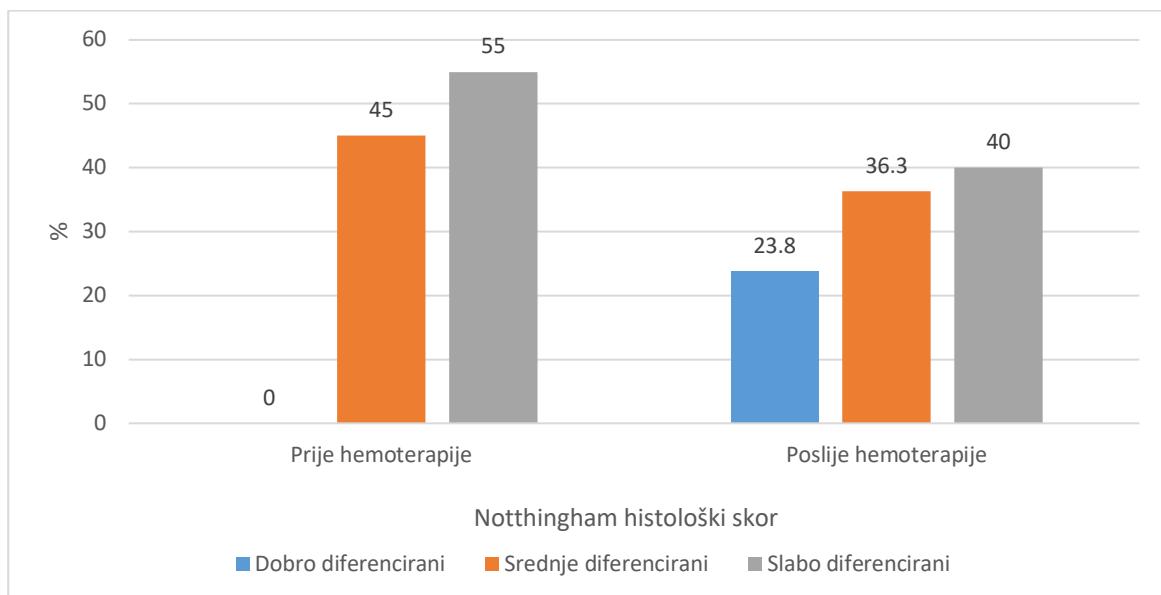


Slika 12. Komparacija Nottingham histološkog skora u grupi 2. prije i poslije hemoterapije

U “triple” negativnoj grupi je poslije neoadjuvantne hemoterapije nađeno 27,5% (11/40) slučajeva dobro diferenciranih karcinoma. Prije hemoterapije u grupi 2. nije bilo histološki dobro diferenciranih tumora. Smanjen je broj histološki slabo diferenciranih karcinoma sa 75,0% (30/40) na 52,5% (21/40). Postoji statistički značajna razlika u Nottingham histološkom skoru kod “triple” negativnih karcinoma prije i poslije hemoterapije ($\chi^2=12,81$; $p=0,002$).

5.8.3.3. Komparacija prema Nottingham histološkom skoru karcinoma u kompletном uzorku prije i poslije hemoterapije

U grafikonu 13. prikazana je komparacija prema Nottingham histološkom skoru karcinoma u kompletnom uzorku prije i poslije provedene neoadjuvantne hemoterapije.



Slika 13. Komparacija Nottingham histološkog skora komplettnog uzorka prije i poslije hemoterapije

U kompletnom ispitivanom uzorku je poslije neoadjuvantne hemoterapije nađeno 23,8% (19/80) slučajeva dobro diferenciranih karcinoma. Prije hemoterapije u ukupnom uzorku nije bilo histološki dobro diferenciranih tumora. Smanjen je broj histološki slabo diferenciranih karcinoma sa 55,0% (44/80) na 40,0% (32/80). Analizom χ^2 postoji statistički značajna razlika u Nottingham histološkom skoru prije i poslije hemoterapije ($\chi^2=21,649$; $p=0,0001$).

5.9. Komparacija između grupa prema statusu estrogen receptora u karcinomu

5.9.1. Komparacija između grupa prema statusu estrogen receptora u karcinomu prije hemoterapije

U tabeli 15. prikazana je struktura uzorka prema estrogen receptoru prije neoadjuvantne hemoterapije.

Tabela 15. Struktura uzorka prema ER prije hemoterapije

		Grupa 1.		Grupa 2.		Ukupno	
		n	%	n	%	n	%
Estrogen receptor	Da	40	100,0	0	0,0	40	50,0
	Ne	0	0,0	40	100,0	40	50,0
	Ukupno	40	100,0	40	100,0	80	100,0

Prema zadatom kriteriju za formiranje grupa sve ispitanice u hormonalno pozitivnoj grupi su imale pozitivan ER, a sve ispitanice u “triple” negativnoj grupi su imale negativan ER.

5.9.2. Komparacija između grupa prema statusu estrogen receptora u karcinomu poslije hemoterapije

U tabeli 16. prikazana je struktura uzorka prema estrogen receptoru poslije hemoterapije.

Tabela 16. Struktura uzorka prema ER poslije hemoterapije

		Grupa 1.		Grupa 2.		Ukupno	
		n	%	n	%	n	%
Estrogen receptor	Da	40	100,0	11	27,0	51	63,7
	Ne	0	0,0	29	72,5	29	36,3
	Ukupno	40	100,0	40	100,0	80	100,0

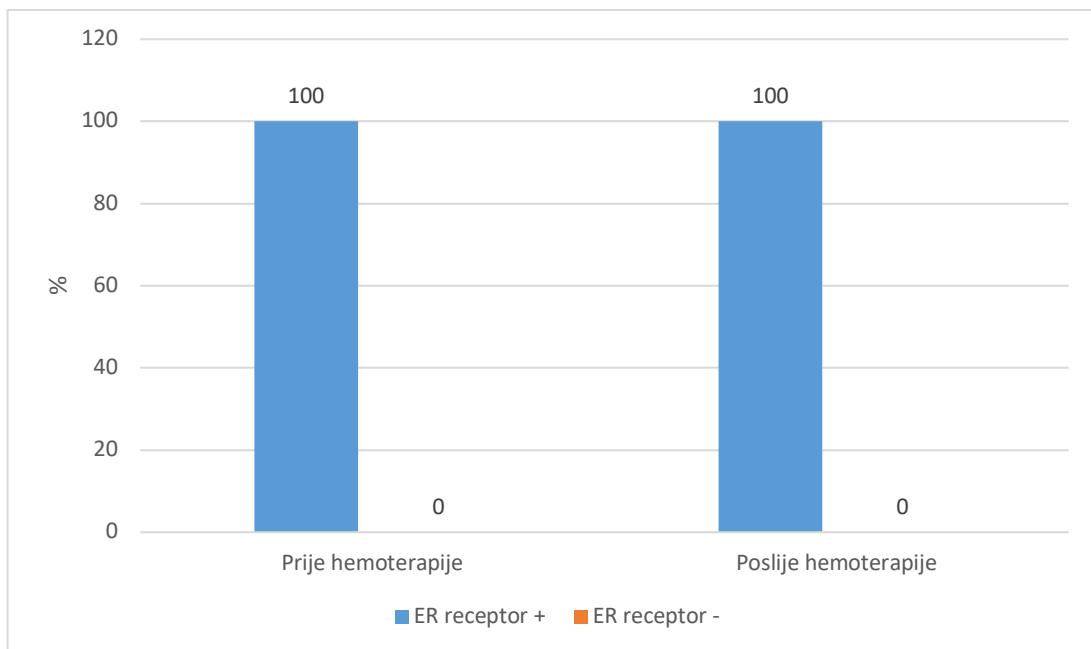
$$\chi^2=42,407; p=0,0001; \text{rho}=0,754; p=0,0001$$

Posmatrane prema ekspresiji estrogena u karcinomu nakon neoadjuvantne hemoterapije u hormonalno pozitivnoj grupi sve ispitanice imaju pozitivan receptor, a u “triple” negativnoj grupi je ekspresija estrogena prisutna kod 27,5% (11/40). Statistički χ^2 testom postoji značajna razlika ($p=0,0001$) između posmatranih grupa.

5.9.3. Komparacija po grupama prema statusu estrogen receptora u karcinomu prije i poslije hemoterapije

5.9.3.1. Komparacija prema statusu estrogen receptora karcinoma u hormonalno pozitivnoj grupi prije i poslije hemoterapije

U grafikonu 14. prikazana je komparacija prema statusu estrogen receptora karcinoma u hormonalno pozitivnoj grupi prije i poslije provedene neoadjuvantne hemoterapije.

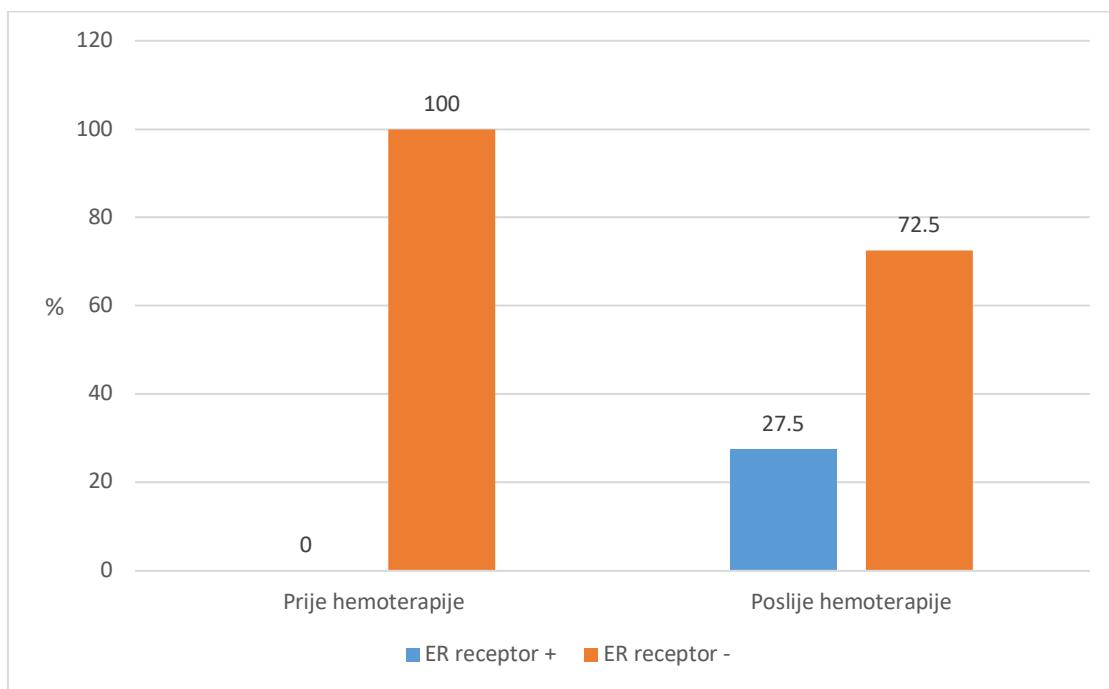


Slika 14. Komparacija ER u grupi 1. prije i poslije hemoterapije

U hormonalno pozitivnoj grupi su prije i poslije neoadjuvantne hemoterapije kod svih ispitanica nađeni ER pozitivni karcinomi.

5.9.3.2. Komparacija prema statusu estrogen receptora karcinoma u “triple” negativnoj grupi prije i poslije hemoterapije

U grafikonu 15. prikazana je komparacija prema statusu estrogen receptora karcinoma u “triple” negativnoj grupi prije i poslije provedene neoadjuvantne hemoterapije.

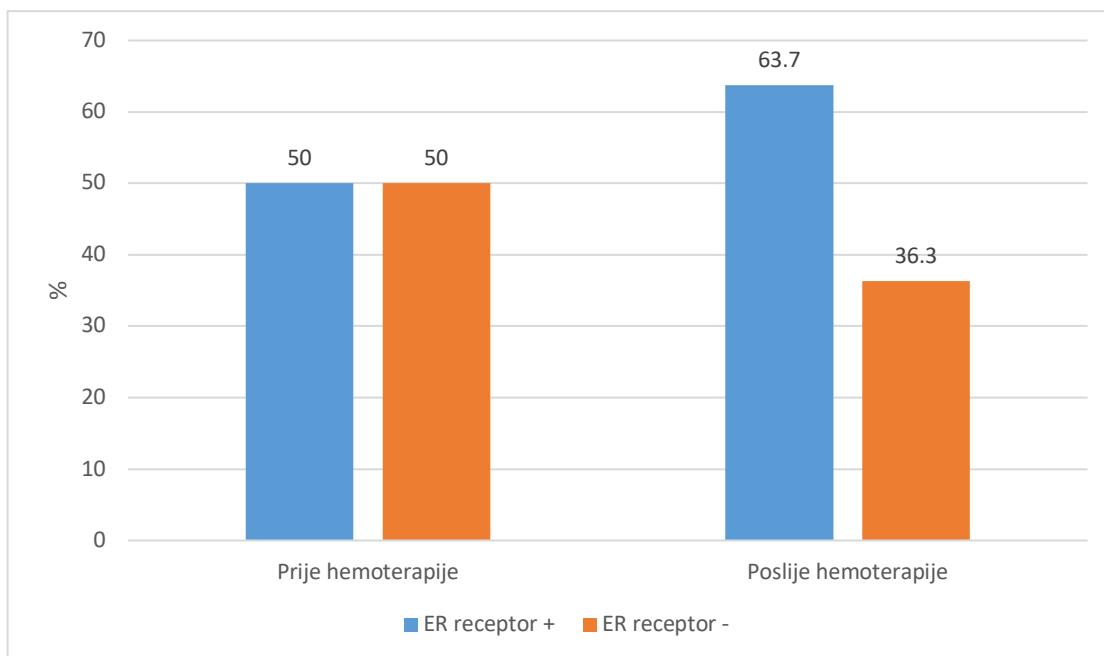


Slika 15. Komparacija ER u grupi 2. prije i poslije hemoterapije

U “triple” negativnoj grupi je poslije neoadjuvantne hemoterapije nađeno 27,5% (11/40) slučajeva ER pozitivnih karcinoma. Prije hemoterapije u grupi 1. nije bilo ER pozitivnih tumora. Postoji statistički značajna razlika u statusu ER kod “triple” negativnih karcinoma prije i poslije hemoterapije ($\chi^2=12,754$; $p=0,0003$).

5.9.3.3. Komparacija prema statusu estrogen receptora karcinoma u kompletnom uzorku prije i poslije hemoterapije

U grafikonu 16. prikazana je komparacija prema statusu estrogen receptora karcinoma u kompletnom uzorku prije i poslije provedene neoadjuvantne hemoterapije.



Slika 16. Komparacija ER u kompletnom uzorku prije i poslije hemoterapije

Posmatrano na kompletном ispitivanom uzorku poslije neoadjuvantne hemoterapije je nađen porast broja ER pozitivnih karcinoma, sa 50,0% (40/80) na 63,7% (51/80). Analizom χ^2 testa ne postoji statistički značajna razlika u statusu ER prije i poslije hemoterapije ($\chi^2=3,083$; $p=0,079$).

5.10. Komparacija između grupa prema statusu progesteron receptora u karcinomu

5.10.1. Komparacija između grupa prema statusu progesteron receptora u karcinomu prije hemoterapije

U tabeli 17. prikazana je struktura uzorka prema progesteron receptoru prije hemoterapije.

Tabela 17. Struktura uzorka prema PgR prije hemoterapije

		Grupa 1.		Grupa 2.		Ukupno	
		n	%	n	%	n	%
PgR	Da	32	80,0	0	0,0	32	40,0
	Ne	8	20,0	40	100,0	48	60,0
	Ukupno	40	100,0	40	100,0	80	100,0

Prema zadatom kriteriju za formiranje grupa sve ispitanice u “triple” negativnoj grupi su imale negativan progesteron receptor, a u hormonalno pozitivnoj grupi je 20% (8/40) imalo negativan receptor.

5.10.2. Komparacija između grupa prema statusu progesteron receptora u karcinomu poslije hemoterapije

U tabeli 18. prikazana je struktura ispitivanog uzorka prema progesteron receptoru poslije neoadjuvantne hemoterapije.

Tabela 18. Struktura uzorka prema PgR poslije hemoterapije

		Grupa 1.		Grupa 2.		Ukupno	
		n	%	n	%	n	%
PgR	Da	33	82,5	6	15,0	39	48,8
	Ne	7	17,5	34	85,0	41	51,2
	Ukupno	40	100,0	40	100,0	80	100,0

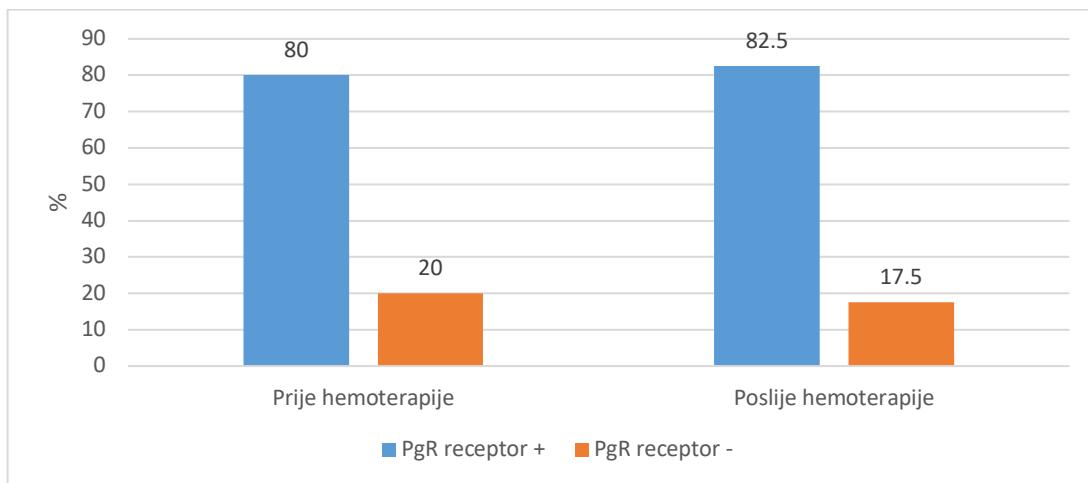
$$\chi^2=21,822; p=0,0001; \text{rho}=0,675; p=0,0001$$

Ekspresija progesteron receptora u karcinomu poslije neoadjuvantne terapije kod hormonski pozitivne grupe je bila pozitivna u 82,5% (33/40) slučajeva, a kod “triple” negativne grupe u 15,0% (6/40) slučajeva. Analiza χ^2 testom ukazuje na postojanje statistički značajne razlike ($p=0,0001$) između grupa.

5.10.3. Komparacija po grupama prema statusu progesteron receptora u karcinomu prije i poslije hemoterapije

5.10.3.1. Komparacija prema statusu progesteron receptora karcinoma u hormonalno pozitivnoj grupi prije i poslije hemoterapije

U grafikonu 17. prikazana je komparacija prema statusu PgR karcinoma u hormonalno pozitivnoj grupi prije i poslije provedene neoadjuvantne hemoterapije.

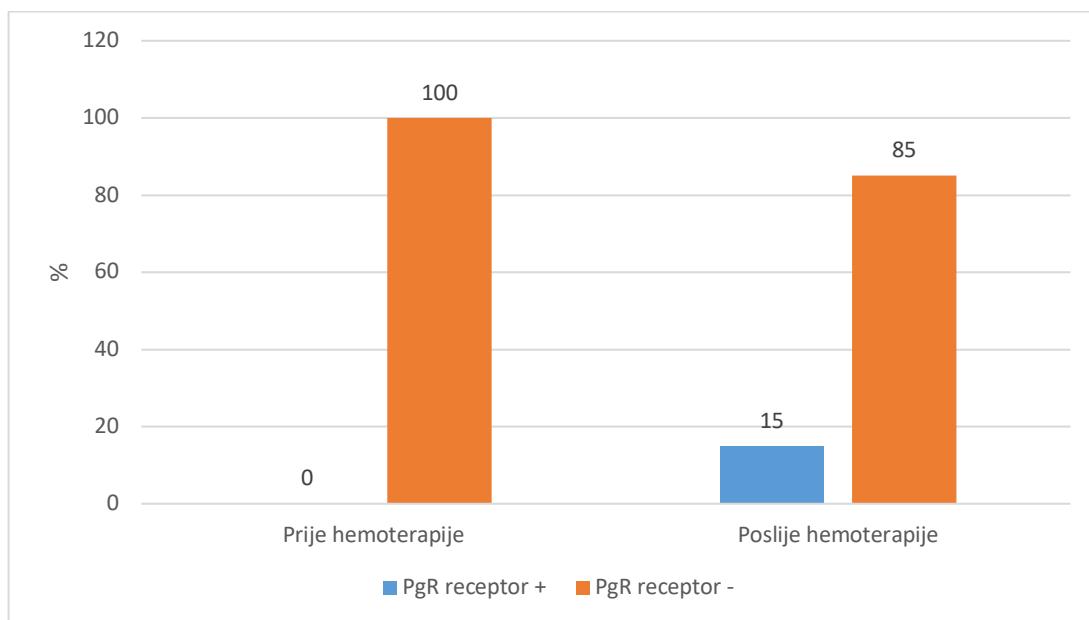


Slika 17. Komparacija PgR u grupi 1. prije i poslije hemoterapije

U hormonalno pozitivnoj grupi je poslije neoadjuvantne hemoterapije nađen porast broja PgR pozitivnih karcinoma, sa 80,0% (32/40) na 82,5% (33/40) slučajeva. Ne postoji statistički značajna razlika u statusu PgR receptora kod hormonalno pozitivnih karcinoma prije i poslije hemoterapije ($\chi^2=0,082$; $p=0,775$).

5.10.3.2. Komparacija prema statusu progesteron receptora karcinoma u “triple” negativnoj grupi prije i poslije hemoterapije

U grafikonu 18. prikazana je komparacija prema statusu PgR karcinoma u “triple” negativnoj grupi prije i poslije provedene neoadjuvantne hemoterapije.

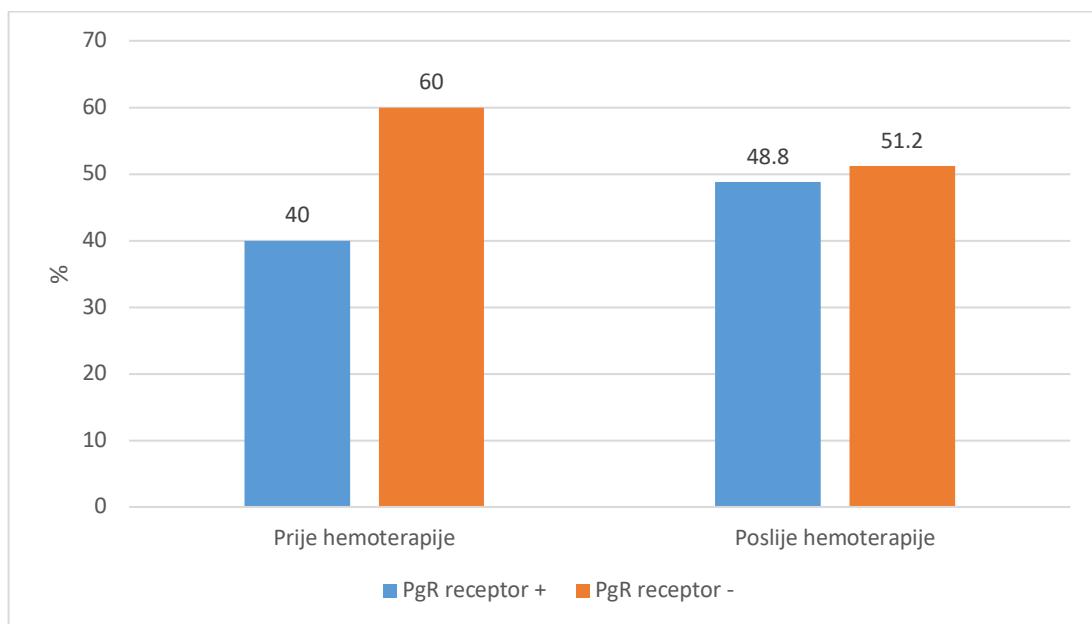


Slika 18. Komparacija PgR u grupi 2. prije i poslije hemoterapije

U “triple” negativnoj grupi je poslije neoadjuvantne hemoterapije nađeno 15,0% (6/40) slučajeva sa PgR pozitivnim karcinomom. Prije hemoterapije u grupi 2. po definiranim parametrima, nije bilo PgR pozitivnih tumora. Postoji statistički značajna razlika u statusu PgR kod “triple” negativnih karcinoma prije i poslije hemoterapije ($\chi^2=4,505$; $p=0,0338$).

5.10.3.3. Komparacija prema statusu progesteron receptora karcinoma u ukupnom uzorku prije i poslije hemoterapije

U grafikonu 19. prikazana je komparacija prema statusu progesteron receptora karcinoma u ukupnom uzorku prije i poslije provedene neoadjuvantne hemoterapije.



Slika 19. Komparacija PgR u kompletном uzorku prije i poslije hemoterapije

U kompletном uzorku je poslije neoadjuvantne hemoterapije došlo do porasta PgR pozitivnih karcinoma, sa 40,0% (32/80) na 48,8% (39/80) slučajeva. Ne postoji statistički značajna razlika u statusu PgR receptora u karcinomu prije i poslije hemoterapije ($\chi^2=0,912$; $p=0,339$).

5.11. Komparacija između grupa prema statusu HER2 receptora u karcinomu

5.11.1. Komparacija između grupa prema statusu HER2 receptora u karcinomu prije hemoterapije

U tabeli 19. prikazana je struktura ispitivanog uzorka prema HER2 receptoru prije hemoterapije.

Tabela 19. Struktura uzorka prema HER2 receptoru prije hemoterapije

		Grupa 1.		Grupa 2.		Ukupno	
		n	%	n	%	n	%
HER2	Da	12	30,0	0	0,0	12	15,0
	Ne	28	70,0	40	100,0	68	85,0
	Ukupno	40	100,0	40	100,0	80	100,0

Prema zadatom kriteriju za formiranje grupa sve ispitnice u “triple” negativnoj grupi su imale negativan HER2, a u hormonalno pozitivnoj grupi je 70,0% (28/40) je imalo negativan receptor.

5.11.2. Komparacija između grupa prema statusu HER2 receptora u karcinomu poslije hemoterapije

U tabeli 20. prikazana je struktura uzorka prema HER2 receptoru postoperativno.

Tabela 20. Struktura uzorka prema HER2 receptoru poslije hemoterapije

		Grupa 1.		Grupa 2.		Ukupno	
		n	%	n	%	n	%
HER2	Da	11	27,5	2	5,0	13	16,3
	Ne	29	72,5	38	95,0	67	83,8
	Ukupno	40	100,0	40	100,0	80	100,0

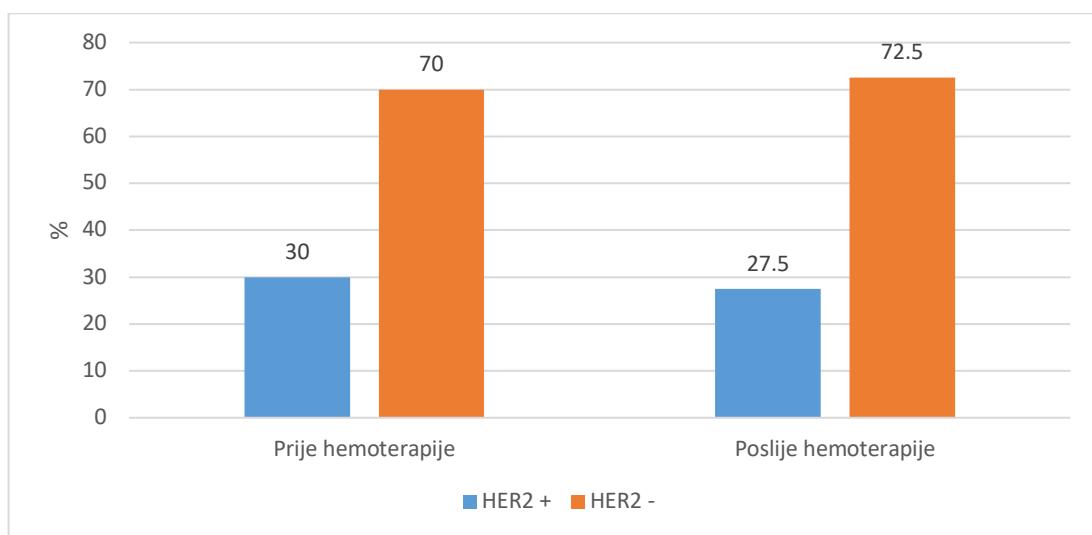
$$\chi^2=5,878; p=0,0153; \text{rho}=0,305; p=0,006$$

Nakon neoadjuvantne hemoterapije ekspresija HER2 je više bila prisutna u hormonalno pozitivnoj grupi, kod 27,5% (11/40) ispitnica u odnosu na 5,0% (2/40) kod hormonalno negativne grupe. Analiza χ^2 testom ukazuje na postojanje statistički značajne razlike ($p=0,0153$) između grupa.

5.11.3. Komparacija po grupama prema statusu HER2 receptora u karcinomu prije i poslije hemoterapije

5.11.3.1. Komparacija prema statusu HER2 receptora karcinoma u hormonalno pozitivnoj grupi prije i poslije hemoterapije

U grafikonu 20. prikazana je komparacija prema statusu HER2 receptora karcinoma u hormonalno pozitivnoj grupi prije i poslije provedene neoadjuvantne hemoterapije.

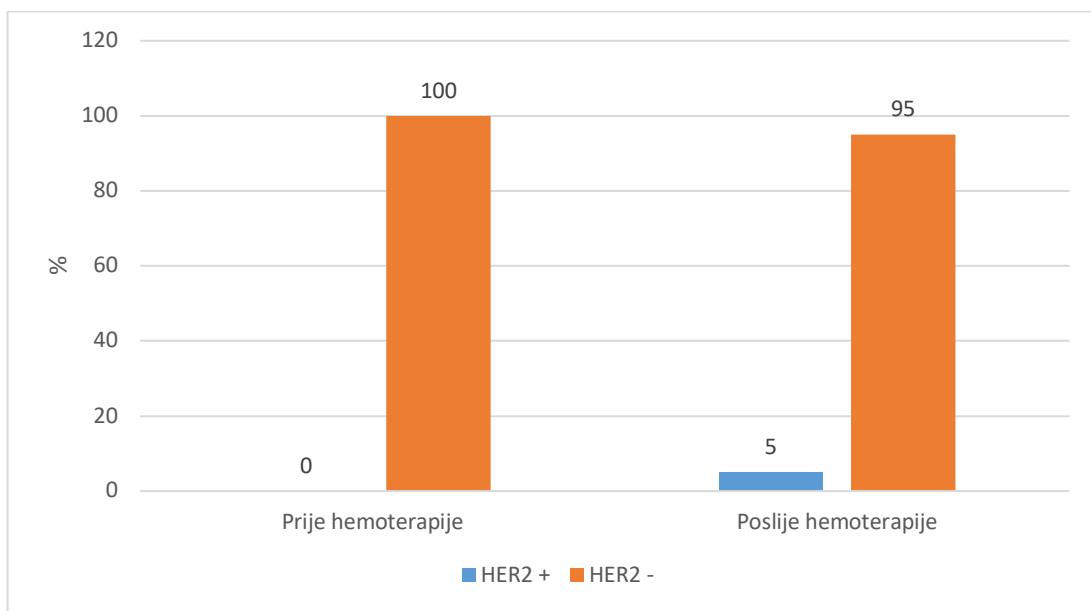


Slika 20. Komparacija HER2 u grupi 1. prije i poslije hemoterapije

U hormonalno pozitivnoj grupi je poslije neoadjuvantne hemoterapije došlo do smanjivanja broja HER2 pozitivnih karcinoma sa 30,0% (12/40) na 27,5% (11/40). Ne postoji statistički značajna razlika u statusu HER2 receptora kod hormonalno pozitivnih karcinoma prije i poslije hemoterapije ($\chi^2=0,061$; $P=0,805$).

5.11.3.2. Komparacija prema statusu HER2 receptora karcinoma u “triple” negativnoj grupi prije i poslije hemoterapije

U grafikonu 21. prikazana je komparacija prema statusu HER2 receptora karcinoma u “triple” negativnoj grupi prije i poslije provedene neoadjuvantne hemoterapije.

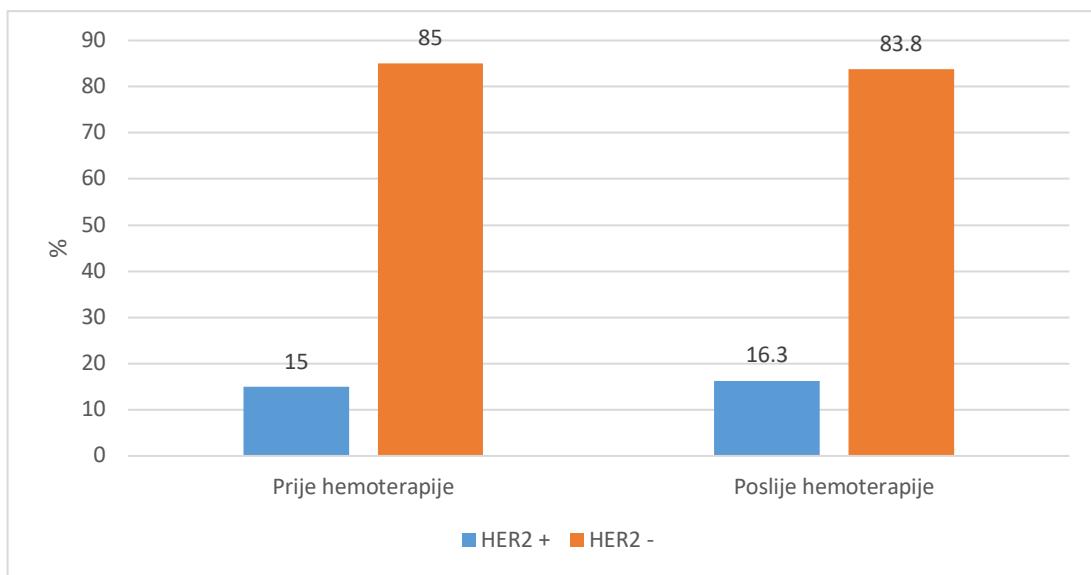


Slika 21. Komparacija HER2 u grupi 2. prije i poslije hemoterapije

U “triple” negativnoj grupi je poslije neoadjuvantne hemoterapije verificirano 5,0% (2/40) slučajeva HER2 pozitivnih karcinoma. Prije hemoterapije u grupi 2. prema zadatim kriterijima nije bilo HER2 tumora. Ne postoji statistički značajna razlika u HER2 statusu kod “triple” negativnih karcinoma prije i poslije hemoterapije ($\chi^2=0,513$; $p=0,474$).

5.11.3.3. Komparacija prema statusu HER2 receptora karcinoma u ukupnom uzorku prije i poslije hemoterapije

U grafikonu 22. prikazana je komparacija prema statusu HER2 receptora karcinoma u ukupnom uzorku prije i poslije provedene neoadjuvantne hemoterapije.



Slika 22. Komparacija HER2 u kompletном uzorku prije i poslije hemoterapije

Na kompletnom ispitivanom uzorku poslije neoadjuvantne hemoterapije je nađeno 16,3% (13/80) slučajeva HER2 pozitivnih karcinoma. u odnosu na 15,0% (12/80) prije hemoterapije. Ne postoji statistički značajna razlika u statusu HER2 receptora karcinoma kod ukupnog uzorka prije i poslije hemoterapije ($\chi^2=0,047$; $p=0,828$).

5.12. Komparacija između grupa prema statusu Ki-67 faktora u karcinomu

5.12.1. Komparacija između grupa prema statusu Ki-67 faktora u karcinomu prije hemoterapije

U tabeli 21. prikazana je struktura ispitivanog uzorka prema Ki-67 proliferacijskom faktoru prije hemoterapije.

Tabela 21. Struktura uzorka prema Ki-67 prije hemoterapije

		Grupa 1.		Grupa 2.		Ukupno	
		n	%	n	%	n	%
Ki-67 proliferacijski faktor	Nizak <14	10	25,0	5	12,5	15	18,8
	Intermedijarni 15-30	13	32,5	4	10,0	17	21,3
	Visok >30	17	42,5	31	77,5	48	60,0
	Ukupno	40	100,0	40	100,0	80	100,0

$$\chi^2=10,515; p=0,005; \text{rho}=0,302; p=0,006$$

Ekspresija Ki-67 proliferacijskog faktora biopsijom je bila više izražena u “triple” negativnoj grupi u kojoj je 77,5% (31/40) ispitanica imalo visoku ekspresiju (>30). U hormonalno pozitivnoj grupi je 42,5% (17/40) pacijentica imalo visoku ekspresiju, a 25,0% (10/40) imalo nisku ekspresiju. Analiza χ^2 testom ukazuje na postojanje statistički značajne razlike ($p=0,005$) između ispitivanih grupa.

5.12.2. Komparacija između grupa prema statusu Ki-67 faktora u karcinomu poslije hemoterapije

U tabeli 22. prikazana je struktura uzorka prema Ki-67 proliferacijskom faktoru poslije hemoterapije.

Tabela 22. Struktura uzorka prema Ki-67 poslije hemoterapije

		Grupa 1.		Grupa 2.		Ukupno	
		n	%	n	%	n	%
Ki-67 proliferacijski faktor	Nizak <14	24	60,0	22	55,0	46	57,5
	Intermedijarni 15-30	12	30,0	11	27,5	23	28,7
	Visok >30	4	10,0	7	17,5	11	13,8
	Ukupno	40	100,0	40	100,0	80	100,0

$$\chi^2=0,949; p=0,622; \text{rho}=0,087; p=0,445$$

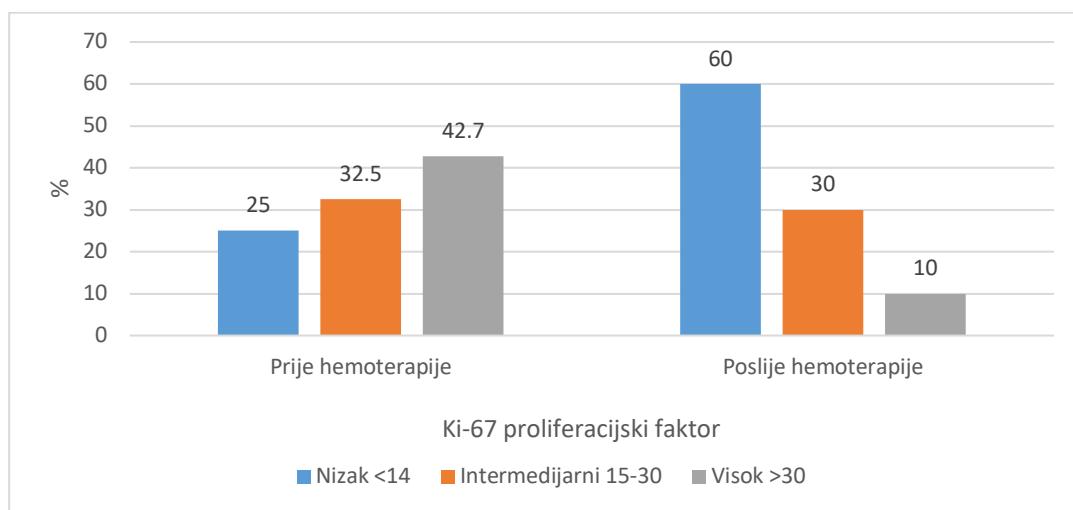
Ekspresija Ki-67 proliferacijskog faktora nakon provedene hemoterapije je bila niska (<14), u “triple” negativnoj grupi kod 55,0% (22/40), a u hormonalno pozitivnoj grupi kod 60,0% (24/40) pacijentica. Visok Ki-67 je bio u “triple” negativnoj grupi kod 17,5% (7/40), a

u hormonalno pozitivnoj grupi kod 10,0% (4/40) ispitanica. Analiza ne ukazuje na postojanje statistički značajne razlike ($p=0,622$) između grupa.

5.12.3. Komparacija po grupama prema statusu Ki-67 faktora u karcinomu prije i poslije hemoterapije

5.12.3.1. Komparacija prema statusu Ki-67 faktora karcinoma u hormonalno pozitivnoj grupi prije i poslije hemoterapije

U grafikonu 23. prikazana je komparacija prema statusu Ki-67 faktora karcinoma u hormonalno pozitivnoj grupi prije i poslije provedene neoadjuvantne hemoterapije.

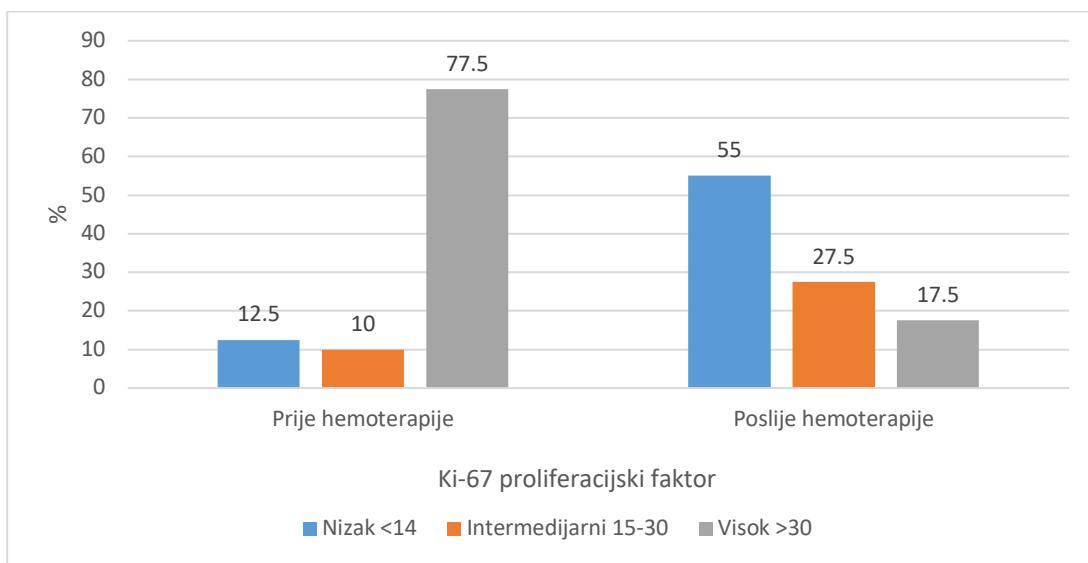


Slika 23. Komparacija Ki-67 proliferacijskog faktora u grupi 1. prije i poslije hemoterapije

U hormonalno pozitivnoj grupi je poslije neoadjuvantne hemoterapije došlo do porasta broja slučajeva sa niskim vrijednostima Ki-67 u karcinomu. Prije terapije je nađeno 25,0% (10/40) slučajeva, a poslije 60,0% (24/40). Smanjen je broj slučajeva sa visokim vrijednostima proliferativnog faktora sa 42,7% (17/40) na 10,0% (4/40). Postoji statistički značajna razlika u statusu Ki-67 kod hormonalno pozitivnih karcinoma prije i poslije hemoterapije ($\chi^2=13,852$; $p=0,0009$).

5.12.3.2. Komparacija prema statusu Ki-67 faktora karcinoma u “triple” negativnoj grupi prije i poslije hemoterapije

U grafikonu 24. prikazana je komparacija prema statusu Ki-67 faktora karcinoma u “triple” negativnoj grupi prije i poslije provedene neoadjuvantne hemoterapije.

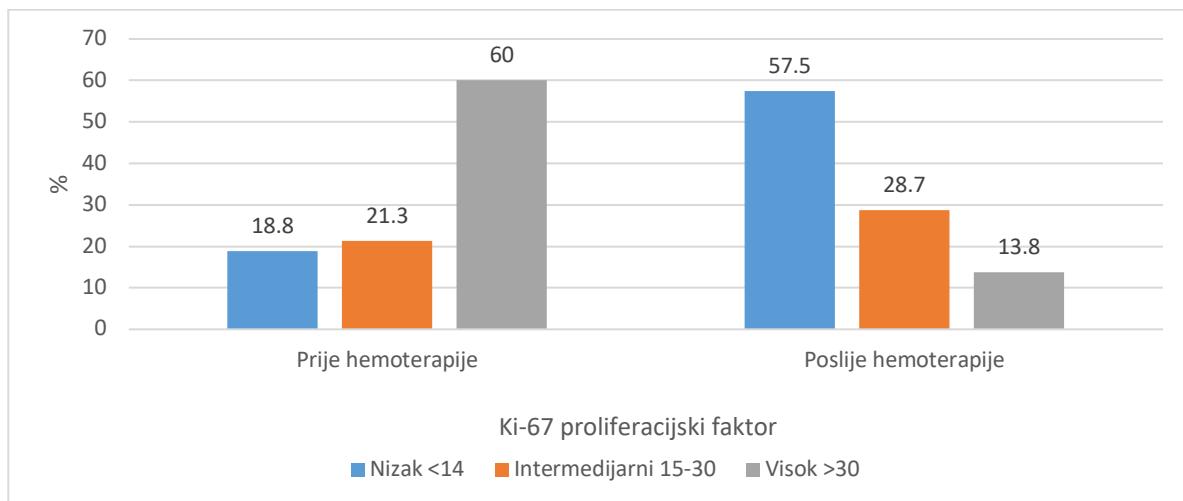


Slika 24. Komparacija Ki-67 proliferacijskog faktora u grupi 2. prije i poslije hemoterapije

U “triple” negativnoj grupi je poslije neoadjuvantne hemoterapije smanjen broj slučajeva sa visokim vrijednostima Ki-67 u karcinomu. Prije hemoterapije je bilo 77,5% (31/40), a poslije 17,5% (7/40). Postoji statistički značajna razlika u statusu Ki-67 receptora kod “triple” negativnih karcinoma prije i poslije hemoterapije ($\chi^2=29,128$; $p=0,0001$).

5.12.3.3. Komparacija prema statusu Ki-67 faktora karcinoma u ukupnom uzorku prije i poslije hemoterapije

U grafikonu 25. prikazana je komparacija prema statusu Ki-67 faktora karcinoma u ukupnom uzorku prije i poslije provedene neoadjuvantne hemoterapije.



Slika 25. Komparacija Ki-67 proliferacijskog faktora komplettnog uzorka prije i poslije hemoterapije

U ukupno posmatranom uzorku prije hemoterapije je bilo 60,0% (48/80) karcinoma sa visokim vrijednostima Ki-67, a poslije terapije 13,8% (11/80). Analizom χ^2 testom zabilježena je statistički značajna razlika u vrijednostima Ki-67 u karcinomu kod komplettnog uzorka prije i poslije hemoterapije ($\chi^2=39,857$; $p=0,0001$).

5.13. Komparacija između grupa prema statusu BCL-2 ekspresije u karcinomu

5.13.1. Komparacija između grupa prema statusu BCL-2 ekspresije u karcinomu prije hemoterapije

U tabeli 23. prikazana je struktura uzorka prema BCL-2 ekspresiji prije hemoterapije.

Tabela 23. Struktura uzorka prema BCL-2 ekspresiji prije hemoterapije

		Grupa 1.		Grupa 2.		Ukupno	
		n	%	n	%	n	%
Bcl-2 ekspresija	Slabo pozitivna	8	20,0	8	20,0	16	20,0
	Srednje pozitivna	8	20,0	0	0,0	8	10,0
	Jako pozitivna	2	5,0	0	0,0	2	2,5
	Negativna	22	55,0	32	80,0	54	67,5
	Ukupno	40	100,0	40	100,0	80	100,0

$$\chi^2=11,852; p=0,008; \rho=0,181; p=0,062$$

Jako pozitivna BCL-2 ekspresija je u hormonalno pozitivnoj grupi bila kod 5,0% (2/40) pacijentica, a u “triple” negativnoj grupi nije bilo slučajeva jako pozitivne ekspresije. Negativna BCL-2 ekspresija je nađena kod hormonalno pozitivne grupe u 55,0% (22/40), a kod “triple” negativne grupe u 80,0% (32/40) slučajeva. Analiza χ^2 testom ukazuje na postojanje statistički značajne razlike ($p=0,008$) između grupa.

5.13.2. Komparacija između grupa prema statusu BCL-2 ekspresije u karcinomu poslije hemoterapije

U tabeli 24. prikazana je struktura uzorka prema BCL-2 ekspresiji poslije hemoterapije.

Tabela 24. Struktura uzorka prema BCL-2 ekspresiji poslije hemoterapije

		Grupa 1.		Grupa 2.		Ukupno	
		n	%	n	%	n	%
Bcl-2 ekspresija	Slabo pozitivna	13	32,5	12	30,0	25	31,3
	Srednje pozitivna	4	10,0	6	15,0	10	12,5
	Jako pozitivna	2	5,0	2	5,0	4	5,0
	Negativna	21	52,5	20	50,0	41	51,2
	Ukupno	40	100,0	40	100,0	80	100,0

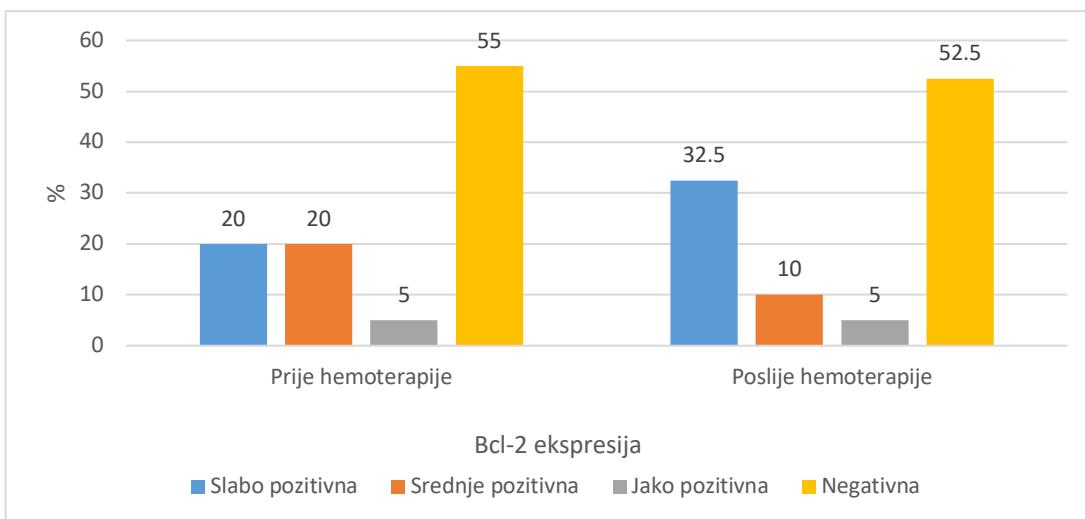
$\chi^2=0,464$; $p=0,927$; $\rho=-0,009$; $p=0,935$

Bcl-2 ekspresija nakon provedene hemoterapije je najčešće bila negativna u obje ispitivane grupe, kod hormonalno pozitivnih je bilo 52,5% (21/40), a kod “triple” negativnih 50,0% (20/40) slučajeva. Analizom statistički nema značajne razlike ($p=0,927$) između grupa.

5.13.3. Komparacija po grupama prema statusu BCL-2 ekspresije u karcinomu prije i poslije hemoterapije

5.13.3.1. Komparacija prema statusu BCL-2 ekspresije karcinoma u hormonalno pozitivnoj grupi prije i poslije hemoterapije

U grafikonu 26. prikazana je komparacija prema statusu BCL-2 ekspresije karcinoma u hormonalno pozitivnoj grupi prije i poslije provedene neoadjuvantne hemoterapije.

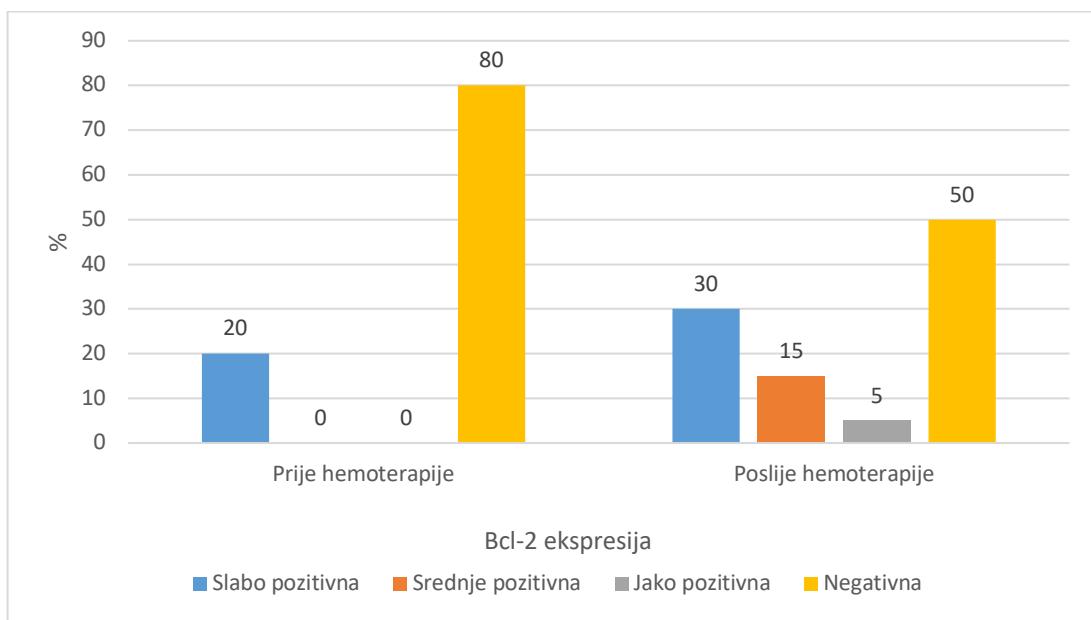


Slika 26. Komparacija BCL-2 ekspresije u grupi 1. prije i poslije hemoterapije

U hormonalno pozitivnoj grupi je ekspresija BCL-2 bila negativna prije hemoterapije kod 55,0% (22/40) slučajeva, a poslije terapije kod 52,5% (21/40). Smanjen je broj tumora sa srednje pozitivnom ekspresijom sa 20,0% (8/40) na 10,0% (4/40). Ne postoji statistički značajna razlika u statusu BCL-2 ekspresije kod hormonalno pozitivnih karcinoma prije i poslije hemoterapije ($\chi^2=2,547$; $p=0,466$).

5.13.3.2. Komparacija prema statusu BCL-2 ekspresije karcinoma u “triple” negativnoj grupi prije i poslije hemoterapije

U grafikonu 27. prikazana je komparacija prema statusu BCL-2 ekspresije karcinoma u “triple” negativnoj grupi prije i poslije provedene neoadjuvantne hemoterapije.

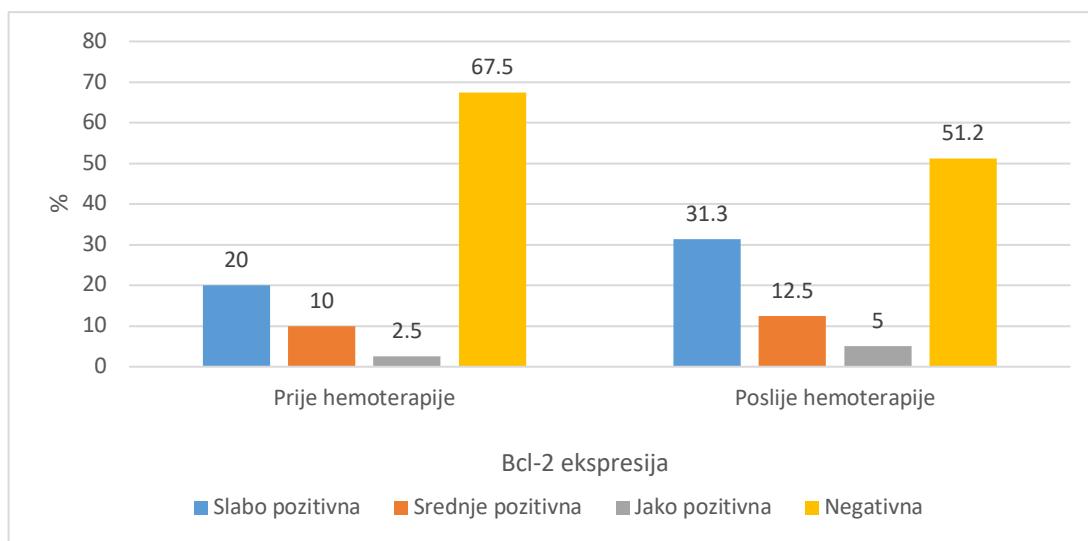


Slika 27. Komparacija BCL-2 ekspresije u grupi 2. prije i poslije hemoterapije

U “triple” negativnoj grupi je poslije neoadjuvantne hemoterapije došlo do smanjivanja broja karcinoma sa negativnim vrijednostima BCL-2. Prije terapije je nađeno 80,0% (32/40) slučajeva, a poslije 50,0% (20/40). Postoji statistički značajna razlika u vrijednostima BCL-2 ekspresije kod “triple” negativnih karcinoma prije i poslije hemoterapije ($\chi^2=11,569$; $p=0,009$).

5.13.3.3. Komparacija prema statusu BCL-2 ekspresije karcinoma u ukupnom uzorku prije i poslije hemoterapije

U grafikonu 28. prikazana je komparacija prema statusu BCL-2 ekspresije karcinoma u ukupnom uzorku prije i poslije provedene neoadjuvantne hemoterapije.



Slika 28. Komparacija BCL-2 ekspresije u kompletном uzorku prije i poslije hemoterapije

U ukupnom uzorku je poslije neoadjuvantne hemoterapije došlo do pada broja slučajeva sa negativnim vrijednostima BCL-2 u karcinomu, sa 67,5% (54/80) na 51,2% (41/80). Porast u grupi jako pozitivna BCL-2 ekspresija u karcinomu pod uticajem neoadjuvantne hemoterapije zabilježena je kod 2 ispitanice posmatrano na ukupnom uzorku, prije terapije je bilo 2 (2,5%) slučaja, a poslije hemoterapije 4 (5%) slučaja. Analizom kompletног uzorka χ^2 testom nema statistički značajne promjene BCL-2 ekspresije u karcinomu pod uticajem neoadjuvantne hemoterapije ($\chi^2=4,643$; $p=0,199$).

5.14. Komparacija između grupa prema statusu CA-IX ekspresije u karcinomu

5.14.1. Komparacija između grupa prema statusu CA-IX ekspresije u karcinomu prije hemoterapije

U tabeli 25. prikazana je struktura uzorka prema CA-IX ekspresiji prije hemoterapije.

Tabela 25. Struktura uzorka prema CA-IX ekspresiji prije hemoterapije

		Grupa 1.		Grupa 2.		Ukupno	
		n	%	n	%	n	%
CA-IX ekspresija	Negativna (0-2)	36	90,0	24	60,0	60	75,0
	Pozitivna (3-6)	4	10,0	16	40,0	20	25,0
	Ukupno	40	100,0	40	100,0	80	100,0

$\chi^2=8,067$; $p=0,005$; $\rho=0,346$; $p=0,002$

Prije hemoterapije CA-IX ekspresija u karcinomu je bila pozitivna kod 40,0% (16/40) ispitanica u “triple” negativnoj grupi, a kod 10,0% (4/40) pacijentica u hormonalno pozitivnoj grupi. Statističkom analizom postoji statistički značajna razlika ($p=0,005$) između ispitivanih grupa.

5.14.2. Komparacija između grupa prema statusu CA-IX ekspresije u karcinomu poslije hemoterapije

U tabeli 26. prikazana je struktura uzorka prema CA-IX ekspresiji poslije hemoterapije.

Tabela 26. Struktura uzorka prema CA-IX ekspresiji poslije hemoterapije

		Grupa 1.		Grupa 2.		Ukupno	
		n	%	n	%	n	%
CA-IX ekspresija	Negativna (0-2)	37	92,5	31	77,5	68	85,0
	Pozitivna (3-6)	3	7,5	9	22,5	12	15,0
	Ukupno	40	100,0	40	100,0	80	100,0

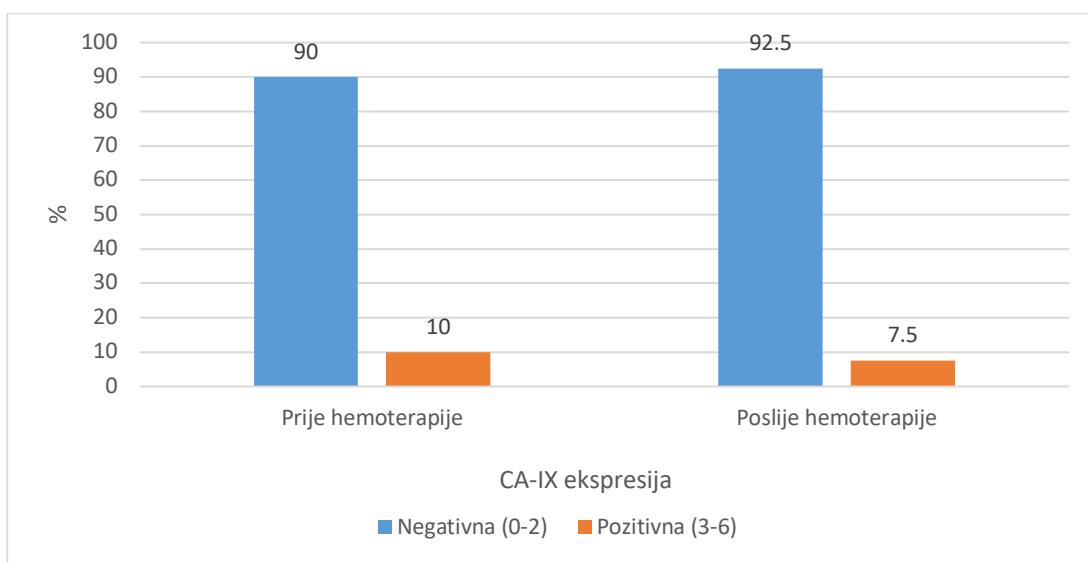
$\chi^2=2,451$; $p=0,118$; $\rho=0,210$; $p=0,061$

Pozitivna CA-IX ekspresija u karcinomu poslije neoadjuvantne hemoterapije je bila u “triple” negativnoj grupi kod 22,5% (9/40) ispitanica, a u hormonalno pozitivnoj grupi kod 7,5% (3/40). Analiza χ^2 testom ne pokazuje statistički značajnu razliku ($p=0,118$) između ispitivanih grupa.

5.14.3. Komparacija po grupama prema statusu CA-IX ekspresije u karcinomu prije i poslije hemoterapije

5.14.3.1. Komparacija prema statusu CA-IX ekspresije karcinoma u hormonalno pozitivnoj grupi prije i poslije hemoterapije

U grafikonu 29. prikazana je komparacija prema statusu CA-IX ekspresije karcinoma u hormonalno pozitivnoj grupi prije i poslije provedene neoadjuvantne hemoterapije.

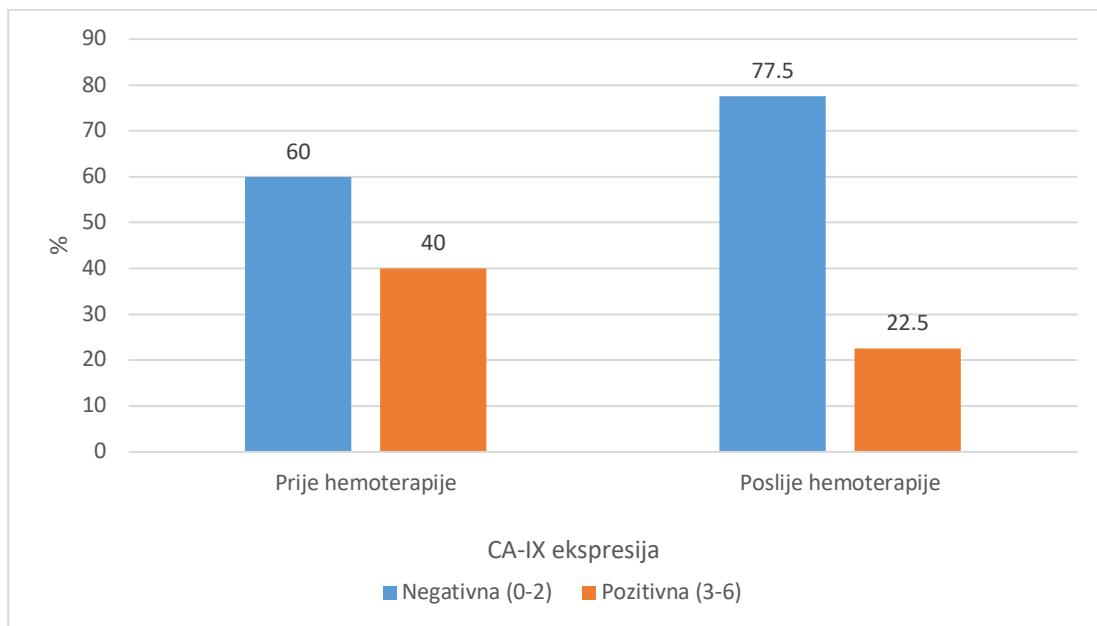


Slika 29. Komparacija CA-IX ekspresije u grupi 1. prije i poslije hemoterapije

U hormonalno pozitivnoj grupi je ekspresija CA-IX bila negativna prije hemoterapije kod 90,0% (36/40) slučajeva, a poslije terapije kod 92,5% (37/40). Ne postoji statistički značajna razlika u statusu CA-IX ekspresije kod hormonalno pozitivnih karcinoma prije i poslije hemoterapije ($\chi^2=0,157$; $p=0,692$).

5.14.3.2. Komparacija prema statusu CA-IX ekspresije karcinoma u “triple” negativnoj grupi prije i poslije hemoterapije

U grafikonu 30. prikazana je komparacija prema statusu CA-IX ekspresije karcinoma u “triple” negativnoj grupi prije i poslije provedene neoadjuvantne hemoterapije.

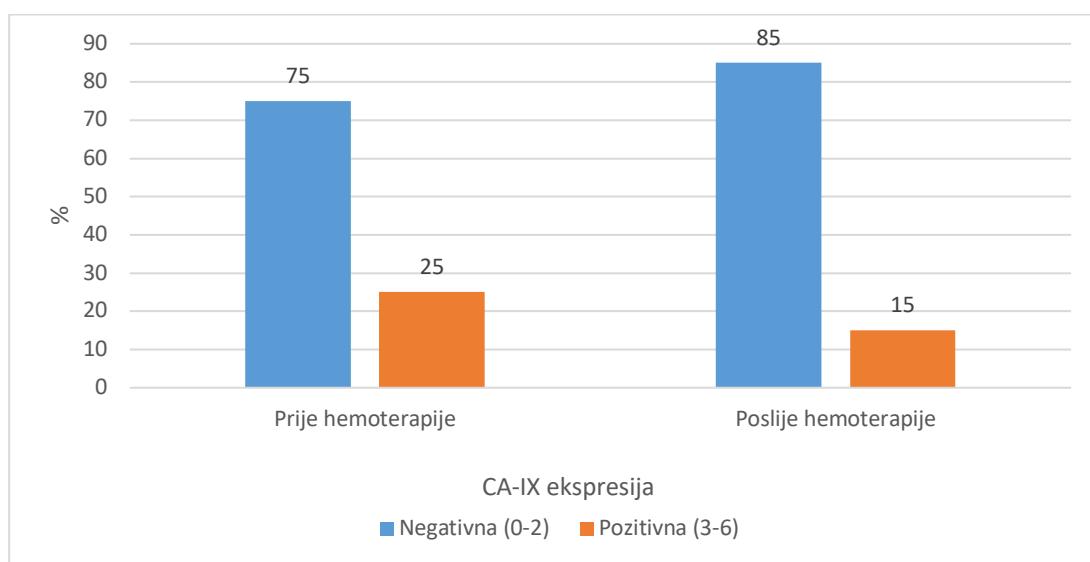


Slika 30. Komparacija CA-IX ekspresije u grupi 2. prije i poslije hemoterapije

U “triple” negativnoj grupi je ekspresija CA-IX bila negativna prije hemoterapije kod 60,0% (24/40) slučajeva, a poslije terapije kod 77,5% (31/40). Ne postoji statistički značajna razlika u statusu CA-IX ekspresije kod trostruko negativnih karcinoma prije i poslije hemoterapije ($\chi^2=2,851$; $p=0,091$).

5.14.3.3. Komparacija prema statusu CA-IX ekspresije karcinoma u ukupnom uzorku prije i poslije hemoterapije

U grafikonu 31. prikazana je komparacija prema statusu CA-IX ekspresije karcinoma u ukupnom uzorku prije i poslije provedene neoadjuvantne hemoterapije.



Slika 31. Komparacija CA-IX ekspresije u kompletном uzorku prije i poslije hemoterapije

U ukupnom posmatranom uzorku je ekspresija CA-IX bila negativna prije hemoterapije kod 75,0% (60/80), a poslije terapije kod 85,0% (68/80) slučajeva. Analizom kompletног uzorka χ^2 testom nema statistički značajne promjene CA-IX ekspresije u karcinomu pod uticajem neoadjuvantne hemoterapije ($\chi^2=2,5$; $p=0,114$).

5.15. Komparacija između grupa prema statusu in situ komponente u karcinomu

5.15.1. Komparacija između grupa prema statusu in situ komponente u karcinomu prije hemoterapije

U tabeli 27. prikazana je struktura uzorka prema in situ komponenti u karcinomu prije hemoterapije.

Tabela 27. Struktura uzorka prema in situ komponenti prije hemoterapije

		Grupa 1.		Grupa 2.		Ukupno	
		n	%	n	%	n	%
In situ komponenta	Da	11	27,5	10	25,0	21	26,3
	Ne	29	72,5	30	75,0	59	73,8
	Ukupno	40	100,0	40	100,0	80	100,0

$$\chi^2=0,065; p=0,500; \text{rho}=0,028; p=0,802$$

Prije hemoterapije je in situ komponenta u karcinomu bila gotovo podjednako prisutna u obje ispitivane grupe, u hormonalno pozitivnoj kod 27,5% (11/40), a u “triple” negativnoj kod 25,0% (10/40) pacijentica. Statističkom analizom ne postoji značajna razlika ($p=0,500$) između ispitivanih grupa.

5.15.2. Komparacija između grupa prema statusu in situ komponente u karcinomu poslije hemoterapije

U tabeli 28. prikazana je struktura uzorka prema in situ komponenti u karcinomu poslije hemoterapije.

Tabela 28. Struktura uzorka prema in situ komponenti poslije hemoterapije

		Grupa 1.		Grupa 2.		Ukupno	
		n	%	n	%	n	%
In situ komponenta	Da	21	52,5	9	22,5	30	37,5
	Ne	19	47,5	31	77,5	50	62,5
	Ukupno	40	100,0	40	100,0	80	100,0

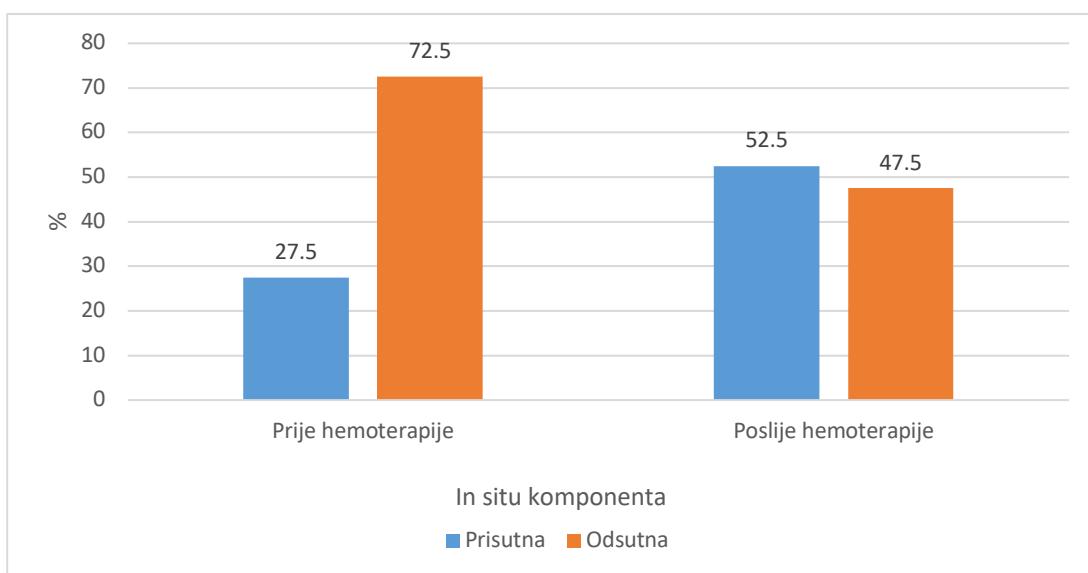
$$\chi^2=7,680; p=0,005$$

Nakon neoadjuvantne hemoterapije in situ komponenta u karcinomu je bila prisutna u hormonalno pozitivnoj grupi kod 52,5% (21/40) pacijentica, a u trostruko negativnoj grupi kod 22,5% (9/40) ispitanih. Analizom χ^2 testom postoji statistički značajna razlika ($p=0,005$) između ispitivanih grupa.

5.15.3. Komparacija po grupama prema statusu in situ komponente u karcinomu prije i poslije hemoterapije

5.15.3.1. Komparacija prema statusu in situ komponente karcinoma u hormonalno pozitivnoj grupi prije i poslije hemoterapije

U grafikonu 32. prikazana je komparacija prema statusu in situ komponente karcinoma u hormonalno pozitivnoj grupi prije i poslije provedene neoadjuvantne hemoterapije.

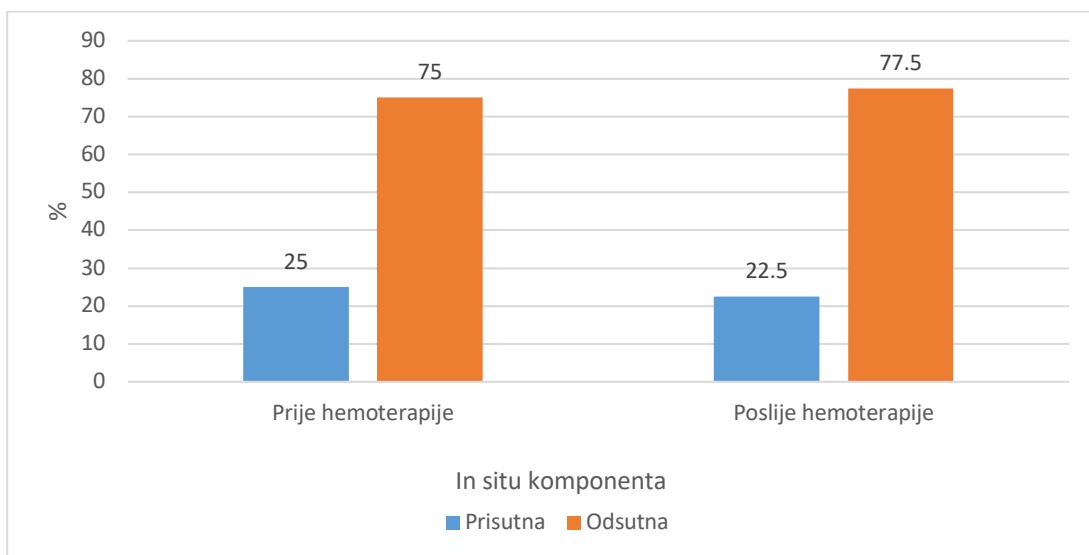


Slika 32. Komparacija in situ komponente u grupi 1. prije i poslije hemoterapije

U hormonalno pozitivnoj grupi je in situ komponenta u karcinomu bila pozitivna prije hemoterapije kod 27,5% (11/40) slučajeva, a poslije terapije kod 52,5% (21/40). Analizom hormonalno pozitivnih karcinoma χ^2 testom postoji statistički značajna progresija in situ karcinoma prije i poslije hemoterapije ($\chi^2=5,208$; $p=0,022$).

5.15.3.2. Komparacija prema statusu in situ komponente karcinoma u “triple” negativnoj grupi prije i poslije hemoterapije

U grafikonu 33. prikazana je komparacija prema statusu in situ komponente karcinoma u “triple” negativnoj grupi prije i poslije provedene neoadjuvantne hemoterapije.

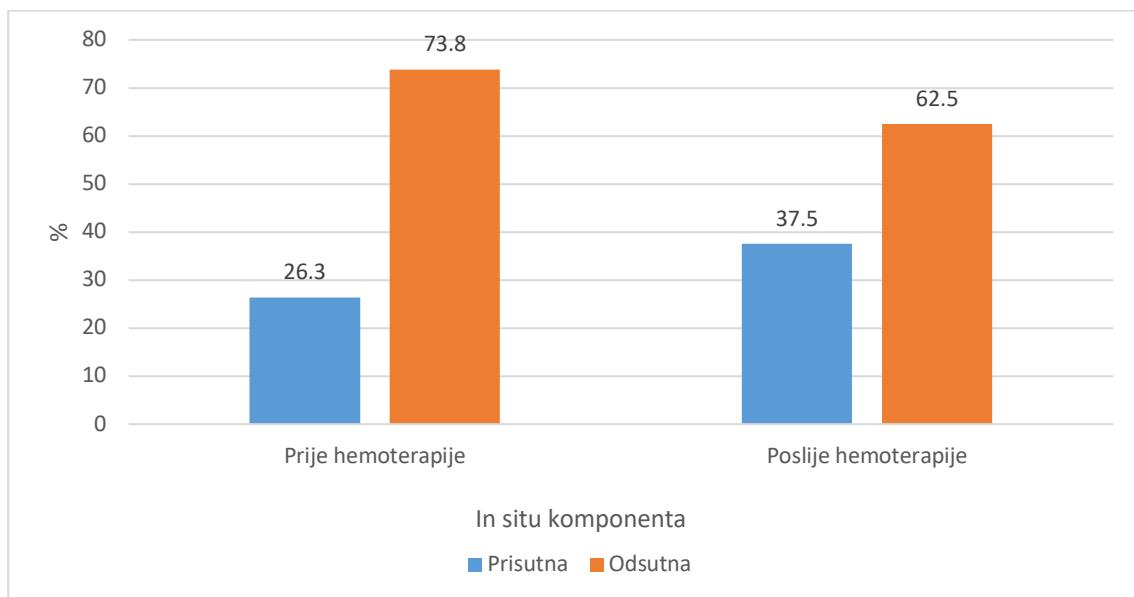


Slika 33. Komparacija in situ komponente u grupi 2. prije i poslije hemoterapije

U “triple” negativnoj grupi je in situ komponenta u karcinomu prije hemoterapije bila pozitivna kod 25,0% (10/40) slučajeva, a poslije terapije kod 22,5% (9/40). Analizom “triple” negativnih tumora χ^2 testom nema statistički značajne razlike in situ karcinoma prije i poslije hemoterapije ($\chi^2=0,069$: $p=0,793$).

5.15.3.3. Komparacija prema statusu in situ komponente karcinoma u ukupnom uzorku prije i poslije hemoterapije

U grafikonu 34. prikazana je komparacija prema statusu in situ komponente karcinoma u ukupnom uzorku prije i poslije provedene neoadjuvantne hemoterapije.



Slika 34. Komparacija In situ komponente u kompletном uzorku prije i poslije hemoterapije

U ukupnom ispitivanom uzorku je in situ komponenta u karcinomu prije hemoterapije bila pozitivna kod 26,3% (21/80) slučajeva, a poslije terapije kod 37,5% (30/80). Analizom kompletног uzorka χ^2 testom nema statistički značajne progresije in situ karcinoma pod uticajem neoadjuvantne hemoterapije ($\chi^2=2,331$; $p=0,127$).

5.16. Komparacija između grupa prema statusu mikrokalcifikata u karcinomu

U tabeli 29. prikazana je struktura uzorka prema prisustvu mikrokalcifikata u karcinomu.

Tabela 29. Struktura uzorka prema prisustvu mikrokalcifikata u karcinomu

		Grupa 1.		Grupa 2.		Ukupno	
		n	%	n	%	n	%
Mikrokalcifikati	Da	14	35,0	6	15,0	20	25,0
	Ne	26	65,0	34	85,0	60	75,0
	Ukupno	40	100,0	40	100,0	80	100,0

$$\chi^2=4,267; p=0,035 ; \text{rho}=0,231; p=0,039$$

Mikrokalcifikati u karcinomu su češće bili prisutni u hormonalno pozitivnoj grupi kod 35,0% (14/40) slučajeva u odnosu na 15,0% (6/40) slučajeva u “triple” negativnoj grupi. Statističkom analizom postoji statistički značajna razlika ($p=0,035$) između ispitivanih grupa.

5.17. Komparacija između grupa prema prisustvu limfovaskularne invazije u karcinomu

U tabeli 30. prikazana je struktura uzorka prema prisustvu limfovaskularne invazije (LVI) u karcinomu.

Tabela 30. Struktura uzorka prema prisustvu limfovaskularne invazije

		Grupa 1.		Grupa 2.		Ukupno	
		n	%	n	%	n	%
LVI	Da	26	65,0	20	50,0	46	57,5
	Ne	14	35,0	20	50,0	34	42,5
	Ukupno	40	100,0	40	100,0	80	100,0

$$\chi^2=1,279; p=0,258; \text{rho}=0,152; p=0,179$$

Limfovaskularna invazija (LVI) je u hormonalno pozitivnoj grupi prisutna kod 65,0% (26/40), a u hormonalno negativnoj grupi kod 50,0% (20/40) ispitаница. Analizom χ^2 testom nema statistički značajne razlike ($p=0,258$) između grupa.

5.18. Komparacija između grupa prema resekcijonim marginama postoperativno

U tabeli 31. prikazana je struktura uzorka prema resekcijonim marginama poslije operativnog zahvata.

Tabela 31. Struktura uzorka prema resekcijonim marginama postoperativno

		Grupa 1.		Grupa 2.		Ukupno	
		n	%	n	%	n	%
Resekcione margine	nema tumora	38	95,0	36	90,0	74	92,5
	ima tumora	2	5,0	4	10,0	6	7,5
	Ukupno	40	100,0	40	100,0	80	100,0

$$\chi^2=0,180; p=0,671; \text{rho}=0,095; p=0,402$$

Resekcione margine poslije operacije su bile pozitivne na karcinom u “triple” negativnoj grupi kod 10,0% (4/40), a u hormonalno pozitivnoj grupi kod 5,0% (2/40) ispitanica. Analizom nema statistički značajne razlike ($p=0,671$) između grupa.

5.19. Komparacija između ispitivanih grupa prema celularnosti karcinoma

U tabeli 32. prikazana je struktura uzorka prema celularnosti karcinoma.

Tabela 32. Struktura uzorka prema celularnosti karcinoma

	N	\bar{X}	SD	SEM	95 CI		Min.	Max.
Hormonalno pozitivni	40	34,20	3,62	3,73	26,64	41,75	1,00	80,00
“triple” negativni	40	33,80	3,19	4,77	24,14	43,45	1,00	90,00
Ukupno	80	34,00	2,93	3,01	28,00	39,99	1,00	90,00

$$t=0,066; p=0,948$$

Ispitanice u trostruko negativnoj grupi su imale manju celularnost tumora sa prosjekom od $33,8 \pm 30,2$ % (raspon 1-90 %) u odnosu na ispitanice u hormonalno pozitivnoj grupi sa prosjekom celularnosti tumora od $34,2 \pm 3,6$ % (raspon 1-80 %). Analiza celularnosti tumora pokazuje da ne postoji statistički značajna razlika ($t=0,066; p=0,948$) između posmatranih grupa.

5.20. Komparacija između grupa prema stadiju karcinoma

5.20.1. Komparacija između grupa prema stadiju karcinoma prije hemoterapije

U tabeli 33. prikazana je struktura uzorka prema stadiju karcinoma prije hemoterapije.

Tabela 33. Struktura uzorka prema stadiju karcinoma prije hemoterapije

		Grupa 1.		Grupa 2.		Ukupno	
		n	%	n	%	n	%
Stadij	2B	7	17,5	13	32,5	20	25,0
	3A	9	22,5	7	17,5	16	20,0
	3B	10	25,0	7	17,5	17	21,3
	3C	14	35,0	13	32,5	28	33,8
	Ukupno	40	100,0	40	100,0	80	100,0

$\chi^2=2,616$; $p=0,455$; $\rho=-0,116$; $p=0,306$

Prije neoadjuvantne hemoterapije 2B stadij karcinoma je bio najniži kako je i zadato u parametrima studije. Stadij 3C je bio najzastupljeniji u obje grupe, u hormonalno pozitivnoj grupi kod 35,0% (14/40), a u "triple" negativnoj grupi kod 32,5% (13/40) bolesnica. U "triple" negativnoj grupi je isti broj ispitanica, 32,5% (13/40), bio i u 2B grupi. Analiza χ^2 testom ne pokazuje statistički značajnu razliku ($p=0,455$) između ispitivanih grupa.

5.20.2. Komparacija između grupa prema stadiju karcinoma poslije hemoterapije

U tabeli 34. prikazana je struktura uzorka prema stadiju karcinoma poslije hemoterapije.

Tabela 34. Struktura uzorka prema stadiju karcinoma poslije hemoterapije

		Grupa 1.		Grupa 2.		Ukupno	
		n	%	n	%	n	%
Stadij	TisNo	5	12,5	8	20,0	13	16,3
	1A	1	2,5	7	17,5	8	10,0
	2A	10	25,0	5	12,5	15	18,8
	2B	8	20,0	6	15,0	14	17,5
	3A	9	22,5	5	12,5	14	17,5
	3B	3	7,5	7	17,5	10	12,5
	3C	4	10,0	2	5,0	6	7,5
	Ukupno	40	100,0	40	100,0	80	100,0

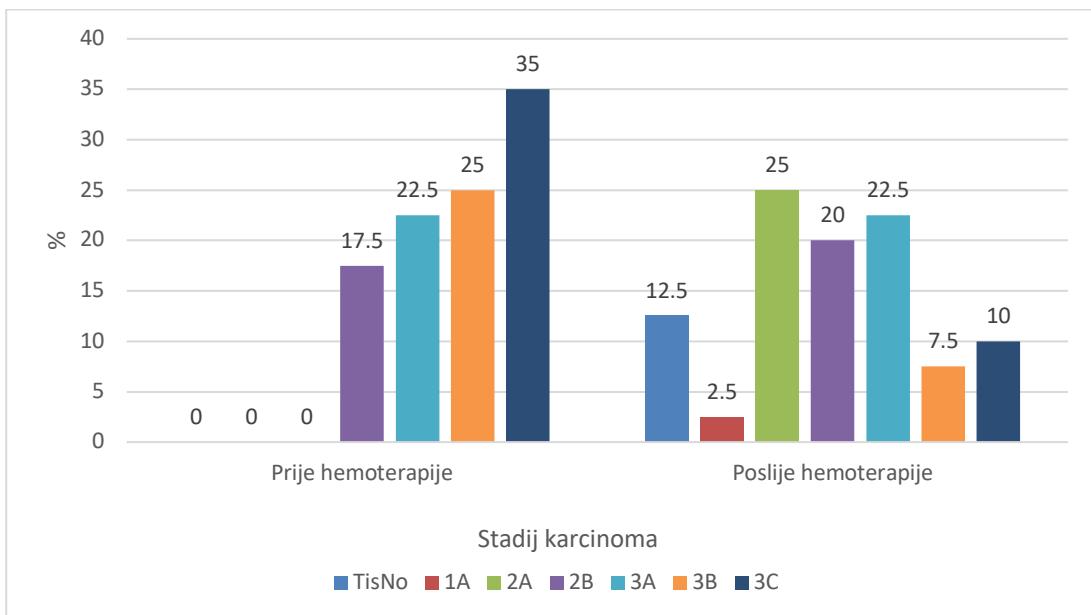
$\chi^2=10,554$; $p=0,103$; $\rho = -0,123$; $p=0,110$

Poslije neoadjuvantne hemoterapije zabilježeni su slučajevi u svim stadijima karcinoma. U hormonalno pozitivnoj grupi najveći broj pacijentica je imao karcinom u 2A stadiju, kod 25,0% (10/40). U “triple” negativnoj grupi kod 20,0% (8/40) bolesnica karcinom je u stadiju Tis i bez metastaza u limfnim čvorovima. Stadij 3C je zabilježen u hormonalno pozitivnoj grupi kod 10,0% (4/40), a u “triple” negativnoj grupi kod 5,0% (2/40) slučajeva. Analiza χ^2 testom ne pokazuje statistički značajnu razliku ($p=0,103$) između ispitivanih grupa.

5.20.3. Komparacija po grupama prema stadiju karcinoma prije i poslije hemoterapije

5.20.3.1. Komparacija prema stadiju karcinoma u hormonalno pozitivnoj grupi prije i poslije hemoterapije

U grafikonu 35. prikazana je komparacija prema stadiju karcinoma u hormonalno pozitivnoj grupi prije i poslije provedene neoadjuvantne hemoterapije.

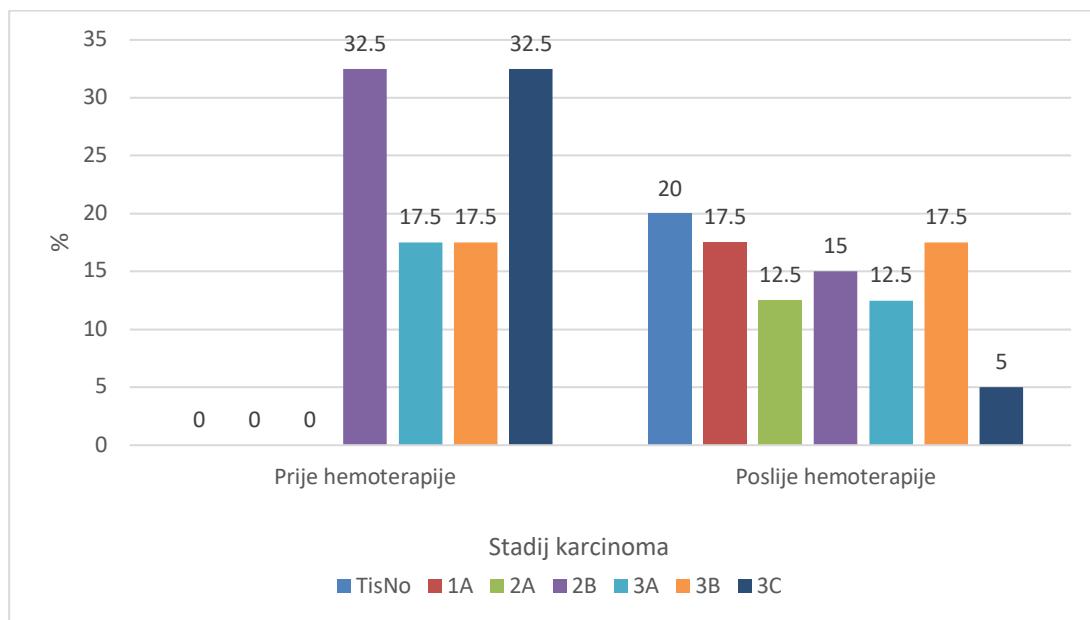


Slika 35. Komparacija stadija tumora u grupi 1. prije i poslije hemoterapije

U hormonalno pozitivnoj grupi je poslije hemoterapije bilo 12,5% (5/40) in situ karcinoma. U 3C stadiju je prije hemoterapije bilo 35,0% (14/40) slučajeva, a poslije terapije 10,0% (4/40). Postoji statistički značajna razlika u stadiju tumora kod hormonski pozitivnih karcinoma prije i poslije hemoterapije ($\chi^2=25,391$; $p=0,0003$; $\rho=-0,116$; $p=0,111$).

5.20.3.2. Komparacija prema stadiju karcinoma u “triple” negativnoj grupi prije i poslije hemoterapije

U grafikonu 36. prikazana je komparacija prema stadiju karcinoma u “triple” negativnoj grupi prije i poslije provedene neoadjuvantne hemoterapije.

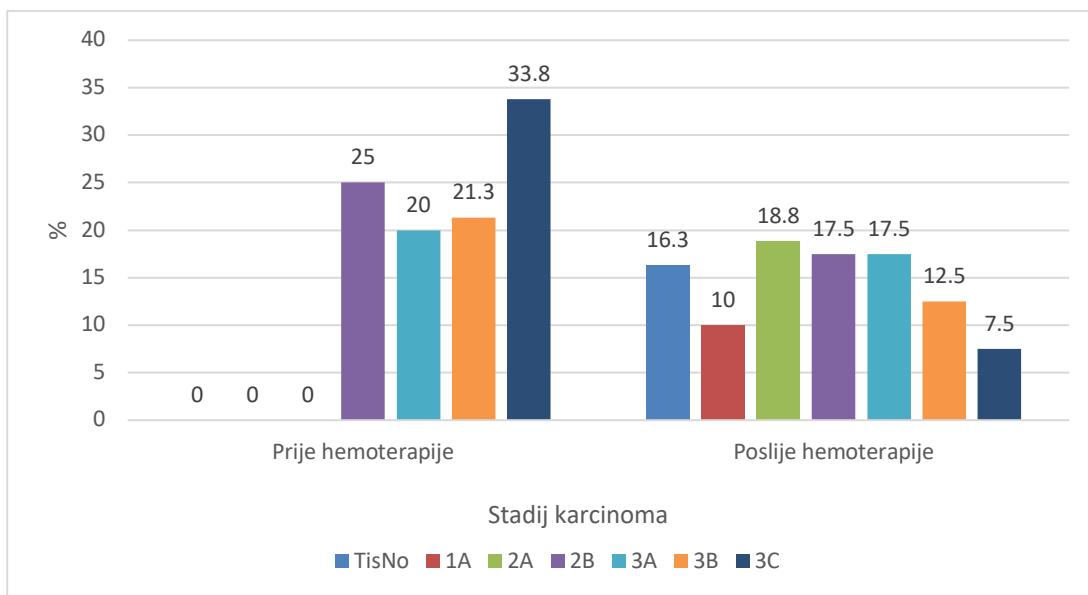


Slika 36. Komparacija stadija tumora u grupi 2. prije i poslije hemoterapije

U “triple” negativnoj grupi je poslije hemoterapije bilo 20,0% (8/40) in situ karcinoma. U 3C stadiju je prije hemoterapije bilo 32,5% (13/40) slučajeva, a poslije terapije 5,0% (2/40). Postoji statistički značajna razlika u stadiju tumora kod “triple” negativnih karcinoma prije i poslije hemoterapije ($\chi^2=30,979$; $p=0,0001$).

5.20.3.3. Komparacija prema stadiju karcinoma u kompletnom uzorku prije i poslije hemoterapije

U grafikonu 37. prikazana je komparacija prema stadiju karcinoma u kompletnom uzorku prije i poslije provedene neoadjuvantne hemoterapije.



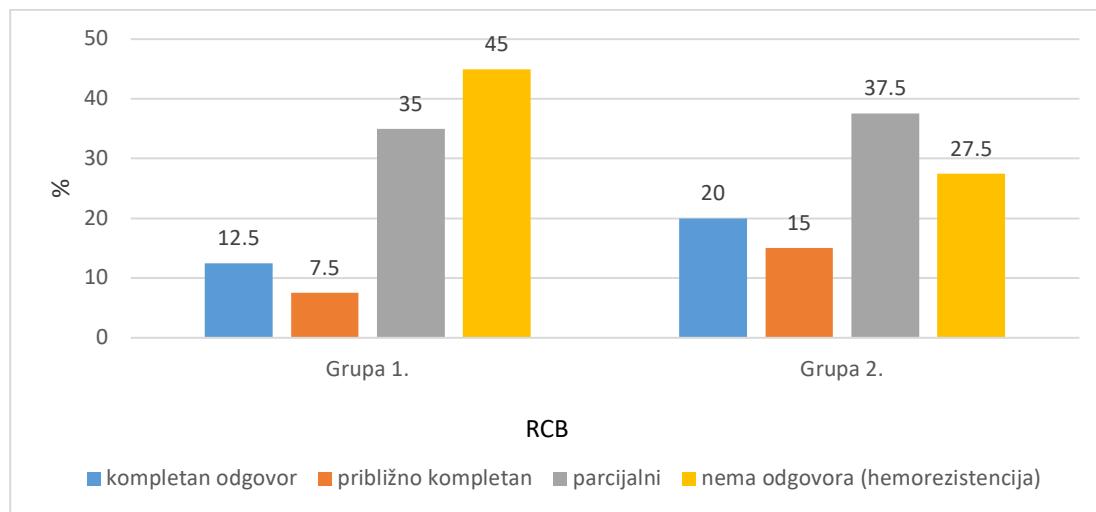
Slika 37. Komparacija stadija tumora u kompletnom uzorku prije i poslije hemoterapije

Posmatrano na kompletnom uzorku prije hemoterapije nije bilo slučajeva in situ karcinoma, a poslije hemoterapije je bilo 16,3% (13/80). U 3C stadiju je prije hemoterapije bilo 33,8% (28/80) slučajeva, a poslije terapije 7,5% (6/80). Postoji statistički značajna razlika u stadiju tumora posmatrano na kompletnom ispitivanom uzorku prije i poslije hemoterapije ($\chi^2=53,238$; $p=0,0001$).

5.21. Procjena odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju RCB

5.21.1. Komparacija između ispitivanih grupa prema procjeni odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju

U grafikonu 38. prikazana je struktura uzorka po grupama prema RCB procjeni odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju.



Slika 38. Struktura uzorka prema procjeni odgovora na hemoterapiju

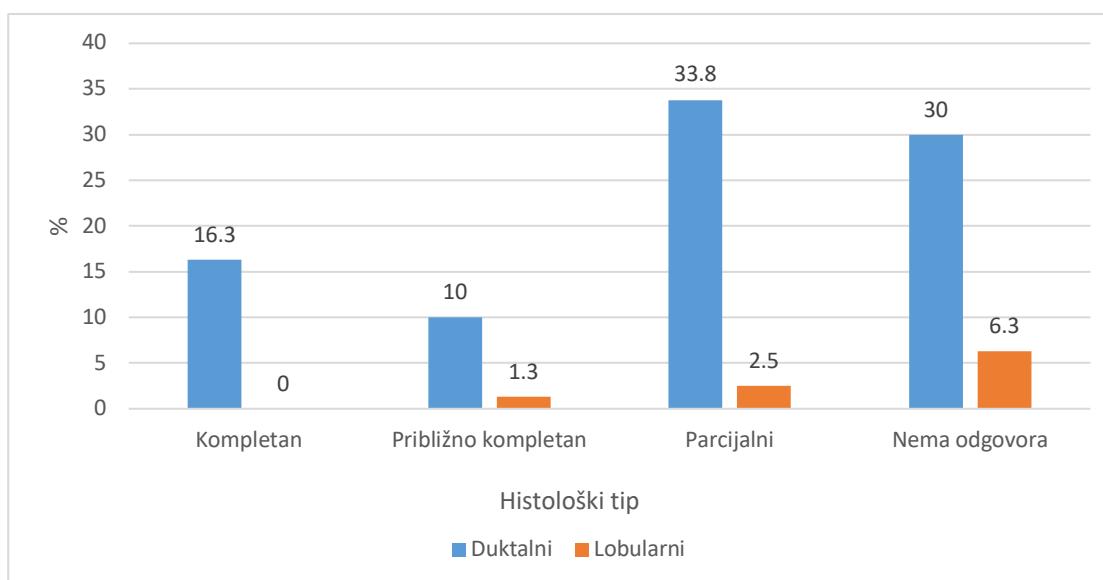
Kompletan patološki odgovor na neoadjuvantnu hemoterapiju je bio kod 20,0% (8/40) ispitanica iz “triple” negativne grupe, a kod 12,5% (5/40) ispitanica iz hormonalno pozitivne grupe. Hemorezistentni karcinomi su nađeni kod 27,5% (11/40) ispitanica u hormonski negativnoj grupi i kod 45,0% (18/40) ispitanica u hormonski pozitivnoj grupi.

Primarni cilj istraživanja je bio utvrditi koja molekularna podgrupa lokalno uznapredovalih karcinoma dojke, hormonalni pozitivni ili trostruko negativni, ima bolji odgovor na kombinovanu neoadjuvantnu hemoterapiju antraciklinima i taksanima. Analizom χ^2 testom ne postoji statistički značajna razlika između grupa u odgovoru na neoadjuvantnu hemoterapiju ($\chi^2=3,416$; $p=0,332$; $\rho=-0,189$; $p=0,093$), iako su nešto bolji odgovor imali trostruko negativni karcinomi.

5.21.2. Procjena odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju prema histološkom tipu karcinoma

5.21.2.1. Procjena odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju prema histološkom tipu karcinoma na kompletном uzorku

U grafikonu 39. prikazana je struktura kompletног uzorka prema histološkom tipu karcinoma i RCB procjeni odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju.



Slika 39. Korelacija kompletног uzorka prema histološkom tipu karcinoma i RCB

Kompletan patološki odgovor na neoadjuvantnu hemoterapiju u kompletном uzorku je bio kod 16,3% ispitanica (13/80) sve sa duktalnim karcinomom, a nijedne ispitanice sa lobularnim karcinomom dojke. Hemorezistentni karcinomi su nađeni kod 36,3% (29/80) ispitanica, kod 30,0% (24/80) sa duktalnim i kod 6,3% (5/80) ispitanica sa lobularnim tumorom. Analiza χ^2 testom pokazuje da ne postoji statistički značajna razlika ($\chi^2=3,457$; $p=0,326$).

5.21.2.2. Procjena odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju prema histološkom tipu karcinoma u hormonalno pozitivnoj grupi

U tabeli 35 prikazana je struktura u hormonalno pozitivnoj grupi prema histološkom tipu karcinoma i RCB procjeni odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju.

Tabela 35. Korelacija histološkog tipa karcinoma i RCB u grupi 1.

		RCB – procjena odgovora na th									
		Kompletan		Približno kompletan		Parcijalni		Nema odgovora		Ukupno	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Histološki tip	Duktalni	5	12,5	2	5,0	13	32,5	14	35,0	34	85,0
	Lobularni	0	0,0	1	2,5	1	2,5	4	10,0	6	15,0
	Ukupno	5	12,5	3	7,5	14	35,0	18	45,0	40	100,0

$$\chi^2=3,087; p=0,378; \rho=0,166; p=0,305$$

Kompletan patološki odgovor na neoadjuvantnu hemoterapiju u hormonalno pozitivnoj grupi je bio kod 12,5% pacijentica (5/40) sve sa duktalnim karcinomom dojke. Hemorezistentni karcinomi su nađeni kod 45,0% (18/40) ispitanica, kod 35,0% (14/40) sa duktalnim i kod 10,0% (4/40) ispitanica sa lobularnim tumorom. Analiza χ^2 testom pokazuje da ne postoji statistički značajna razlika ($p=0,378$).

5.21.2.3. Procjena odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju prema histološkom tipu karcinoma u “triple” negativnoj grupi

U tabeli 36. prikazana je struktura u trostruko negativnoj grupi prema histološkom tipu karcinoma i RCB procjeni odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju.

Tabela 36. Korelacija histološkog tipa karcinoma i RCB u grupi 2.

		RCB – procjena odgovora na th									
		Kompletan		Približno kompletan		Parcijalni		Nema odgovora		Ukupno	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Histološki tip	Duktalni	8	20,0	6	15,0	14	35,0	10	25,0	38	95,0
	Lobularni	0	0,0	0	0,0	1	2,5	1	2,5	2	5,0
	Ukupno	8	20,0	6	15,0	15	37,5	11	27,5	40	100,0

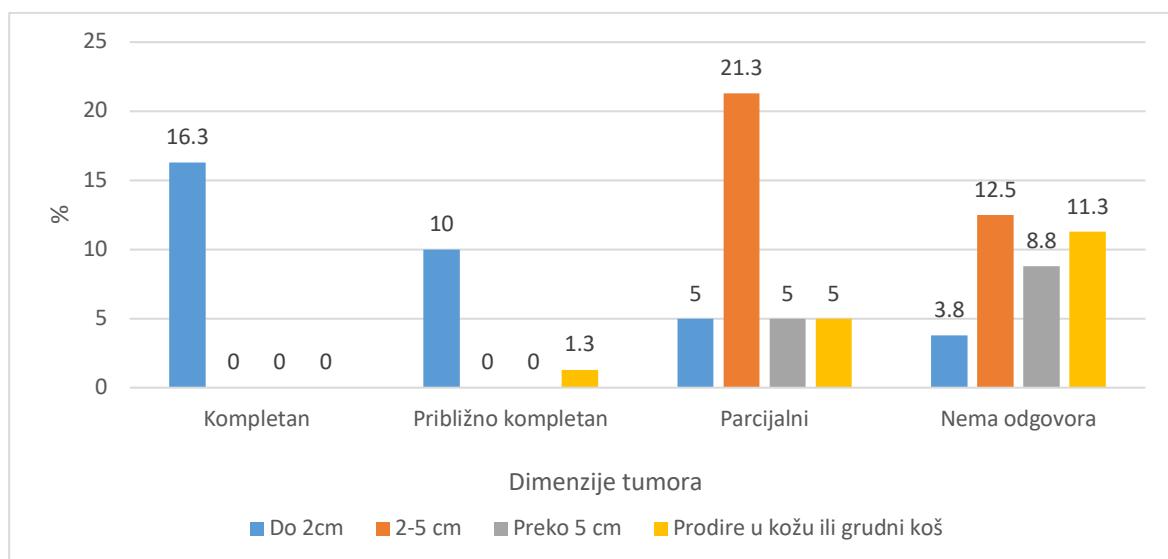
$$\chi^2=1,212; p=0,750; \rho=0,166; p=0,306$$

Kompletan patološki odgovor na neoadjuvantnu hemoterapiju u trostruko negativnoj grupi je bio kod 20,0% pacijentica (8/40) sve sa duktalnim karcinomom dojke. Hemorezistentni karcinomi su nađeni kod 27,5% (11/40) ispitanica, kod 25,0% (10/40) sa duktalnim i kod 2,5% (1/40) ispitanica sa lobularnim tumorom. Analiza χ^2 testom pokazuje da ne postoji statistički značajna razlika ($p=0,750$).

5.21.3. Procjena odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju prema dimenzijama karcinoma

5.21.3.1. Procjena odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju prema dimenzijama karcinoma na kompletном uzorku

U grafikonu 40. prikazana je struktura komplettnog uzorka prema dimenzijama karcinoma i RCB procjeni odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju.



Slika 40. Korelacija komplettnog uzorka prema dimenzijama karcinoma i RCB

Kompletan patološki odgovor tumora na neoadjuvantnu hemoterapiju je bio kod 16,3% (13/80) ispitanica. Hemorezistentni karcinomi su nađeni kod 36,3% (29/80) ispitanica, od toga su kod 10,5% (3/29) ispitanica tumori bili dimenzija do 2 cm, a kod 31,0% (9/29) pacijentica su karcinomi imali infiltrativni karakter (infiltracija kože ili grudnog koša). Analiza podataka χ^2 testom pokazuje statistički značajno bolji odgovor na hemoterapiju kod karcinoma manjih dimenzija ($\chi^2=55,717$; $p=0,0001$).

5.21.3.2. Procjena odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju prema dimenzijama karcinoma u hormonalno pozitivnoj grupi

U tabeli 37. prikazana je struktura hormonski pozitivnih tumora prema dimenzijama karcinoma i RCB procjeni odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju.

Tabela 37. Korelacija hormonalno pozitivnih tumora prema dimenzijama karcinoma i RCB

		RCB – procjena odgovora na th									
		Kompletan		Približno kompletan		Parcijalni		Nema odgovora		Ukupno	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Dimenzija tumora	Do 2cm	5	12,5	3	7,5	1	2,5	1	2,5	10	25,0
	2-5 cm	0	0,0	0	0,0	9	22,5	8	20,0	17	42,5
	Preko 5 cm	0	0,0	0	0,0	3	7,5	5	12,5	8	20,0
	Prodire u kožu ili grudni koš	0	0,0	0	0,0	1	2,5	4	10,0	5	12,5
	Ukupno	5	12,5	3	7,5	14	35,0	18	45,0	40	100,0

$$\chi^2=32,329; p=0,0001; \text{rho}=0,615; p=0,0001$$

Kompletan patološki odgovor tumora na neoadjuvantnu hemoterapiju je bio kod 12,5% (5/40) ispitanica. Hemorezistentni karcinomi su nađeni kod 45,0% (18/40) ispitanica. Analiza podataka χ^2 testom pokazuje statistički značajan odgovor ($p=0,0001$) na hemoterapiju kod hormonalno pozitivnih carcinoma u odnosu na veličinu karcinoma.

5.21.3.3. Procjena odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju prema dimenzijama karcinoma u “triple” negativnoj grupi

U tabeli 38. i grafikonu 75. prikazana je struktura “triple” negativnih tumora prema dimenzijama karcinoma i RCB procjeni odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju.

Tabela 38. Korelacija “triple” negativnih tumora prema dimenzijama karcinoma i RCB

		RCB – procjena odgovora na th									
		Kompletan		Približno kompletan		Parcijalni		Nema odgovora		Ukupno	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Dimenzija tumora	Do 2cm	8	20,0	5	12,5	3	7,5	2	5,0	18	45,0
	2-5 cm	0	0,0	0	0,0	8	20,0	2	5,0	10	25,0
	Preko 5 cm	0	0,0	0	0,0	1	2,5	2	5,0	3	7,5
	Prodire u kožu ili grudni koš	0	0,0	1	2,5	3	7,5	5	12,5	9	22,5
	Ukupno	8	20,0	6	15,0	15	37,5	11	27,5	40	100,0

$$\chi^2=26,945; p=0,001; \text{rho}=0,627; p=0,0001$$

Kompletan patološki odgovor tumora na neoadjuvantnu hemoterapiju je bio kod 20,0% (8/40) ispitanica. Hemorezistentni karcinomi su nađeni kod 27,5% (11/40) ispitanica. Analiza podataka χ^2 testom pokazuje statistički značajan odgovor ($p=0,001$) na hemoterapiju u odnosu na veličinu tumora kod “triple” negativnih karcinoma.

5.21.3.4. Procjena odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju prema promjenama dimenzija karcinoma

U tabeli 39. prikazana je struktura kompletног uzorka prema promjenama dimenzija karcinoma i RCB procjeni odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju.

Tabela 39. Korelacija kompletног uzorka prema promjenama dimenzija karcinoma i RCB

		Dimenzije tumora						Ukupno	
		Reducirane		Iste		Povećane			
		N	%	N	%	N	%	N	%
RCB - procjena odgovora na th	kompletan odgovor	13	16,3	0	0,0	0	0,0	13	16,2
	približno kompletan odgovor	8	10,0	1	1,3	0	0,0	9	11,2
	parcijalni odgovor	17	21,2	12	15,0	0	0,0	29	36,3
	nema odgovora (hemorezistencija)	12	15,0	15	18,7	2	2,5	29	36,3
Ukupno		50	62,5	28	35,0	2	2,5	80	100,0

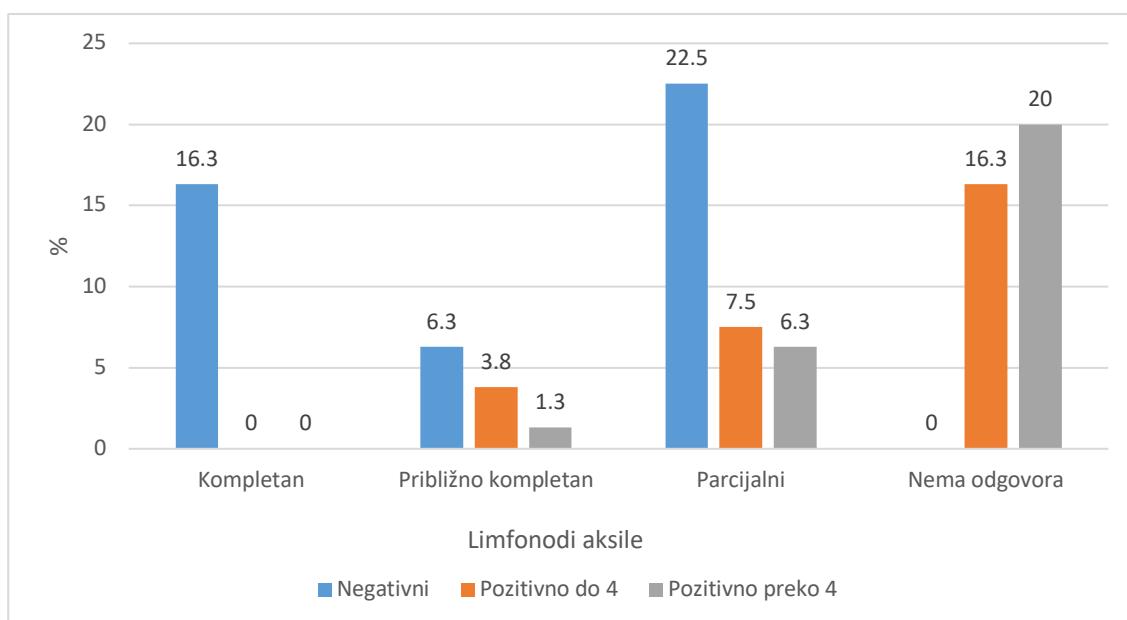
$\chi^2=23,279$; $p=0,006$

Redukcija u dimenzijama karcinoma pod uticajem hemoterapije u odnosu na kompletan ispitivani uzorak je zabilježena kod 62,5% (50/80) ispitanica, kod 35,0% (28/80) nije došlo do značajnijih promjena u veličini, a kod 2,5% (2/80) tumor je nastavio rasti (hemorezistentan karcinom). Statistički postoji značajna razlika ($p=0,006$) u odnosu između RCB i dimenzija tumora nakon sprovođenja neoadjuvantne terapije. Statistički je značajno lošiji odgovor na hemoterapiju ako je došlo do povećanja dimenzija tumora poslije provođenja neoadjuvantne hemoterapije.

5.21.4. Procjena odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju prema statusu limfonoda aksile

5.21.4.1. Procjena odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju prema statusu limfonoda aksile na kompletном uzorku

U grafikonu 41. prikazana je struktura kompletног uzorka prema statusu limfnih čvorova aksile i RCB procjeni odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju.



Slika 41. Korelacija kompletног uzorka prema statusu limfonoda aksile i RCB

Poslije neoadjuvantne hemoterapije u aksili su bili negativni limfni čvorovi kod 45,0% (36/80) ispitanica od ukupnog uzorka, a izrazito pozitivni kod 27,5% (22/80) pacijentica, od kojih je kod 20,0% (16/80) karcinom bio hemorezistentan. Analiza podataka pokazuje da postoji statistički značajna razlika ($\chi^2=44,870$; $p=0,0001$), najbolji odgovor na terapiju je bio kod negativnih limfnih čvorova u aksili, a najlošiji kod pozitivnih preko 4 limfonoda.

5.21.4.2. Procjena odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju prema statusu limfonoda aksile u hormonalno pozitivnoj grupi

U tabeli 40. prikazana je struktura hormonalno pozitivne grupe prema statusu limfnih čvorova aksile i RCB procjeni odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju.

Tabela 40. Korelacija hormonalno pozitivne grupe prema statusu limfonoda aksile i RCB

		RCB – procjena odgovora na th									
		Kompletan		Približno kompletan		Parcijalni		Nema odgovora		Ukupno	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Limfonodi aksile	Negativni	5	12,5	1	2,5	9	22,5	0	0,0	15	37,5
	Pozitivno do 4	0	0,0	2	5,0	3	7,5	9	22,5	14	35,0
	Pozitivno preko 4	0	0,0	0	0,0	2	5,0	9	22,5	11	27,5
	Ukupno	5	12,5	3	7,5	14	35,0	18	45,0	40	100,0

$$\chi^2=25,557; p=0,0001; \text{rho}=0,693; p=0,0001$$

Poslije neoadjuvantne hemoterapije u aksili su bili negativni limfni čvorovi kod 37,5% (15/40) ispitanica u hormonalno pozitivnoj grupi. Izrazito pozitivni limfni čvorovi su bili kod 27,5% (11/40) pacijentica, od kojih je kod 22,5% (9/40) karcinom bio hemorezistentan. Analiza podataka pokazuje da postoji statistički značajna razlika ($p=0,0001$), najbolji odgovor na terapiju je bio kod negativnih limfnih čvorova u aksili.

5.21.4.3. Procjena odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju prema statusu limfonoda aksile u “triple” negativnoj grupi

U tabeli 41. prikazana je struktura trostruko negativne grupe prema statusu limfnih čvorova aksile i RCB procjeni odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju.

Tabela 41. Korelacija “triple” negativne grupe prema statusu limfonoda aksile i RCB

		RCB – procjena odgovora na th									
		Kompletan		Približno kompletan		Parcijalni		Nema odgovora		Ukupno	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Limfonodi aksile	Negativni	8	20,0	4	10,0	9	22,5	0	0,0	21	52,5
	Pozitivno do 4	0	0,0	1	2,5	3	7,5	4	10,0	8	20,0
	Pozitivno preko 4	0	0,0	1	2,5	3	7,5	7	17,5	11	27,5
	Ukupno	8	20,0	6	15,0	15	37,5	11	27,5	40	100,0

$$\chi^2=20,695; p=0,002; \text{rho}=0,669; p=0,0001$$

Poslije neoadjuvantne hemoterapije u aksili su bili negativni limfni čvorovi kod 52,5% (21/40) ispitanica u “triple” negativnoj grupi. Izrazito pozitivni limfni čvorovi su bili kod 27,5% (11/40) pacijentica, od kojih je kod 17,5% (7/40) karcinom bio hemorezistentan. Analiza

podataka pokazuje da postoji statistički značajna razlika ($p=0,002$), najbolji odgovor na terapiju je bio kod negativnih limfnih čvorova.

5.21.4.4. Procjena odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju prema promjenama statusa limfonoda aksile

U tabeli 42. prikazana je struktura kompletog uzorka prema promjenama statusa limfonoda aksile i RCB procjeni odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju.

Tabela 42. Korelacija kompletog uzorka prema promjenama statusa limfonoda aksile i RCB

		Limfonodi aksile							
		Poboljšanje		Bez promjene		Pogoršanje		Ukupno	
		N	%	N	%	N	%	N	%
RCB - procjena odgovora na th	kompletan odgovor	11	13,7	2	2,5	0	0,0	13	16,2
	približno kompletan odgovor	4	5,0	5	6,3	0	0,0	9	11,2
	parcijalni odgovor	14	17,5	13	16,2	2	2,5	29	36,3
	nema odgovora (hemorezistencija)	9	11,3	18	22,5	2	2,5	29	36,3
Ukupno		38	47,5	38	47,5	4	5,0	80	100,0

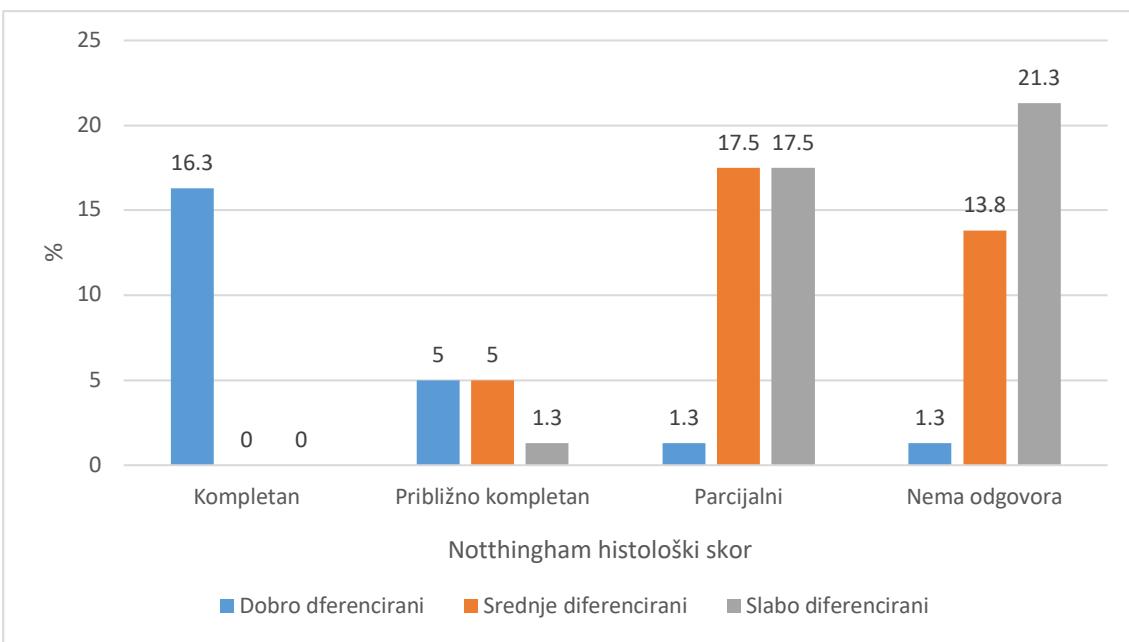
$\chi^2=12,718$; $p=0,003$

Redukcija u broju zahvaćenih limfnih čvorova aksile pod uticajem neoadjuvantne hemoterapije je zabilježena kod 47,5% (38/80) ispitanica u odnosu na kompletan ispitivani uzorak, kod istog broja pacijentica nije došlo do značajnijih promjena u statusu limfonoda, a kod 5,0% (4/80) pacijentica je došlo do progresije metastatskih promjena u limfnim čvorovima tokom provođenja hemoterapije. Statistički progresija karcinoma u limfonodima aksile vodi do značajno lošijeg odgovora na hemoterapiju ($p=0,003$).

5.21.5. Procjena odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju prema Nottingham histološkom skoru karcinoma

5.21.5.1. Procjena odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju prema Nottingham histološkom skoru karcinoma na kompletnom uzorku

U grafikonu 42. prikazana je struktura kompletog uzorka prema Nottingham histološkom skoru karcinoma i RCB procjeni odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju.



Slika 42. Korelacija komplettnog uzorka prema histološkom skoru karcinoma i RCB

Poslije neoadjuvantne hemoterapije kompletan odgovor je imalo 16,3% (13/80) pacijentica, sve iz grupe sa histološki dobro diferenciranim karcinomom, a najviše hemorezistentnih tumora 21,3% (17/80) je bilo iz grupe slabo diferenciranih karcinoma. Najbolji odgovor na hemoterapiju je bio kod dobro diferenciranih karcinoma uz statistički značajnu razliku ($\chi^2=59,660$; $p=0,0001$).

5.21.5.2. Procjena odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju prema Nottingham histološkom skoru karcinoma u hormonalno pozitivnoj grupi

U tabeli 43. prikazana je struktura hormonalno pozitivne grupe prema Nottingham histološkom skoru karcinoma i RCB procjeni odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju.

Tabela 43. Korelacija hormonalno pozitivne grupe prema histološkom skoru karcinoma i RCB

		RCB – procjena odgovora na th									
		Kompletan		Približno kompletan		Parcijalni		Nema odgovora		Ukupno	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Nottingham histološki skor	Dobro diferencirani	5	12,5	1	2,5	1	2,5	1	2,5	8	20,0
	Srednje diferencirani	0	0,0	2	5,0	10	25,0	9	22,5	21	52,5
	Slabo diferencirani	0	0,0	0	0,0	3	7,5	8	20,0	11	27,5
	Ukupno	5	12,5	3	7,5	14	35,0	18	45,0	40	100,0

$$\chi^2=27,258; p=0,0001; \text{rho}=0,565; p=0,0001$$

Poslije neoadjuvantne hemoterapije kompletan odgovor je imalo 12,5% (5/40) pacijentica, sve iz grupe sa histološki dobro diferenciranim karcinomom, a najviše hemorezistentnih tumora 22,5% (9/40) je bilo iz grupe srednje diferenciranih karcinoma. U hormonalno pozitivnoj grupi je 45,0% (18/40) pacijentica imalo hemorezistentan karcinom. Najbolji odgovor na hemoterapiju je bio kod dobro diferenciranih karcinoma uz statistički značajnu razliku ($p=0,0001$).

5.21.5.3. Procjena odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju prema Nottingham histološkom skoru karcinoma u trostruko negativnoj grupi

U tabeli 44. prikazana je struktura “triple” negativne grupe prema Nottingham histološkom skoru karcinoma i RCB procjeni odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju.

Tabela 44. Korelacija “triple” negativne grupe prema histološkom skoru karcinoma i RCB

		RCB – procjena odgovora na th									
		Kompletan		Približno kompletan		Parcijalni		Nema odgovora		Ukupno	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Nottingham histološki skor	Dobro diferencirani	8	20,0	3	7,5	0	0,0	0	0,0	11	27,5
	Srednje diferencirani	0	0,0	2	5,0	4	10,0	2	5,0	8	20,0
	Slabo diferencirani	0	0,0	1	2,5	11	27,5	9	22,5	21	52,5
	Ukupno	8	20,0	6	15,0	15	37,5	11	27,5	40	100,0

$\chi^2=34,739$; $p=0,0001$; $\rho=0,749$; $p=0,0001$

Poslije neoadjuvantne hemoterapije kompletan odgovor je imalo 20,0% (8/40) pacijentica, sve iz grupe sa histološki dobro diferenciranim karcinomom. Najviše hemorezistentnih tumora 22,5% (9/40) je bilo iz grupe slabo diferenciranih karcinoma. U “triple” negativnoj grupi je 27,5% (11/40) pacijentica imalo hemorezistentan karcinom. Najbolji odgovor na hemoterapiju je bio kod dobro diferenciranih karcinoma uz statistički značajnu razliku ($p=0,0001$).

5.21.5.4. Procjena odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju prema promjeni u Nottingham histološkom skoru karcinoma

U tabeli 45. prikazana je struktura kompletног uzorka prema promjeni u Nottingham histološkom skoru karcinoma i RCB procjeni odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju.

Tabela 45. Korelacija kompletног uzorka prema promjeni u histološkom skoru karcinoma i RCB

		Nottingham histološki skor						Ukupno	
		Pobolјsan		Nepromijenjen		Pogoršan			
		N	%	N	%	N	%	N	%
RCB - procjena odgovora na th	kompletan odgovor	13	16,2	0	0,0	0	0,0	13	16,3
	približno kompletan odgovor	5	6,3	4	5,0	0	0,0	9	11,3
	parcijalni odgovor	5	6,3	23	28,8	1	1,2	29	36,3
	nema odgovora (hemorezistencija)	3	3,7	18	22,5	8	10,0	29	36,3
Ukupno		26	32,5	45	56,3	9	11,2	80	100,0

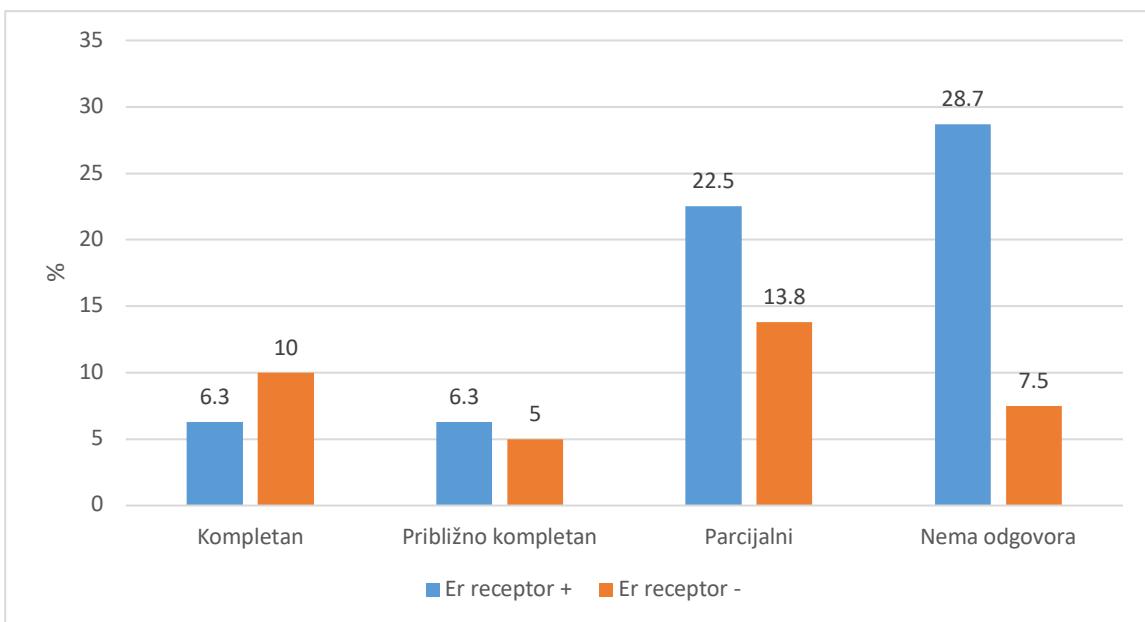
$\chi^2=47,529$; $p=0,0001$

Smanjivanje vrijednosti u histološkom skoru karcinoma pod uticajem neoadjuvantne hemoterapije je zabilježeno kod 32,5% (26/80) ispitanica u odnosu na kompletan uzorak, kod 56,3% (45/80) nije došlo do značajnijih promjena, a kod 11,2% (9/80) pacijentica je došlo do porasta skora pod uticajem hemoterapije. Statistički postoperativno ustanovljeno pogoršanje Nottingham skora ukazuje na statistički signifikantno lošiji odgovor na hemoterapiju ($p=0,0001$).

5.21.6. Procjena odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju prema statusu ER karcinoma

5.21.6.1. Procjena odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju prema statusu estrogen receptora karcinoma na kompletном uzorku

U grafikonu 43. prikazana je struktura kompletног uzorka prema ekspresiji estrogen receptora u karcinomu i RCB procjeni odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju.



Slika 43. Korelacija komplettnog uzorka prema ekspresiji estrogen receptora u karcinomu i RCB

Kompletan patološki odgovor karcinoma na neoadjuvantnu hemoterapiju imalo je 16,3% (13/80) pacijentica od kojih je estrogen pozitivnih bilo kod 6,3% (5/80) slučajeva. Od 36,3% (29/80) hemorezistentnih karcinoma estrogen receptor pozitivnih je bilo 28,7% (23/29). Analiza podataka pokazuje da ne postoji statistički značajna razlika ($\chi^2=6,933$; $p=0,074$), iako su nešto bolji odgovor na hemoterapiju imali estrogen negativni karcinomi.

5.21.6.2. Procjena odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju prema statusu estrogen receptora hormonalno pozitivnih karcinoma

U tabeli 46. prikazana je struktura hormonalno pozitivne grupe prema ekspresiji estrogen receptora u karcinomu i RCB procjeni odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju.

Tabela 46. Korelacija hormonalno pozitivne grupe prema ekspresiji estrogen receptora u karcinomu i RCB

		RCB – procjena odgovora na th									
		Kompletan		Približno kompletan		Parcijalni		Nema odgovora		Ukupno	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
ER receptor	Da	5	12,5	3	7,5	14	35,0	18	45,0	40	100,0
	Ne	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	Ukupno	5	12,5	3	7,5	14	35,0	18	45,0	40	100,0

$$\chi^2=15,400; p=0,0015$$

Kompletan patološki odgovor hormonalno pozitivnih karcinoma na neoadjuvantnu hemoterapiju imalo je 12,5% (5/40) pacijentica, a bez odgovora na terapiju je bilo kod 45,0%

(18/40) ispitanica. Analiza podataka pokazuje da postoji statistički značajna razlika ($p=0,0015$).

5.21.6.3. Procjena odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju prema statusu estrogen receptora “triple” negativnih karcinoma

U tabeli 47. prikazana je struktura “triple” negativne grupe prema ekspresiji estrogen receptora u karcinomu i RCB procjeni odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju.

Tabela 47. Korelacija “triple” negativne grupe prema ekspresiji estrogen receptora u karcinomu i RCB

		RCB – procjena odgovora na th									
		Kompletan		Približno kompletan		Parcijalni		Nema odgovora		Ukupno	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Er receptor	Da	0	0,0	2	5,0	4	10,0	5	12,5	11	27,5
	Ne	8	20,0	4	10,0	11	27,5	6	15,0	29	72,5
	Ukupno	8	20,0	6	15,0	15	37,5	11	27,5	40	100,0

$\chi^2=4,921$; $p=0,178$; $\rho=-0,307$; $p=0,054$

Kompletan patološki odgovor kod “triple” negativnih karcinoma na neoadjuvantnu hemoterapiju imalo je 20,0% (8/40) pacijentica i sve su bile ER negativne. Bez odgovora na terapiju je bilo kod 27,5% (11/40) ispitanica, od čega je 12,5% (5/40) bilo ER pozitivno. Analiza podataka pokazuje da ne postoji statistički značajna razlika ($p=0,178$).

5.21.6.4. Procjena odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju prema promjeni statusa estrogen receptora karcinoma

U tabeli 48. prikazana je struktura komplettnog uzorka prema promjeni ekspresije estrogen receptora u karcinomu i RCB procjeni odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju.

Tabela 48. Korelacija komplettnog uzorka prema promjeni ekspresije estrogen receptora u karcinomu i RCB

			ER receptor				Ukupno	
			Povećana ekspresija		Nepromjenjen			
			N	%	N	%	N	%
RCB - procjena odgovora na th	kompletan odgovor		0	0,0	13	16,2	13	16,2
	približno kompletan odgovor		2	2,5	7	8,7	9	11,3
	parcijalni odgovor		4	5,0	25	31,2	29	36,2
	nema odgovora (hemorezistencija)		5	6,2	24	30,0	29	36,3
Ukupno			11	13,7	69	86,3	80	100,0

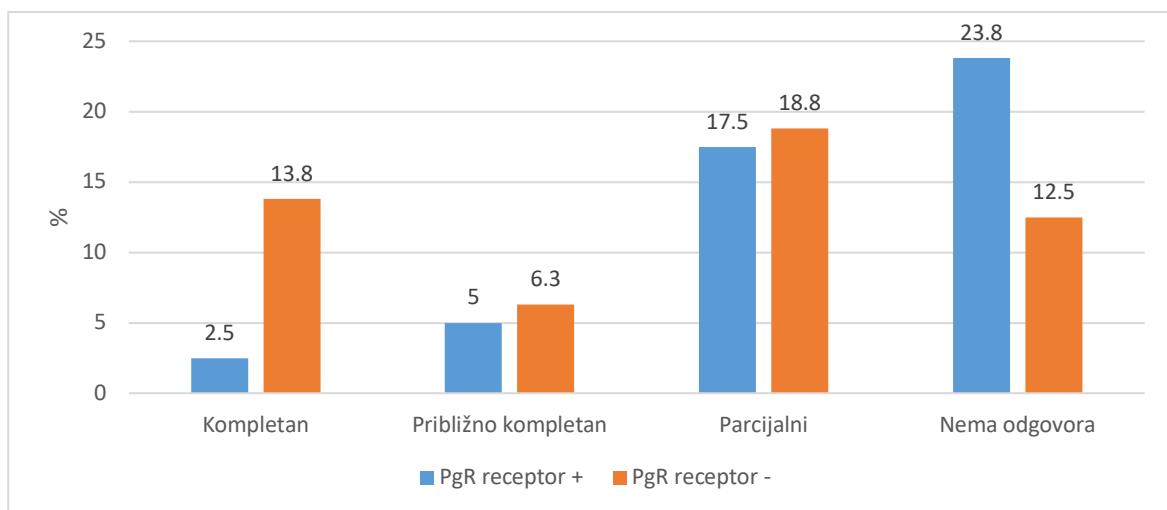
$\chi^2=2,915$; $p=0,405$

Nepromjenjenu ekspresiju estrogen receptora u karcinomu nakon provedene neoadjuvantne hemoterapije je imalo 86,3% (69/80) ispitanica, od toga 31,2% (25/80) slučajeva sa parcijalnim odgovorom i 30,0% (24/80) slučajeva bez odgovora na hemoterapiju. Povećanje estrogen ekspresije u karcinomu bilo je kod 13,7% (11/80) pacijentica. Statistički povećanje ekspresije ER nema značajnog uticaja na odgovor karcinoma na hemoterapiju ($p=0,405$).

5.21.7. Procjena odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju prema statusu PgR karcinoma

5.21.7.1. Procjena odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju prema statusu progesteron receptora karcinoma na kompletном uzorku

U grafikonu 44. prikazana je struktura kompletног uzorka prema ekspresiji progesteron receptora u karcinomu i RCB procjeni odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju.



Slika 44. Korelacija kompletног uzorka prema ekspresiji progesteron receptora u karcinomu i RCB

Kompletan patološki odgovor karcinoma na neoadjuvantnu hemoterapiju imalo je 16,3% (13/80) pacijentica od kojih je progesteron receptor bio pozitivan kod 2,5% (2/80) slučajeva. Od 36,3% (29/80) hemorezistentnih karcinoma progesteron pozitivnih je bilo 23,8% (19/80), a 12,5% (10/80) negativnih. Analiza pokazuje da postoji statistički značajna razlika ($\chi^2=9,125$; $p=0,028$), nešto bolji odgovor na hemoterapiju su imali progesteron negativni karcinomi.

5.21.7.2. Procjena odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju prema statusu progesteron receptora hormonalno pozitivnih karcinoma

U tabeli 49. prikazana je struktura hormonalno pozitivne grupe prema ekspresiji progesteron receptora u karcinomu i RCB procjeni odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju.

Tabela 49. Korelacija hormonalno pozitivne grupe prema ekspresiji progesteron receptora u karcinomu i RCB

		RCB – procjena odgovora na th									
		Kompletan		Približno kompletan		Parcijalni		Nema odgovora		Ukupno	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
PgR receptor	Da	2	5,0	3	7,5	12	30,0	16	40,0	33	82,5
	Ne	3	7,5	0	0,0	2	5,0	2	5,0	7	17,5
	Ukupno	5	12,5	3	7,5	14	35,0	18	45,0	40	100,0

$$\chi^2=7,501; p=0,058;$$

Kompletan patološki odgovor karcinoma na neoadjuvantnu hemoterapiju imalo je 12,5% (5/40) pacijentica od kojih je progesteron receptor pozitivan bio kod 5,0% (2/40) slučajeva. Od 45,0% (18/40) hemorezistentnih karcinoma progesteron pozitivnih je bilo 40,0% (16/40), a 5,0% (2/40) negativnih. Analiza pokazuje da ne postoji statistički značajna razlika (p=0,058).

5.21.7.3. Procjena odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju prema statusu progesteron receptora “triple” negativnih karcinoma

U tabeli 50. prikazana je struktura “triple” negativne grupe prema ekspresiji progesteron receptora u karcinomu i RCB procjeni odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju.

Tabela 50. Korelacija “triple” negativne grupe prema ekspresiji progesteron receptora u karcinomu i RCB

		RCB – procjena odgovora na th									
		Kompletan		Približno kompletan		Parcijalni		Nema odgovora		Ukupno	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
PgR receptor	Da	0	0,0	1	2,5	2	5,0	3	7,5	6	15,0
	Ne	8	20,0	5	12,5	13	32,5	8	20,0	34	85,0
	Ukupno	8	20,0	6	15,0	15	37,5	11	27,5	40	100,0

$$\chi^2=2,757; p=0,431; \rho=-0,248; p=0,122$$

Kompletan patološki odgovor karcinoma na neoadjuvantnu hemoterapiju imalo je 20,0% (8/40) pacijentica i kod svih je progesteron receptor bio negativan. Od 27,5% (11/40)

hemorezistentnih karcinoma progesteron pozitivnih je bilo 7,5% (3/40), a 20,0% (8/40) negativnih. Analiza pokazuje da ne postoji statistički značajna razlika ($p=0,431$).

5.21.7.4. Procjena odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju prema promjeni statusa progesteron receptora karcinoma

U tabeli 51. prikazana je struktura kompletog uzorka prema promjeni ekspresije progesteron receptora u karcinomu i RCB procjeni odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju.

Tabela 51. Korelacija kompletog uzorka prema promjeni ekspresije progesteron receptora u karcinomu i RCB

		PgR receptor				Ukupno	
		Povećana ekspresija		Nepromjenjen			
		N	%	N	%	N	%
RCB - procjena odgovora na th	kompletan odgovor	0	0,0	13	16,2	13	16,2
	približno kompletan odgovor	1	1,3	8	10,0	9	11,3
	parcijalni odgovor	2	2,5	27	33,7	29	36,2
	nema odgovora (hemorezistencija)	4	5,0	25	31,3	29	36,3
Ukupno		7	8,8	73	91,2	80	100,0

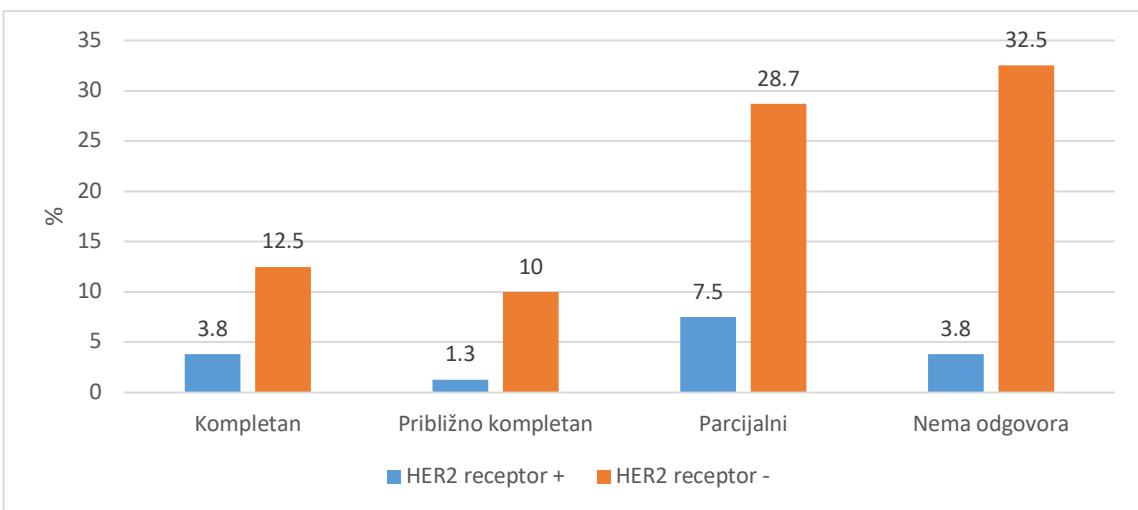
$\chi^2=2,358$; $p=0,502$

Nepromjenjenu ekspresiju PgR u karcinomu nakon provedene neoadjuvantne hemoterapije su imale 91,2% (73/80) ispitanica, od toga je 16,2% (13/80) slučajeva sa kompletim patološkim odgovorom, a 31,3% (25/80) bez odgovora na hemoterapiju. Povećanje ekspresije PgR u karcinomu bilo je kod 8,8% (7/80) pacijentica. Analizom povećanje ekspresije PgR nema statistički značajnog ($p=0,502$) uticaja na odgovor karcinoma na hemoterapiju.

5.21.8. Procjena odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju prema statusu HER2 receptora carcinoma

5.21.8.1. Procjena odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju prema statusu HER2 receptora karcinoma na kompletном uzorku

U grafikonu 45. prikazana je struktura kompletog uzorka prema ekspresiji HER2 u karcinomu i RCB procjeni odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju.



Slika 45. Korelacija komplettnog uzorka prema ekspresiji HER2 receptora u karcinomu i RCB

Kompletan patološki odgovor karcinoma na neoadjuvantnu hemoterapiju imalo je 16,3% (13/80) pacijentica od kojih je HER2 pozitivan bio kod 3,8% (3/80) slučaja. U ukupnom ispitivanom uzorku je bilo 16,3% (13/80) HER2 pozitivnih karcinoma, a od toga hemorezistentnih u 3,8% (3/80) slučajeva. Analiza pokazuje da ne postoji statistički značajna razlika ($\chi^2=1,783$; $p=0,619$) iako su nešto bolji odgovor na hemoterapiju imali HER2 negativni karcinomi.

5.21.8.2. Procjena odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju prema statusu HER2 receptora hormonalno pozitivnih karcinoma

U tabeli 52. prikazana je struktura hormonalno pozitivne grupe prema ekspresiji HER2 u karcinomu i RCB procjeni odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju.

Tabela 52. Korelacija hormonalno pozitivne grupe prema ekspresiji HER2 receptora u karcinomu i RCB

		RCB – procjena odgovora na th									
		Kompletan		Približno kompletan		Parcijalni		Nema odgovora		Ukupno	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
HER2	Da	2	5,0	1	2,5	6	15,0	2	5,0	11	27,5
	Ne	3	7,5	2	5,0	8	20,0	16	40,0	29	72,5
	Ukupno	5	12,5	3	7,5	14	35,0	18	45,0	40	100,0

$$\chi^2=4,524; p=0,210; \rho=0,295; p=0,065$$

Kompletan patološki odgovor karcinoma na neoadjuvantnu hemoterapiju imalo je 12,5% (5/40) pacijentica od kojih je HER2 pozitivan bio kod 5,0% (2/40) slučajeva. Bez

odgovora na hemoterapiju je bilo kod 45,0% (18/40) ispitanica, a od toga 5,0% (2/40) je bio HER2 pozitivan karcinom, a 40,0% (16/40) HER2 negativan. Analiza pokazuje da ne postoji statistički značajna razlika ($p=0,210$).

5.21.8.3. Procjena odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju prema statusu HER2 receptora trostruko negativnih karcinoma

U tabeli 53. prikazana je struktura “triple” negativne grupe prema ekspresiji HER2 u karcinomu i RCB procjeni odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju.

Tabela 53. Korelacija “triple” negativne grupe prema ekspresiji HER2 receptora u karcinomu i RCB

		RCB – procjena odgovora na th									
		Kompletan		Približno kompletan		Parcijalni		Nema odgovora		Ukupno	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
HER2	Da	1	2,5	0	0,0	0	0,0	1	2,5	2	5,0
	Ne	7	17,5	6	15,0	15	37,5	10	25,0	38	95,0
	Ukupno	8	20,0	6	15,0	15	37,5	11	27,5	40	100,0

$\chi^2=2,440$; $p=0,486$; $\rho=0,016$; $p=0,924$

Kompletan patološki odgovor karcinoma na neoadjuvantnu hemoterapiju imalo je 20,0% (8/40) pacijentica od kojih je HER2 pozitivan bio kod 2,5% (1/40) slučajeva. Bez odgovora na hemoterapiju je bilo kod 27,5% (11/40) ispitanica, a od toga 2,5% (1/40) je bio HER2 pozitivan karcinom, a 25,0% (10/40) HER2 negativan. Analiza pokazuje da ne postoji statistički značajna razlika ($p=0,486$).

5.21.8.4. Procjena odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju prema promjeni statusa HER2 receptora carcinoma

U tabeli 54. prikazana je struktura kompletног uzorka prema promjeni ekspresije HER2 u karcinomu i RCB procjeni odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju.

Tabela 54. Korelacija kompletног uzorka prema promjeni ekspresije HER2 receptora u karcinomu i RCB

		HER2						Ukupno	
		Smanjena ekspresija		Nepromjenjen		Povećana ekspresija			
		N	%	N	%	N	%	N	%
RCB - procjena odgovora na th	kompletan odgovor	1	1,3	12	15,0	0	0,0	13	16,3
	približno kompletan odgovor	0	0,0	9	11,2	0	0,0	9	11,2
	parcijalni odgovor	0	0,0	29	36,3	0	0,0	29	36,3
	nema odgovora (hemorezistencija)	1	1,3	27	33,7	1	1,3	29	36,3
Ukupno		2	2,5	77	96,2	1	1,3	80	100,0

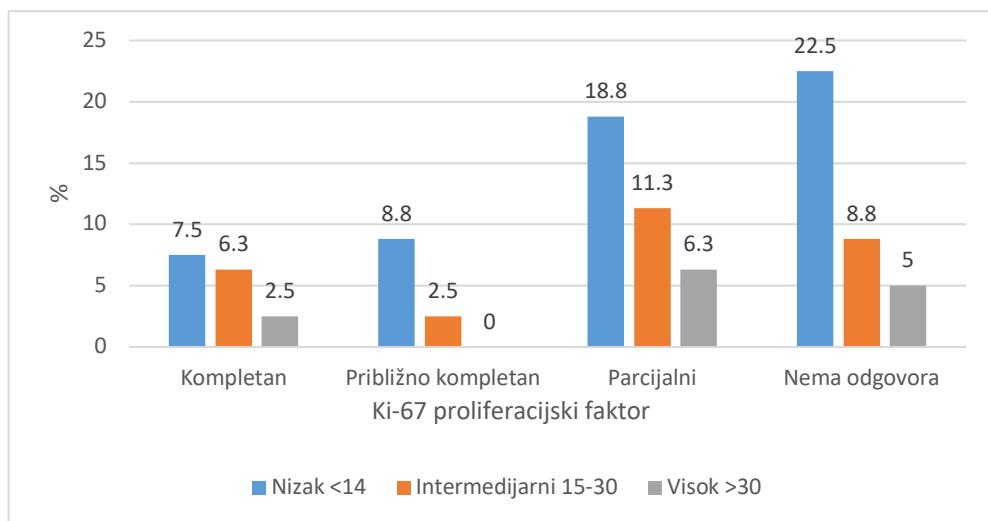
$\chi^2=4,321$; $p=0,633$

Nepromjenjenu ekspresiju HER2 u karcinomu nakon provedene neoadjuvantne hemoterapije su imale 96,2% (77/80) ispitanica, smanjenje ekspresije su imale 2,5% (2/80), a povećanje 1,3% (1/80) pacijentica. Bez odgovora na hemoterapiju su bili po 1 slučaj sa smanjenjem i sa povećanjem ekspresije HER2. Analizom promjena ekspresije HER2 nema statistički značajnog uticaja ($p=0,633$) na odgovor karcinoma na hemoterapiju.

5.21.9. Procjena odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju prema statusu Ki-67 u karcinomu

5.21.9.1. Procjena odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju prema statusu Ki-67 faktora u karcinomu na kompletном uzorku

U grafikonu 46. prikazana je struktura kompletног uzorka prema ekspresiji Ki-67 u karcinomu i RCB procjeni odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju.



Slika 46. Korelacija komplettnog uzorka prema ekspresiji Ki-67 u karcinomu i RCB

Nisku ekspresiju Ki-67 poslije neoadjuvantne hemoterapije je imalo 57,5% (46/80) pacijentica, od toga je 7,5% (6/80) imalo kompletan odgovor, a 22,5% (18/80) je bilo u grupi hemorezistentnih karcinoma. Visoku Ki-67 ekspresiju u karcinomu je imalo 13,8% (11/80) ispitanica. Sa nižom vrijednosti Ki-67 je bolji odgovor na hemoterapiju, ali bez statistički značajne razlike ($\chi^2=3,555$; $p=0,737$).

5.21.9.2. Procjena odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju prema statusu Ki-67 faktora u hormonalno pozitivnom karcinomu

U tabeli 55. prikazana je struktura hormonalno pozitivne grupe prema ekspresiji Ki-67 u karcinomu i RCB procjeni odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju.

Tabela 55. Korelacija hormonalno pozitivne grupe prema ekspresiji Ki-67 u karcinomu i RCB

		RCB – procjena odgovora na th									
		Kompletan		Približno kompletan		Parcijalni		Nema odgovora		Ukupno	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Ki-67	Nizak <14	1	2,5	2	5,0	10	25,0	11	27,5	24	60,0
	Intermedijarni 15-30	3	7,5	1	2,5	2	5,0	6	15,0	12	30,0
	Visok >30	1	2,5	0	0,0	2	5,0	1	2,0	4	10,0
	Ukupno	5	12,5	3	7,5	14	35,0	18	45,0	40	100,0

$$\chi^2=5,807; p=0,445; \rho=-0,141; p=0,384$$

Nisku ekspresiju Ki-67 poslije neoadjuvantne hemoterapije je imalo 60,0% (24/40) pacijentica, od toga je 2,5% (1/40) imalo kompletan odgovor, a 27,5% (11/40) je bilo u grupi hemorezistentnih karcinoma. Visoku Ki-67 ekspresiju u karcinomu je imalo 10,0% (4/40) ispitanica. Nema statistički značajne razlike ($p=0,445$).

5.21.9.3. Procjena odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju prema statusu Ki-67 faktora u trostruko negativnom karcinomu

U tabeli 56. prikazana je struktura “triple” negativne grupe prema ekspresiji Ki-67 u karcinomu i RCB procjeni odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju.

Tabela 56. Korelacija “triple” negativne grupe prema ekspresiji Ki-67 u karcinomu i RCB

		RCB – procjena odgovora na th									
		Kompletan		Približno kompletan		Parcijalni		Nema odgovora		Ukupno	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Ki-67	Nizak <14	5	12,5	5	12,5	5	12,5	7	17,5	22	55,0
	Intermedijarni 15-30	2	5,0	1	2,5	7	17,5	1	2,5	11	27,5
	Visok >30	1	2,5	0	0,0	3	7,5	3	7,5	7	17,5
	Ukupno	8	20,0	6	15,0	15	37,5	11	27,5	40	100,0

$$\chi^2=7,839; p=0,250; \rho=0,120; p=0,459$$

Nisku ekspresiju Ki-67 poslije neoadjuvantne hemoterapije je imalo 55,0% (22/40) pacijentica, od toga je 12,5% (5/40) imalo kompletan odgovor, a 17,5% (7/40) je bilo u grupi hemorezistentnih karcinoma. Visoku Ki-67 ekspresiju u karcinomu je imalo 17,5% (7/40) ispitanica. Nema statistički značajne razlike ($p=0,250$).

5.21.9.4. Procjena odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju prema promjeni statusa Ki-67 faktora u karcinomu

U tabeli 57. prikazana je struktura komplettnog uzorka prema promjeni ekspresije Ki-67 u karcinomu i RCB procjeni odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju.

Tabela 57. Korelacija komplettnog uzorka prema promjeni ekspresije Ki-67 u karcinomu i RCB

		Ki-67 proliferacijski faktor						Ukupno	
		Smanjena ekspresija		Nepromjenjen		Povećana ekspresija			
		N	%	N	%	N	%	N	%
RCB - procjena odgovora na th	kompletan odgovor	9	11,3	4	5,0	0	0,0	13	16,3
	približno kompletan odgovor	5	6,3	4	5,0	0	0,0	9	11,3
	parcijalni odgovor	17	21,2	12	15,0	0	0,0	29	36,2
	nema odgovora (hemorezistencija)	17	21,2	10	12,5	2	2,5	29	36,2
Ukupno		48	60,0	30	37,5	2	2,5	80	100,0

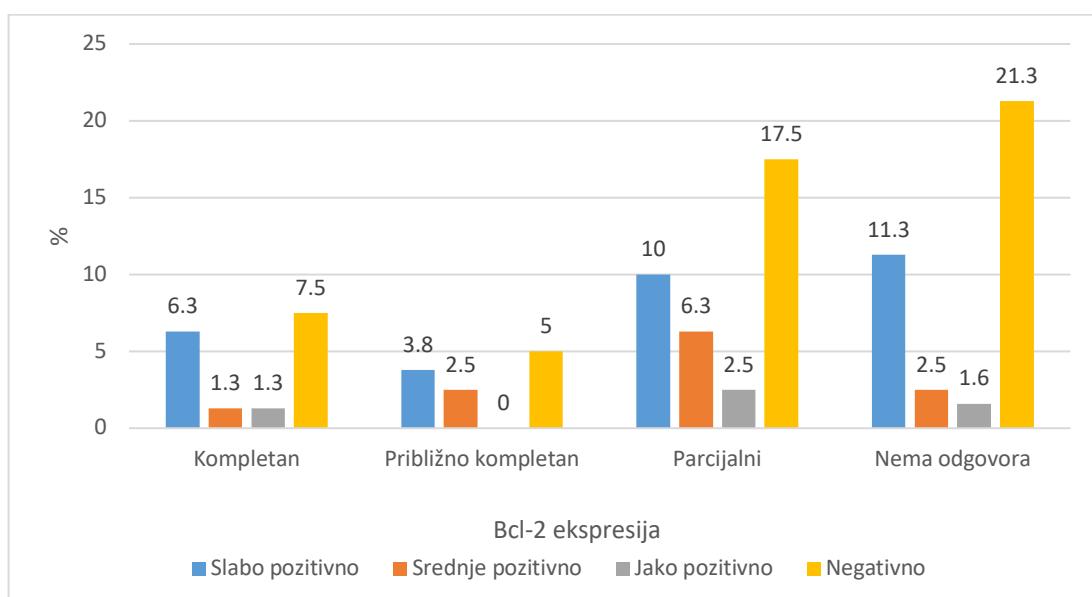
$$\chi^2=12,361; p=0,015$$

Na ukupnom uzorku smanjena ekspresija Ki-67 u karcinomu je nađena kod 60,0% (48/80) ispitanica, a povećana kod samo 2,5% (2/80) slučaja, oba kod hemorezistentnih tumora. Bez promjene u ekspresiji Ki-67 je bilo kod 37,5% (30/80) pacijentica. Analizom smanjenje ekspresije Ki-67 ima statistički značajan uticaj na odgovor karcinoma na hemoterapiju ($p=0,015$).

5.21.10. Procjena odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju prema ekspresiji BCL-2 u karcinomu

5.21.10.1. Procjena odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju prema ekspresiji BCL-2 u karcinomu na kompletном uzorku

U grafikonu 47. prikazana je struktura kompletног uzorka prema ekspresiji BCL-2 u karcinomu i RCB procjeni odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju.



Slika 47. Korelacija kompletног uzorka prema ekspresiji BCL-2 u karcinomu i RCB

Negativnu BCL-2 ekspresiju poslije neoadjuvantne hemoterapije imala je 51,2% (41/80) ispitanica, od toga je 21,3% (17/80) bilo hemorezistentno, a kod 7,5% (6/80) je bio kompletan patološki odgovor tumora. Jako pozitivnu BCL-2 ekspresiju je imalo 5,0% (4/80) bolesnica. Najslabiji odgovor na neoadjuvantnu hemoterapiju je kod BCL-2 negativnih tumora, ali bez statistički značajne razlike ($\chi^2=4,016$; $p=0,910$).

5.21.10.2. Procjena odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju prema ekspresiji BCL-2 u hormonalno pozitivnom karcinomu

U tabeli 58. prikazana je struktura uzorka hormonalno pozitivne grupe prema ekspresiji BCL-2 u karcinomu i RCB procjeni odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju.

Tabela 58. Korelacija hormonalno pozitivne grupe prema ekspresiji BCL-2 u karcinomu i RCB

		RCB – procjena odgovora na th									
		Kompletan		Približno kompletan		Parcijalni		Nema odgovora		Ukupno	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
BCL-2 ekspresija	Slabo pozitivna	3	7,5	1	2,5	3	7,5	6	15,0	13	32,5
	Srednje pozitivna	0	0,0	0	0,0	2	5,0	2	5,0	4	10,0
	Jako pozitivna	0	0,0	0	0,0	1	2,5	1	2,5	2	5,0
	Negativna	2	5,0	2	5,0	8	20,0	9	22,5	21	52,5
	Ukupno	5	12,5	3	7,5	14	35,0	18	45,0	40	100,0

$$\chi^2=3,657; p=0,932; \text{rho}=0,023; p=0,889$$

Negativnu BCL-2 ekspresiju poslije neoadjuvantne hemoterapije imala je 52,5% (21/40) ispitanica, od toga je 22,5% (9/40) bilo hemorezistentno, a kod 5,0% (2/40) je bio kompletan patološki odgovor tumora. Jako pozitivnu BCL-2 ekspresiju je imalo 5,0% (2/40) bolesnica. Najslabiji odgovor na hemoterapiju je kod BCL-2 negativnih tumora, ali bez statistički značajne razlike ($p=0,932$).

5.21.10.3. Procjena odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju prema ekspresiji BCL-2 u trostruko negativnom karcinomu

U tabeli 59. prikazana je struktura uzorka “triple” negativne grupe prema ekspresiji BCL-2 u karcinomu i RCB procjeni odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju.

Tabela 59. Korelacija “triple” negativne grupe prema ekspresiji BCL-2 u karcinomu i RCB

		RCB – procjena odgovora na th									
		Kompletan		Približno kompletan		Parcijalni		Nema odgovora		Ukupno	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
BCL-2 ekspresija	Slabo pozitivna	2	5,0	2	5,0	5	12,5	3	7,5	12	30,0
	Srednje pozitivna	1	2,5	2	5,0	3	7,5	0	0,0	6	15,0
	Jako pozitivna	1	2,5	0	0,0	1	2,5	0	0,0	2	5,0
	Negativna	4	10,0	2	5,0	6	15,0	8	20,0	20	50,0
	Ukupno	8	20,0	6	15,0	15	37,5	11	27,5	40	100,0

$$\chi^2=7,056; p=0,632; \text{rho}=0,123; p=0,449$$

Negativnu BCL-2 ekspresiju poslije neoadjuvantne hemoterapije imalo je 50,0% (20/40) ispitanica, od toga je 20,0% (8/40) bilo hemorezistentno, a kod 10,0% (4/40) je bio kompletan patološki odgovor tumora. Jako pozitivnu BCL-2 ekspresiju je imalo 5,0% (2/40) bolesnica. Najslabiji odgovor na hemoterapiju je kod BCL-2 negativnih tumora, ali bez statistički značajne razlike ($p=0,632$).

5.21.10.4. Procjena odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju prema promjeni ekspresije BCL-2 u karcinomu

U tabeli 60. prikazana je struktura kompletognog uzorka prema promjeni ekspresije BCL-2 u karcinomu i RCB procjeni odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju.

Tabela 60. Korelacija kompletognog uzorka prema promjeni ekspresije BCL-2 u karcinomu i RCB

		BCL-2						Ukupno			
		Povećana ekspresija		Nepromjenjen		Smanjena ekspresija					
		N	%	N	%	N	%				
RCB - procjena odgovora na th	kompletan odgovor	12	15,0	0	0,0	1	1,2	13	16,2		
	približno kompletan odgovor	7	8,8	1	1,2	1	1,2	9	11,2		
	parcijalni odgovor	24	30,0	3	3,8	2	2,5	29	36,3		
	nema odgovora (hemorezistencija)	26	32,5	3	3,8	0	0,0	29	36,3		
Ukupno		69	86,2	7	8,8	4	5,0	80	100,0		

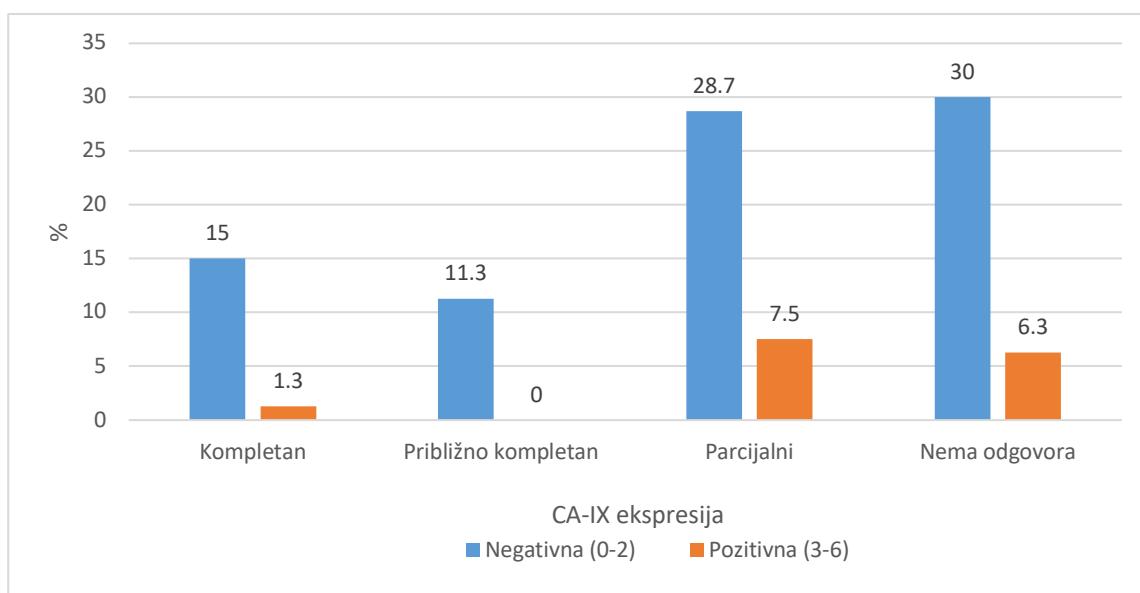
$\chi^2=4,093$; $p=0,664$

Povećana ekspresija BCL-2 u karcinomu je nađena kod 86,2% (69/80) ispitanica, a snižena kod 5,0% (4/80) slučajeva. Kod 36,3% (29/80) hemorezistentnih karcinoma 32,5% (26/80) je bilo sa povećanjem ekspresije BCL-2, 3,8% (3/80) bez promjene u ekspresiji, a nijedan slučaj sa smanjenjem ekspresije. Statističkom analizom porast ekspresije BCL-2 nema značajnog uticaja na odgovor karcinoma na hemoterapiju ($p=0,664$).

5.21.11. Procjena odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju prema ekspresiji CA-IX u karcinomu

5.21.11.1. Procjena odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju prema ekspresiji CA-IX u karcinomu na kompletном uzorku

U grafikonu 48. prikazana je struktura kompletног uzorka prema ekspresiji CA-IX u karcinomu i RCB procjeni odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju.



Slika 48. Korelacija kompletног uzorka prema ekspresiji CA-IX u karcinomu i RCB

Negativna ekspresija CA-IX u karcinomu poslije neoadjuvantne hemoterapije je bila kod 85,0% (68/80) pacijentica, od toga 15,0% (12/80) kod kompletног odgovora i 30,0% (24/80) kod hemorezistentnih tumora. Pozitivna ekspresija CA-IX je bila kod 15,0% (12/80) karcinoma. Bolji odgovor na hemoterapiju je kod negativne ekspresije CA-IX u tumoru, ali bez statistичki znaчajne razlike ($\chi^2=2,983$; $p=0,394$).

5.21.11.2. Procjena odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju prema ekspresiji CA-IX u hormonalno pozitivnom karcinomu

U tabeli 61. prikazana je struktura hormonalno pozitivne grupe prema ekspresiji CA-IX u karcinomu i RCB procjeni odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju.

Tabela 61. Korelacija hormonalno pozitivne grupe prema ekspresiji CA-IX u karcinomu i RCB

		RCB – procjena odgovora na hemoterapiju									
		Kompletan		Približno kompletan		Parcijalni		Nema odgovora		Ukupno	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
CA-IX ekspresija	Negativna (0-2)	5	12,5	3	7,5	12	30,0	17	42,5	37	92,5
	Pozitivna (3-6)	0	0,0	0	0,0	2	5,0	1	2,5	3	7,5
	Ukupno	5	12,5	3	7,5	14	35,0	18	45,0	40	100,0

$\chi^2=1,676$; p=0,642; rho=0,009; p=0,957

Negativna ekspresija CA-IX u karcinomu poslije neoadjuvantne hemoterapije je bila kod 92,5% (37/40) pacijentica, od toga 12,5% (5/40) kod kompletног odgovora i 42,5% (17/40) kod hemorezistentnih tumora. Pozitivna ekspresija CA-IX je bila kod 7,5,0% (3/40) karcinoma. Bolji odgovor na hemoterapiju je kod negativne ekspresije CA-IX u tumoru, ali bez statistički značajne razlike (p=0,642).

5.21.11.3. Procjena odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju prema ekspresiji CA-IX u trostruko negativnom karcinomu

U tabeli 62. prikazana je struktura “triple” negativne grupe prema ekspresiji CA-IX u karcinomu i RCB procjeni odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju.

Tabela 62. Korelacija “triple” negativne grupe prema ekspresiji CA-IX u karcinomu i RCB

		RCB – procjena odgovora na hemoterapiju									
		Kompletan		Približno kompletan		Parcijalni		Nema odgovora		Ukupno	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
CA-IX ekspresija	Negativna (0-2)	7	17,5	6	15,0	11	27,5	7	17,5	31	77,5
	Pozitivna (3-6)	1	2,5	0	0,0	4	10,0	4	10,0	9	22,5
	Ukupno	8	20,0	6	15,0	15	37,5	11	27,5	40	100,0

$\chi^2=3,563$; p=0,313; rho=0,260; p=0,105

Negativna ekspresija CA-IX u karcinomu poslije neoadjuvantne hemoterapije je bila kod 77,5% (31/40) pacijentica, od toga 17,5% (7/40) kod komplettnog odgovora i 17,5% (7/40) kod hemorezistentnih tumora. Pozitivna ekspresija CA-IX je bila kod 22,5,0% (9/40) karcinoma. Bolji odgovor na hemoterapiju je kod negativne ekspresije CA-IX u tumoru, ali bez statistički značajne razlike ($p=0,313$).

5.21.11.4. Procjena odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju prema promjeni ekspresije CA-IX u karcinomu

U tabeli 63. prikazana je struktura komplettnog uzorka prema promjeni ekspresije CA-IX u karcinomu i RCB procjeni odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju.

Tabela 63. Korelacija komplettnog uzorka prema promjeni ekspresije CA-IX u karcinomu i RCB

		CA-IX						Ukupno			
		Smanjena ekspresija		Nepromjenjen		Povećana ekspresija					
		N	%	N	%	N	%				
RCB - procjena odgovora na th	kompletan odgovor	5	6,3	7	8,7	1	1,3	13	16,3		
	približno kompletan odgovor	0	0,0	9	11,3	0	0,0	9	11,3		
	parcijalni odgovor	8	10,0	17	21,2	4	5,0	29	36,2		
	nema odgovora (hemorezistencija)	3	3,7	23	28,8	3	3,7	29	36,2		
Ukupno		16	20,0	56	70,0	8	10,0	80	100,0		

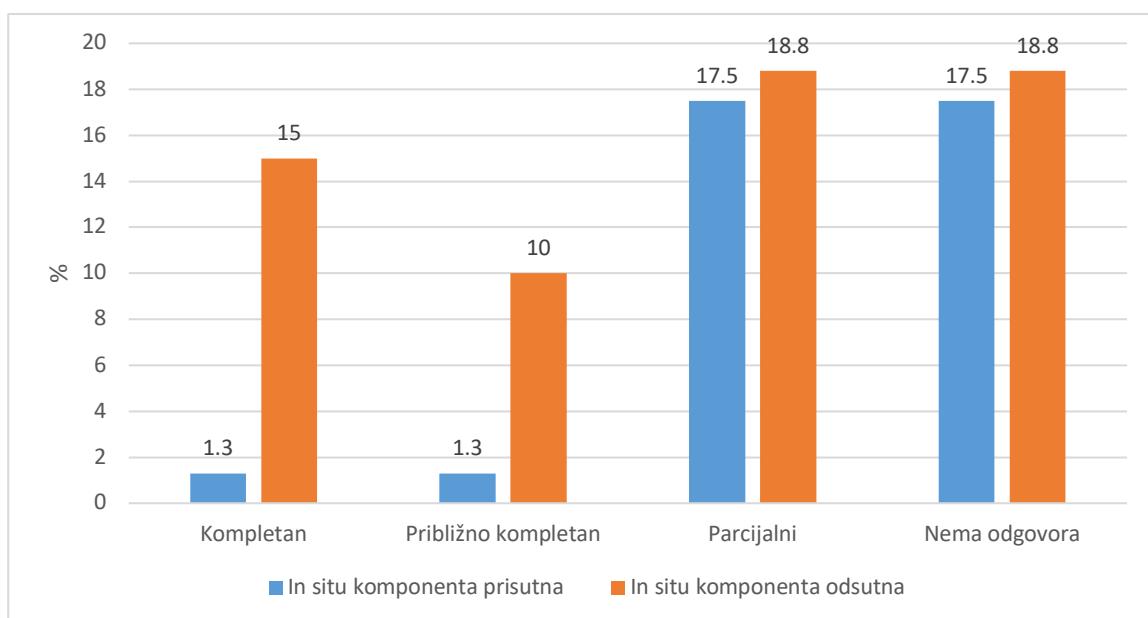
$$\chi^2=12,440; p=0,053$$

Smanjena ekspresija CA-IX u karcinomu je nađena kod 20,0% (16/80) ispitanica, a povećana kod 10,0% (8/80) pacijentica, dok je bez promjene u ekspresiji CA-IX je bilo kod 70,0% (56/80) ispitanica. Od 36,2% (29/80) hemorezistentnih karcinoma po 3,7% (3/80) je bilo sa smanjenom i povećanom ekspresijom CA-IX, a 28,8% (23/80) su bili bez promjene u ekspresiji. Statističkom analizom smanjenje ekspresije CA-IX nema uticaja na odgovor karcinoma na hemoterapiju ($p=0,053$).

5.21.12. Procjena odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju prema in situ komponenti

5.21.12.1. Procjena odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju prema in situ komponenti na kompletном uzorku

U grafikonu 49. prikazana je struktura kompletног uzorka prema in situ komponenti u karcinomu i RCB procjeni odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju.



Slika 49. Korelacija kompletног uzorka prema in situ komponenti u karcinomu i RCB

In situ karcinom u tumoru je nađen kod 37,5% (30/80) ispitanica. Od 16,3% (13/80) slučajeva sa kompletним odgovorom na hemoterapiju kod 15,0% (12/80) je bio negativan in situ karcinom. In situ komponenta u karcinomu analizom ima statistički značajan ($\chi^2=10,476$; $p=0,015$) uticaj na odgovor na hemoterapiju, bolji je odgovor bez in situ karcinoma.

5.21.12.2. Procjena odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju prema statusu in situ komponente u hormonalno pozitivnom karcinomu

U tabeli 64. prikazana je struktura hormonalno pozitivne grupe prema in situ komponenti u karcinomu i RCB procjeni odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju.

Tabela 64. Korelacija hormonalno pozitivne grupe prema in situ komponenti u karcinomu i RCB

		RCB – procjena odgovora na th									
		Kompletan		Približno kompletan		Parcijalni		Nema odgovora		Ukupno	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
In situ komponenta	Da	1	2,5	0	0,0	8	20,0	12	30,0	21	52,5
	Ne	4	10,0	3	7,5	6	15,0	6	15,0	19	47,5
	Ukupno	5	12,5	3	7,5	14	35,0	18	45,0	40	100,0

$\chi^2=7,003$; $p=0,072$; $\rho=-0,348$; $p=0,028$

In situ karcinom u tumoru je nađen kod 52,5% (21/40) ispitanica. Od 12,5% (5/40) slučajeva sa kompletnim odgovorom na hemoterapiju kod 10,0% (4/40) je bio negativan in situ karcinom. In situ komponenta u hormonalno pozitivnom karcinomu statističkom analizom nema značajan ($p=0,072$) uticaj na odgovor na hemoterapiju.

5.21.12.3. Procjena odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju prema statusu in situ komponente u trostruko negativnom karcinomu

U tabeli 65. prikazana je struktura “triple” negativne grupe prema in situ komponenti u karcinomu i RCB procjeni odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju.

Tabela 65. Korelacija “triple” negativne grupe prema in situ komponenti u karcinomu i RCB

		RCB – procjena odgovora na th									
		Kompletan		Približno kompletan		Parcijalni		Nema odgovora		Ukupno	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
In situ komponenta	Da	0	0,0	1	2,5	6	15,0	2	5,0	9	22,5
	Ne	8	20,0	5	12,5	9	22,5	9	22,5	31	77,5
	Ukupno	8	20,0	6	15,0	15	37,5	11	27,5	40	100,0

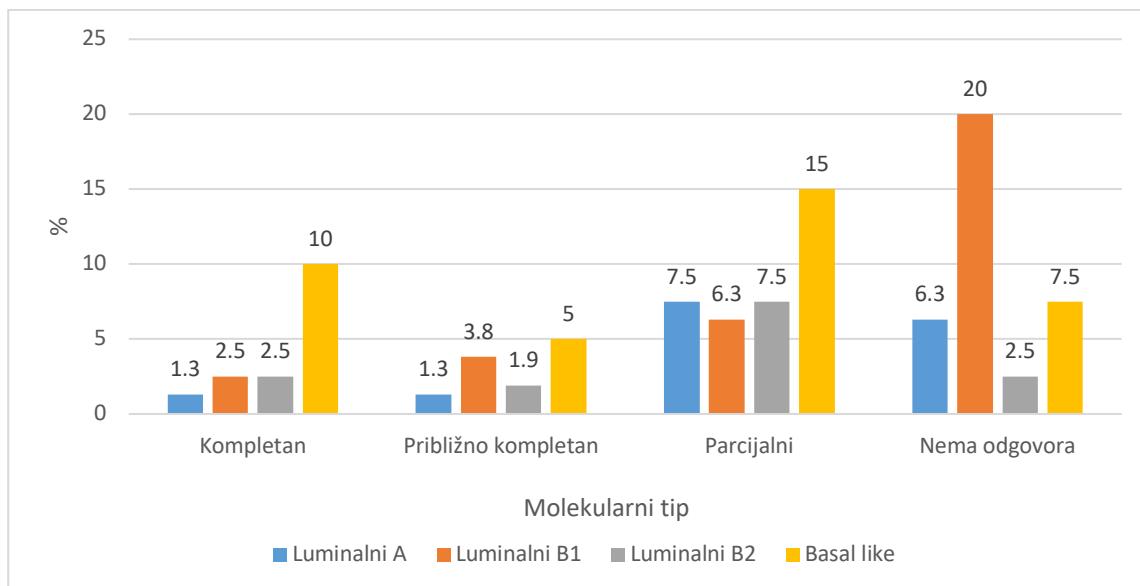
$\chi^2=5,192$; $p=0,158$; $\rho=-0,157$; $p=0,333$

In situ karcinom u tumoru je nađen kod 22,5% (9/40) ispitanica. Od 20,0% (8/40) slučajeva sa kompletnim odgovorom na hemoterapiju svi su bili negativni na in situ karcinom. In situ komponenta u “triple” negativnom karcinomu nema statistički značajan ($p=0,158$) uticaj na odgovor na hemoterapiju.

5.21.13. Procjena odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju prema molekularnom tipu karcinoma

5.21.13.1. Procjena odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju prema molekularnom tipu karcinoma na kompletном uzorku

U grafikonu 50. prikazana je struktura kompletног uzorka prema molekularnom tipu karcinoma i RCB procjeni odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju.



Slika 50. Korelacija kompletног uzorka prema molekularnom tipu karcinoma i RCB

Nakon provedene neoadjuvantne hemoterapije od 37,5% (30/80) basal like karcinoma, 10,0% (8/80) je imalo kompletan odgovor, a 7,5% (6/80) su bili hemorezistentni karcinomi. Luminalni B1 su imali najviše slučajeva bez odgovora na hemoterapiju 20,0% (16/80). Basal like pokazuje bolji odgovor na hemoterapiju, ali bez statistički značajne razlike ($\chi^2=15,437$; $p=0,080$).

5.21.13.2. Procjena odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju prema molekularnom tipu karcinoma za hormonalno pozitivnu grupu

U tabeli 66. prikazana je struktura hormonalno pozitivne grupe prema molekularnom tipu karcinoma i RCB procjeni odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju.

Tabela 66. Korelacija hormonalno pozitivne grupe prema molekularnom tipu karcinoma i RCB

		RCB – procjena odgovora na th									
		Kompletan		Približno kompletan		Parcijalni		Nema odgovora		Ukupno	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Molekularni tip	Luminalni A	1	2,5	0	0,0	5	12,5	5	12,5	11	27,5
	Luminalni B1	2	5,0	2	5,0	3	7,5	11	27,5	18	45,0
	Luminalni B2	2	5,0	1	2,5	6	15,0	2	5,0	11	27,5
	Basal like	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	Ukupno	5	12,5	3	7,5	14	35,0	18	45,0	40	100,0

$\chi^2=7,659$; p=0,264; rho=-0,217; p=0,281

Nakon provedene neoadjuvantne hemoterapije u hormonalno pozitivnoj grupi nije bilo basal like karcinoma. Kompletan odgovor je bio kod 12,5% (5/40) ispitanica, najmanje kod Luminal A tipa 2,5% (1/40). Bilo je 45,0% (18/40) hemorezistentnih karcinoma, od čega najveći broj kod Luminal B1 tipa i to 27,5% (11/40). Nema statistički značajne razlike u uzorku (p=0,264).

5.21.13.3. Procjena odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju prema molekularnom tipu karcinoma za “triple” negativnu grupu

U tabeli 67. i grafikonu 115. prikazana je struktura “triple” negativne grupe prema molekularnom tipu karcinoma i RCB procjeni odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju.

Tabela 67. Korelacija “triple” negativne grupe prema molekularnom tipu karcinoma i RCB

		RCB – procjena odgovora na th									
		Kompletan		Približno kompletan		Parcijalni		Nema odgovora		Ukupno	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Molekularni tip	Luminalni A	0	0,0	1	2,5	1	2,5	0	0,0	2	5,0
	Luminalni B1	0	0,0	1	2,5	2	5,0	5	12,5	8	20,0
	Luminalni B2	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	Basal like	8	20,0	4	10,0	12	30,0	6	15,0	30	75,0
	Ukupno	8	20,0	6	15,0	15	37,5	11	27,5	40	100,0

$\chi^2=9,583$; p=0,143; rho=-0,217; p=0,179

Nakon provedene neoadjuvantne hemoterapije u "triple" negativnoj grupi je bilo 20,0% (8/40) ispitanica sa kompletним odgovorom, sve basal like molekularnog tipa. Bilo je 27,5% (11/40) slučajeva hemorezistentnih karcinoma, od čega najveći broj 15,0% (6/40) kod basal like tipa, a 12,5% (5/40) kod Luminal B1 tipa. Nema statistički značajne razlike u uzorku ($p=0,143$).

5.21.14. Procjena odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju prema statusu mikrokalcifikata u karcinomu

U tabeli 68. prikazana je struktura uzorka prema statusu mikrokalcifikata u karcinomu i RCB procjeni odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju.

Tabela 118. Korelacija uzorka prema statusu mikrokalcifikata u karcinomu i RCB

Grupa		RCB - procjena odgovora na th								Ukupno		
		kompletan odgovor		približno kompletan		parcijalni		nema odgovora (hemorezistencija)				
		N	%	N	%	N	%	N	%			
Hormonalno pozitivni	Mikrokalcifikati	da	1	20,0	0	0,0	5	35,7	8	44,4	14	35,0
		ne	4	80,0	3	100,0	9	64,3	10	55,6	26	65,0
		Ukupno	5	100,0	3	100,0	14	100,0	18	100,0	40	100,0
"Triple" negativni	Mikrokalcifikati	da	1	12,5	1	16,7	3	20,0	1	9,1	6	15,0
		ne	7	87,5	5	83,3	12	80,0	10	90,9	34	85,0
		Ukupno	8	100,0	6	100,0	15	100,0	11	100,0	40	100,0
Ukupno	Mikrokalcifikati	da	2	15,4	1	11,1	8	27,6	9	31,0	20	25,0
		ne	11	84,6	8	88,9	21	72,4	20	69,0	60	75,0
		Ukupno	13	100,0	9	100,0	29	100,0	29	100,0	80	100,0

Grupa	Chi-Square Tests				Asymptotic Significance (2-sided)
		Value	df		
Hormonalno pozitivni	Pearson Chi-Square	2,819 ^b	3		,420
	Likelihood Ratio	3,812	3		,283
	Linear-by-Linear Association	1,917	1		,166
	N of Valid Cases	40			
"Triple" negativni	Pearson Chi-Square	,648 ^c	3		,885
	Likelihood Ratio	,668	3		,881
	Linear-by-Linear Association	,020	1		,886
	N of Valid Cases	40			
Ukupno	Pearson Chi-Square	2,234 ^a	3		,525
	Likelihood Ratio	2,446	3		,485
	Linear-by-Linear Association	1,779	1		,182
	N of Valid Cases	80			

Grupa	Symmetric Measures				Approximate T ^b	Approximate Significance
		Value	Asymptotic Standard Error ^a			
Hormonalno pozitivni	Interval by Interval	Pearson's R	-,222	,140	-1,402	,169 ^c
	Ordinal by Ordinal	Spearman Correlation	-,222	,146	-1,405	,168 ^c
	N of Valid Cases		40			
"Triple" negativni	Interval by Interval	Pearson's R	,023	,143	,141	,889 ^c
	Ordinal by Ordinal	Spearman Correlation	,038	,142	,235	,816 ^c
	N of Valid Cases		40			
Ukupno	Interval by Interval	Pearson's R	-,150	,102	-1,341	,184 ^c
	Ordinal by Ordinal	Spearman Correlation	-,148	,105	-1,318	,191 ^c
	N of Valid Cases		80			

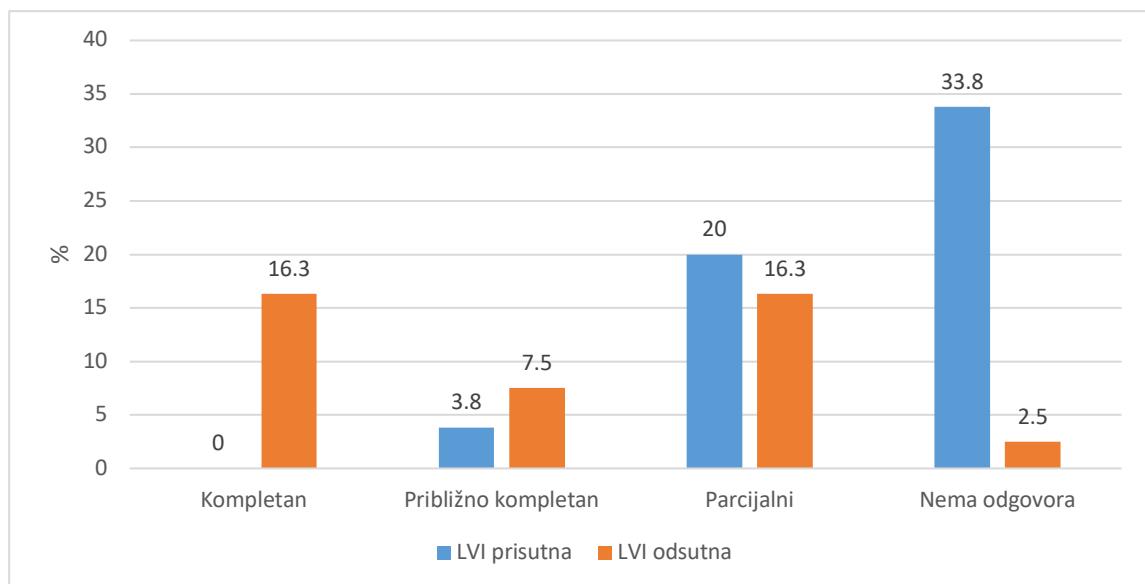
Hormonalno pozitivni karcinomi su imali pozitivne mikrokalcifikate u 35,0% (14/40), a "triple" negativni u 15,0% (6/40) slučajeva. Od 16,3% (13/80) slučajeva sa kompletnim odgovorom na hemoterapiju kod ukupno 15,3% (2/13) su bili prisutni mikrokalcifikati u

tumoru, po jedan u obje grupe. Kod 36,3% (29/80) hemorezistentnih karcinoma mikrokalcifikati su nađeni kod 31,0% (9/29) slučajeva, od toga kod 88,8% (8/9) u hormonalno pozitivnoj grupi. Mikrokalcifikati u karcinomu, u našem ispitivanom uzorku, su procentualno bili češće prisutni u grupi hormonalno pozitivnih tumora.

5.21.15. Procjena odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju prema limfovaskularnoj invaziji u karcinomu

5.21.15.1. Procjena odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju prema limfovaskularnoj invaziji u karcinomu na kompletном uzorku

U grafikonu 51. prikazana je struktura kompletног uzorka prema limfovaskularnoj invaziji u karcinomu i RCB procjeni odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju.



Slika 51. Korelacija kompletног uzorka prema LVI karcinoma i RCB

Limfovaskularna invazija u karcinomu poslije neoadjuvantne hemoterapije je bila prisutna kod 57,5% (46/80) slučajeva, od kojih je 33,8% (27/80) imalo hemorezistentni karcinom, a niti jedan nije imao kompletan odgovor na terapiju. Karcinomi sa prisutnom limfovaskularnom invazijom su imali slabiji odgovor na hemoterapiju, a statističkom analizom je zabilježena statistički značajna razlika ($\chi^2=34,846$; $p=0,0001$).

5.21.15.2. Procjena odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju prema limfovaskularnoj invaziji u hormonalno pozitivnom karcinomu

U tabeli 69. prikazana je struktura hormonalno pozitivne grupe prema limfovaskularnoj invaziji u karcinomu i RCB procjeni odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju.

Tabela 69. Korelacija hormonalno pozitivne grupe prema LVI karcinoma i RCB

		RCB – procjena odgovora na th									
		Kompletan		Približno kompletan		Parcijalni		Nema odgovora		Ukupno	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
LVI	Da	0	0,0	1	2,5	8	20,0	17	42,5	26	65,0
	Ne	5	12,5	2	5,0	6	15,0	1	2,5	14	35,0
	Ukupno	5	12,5	3	7,5	14	35,0	18	45,0	40	100,0

$\chi^2=17,848$; $p=0,0001$; $\rho=-0,652$; $p=0,0001$

Limfovaskularna invazija u karcinomu poslije neoadjuvantne hemoterapije je bila prisutna kod 65,0% (26/40) slučajeva, od kojih je 42,5% (17/40) imalo hemorezistentni karcinom, a niti jedan nije imao kompletan odgovor. Hormonalno pozitivni karcinomi sa prisutnom limfovaskularnom invazijom su imali slabiji odgovor na hemoterapiju, a statističkom analizom je zabilježena statistički značajna razlika ($p=0,0001$).

5.21.15.3. Procjena odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju prema limfovaskularnoj invaziji u trostruko negativnom karcinomu

U tabeli 70. prikazana je struktura “triple” negativne grupe prema limfovaskularnoj invaziji u karcinomu i RCB procjeni odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju.

Tabela 70. Korelacija “triple” negativne grupe prema LVI karcinoma i RCB

		RCB – procjena odgovora na th									
		Kompletan		Približno kompletan		Parcijalni		Nema odgovora		Ukupno	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
LVI	Da	0	0,0	2	5,0	8	20,0	10	25,0	20	50,0
	Ne	8	20,0	4	10,0	7	17,5	1	2,5	20	50,0
	Ukupno	8	20,0	6	15,0	15	37,5	11	27,5	40	100,0

$\chi^2=16,097$; $p=0,0001$; $\rho=-0,629$; $p=0,0001$

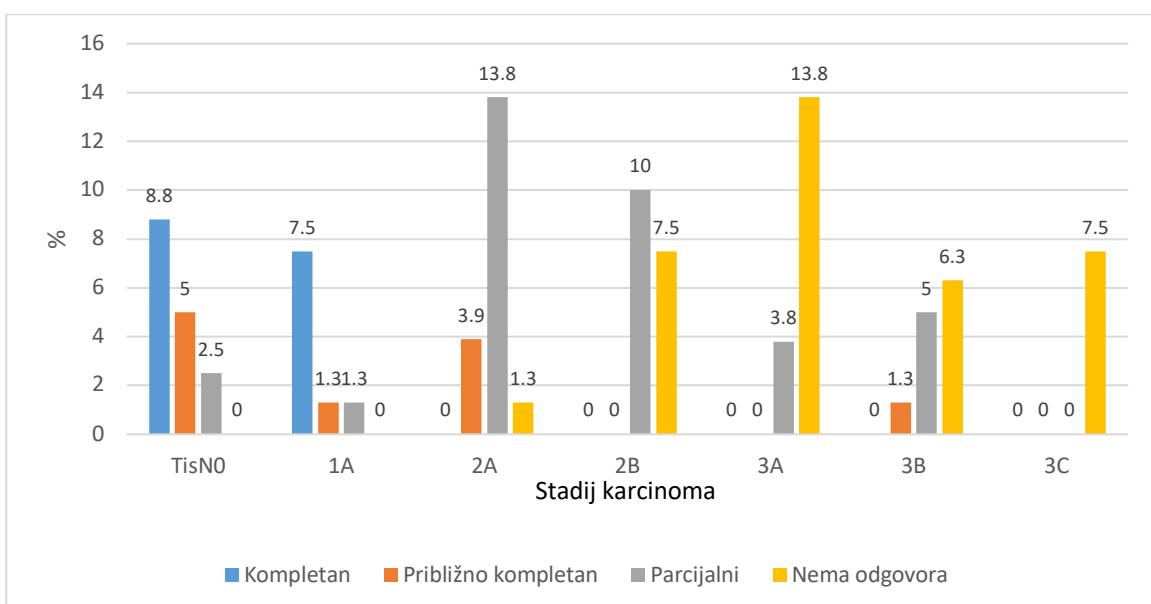
Limfovaskularna invazija u karcinomu poslije neoadjuvantne hemoterapije je bila prisutna kod 50,0% (20/40) slučajeva, od kojih je 25,0% (10/40) imalo hemorezistentni karcinom, a niti jedan nije imao kompletan odgovor na terapiju. “triple” negativni karcinomi sa

prisutnom limfovaskularnom invazijom su imali slabiji odgovor na hemoterapiju, a statističkom analizom je zabilježena statistički značajna razlika ($p=0,0001$).

5.21.16. Procjena odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju prema stadiju karcinoma

5.21.16.1. Procjena odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju prema stadiju karcinoma na kompletном uzorku

U grafikonu 52. prikazana je struktura kompletног uzorka prema stadiju karcinoma i RCB procjeni odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju.



Slika 52. Korelacija kompletног uzorka prema stadiju karcinoma i RCB

Poslije neoadjuvantne hemoterapije u ispitivanom uzorku je najviše bilo karcinoma stadija 2A kod 18,8% (15/80) slučajeva, od kojih je 1,3% (1/80) imalo hemorezistentni karcinom, a niti jedan nije imao kompletan odgovor na terapiju. Samo in situ karcinom je nađen kod 16,3% (13/80) tumora. Najmanje je bilo slučajeva karcinoma stadija 3C i to 7,5% (6/80). Karcinomi višeg stadija bolesti su imali slabiji odgovor na hemoterapiju, a statističkom analizom je zabilježena statistički značajna razlika ($\chi^2=85,974$; $p=0,0001$).

5.21.16.2. Procjena odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju prema stadiju karcinoma u hormonalno pozitivnoj grupi

U tabeli 71. prikazana je struktura hormonalno pozitivne grupe prema stadiju karcinoma i RCB procjeni odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju.

Tabela 71. Korelacija hormonalno pozitivne grupe prema stadiju karcinoma i RCB

		RCB – procjena odgovora na th									
		Kompletan		Približno kompletan		Parcijalni		Nema odgovora		Ukupno	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Stadij	TisN0	4	10,0	1	2,5	0	0,0	0	0,0	5	12,5
	1A	1	2,5	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	2,5
	2A	0	0,0	2	5,0	7	17,5	1	2,5	10	25,0
	2B	0	0,0	0	0,0	4	10,0	4	10,0	8	20,0
	3A	0	0,0	0	0,0	2	5,0	7	17,5	9	22,5
	3B	0	0,0	0	0,0	1	2,5	2	5,0	3	7,5
	3C	0	0,0	0	0,0	0	0,0	4	10,0	4	10,0
	Ukupno	5	12,5	3	7,5	14	35,0	18	45,0	40	100,0

$\chi^2=52,154$; $p=0,0001$; $\rho=0,804$; $p=0,0001$

Poslije neoadjuvantne hemoterapije najviše je bilo hormonalno pozitivnih karcinoma stadija 2A kod 25,0% (10/40) slučajeva, od kojih je 2,5% (1/40) imalo hemorezistentni karcinom, a niti jedan nije imao kompletan odgovor na terapiju. Najmanje je bilo slučajeva karcinoma stadija 1A i to 2,5% (1/40). Karcinomi višeg stadija bolesti su imali slabiji odgovor na hemoterapiju, a statističkom analizom je zabilježena statistički značajna razlika ($p=0,0001$).

5.21.16.3. Procjena odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju prema stadiju karcinoma u trostruko negativnoj grupi

U tabeli 72. prikazana je struktura “triple” negativne grupe prema stadiju karcinoma i RCB procjeni odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju.

Tabela 72. Korelacija “triple” negativne grupe prema stadiju karcinoma i RCB

		RCB – procjena odgovora na th									
		Kompletan		Približno kompletan		Parcijalni		Nema odgovora		Ukupno	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Stadij	TisN0	3	7,5	3	7,5	2	5,0	0	0,0	8	20,0
	1A	5	12,5	1	2,5	1	2,5	0	0,0	7	17,5
	2A	0	0,0	1	2,5	4	10,0	0	0,0	5	12,5
	2B	0	0,0	0	0,0	4	10,0	2	5,0	6	15,0
	3A	0	0,0	0	0,0	1	2,5	4	10,0	5	12,5
	3B	0	0,0	1	2,5	3	7,5	3	7,5	7	17,5
	3C	0	0,0	0	0,0	2	5,0	2	5,0	2	5,0
	Ukupno	8	20,0	6	15,0	15	37,5	11	27,5	40	100,0

$$\chi^2=41,550; p=0,001; \text{rho}=0,721; p=0,047$$

Poslije neoadjuvantne hemoterapije najviše je bilo “triple” negativnih karcinoma stadija TisN0 kod 20,0% (8/40) slučajeva, od kojih je 7,5% (3/40) imalo kompletan odgovor na terapiju, a niti jedan nije imao hemorezistentni karcinom. Najmanje je bilo slučajeva karcinoma stadija 3C i to 5,0% (2/40). Karcinomi višeg stadija bolesti su imali slabiji odgovor na hemoterapiju, a statističkom analizom je zabilježena statistički značajna razlika ($p=0,001$).

5.21.17. Procjena odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju prema celularnosti karcinoma

5.21.17.1. Procjena odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju komplettnog uzorka prema celularnosti karcinoma

U tabeli 73. prikazana je struktura komplettnog uzorka prema celularnosti karcinoma i RCB procjeni odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju.

Tabela 73. Korelacija komplettnog uzorka prema celularnosti karcinoma i RCB

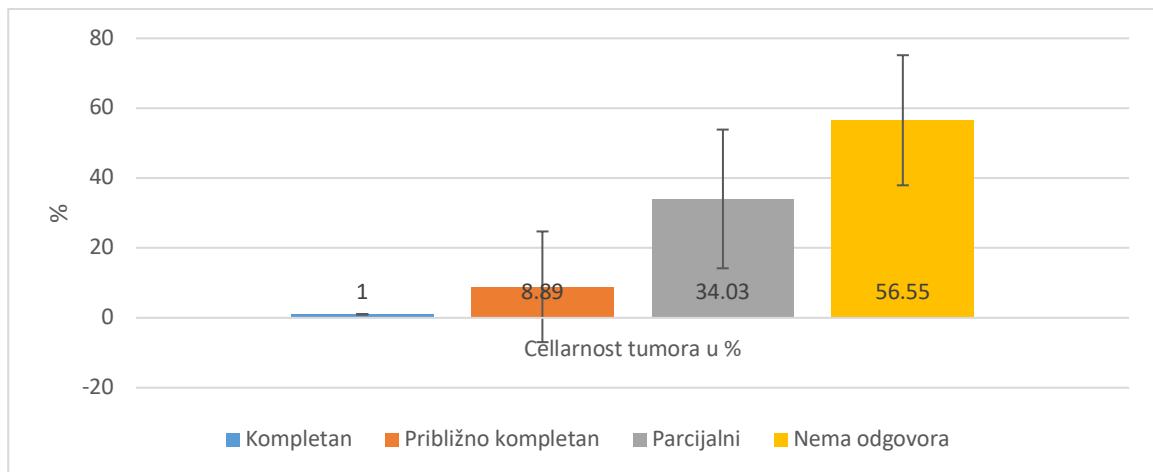
Descriptives								
	Celularnost tumora u procentima							
	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95 Confidence Interval for Mean			
kompletan odgovor	13	1,0000	,00000	,00000	1,0000	1,0000	1,00	1,00
približno kompletan	9	8,8889	15,84649	5,28216	-3,2918	21,0696	1,00	50,00
parcijalni odgovor	29	34,0345	19,85210	3,68644	26,4831	41,5858	1,00	80,00
nema odgovora	29	56,5517	18,61755	3,45719	49,4700	63,6335	25,00	90,00
Ukupno	80	34,0000	26,93875	3,01184	28,0051	39,9949	1,00	90,00

ANOVA

	Celularnost tumora u procentima				
	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	34580,973	3	11526,991	38,509	,000
Within Groups	22749,027	76	299,329		
Ukupno	57330,000	79			

rho=0,767; p=0,0001

U grafikonu 53. prikazana je struktura komplettnog uzorka prema prosječnoj vrijednosti celularnosti karcinoma i RCB procjeni odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju.



Slika 53. Korelacija prosječne vrijednosti cellarnosti tumora u kompletnom uzorku u procentima i RCB

Karcinomi sa prosječno većim vrijednostima celularnosti su imali slabiji odgovor na hemoterapiju, a statističkom analizom je zabilježena statistički značajna razlika ($F=38,509$; $p=0,0001$).

5.21.17.2. Procjena odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju hormonalno pozitivne grupe prema celularnosti karcinoma

U tabeli 74. prikazana je struktura hormonalno pozitivnih karcinoma prema celularnosti tumora i RCB procjeni odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju.

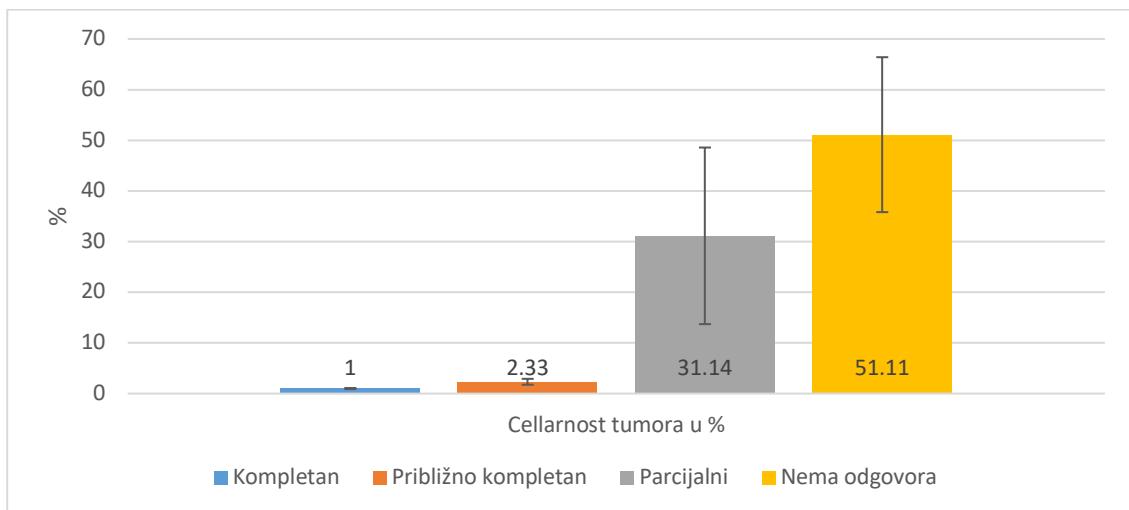
Tabela 74. Korelacija uzorka hormonalno pozitivnih karcinoma prema celularnosti tumora i RCB

Descriptives								
	Celularnost tumora u procentima							
	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95 Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
kompletan odgovor	5	1,0000	,00000	,00000	1,0000	1,0000	1,00	1,00
približno kompletan	3	2,3333	,57735	,33333	,8991	3,7676	2,00	3,00
parcijalni odgovor	14	31,1429	17,42614	4,65733	21,0813	41,2044	1,00	50,00
nema odgovora	18	51,1111	15,29663	3,60545	43,5043	58,7179	30,00	80,00
Ukupno	40	34,2000	23,62224	3,73500	26,6452	41,7548	1,00	80,00

ANOVA					
	Celularnost tumora u procentima				
	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	13836,241	3	4612,080	20,948	,000
Within Groups	7926,159	36	220,171		
Ukupno	21762,400	39			

rho=0,781; p=0,0001

U grafikonu 54. prikazana je struktura hormonalno pozitivnih karcinoma prema prosječnoj celularnosti tumora i RCB procjeni odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju.



Slika 54. Korelacija prosječne vrijednosti cellarnosti tumora u grupi 1. u procentima i RCB

Hormonalno pozitivni karcinomi sa prosječno većim vrijednostima celularnosti su imali slabiji odgovor na neoadjuvantnu hemoterapiju, a statističkom analizom je zabilježena statistički značajna razlika ($F=20,948$; $p=0,0001$; $\rho=0,775$; $p=0,0001$).

5.21.17.3. Procjena odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju trostruko negativnih karcinoma prema celularnosti tumora

U tabeli 75. prikazana je struktura “triple” negativnih karcinoma prema celularnosti tumora i RCB procjeni odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju.

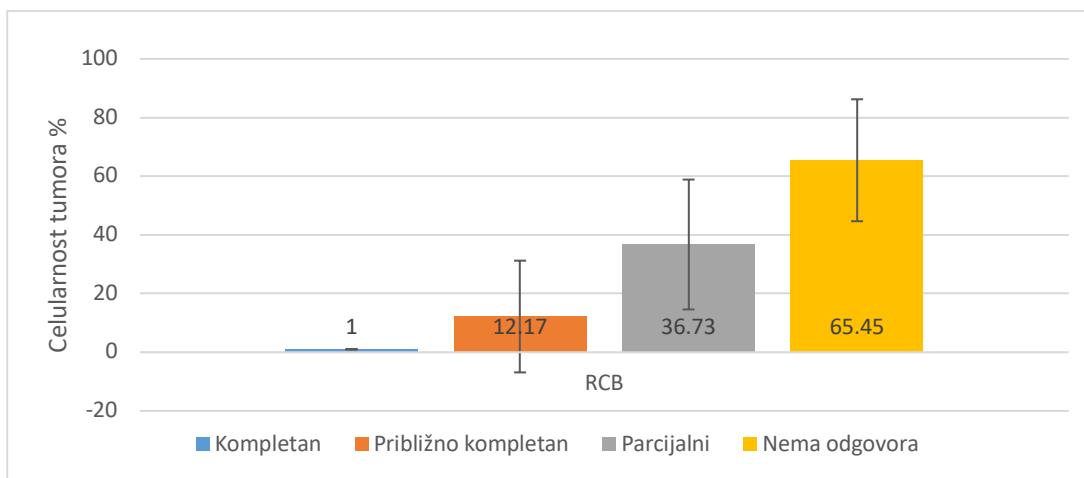
Tabela 75. Korelacija uzorka trostruko negativnih karcinoma prema celularnosti tumora i RCB

Descriptives								
	Celularnost tumora u procentima							
	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95 Confidence Interval for Mean			
kompletan odgovor	8	1,0000	,00000	,00000	1,0000	1,0000	1,00	1,00
približno kompletan	6	12,1667	19,05168	7,77782	-7,8268	32,1602	1,00	50,00
parcijalni odgovor	15	36,7333	22,13745	5,71586	24,4740	48,9926	1,00	80,00
nema odgovora	11	65,4545	20,79117	6,26877	51,4868	79,4222	25,00	90,00
Ukupno	40	33,8000	30,19781	4,77469	24,1423	43,4577	1,00	90,00

ANOVA					
	Celularnost tumora u procentima				
	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	22565,906	3	7521,969	20,832	,000
Within Groups	12998,494	36	361,069		
Ukupno	35564,400	39			

$\rho=0,784$; $p=0,0001$

U grafikonu 55. prikazana je struktura “triple” negativnih karcinoma prema prosječnoj vrijednosti celularnosti tumora i RCB procjeni odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju.



Slika 55. Korelacija prosječne vrijednosti cellarnosti tumora u grupi 2. u procentima i RCB

Trostruko negativni karcinomi sa prosječno većim vrijednostima celularnosti su imali slabiji odgovor na neoadjuvantnu hemoterapiju, a statističkom analizom je zabilježena statistički značajna razlika ($F=20,832$; $p=0,0001$; $\rho=0,816$; $p=0,0001$).

Na kompletном ispitivanom uzorku i pojedinačno po grupama, analiza varijance ANOVA pokazuje da postoji statistički značajna povezanost između celularnosti karcinoma i procjene odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju. Veća celularnost karcinoma je i veći RCB tj. lošiji odgovor tumora na neoadjuvantnu hemoterapiju.

Prosječno veća celularnost je kod karcinoma koji su imali slabiji odgovor na hemoterapiju, a što je pokazano i putem Pearson-ovog koeficijenta korelacijske (rho=0,767; $p=0,0001$ i rho=0,781; $p=0,0001$ i rho=0,784; $p=0,0001$).

Analiza celularnosti tumora χ^2 testom pokazuje da postoji statistički značajna razlika u korelaciji celularnosti tumora i odgovora na hemoterapiju, kako na kompletnom ispitivanom uzorku tako i pojedinačno po grupama ($p=0,0001$).

5.22. Korelacija procjene odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju prema ispitivanim faktorima

5.22.1. Korelacija procjene odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju prema ispitivanim faktorima na kompletnom uzorku

U tabelama 76. i 77. prikazana je RCB procjena odgovora na hemoterapiju prema ispitivanim faktorima u kompletном uzorku.

Tabela 76. Korelacija kompletног uzorka prema primarnim ispitivanim faktorima i RCB

Model	Coefficients ^a					
	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.	95,0% Confidence Interval for B
	B	Std. Error	Beta			Lower Bound
1 (Constant)	2,889	,707		4,085	,000	1,479 4,298
Ki-67 proliferacijski faktor	-,108	,168	-,080	-,644	,522	-,442 ,226
BCL-2 ekspresija	-,015	,099	-,017	-,148	,883	-,212 ,182
CA-IX ekspresija	-,165	,303	-,068	-,545	,588	-,770 ,439
Post op - Ki-67 proliferacijski faktor	-,034	,175	-,023	-,196	,845	-,383 ,315
Post op - BCL-2 eksresija	,043	,092	,056	,474	,637	-,139 ,226
Post op - CA-IX ekspresija	,420	,347	,142	1,211	,230	-,271 1,112

a. Dependent Variable: RCB - procjena odgovora na terapiju

Jedan od ciljeva je bio da se analizira povezanost biomarkera Ki-67, BCL-2 i CA-IX sa stepenom patološke regresije hormonski pozitivnih i trostruko negativnih karcinoma dojke djelovanjem sekvencijalne neoadjuvantne hemoterapije sa antraciklinima i taksanima, i da se pronađe nezavisni prediktivni i prognostički faktor.

U odnosu sa RCB procjenom odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju niti jedan od navedenih primarnih faktora nema statistički značajnu povezanost ili se može smatrati nezavisnim prediktivnim faktorom.

Tabela 77. Korelacija kompletног uzorka prema ostalim ispitivanim faktorima i RCB

Model	Coefficients ^a					
	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.	95,0% Confidence Interval for B
	B	Std. Error	Beta			Lower Bound
1 (Constant)	2,290	,916		2,501	,015	,461
Lokalizacija tumora	,034	,045	,053	,756	,453	-,056
Histološki tip	,100	,260	,028	,386	,701	-,419
Molekularni tip	,059	,200	,064	,297	,768	-,341
Limfonodi aksile	,168	,100	,119	1,678	,098	-,032
Nottingham histološki skor	-,344	,169	-,162	-2,030	,046	-,682
In situ komponenta	-,218	,165	-,091	-1,327	,189	-,547
Mikrokalcifikati	-,102	,181	-,042	-,560	,577	-,464
Er receptor	-,422	,560	-,199	-,753	,454	-1,541
PgR receptor	,038	,266	,018	,145	,885	-,492
HER2	,372	,329	,126	1,131	,262	-,285
Ki67 proliferacijski faktor	-,020	,100	-,015	-,200	,842	-,219
BCL-2 ekspresija	-,074	,060	-,087	-1,239	,220	-,194
CAIX ekspresija	-,173	,190	-,071	-,913	,365	-,552
Cellarnost tumora u procentima	,029	,003	,737	10,323	,000	,024
Resekcione margine	,640	,272	,159	2,351	,022	,096
a. Dependent Variable: RCB - procjena odgovora na terapiju						

Ako uvedemo ostale varijable onda su: Nottingham histološki skor, celularnost tumora i resekcione marginе varijable koje pokazuju uticaj na odgovor karcinoma na neoadjuvantnu hemoterapiju.

5.22.2. Korelacija procjene odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju prema ispitivanim faktorima za grupu hormonalno pozitivnih karcinoma

U tabelama 78. i 79. prikazana je RCB procjena odgovora na hemoterapiju prema ispitivanim faktorima za grupu hormonski pozitivnih tumora.

Tabela 78. Korelacija hormonalno pozitivne grupe prema primarno ispitivanim faktorima i RCB

Model	Coefficients ^a						
	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients Beta	t	Sig.	95,0 Confidence Interval for B	
	B	Std. Error				Lower Bound	Upper Bound
1 (Constant)	3,423	1,414		2,420	,021	,546	6,300
Ki67 proliferacijski faktor	,136	,219	,109	,622	,538	-,310	,583
BCL-2 ekspresija	-,007	,148	-,009	-,051	,960	-,309	,294
CAIX ekspresija	-,432	,606	-,129	-,712	,481	-1,666	,802
Post op - Ki67 proliferacijski faktor	-,368	,272	-,246	-1,352	,185	-,922	,186
Post op - BCL-2 ekspresija	,010	,127	,014	,080	,936	-,249	,269
Post op - CAIX ekspresija	,397	,690	,104	,575	,569	-1,006	1,800

a. Dependent Variable: RCB - procjena odgovora na hemoterapiju

U odnosu sa RCB procjenom odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju niti jedan od navedenih faktora nema statistički značajnu povezanost ili se može smatrati nezavisnim prediktivnim faktorom.

Tabela 79. Korelacija hormonalno pozitivne grupe prema ostalim ispitivanim faktorima i RCB

Model	Coefficients ^a						
	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients Beta	t	Sig.	95,0 Confidence Interval for B	
	B	Std. Error				Lower Bound	Upper Bound
1 (Constant)	2,306	1,939		1,189	,246	-1,688	6,300
Lokalizacija tumora	,008	,078	,013	,106	,916	-,153	,169
Histološki tip	,004	,330	,001	,012	,990	-,676	,684
Molekularni tip	,020	,219	,015	,089	,929	-,432	,471
Limfonodi aksile	,299	,145	,216	2,059	,050	,000	,597
Nottingham histološki skor	-,209	,279	-,099	-,751	,460	-,783	,365
In situ komponenta	-,059	,238	-,026	-,247	,807	-,549	,431
Mikrokalcifikati	-,177	,284	-,084	-,625	,538	-,762	,408
PgR receptor	,023	,303	,009	,076	,940	-,600	,646
HER2	,351	,355	,160	,989	,332	-,381	1,084
Ki67 proliferacijski faktor	-,200	,153	-,160	-1,308	,203	-,515	,115
BCL-2 ekspresija	-,135	,089	-,167	-1,522	,141	-,317	,048
CAIX ekspresija	-,493	,375	-,147	-1,315	,200	-1,265	,279
Cellarnost tumora u procentima	,031	,006	,723	5,011	,000	,018	,044
Resekcione marginе	,593	,514	,129	1,153	,260	-,466	1,653

a. Dependent Variable: RCB - procjena odgovora na hemoterapiju

Limfonodi aksila imaju graničnu p vrijednost, a cellarnost tumora pokazuje statistički značajan uticaj na odgovor hormonalno pozitivnog karcinoma na neoadjuvantnu hemoterapiju.

5.22.3. Korelacija procjene odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju prema ispitivanim faktorima za grupu trostruko negativnih karcinoma

U tabeli 80. i 81. prikazana je RCB procjena odgovora na hemoterapiju prema ispitivanim faktorima za grupu “triple” negativnih tumora.

Tabela 80. Korelacija hormonalno negativne grupe prema primarno ispitivanim faktorima i RCB

Model		Coefficients ^a					
		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients		t	Sig.
		B	Std. Error	Beta			
1	(Constant)	2,271	1,110			2,046	,049
	Ki67 proliferacijski faktor	-,339	,290	-,218	-1,170	,250	-,929
	BCL2 ekspresija	-,018	,157	-,021	-,118	,907	-,337
	CAIX ekspresija	,168	,405	,077	,415	,681	-,656
	Post op - Ki67 proliferacijski faktor	,232	,238	,165	,972	,338	-,253
	Post op - BCL2 ekspresija	,004	,139	,005	,030	,976	-,279
	Post op - CAIX ekspresija	,647	,434	,252	1,490	,146	-,236

a. Dependent Variable: RCB - procjena odgovora na terapiju

U odnosu sa RCB procjenom odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju niti jedan od navedenih faktora nema statistički značajnu povezanost ili se može smatrati nezavisnim prediktivnim faktorom.

Tabela 81. Korelacija hormonalno negativne grupe prema ostalim ispitivanim faktorima i RCB

Model		Coefficients ^a					
		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients		t	Sig.
		B	Std. Error	Beta			
1	(Constant)	2,029	1,442			1,407	,170
	Lokalizacija tumora	,039	,064	,062	,610	,547	-,091
	Histološki tip	,315	,570	,064	,553	,585	-,852
	Limfonodi aksile	,064	,168	,045	,380	,707	-,280
	Nottingham histološki skor	-,535	,295	-,216	-1,814	,080	-1,139
	In situ komponenta	-,299	,256	-,121	-1,165	,254	-,824
	Mikrokalcifikati	,067	,312	,022	,215	,831	-,571
	Ki67 proliferacijski faktor	,175	,170	,113	1,033	,311	-,173
	BCL2 ekspresija	-,049	,094	-,055	-,519	,608	-,243
	CAIX ekspresija	-,151	,278	-,069	-,544	,591	-,721
	Cellarnost tumora u procentima	,030	,004	,840	7,902	,000	,022
	Resekcione margine	,796	,368	,223	2,164	,039	,043

a. Dependent Variable: RCB - procjena odgovora na hemoterapiju

Cellarnost i resekcione margine pokazuju statistički značajan uticaj na odgovor hormonalno negativnog karcinoma na neoadjuvantnu hemoterapiju.

6. DISKUSIJA

Savremeni skrining karcinoma dojke je sve bolji, ali i dalje postoji određen broj slučajeva koji se otkriju u lokalno uznapredovaloj fazi bolesti sa velikim tumorom, bez znakova udaljenih metastaza, visokog histološkog gradusa i izrazitih aksilarnih metastaza ili sa inflamiranim karcinomom ili karcinomom koji je egzulcerirao.

Kod lokalno uznapredovalih karcinoma dojke razvijanje novih dijagnostičkih metoda i hemoterapijskih lijekova uz multidisciplinarni konzilijski pristup bolesnicama i individualizaciju svakog slučaja dovodi do toga da se redoslijed terapijskog tretmana često mijenja i primarno se uključuje hemoterapija, najčešće na bazi antraciklina ili na bazi taksana.

Neoadjuvantna sistemska terapija je primarno služila za tretman inoperabilnih karcinoma dojke. Unatrag par decenija se ovaj terapijski pristup pokazao korisnim i kod raznih drugih slučajeva karcinoma dojke uključujući i ranu fazu bolesti. Kod bolesnica koje su primale neoadjuvantnu hemoterapiju i onih koje su primale adjuvantnu terapiju nekoliko studija je poredilo stepen ukupnog preživljavanja i nisu pokazale značajnu razliku, kao niti razliku u progresiji bolesti i ponovne pojave bolesti ili pojave lokalnog recidiva (62,63,64).

U određenom broju slučajeva, zavisno od molekularnih podtipova karcinoma dojke, konverzija redoslijeda onkološke terapije i uvođenje neoadjuvantne hemoterapije dovodi do mijenjanja kvaliteta nekih od osobina karcinoma u smislu smanjivanja dimenzija tumora, promjene u histološkom gradusu, statusu limfovaskularne invazije i celularnosti karcinoma, stepenu ekspresije hormonalnih i HER2 receptora kao i indeksa Ki-67 u samom karcinomu.

Neoadjuvantna terapija omogućava procjenu odgovora tumora na živom tkivu, bez potrebe za dugogodišnjim praćenjem dok je kompletan patološki odgovor tumora na terapiju udružen sa dužim periodom bez bolesti (62,63).

Loo i sar. (2008) navode da praćenje odgovora na neoadjuvantnu terapiju potencijalno može dati mogućnost korekcije terapijskog režima u ranoj fazi kod slabog odgovora. Rana promjena terapijskog režima može imati veliku korist za poboljšanje preživljavanja (65).

Kod lokalno uznapredovalih karcinoma dojke sa izrazitim metastazama u aksilarne limfne čvorove postoji i visok rizik javljanja udaljenih metastaza na organima te se uključivanjem neoadjuvantne hemoterapije u određenom broju slučajeva blokira daljnja progresija bolesti.

Minckwitz i sar. (2008) su objavili da je Gepar-Trio ispitivanje, prvo koje je bilo vezano za procjenu poboljšanja preživljavanja kod neoadjuvantne hemoterapije, pokazalo da pacijenti koji slabo reaguju na terapiju ranom promjenom terapijske šeme nemaju dugoročnu korist u ukupnom preživljavanju (66).

U našoj studiji je bilo uključeno 90,0% (72/80) pacijentica sa duktalnim karcinomom i 10,0% (8/80) pacijentica sa lobularnim karcinomom dojke. Lobularni karcinomi su procentualno bili češći u hormonski pozitivnoj grupi, Luminal A-like podtip, ali bez statistički značajne ($p=0,132$) razlike. Rezultati u našoj studiji su pokazali da duktalni karcinomi imaju bolju regresiju tumora nego lobularni karcinomi, a što je u skladu sa objavljenim istraživanjima u kojim se navodi da postoji malo dokaza koji pokazuju korist neoadjuvantne hemoterapije kod lobularnog karcinoma i da je neoadjuvantna endokrina terapija kod ILC pozitivnog na hormonske receptore bolji terapijski pristup. Uprkos slabijem pCR na hemoterapiju pacijenti sa lobularnim karcinomima imaju bolje preživljavanje nego pacijenti sa duktalnim karcinomima. Prema navedenom pCR nije prediktivni faktor za lobularne karcinome (67,68,69).

Gahlaut i sar. (2016) su u svom istraživanju zapazili da poslije neoadjuvantne hemoterapije dolazi do značajne promjene u morfologiji tumora, gradusu, statusu hormonskih i HER2 receptora. Kod 16,5% slučajeva sa rezidualnim tumorom su našli promjenu histološkog tipa sa porastom broja lobularnih i metaplastičnih karcinoma (217).

Peng i sar. (2019) navode da kod duktalnih karcinoma dojke koji nisu imali kompletan patološki odgovor na neoadjuvantnu hemoterapiju dolazi do promjene u ekspresiji Ki-67, HER2, hormonalnih receptora i P53 u smislu redukcije (181).

Kompletan patološki odgovor (pCR) na terapiju u ukupnom uzorku je bio kod 16,3% ispitanica (13/80) sa duktalnim karcinomom. U obje ispitivane grupe duktalni karcinomi su imali bolji odgovor na neoadjuvantnu hemoterapiju iako analiza nije pokazala statistički značajnu razliku ($p=0,378$; $p=0,750$), sa češćim kompletним odgovorom kod hormonalno negativnih karcinoma. Dobijeni rezultati su podudarni sa rezultatima u objavljenim studijama gdje se navodi da kompletan patološki odgovor (pCR) tumora na neoadjuvantnu terapiju češće imaju karcinomi kod žena mlađih od 40 g, dimenzije tumora < 2 cm, duktalnih karcinoma, visokog nuklearnog gradusa, visokih vrijednosti nuklearne proliferacije (visokog Ki-67), ER negativnih, trostruko negativnih i HER2 pozitivnih (80,81,82,83).

Kompletni patološki odgovor na terapiju ne prognozira bolje preživljavanje i duži period bez bolesti kod histološki lobularnih karcinoma (38,85).

Peintinger i sar. (2008) su zapazili da je procentualno 25% rezidualnih karcinoma dojke nakon neoadjuvantne hemoterapije imalo minimalnu celularnost tumora, češće u lobularnom karcinomu i kod dobro diferenciranih i umjereno diferenciranih karcinoma. (196).

Poslije neoadjuvantne hemoterapije kod ispitanica iz studije najčešće su rađeni radikalni operativni zahvati dojke, radikalna mastektomija. Poštredni zahvat na dojci je urađen kod 7,5% (3/40) ispitanica iz hormonalno pozitivne grupe, a kod 10,0% (4/40) pacijentica iz hormonalno negativne grupe. Radikalna mastektomija je vjerovatno češće rađena zbog uznapredovalosti karcinoma, a u nekim slučajevima su poštovane odluke pacijentica da se operativno odstrani dojka. Kompletan patološki odgovor na hemoterapiju u obje ispitivane grupe je nađen kod 12,5% (10/80) ispitanica kojima je urađena radikalna mastektomija i kod 3,7% (3/80) ispitanica sa poštendnim operativnim zahvatom. Dobijeni rezultati u ovoj studiji u vezi obima operativnog zahvata su u skladu sa rezultatima autora koji su objavljeni u dostupnoj literaturi, sa posebnim osvrtom na procjenu mogućih recidiva karcinoma kod poštendnih operacija na dojkama.

Poštredni operativni zahvat nakon neoadjuvantne hemoterapije nosi rizik lokalnog recidiva bolesti. Mogućnost recidiva je manja uz kombinaciju sa iradijacijonom terapijom. Za procjenu mogućnosti izvođenja poštendne hirurgije kao i da se smanji vjerovatnoća lokalnog recidiva karcinoma služi MD Anderson Prognostic Index (MDAPI). Porede se varijable: limfonodi N2 i N3 grupe, rezidualni tumor veličine preko 2 cm, multifokalni rezidualni karcinom i limfovaskularna invazija: nizak rizik do 1, srednji rizik 2, a visok rizik 3-4 (44,100,101).

Meyers i sar. (2011) su zapazili da trostruko negativni karcinom dojke ima više mogućnosti lokalnog recidiva nego ostali molekularni podtipovi tumora (102).

Mazor i sar. (2019) su zaključili da je kod karcinoma dojke koji su po dimenzijama u grupi T3, preko 5 cm u prečniku, dužina preživljavanja slična bez obzira da li se uradi mastektomija ili poštredni operativni zahvat, shodno tome i kod velikih tumora treba razmatrati mogućnost poštendnih zahvata na dojci (182).

Choi i sar. (2018) su ispitivali koja je optimalna udaljenost rubova od karcinoma kod poštendnog operativnog zahvata na dojci poslije neoadjuvantne hemoterapije. Studija je pokazala da nije postojala povezanost između širine margine i lokalnih recidiva, dužine preživljavanja i perioda bez bolesti. Odlični dugoročni rezultati su bili kod pacijenata sa marginama ≥ 2 mm nakon neoadjuvantne hemoterapije, pa rubovi koji nisu u samom tumoru mogu biti prihvatljivi za odgovarajuće odabrane pacijente (184).

Prije hemoterapije su ispitanice u trostruko negativnoj grupi imale karcinome veličine 2-5 cm i >5 cm (pT2 i pT3), omjera 1,3:1 (17/13), a ispitanice u grupi hormonalno pozitivnih više karcinoma koji imaju involvirano kožu u smislu egzulcerata ili inflamacije ili sa invazijom u mišićni ili koštani dio grudnog koša (pT4a,b,c,d) 1,3:1 (18/14). U ovoj studiji nađena je statistički značajna ($p=0,0001$) razlika u regresiji veličine karcinoma nakon neoadjuvantne

hemoterapije i zabilježena je kod 62,5% (50/80) ispitanica. Dobijeni rezultati u studiji odgovaraju rezultatima koje je objavio Gajdos i sar. (2002) gdje se navodi da hemoterapija može izazvati histološki vidljive promjene i dovesti do smanjivanja dimenzija karcinoma. Studija provedena na pacijentima sa lokalno uznapredovalim karcinomom dojke koji su liječeni neoadjuvantnom hemoterapijom dala je malo dokaza da su klinički ili patološki nađene lokalne promjene tumora mogле predvidjeti dužinu preživljavanja. (160).

Kumar i sar. (2014) nalaze da su veličina tumora i celularnost značajno smanjeni nakon neoadjuvantne hemoterapije i bolji su prognostički pokazatelji kliničkog odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju kod lokalno uznapredovalih karcinoma dojke (195).

Poređenje dobijenih rezultata u ovom istraživanju pokazuje da su obje ispitivane grupe reagovale na neoadjuvantnu hemoterapiju smanjivanjem veličine karcinoma, izrazitije u hormonski negativnoj grupi, sa statistički značajnom razlikom ($p=0,0004$; $p=0,0001$). Rezultati iz ove studije kao i rezultati iz objavljenih studija su pokazali da pacijenti sa hormonski pozitivnim karcinomom dojke imaju slabiji klinički i patološki odgovor na neoadjuvantnu hemoterapiju u poređenju sa ostalim tipovima karcinoma (92,93,94,95).

Kompletan patološki odgovor na neoadjuvantnu hemoterapiju u studiji je češće nađen u trostruko negativnoj grupi (20,0% : 12,5%). Rezultati iz ovog istraživanja su u skladu sa većinom pregledanih dostupnih literaturnih podataka u kojima ipak postoje izrazitije varijacije rezultata. Negativan hormonalni status karcinoma povećava osjetiljivost tumora na hemoterapiju (38,85).

U studiji su Baron i sar. (2016) pokazali da veličina karcinoma nije bila značajan faktor za kompletan odgovor tumora na neoadjuvantnu terapiju niti u jednoj molekularnoj grupi, iako bi to bila logična klinička odrednica (183).

Naprotiv, Goorts i sar. (2017) su u svojoj studiji istaknuli da tumori u grupi T1 i T2 koji su manjih dimenzija imaju značajno veći procenat kompletognog odgovora nego tumori u grupi T3 i T4 (185).

Symmans i sar. (2007) su zaključili da pacijenti sa velikim rezidualnim tumorom imaju lošu prognozu nezavisno od vrste hemoterapije, adjuvantne hormonalne terapije ili patološkog statusa (76).

Rajan i sar. (2004) su objavili da je određivanje dimenzija rezidualnog karcinoma značajno promjenjeno uključivanjem procjene tumorske celularnosti. Procjena patološke veličine tumora i njegove celularnosti može dati tačniju informaciju o odgovoru karcinoma na neoadjuvantnu hemoterapiju nego samo mjerjenje dimenzija ostatnog tumora (162).

Weissenbacher i sar. (2010) navode da je u kod multifokalnih i multicentričnih karcinoma u odnosu na unifokalni karcinom vrijeme preživljavanja kraće, a češće se javljaju

lokalni recidivi kao i udaljene metastaze. Prema navedenom, broj fokusa karcinoma u dojci treba smatrati nezavisnim prognostičkim faktorom (201).

Prije neoadjuvantne hemoterapije najniži stadij karcinoma dojke je bio 2B kako je i zadato u parametrima studije. Stadij 3C je bio najzastupljeniji u obje grupe, u hormonalno pozitivnoj grupi kod 35,0% (14/40), a u trostruko negativnoj grupi kod 32,5% (13/40) ispitanica. Posmatrano na kompletном uzorku u 3C stadiju je prije hemoterapije bilo 33,8% (28/80) slučajeva, a poslije terapije 7,5% (6/80). Postoji statistički značajna razlika ($p=0,0001$) u stadiju karcinoma prije i poslije hemoterapije, ispitivane grupe su reagovale na terapiju snižavanjem stadija bolesti, izrazitije kod trostruko negativnih karcinoma. Dobijeni rezultati su u skladu sa rezultatima objavljenih istraživanja koja su potvrdila da neoadjuvantna hemoterapija dovodi do smanjivanja tumorske mase u dojci i u limfnim čvorovima i dovodi do promjene stadija maligne bolesti (85,160,199,241,242,244).

Gajdos i sar. (2002) su zapazili da neoadjuvantna hemoterapija uzrokuje histološki vidljive promjene i često dovodi do smanjivanja dimenzija karcinoma u dojci. Lokalni odgovor na hemoterapiju se može porediti sa odgovorom u metastazama. Status aksilarnih limfonoda uz mlađu životnu dob bio je najvažniji prognostički indikator (160).

Wang i sar.(2017) su zapazili da pod uticajem neoadjuvantne hemoterapije dolazi do regresije primarno neoperabilnih lokalno uznapredovalih karcinoma dojke u lokalno operabilni stadij, da se može uraditi mastektomija, što ima uticaj i na prognozu bolesti (241).

Nakon neoadjuvantne hemoterapije u hormonalno pozitivnoj grupi najveći broj ispitanica je imao karcinom u 2A stadiju, kod 25,0% (10/40) slučajeva. U trostruko negativnoj grupi kod 20,0% (8/40) ispitanica karcinom je bio u stadiju Tis i bez metastaza u limfnim čvorovima poslije terapije. U ispitivanom uzorku je došlo do značajnih promjena u kliničkom stadiju karcinoma dojke, većinom u smislu snižavanja stadija bolesti, uz bolji odgovor na terapiju kod trostruko negativnih karcinoma i češći kompletan patološki odgovor. Poređenjem dobijenih rezultata u provedenom istraživanju sa rezultatima navedenim u literaturi može se zaključiti da se u većini slučajeva podudaraju.

Goorts i sar. (2017) su u svojoj studiji istaknuli da je kod karcinoma dojke klinički stadij tumora najvažniji prediktivni faktor za kompletan odgovor na hemoterapiju. Pacijenti sa karcinomima iz grupe T2-T4 koji imaju pCR na terapiju imaju bolje preživljavanje i duži period bez bolesti nego pacijenti sa karcinomima iz istih grupa koji nisu postigli pCR (185).

Zombori i sar. (2019) su zapazili da kod svih molekularnih podtipova karcinoma pod uticajem hemoterapije dolazi do smanjivanja dimenzija i redukcije celularnosti tumora (237).

Postignuti kompletni patološki odgovor ne prognozira bolje preživljavanje i duži period bez bolesti kod tumora sa niskim proliferativnim faktorom, histološki lobularnih tumora, hormonski pozitivnih i karcinoma iz grupe gradusa jedan (38,85).

Choi i sar. (2019) izvještavaju da je kompletan patološki odgovor u limfonodima nakon hemoterapije povezan sa početnim kliničkim stadijem tumora i limfnih čvorova (199).

Soran i sar. (2019) su objavili da je status limfnih čvorova poslije neoadjuvantne hemoterapije određen odnosom operativno odstranjenih i pozitivnih na maligne stanice i jedan je od najvažnijih prognostičkih faktora kod karcinoma dojke (243).

Cho i sar. (2018) navode da neoadjuvantna hemoterapija može dovesti do smanjivanja broja hirurški odstranjenih limfnih čvorova u odnosu na operativni tretman prije hemoterapije. Status limfonoda je važan nezavisan prognostički faktor (244).

Karcinomi koji i nakon komplettnog patološkog odgovora tumora na hemoterapiju daju udaljene metastaze su tumori stadija IIIB ili više, kod pacijentice koja je u premenopauzalnom statusu i da je operativno odstranjeno manje od 10 limfonoda iz aksile (80,81,82,83).

Mittendorf i sar. (2011) su zaključili da na prognozu karcinoma dojke nakon neoadjuvantne hemoterapije imaju uticaj klinički stadij karcinoma prije terapije, status ER, gradus tumora i patološki status karcinoma nakon hemoterapije. Biološki markeri i odgovor tumora na neoadjuvantnu terapiju su važni kao prognostički faktori (242).

Posmatrano na kompletном ispitivanom uzorku poslije neoadjuvantne hemoterapije je došlo do smanjivanja broja agresivnijih basal like karcinoma (BLBC) sa 50,0% (40/80) na 37,5% (30/80) i povećavanja broja Luminal B-like tipa sa 21,3% (17/80) na 32,5% (26/80), što znači da su neki hormonalno negativni karcinomi na postoperativnom uzorku verificirani kao hormonalno pozitivni. Velike varijacije u molekularnom tipu karcinoma prije i poslije neoadjuvantne hemoterapije mogле bi biti uzrokovane djelovanjem same hemoterapije ali se treba uzeti u obzir i mogućnost tehničkih ograničenja uzimanja uzoraka iglene biopsije iz karcinoma. Varijacije u rezultatima hormonalnog statusa tumora u ovoj studiji su podudarne sa objavljenim istraživanjima u kojima je zabilježeno da se status hormonalnih receptora može promjeniti nakon neoadjuvantne hemoterapije i da je zbog toga potrebno uraditi kontrolu hormonalnog statusa na ostatnom karcinomu (168,187).

Poređenje rezultata u ovoj studiji pokazuje da je u grupi hormonalno negativnih karcinoma pod uticajem neoadjuvantne hemoterapije zabilježena značajna statistička razlika ($p=0,0033$) u molekularnom tipu karcinoma, dok u grupi hormonalno pozitivnih karcinoma razlika ($p=0,994$) nije nađena. Rezultati su podudarni sa rezultatima dobijenim istraživanjem

koncepta heterogenosti karcinoma dojke koje su objavili Weigelt i sar. (2010), da su različiti podtipovi karcinoma dojke potpuno različite bolesti koje se javljaju na istom organu (176).

Nakon provedene neoadjuvantne hemoterapije kompletan odgovor karcinoma je bio u hormonalno pozitivnoj grupi kod 12,5% (5/40) slučajeva, a u trostruko negativnoj grupi kod 20,0% (8/40) slučajeva. Najslabiji odgovor na hemoterapiju je bio kod Luminal B-like (HER2-pozitivnog) tipa iz hormonalno pozitivne grupe sa 27,5% (11/40) karcinoma koji nisu reagovali na terapiju. U ovom istraživanju je nešto bolji odgovor na hemoterapiju imao basal like molekularni tip, ali bez statistički značajne ($p=0,143$) razlike. Dobijeni rezultati su u skladu sa objavljenim studijama u kojima se navodi da su karcinomi sa lošjom prognozom osjetljiviji na hemoterapiju. Određivanje molekularnih podtipova je važno za procjenu hemosenzitivnosti tumora. Bazalni, trostruko negativni podtipovi pokazuju veću osjetljivost na hemoterapiju nego luminalni ER pozitivni tumori. Trostruko negativni tumori imaju lošiju prognozu nego ER pozitivni (37,71,72,73,74).

Houssami i sar. (2012) u studiji navode da su molekularni podtipovi karcinoma izraziti nezavisni pokazatelji patološke kompletne regresije, pCR je 7 puta češća kod HER2 pozitivnih tumora, 5 puta češća kod trostruko negativnih tumora u odnosu na estrogen pozitivne tumore (84).

Haque i sar. (2018) u istraživanju nalaze da je stepen odgovora tumora na neoadjuvantnu hemoterapiju povezan sa preživljavanjem posebno kod Luminal B-like (HER2-pozitivnih) i trostruko negativnih karcinoma (246).

Hormonski pozitivni karcinomi imaju slabiji odgovor na neoadjuvantnu hemoterapiju. Neoadjuvantna hormonalna terapija nije vezana sa pCR, ali je značajna za snižavanje stadija karcinoma što omogućava konzervativni hirurški tretman, kao i za snižavanje vrijednosti Ki-67 (94,95).

Pacijenti sa trostruko negativnim karcinomom koji imaju kompletan patološki odgovor u regresiji imaju ukupno preživljavanje kao kod tumora koji nisu trostruko negativni, a oni sa trostruko negativnim karcinomom koji imaju rezidualni tumor nakon neoadjuvantne hemoterapije imaju izrazito lošu prognozu i preživljavanje (72,92,93).

Meyers i sar. (2011) su objavili da bazalni karcinomi dojke češće imaju lokalne recidive nego ostali molekularni tipovi tumora (102).

Banerjee i sar. (2006) u svojoj studiji nalaze da su trostruko negativni karcinomi često rezistentni na hemoterapiju sa antraciklinima (151).

Choi i sar. (2019) navode da je kompletan patološki odgovor u limfonodima povezan sa molekularnim tipom karcinoma (199).

Ugras i sar. (2014) izvještavaju da se “triple” negativni karcinomi dojke rjeđe šire limfnim putevima od drugih podtipova pa se disekcija aksilarnih limfonoda kod procentualno velikog broja pacijenata iz ove molekularne grupe može izbjegći (192).

Kompletan patološki odgovor (pCR) nije odgovarajući prognostički faktor za tumore iz luminal A grupe i Luminal B-like (HER2-positivne) (38,85).

Silva i sar. (2019) su objavili da su negativni hormonalni receptori u karcinomu dojke prediktivni faktor za kompletan patološki odgovor tumora na hemoterapiju, ali su i faktor rizika za kraći period bez bolesti i slabije preživljavanje (180).

Poslije neoadjuvantne hemoterapije u ispitivanom uzorku je nađeno 23,8% (19/80) slučajeva dobro diferenciranih karcinoma, kojih prije terapije nije bilo. Smanjen je broj histološki slabo diferenciranih karcinoma sa 55,0% (44/80) na 40,0% (32/80). U kompletном uzorku je bio veliki procenat karcinoma visokog histološkog gradusa i slabe diferenciranosti koji su pod uticajem hemoterapije statistički značajno ($p=0,0001$) regredirali u Nottingham histološkom skoru, a što je u skladu sa rezultatima studije Gahlaut i sar. (2016) koji su našli snižavanje histološkog gradusa tumora kod 29% ispitivanih uzoraka (217).

Amat i sar. (2002) su objavili da je gradus tumora važan pokazatelj za procjenu odgovora karcinoma na neoadjuvantnu hemoterapiju. Statističkom analizom je dokazano da tumori visokog histološkog gradusa (G3) bolje reaguju regresijom na neoadjuvantnu terapiju nego tumori niskog gradusa (G1). Značajan broj karcinoma reaguje na hemoterapiju promjenom histološkog gradusa (159).

Yin i sar. (2009) su utvrdili da se kod karcinoma dojke pod uticajem neoadjuvantne hemoterapije histološki gradus i Ki-67 smanjuju i da su u direktnoj vezi sa odgovorom na terapiju. Histološki gradus i indeks proliferacije prema navedenom mogu biti dobri faktori za procjenu djelotvornosti neoadjuvantne hemoterapije (202).

Nakon neoadjuvantne hemoterapije došlo je do promjene gradusa tumora u obje ispitivane grupe tako je u trostruko negativnoj grupi bilo 27,5% (11/40) slučajeva dobro diferenciranih karcinoma, a u hormonalno pozitivnoj grupi 20,0% (8/40) slučajeva. Na ispitivanim uzorcima ukupno gledajući hormonalno negativni karcinomi su u osnovi bili agresivniji sa procentualno višim histološkim gradusom. Neoadjuvantna hemoterapija je u obje ispitivane grupe dovela do snižavanja vrijednosti gradusa karcinoma, izrazitije u triple negativnoj grupi. U istraživanjima vezanim za hemoterapiju, neoadjuvantnu i adjuvantnu, objavljeno je da hormonski negativni karcinomi bolje reaguju na hemoterapiju nego hormonski pozitivni tumori, što je u skladu sa rezultatima utvrđenim u ovom istraživanju (38,114, 213).

U dvije studije su Rakha i sar. (2007) i (2008) potvrdili da je histološki gradus određen Nottingham histološkim sistemom nezavisan prediktivni faktor za dužinu preživljavanja i period bez bolesti. Prognostička vrijednost histološkog gradusa karcinoma je potvrđena kod većine tipova tumora uključujući i invazivni lobularni karcinom (158,177).

Schwartz i sar. (2014) su objavili da je za svaku kombinaciju veličine tumora (T) i statusa limfonoda aksile (N) povećanje histološkog gradusa karcinoma dojke povezano sa progresivnim smanjenjem preživljavanja pacijenata posmatrano na 10 godina, bez obzira na broj zahvaćenih limfnih čvorova u aksili ili veličinu primarnog tumora. Izrazite razlike u preživljavanju pacijenata između karcinoma visokog i niskog gradusa (G3 i G1) postojale su bez obzira na status tumora i limfonoda aksile (200).

Baron i sar. (2016) su u svom istraživanju pokazali da su faktori koji su povezani sa kompletним patološkim odgovorom gradus tumora, status limfnih čvorova, status PgR i molekularni podtip koji je imao najveći uticaj (183).

Gass i sar. (2018) navode da uticaj hemoterapije na pCR zavisi od gradusa tumora. Kompletan patološki odgovor tumora je prediktor za bolje preživljavanje i duži period bez bolesti (213).

Naprotiv, postignuti kompletni patološki odgovor ne prognozira bolje preživljavanje i duži period bez bolesti kod karcinoma iz grupe gradusa jedan (G1). (38,85).

Kompletan patološki odgovor tumora na neoadjuvantnu terapiju češće imaju karcinomi visokog nuklearnog gradusa (80,81,82,84).

Posmatrano na kompletном uzorku poslije neoadjuvantne hemoterapije je verificiran porast broja ispitanica sa negativnim limfonodima u aksili sa 16,3% (13/80) na 45,0% (36/80). Smanjen je broj pacijentica sa izrazito pozitivnim aksilarnim limfnim čvorovima (pN2 i pN3) sa 52,5% (42/80) na 27,5% (22/80). Analizom postoji statistički značajna ($p=0,0001$) razlika u statusu limfonoda aksile prije i poslije neoadjuvantne hemoterapije. Rezultati ovog istraživanja odgovaraju rezultatima objavljenih studija gdje se navodi da neoadjuvantna hemoterapija ima uticaja na smanjivanje primarnog tumora kao i na smanjivanje metastaza u limfnim čvorovima. Patološki negativni limfni čvorovi su prognostički faktor dobrog preživljavanja (103,104,105,106).

Gajdos i sar. (2002) izvještavaju da se kod karcinoma dojke lokalni klinički odgovor na neoadjuvantnu hemoterapiju može porediti sa odgovorom u metastazama. Status limfnih čvorova u aksili uz mlađu životnu dob pacijentice je najvažniji prognostički indikator (160).

Metastatski promjenjeni limfonodi aksile su najvažniji prediktivni faktor kraćeg preživljavanja kod pacijenata sa uznapredovalim karcinomom dojke poslije indukcione hemoterapije (161,165).

U ovoj studiji je kod obje ispitivane grupe došlo do statistički signifikantnog smanjenja broja metastatskih limfonoda u aksili, izrazitije kod hormonalno negativnih karcinoma ($p=0,004$; $p=0,039$). Rezultati su u skladu sa objavljenim radovima koji su pokazali da pacijenti sa hormonalno pozitivnim tumorom imaju slabiji klinički i patološki odgovor na neoadjuvantnu hemoterapiju u poređenju sa ostalim podtipovima karcinoma dojke (94,95).

Poslije neoadjuvantne hemoterapije nisu nađene metastaze u limfnim čvorovima aksile (pN0) kod 45,0% (36/80) ispitanica. Negativni limfni čvorovi su bili kod 37,5% (15/40) slučajeva u hormonalno pozitivnoj grupi, a kod 52,5% (21/40) u trostruko negativnoj grupi. U ispitivanim grupama je došlo do regresije u broju limfnih čvorova aksile sa metastazama, uz nešto bolji patološki odgovor kod hormonalno negativnih karcinoma. Rezultati iz ove studije su u skladu sa istraživanjem koje su proveli Choi i sar. (2019) gdje se navodi da je kompletan patološki odgovor na neoadjuvantnu hemoterapiju u aksilarnim limfnim čvorovima zabilježen kod većeg broja pacijentica sa karcinomom dojke (199).

Soran i sar. (2019) su zaključili da je status limfnih čvorova kod karcinoma dojke nakon neoadjuvantne hemoterapije jedan od najvažnijih prognostičkih faktora (243).

Peintinger i sar. (2015) su proučavali Indeks RCB (Residual Cancer Burden) koji je razvijen kao metoda za mjerjenje preostale maligne bolesti poslije neoadjuvantne terapije. Procjenjuju se veličina tumora, prosječna celularnost tumora, prosjek in situ karcinoma, veličina najveće metastaze u limfonodu aksile i broj zahvaćenih limfnih čvorova (164).

Cho i sar. (2018) su objavili da neoadjuvantna hemoterapija dovodi do smanjivanja tumorske mase u dojci i limfnim čvorovima aksile, ali može dovesti i do smanjivanja broja odstranjenih limfonoda u odnosu na hirurški tretman prije hemoterapije (244).

Mikrometastaze u limfnom čvoru aksile nakon neoadjuvantne terapije daju lošiju prognozu nego kada su limfonodi negativni na metastaze. Broj pozitivnih limfonoda u aksili, dimenzije najveće metastaze i prisustvo mikrometastaza ili izolovanih tumorskih ćelija u limfnim čvorovima su nazavisan prediktivni faktori lošijeg preživljavanja (166).

Objavljene studije pokazuju da je uspješnost SLN (Sentinel Lymph Node) biopsije limfnog čvora nakon neoadjuvantne terapije diskutabilna. SLN biopsija aksile je sigurna metoda u procjeni kod primarno negativnih limfonoda, a kontroverzna u procjeni regresije metastaza u limfnim čvorovima (103,104,105,106).

Ugras i sar. (2014) navode da su limfovaskularna invazija i pozitivni limfni čvorovi u aksili poslije poštelnih operativnih zahvata najrjeđi kod “triple” negativnih karcinoma dojke manjih dimenzija, iako ova grupa tumora ima lošiju prognozu i češće javljanje recidiva (192).

Prije neoadjuvantne hemoterapije, prema definisanim kriterijima u studiji, ER su bili pozitivni kod svih hormonalno pozitivnih, a negativni kod svih trostruko negativnih karcinoma. Posmatrano na kompletном uzorku poslije neoadjuvantne hemoterapije je nađen porast broja ER pozitivnih karcinoma, sa 50,0% (40/80) na 63,7% (51/80). Tokom provođenja neoadjuvantne hemoterapije je došlo do konverzije iz ER negativnog u hormonalno pozitivni karcinom kod 27,5% (11/40) ispitanica iz trostruko negativne grupe, a to je omogućilo uvođenje hormonalne terapije u nastavak onkološkog tretmana pacijentica. Porast broja ER pozitivnih karcinoma u ispitivanom uzorku je nastao zbog djelovanja hemoterapije ali je moguće, u malom broju slučajeva, da je nastao i zbog tehničkih limita kod uzimanja i obrade uzoraka iglene biopsije iz karcinoma. Postoji statistički značajna ($p=0,0003$) razlika u statusu ER receptora u grupi trostruko negativnih karcinoma prije i poslije hemoterapije, gdje je zabilježena pojava ER pozitivnih tumora. Rezultati istraživanja su su skladu sa objavljenim studijama gdje je nađeno da nakon neoadjuvantne hemoterapije može doći do promjene statusa hormonalnih receptora karcinoma i da je potrebno uraditi njihovu kontrolu na ostaku tumora nakon operacije (168,181,187).

Gahlaut i sar. (2016) su pokazali da su poslije neoadjuvantne hemoterapije najčešće promjene hormonalnog i HER2 statusa bile iz negativnog u pozitivni za ER i iz pozitivnog u negativni za HER2 (217).

Trifunović i sar. (2017) navode da je kod lokalno uznapredovalog karcinoma dojke nakon neoadjuvantne hemoterapije promjena ER statusa iz negativnog u pozitivni udružena sa boljim preživljavanjem (230).

Promjena statusa iz hormonski pozitivnog u negativni i iz HER2 pozitivnog u negativni obično je vezana sa porastom Ki-67 (proliferativnog indeksa) i prognostički dovodi do slabijeg preživljavanja i perioda slobodnog od bolesti (86,87).

U ukupnom ispitivanom uzorku od 63,7% (51/80) pacijentica sa ER pozitivnim karcinomom postoperativno je kod 6,2% (5/80) slučajeva nađen kompletan patološki odgovor tumora na neoadjuvantnu hemoterapiju. Kompletan odgovor na hemoterapiju kod trostruko negativnih karcinoma je imalo 20,0% (8/40) pacijentica i sve su bile ER negativne. Posmatrano na ukupnom ispitivanom uzorku, kao i po grupama, odgovor karcinoma na neoadjuvantnu hemoterapiju je bio bolji kod ER negativnih karcinoma sa češćim kompletним patološkim odgovorom i manje karcinoma koji nisu reagovali na hemoterapiju (hemorezistentnih).

Dobijeni rezultati odgovaraju rezultatima u objavljenim istraživanjima koja su potvrdila da pacijenti sa hormonski pozitivnim tumorom imaju slabiji klinički i patološki odgovor na neoadjuvantnu hemoterapiju u poređenju sa ostalim podtipovima karcinoma dojke (85,95,97).

Landmann i sar. (2018) su zapazili da su karcinomi dojke sa niskom ekspresijom estrogen receptora biološki slični ER negativnim karcinomima i da imaju bolji odgovor na neoadjuvantnu hemoterapiju, sa češćim kompletним odgovorom nego karcinomi dojke sa visokom ekspresijom ER (245).

Lee i sar. (2015) su utvrdili da sistemi patološke procjene rezidualnog tumora nakon neoadjuvantne hemoterapije imaju prognostički značaj u grupi karcinoma koji su HR pozitivni, a HER2 negativni. Za ostale podtipove iz grupe hormonalno pozitivnih karcinoma sistemi patološke procjene ostatnog tumora se nisu pokazali značajnim za prognozu (191).

Negativni hormonski receptori mogu biti prediktivni faktor za kompletan odgovor na neoadjuvantnu hemoterapiju, ali i faktor rizika za slabije preživljavanje kod karcinoma dojke. Patološki kompletan odgovor je dobar prognostički pokazatelj (97,180).

Prije neoadjuvantne hemoterapije PgR su bili pozitivni kod 80,0% (32/40) ispitanica grupe hormonalno pozitivnih, a prema zadatom kriteriju za formiranje grupa sve ispitanice u hormonalno negativnoj grupi su imale negativan PgR. U hormonalno negativnoj grupi je poslije neoadjuvantne hemoterapije nađeno 15,0% (6/40) slučajeva sa PgR pozitivnim karcinomom, znači da je došlo do promjene iz PgR negativnog u PgR pozitivni karcinom uz statistički značajnu ($p=0,033$) razliku. Status PgR kod hormonski pozitivnih karcinoma nije se značajno mijenjao pod uticajem neoadjuvantne hemoterapije. U obje ispitivane grupe je doslo do promjene ekspresije PgR, izrazitije kod hormonski negativnih karcinoma. Navedeni rezultati su u skladu sa studijom koju su objavili Trifunović i sar. (2017) u kojoj navode da je poslije neoadjuvantne hemoterapije promjena PgR statusa iz negativnog u pozitivni vezana za bolje preživljavanje kod lokalno uznapredovalog karcinoma dojke (230).

Postoje različita mišljenja o značaju ekspresije PgR u karcinomu dojke, kako prije hemoterapije tako i poslije, što je i zabilježeno u nekoliko pregledanih istraživanja u dostupnoj literaturi.

Rey-Vargas i sar. (2020) su objavili da se ekspresija PgR i Ki-67 može mjenjati pod uticajem neoadjuvantne terapije, dok promjena nije prisutna kod slučajeva koji nisu primali terapiju. Provjera ova dva biomarkera poslije neoadjuvantne terapije može dati vrijedne informacije o odgovoru na terapiju i prognozi za pacijente sa karcinomom dojke (219).

Hefti i sar. (2013) su zaključili da ekspresija PgR nije vezana sa prognozom kod ER negativnih karcinoma dojke, kao i da nije značajan nezavisni prognostički faktor u odnosu na

ER i ostale standardne kliničko-patološke faktore. Gubitak PgR ekspresije je udruženo sa agresivnijim oblikom ER pozitivnog karcinoma dojke (222).

Montagna i sar. (2015) navode da je smanjivanje ekspresije PgR i Ki-67 nakon preoperativne hemoterapije važno kao prognostički faktor kod karcinoma dojke sa ostatnim tumorom. Zapazili su da je 67% karcinoma u uzorku poslije dijagnostičke biopsije imalo ekspresiju PgR preko 20%, a poslije operacije ispod 20%. Multivariantnom analizom snižavanje PgR ekspresije je u vezi sa dužim periodom bez bolesti (218).

Za razliku od prethodnog, Ahn i sar. (2018) su zapazili da se nakon primarne sistemske terapije status ER i HER2 malo mijenja dok su kod statusa PgR značajne promjene. Posebno je pokazatelj loše prognoze promjena iz pozitivne u negativnu ekspresiju PgR (221).

U ukupnom ispitivanom uzorku od 48,7% (39/80) pacijentica koje su imale postoperativno PgR pozitivni karcinom kod 41,2% (33/80) je nađen parcijalan ili nikakav odgovor na hemoterapiju. U ovom istraživanju bolji odgovor na neoadjuvantnu hemoterapiju su imali karcinomi dojke sa negativnim progesteronskim receptorima, kako na kompletном uzorku tako i po grupama. Dobijeni rezultati su u skladu sa studijom koju su objavili Agrawal i sar. (2016) u kojoj su zapazili da su PgR negativni karcinomi dojke, bez obzira na status ER, imali visoku stopu kompletног patoloшког odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju, a to je uticalo na poboljšanje preživljavanja pacijenata. PgR negativni tumori bez postizanja pCR su imali najkraći period bez bolesti. U studiji je negativnost PgR u karcinomu dojke pokazala prognostički značaj nezavisno od statusa ER (186).

Baron i sar. (2016) su utvrdili da u faktore koji su povezani sa kompletним patološkim odgovorom karcinoma na neoadjuvantnu hemoterapiju spada i status PgR (183).

U dostupnoj objavljenoj literaturi su pokazana različita mišljenja o uticaju ekspresije PgR na prognozu kod karcinoma dojke.

Negativna konverzija PgR statusa u karcinomu nakon neoadjuvantne hemoterapije loš prognostički indikator (168,187).

Pacijenti sa ER pozitivnim karcinomima dojke koji su primili neoadjuvantnu terapiju, a koji su PgR negativni imaju mogućnost češćeg javljanja recidiva karcinoma i kraćeg preživljavanja. (157,167).

Naprotiv, Olivotto i sar. (2004) su objavili da ispitivanje statusa PgR u karcinomu dojke nema kliničkog značaja iako se često vrši zajedno sa testiranjem ER. Modernim IHC testiranjem u tumorima dojke rezultati PgR uglavnom prate ekspresiju ER pa je korist ispitivanja upitna (224).

Wu i sar. (2020) navode da kod hormonalno pozitivnih karcinoma dojke pacijenti sa tumorima ER+PgR- ili ER-PgR+ imaju veći rizik recidiva bolesti i lošije preživljavanje nego sa ER+PgR+ tumorima (223).

Rakha i sar. (2007) su zapazili da hormonalno pozitivni karcinomi sa oba pozitivna receptora i sa negativnim jednim od receptora pokazuju različitu agresivnost i ne reaguju jednakom na terapiju. PgR pozitivni, a ER negativni karcinomi slabije reaguju na hormonalnu terapiju, pokazuju agresivnije ponašanje ali ne i lošije ukupno preživljavanje pacijenta (157).

Ono i sar. (2017) su objavili da su ekspresija PgR i veličina tumora nezavisni prognostički faktori u molekularnim podtipovima luminal like A i da luminal like A karcinomi sa PgR negativnom ekspresijom imaju češće recidive bolesti nego sa PgR pozitivnom ekspresijom (221).

Ueno i sar. (2018) su ispitivali status progesterona u proliferirajućim ćelijama karcinoma. ER pozitivni karcinomi sa PgR pozitivnom ekspresijom u proliferirajućim ćelijama karcinoma javljaju se kod tumora nižeg histološkog gradusa i imaju bolje preživljavanje, a bolje reaguju na hormonalnu terapiju i imaju niži Oncotype DX Recurrence Score, za razliku od tumora sa PgR negativnom ekspresijom u proliferirajućim ćelijama. Status PgR u proliferirajućim ćelijama karcinoma, ali ne sam PgR ili ne sam Ki-67, je nezavisan prediktivni faktor preživljavanja, dobar prognostički faktor kod ER pozitivnih karcinoma dojke (178).

Nakon neoadjuvantne hemoterapije HER2 je pozitivan kod 27,5% (11/40) slučajeva hormonalno pozitivnih karcinoma i kod 5% (2/40) hormonalno negativnih karcinoma. Kod malog broja ispitanica zapaženo je smanjivanje ekspresije u hormonski pozitivnoj grupi, a porast ekspresije u hormonski negativnoj grupi. Na ispitivanom uzorku je pod uticajem neoadjuvantne hemoterapije došlo do promjena u ekspresiji HER2 u karcinomu u obje grupe, a što odgovara rezultatima istraživanja De La Cruz i sar. (2018) koji su u zapazili da neoadjuvantna hemoterapija može dovesti do promjene molekularnog podtipa karcinoma dojke. Bazirano na IHC testiranju, HR i HER2 se mogu mijenjati iz pozitivnog u negativno i obratno iz negativnog u pozitivno (227).

Promjena iz hormonski pozitivnog i iz HER2 pozitivnog u negativni često je vezana sa porastom Ki-67 i prognostički je nepovoljan faktor zbog slabijeg preživljavanja (86,87).

Gahlaut i sar. (2016) su zapazili značajne promjene u HER2 statusu poslije neoadjuvantne hemoterapije. Najčešće promjene HER2 statusa su bile iz pozitivnog u negativni (217).

Suprotno navedenom, Taucher i sar. (2003) su objavili da neoadjuvantna hemoterapija sa epirubicin-om i docetaxel-om nije dovela do značajnih promjena u statusu HER2 u karcinomu dojke (225).

Kompletan patološki odgovor karcinoma na neoadjuvantnu hemoterapiju imalo je 16,3% (13/80) pacijentica od kojih je HER2 pozitivan bio kod 3,8% (3/80) slučajeva (2 iz hormonalno pozitivne i 1 iz trostruko negativne grupe). Posmatrano na kompletном uzorku, po grupama i između grupa, prije i poslije neoadjuvantne hemoterapije, nije забиљежена значајна statistička razlika ($p=0,619$; $p=0,210$; $p=0,486$) u odnosu na promjene statusa HER2 u karcinomu, a bolji odgovor na hemoterapiju su imali HER2 negativni karcinomi. Komparacijom rezultata dobijenih provedenim istraživanjem sa rezultatima navedenim u literaturi može se zaključiti da se isti u većini slučajeva podudaraju.

Shuai i sar. (2019) su istraživali imunohistohemijske markere u ostatnom karcinomu dojke nakon primarne sistemske terapije. Zaključili su da se ER, PgR i Ki-67 često mijenjaju poslije neoadjuvantne hemoterapije dok je status HER2 mnogo stabilniji (226).

Peng i sar. (2019) su zapazili da kod duktalnih karcinoma dojke koji nisu imali kompletan odgovor na neoadjuvantnu hemoterapiju dolazi do promjene ekspresije HER2 u smislu redukcije (181).

Suprotno navedenom, Li i sar. (2013) u studiji nalaze da neoadjuvantna hemoterapija karcinoma dojke dovodi do porasta ekspresije HER2 u tumoru. Veća ekspresija HER2 dovodi do boljeg odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju sa antraciklinima i taksanima (228).

Trifunović i sar. (2017) su istraživali promjene u statusu HR, HER2 i Ki-67 poslije neoadjuvantne hemoterapije kod uznapredovalog karcinoma dojke. Promjena statusa HER2 iz negativnog u pozitivni udružena je sa boljim preživljavanjem pacijenta (230).

Branco i sar. (2019) su zaključili da postoji negativan prognostički uticaj gubitka HER2 ekspresije u ostatnom tumoru nakon neoadjuvantne hemoterapije, sa slabijim preživljavanjem i kraćim periodom bez bolesti. Procentualno je izrazito bolje 5-godišnje preživljavanje pacijenata sa HER2+ u ostatnom karcinomu nego sa HER2-tumorom (229).

Objavljena su istraživanja o djelovanju neoadjuvantne hemoterapije na pacijente sa HER2 pozitivnim karcinomom u kombinaciji trastuzumaba sa antraciklinima i taksanima i u kombinaciji samo antraciklina i taksana. Zapaženo je da je hemoterapija u kombinaciji sa anti HER2 terapijom češće postizala kompletan patološki odgovor tumora. Pacijenti sa pCR su imali bolje preživljavanje i manje lokalnih recidiva, a pacijenti koji nisu postigli pCR rezidualnog tumora su imali lošu prognozu (88,89,90,91,179).

Zhao i sar. (2018) navode da neoadjuvantna hemoterapija u kombinaciji sa anti HER2 terapijom postiže bolje rezultate kod HER2 pozitivnih karcinoma dojke koji su hormonalno

negativni, nego koji su hormonalno pozitivni. Uticaj hormonalnog statusa karcinoma na kompletan patološki odgovor nije bio zavisan od anti HER2 terapije. Kod postoperativnog davanja anti HER2 terapije bolje su reagovali HER2 pozitivni i hormonski pozitivni karcinomi iako je djelotvornost iste terapije neoadjuvantno bila relativno slaba (197).

Naprotiv, u drugoj studiji su Zhao i sar. (2018) pokazali da je uticaj statusa limfonoda aksile na kompletan patološki odgovor poslije neoadjuvantne hemoterapije i anti HER2 terapije, zavisio od anti HER2 terapije (198).

HER2 pozitivni karcinomi dojke, koji nakon neoadjuvantne terapije nemaju limfovaskularne invazije, imaju najbolju prognozu i najbolje preživljavanje (188,189).

Prije neoadjuvantne hemoterapije visoka ekspresija Ki-67 u karcinomu je bila kod 77,5% (31/40) ispitanica u hormonalno negativnoj grupi, a kod 42,5% (17/40) ispitanica u hormonalno pozitivnoj grupi. Poslije neoadjuvantne hemoterapije izrazito je porastao procenat karcinoma sa niskom ekspresijom Ki-67 u obje grupe, u hormonalno negativnoj grupi je iznosio 55,0% (22/40), a u hormonalno pozitivnoj 60,0% (24/40). Na kompletном uzorku ja smanjena ekspresija Ki-67 u karcinomu nađena kod 60,0% (48/80) slučajeva. Ukupno gledajući trostruko negativni karcinomi su u osnovi bili agresivniji tumori sa procentualno mnogo višim vrijednostima Ki-67 proliferacijskog faktora. Neoadjuvantna hemoterapija je u obje ispitivane grupe dovela do snižavanja ekspresije Ki-67 faktora u karcinomu, izrazitije u hormonalno negativnoj grupi. Dobijeni rezultati su u skladu sa većinom pregledanih dostupnih rezultata u literaturi.

Hormonski negativni karcinomi bolje reaguju na hemoterapiju nego hormonski pozitivni zbog češće izraženog visokog proliferativnog indeksa Ki-67, tako da nivo Ki-67 može pomoći kao prediktivni faktor u identifikaciji pacijenata koji će imati korist od hemoterapije (38,114).

Yin i sar. (2009) su zapazili da se djelovanjem neoadjuvantne hemoterapije indeks proliferacije (Ki-67) kod karcinoma dojke smanjuje i da je u korelaciji sa terapijskim odgovorom (202).

Rey-Vargas i sar. (2020) navode da se ekspresija Ki-67 može mjenjati pod uticajem neoadjuvantne terapije, dok promjena biomarkera nije prisutna kod slučajeva koji nisu primali neoadjuvantnu terapiju (219).

Indikacija za hemoterapiju kod hormonski pozitivnih karcinoma je diskutabilna. Visok nivo Ki-67 predviđa korist od adjuvantne hemoterapije sa docetaxelom koji je pridružen fluorouracilu i epirubicinu kod ER pozitivnih tumora. (110,111).

Suprotno prethodnoj tvrdnji, visok nivo markera Ki-67 nema prediktivnu vrijednost kod CMF (cyclophosphamide, metotrexate i fluorouracil) hemoterapije koja se dodaje hormonalnoj terapiji kod hormonski pozitivnog karcinoma dojke sa negativnim limfnim čvorovima. Znači da je Ki-67 nezavisan prognostički faktor, ali nije i prediktivni faktor za dobar odgovor na hemoterapiju (112,113).

Posmatrano na ukupnom uzorku nisku ekspresiju Ki-67 poslije neoadjuvantne hemoterapije je imalo 57,5% (46/80) pacijentica, od toga je 7,5% (6/80) imalo kompletan odgovor tumora na terapiju (jedna iz hormonski pozitivne grupe i pet iz hormonski negativne grupe). Bolji odgovor na neoadjuvantnu hemoterapiju je imala grupa hormonalno negativnih karcinoma dojke uz češće prisutan patološki kompletan odgovor i izrazitije snižavanje ekspresije Ki-67 u ostatnom tumoru. Rezultati koji su dobijeni u istraživanju odgovaraju rezultatima koje su objavili Tan i sar. (2014), a koji su zapazili da hormonski negativni tumori sa visokim vrijednostima Ki-67 dobro reaguju na neoadjuvantnu hemoterapiju. Ekspresija Ki-67 pokazuje pozitivnu korelaciju sa statusom HER2, veličinom tumora, statusom limfonoda gradusom tumora i limfovaskularnom invazijom. Visoka ekspresija Ki-67 nakon hemoterapije udružena je sa kratkim periodom bez bolesti (231).

U objavljenim istraživanjima je potvrđen statistički značaj Ki-67 za prognozu bolesti (107,108,109).

Dowsett i sar. (2011) navode da je imunohistohemijsko određivanje amplifikacije Ki-67 nuklearnog antiga kod karcinoma dojke postao najčešće korišten metod za upoređivanje između dva uzorka tumora. Potencijalna korist je prognostička za ukupno preživljavanje i prediktivna u vezi mogućeg odgovora na hemoterapiju i hormonalnu terapiju, kao dinamični biomarker efikasnosti terapije uzimanjem uzoraka prije, za vrijeme i poslije neoadjuvantne terapije, posebno hormonalne (21).

Naprotiv, Schmidt i sar. (2014) su zaključili da nivo ekspresije Ki-67 i gradus tumora nemaju nikakve prognostičke vrijednosti kod tostruko negativnog karcinoma dojke (232).

Rana evaluacija nivoa Ki-67 u karcinomu kod neoadjuvantne hormonalne terapije može koristiti za procjenu koje bi pacijentice imale korist od neoadjuvantne hemoterapije, a koje ne (95,115,116).

Visoke vrijednosti Ki-67 u ostatnom karcinomu nakon neoadjuvantne hemoterapije daju lošu prognozu kod pacijenata koji nisu imali kompletan patološki odgovor. Visoke vrijednosti Ki-67 u ostatnom tumoru ukazuju na potrebu adjuvantne hemoterapije (22,117,118).

Gubitak ekspresije HR i HER2 u karcinomu poslije neoadjuvantne hemoterapije je obično vezan sa porastom Ki-67 i prognostički dovodi do kraćeg perioda slobodnog od bolesti i slabijeg ukupnog preživljavanja (86,87).

Schlotter i sar. (2017) navode da Ki-67 i multigenski test ekspresije Oncotype DX mogu djelovati kao dinamički markeri kako bi se izbjeglo prekomjerno liječenje citostaticima i endokrinom terapijom. Korisni su kod izbora koji bi pacijenti iz grupe sa karcinomima koji su hormonalno pozitivni, a HER2 negativni imali koristi od hemoterapije (203).

Postignuti kompletni odgovor na hemoterapiju ne prognozira bolje preživljavanje i duži period bez bolesti kod tumora sa niskim proliferativnim faktorom (38,85).

Sheri i sar. (2015) su objavili da nakon neoadjuvantne terapije karcinoma dojke kombinovanje vrijednosti nivoa Ki-67 sa RCB (residual cancer burden), kao RPCB (residual proliferative cancer burden), daje značajno više prognostičkih informacija nego pojedinačno. Na ovaj način se može procijeniti dalje terapijsko djelovanje i poboljšati predviđanje dugoročne prognoze (169).

Negativnu BCL-2 ekspresiju u tumoru prije neoadjuvantne hemoterapije je imalo 55,0% (22/40) ispitanica u hormonalno pozitivnoj grupi i 80,0% (32/40) pacijentica u trostruko negativnoj grupi, a što je očekivano jer su u studiji ispitivani lokalno uznapredovali karcinomi dojke. Djelovanje neoadjuvantne hemoterapije je u obje grupe dovelo do procentualnog porasta broja slučajeva sa srednje pozitivnom i jako pozitivnom BCL-2 ekspresijom u tumoru i pada u broju karcinoma sa negativnom BCL-2 ekspresijom. Prije hemoterapije je bila značajna statistička razlika ($p=0,008$) između ispitivanih grupa dok poslije terapije statistička razlika ($p=0,927$) nije zabilježena. Rezultati istraživanja odgovaraju rezultatima u studiji koju su objavili Yang i sar. (2013), a gdje se navodi da je negativna ekspresija BCL-2 vezana sa dobrom odgovorom na hemoterapiju, posebno baziranu na antraciklinima. Ekspresija BCL-2 je prediktivni faktor za osjetljivost na hemoterapiju kod pacijenata sa karcinomom dojke. (173).

Tewari i sar. (2010) su objavili da BCL-2, gen povezan sa apoptozom, dijelom utiče na odgovor karcinoma na neoadjuvantnu hemoterapiju, ali da ne može predvidjeti kompletan patološki odgovor tumora na terapiju (174).

Hwang i sar. (2018) su zaključili da karcinomi dojke sa visokom ekspresijom BCL-2 imaju bolje preživljavanje nego tumori sa niskom ekspresijom. Vrijednosti BCL-2 su povezane sa molekularnim tipom karcinoma dojke i pokazuju višu ekspresiju kod luminalnih podtipova. Porast ekspresije BCL-2 u karcinomu ima bolju prognozu nego snižavanje ekspresije (233).

U ukupnom uzorku povećana ekspresija BCL-2 u karcinomu poslije neoadjuvantne hemoterapije je nađena kod 22,5% (18/80) ispitanica. Posmatrano po grupama, nakon hemoterapije je došlo do porasta broja karcinoma sa pozitivnom ekspresijom BCL-2 izrazitije kod trostruko negativnih karcinoma. Poređenjem rezultata dobijenih ovim istraživanjem sa

rezultatima navedenim u literaturi može se zaključiti da se isti u većem broju slučajeva podudaraju.

Koda i sar. (2007) su u studiji pokazali da niža ekspresija antiapoptočnog BCL-2 proteina i Ki-67 markera proliferacije u karcinomu dojke indirektno navodi na povoljan uticaj neoadjuvantne hemoterapije na primarni tumor, ali se čini da je uticaj neoadjuvantne terapije na metastaze u limfnim čvorovima aksile relativno mali (175).

Visoka ekspresija BCL-2 je nezavisni povoljni prognostički marker samo za luminal A tip (HR+HER2-), ali nije signifikantan za ostale molekularne tipove karcinoma dojke (123,124).

Abdel-Fatah i sar. (2013) su zapazili da je negativna ekspresija BCL-2 povezana sa visokim rizikom od smrti ili recidiva bolesti kod trostruko negativnog karcinoma dojke (27).

Kod 36,3% (29/80) karcinoma koji nisu reagovali na neoadjuvantnu hemoterapiju (hemorezistentnih) negativnu ekspresiju BCL-2 poslije terapije je imalo 21,2% (17/80) tumora, 9 hormonalno pozitivnih i 8 trostruko negativnih. Na našem ispitivanom uzorku je kompletan patološki odgovor na neoadjuvantnu hemoterapiju češći bio u grupi hormonalno negativnih karcinoma dojke sa negativnom ekspresijom BCL-2 u tumoru prije terapije, ali bez značajne statističke razlike ($p=0,632$). Rezultati o ovoj studiji su slični rezultatima koje su objavili Pusztai i sar. (2004) da je odsustvo BCL-2 ekspresije u karcinomu dojke prije neoadjuvantne hemoterapije vezano sa češćim patološkim kompletnim odgovorom tumora na terapiju (235).

U dostupnim objavljenim studijama postoje različiti stavovi o ekspresiji BCL-2 u karcinomu kao prognostičkom i prediktivnom markeru kod molekularnih podtipova karcinoma dojke.

Dawson i sar. (2010) su zaključili da je prognostička vrijednost BCL-2 ekspresije vidljiva kod svih molekularnih podtipova karcinoma dojke i nezavisna je od veličine tumora, gradusa i stadija bolesti (24).

Naprotiv, BCL-2 je nezavisni indikator pozitivne prognoze kod svih molekularnih tipova karcinoma u ranim stadijima bolesti (51, 120,121,122).

Min i sar. (2016) su istraživali Ki-67/BCL-2 indeks kao kombinaciju Ki-67 markera tumorske ćelijske proliferacije i BCL-2 kao markera antiproliferativne aktivnosti. Zaključili su da je visok Ki-67/BCL-2 indeks povezan sa slabijim preživljavanjem i kratkim periodom bez bolesti kod duktalnih karcinoma dojke u ranom stadiju oboljenja (234).

Hwang i sar. (2017) su zapazili da je prognostički uticaj BCL-2 različit zavisno od molekularnog tipa karcinoma dojke, a zavisi od ekspresije HR, HER2 i Ki-67, kao i od stadija bolesti. Ekspresija BCL-2 ima izrazit prognostički uticaj samo na luminal A (HR+HER2-) i na luminal B sa HER2- u višim stadijima bolesti. Ekspresija BCL-2 nema prognostičku vrijednost

kod HER2+ tipova karcinoma niti kod uznapredovalih stadija bolesti. Ekspresija BCL-2 ima srednji uticaj kao prognostički marker kod luminal B sa HER2+ i kod trostruko negativnih karcinoma, a ima prognostičku vrijednost samo kod stadija III tih molekularnih grupa (52).

Bouchalova i sar. (2014) u studiji nalaze da BCL-2 nije značajan prognostički faktor kod trostruko negativnih karcinoma dojke (125).

U drugoj studiji Bouchalova i sar. (2015) navode da je visoka ekspresija BCL-2 značajan i nezavisan prognostički faktor lošeg preživljavanja kod pacijenata sa trostruko negativnim karcinomom dojke koji je tretiran hemoterapijom na bazi antraciklina (127).

Choi i sar. (2014) su zaključili da, iako BCL-2 ekspresija nije vezana za kliničko-patološke parametre i ne utiče na preživljavanje pacijenata sa trostruko negativnim karcinomima, da BCL-2 ekspresija pokazuje vezanost sa lošjom prognozom i preživljavanjem kod non-basal podgrupe trostruko negativnih karcinoma (126).

Ekspresija BCL-2, antiapoptočnog proteina, udružena je sa niskim gradusom, sporom proliferacijom i ER pozitivnim karcinomima, udružena je i sa dobrom prognozom, ali samo kod hormonski pozitivnih tumora (122,128).

Naprotiv, Ali i sar. (2012) navode da su visoke vrijednosti Ki-67 i BCL-2 značajni kao loš prognostički faktor preživljavanja kod estrogen pozitivnih karcinoma dojke (119).

U kompletном uzorku prije neoadjuvantne hemoterapije ekspresija CA-IX bila je negativna kod 75,0% (60/80) tumora, a poslije terapije kod 85,0% (68/80) slučajeva. Obzirom da su u istraživanju testirani lokalno uznapredovali karcinomi u obje grupe moglo se očekivati da će veći broj slučajeva, barem na uzorcima poslije iglene biopsije, imati pozitivnu ekspresiju CA-IX. Ako se uzme u obzir da je onkogen CA-IX prvi put korišten za testiranje kod karcinoma dojke u KCU-Sarajevo može se desiti da je, kod manjeg broja slučajeva, došlo do grešaka u pripremanju uzorka ili brojanju sa prezentiranjem rezultata. Hemoterapija je u obje grupe dovela do blagog pada u broju karcinoma sa pozitivnom ekspresijom CA-IX, ali izrazitije u trostruko negativnoj grupi (pozitivnih 16 prije i 9 poslije terapije). Iako nije zabilježena statistički značajna razlika ($p=0,167$), poređenje rezultata pokazuje da je kod trostruko negativnih karcinoma poslije neoadjuvantne hemoterapije bio veći gubitak ekspresije CA-IX. Dobijeni rezultati su u skladu sa rezultatima u objavljenim istraživanjima gdje se navodi da trostruko negativni tumori sa jakom ekspresijom CA-IX imaju agresivno ponašanje i lošiju prognozu nego sa negativnom ekspresijom CA-IX. Ekspresija CA-IX ima pozitivnu korelaciju sa veličinom tumora, gradusom tumora i ER negativnim tumorima (33,172).

Li i sar. (2013) su zapazili da je izrazito viši CA-IX je nađen kod trostruko negativnog karcinoma dojke u poređenju sa luminalnim karcinomima. CA-IX ekspresija je povezana sa

postojanjem metastaza u limfnim čvorovima. CA-IX je relativno nezavisan marker loše prognoze i preživljavanja kod karcinoma dojke (140).

Aomatsu i sar. (2014) su pokazali da je visoka ekspresija CA-IX kod iglene biopsije koristan marker za predviđanje osjetljivosti na hemoterapiju, a da je visok CA-IX u resečiranom tumoru, kod operabilnih lezija, prognostički marker za kratak period bez bolesti i slabije preživljavanje, pa zbog toga indicira kombinovanu adjuvantnu hemoterapiju antraciklinima i taxanima (32).

Postoperativno je ukupno 16,3% (13/80) ispitanica imalo kompletan patološki odgovor na neoadjuvantnu hemoterapiju, a od toga je 15,0% (12/80) pacijentica imalo negativnu CA-IX ekspresiju u karcinomu i to iz grupe hormonalno pozitivnih 5 slučajeva, a iz grupe trostruko negativnih 7 slučajeva. U ukupnom uzorku kod 20,0% (16/80) karcinoma je došlo do gubitka CA-IX ekspresije poslije neoadjuvantne hemoterapije. Dobijeni rezultati u istraživanju odgovaraju većini rezultata u studijama koje su objavljene u dostupnoj literaturi gdje postoje različiti stavovi o ekspresiji CA-IX u karcinomu dojke kao prognostičkom i prediktivnom markерu.

Visok CA-IX je kod većine tumora povezan sa kraćim periodom bez bolesti i lošijim preživljavanjem kod pacijenata koji su tretirani i neoadjuvantnom i adjuvantnom hemoterapijom. Pozitivna eksresija CA-IX u rezidualnom karcinomu govori u prilog hemorezistentnosti tumora, tako da marker ima više prediktivnu nego prognostičku ulogu. Karcinomi sa slabom i negativnom eksresijom CA-IX u imaju više koristi od adjuvantne terapije nego pacijenti sa visokim eksresijom na CA-IX (131,132).

Ward i sar. (2015) navode da postoji visoka eksresija CA-IX kod trostruko negativnih kacinoma dojke. Ugljična anhidraza IX (CA-IX) ima uticaja na preživljavanje, kretanje i invaziju karcinomskeih stanica. Inhibicija CA-IX će u perspektivi omogućiti nalaženje novih terapijskih načina (133).

Bartosova i sar. (2002) navode da CA-IX eksresija daje lošu prognozu i preživljavanje kod karcinoma dojke. Niske vrijednosti CA-IX su u normalnom tkivu dojke ili na početku stvaranja tumora, a visoke vrijednosti kod DCIS (136).

Eksresija CA-IX nakon iglene biopsije može služiti kao prediktivni faktor za procjenu hemosenzitivnosti karcinoma (32,33,130,137).

Eksresija CA-IX je prisutna kod visokog histološkog gradusa karcinoma. CA-IX ima visoke vrijednosti kod velikog broja tipova karcinoma jer ima važnu ulogu u tumorskoj kiselosti uzrokovanoj hipoksijom. (145,146,147).

CA-IX ekspresija pokazuje jaku vezu sa učestalom metastazama različitih karcinoma kod čovjeka. Obzirom da kiselost i hipoksija sredine oko tumora ubrzavaju njegovu progresiju, CA-IX igra važnu ulogu u stvaranju kisele sredine (zbog hipoksije) i tako pogoduje širenju karcinoma i metastaza (138,139).

Analiza CA-IX kod karcinoma sa metastazama u aksili pokazuje da je viši CA-IX u korelaciji sa HER2 pozitivnim i trostruko negativnim karcinomima dojke koji su u osnovi mnogo agresivniji i češće metastaziraju. Ekspresija CA-IX je vezana uz invazivnost karcinoma i nastajanje metastaza. Kod trostruko negativnog karcinoma CA-IX je vezan uz lošu prognozu i visok rizik ranih metastaza posebno u kosti, pluća i mozak (33,141,142).

Takođe, Lou i sar. (2011) i Rakha i sar. (2011) navode da je CA-IX marker izrazito važan za rast karcinoma, ali je važan i za rast udaljenih metastaza za koje je specifičan i ciljani biomarker (143,144).

Tumorska nekroza je posljedica hipoksije i česta je kod trostruko negativnih karcinoma. Hipoksija je prognostički faktor slabog preživljavanja i kratkog perioda bez bolesti i često je udružena sa otpornošću prema iradijacijonom terapiji i nekim vrstama hemoterapije (148,149,150).

Slično je navedeno u objavljenim istraživanjima, da je imunohistohemijski određena CA-IX ekspresija zamjenski marker za otkrivanje hipoksije u tumoru. Zbog svojih karakteristika trostruko negativni karcinom ima visoku ekspresiju CA-IX (152,153,154).

CA-IX ekspresija i trostruko negativni fenotip su udruženi sa visokim rizikom od recidiva bolesti i slabijim preživljavanjem. Ekspresija CA-IX je u pozitivnoj korelaciji sa visokim gradusom i dimenzijama tumora (132,151,155).

Mahoney i sar. (2003) su opisali da pacijent sa trostruko negativnim karcinomom koji poslije hemoterapije ima visok CA-IX u tumoru ima lošije preživljavanje i prognozu nego pacijent koji ima negativan CA-IX u tumoru. To može govoriti u prilog tvrdnji da su trostruko negativni karcinomi sa visokim CA-IX dijelom rezistentni na hemoterapiju (156).

Brown-Glaberman i sar. (2016) navode da je porast CA-IX ekspresije udružen sa lošom prognozom kod pacijenata sa karcinomom dojke. Rezultati studije sugerisu da ekspresija CA-IX mjerena iz plazme, može biti lako dobijena i stabilna mjera hipoksije povezane sa karcinomom dojke, kao i da može biti koristan farmakodinamički biomarker za antiangiogenu terapiju (170).

Schütze i sar. (2013) su u studiji poredili CA-IX ekspresiju iz tkiva karcinoma i CA-IX ekspresiju iz seruma bolesnica sa karcinomom dojke. Odnosi između CA-IX ekspresije iz tumora i prognostičkih faktora, kao i preživljavanja pacijenta, podržavaju biološku ulogu CA-

IX kod karcinoma dojke u ranoj fazi. Za razliku od prethodnog, uloga serumskog CA-IX kod karcinoma dojke nije potvrđena (171).

Adams i sar. (2013) su ispitivali hipoksija zavisne markere i njihov potencijal za stvaranje slike molekularnih markera karcinoma. Nijedan od ispitivanih markera, uključujući i CA-IX, nije pokazao stabilnost javljanja da bi se koristio kao samostalni tumor marker (29).

Poslije neoadjuvantne hemoterapije hormonalno pozitivni karcinomi su imali limfovaskularnu invaziju kod 65,0% (26/40), a trostruko negativni karcinomi kod 50,0% (20/40) slučajeva. Karcinomi sa prisutnom limfovaskularnom invazijom su imali slabiji odgovor na hemoterapiju, a analizom je zabilježena statistički značajna ($p=0,0001$) razlika. Rezultati iz ove studije su slični rezultatima iz studije koji su objavili Asaoka i sar. (2020) da je limfovaskularna invazija karcinoma (LVI) udružena sa visokom ekspresijom Ki-67, uznapredovalim patološkim stadijem tumora i visokim Nottingham skorom. LVI pozitivni slučajevi imaju lošije preživljavanje i kratak period bez bolesti bez obzira na podtip karcinoma dojke (236).

Prisustvo LVI nakon neoadjuvantne terapije karcinoma dojke i operacije označeno je kao važan negativan prognostički faktor (188,189).

Karcinomi koji nisu reagovali na hemoterapiju iz obje grupe su visoko procentualno imali pozitivnu limfovaskularnu invaziju, 42,5% (17/40) slučajeva kod hormonski pozitivnih i 25,0% (10/40) slučajeva kod hormonski negativnih. Na ispitivanom uzorku, a prema prisutnosti LVI u ostatom karcinomu, slabiji odgovor na neoadjuvantnu hemoterapiju je imala grupa hormonalno pozitivnih karcinoma. Komparacijom rezultata dobijenih provedenim istraživanjem sa rezultatima navedenim u literaturi može se zaključiti da se isti u većini slučajeva podudaraju.

Ryu i sar. (2018) navode da je limfovaskularna invazija karcinoma dojke faktor koji predviđa kratko preživljavanje. Pacijenti sa limfovaskularnom invazijom i hormonalno negativnim tumorom imaju veću mogućnost javljanja recidiva i kraće preživljavanje. (188).

Hormonalno pozitivni karcinomi dojke ili HER2 pozitivni, koji nemaju limfovaskularne invazije nakon neoadjuvantne terapije, imaju najbolju prognozu i preživljavanje (188,189).

Cheng i sar. (2017) navode da je rezidualni karcinom koji je poslije neoadjuvantne hemoterapije ograničen samo na limfovaskularne prostore rijedak nalaz za invazivni hormonalno negativni karcinom. Takav nalaz ukazuje na slabo preživljavanje čak i kod pacijenata sa negativnim limfonodima aksile (210).

Rakha i sar. (2012) su objavili da kod karcinoma dojke manjih dimenzija i sa negativnim limfonodima, prisustvo LVI daje rizik pojave udaljenih metastaza i slabije preživljavanje slično kao da su 1-2 limfna čvora zahvaćena metastazama (193).

Takođe, Truong i sar. (2005) su zapazili da je kod pacijenata sa negativnim limfonodima aksile nakon neoadjuvantne hemoterapije i mastektomije, limfovaskularna invazija negativan prognostički faktor za ponovno javljanje bolesti i za preživljavanje. Prisutna limfovaskularna invazija u kombinaciji sa životnom dobi starijom od 50 godina, premenopausalnim statusom, tumorom gradusa 3 (G3) i negativnim ER imaju veću mogućnost javljanja lokoregionalnih recidiva u periodu od 7 godina (190).

Naprotiv, Guilbert i sar. (2018) nalaze da rezidualni karcinom sa limfovaskularnom invazijom nema izrazito loše preživljenje kao što je navedeno u nekim studijama, a da to zavisi od stadija bolesti na onkološkoj prezentaciji ili tipa hemoterapije (211).

Munzone i sar. (2014) navode da je peritumoralna vaskularna invazija izraženija kod luminal B1 molekularnog tipa (HER2 negativan) karcinoma dojke, mlađe životne dobi (35-50 godina), tumora većih od 2 cm, višeg patološkog gradusa, sa višim Ki-67 i sa više od 4 limfonoda zahvaćena metastazama. Izrazita peritumoralna vaskularna invazija je povezana sa češćim javljanjem lokalnih recidiva. Luminal A tipovi karcinoma su imali dobру prognozu bez obzira na pojavu peritumoralne vaskularne invazije ili metastaza u limfonodima (194).

Hamy i sar. (2018) su zaključili da je limfovaskularna invazija poslije hemoterapije jak i nezavisan prognostički faktor koji treba obavezno naznačiti u patološkom izvještaju, koristiti ga kao faktor za procjenu nastavka terapijskih djelovanja i treba ga uključiti u sisteme patološkog bodovanja poslije neoadjuvantne terapije (189).

Nakon neoadjuvantne hemoterapije celularnost karcinoma u hormonalno pozitivnoj grupi je u prosjeku bila 34,2% , a u trostruko negativnoj grupi je bila neznatno niža i iznosila je 33,8%. Analiza varijance ANOVA, na ukupnom uzorku i po grupama, pokazuje statistički značajnu povezanost između celularnosti karcinoma i procjene odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju. Prosječno veća celularnost je kod karcinoma koji su imali slabiji odgovor na hemoterapiju, a što je pokazano i putem Pearson-ovog koeficijenta korelaciјe ($\rho=0,767$; $p=0,0001$ i $\rho=0,781$; $p=0,0001$ i $\rho=0,784$; $p=0,0001$). Dobijeni rezultati su u skladu sa rezultatima objavljenim u istraživanjima gdje se navodi da pod uticajem neoadjuvantne hemoterapije dolazi do značajne redukcije tumorske celularnosti (162,195,196,237,238).

Ogston i sar. (2003) su istraživali značaj stepena celularnosti karcinoma. U studiji su pokazali da se procjena odgovora na hemoterapiju poslije operacije vrši pomoću 5 histoloških parametara od kojih je najvažnije smanjenje tumorske celularnosti u poređenju sa patološkim nalazom iglene biopsije prije terapije (163).

Zombori i sar. (2019) su proučavali uticaj primarne sistemske terapije na karcinom dojke i zaključili da pod uticajem terapije dolazi do smanjivanja dimenzija tumora i redukcije celularnosti kod svih molekularnih tipova karcinoma (237).

Rajan i sar. (2004) navode da se celularnost tumora značajno smanjuje poslije neoadjuvantne hemoterapije, a promjene se razlikuju zavisno od kategorije kliničkog odgovora na terapiju. Rezidualni karcinom manji od 1 cm ima najizraženiju redukciju u celularnosti, uz nađene velike razlike za sve grupe ostatnih tumora nakon hemoterapije (162).

Kumar i sar. (2014) su objavili da su promjene celularnosti tumora različite zavisno od kliničkog odgovora na hemoterapiju posebno kod parcijalnog odgovora i hemorezistencije karcinoma. Studija je pokazala da veličina tumora i celularnost posmatrani zajedno, mogu biti bolji prognostički pokazatelj kliničkog odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju kod lokalno uznapredovalih karcinoma dojke (195).

Clark i sar. (2018) su istraživali rezidualni karcinom dojke poslije neoadjuvantne terapije u tumoru i limfnim čvorovima uvođenjem procjene rezidualne tumorske celularnosti uz standarde parametre veličine i histološkog gradusa tumora i metastaza u limfonodima. Pokazali su da se kombinacijom mjerjenja ostatnog karcinoma i celularnosti tumora dobije preciznija prognostička procjena, posebno kod HER2 negativnih karcinoma (238).

Peintinger i sar. (2008) navode da je kod rezidualnog lobularnog karcinoma i kod dobro i umjерeno diferenciranih karcinoma često bila prisutna minimalna celularnost tumora nakon neoadjuvantne hemoterapije. Minimalna rezidualna celularnost karcinoma je 5% ili manje tumorske površine koja je zauzeta invazivnim karcinomskim ćelijama (196).

U ukupnom ispitivanom uzorku je *in situ* komponenta u karcinomu prije neoadjuvantne hemoterapije bila prisutna kod 26,3% (21/80) tumora, a poslije terapije kod 37,5% (30/80), bez statistički značajne ($p=0,174$) promjene. Pod uticajem hemoterapije zabilježen je porast postotka karcinoma *in situ* u hormonalno pozitivnoj grupi sa 27,5% (11/40) slučajeva prije na 53,5% (21/40) poslije terapije. Korelacija rezultata pokazuje da je kod hormonalno pozitivne grupe neoadjuvantna hemoterapija uticala na statistički značajan ($p=0,040$) porast prisutnosti *in situ* komponente u karcinomu. Rezultati u ovom istraživanju su u skladu sa studijom koju je objavio Goh i sar. (2019), a koji navode da je zavisno od molekularnog statusa karcinoma DCIS češće prisutan kod luminal B i HER2 pozitivnih tumora nego kod hormonalno negativnih. Pacijenti sa invazivnim karcinomom dojke i prisutnim DCIS često imaju tumor niskog patološkog gradusa i rjeđe su zahvaćeni regionalni limfonodi nego kod pacijenata bez *in situ* karcinoma. Period bez bolesti i 5-godišnje preživljavanje pacijenta je značajno bolje kod prisutne *in situ* komponente u karcinomu (214).

Wong i sar. (2912) su zaključili da invazivni duktalni karcinom dojke sa prisutnim in situ karcinomom odlikuje niži stepen proliferacije i slabija sklonost metastaziranju nego kod karcinoma bez DCIS. Karcinomi dojke sa in situ komponentom su češće ER, PgR i HER2 pozitivni. Ekspresija Ki-67 je niža kod luminalnih karcinoma sa prisutnim DCIS, dok kod hormonalno negativnih i HER2 pozitivnih karcinoma in situ komponenta nema uticaja na proliferativni faktor. Prisustvo DCIS u invazivnom karcinomu dojke predviđa slabiju biološku agresivnost kod luminalnih tumora ali ne i kod HER2 i trostruko negativnih tumora (215).

Lopez-Gordo i sar. (2019) su objavili da prisutnost DCIS uz invazivni karcinom kod pacijenata koji primaju neoadjuvantnu hemoterapiju govori u prilog boljoj prognozi. Zapažen je duži period bez bolesti i bolje preživljavanje kod bolesnica sa invazivnom i in situ komponentom u karcinomu iako je prisutan i slabiji odgovor na hemoterapiju (208).

U ispitivanom uzorku od 16,3% (13/80) slučajeva sa kompletnim odgovorom na neoadjuvantnu hemoterapiju kod 15,0% (12/80) se nije nađen in situ karcinom. Posmatrano na kompletnom uzorku karcinomi dojke bez in situ komponente su bolje reagovali na neoadjuvantnu hemoterapiju, a što je u skladu sa objavljenim rezultatima da biopsijom nađeni HER2 pozitivni duktalni karcinomi dojke sa prisutnom in situ (DCIS) komponentom slabije reaguju na neoadjuvantnu hemoterapiju i trastuzumab u odnosu na duktalni karcinom bez in situ komponente. Često se zapaža nestanak DCIS komponente pod uticajem terapije, a HER2 ekspresija se smanjuje (204).

Chen i sar. (2019) su zaključili da je postojanje DCIS uz invazivni karcinom dojke nezavisan prognostički faktor za period bez bolesti i preživljavanje pacijenta. Prema multivariantnoj analizi in situ komponenta u ER pozitivnom karcinomu je pozitivan prognostički faktor, a u ER negativnom tumoru je negativan prognostički faktor (216).

Peintinger i sar. (2015) su proučavali RCB (Residual Cancer Burden) koji ima važnu prognostičku vrijednost, a gdje je jedan od faktora za procjenu preostale maligne bolesti poslije neoadjuvantne terapije i prosjek in situ karcinoma (164).

Mazouni i sar. (2007) su u svojoj studiji došli do rezultata da nakon provedene neoadjuvantne terapije ostatni DCIS u zoni ranijeg tumora, uz nepostojanje invazivnog karcinoma u dojci i limfonodima, nema negativnog uticaja na preživljavanje ili mogućnost pojave lokalnog recidiva (80).

Park i sar. (2016) su u studiji našli da magnetna rezonanca (MRI) dojki može potencijalno razlikovati kompletan klinički odgovor na neoadjuvantnu hemoterapiju od klinički prisutnog in situ tumora u rezidualnom karcinomu kod "triple" negativne grupe. Magnetna rezonanca može pomoći hirurgu u planiranju obima operativnog zahvata kod svih podtipova osim HER2 pozitivnog (205).

Poslije neoadjuvantne hemoterapije hormonalno pozitivni karcinomi su češće imali prisutne mikrokalcifikate u 35,0% (14/40) slučajeva, a trostruko negativni karcinomi u 15,0% (6/40) slučajeva. Statističkom analizom postoji značajna ($p=0,039$) razlika između ispitivanih grupa. Od 16,3% (13/80) slučajeva sa kompletним patološkim odgovorom na hemoterapiju kod ukupno 2,5% (2/80) su bili prisutni mikrokalcifikati u tumoru, po jedan u obje grupe. Rezultati dobijeni istraživanjem su podudarni sa rezultatima studije koju su objavili Li i sar. (2014) gdje se navodi da je poslije neoadjuvantne hemoterapije izrazitiji procentualni porast kalcifikata u tumoru kod hormonski pozitivnih, a potom HER2 pozitivnih karcinoma. Zabilježen je i češći patološki kompletan odgovor na hemoterapiju kod karcinoma sa prisutnim mikrokalcifikatima, ali nije signifikantan (239).

Pod uticajem neoadjuvantne hemoterapije dolazi do promjene u broju i gustoći mikrokalcifikata u karcinomu dojke (206,207,209,239,240).

Shin i sar. (2016) su zapazili da kod uznapredovalog karcinoma dojke pod uticajem neoadjuvantne hemoterapije može doći do porasta broja mikrokalcifikata uz regresiju dimenzija tumora. Verificirani novi mikrokalcifikati su najčešće DCIS (240).

Kim i sar. (2016) su objavili da su mamografijom nađeni mikrokalcifikati nakon neoadjuvantne hemoterapije kod ostatnog duktalnog karcinoma i in situ karcinoma bili manje relevantni nego kod magnetne rezonance dojki. Podudarnost rezidualnih mikrokalcifikacija mamografijom i patološkog nalaza je najizrazitija kod hormonalno i HER2 pozitivnih, a najslabija kod trostruko negativnih karcinoma. Rezidualne mikrokalcifikacije su bile većeg obima nego ostatni tumor kod HER2 pozitivnih karcinoma, a manjeg obima nego tumor kod trostruko negativnih karcinoma (206).

Mazari i sar. (2018) u studiji navode da pacijenti sa HER2 pozitivnim karcinomom dojke i mamografski prisutnim mikrokalcifikatima mogu postići kompletan patološki odgovor na neoadjuvantnu hemoterapiju. Neluminalni (hormonalno negativni) HER2 pozitivni podtip karcinoma i kompletan radiološki odgovor su prediktivni faktori za postizanje patološkog komplettnog odgovora na neoadjuvantnu terapiju (209).

Adrada i sar. (2015) su zaključili da je obim mikrokalcifikacija povezanih sa karcinomom dojke prije i nakon neoadjuvantne hemoterapije povezan sa statusom patološkog nalaza i statusom biomarkera u karcinomu. Oko 40% mikrokalcifikacija poslije hemoterapije je bilo povezano sa benignim patološkim nalazom. Kod karcinoma sa kompletним patološkim odgovorom na terapiju oko 10% mikrokalcifikata je vezano sa DCIS. Kod 22% pacijentica obim mikrokalcifikacija na mamografiji nije podudaran sa ostatnim karcinomom (207).

Goldberg i sar. (2017) su u svojoj studiji pokazali da mikrokalcifikacije preostale u ležištu tumora nakon neoadjuvantne hemoterapije nisu uvijek vezane za rezidualni karcinom već pokazuju dobroćudne promjene tkiva (212).

Kompletan patološki odgovor nakon neoadjuvantne hemoterapije je nađen kod 10,0% (8/80) trostruko negativnih i kod 6,3% (5/80) hormonalno pozitivnih karcinoma. Hormonalno negativni karcinomi su pokazali bolji odgovor na hemoterapiju, ali bez statistički značajne razlike ($p=0,080$). Dobijeni rezultati odgovaraju rezultatima koji su navedeni u objavljenim istraživanjima. Pacijenti sa hormonski pozitivnim tumorom imaju slabiji klinički i patološki odgovor na neoadjuvantnu hemoterapiju u poređenju sa ostalim podtipovima karcinoma dojke (94,95). Negativan hormonalni status tumora povećava osjetljivost na hemoterapiju i prediktivni je faktor za kompletan patološki odgovor (38,85,180). Trostruko negativni podtipovi pokazuju veću osjetljivost na hemoterapiju nego luminalni ER pozitivni tumori. Karcinomi sa lošijom prognozom su osjetljiviji na hemoterapiju (37,38,71,72,73,74,85).

Nakon neoadjuvantne hemoterapije kompletan patološki odgovor je bio kod 16,3% (13/80) ispitanica sa duktalnim karcinomom, a nijedne ispitanice sa lobularnim karcinomom. Analiza pokazuje da ne postoji statistički značajna ($p=0,326$) razlika iako su duktalni karcinomi imali bolji odgovor na hemoterapiju. Dobijeni rezultati su u skladu sa rezultatima drugih istraživanja. Duktalni karcinomi imaju češće kompletan patološki odgovor na terapiju i ukupno bolju regresiju tumora nego lobularni karcinomi. (67,68,69). Invazivni lobularni karcinom je nezavisni prediktivni faktor za slab klinički i patološki odgovor na neoadjuvantnu hemoterapiju (35,70).

Redukcija u dimenzijama karcinoma pod uticajem neoadjuvantne hemoterapije u odnosu na kompletan ispitivani uzorak je zabilježena kod 62,5% (50/80) slučajeva, kod 35,0% (28/80) nije došlo do značajnijih promjena u veličini, a kod 2,5% (2/80) tumor se povećao. Procjena odgovora karcinoma na hemoterapiju je potvrdila regresiju u dimenzijama tumora u ispitivanim grupama, više kod trostruko negativnih karcinoma, a što je u skladu sa rezultatima objavljenim u literaturi. Neoadjuvantna hemoterapija uzrokuje histološki vidljive promjene i često dovodi do smanjivanja dimenzija karcinoma u dojci (160,162,185,196).

Nakon neoadjuvantne hemoterapije u kompletном uzorku je najviše bilo karcinoma stadija 2A, kod 18,8% (15/80) slučajeva. U grupi trostruko negativnih karcinoma je najviše bilo stadija TisN0 i to kod 20,0% (8/40) slučajeva. Karcinomi višeg kliničkog stadija bolesti su imali slabiji odgovor na hemoterapiju, a statističkom analizom je nađena značajna razlika ($p=0,0001$). U ovom istraživanju je zabilježeno snižavanje stadija karcinoma u grupama uz češći kompletan odgovor na hemoterapiju kod hormonski negativnih karcinoma, a što je u skladu sa rezultatima

objavljenim u literaturi. Neoadjuvantna hemoterapija dovodi do smanjivanja tumorske mase u dojci i u limfnim čvorovima i dovodi do promjene stadija maligne bolesti (85,160,199,241,242,244). Klinički stadij tumora je najvažniji prediktivni faktor za kompletan patološki odgovor na hemoterapiju kod karcinoma dojke, tumori u grupi T1 i T2 koji su manjih dimenzija, imaju značajno veći procenat kompletog odgovora nego tumori u grupi T3 i T4 (38,85,185,199).

Prije neoadjuvantne hemoterapije u ispitivanom uzorku nije bilo dobro diferenciranih karcinoma, a poslije hemoterapije nađeno je 20,0% (8/40) u hormonalno pozitivnoj i 27,5% (11/40) u trostruko negativnoj grupi. Smanjivanje vrijednosti u histološkom skoru karcinoma pod uticajem hemoterapije je zabilježeno kod 32,5% (26/80) slučajeva. Neoadjuvantna hemoterapija je u obje ispitivane grupe doveo do snižavanja vrijednosti gradusa karcinoma, izrazitije u trostruko negativnoj grupi, a što odgovara rezultatima u nekoliko objavljenih istraživanja. Djelovanjem neoadjuvantne hemoterapije histološki gradus i indeks proliferacije karcinoma se smanjuju i koreliraju sa odgovorom na terapiju. Tumori visokog histološkog gradusa (G3) bolje reaguju regresijom na neoadjuvantnu terapiju nego tumori niskog gradusa (G1) (159,202).

Negativni limfni čvorovi u aksili nakon neoadjuvantne hemoterapije su bili kod 37,5% (15/40) ispitana u hormonalno pozitivnoj grupi, a kod 52,5% (21/40) ispitana u trostruko negativnoj grupi. Redukcija u broju zahvaćenih limfnih čvorova aksile pod uticajem hemoterapije je zabilježena kod 47,5% (38/80) ispitana u odnosu na kompletan ispitivani uzorak. Djelovanjem neoadjuvantne hemoterapije u obje ispitivane grupe je došlo do regresije metastaza u limfnim čvorovima aksile, uz bolji odgovor kod hormonalno negativnih karcinoma. Dobijeni rezultati su podudarni sa rezultatima koji su objavljeni u drugim istraživanjima. Neoadjuvantna hemoterapija ima uticaja na smanjivanje primarnog tumora kao i na smanjivanje metastaza u limfnim čvorovima (103,104,105,106). Negativni limfonodi aksile se češće nalaze kod trostruko negativnih karcinoma dojke (192).

Kompletan patološki odgovor na neoadjuvantnu hemoterapiju zabilježen je kod 16,3% (13/80) karcinoma od kojih je bilo 6,3% (5/80) ER pozitivnih. Od 36,3% (29/80) karcinoma koji nisu reagovali na hemoterapiju ER pozitivnih je bilo 28,7% (23/80). Ekspresija ER nema statistički značajnog ($p=0,405$) uticaja na odgovor karcinoma na hemoterapiju, iako su nešto bolji odgovor imali ER negativni karcinomi. Dobijeni rezultati su u skladu sa rezultatima objavljenim u dostupnoj literaturi. Pacijenti sa hormonski pozitivnim tumorom imaju slabiji klinički i patološki odgovor na neoadjuvantnu hemoterapiju u poređenju sa ostalim podtipovima karcinoma dojke (94,95,217).

Od ukupno 16,3% (13/80) karcinoma koji su imali kompletan patološki odgovor na neoadjuvantnu hemoterapiju kod 2,5% (2/80) je PgR bio pozitivan. Nepromjenjena ekspresija PgR u karcinomu nakon provedene hemoterapije nađena je kod 91,5% (73/80) slučajeva. Bolji odgovor na terapiju su imali PgR negativni karcinomi uz statistički značajnu ($p=0,028$) razliku. Rezultati iz ovog istraživanja su u skladu sa rezultatima koji su objavljeni u literaturi. PgR negativni karcinomi dojke su, bez obzira na status ER, imali visoku stopu kompletног patoloшког odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju. Negativna konverzija PgR statusa nakon neoadjuvantne hemoterapije je loš prognostički indikator (168,186,187,220).

U ispitivanom uzorku HER2 pozitivan karcinom je bio kod 3,8% (3/80) ispitanica od ukupno 16,3% (13/80) slučajeva sa kompletним patološkim odgovorom na neoadjuvantnu hemoterapiju. Nepromjenjena ekspresija HER2 nakon provedene hemoterapije je zabilježena kod 96,2% (77/80) karcinoma. Ekspresija HER2 nema statistički značajnog ($p=0,633$) uticaja na odgovor tumora na terapiju, iako su nešto bolji odgovor imali HER2 negativni karcinomi. Dobijeni rezultati odgovaraju rezultatima u nekoliko objavljenih studija. Kod karcinoma dojke koji nisu imali kompletan odgovor na neoadjuvantnu hemoterapiju može doći do promjene u HER2 ekspresiji, iz negativne u pozitivnu i obratno (181,225,226,227,228,229).

Nisku ekspresiju Ki-67 u karcinomu poslije neoadjuvantne hemoterapije je imalo 57,5% (46/80) pacijentica, od toga je 7,5% (6/80) imalo kompletan odgovor (5 slučajeva iz trostruko negativne i 1 iz hormonalno pozitivne grupe). Na ukupnom uzorku smanjena ekspresija Ki-67 je nađena kod 60,0% (48/80) karcinoma. Neoadjuvantna hemoterapija je u ispitivanim grupama dovela do snižavanja ekspresije Ki-67, uz bolji odgovor kod trostruko negativnog karcinoma, a što odgovara rezultatima u velikom broju objavljenih istraživanja. Djelovanjem neoadjuvantne hemoterapije histološki gradus i indeks proliferacije karcinoma dojke se smanjuju i koreliraju sa odgovorom na terapiju (116,202). Hormonski negativni karcinomi bolje reaguju na neoadjuvantnu i adjuvantnu hemoterapiju nego hormonski pozitivni tumori, zbog češće izraženog visokog Ki-67 (38,95,114,115).

Negativnu BCL-2 ekspresiju u karcinomu nakon neoadjuvantne hemoterapije imala je 51,3% (41/80) ispitanica, a od toga je kod 7,5% (6/80) bio kompletan patološki odgovor tumora (4 slučaja iz trostruko negativne i 2 iz hormonalno pozitivne grupe). Povećana ekspresija BCL-2 poslije hemoterapije je nađena kod 22,5% (18/80) karcinoma. Statističkom analizom ekspresija BCL-2 nema značajnog uticaja ($p=0,664$) na odgovor tumora na terapiju. Djelovanje neoadjuvantne hemoterapije je u obje grupe dovelo do porasta broja slučajeva sa srednjem pozitivnom i jako pozitivnom BCL-2 ekspresijom i pada u broju karcinoma sa negativnom BCL-2 ekspresijom. Korelacija rezultata pokazuje da je trostruko negativna grupa reagovala na hemoterapiju izrazitijim porastom vrijednosti BCL-2 ekspresije. Dobijeni rezultati su u skladu

sa nekoliko objavljenih studija jer postoje različiti stavovi o vrijednostima ekspresije BCL-2 u karcinomu dojke. Bcl-2 je nezavisni indikator pozitivne prognoze kod svih molekularnih tipova karcinoma u ranim stadijima bolesti (51,52,120,121,122). Ekspresija BCL-2 je udružena sa niskim gradusom, sporom proliferacijom i ER pozitivnim karcinomima, kao i sa dobrom prognozom, ali samo kod hormonski pozitivnih tumora (120,122,128). Porast ekspresije BCL-2 u karcinomu ima bolju prognozu nego snižavanje ekspresije (120,233). Odsustvo BCL-2 ekspresije u karcinomu dojke prije neoadjuvantne hemoterapije je vezano sa češćim patološkim kompletnim odgovorom tumora (174,235).

Ekspresija CA-IX u karcinomu poslije neoadjuvantne hemoterapije bila je negativna kod 85,0% (68/80) pacijentica, od toga kod 15,0% (12/80) slučajeva sa kompletним odgovorom tumora. Kompletan patološki odgovor na hemoterapiju je zabilježen kod 7 trostruko negativnih i 5 hormonski pozitivnih karcinoma sa negativnim CA-IX. Smanjena ekspresija CA-IX je nađena kod 20,0% (16/80) karcinoma. Ekspresija CA-IX nema značajnog uticaja ($p=0,053$) na odgovor karcinoma na hemoterapiju. Djelovanje neoadjuvantne hemoterapije je u ispitivanim grupama dovelo do snižavanja vrijednosti ekspresije CA-IX, nešto izrazitije kod hormonski negativnih karcinoma, a što je u skladu sa rezultatima u nekoliko objavljenih istraživanja. Visoka ekspresija CA-IX se češće nalazi kod trostruko negativnog nego kod luminalnog karcinoma dojke (32,33,133,140,152). Visoka ekspresija CA-IX kod iglene biopsije je koristan marker za predviđanje osjetljivosti na hemoterapiju, a visoka ekspresija CA-IX u reseciranom tumoru je prognostički marker za kratak period bez bolesti i slabije preživljavanje (32,130,131,143,156).

Limfovaskularna invazija u karcinomu nakon neoadjuvantne hemoterapije bila je prisutna kod 57,5% (46/80) slučajeva. Kompletan patološki odgovor na hemoterapiju je bio kod 12,5% (5/40) hormonalno pozitivnih, a kod 20,0% (8/40) trostruko negativnih karcinoma i nijedan od njih nije imao pozitivnu limfovaskularnu invaziju. Karcinomi sa prisutnom limfovaskularnom invazijom su imali slabiji odgovor na hemoterapiju, a analizom je zabilježena značajna razlika ($p=0,0001$) uz bolji odgovor hormonski negativnih karcinoma. Rezultati u ovom istraživanju odgovaraju rezultatima u nekoliko objavljenih studija. Nakon neoadjuvantne terapije karcinoma dojke i operacije, prisustvo limfovaskularne invazije je važan negativan prognostički faktor (188,189,190,193,236).

Na kompletном uzorku i pojedinačno po grupama, analiza varijance ANOVA pokazuje da postoji statistički značajna ($p=0,0001$) veza između celularnosti karcinoma i procjene odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju. Prosječno je veća celularnost kod karcinoma koji su imali slabiji odgovor na terapiju, a to je pokazano i putem Pearson-ovog koeficijenta korelacijske (rho=0,767; p=0,0001 i rho=0,781; p=0,0001 i rho=0,784; p=0,0001). Rezultati ovog

istraživanja odgovaraju rezultatima objavljenim u literaturi. Pod uticajem neoadjuvantne hemoterapije dolazi do značajne redukcije tumorske celularnosti kod svih molekularnih podtipova karcinoma dojke (162,195,196,237,238).

Nakon neoadjuvantne hemoterapije in situ karcinom je nađen u hormonalno pozitivnom tumoru kod 52,5% (21/40), a u hormonalno negativnom kod 22,5% (9/40) slučajeva. Od 16,3% (13/80) karcinoma sa kompletним odgovorom na terapiju kod 15,0% (12/80) je in situ karcinom bio negativan. In situ komponenta ima statistički značajan uticaj ($p=0,015$) na odgovor karcinoma na hemoterapiju. Češće je bila prisutna u hormonalno pozitivnim karcinomima uz nešto slabiji odgovor na neoadjuvantnu hemoterapiju, a slični rezultati su zabilježeni u nekoliko objavljenih studija. Zavisno od molekularnog statusa karcinoma DCIS je češće prisutan kod luminal B i HER2 pozitivnih tumora nego kod hormonalno negativnih. Karcinomi dojke sa prisutnom in situ komponentom slabije reaguju na neoadjuvantnu hemoterapiju i trastuzumab u odnosu na duktalni karcinom bez in situ komponente (204,208,214,215).

Jedan od ciljeva ovog istraživanja je bio da se analizira povezanost biomarkera Ki-67, BCL-2 i CA-IX sa stepenom patološke regresije hormonski pozitivnih i trostruko negativnih karcinoma dojke djelovanjem neoadjuvantne hemoterapije sa antraciklinima i taksanima i da se pronađe nezavisni prediktivni i prognostički faktor. Identifikacija nezavisnih prediktivnih faktora je izvršena korištenjem multivarijantne logističke regresione analize. U odnosu sa RCB procjenom odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju, u kompletном ispitivanom uzorku, nijedan od navedenih primarnih faktora nema statistički značajnu povezanost ili se može smatrati nezavisnim prediktivnim faktorom. Ako posmatramo ostale varijable onda su: Nottingham histološki skor ($p=0,046$), celularnost tumora ($p=0,0001$) i resekcione margine ($p=0,022$) varijable koje pokazuju uticaj na odgovor karcinoma na neoadjuvantnu hemoterapiju. Za grupu hormonalno pozitivnih karcinoma procjenom odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju sa RCB nijedan od navedenih faktora (Ki-67, BCL-2 i CA-IX) nema statistički značajnu povezanost ili se može smatrati nezavisnim prediktivnim faktorom. Limfonodi aksila imaju graničnu ($p=0,050$) vrijednost, a cellarnost tumora ($p=0,0001$) pokazuje značajan uticaj na odgovor karcinoma na neoadjuvantnu hemoterapiju. Procjenom odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju sa RCB, za grupu trostruko negativnih karcinoma, nijedan od navedenih faktora (Ki-67, BCL-2 i CA-IX) nema statistički značajnu povezanost ili se može smatrati nezavisnim prediktivnim faktorom. Celularnost tumora ($p=0,0001$) i resekcione margine ($p=0,039$) pokazuju statistički značajan uticaj na odgovor karcinoma na neoadjuvantnu hemoterapiju. Dobijeni rezultati u ovom istraživanju odgovaraju rezultatima u nekoliko objavljenih studija. U dostupnoj objavljenoj literaturi postoje različiti stavovi o prognostičkim vrijednostima RCB i patološkog kompletног odgovora karcinoma (pCR) na hemoterapiju.

Residual Cancer Burden (RCB) mjeri hemosenzitivnost karcinoma procjenom razlike u regresiji dimenzija primarnog tumora, celularnosti tumora i broja aksilarnih metastaza. RCB je važan prognostički faktor dugog preživljavanja i dugog perioda bez bolesti i važan je prediktivni faktor za procjenjivanje osjetljivosti tumora na hemoterapiju (75,76).

Symmans i sar. (2007) navode da je RCB koristan za procjenu preživljavanja kod pacijenata koji nisu postigli kompletan patološki odgovor karcinoma. Porast vrijednosti RCB nakon neoadjuvantne hemoterapije daje visok rizik pojave udaljenih metastaza u petogodišnjem periodu (76).

Dobar odgovor tumora na neoadjuvantnu hemoterapiju, posebno pCR, je dobar prognostički znak za ukupno preživljavanje i period bez bolesti. Oko 30% karcinoma dojke ima kompletan patološki odgovor na neoadjuvantnu hemoterapiju (77,78,79).

Hamby i sar. (2020) su zapazili da je prognostički uticaj RCB je značajan za trostruko negativne i HER2 pozitivne karcinoma dojke ali ne i za luminalne karcinome (247).

Guilbert i sar. (2018) su predložili da postojanje samo limfovaskularne invazije u rezidualnom karcinomu nakon hemoterapije ne spada u kompletan patološki odgovor na terapiju (211).

Nakon neoadjuvantne hemoterapije pCR češće imaju karcinomi kod mlađih žena, tumora do 2 cm, duktalnih karcinoma, tumora visokog gradusa, visokog Ki-67, ER negativnih, trostruko negativnih, HER2 pozitivnih. Karcinomi koji i nakon pCR tumora daju udaljene metastaze su tumori stadija IIIB ili više, uz premenopausalni status pacijentice i manje od 10 odstranjenih limfonoda (80,81,82,83).

Goorts i sar. (2017) navode da je najvažniji prediktivni faktor za kompletan patološki odgovor na hemoterapiju kod karcinoma dojke klinički stadij tumora, manji tumori iz grupe T1 i T2 imaju veći procenat kompletognog odgovora nego veći tumori (185).

Cortazar i sar. (2014) su zaključili da pacijenti koji postignu kompletan patološki odgovor tumora imaju bolje preživljenje. Prognostička vrijednost pCR je veća kod agresivnih tipova tumora. Ipak studija ne može potvrditi pCR kao zamjensku krajnju tačku za bolje ukupno preživljavanje i duži period bez bolesti (97).

Objavljene retrospektivne studije su pokazale da duktalni karcinomi imaju češće kompletan patološki odgovor na terapiju i ukupno bolju regresiju tumora nego lobularni karcinomi. Navode da pCR nije prediktivni faktor za lobularne karcinome (67,68,69).

Minckwitz i sar. (2008) su u dvije objavljene studije zapazili da veći broj pacijenata poslije neoadjuvantne hemoterapije ne postigne kompletan odgovor u regresiji tumora. Rano otkrivanje slabog odgovora ili progresije tumora je važno da se pacijent poštodi od nepotrebne toksičnosti lijeka koji ne djeluje, a važno je i radi promjene terapijskog tretmana u operativni

ili drugu vrstu hemoterapije. Hemorezistentni tumori obično ne pokazuju dobar efekat na promjenu terapijske šeme i imaju slabo preživljavanje i lošu prognozu (66,96).

Trvdik i sar. (2012) navode da je procjena genske ekspresije koristeći kompletan patološki odgovor u regresiji tumora dobar način za istraživanje molekularnih markera što se odražava i u biologiji karcinoma i odgovoru na neoadjuvantnu terapiju (129).

Houssami i sar. (2012) su u svojoj studiji zaključili da su molekularni podtipovi karcinoma nezavisni pokazatelji kompletne patološke regresije i da biološki agresivniji tumori sa kompletnom regresijom imaju dobro preživljavanje u odnosu na pacijente sa povoljnijim biološkim podtipom (84).

Haque i sar. (2018) u istraživanju nalaze da luminal A karcinom dojke najrjeđe postiže patološki kompletan odgovor na hemoterapiju, a HER2 pozitivan najčešće (246).

Choi i sar. (2019) su zapazili da je kompletan patološki odgovor u limfonodima povezan sa molekularnim tipom karcinoma, početnim kliničkim stadijem tumora i limfnih čvorova i kompletnim patološkim odgovorom samog tumora (199).

Lee i sar. (2015) u studiji navode da nakon neoadjuvantne hemoterapije sa antraciklinima i taksanima procjena patološkog odgovora karcinoma dojke sa sada dostupnim patološkim sistemima svrstava trostruko negativne tumore u grupe sa različitim kliničkim prognozama. Sistemi patološke procjene rezidualnog tumora su imali prognostički značaj samo kod grupe hormonalno pozitivni-HER2 negativni tumori (191).

U objavljenim istraživanjima se predlaže da se u toku neoadjuvantne terapije kontroliše regresija bolesti kliničkim pregledom i radiološkom dijagnostikom (ultrazvuk, mamografija i MRI). Postoji razlika u kliničkoj i patološkoj procjeni rezidualnog tumora, posebno kod lobularnog karcinoma i slabo diferenciranog tumora, multicentričnog (81,98,99).

7. ZAKLJUČCI

Na osnovu formulisanih ciljeva, postavljene radne hipoteze i provedenog vlastitog ispitivanja, kao i navedene diskusije uz prikupljene podatke iz literature ovo istraživanje upućuje na sljedeće zaključke:

- Patohistološka procjena regresionog statusa bolesti poslije operativnog tretmana je pokazala bolji odgovor na kombinovanu hemoterapiju antraciklinima i taksanima kod trostruko hormonski negativnih nego kod hormonski pozitivnih lokalno uznapredovalih karcinoma dojke.
- Histološki tip i imunohistohemijski profil uznapredovalog karcinoma dojke je značajno uticao na efikasnost kombinovane neoadjuvantne hemoterapije antraciklinima i taksanima.
- Promjena nivoa ekspresije markera tumorske proliferacije Ki-67 nakon kombinovane neoadjuvantne hemoterapije antraciklinima i taksanima je u većem broju slučajeva pokazala gubitak ekspresije kod trostruko negativnog karcinoma nego kod hormonski pozitivnog uznapredovalog karcinoma dojke.
- Visoka ekspresija BCL-2 markera je izraženija kod hormonskih pozitivnih karcinoma dojke nego kod trostruko negativnih karcinoma, a vezana je za slabiju regresiju tumora na neoadjuvantnu hemoterapiju antraciklinima i taksanima.
- Odsutnost ekspresije BCL-2 u tumoru nakon iglene biopsije je koristan faktor za predviđanje osjetljivosti na hemoterapiju sa antraciklinima i taksanima, BCL-2 negativni tumori su imali bolji odgovor na hemoterapiju nego BCL-2 pozitivni.
- Gubitak ekspresije markera ćelijske hipoksije CA-IX u tumoru je pokazatelj dobre regresije na kombinovanu neoadjuvantnu hemoterapiju antraciklinima i taksanima, a izrazitije je kod trostruko negativnih uznapredovalih karcinoma dojke. Trostruko negativni karcinomi dojke su češće imali ekspresiju CA-IX nego hormonalno pozitivni karcinomi dojke.
- Ekspresija CA-IX u tkivu tumora nakon iglene biopsije je koristan faktor za predviđanje osjetljivosti na kombinovanu hemoterapiju, a CA-IX ekspresija u reseciranom tumoru je koristan faktor za prognozu preživljavanja.
- Potvrđena je učestalost javljanja viših histoloških gradusa primarnog tumora kod obje grupe pacijentica, posebno kod inflamiranog karcinoma.

Na osnovu rezultata studije može se istaknuti da je neoadjuvantna hemoterapija u kombinaciji antraciklina i taksana terapijski standard u onkološkom tretmanu kod lokalno uznapredovalih trostruko negativnih karcinoma dojke. Efikasnost ove terapije se kod ostalih molekularnih tipova karcinoma dojke poboljšava kombinacijom sa drugim lijekovima. Vrijednost BCL-2 i CA-IX markera kao faktora za procjenu odgovora tumora na neoadjuvantnu hemoterapiju na ispitivanom uzorku nije statistički potvrđena.

8. LITERATURA

1. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2011; 61(2): 69–90.
2. Colditz GA. Epidemiology and Prevention of Breast Cancer. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. 2005; 14: 768-772.
3. Anderson BO, Shyyan R, Eniu A, Smith RA, Yip C-BCL, Bese NS, Chow LWC, Masood Ramsey SD, Carlson RW. Breast Cancer in Limited-Resource Countries: An Overview of the Breast Health Global Initiative 2005 Guidelines. *The Breast Journal*. 2006; 12: 3–15.
4. Edge SB. Advances in breast surgery, 2002-2012. *J Natl Compr Canc Netw*. 2013 Jan;11(1):53-9.
5. Giordano SH. Update on locally advanced breast cancer. *The Oncologist*. 2003; 8: 521-530.
6. Gonzalez-Angulo AM, Iwamoto T, Liu S, Chen BCL, Do K-A, Hortobagyi GN, Mills GB, Meric-Bernstam F, Symmans WF, Pusztai L. Gene Expression, Molecular Class Changes, and Pathway Analysis after Neoadjuvant Systemic Therapy for Breast Cancer. *Clin. Cancer Res.* 2012; 18(4):1109-1119.
7. AJCC Cancer Staging Manual. 8 th Edition. Springer International Publishin. 2017; 145-150.
8. A. Goldhirsch, W. C. Wood, A. S. Coates, R. D. Gelber, B. Thürlimann, H.-J. Senn, and Panel members. Strategies for subtypes—dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann Oncol*. 2011 Aug; 22(8): 1736–1747.
9. Soerjomataram I, Louwman MWJ, Ribot JG, Roukema JA, Coebergh JW. An overview of prognostic factors for long-term survivors of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2008 Feb; 107(3): 309–330.
10. Bešlija S, Vrbanec D. Medicinsaka/internistička onkologija. Medicinski fakultet Univerziteta u Sarajevu. 2014; 227-231.
11. Serrero G, Hawkins DM, Bejarano PA, Ioffe O, Tkaczuk KR, Elliott RE, Head JF, Phillips J, Godwin AK, Weaver J, Hicks D, Yue B. Determination of GB88 (progranulin) expression in breast tumor biopsies improves the risk predictive value of the Nottingham Prognostic Index. *Diagn Pathol*. 2016; 11: 71.
12. Schott AF, Hayes D F. Defining the Benefits of Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, Vol 30, No 15. 2012: 1747-1749.
13. Moon BCL, Rha SY, Jeung HC, Yang WI, Suh CO, Chung HC. Neoadjuvant chemotherapy with infusional 5-fluorouracil, adriamycin and cyclophosphamide (iFAC) in locally

- advanced breast cancer: an early response predicts good prognosis. Ann Oncol. 2005; 16(11):1778-1785.
14. Guiu S, Mouret Reynier MA, Toure M, Coudert B. Predictive Factors of Response in HER2-Positive Breast Cancer Treated by Neoadjuvant Therapy. J Oncol. 2013;2:854-8.
 15. Avril N, Sassen S, Roylance R. Response to therapy in breast cancer. J Nucl Med. 2009; 50 (suppl 1):55–63.
 16. Chen JH, Bahri S, Mehta RS, Kuzucan A, Yu HJ, Carpenter PM, Feig SA, Lin M, Hsiang DJ, Lane KT, Butler JA, Nalcioglu O, Su MY. Breast Cancer: Evaluation of Response to Neoadjuvant Chemotherapy with 3.0-T MR Imaging. Radiology. December 2011; Volume 261: 735-743.
 17. Ho A, Morrow M. The Evolution of the Locoregional Therapy of Breast Cancer. The Oncologist. 2011; 16:1367–1379
 18. Wardley A. Capecitabine: Expanding Options for the Treatment of Patients with Early or Locally Advanced Breast Cancer. The Oncologist. 2006;11(suppl 1): 20–26.
 19. Toi M, Benson JR, Winer EP, Forbes JF, von Minckwitz G, Golshan M, Robertson JF, Sasano BCL, Cole BF, Pegram MD, Han BCL, Huang CS, Ikeda T, Kanao S, Lee ES, Noguchi S, Ohno S, Partridge AH, Rouzier R, Tozaki M, Sugie T, Yamauchi A, Inamoto T. Preoperative systemic therapy in locoregional management of early breast cancer: highlights from the Kyoto Breast Cancer Consensus Conference. Breast Cancer Res Treat. 2012 Dec;136(3):919-26.
 20. Criscitiello C, Azim HA Jr, Agbor-tarh D, de Azambuja E, Piccart M, Baselga J, Eidtmann BCL, Di Cosimo S, Bradbury I, Rubio IT. Factors associated with surgical management following neoadjuvant therapy in patients with primary HER2-positive breast cancer: results from the NeoALTTO phase III trial. Ann Oncol. 2013 Aug;24(8):1980-5.
 21. Dowsett M, Nielsen TO, A'Hern R, Bartlett J, Coombes RC, Cuzick J, et al. Assessment of Ki67 in Breast Cancer: Recommendations from the International Ki67 in Breast Cancer Working Group. J Natl Cancer Inst. 2011 Nov;103(22):1656–1664.
 22. von Minckwitz G, Schmitt BCL, Loibl S et al. Ki67 measured after neoadjuvant chemotherapy for primary breast cancer. Clin Cancer Res 2013; 19(16): 4521–4531.
 23. Vasseur F, Baranzelli MC, Fournier C, Bonneterre J. Ki67 in young patients with breast cancer. Gynecol Obstet Fertil. 2013 Jan;41(1):16-9.
 24. Dawson SJ, Makretsov N, Blows FM, Driver KE, Provenzano E, LeQuesne J, at al. BCL2 in breast cancer: a favourable prognostic marker across molecular subtypes and independent of adjuvant therapy received. Br J Cancer. 2010 Aug 24;103(5):668–675.

25. Redondo M. Bcl-2, an Antiapoptotic Gene Indicator of Good Prognosis in Breast Cancer: The Paradox. *J Carcinogene Mutagene* 2013; 4:1.
26. Dong Yang, Min-Bin Chen, Li-Qiang Wang, Lan Yang, Chao-Ying Li, Pei-Hua Lu. Bcl-2 expression predicts sensitivity to chemotherapy in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research* 2013; 32:105.
27. Abdel-Fatah TM, Perry C, Dickinson P, Ball G, Moseley P, Madhusudan S, et al. Bcl2 is an independent prognostic marker of “triple” negative breast cancer (TNBC) and predicts response to anthracycline combination (ATC) chemotherapy (CT) in adjuvant and neoadjuvant settings. *Ann Oncol*. 2013;24(11):2801–2807.
28. Abdel-Fatah TMA, Dickinson PD, Moseley P, Reis-Filho JS, Green AR, Ellis IO, Chan S. Bcl2 as a surrogate prognostic and predictive marker in “triple”-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 29: 2011 (suppl; abstr 1024).
29. Adams A, van Brussel ASA, Vermeulen JF, Mali WPThM, van der Wall E, van Diest PJ, Elias SG. The potential of hypoxia markers as target for breast molecular imaging – a systematic review and meta-analysis of human marker expression. *BMC Cancer* 2013; 13:538.
30. Potter C, Harris AL. Hypoxia inducible carbonic anhydrase IX, marker of tumour hypoxia, survival pathway and therapy target. *Cell Cycle*. 2004 Feb; 3(2):164-7.
31. Pastorekova S, Zatovicova M, Pastorek J. Cancer-associated carbonic anhydrases and their inhibition. *Curr Pharm Des*. 2008; 14(7):685-98.
32. Aomatsu N, Yashiro M, Kashiwagi S, Kawajiri BCL, Takashima T, Ohsawa M, Wakasa K, Hirakawa K. Carbonic anhydrase 9 is associated with chemosensitivity and prognosis in breast cancer patients treated with taxane and anthracycline. *BMC Cancer*. 2014 Jun 4; 14:400.
33. Tan EY, Yan M, Campo L, Han C, Takano E, Turley BCL, Candiloro I, Pezzella F, Gatter KC, Millar EK, O'Toole SA, McNeil CM, Crea P, Segara D, Sutherland RL, Harris AL, Fox SB. The key hypoxia regulated gene CAIX is upregulated in basal-like breast tumours and is associated with resistance to chemotherapy. *Br J Cancer*. 2009 Jan 27; 100(2):405-11.
34. Alba E, Calvo L, Albanell J, De la Haba JR, Arcusa Lanza A, Chacon JI, Sanchez-Rovira P, Plazaola A, Lopez Garcia-Asenjo JA, Bermejo B, Carrasco E, Lluch A; GEICAM. Chemotherapy (CT) and hormonotherapy (HT) as neoadjuvant treatment in luminal breast cancer patients: results from the GEICAM/2006-03, a multicenter, randomized, phase-II study. *Ann Oncol*. 2012 Dec;23(12):3069-74.

35. Tubiana-Hulin M, Stevens D, Lasry S, Guinebretiere JM, Bouita L, Cohen-Solal C, Cherel P, Rouesse J. Response to neoadjuvant chemotherapy in lobular and ductal breast carcinomas: a retrospective study on 860 patients from one institution. *Ann Oncol*. 2006; 17:1228–1233.
36. Viale G. The current state of breast cancer classification. *Ann. Onc.*, 2012; 23(suppl 10): 207 - 210.
37. Rouzier R, Perou CM, Symmans WF et al. Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy. *Clin Cancer Res*. 2005; 11:5678–5685.
38. von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU, Costa SD, Eidtmann BCL, Fasching PA, Gerber B, Eiermann BCL, Hilfrich J, Huober J, Jackisch C, Kaufmann M, Konecny GE, Denkert C, Nekljudova V, Mehta K, Loibl S. Definition and Impact of Pathologic Complete Response on Prognosis After Neoadjuvant Chemotherapy in Various Intrinsic Breast Cancer Subtypes. *J Clin Oncol*. 2012 May; 20;30(15):1796-1804.
39. Darb-Esfahani S, Loibl S, Muller BM, Roller M, Denkert C, Komor M, Schluns K, Blohmer JU, Budczies J, Gerber B, Noske A, du Bois A, Weichert BCL, Jackisch C, Dietel M, Richter K, Kaufmann M, von Minckwitz G. Identification of biology-based breast cancer types with distinct predictive and prognostic features: role of steroid hormone and HER2 receptor expression in patients treated with neoadjuvant anthracycline/taxane-based chemotherapy. *Breast Cancer Res*. 2009;11(5):R69.
40. Sakuma K, Kurosumi M, Oba BCL. Pathological tumor response to neoadjuvant chemotherapy using anthracycline and taxanes in patients with “triple”-negative breast cancer. *Exp Ther Med*. 2011; 2: 257–64.
41. Goldhirsch A, Ingle JN, Gelber RD, Coates AS, Thurlimann B, Senn HJ. Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2009. *Ann Oncol*. 2009 Aug; 20(8): 1319–1329.
42. The World Health Organization (WHO) Classification of Breast Tumours, fifth edition, volume 2, was published in December 2019.
43. Song YJ, Shin SH, Cho JS, Park MH, Yoon JH, Jegal YJ. The Role of Lymphovascular Invasion as a Prognostic Factor in Patients with Lymph Node-Positive Operable Invasive Breast Cancer. *J Breast Cancer*. 2011 sep; 14(3): 198-203
44. Akay CL, Meric-Bernstam F, Hunt KK, et al. Evaluation of the MD Anderson Prognostic Index for local-regional recurrence after breast conserving therapy in patients receiving neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg Oncol*. 2012;19:901–907.

45. O'Shea et al. Histological grade of invasive carcinoma of the breast assessed on needle core biopsy - modifications to mitotic count assessment to improve agreement with surgical specimens. *Histopathology* 2011;59:543-8.
46. Harvey JM, Clark GM, Osborne CK, Allred DC. Estrogen receptor status by immunohistochemistry is superior to the ligand-binding assay for predicting response to adjuvant endocrine therapy in breast cancer. *J Clin Oncol.* 1999;17:1474–81.
47. Hammond M, Hayes D, Dowsett M, Allred D, Hagerty K, Badve S, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of oestrogen and progesterone receptors in breast cancer. *Arch Pathol Lab Med.* 2010;134:907–22.
48. Wolff A. C. et al. . Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2014;138:241–56 (2014).
49. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B, Senn HJ, Albain KS, Andre F, Bergh J, et al. Panel members: Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol.* 2013;24:2206–2223.
50. Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology.* 1991;19:403–410.
51. Hwang KT, Woo JW, Shin HC, Kim HS, Ahn SK, Moon HG, et al. Prognostic influence of BCL2 expression in breast cancer. *Int J Cancer.* 2012;131:E1109–E1119.
52. Hwang KT, Han BCL, Kim J, Moon HG, Oh S, Song YS, et al. Prognostic Influence of BCL2 on Molecular Subtypes of Breast Cancer. *J Breast Cancer.* 2017 Mar; 20(1):54-64.
53. Tan E, Campo L, Han C, Turley BCL, Pezzella F, Gatter K, Harris A, Fox S. Cytoplasmic location of factor inhibiting-HIF (FIH)-1 is associated with an enhanced hypoxic response and a shorter survival in invasive breast cancer *Breast Cancer Res* 2007;9(6):R89.
54. Mook S, Schmidt MK, Rutgers EJ, van de Velde AO, Visser O, Rutgers SM, Armstrong N, van't Veer LJ, Ravdin PM. Calibration and discriminatory accuracy of prognosis calculation for breast cancer with the online Adjuvant! program: a hospital-based retrospective cohort study. *Lancet Oncol.* 2009;10:1070–1076.
55. Provenzano E, Bossuyt V, Viale G, et al. Standardization of pathologic evaluation and reporting of postneoadjuvant specimens in clinical trials of breast cancer: recommendations from an international working group. *Mod Pathol* 2015;28:1185-1201.

56. Loi S, Symmans WF, Bartlett JM et al. Proposals for uniform collection of biospecimens from neoadjuvant breast cancer clinical trials: timing and specimen types. *Lancet Oncol* 2011; 12: 1162–1168.
57. Residual Cancer Burden calculator and associated documents (Guide for Measuring Cancer Cellularity, Examples of Gross & Microscopic Evaluation, Pathology Protocol for Macroscopic and Microscopic Assessment of RCB). Houston, Texas: MD Anderson Cancer Center; 30 October 2014.
58. Yeh IT, Mies C. Application of Immunohistochemistry to Breast Lesions. *Arch Pathol Lab Med*. 2008;132:349–358.
59. Dietel M. Molecular Pathology: A Requirement for Precision Medicine in Cancer. *Oncol Res Treat*. 2016; 39(12):804-810.
60. Hagemann IS. Molecular Testing in Breast Cancer: A Guide to Current Practices. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. 2016 Aug; 140(8): 815-824.
61. Raut NV, Chordiya N. NEO adjuvant chemotherapy in breast cancer: What have we learned so far? *Indian J Med Paediatr Oncol*. 2010 Jan-Mar;31(1):8-17.
62. Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, Geyer CE, Kahlenberg MS, Robidoux A, et al. Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. *J Clin Oncol*. 2008;26:778–785.
63. Hage JA, Velde CJ, Julien JP, Tubiana-Hulin M, Vandervelden C, Duchateau L. Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer: results from the European Organization for Research and Treatment of Cancer trial 10902. *J Clin Oncol*. 2001;19:4224–4237.
64. Teshome M, Hunt KK. Neoadjuvant therapy in the treatment of breast cancer. *Surg Oncol Clin N Am*. 2014 Jul; 23 (3): 505-523.
65. Loo CE, Teertstra HJ, Rodenhuis S, Vijver MJ, Hannemann J, Muller SH, et al. Dynamic contrast-enhanced MRI for prediction of breast cancer response to neoadjuvant chemotherapy: initial results. *AJR Am J Roentgenol*. 2008;191:1331–1338.
66. Minckwitz G, Kummel S, Vogel P, Hanusch C, Eidtmann BCL, Hilfrich J, et al. Neoadjuvant vinorelbine-capecitabine versus docetaxel-doxorubicin-cyclophosphamide in early nonresponsive breast cancer: phase III randomized GeparTrio trial. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100:542–551.
67. Katz A, Saad ED, Porter P, Pusztai L. Primary systemic chemotherapy of invasive lobular carcinoma of the breast. *Lancet Oncol*. 2007;8:55–62.

68. Cocquyt VF, Blondeel PN, Depypere HT, Praet MM, Schelfhout VR, Silva OE, et al. Different responses to preoperative chemotherapy for invasive lobular and invasive ductal breast carcinoma. *Eur J Surg Oncol.* 2003;29:361–367.
69. Cristofanilli M, Gonzalez-Angulo A, Sneige N, Kau SW, Broglio K, Theriault RL, et al. Invasive lobular carcinoma classic type: response to primary chemotherapy and survival outcomes. *J Clin Oncol.* 2005;23:41–48.
70. Mathieu MC, Rouzier R, Llombart-Cussac A, Sideris L, Koscielny S, Travagli JP, et al. The poor responsiveness of infiltrating lobular breast carcinomas to neoadjuvant chemotherapy can be explained by their biological profile. *Eur J Cancer.* 2004;40:342–351.
71. Voduc D, Nielsen TO. Basal and “triple”-negative breast cancers: impact on clinical decision-making and novel therapeutic options. *Clin Breast Cancer.* 2008;8(Suppl 4):S171–S178.
72. Carey LA, Dees EC, Sawyer L, Gatti L, Moore DT, Collichio F, et al. The “triple” negative paradox: primary tumor chemosensitivity of breast cancer subtypes. *Clin Cancer Res.* 2007;13:2329–2334.
73. Straver ME, Glas AM, Hannemann J, Wesseling J, van de Vijver MJ, Rutgers EJ, et al. The 70-gene signature as a response predictor for neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2010;119(3):551–8.
74. Goldstein NS, Decker D, Severson D, Schell S, Vicini F, Margolis J, et al. Molecular classification system identifies invasive breast carcinoma patients who are most likely and those who are least likely to achieve a complete pathologic response after neoadjuvant chemotherapy. *Cancer.* 2007;110:1687–1696.
75. Bonnefoi BCL, Potti A, Delorenzi M, Mauriac L, Campone M, Tubiana-Hulin M, et al. Validation of gene signatures that predict the response of breast cancer to neoadjuvant chemotherapy: a substudy of the EORTC 10994/BIG 00-01 clinical trial. *Lancet Oncol.* 2007;8:1071–1078.
76. Symmans WF, Peintinger F, Hatzis C, Rajan R, Kuerer BCL, Valero V, et al. Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2007;25:4414–4422.
77. Fisher CS, Ma CX, Gillanders WE, Aft RL, Eberlein TJ, Gao F, Margenthaler JA. Neoadjuvant chemotherapy is associated with improved survival compared with adjuvant chemotherapy in patients with “triple”-negative breast cancer only after complete pathologic response. *Ann Surg Oncol.* 2012;19(1):253–258.
78. Chollet P, Amat S, Cure BCL, de Latour M, Le Bouedec G, Mouret-Reynier MA, Ferriere JP, Achard JL, Dauplat J, Penault-Llorca F. Prognostic significance of a complete

- pathological response after induction chemotherapy in operable breast cancer. *Br J Cancer*. 2002;86(7):1041–1046.
79. Jones RL, Smith IE. Neoadjuvant treatment for early-stage breast cancer: opportunities to assess tumour response. *Lancet Oncol*. 2006;7(10):869–874.
 80. Mazouni C, Peintinger F, Wan-Kau S, et al. Residual ductal carcinoma in situ in patients with complete eradication of invasive breast cancer after neoadjuvant chemotherapy does not adversely affect patient outcome. *J Clin Oncol*. 2007;25:2650–2655.
 81. Kaufmann M, von Minckwitz G, Mamounas EP, et al. Recommendations from an international consensus conference on the current status and future of neoadjuvant systemic therapy in primary breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2012;19:1508–1516.
 82. Ju NR, Jeffe DB, Keune J, Aft R. Patient and tumor characteristics associated with breast cancer recurrence after complete pathological response to neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat*. 2013;137:195–201.
 83. Gonzalez-Angulo AM, McGuire SE, Buchholz TA, et al. Factors predictive of distant metastases in patients with breast cancer who have a pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2005;23:7098–7104.
 84. Houssami N, Macaskill P, von Minckwitz G, et al. Meta-analysis of the association of breast cancer subtype and pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Cancer*. 2012;48:3342–3354.
 85. Guarneri V, Broglio K, Kau SW, et al. Prognostic value of pathologic complete response after primary chemotherapy in relation to hormone receptor status and other factors. *J Clin Oncol*. 2006;24:1037–1044.
 86. Chen S, Chen CM, Yu KD, et al. Prognostic value of a positive-to-negative change in hormone receptor status after neoadjuvant chemotherapy in patients with hormone receptor-positive breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2012;19:3002–3011.
 87. Mittendorf EA, Wu BCL, Scaltriti M, et al. Loss of HER2 amplification following trastuzumab-based neoadjuvant systemic therapy and survival outcomes. *Clin Cancer Res*. 2009;15:7381–7388.
 88. Buzdar AU, Ibrahim NK, Francis D, et al. Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23:3676–3685.
 89. Untch M, Fasching PA, Konecny GE, et al. Pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy plus trastuzumab predicts favorable survival in human epidermal growth

- factor receptor 2-overexpressing breast cancer: results from the TECHNO trial of the AGO and GBG study groups. *J Clin Oncol.* 2011;29:3351–3357.
90. Gianni L, Eiermann BCL, Semiglazov V, et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet.* 2010;375:377–384.
 91. Semiglazov V, Eiermann BCL, Zambetti M, et al. Surgery following neoadjuvant therapy in patients with HER2-positive locally advanced or inflammatory breast cancer participating in the Neoadjuvant Herceptin (NOAH) study. *Eur J Surg Oncol.* 2011;37:856–863.
 92. Liedtke C, Mazouni C, Hess KR, et al. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with “triple”-negative breast cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26:1275–1281.
 93. Nahleh Z. Neoadjuvant chemotherapy for “triple” negative breast cancer: a review of current practice and future outlook. *Med Oncol.* 2010;27:531–539.
 94. Dowsett M, Smith IE, Ebbs SR, et al. Prognostic value of Ki67 expression after short-term presurgical endocrine therapy for primary breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2007;99:167–170.
 95. Semiglazov VF, Semiglazov VV, Dashyan GA, et al. Phase 2 randomized trial of primary endocrine therapy versus chemotherapy in postmenopausal patients with estrogen receptor-positive breast cancer. *Cancer.* 2007;110:244–254.
 96. von Minckwitz G, Kummel S, Vogel P, et al. Intensified neoadjuvant chemotherapy in early-responding breast cancer: phase III randomized GeparTrio study. *J Natl Cancer Inst.* 2008;100:552–562.
 97. Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet.* 2014 Jul; 384 (9938): 164–172
 98. Oh JL, Nguyen G, Whitman GJ, et al. Placement of radiopaque clips for tumor localization in patients undergoing neoadjuvant chemotherapy and breast conservation therapy. *Cancer.* 2007;110:2420–2427.
 99. De Los Santos JF, Cantor A, Amos KD, et al. Magnetic resonance imaging as a predictor of pathologic response in patients treated with neoadjuvant systemic treatment for operable breast cancer. Translational Breast Cancer Research Consortium trial 017. *Cancer.* 2013;119:1776–1783.

100. Weksberg DC, Allen PK, Hoffman KE, et al. Outcomes and predictive factors for salvage therapy after local-regional recurrence following neoadjuvant chemotherapy and breast conserving therapy. *Ann Surg Oncol.* 2013;20:3430–3437.
101. Chen AM, Meric-Bernstam F, Hunt KK, et al. Breast conservation after neoadjuvant chemotherapy. *Cancer.* 2005;103:689–695.
102. Meyers MO, Klauber-Demore N, Ollila DW, et al. Impact of breast cancer molecular subtypes on locoregional recurrence in patients treated with neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2011;18:2851–2857.
103. Hunt KK, Yi M, Mittendorf EA, et al. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy is accurate and reduces the need for axillary dissection in breast cancer patients. *Ann Surg.* 2009;250:558–566.
104. Tan VK, Goh BK, Fook-Chong S, et al. The feasibility and accuracy of sentinel lymph node biopsy in clinically node-negative patients after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer--a systematic review and meta-analysis. *J Surg Oncol.* 2011;104:97–103.
105. Alvarado R, Yi M, Le-Petross BCL, et al. The role for sentinel lymph node dissection after neoadjuvant chemotherapy in patients who present with node-positive breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2012;19:3177–3184.
106. Boughey JC, Suman VJ, Mittendorf EA, et al. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: the ACOSOG Z1071 (Alliance) clinical trial. *JAMA.* 2013;310:1455–1461.
107. Yerushalmi R, Woods R, Ravdin PM, Hayes MM, Gelmon KA. Ki67 in breast cancer: prognostic and predictive potential. *Lancet Oncol.* 2010;11(2):174–183.
108. Urruticoechea A, Smith IE, Dowsett M. Proliferation marker Ki-67 in early breast cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23(28):7212–7220.
109. Harris L, Fritsche BCL, Mennel R, et al. American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25(33):5287–5312.
110. Penault-Llorca F, Andre F, Sagan C, et al. Ki67 expression and docetaxel efficacy in patients with estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol.* 2009;27(17):2809–2815.
111. Hugh J, Hanson J, Cheang MC, et al. Breast cancer subtypes and response to docetaxel in node-positive breast cancer: use of an immunohistochemical definition in the BCIRG 001 trial. *J Clin Oncol.* 2009;27(8):1168–1176.
112. Viale G, Regan MM, Mastropasqua MG, et al. Predictive value of tumor Ki-67 expression in two randomized trials of adjuvant chemoendocrine therapy for node-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2008;100(3):207–212.

113. Jones RL, Salter J, A'Hern R, et al. Relationship between oestrogen receptor status and proliferation in predicting response and long-term outcome to neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2010;119(2):315–323.
114. Ring AE, Smith IE, Ashley S, Fulford LG, Lakhani SR. Oestrogen receptor status, pathological complete response and prognosis in patients receiving neoadjuvant chemotherapy for early breast cancer. *Br J Cancer.* 2004;91(12):2012–2017.
115. Ellis MJ, Tao BCL, Luo J, et al. Outcome prediction for estrogen receptor-positive breast cancer based on postneoadjuvant endocrine therapy tumor characteristics. *J Natl Cancer Inst.* 2008;100(19):1380–1388.
116. Dowsett M, Smith I, Robertson J, et al. Endocrine therapy, new biologicals and new study designs for pre-surgical studies in breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2011 Submitted.
117. Assersohn L, Salter J, Powles TJ, A'hern R, Makris A, Gregory RK, et al. Studies of the potential utility of Ki67 as a predictive molecular marker of clinical response in primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2003;82(2):113–123.
118. Jones RL, Salter J, A'Hern R, Nerurkar A, Parton M, Reis-Filho JS, et al. The prognostic significance of Ki67 before and after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2009;116(1):53–68.
119. Ali HR, Dawson SJ, Blows FM, Provenzano E, Leung S, Nielsen T, et al. A Ki67/BCL2 index based on immunohistochemistry is highly prognostic in ER-positive breast cancer. *J Pathol.* 2012;226:97–107.
120. Callagy GM, Pharoah PD, Pinder SE, Hsu FD, Nielsen TO, Ragaz J, et al. Bcl-2 is a prognostic marker in breast cancer independently of the Nottingham Prognostic Index. *Clin Cancer Res.* 2006;12:2468–2475.
121. Berardo MD, Elledge RM, de Moor C, Clark GM, Osborne CK, Allred DC. BCL-2 and apoptosis in lymph node positive breast carcinoma. *Cancer.* 1998;82:1296–1302.
122. Callagy GM, Webber MJ, Pharoah PD, Caldas C. Meta-analysis confirms BCL2 is an independent prognostic marker in breast cancer. *BMC Cancer.* 2008;8:153.
123. Seong MK, Lee JY, Byeon J, Sohn YJ, Seol BCL, Lee JK, et al. Bcl-2 is a highly significant prognostic marker of hormone-receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2015;150:141–148.
124. Chen LY, Tsang JY, Ni YB, Chan SK, Chan KF, Zhang S, et al. Bcl2 and Ki67 refine prognostication in luminal breast cancers. *Breast Cancer Res Treat.* 2015;149:631–643.
125. Bouchalova K, Kharaishvili G, Bouchal J, Vrbkova J, Megova M, Hlobilkova A. “triple” negative breast cancer-BCL2 in prognosis and prediction: review. *Curr Drug Targets.* 2014;15:1166–1175.

126. Choi JE, Kang SH, Lee SJ, Bae YK. Prognostic significance of Bcl-2 expression in non-basal “triple”-negative breast cancer patients treated with anthracycline-based chemotherapy. *Tumour Biol.* 2014;35:12255–12263.
127. Bouchalova K, Svoboda M, Kharaishvili G, Vrbkova J, Bouchal J, Trojanec R, et al. BCL2 is an independent predictor of outcome in basal-like “triple”-negative breast cancers treated with adjuvant anthracycline-based chemotherapy. *Tumour Biol.* 2015;36:4243–4252.
128. Neri A, Marrelli D, Roviello F, DeMarco G, Mariani F, DeStefano A, Megha T, Caruso S, Corso G, Cioppa T, Pinto E. Bcl-2 expression correlates with lymphovascular invasion and long-term prognosis in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2006;99:77–83.
129. Trvdik D, Skalova BCL, Dundr P, Povysil C, Valenska Z, Berkova A, at al. Apoptosis – associated genes and their role in predicting responses to neoadjuvant breast cancer treatment. *Med Sci Monit.* 2012; 18(1): BR60BR67.
130. Generali D, Fox SB, Berruti A, Brizzi MP, Campo L, Bonardi S, Wigfield SM, Bruzzi P, Bersiga A, Allevi G, Milani M, Aguggini S, Dogliotti L, Bottini A, Harris AL. Role of carbonic anhydrase IX expression in prediction of the efficacy and outcome of primary epirubicin/tamoxifen therapy for breast cancer. *Endocr Relat Cancer.* 2006b;13:921–930.
131. Generali D, Berruti A, Brizzi MP, Campo L, Bonardi S, Wigfield S, Bersiga A, Allevi G, Milani M, Aguggini S, Gandolfi V, Dogliotti L, Bottini A, Harris AL, Fox SB. Hypoxia-inducible factor-1{alpha} expression predicts a poor response to primary chemoendocrine therapy and disease-free survival in primary human breast cancer. *Clin Cancer Res.* 2006a;12:4562–4568.
132. Span PN, Bussink J, Manders P, Beex LV, Sweep CG. Carbonic anhydrase-9 expression levels and prognosis in human breast cancer: association with treatment outcome. *Br J Cancer.* 2003;89:271–276.
133. Ward C, Meehan J, Mullen P, Supuran C, Dixon JM, Thomas JS, at al. Evaluation of carbonic anhydrase IX as a therapeutic target for inhibition of breast cancer invasion and metastasis using a series of in vitro breast cancer models. *Oncotarget.* 2015. Sep 22; 6(28): 24856-24870.
134. Wan L, Pantel K, Kang BCL. Tumor metastasis: moving new biological insights into the clinic. *Nature Med.* 2013;19:1450–1464.
135. Disibio G, French SW. Metastatic patterns of cancers: results from a large autopsy study. *Arch Pathol Lab Med.* 2008;132:931–939.
136. Bartosova M, Parkkila S, Pohlodek K, Karttunen TJ, Galbavy S, Mucha V, Harris AL, Pastorek J, Pastoreková S. Expression of carbonic anhydrase IX in breast is associated with malignant tissues and in related to overexpression of c-erbB2. *J Pathol.* 2002;197:314–321.

137. Wykoff CC, Beasley N, Watson PH, Campo L, Chia SK, English R, Pastorek J, Sly WS, Ratcliffe P, Harris AL. Expression of the hypoxia-inducible and tumor-associated carbonic anhydrases in ductal carcinoma in situ of the breast. *Am J Pathol*. 2001;158:1011–1019.
138. Weigelt B, Peterse JL, van't Veer LJ. Breast cancer metastasis: markers and models. *Nat Rev Cancer*. 2005;5:591–602.
139. Shin HJ, Rho SB, Jung DC, Han IO, Oh ES, Kim JY. Carbonic anhydrase IX (CA9) modulates tumor-associated cell migration and invasion. *J Cell Sci*. 2011;124:1077–1087.
140. Li MP, Ren LF, Cai HG, Yang BCL, Lu B, Zhang P, Bao L. Significance of carbonic anhydrase IX protein expression in molecular subtyping of breast cancers. *Zhongguo Bing Li Xue Za Zhi*. 2013;42:182–185.
141. Sansone P, Storci G, Tavolari S, Guarnieri T, Giovannini C, Taffurelli M, Ceccarelli C, Santini D, Paterini P, Marcu KB, Chieco P, Bonafè M. IL-6 triggers malignant features in mammospheres from human ductal breast carcinoma and normal mammary gland. *J Clin Invest*. 2007;117:3988–4002.
142. Studebaker AW, Storci G, Werbeck JL, Sansone P, Sasser AK, Tavorlari S, Huang T, Chan MW, Marini FC, Rosol TJ, Bonafé M, Hall BM. Fibroblasts isolated from common sites of breast cancer metastasis enhance cancer cell growth rates and invasiveness in an interleukin-6-dependent manner. *Cancer Res*. 2008;68:9087–9095.
143. Lou BCL, McDonald PC, Oloumi A, Chia SK, Ostlund C, Ahmadi A, Kyle A, Auf dem Keller U, Leung S, Huntsman D, Clarke B, Sutherland BW, Waterhouse D, et al. Targeting tumor hypoxia: suppression of breast tumour growth and metastasis by novel carbonic anhydrase IX inhibitors. *Cancer Res*. 2011;71:3364–3376.
144. Rakha EA, Chan S. Metastatic “triple”-negative breast cancer. *Clin Oncol*. 2011;23:587–600.
145. Chen CL, Chu JS, Su WC, Huang SC, Lee BCL. Hypoxia and metabolic phenotypes during breast carcinogenesis: expression of HIF-1alpha, GLUT1, and CAIX. *Virchows Archiv: an international journal of pathology*. 2010;457(1):53–61.
146. Swietach P, Hulikova A, Vaughan-Jones RD, Harris AL. New insights into the physiological role of carbonic anhydrase IX in tumour pH regulation. *Oncogene*. 2010;29(50):6509–6521.
147. Neri D, Supuran CT. Interfering with pH regulation in tumours as a therapeutic strategy. *Nat Rev Drug Discov*. 2011;10(10):767–777.
148. Hockel M, Vaupel P. Tumor hypoxia: definitions and current clinical, biologic, and molecular aspects. *J Natl Cancer Inst*. 2001;93:266–276.

149. Fulford LG, Easton DF, Reis-Filho JS, Sofronis A, Gillett CE, Lakhani SR, Hanby A. Specific morphological features predictive for the basal phenotype in grade 3 invasive ductal carcinoma of breast. *Histopathology*. 2006;49:22–34.
150. Tsuda BCL, Takarabe T, Hasegawa T, Murata T, Hirohashi S. Myoepithelial differentiation in high-grade invasive ductal carcinomas with large central acellular zones. *Hum Pathol*. 1999;30:1134–1139.
151. Banerjee S, Reis-Filho JS, Ashley S, Steele D, Ashworth A, Lakhani SR, Smith IE. Basal-like breast carcinomas: clinical outcome and response to chemotherapy. *J Clin Pathol*. 2006;59:729–735.
152. Wykoff CC, Beasley NJ, Watson PH, Turner KJ, Pastorek J, Sibtain A, Wilson GD, Turley BCL, Talks KL, Maxwell PH, Pugh CW, Ratcliffe PJ, Harris AL. Hypoxia-inducible expression of tumor-associated carbonic anhydrases. *Cancer Res*. 2000;60:7075–7083.
153. Lancaster JA, Harris AL, Davidson SE, Logue JP, Hunter RD, Wycoff CC, Pastorek J, Ratcliffe PJ, Stratford IJ, West CM. Carbonic anhydrase (CA IX) expression, a potential new intrinsic marker of hypoxia: correlations with tumor oxygen measurements and prognosis in locally advanced carcinoma of the cervix. *Cancer Res*. 2001;61:6394–6399.
154. Lal A, Peters BCL, St Croix B, Haroon ZA, Dewhirst MW, Strausberg RL, Kaanders JH, van der Kogel AJ, Riggins GJ. Transcriptional response to hypoxia in human tumors. *J Natl Cancer Inst*. 2001;93:1337–1343.
155. Chia SK, Wykoff CC, Watson PH, Han C, Leek RD, Pastorek J, Gatter KC, Ratcliffe P, Harris AL. Prognostic significance of a novel hypoxia-regulated marker, carbonic anhydrase IX, in invasive breast carcinoma. *J Clin Oncol*. 2001;19:3660–3668.
156. Mahoney BP, Raghunand N, Baggett B, Gillies RJ. Tumor acidity, ion trapping and therapeutics. I. Acid pH affects the distribution of chemotherapeutic agents in vitro. *Biochem Pharmacol*. 2003;66:1207–1218.
157. Rakha EA, El-Sayed ME, Green AR, Paish EC, Powe DG, Gee J, Nicholson RI, Lee AH, Robertson JF, Ellis IO. Biologic and clinical characteristics of breast cancer with single hormone receptor positive phenotype. *J Clin Oncol*. 2007;25:4772–4778.
158. Rakha EA, El-Sayed ME, Menon S, Green AR, Lee AH, Ellis IO. Histologic grading is an independent prognostic factor in invasive lobular carcinoma of the breast. *Breast Cancer Res Treat*. 2008;111:121–127.
159. Amat S, Penault-Llorca F, Cure BCL, Le Bouedec G, Achard JL, Van Praagh I, Feillet V, Mouret-Reynier MA, Dauplat J, Chollet P. Scarff-Bloom-Richardson (SBR) grading: a pleiotropic marker of chemosensitivity in invasive ductal breast carcinomas treated by neoadjuvant chemotherapy. *Int J Oncol*. 2002;20:791–796.

160. Gajdos C, Tartter PI, Estabrook A, Gistrak MA, Jaffer S, Bleiweiss IJ. Relationship of clinical and pathologic response to neoadjuvant chemotherapy and outcome of locally advanced breast cancer. *J Surg Oncol.* 2002 May; 80(1):4-11.
161. Escobar PF, Patrick RJ, Rybicki LA, Hicks D, Weng DE, Crowe JP. Prognostic significance of residual breast disease and axillary node involvement for patients who had primary induction chemotherapy for advanced breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2006 Jun; 13(6):783-7. Epub 2006 Apr 12.
162. Rajan R, Poniecka A, Smith TL et al. Change in tumor cellularity of breast carcinoma after neoadjuvant chemotherapy as a variable in the pathologic assessment of response. *Cancer* 2004; 100: 1365–1373.
163. Ogston KN, Miller ID, Payne S et al. A new histological grading system to assess response of breast cancers to primary chemotherapy: prognostic significance and survival. *Breast* 2003; 12: 320–327.
164. Peintinger F, Sinn B, Hatzis C et al. Reproducibility of Residual Cancer Burden for prognostic assessment of breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Mod Pathol* 2015 Jul;28(7):913-20.
165. Corben AD, Abi-Raad R, Popa I et al. Pathologic response and long-term follow-up in breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy: a comparison between classifications and their practical application. *Arch Pathol Lab Med* 2013; 137: 1074–1082.
166. Klauber-DeMore N, Ollila DW, Moore DT et al. Size of residual lymph node metastasis after neoadjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer patients is prognostic. *Ann Surg Oncol* 2006; 13: 685–691.
167. Bogina G, Bortesi L, Marconi M, Venturini M, Lunardi G, Coati F, Massocco A, Manfrin E, Pegoraro C, Zamboni G. Comparison of hormonal receptor and HER-2 status between breast primary tumours and relapsing tumours: clinical implications of progesterone receptor loss. *Virchows Arch.* 2011 Jul;459(1):1-10.
168. Zhang N, Moran MS, Huo Q et al. The hormonal receptor status in breast cancer can be altered by neoadjuvant chemotherapy: a meta-analysis. *Cancer Invest* 2011; 29: 594–598.
169. Sheri A, Smith IE, Johnston SR et al. Residual proliferative cancer burden to predict long-term outcome following neoadjuvant chemotherapy. *Ann Oncol* 2015; 26: 75–80.
170. Brown-Glberman U, Marron M, Chalasani P, Livingston R, Iannone M, Specht J, Stopeck AT. Circulating Carbonic Anhydrase IX and Antiangiogenic Therapy in Breast Cancer. *Dis Markers.* 2016; 2016: 9810383.
171. Schütze D, Milde-Langosch K, Witzel I et al. Relevance of cellular and serum carbonic

- anhydrase IX in primary breast cancer. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*. 2013;139(5):747–754.
172. Ivanova L, Zandberga E, Siliņa K, Kalniņa Z, Ābols A, Endzeliņš E, Vendina I, Romanchikova N, Hegmane A, Trapencieris P et al. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2015 Feb; 75(2):235–46.
173. Yang D, Chen MB, Wang LQ, Yang L, Liu CY, Lu PH. Bcl-2 expression predicts sensitivity to chemotherapy in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Exp Clin Cancer Res*. 2013; 32(1): 105.
174. Tewari M, Pradhan S, Singh U, Singh TB, Shukla HS. Assessment of predictive markers of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Asian J Surg*. 2010;32(4):157–167.
175. Koda M, Sulkowska M, Kanczuga-Koda L, Tomaszewski J, Kucharczuk BCL, Lesniewicz T, Cymek S, Sulkowski S. The effect of chemotherapy on Ki-67, Bcl-2 and Bak expression in primary tumors and lymph node metastases of breast cancer. *Oncol Rep*. 2007 Jul; 18(1):113–9.
176. Weigelt B, Baehner FL, Reis-Filho JS. The contribution of gene expression profiling to breast cancer classification, prognostication and prediction: a retrospective of the last decade. *J Pathol*. 2010;220:263–280.
177. Rakha EA, El-Sayed ME, Lee AH, Elston CW, Grainge MJ, Hodi Z, Blamey RW, Ellis IO. Prognostic significance of nottingham histologic grade in invasive breast carcinoma. *J Clin Oncol*. 2008;26:3153–3158.
178. Ueno T, Saji S, Chiba T, Kamma BCL, Isaka BCL, Itoh BCL, Imi K, Miyamoto K, Tada M, Sasano BCL, Toi M, Imoto S. Progesterone receptor expression in proliferating cancer cells of hormone-receptor-positive breast cancer. *Tumour Biol*. 2018 Nov;40(10):1010428318811025.
179. Sheikh F, Nazir A, Yasmeen S, Badar F, Ahmad U, Siddiqui N. Pathologic Complete Response in HER2-Positive Breast Cancer Patients Receiving Trastuzumab in Neoadjuvant Setting. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2019 Feb;29(2):159–163.
180. Silva LCFF, Arruda LSM, David Filho WJ, Cruz FJSM, Trufelli DC, Del Giglio A. Hormone receptor-negative as a predictive factor for pathologic complete response to neoadjuvant therapy in breast cancer. *Einstein (Sao Paulo)*. 2019 Jan 21;17(1):eAO3434.
181. Peng JH, Zhang X, Song JL, Ran L, Luo R, Li BCL, Wang BCL. Neoadjuvant chemotherapy reduces the expression rates of ER, PR, HER2, Ki67, and P53 of invasive ductal carcinoma. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Jan;98(2):e13554.

182. Mazor AM, Mateo AM, Demora L, Sigurdson ER, Handorf E, Daly JM, Aggon AA, Anderson PR, Weiss SE, Bleicher RJ. Breast conservation versus mastectomy in patients with T3 breast cancers (> 5 cm): an analysis of 37,268 patients from the National Cancer Database. *Breast Cancer Res Treat*. 2019 Jan;173(2):301-311.
183. Baron P, Beitsch P, Boselli D, Symanowski J, Pellicane JV, Beatty J, Richards P, Mislowsky A, Nash C, Lee LA, Murray M, de Snoo FA, Stork-Sloots L, Gittleman M, Akbari S, Whitworth P. Impact of Tumor Size on Probability of Pathologic Complete Response After Neoadjuvant Chemotherapy. *Ann Surg Oncol*. 2016; 23: 1522–1529.
184. Choi J, Laws A, Hu J, Barry BCL, Golshan M, King T. Margins in Breast-Conserving Surgery After Neoadjuvant Therapy. *Ann Surg Oncol*. 2018 Nov;25(12):3541-3547.
185. Goorts B, van Nijnatten TJ, de Munck L, Moosdorff M, Heuts EM, de Boer M, Lobbes MB, Smidt ML. Clinical tumor stage is the most important predictor of pathological complete response rate after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat*. 2017 May;163(1):83-91.
186. Agrawal S, Banswal L, Saha A, Arun I, Datta SS, Chatterjee S, Ahmed R. Progesterone Receptors, Pathological Complete Response and Early Outcome for Locally Advanced Breast Cancer - a Single Centre Study. (PPLB - 01). *Indian J Surg Oncol*. 2016 Dec;7(4):397-406.
187. Ahn S, Kim HJ, Kim M, Chung YR, Kang E, Kim EK, Kim SH, Kim YJ, Kim JH, Kim IA, Park SY. Negative Conversion of Progesterone Receptor Status after Primary Systemic Therapy Is Associated with Poor Clinical Outcome in Patients with Breast Cancer. *Cancer Res Treat*. 2018 Oct; 50(4): 1418–1432.
188. Ryu YJ, Kang SJ, Cho JS, Yoon JH, Park MH. Lymphovascular invasion can be better than pathologic complete response to predict prognosis in breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Jul;97(30):e11647.
189. Hamy AS, Lam GT, Laas E, Darrigues L, Balezeau T, Guerin J, Livartowski A, Sadacca B, Pierga JY, Vincent-Salomon A, Coussy F, Becette V, Bonsang-Kitzis BCL, Rouzier R, Feron JG, Benchimol G, Lae M, Reyal F. Lymphovascular invasion after neoadjuvant chemotherapy is strongly associated with poor prognosis in breast carcinoma. *Breast Cancer Res Treat*. 2018 Jun;169(2):295-304.
190. Truong PT, Yong CM, Abnousi F, Lee J, Kader HA, Hayashi A, Olivotto IA. Lymphovascular invasion is associated with reduced locoregional control and survival in

women with node-negative breast cancer treated with mastectomy and systemic therapy. *J Am Coll Surg.* 2005 Jun;200(6):912-21.

191. Lee HJ, Park IA, Song IH, Kim SB, Jung KH, Ahn JH, Ahn SH, Kim BCL, Gong G. Comparison of Pathologic Response Evaluation Systems after Anthracycline with/without Taxane-Based Neoadjuvant Chemotherapy among Different Subtypes of Breast Cancers. *PLoS One.* 2015 Sep 22;10(9):e0137885.
192. Ugras S, Stempel M, Patil S, Morrow M. Estrogen receptor, progesterone receptor, and HER2 status predict lymphovascular invasion and lymph node involvement. *Ann Surg Oncol.* 2014 Nov;21(12):3780-6.
193. Rakha EA, Martin S, Lee AH, Morgan D, Pharoah PD, Hodi Z, Macmillan D, Ellis IO. The prognostic significance of lymphovascular invasion in invasive breast carcinoma. *Cancer.* 2012 Aug 1;118(15):3670-80.
194. Munzone E, Bagnardi V, Rotmensz N, Sporchia A, Mazza M, Pruneri G, Intra M, Sciandivasci A, Gentilini O, Luini A, Viale G, Veronesi P, Colleoni M. Prognostic relevance of peritumoral vascular invasion in immunohistochemically defined subtypes of node-positive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2014 Aug;146(3):573-82.
195. Kumar S, Badhe BA, Krishnan KM, Sagili BCL. Study of Tumour cellularity in locally advanced breast carcinoma on neo-adjuvant chemotherapy. *J Clin Diagn Res.* 2014 Apr;8(4):FC09-13.
196. Peintinger F, Kuerer HM, McGuire SE, Bassett R, Pusztai L, Symmans WF. Residual specimen cellularity after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Br J Surg.* 2008 Apr;95(4):433-7.
197. Zhao B, Zhao BCL, Zhao J. Impact of hormone receptor status on the efficacy of HER2-targeted treatment. *Endocr Relat Cancer.* 2018 Jun;25(6):687-697.
198. Zhao B, Zhao BCL. Impact of clinicopathological characteristics on the efficacy of neoadjuvant therapy in patients with human epidermal growth factor receptor-2-positive breast cancer. *Int J Cancer.* 2018 Feb 15;142(4):844-853.
199. Choi HJ, Ryu JM, Kim I, Nam SJ, Kim SW, Yu J, Lee JE, Lee SK. Prediction of axillary pathologic response with breast pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat.* 2019 Aug;176(3):591-596.

200. Schwartz AM, Henson DE, Chen D, Rajamarthandan S. Histologic grade remains a prognostic factor for breast cancer regardless of the number of positive lymph nodes and tumor size: a study of 161 708 cases of breast cancer from the SEER Program. *Arch Pathol Lab Med.* 2014 Aug;138(8):1048-52.
201. Weissenbacher TM, Zschage M, Janni BCL, Jeschke U, Dimpfl T, Mayr D, Rack B, Schindlbeck C, Friese K, Dian D. Multicentric and multifocal versus unifocal breast cancer: is the tumor-node-metastasis classification justified? *Breast Cancer Res Treat.* 2010 Jul;122(1):27-34.
202. Yin HF, Wang BCL, Qin XQ, Zhang BCL, Li T, Ye JM, Liu BCL. Effect of neoadjuvant chemotherapy on histologic grade and expression of biological markers in breast cancer. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi.* 2009 Nov;31(11):858-62.
203. Schlotter CM, Tietze L, Vogt U, Heinsen CV, Hahn A. Ki67 and lymphocytes in the pretherapeutic core biopsy of primary invasive breast cancer: positive markers of therapy response prediction and superior survival. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2017 Sep 22;32(2).
204. von Minckwitz G, Darb-Esfahani S, Liobl S, Huober J, Tesch BCL, Solbach C, Holms F, Eidtmann BCL, Dietrich K, Just M, Clemens MR, Hanusch C, Schrader I, Henschel S, Hoffmann G, Tiemann K, Diebold K, Untch M, Denkert C. Responsiveness of adjacent ductal carcinoma in situ and changes in HER2 status after neoadjuvant chemotherapy/trastuzumab treatment in early breast cancer--results from the Gepar Quattro study (GBG 40). *Breast Cancer Res Treat.* 2012 Apr;132(3):863-70.
205. Park S, Yoon JH, Sohn J, Park HS, Moon HJ, Kim MJ, Kim EK, Kim SI, Park BW. Magnetic Resonance Imaging after Completion of Neoadjuvant Chemotherapy Can Accurately Discriminate between No Residual Carcinoma and Residual Ductal Carcinoma In Situ in Patients with “triple”-Negative Breast Cancer. *PLoS One.* 2016 Feb 11;11(2):e0149347.
206. Kim YS, Chang JM, Moon HG, Lee J, Shin SU, Moon WK. Residual Mammographic Microcalcifications and Enhancing Lesions on MRI After Neoadjuvant Systemic Chemotherapy for Locally Advanced Breast Cancer: Correlation with Histopathologic Residual Tumor Size. *Ann Surg Oncol.* 2016 Apr;23(4):1135-42.
207. Adrada BE, Huo L, Lane DL, Arribas EM, Resetkova E, Yang BCL. Histopathologic correlation of residual mammographic microcalcifications after neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2015 Apr;22(4):1111-7.

208. Lopez-Gordo S, Blanch Falp J, Lopez-Gordo E, Just Roig E, Encinas Mendez J, Seco Calvo J. Influence of ductal carcinoma *in situ* on the outcome of invasive breast cancer. A prospective cohort study. *Int J Surg.* 2019 Mar;63:98-106.
209. Mazari FA, Sharma N, Dodwell D, Horgan K. Human Epidermal Growth Factor 2-positive Breast Cancer with Mammographic Microcalcification: Relationship to Pathologic Complete Response after Neoadjuvant Chemotherapy. *Radiology.* 2018 Aug;288(2):366-374.
210. Cheng E, Ko D, Nguyen M, Moo TA, Andreopoulou E, Hoda SA, D'Alfonso TM. Residual Pure Intralymphatic Breast Carcinoma Following Neoadjuvant Chemotherapy Is Indicative of Poor Clinical Outcome, Even in Node-Negative Patients. *Am J Surg Pathol.* 2017 Sep;41(9):1275-1282.
211. Guilbert MC, Overmoyer B, Lester SC. Pure Intralymphatic Invasion in the Absence of Stromal Invasion After Neoadjuvant Therapy: A Rare Pattern of Residual Breast Carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2018 May;42(5):679-686.
212. Goldberg BCL, Zandbank J, Kent V, Leonov-Polak M, Livoff A, Chernihovsky A, Guindy M, Evron E. Chemotherapy may eradicate ductal carcinoma *in situ* (DCIS) but not the associated microcalcifications. *Eur J Surg Oncol.* 2017 Aug;43(8):1415-1420.
213. Gass, P., Lux, M.P., Rauh, C. et al. Prediction of pathological complete response and prognosis in patients with neoadjuvant treatment for triple-negative breast cancer. *BMC Cancer* 18, 1051 (2018).
214. Goh CW, Wu J, Ding S, Lin C, Chen X, Huang O, Chen W, Li Y, Shen K, Zhu L. Invasive ductal carcinoma with coexisting ductal carcinoma *in situ* (IDC/DCIS) versus pure invasive ductal carcinoma (IDC): a comparison of clinicopathological characteristics, molecular subtypes, and clinical outcomes. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2019 Jul;145(7):1877-1886.
215. Wong H, Lau S, Leung R, Chiu J, Cheung P, Wong TT, Liang R, Epstein RJ, Yau T. Coexisting ductal carcinoma *in situ* independently predicts lower tumor aggressiveness in node-positive luminal breast cancer. *Med Oncol.* 2012 Sep;29(3):1536-42.
216. Chen H, Bai F, Wang M, Zhang M, Zhang P, Wu K. The prognostic significance of co-existence ductal carcinoma *in situ* in invasive ductal breast cancer: a large population-based study and a matched case-control analysis. *Ann Transl Med.* 2019 Sep;7(18):484.
217. Gahlaut R, Bennett A, Fatayer H, Dall BJ, Sharma N, Velikova G, Perren T, Dodwell D, Lansdown M, Shaaban AM. Effect of neoadjuvant chemotherapy on breast cancer phenotype, ER/PR and HER2 expression – Implications for the practising oncologist. *European Journal of Cancer.* 2016;60:40-48.

218. Montagna E, Bagnardi V, Viale G, Rotmensz N, Sporchia A, Cancello G, Balduzzi A, Galimberti V, Veronesi P, Luini A, et al. Changes in PgR and Ki-67 in residual tumour and outcome of breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *Annals of Oncology*. 2015;26(2):307-313.
219. Rey-Vargas L, Mejía-Henao JC, Sanabria-Salas MC, Serrano-Gomez SJ. Effect of neoadjuvant therapy on breast cancer biomarker profile. *BMC Cancer*. 2020 Jul 18;20(1):675.
220. Ahn S, Kim HJ, Kim M, Chung YR, Kang E, Kim EK, Kim SH, Kim YJ, Kim JH, Kim IA, Park SY. Negative Conversion of Progesterone Receptor Status after Primary Systemic Therapy Is Associated with Poor Clinical Outcome in Patients with Breast Cancer. *Cancer Res Treat*. 2018 Oct;50(4):1418-1432.
221. Ono M, Tsuda H, Yoshida M, Shimizu C, Kinoshita T, Tamura K. Prognostic Significance of Progesterone Receptor Expression in Estrogen-Receptor Positive, HER2-Negative, Node-Negative Invasive Breast Cancer With a Low Ki-67 Labeling Index. *Clin Breast Cancer*. 2017 Feb;17(1):41-47.
222. Hefti MM, Hu R, Knoblauch NW, et al. Estrogen receptor negative/progesterone receptor positive breast cancer is not a reproducible subtype. *Breast Cancer Research : BCR*. 2013 ;15(4):R68.
223. Wu, N., Fu, F., Chen, L. et al. Single hormone receptor-positive breast cancer patients experienced poor survival outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Clin Transl Oncol* 2020;22, 474–485.
224. Olivotto IA, Truong PT, Speers CH, Bernstein V, Allan SJ, Kelly SJ, Lesperance ML. Time to stop progesterone receptor testing in breast cancer management. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2004;22:1769–70.
225. Taucher S., Rudas M., Mader R.M. et al. Influence of Neoadjuvant Therapy with Epirubicin and Docetaxel on the Expression of HER2/neu in Patients with Breast Cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2003;82, 207–213.
226. Shuai Y, Ma L. Prognostic value of pathologic complete response and the alteration of breast cancer immunohistochemical biomarkers after neoadjuvant chemotherapy. *Pathol Res Pract*. 2019 Jan;215(1):29-33.
227. De La Cruz LM, Harhay MO, Zhang P, Ugras S. Impact of Neoadjuvant Chemotherapy on Breast Cancer Subtype: Does Subtype Change and, if so, How? : IHC Profile and Neoadjuvant Chemotherapy. *Ann Surg Oncol*. 2018 Nov;25(12):3535-3540.

228. Li P, Liu T, Wang Y, Shao S, Zhang W, Lv Y, Yi J, Wang Z. Influence of neoadjuvant chemotherapy on HER2/neu status in invasive breast cancer. *Clin Breast Cancer*. 2013 Feb;13(1):53-60.
229. Branco FP, Machado D, Silva FF, André S, Catarino A, Madureira R, Pinto JM, Godinho JP, Simões PD, Brito M, Casa-Nova M, Moreira AR, Passos-Coelho JL. Loss of HER2 and disease prognosis after neoadjuvant treatment of HER2+ breast cancer. *Am J Transl Res*. 2019 Sep 15;11(9):6110-6116.
230. Trifunovic J, Memisevic N, Nikolin B, Salma S, Dugandzija T, Vidovic V. Modulatory effect of neoadjuvant chemotherapy on the prognosis of patients with breast cancer. *J BUON*. 2017 May-Jun;22(2):638-643.
231. Tan QX, Qin QH, Yang WP, Mo QG, Wei CY. Prognostic value of Ki67 expression in HR-negative breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy. *Int J Clin Exp Pathol*. 2014 Sep 15;7(10):6862-70.
232. Schmidt G, Meyberg-Solomayer G, Gerlinger C, Juhasz-Böss I, Herr D, Rody A, Liedtke C, Solomayer EF. Identification of prognostic different subgroups in triple negative breast cancer by Her2-neu protein expression. *Arch Gynecol Obstet*. 2014 Dec;290(6):1221-9.
233. Hwang KT, Kim K, Chang JH, Oh S, Kim YA, Lee JY, Jung SH, Choi IS. BCL2 Regulation according to Molecular Subtype of Breast Cancer by Analysis of The Cancer Genome Atlas Database. *Cancer Res Treat*. 2018 Jul;50(3):658-669.
234. Min KW, Kim DH, Do SI, Pyo JS, Chae SW, Sohn JH, Kim K, Lee HJ, Kim DH, Oh S, Choi SH, Park YL, Park CH, Kwon MJ, Moon KM. High Ki67/BCL2 index is associated with worse outcome in early stage breast cancer. *Postgrad Med J*. 2016 Dec;92(1094):707-714.
235. Pusztai L, Krishnamurti S, Perez Cardona J, Sneige N, Esteva FJ, Volchenok M, Breitenfelder P, Kau SW, Takayama S, Krajewski S, Reed JC, Bast RC Jr, Hortobagyi GN. Expression of BAG-1 and Bcl-2 proteins before and after neoadjuvant chemotherapy of locally advanced breast cancer. *Cancer Invest*. 2004;22(2):248-56.
236. Asaoka M, Patnaik SK, Zhang F, Ishikawa T, Takabe K. Lymphovascular invasion in breast cancer is associated with gene expression signatures of cell proliferation but not lymphangiogenesis or immune response. *Breast Cancer Res Treat*. 2020 Jun;181(2):309-322.
237. Zombori T, Cserni G. Patterns of Regression in Breast Cancer after Primary Systemic Treatment. *Pathol Oncol Res*. 2019 Jul;25(3):1153-1161.
238. Clark BZ, Farrugia DJ, Landmann A, Diego EJ, Dabbs DJ, Puhalla SL, Jankowitz RC, Brufsky AM, Ahrendt GM, McAuliffe PF, Bhargava R. Prognostic Significance of

- Modified Residual Disease in Breast and Nodes (mRDBN) Algorithm After Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer. *Am J Clin Pathol.* 2018 Mar 7;149(4):332-343.
239. Li JJ, Chen C, Gu Y, Di G, Wu J, Liu G, Shao Z. The role of mammographic calcification in the neoadjuvant therapy of breast cancer imaging evaluation. *PLoS One.* 2014 Feb 11;9(2):e88853.
240. Shin GW, Park YM, Yoon HK, Jung SJ, Kim TH, Lee A, Lee SM. Increased Malignant Microcalcifications after Neoadjuvant Chemotherapy in Advanced Breast Cancer. *J Breast Cancer.* 2016 Dec;19(4):459-464.
241. Wang M, Hou L, Chen M, Zhou Y, Liang Y, Wang S, Jiang J, Zhang Y. Neoadjuvant Chemotherapy Creates Surgery Opportunities For Inoperable Locally Advanced Breast Cancer. *Sci Rep.* 2017 Mar 22;7:44673.
242. Mittendorf EA, Jeruss JS, Tucker SL, Kolli A, Newman LA, Gonzalez-Angulo AM, Buchholz TA, Sahin AA, Cormier JN, Buzdar AU, Hortobagyi GN, Hunt KK. Validation of a novel staging system for disease-specific survival in patients with breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2011 May 20;29(15):1956-62.
243. Soran A, Ozmen T, Salamat A, Soybir G, Johnson R. Lymph Node Ratio (LNR): Predicting Prognosis after Neoadjuvant Chemotherapy (NAC) in Breast Cancer Patients. *Eur J Breast Health.* 2019 Oct 1;15(4):249-255.
244. Cho DH, Bae SY, You JY, Kim HK, Chang YW, Choi YJ, Woo SU, Son GS, Lee JB, Bae JW, Jung SP. Lymph node ratio as an alternative to pN staging for predicting prognosis after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Kaohsiung J Med Sci.* 2018 Jun;34(6):341-347.
245. Landmann A, Farrugia DJ, Zhu L, Diego EJ, Johnson RR, Soran A, Dabbs DJ, Clark BZ, Puhalla SL, Jankowitz RC, Brufsky AM, Ahrendt GM, McAuliffe PF, Bhargava R. Low Estrogen Receptor (ER)-Positive Breast Cancer and Neoadjuvant Systemic Chemotherapy: Is Response Similar to Typical ER-Positive or ER-Negative Disease? *Am J Clin Pathol.* 2018 May 31;150(1):34-42.
246. 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 Aug;170(3):559-567.
247. Hamy AS, Darrigues L, Laas E, De Croze D, Topciu L, Lam GT, Evrevin C, Rozette S, Laot L, Lerebours F, Pierga JY, Osdoit M, Faron M, Feron JG, Laé M, Reyal F. Prognostic value of the Residual Cancer Burden index according to breast cancer subtype: Validation on a cohort of BC patients treated by neoadjuvant chemotherapy. *PLoS One.* 2020 Jun 24;15(6):e0234191.

9. SKRAĆENICE KORIŠTENE U TEKSTU

- NST – no special type
- NOS – not otherwise specified
- WHO – World Health Organization
- AJCC – American Joint Committee on Cancer
- ER – estrogen receptor
- PgR – progesteron receptor
- HR – hormonalni receptor
- HER2 – human epidermal growth factor receptor 2
- c-erbB-2 – receptor tyrosine kinase 2
- NPI – Nottingham prognostic index
- S – promjer tumora u centimetrima
- T – tumor
- N – limfni čvor
- M – metastaze
- G – gradus tumora
- BCL-2 – B-cell limfoma 2
- CAIX – Carbonic anhydrase -IX
- DCIS – duktalni karcinom in situ
- CMF – Cyclophosphamide Methotrexate Fluorouracil
- FEC – 5 fluorouracil Epirubicin Cyclophosphamide
- 5FU – 5 fluorouracil
- BRCA1 – breast cancer gen 1
- BRCA2 – breast cancer gen 2
- RCB – Residual Cancer Burden
- CC – kranio-kaudalno
- MLO – medio-lateralno
- PA – posterio-anteriorno
- TBS – Tris Buffered Saline
- IHC – Immunohistochemistry

- ASCO/CAP – American Society of Clinical Oncology/ College of American Pathologists
- ISH – In situ hybridisation
- CISH – Chromogenic in situ hybridization
- SISH – Silver in situ hybridization
- MIB1 – Mindbomb E3 Ubiquitin Protein Ligase 1
- pCR – pathologic complete response
- pNCR – pathologic near complete response
- pPR – pathologic partial response
- pNC – pathologic no response - chemo resistant
- SPSS – Statistical package for Social Sciences
- MDAPI – MD Anderson prognostic index
- SLN – Sentinel lymph node biopsy

10. BIOGRAFIJA AUTORA

Edina Balta je rođena 14.09.1966. u Bosanskoj Gradišci. U Sarajevu je završila Osnovnu školu i Srednju medicinsku školu. Diplomirala je na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Sarajevu 1991 godine. Poslije završenog fakulteta u toku 1991-1992 godine radi kao stažista volonter u KCU Sarajevo, a u periodu 1992-1995 radi u sanitetu kao doktor opšte medicine i asistent hirurških timova. Od 1995 godine radi na Klinici za onkološku i glandularnu hirurgiju KCUS-a, prvo kao specijalizant opšte hirurgije, a od maja 1999 godine kao hirurg. Specijalizirala je Opštu hirurgiju na KCU u Sarajevu u 21 maja 1999 godine. Postdiplomski studij je pohađala u periodu 2002-2004 na Medicinskom fakultetu u Sarajevu. Magistarsku disertaciju na Medicinskom fakultetu u Sarajevu je odbranila 28 novembra 2008 godine sa temom: "Korelacija metastaza limfonoda aksile duktalnog karcinoma dojke sa procjenom faze bolesti i terapijskom šemom". U maju 2003 godine boravi u Italiji zbog edukacije iz SLN operativne tehnike karcinoma dojke kao stipendista Evropske Onkološke Škole (ESO). U toku 2005 godine 3 mjeseca provodi u Italiji na usavršavanju operativne tehnike ekspander i silikonskih implantata dojke nakon mastektomije zbog karcinoma, ponovo kao stipendista ESO. Za vrijeme usavršavanja u Italiji, na Onkološkom Institutu u Milanu i Paviji, aktivno učestvuje u radu hirurških timova. Aktivno učestvuje u radu 3 konferencije o karcinomima dojke (3 rd Sarajevo Breast Cancer Conference) koja je održana 2005 kao hirurg demonstrator SLN operativne tehnike na dojci. Učestvuje u radu 1 st Interconference Breast Cancer Meeting IBCM koji je održan u Sarajevu u aprilu 2007 sa prezentacijom na temu SLN operativne tehnike i asistencijom u hirurškom timu koji je uradio rekonstrukciju dojke sa ekspander protezom nakon mastektomije. Bila je učesnik domaćih i internacionalnih kongresa i simpozija iz područja hirurgije dojke, onkološke hirurgije, onkologije i patologije. Kao autor i koautor učestvuje u objavlјivanju brojnih radova i publikacija u indeksiranim časopisima. Sada radi kao specijalista hirurg na odjelu glandularne hirurgije Klinike za opštu i abdominalnu hirurgiju KCU Sarajevo.

11. PRILOZI

Popis tabela:

- Tabela 1. Stadij karcinoma dojke na osnovu TNM klasifikacije
Tabela 2. Nottingham prognostički indeks
Tabela 3. Procjena HER2 statusa
Tabela 4. Struktura uzorka prema prosječnoj starosti ispitanica po grupama
Tabela 5. Struktura uzorka prema histološkom tipu karcinoma
Tabela 6. Struktura uzorka prema obimu operativnog zahvata
Tabela 7. Struktura uzorka prema dimenzijama karcinoma prije hemoterapije
Tabela 8. Struktura uzorka prema dimenzijama karcinoma poslije hemoterapije
Tabela 9. Struktura uzorka prema molekularnom tipu karcinoma prije hemoterapije
Tabela 10. Struktura uzorka prema molekularnom tipu karcinoma poslije hemoterapije
Tabela 11. Struktura uzorka prema statusu limfonoda aksile prije hemoterapije
Tabela 12. Struktura uzorka prema statusu limfonoda aksile poslije hemoterapije
Tabela 13. Struktura uzorka prema Nottingham histološkom skoru prije hemoterapije
Tabela 14. Struktura uzorka prema Nottingham histološkom skoru poslije hemoterapije
Tabela 15. Struktura uzorka prema ER prije hemoterapije
Tabela 16. Struktura uzorka prema ER poslije hemoterapije
Tabela 17. Struktura uzorka prema PgR prije hemoterapije
Tabela 18. Struktura uzorka prema PgR poslije hemoterapije
Tabela 19. Struktura uzorka prema HER2 receptoru prije hemoterapije
Tabela 20. Struktura uzorka prema HER2 receptoru poslije hemoterapije
Tabela 21. Struktura uzorka prema Ki-67 prije hemoterapije
Tabela 22. Struktura uzorka prema Ki-67 poslije hemoterapije
Tabela 23. Struktura uzorka prema BCL-2 ekspresiji prije hemoterapije
Tabela 24. Struktura uzorka prema BCL-2 ekspresiji poslije hemoterapije
Tabela 25. Struktura uzorka prema CA-IX ekspresiji prije hemoterapije
Tabela 26. Struktura uzorka prema CA-IX ekspresiji poslije hemoterapije
Tabela 27. Struktura uzorka prema in situ komponenti prije hemoterapije
Tabela 28. Struktura uzorka prema in situ komponenti poslije hemoterapije
Tabela 29. Struktura uzorka prema prisustvu mikrokalcifikata u karcinomu
Tabela 30. Struktura uzorka prema prisustvu limfovaskularne invazije
Tabela 31. Struktura uzorka prema resepcionim marginama postoperativno
Tabela 32. Struktura uzorka prema celularnosti karcinoma
Tabela 33. Struktura uzorka prema stadiju karcinoma prije hemoterapije

- Tabela 34. Struktura uzorka prema stadiju karcinoma poslije hemoterapije
- Tabela 35. Korelacija histološkog tipa karcinoma i RCB u grupi 1
- Tabela 36. Korelacija histološkog tipa karcinoma i RCB u grupi 2
- Tabela 37. Korelacija hormonalno pozitivnih tumora prema dimenzijama karcinoma i RCB
- Tabela 38. Korelacija "triple" negativnih tumora prema dimenzijama karcinoma i RCB
- Tabela 39. Korelacija komplettnog uzorka prema promjenama dimenzija karcinoma i RCB
- Tabela 40. Korelacija hormonalno pozitivne grupe prema statusu limfonoda aksile i RCB
- Tabela 41. Korelacija "triple" negativne grupe prema statusu limfonoda aksile i RCB
- Tabela 42. Korelacija komplettnog uzorka prema promjenama statusa limfonoda aksile i RCB
- Tabela 43. Korelacija hormonalno pozitivne grupe prema histološkom skoru karcinoma i RCB
- Tabela 44. Korelacija "triple" negativne grupe prema histološkom skoru karcinoma i RCB
- Tabela 45. Korelacija komplettnog uzorka prema promjeni u histološkom skoru karcinoma i RCB
- Tabela 46. Korelacija hormonalno pozitivne grupe prema ekspresiji estrogen receptora u karcinomu i RCB
- Tabela 47. Korelacija "triple" negativne grupe prema ekspresiji estrogen receptora u karcinomu i RCB
- Tabela 48. Korelacija komplettnog uzorka prema promjeni ekspresije estrogen receptora u karcinomu i RCB
- Tabela 49. Korelacija hormonalno pozitivne grupe prema ekspresiji progesteron receptora u karcinomu i RCB
- Tabela 50. Korelacija "triple" negativne grupe prema ekspresiji progesteron receptora u karcinomu i RCB
- Tabela 51. Korelacija komplettnog uzorka prema promjeni ekspresije progesteron receptora u karcinomu i RCB
- Tabela 52. Korelacija hormonalno pozitivne grupe prema ekspresiji HER2 receptora u karcinomu i RCB
- Tabela 53. Korelacija "triple" negativne grupe prema ekspresiji HER2 receptora u karcinomu i RCB
- Tabela 54. Korelacija komplettnog uzorka prema promjeni ekspresije HER2 receptora u karcinomu i RCB
- Tabela 55. Korelacija hormonalno pozitivne grupe prema ekspresiji Ki-67 u karcinomu i RCB
- Tabela 56. Korelacija "triple" negativne grupe prema ekspresiji Ki-67 u karcinomu i RCB
- Tabela 57. Korelacija komplettnog uzorka prema promjeni ekspresije Ki-67 u karcinomu i RCB
- Tabela 58. Korelacija hormonalno pozitivne grupe prema ekspresiji BCL-2 u karcinomu i RCB
- Tabela 59. Korelacija "triple" negativne grupe prema ekspresiji BCL-2 u karcinomu i RCB
- Tabela 60. Korelacija komplettnog uzorka prema promjeni ekspresije BCL-2 u karcinomu i RCB

Tabela 61. Korelacija hormonalno pozitivne grupe prema ekspresiji CA-IX u karcinomu i RCB

Tabela 62. Korelacija "triple" negativne grupe prema ekspresiji CA-IX u karcinomu i RCB

Tabela 63. Korelacija komplettnog uzorka prema promjeni ekspresije CA-IX u karcinomu i RCB

Tabela 64. Korelacija hormonalno pozitivne grupe prema in situ komponenti u karcinomu i RCB

Tabela 65. Korelacija "triple" negativne grupe prema in situ komponenti u karcinomu i RCB

Tabela 66. Korelacija hormonalno pozitivne grupe prema molekularnom tipu karcinoma i RCB

Tabela 67. Korelacija "triple" negativne grupe prema molekularnom tipu karcinoma i RCB

Tabela 68. Korelacija uzorka prema statusu mikrokalcifikata u karcinomu i RCB

Tabela 69. Korelacija hormonalno pozitivne grupe prema LVI karcinoma i RCB

Tabela 70. Korelacija "triple" negativne grupe prema LVI karcinoma i RCB

Tabela 71. Korelacija hormonalno pozitivne grupe prema stadiju karcinoma i RCB

Tabela 72. Korelacija "triple" negativne grupe prema stadiju karcinoma i RCB

Tabela 73. Korelacija komplettnog uzorka prema celularnosti karcinoma i RCB

Tabela 74. Korelacija uzorka hormonalno pozitivnih karcinoma prema celularnosti tumora i RCB

Tabela 75. Korelacija uzorka trostruko negativnih karcinoma prema celularnosti tumora i RCB

Tabela 76. Korelacija komplettnog uzorka prema primarnim ispitivanim faktorima i RCB

Tabela 77. Korelacija komplettnog uzorka prema ostalim ispitivanim faktorima i RCB

Tabela 78. Korelacija hormonalno pozitivne grupe prema primarno ispitivanim faktorima i RCB

Tabela 79. Korelacija hormonalno pozitivne grupe prema ostalim ispitivanim faktorima i RCB

Tabela 80. Korelacija hormonalno negativne grupe prema primarno ispitivanim faktorima i RCB

Tabela 81. Korelacija hormonalno negativne grupe prema ostalim ispitivanim faktorima i RCB

Popis slika:

Slika 1. Upoređivanje zahvaćenosti lijeve u odnosu na desnu dojku u definisanim grupama

Slika 2. Komparacija dimenzija tumora u grupi 1. prije i poslije hemoterapije

Slika 3. Komparacija dimenzija tumora u grupi 2. prije i poslije hemoterapije

Slika 4. Komparacija dimenzija tumora u kompletном uzorku prije i poslije hemoterapije

Slika 5. Komparacija molekularnog tipa tumora u grupi 1. prije i poslije hemoterapije

Slika 6. Komparacija molekularnog tipa tumora u grupi 2. prije i poslije hemoterapije

Slika 7. Komparacija molekularnog tipa tumora kompletног uzorka prije i poslije hemoterapije

Slika 8. Komparacija zahvaćenosti limfonoda aksile u grupi 1. prije i poslije hemoterapije

Slika 9. Komparacija zahvaćenosti limfonoda aksile u grupi 2. prije i poslije hemoterapije

Slika 10. Komparacija zahvaćenosti limfonoda aksile kompletног uzorka prije i poslije hemoterapije

Slika 11. Komparacija Nottingham histoloшког skora u grupi 1. prije i poslije hemoterapije

Slika 12. Komparacija Nottingham histoloшког skora u grupi 2. prije i poslije hemoterapije

Slika 13. Komparacija Nottingham histoloшког skora kompletног uzorka prije i poslije hemoterapije

Slika 14. Komparacija ER u grupi 1. prije i poslije hemoterapije

Slika 15. Komparacija ER u grupi 2. prije i poslije hemoterapije

Slika 16. Komparacija ER u kompletном uzorku prije i poslije hemoterapije

Slika 17. Komparacija PgR u grupi 1. prije i poslije hemoterapije

Slika 18. Komparacija PgR u grupi 2. prije i poslije hemoterapije

Slika 19. Komparacija PgR u kompletном uzorku prije i poslije hemoterapije

Slika 20. Komparacija HER2 u grupi 1. prije i poslije hemoterapije

Slika 21. Komparacija HER2 u grupi 2. prije i poslije hemoterapije

Slika 22. Komparacija HER2 u kompletном uzorku prije i poslije hemoterapije

Slika 23. Komparacija Ki-67 proliferacijskog faktora u grupi 1. prije i poslije hemoterapije

Slika 24. Komparacija Ki-67 proliferacijskog faktora u grupi 2. prije i poslije hemoterapije

Slika 25. Komparacija Ki-67 proliferacijskog faktora kompletног uzorka prije i poslije hemoterapije

Slika 26. Komparacija BCL-2 ekspresije u grupi 1. prije i poslije hemoterapije

Slika 27. Komparacija BCL-2 ekspresije u grupi 2. prije i poslije hemoterapije

Slika 28. Komparacija BCL-2 ekspresije u kompletном uzorku prije i poslije hemoterapije

Slika 29. Komparacija CA-IX ekspresije u grupi 1. prije i poslije hemoterapije

Slika 30. Komparacija CA-IX ekspresije u grupi 2. prije i poslije hemoterapije

Slika 31. Komparacija CA-IX ekspresije u kompletном uzorku prije i poslije hemoterapije

Slika 32. Komparacija in situ komponente u grupi 1. prije i poslije hemoterapije

Slika 33. Komparacija in situ komponente u grupi 2. prije i poslije hemoterapije

Slika 34. Komparacija In situ komponente u kompletном uzorku prije i poslije hemoterapije

Slika 35. Komparacija stadija tumora u grupi 1. prije i poslije hemoterapije

Slika 36. Komparacija stadija tumora u grupi 2. prije i poslije hemoterapije

Slika 37. Komparacija stadija tumora u kompletном uzorku prije i poslije hemoterapije

Slika 38. Struktura uzorka prema procjeni odgovora na hemoterapiju

Slika 39. Korelacija kompletног uzorka prema histoloшkom tipu karcinoma i RCB

Slika 40. Korelacija kompletног uzorka prema dimenzijama karcinoma i RCB

Slika 41. Korelacija kompletног uzorka prema statusu limfonoda aksile i RCB

Slika 42. Korelacija kompletног uzorka prema histoloшkom skoru karcinoma i RCB

Slika 43. Korelacija kompletног uzorka prema ekspresiji estrogen receptora u karcinomu i RCB

Slika 44. Korelacija kompletног uzorka prema ekspresiji progesteron receptora u karcinomu i RCB

Slika 45. Korelacija kompletног uzorka prema ekspresiji HER2 receptora u karcinomu i RCB

Slika 46. Korelacija kompletног uzorka prema ekspresiji Ki-67 u karcinomu i RCB

Slika 47. Korelacija kompletног uzorka prema ekspresiji BCL-2 u karcinomu i RCB

Slika 48. Korelacija kompletног uzorka prema ekspresiji CA-IX u karcinomu i RCB

Slika 49. Korelacija kompletног uzorka prema in situ komponenti u karcinomu i RCB

Slika 50. Korelacija kompletног uzorka prema molekularном tipu karcinoma i RCB

Slika 51. Korelacija kompletног uzorka prema LVI karcinoma i RCB

Slika 52. Korelacija kompletног uzorka prema stadiјu karcinoma i RCB

Slika 53. Korelacija prosjeчне vrijednosti cellarnosti tumora u kompletном uzorku u procentima i RCB

Slika 54. Korelacija prosjeчне vrijednosti cellarnosti tumora u grupи 1. u procentima i RCB

Slika 55. Korelacija prosjeчне vrijednosti cellarnosti tumora u grupи 2. u procentima i RCB

Izjava 1.

IZJAVA O AUTORSTVU

Izjavljujem da je doktorska disertacija

**ZNAČAJ NEOADJUVANTNE TERAPIJE ANTRACIKLINIMA I TAKSANIMA U
REGRESIJI UZNAPREDOVALOG KARCINOMA DOJKE**

**THE ROLE OF NEOADJUVANT ANTHRACYCLINE AND TAXANE THERAPY IN
REGRESSION OF ADVANCED BREAST CARCINOMA**

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada,
- da doktorska disertacija, u cjelini ili u dijelovima, nije bila predložena za dobijanje bilo koje diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova
- da su rezultati korektno navedeni i
- da nisam kršila autorska prava i koristila intelektualnu svojinu drugih lica

U Banjoj Luci, 2021.

Potpis doktoranda



Izjava 2.

**Izjava kojom se ovlašćuje Univerzitet u Banjoj Luci
da doktorsku disertaciju učini javno dostupnom**

Ovlašćujem Univerzitet u Banjoj Luci da moju doktorsku disertaciju pod naslovom

**ZNAČAJ NEOADJUVANTNE TERAPIJE ANTRACIKLINIMA I TAKSANIMA U
REGRESIJI UZNAPREDOVALOG KARCINOMA DOJKE**

koja je moje autorsko djelo, učini javno dostupnom.

Doktorsku disertaciju sa svim prilozima predala sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u digitalni repozitorijum Univerziteta u Banjoj Luci mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučila.

- Autorstvo
- Autorstvo – nekomercijalno
- Autorstvo – nekomercijalno – bez prerade
- *Autorstvo – nekomercijalno – djeliti pod istim uslovima*
- Autorstvo - bez prerade
- Autorstvo - djeliti pod istim uslovima

U Banjoj Luci, 2021.

Potpis doktoranda



Izjava 3.

**Izjava o identičnosti štampane i elektronske verzije
doktorske disertacije**

Ime i prezime autora: Edina Balta

Naslov rada: Značaj neoadjuvantne terapije antraciklinima i taksanima u regresiji
uznapredovalog karcinoma dojke

Mentor: Prof. dr Safet Guska

Izjavljujem da je štampana verzija moje doktorske disertacije identična elektronskoj verziji
koju sam predala za digitalni repozitorijum Univerziteta u Banjoj Luci.

U Banjoj Luci, 2021.

Potpis doktoranda

