

Razlika u vremenu do progresije bolesti kod bolesnica s metastatskim HER2 pozitivnim karcinomom dojke liječenih dvostrukom u odnosu na jednostruku HER2 blokadu

Spajić, Ana

Master's thesis / Diplomski rad

2020

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine Osijek / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet Osijek**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:152:355429>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-21**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Medicine Osijek](#)



**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK
SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI
STUDIJ MEDICINE**

Ana Spajić

**RAZLIKA U VREMENU DO PROGRESIJE
BOLESTI KOD BOLESNICA S
METASTATSKIM HER2 POZITIVNIM
KARCINOMOM DOJKE LIJEČENIH
DVOSTRUKOM U ODNOSU NA
JEDNOSTRUKU HER2 BLOKADU**

Diplomski rad

Osijek, 2020.

**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK
SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI
STUDIJ MEDICINE**

Ana Spajić

**RAZLIKA U VREMENU DO PROGRESIJE
BOLESTI KOD BOLESNICA S
METASTATSKIM HER2 POZITIVNIM
KARCINOMOM DOJKE LIJEČENIH
DVOSTRUKOM U ODNOSU NA
JEDNOSTRUKU HER2 BLOKADU**

Diplomski rad

Osijek, 2020.

Rad je ostvaren na: Zavodu za onkologiju, Klinički bolnički centar Osijek

Mentor rada: doc. dr. sc. Ilijan Tomaš, dr. med.

Rad ima: 31 radni list, 9 tablica i 5 slika.

SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
1.1. Anatomija regije dojke	1
1.1.1. Venska i limfna odvodnja regije dojke.....	1
1.2. Epidemiologija karcinoma dojke.....	1
1.2.1. Mamografski probir karcinoma dojke	2
1.3. Etiologija karcinoma dojke.....	2
1.4. Patologija.....	4
1.5. Dijagnostika.....	5
1.6. Liječenje	5
2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA	7
3. ISPITANICI I METODE.....	8
3.1. Ustroj studije	8
3.2. Ispitanici	8
3.3. Metode.....	8
3.4. Statističke metode.....	9
4. REZULTATI	10
4.1. Osnovna obilježja pacijentica.....	10
4.2. Prva linija liječenja za metastatsku bolest i vrijeme do progresije.....	15
4.2.1. Multivarijatna analiza preživljenja (Coxov regresijski model).....	17
5. RASPRAVA	19
6. ZAKLJUČAK.....	22
7. SAŽETAK	23
8. SUMMARY.....	24
9. LITERATURA	25
10. ŽIVOTOPIS	30

POPIS KRATICA:

EFGR – od engl. *epidermal growth factor receptor*, receptor za epidermalni faktor rasta

EMA – od engl. *European medicines agency*, Europska agencija za lijekove

EU – Europska unija

ER – estrogen

FDA – od engl. *Food and Drug Administration*, Agencija za hranu i lijekove Sjedinjenih Američkih Država

FISH – od eng. *fluorescence in situ hybridization*, fluorescentna imunohistokemijska hibridizacija

HER2 – od engl. *human epidermal growth factor receptor 2*, receptor za humani epidermalni faktor rasta 2

HR – od engl. *hazard ratio*, omjer rizika

PR – progesteron

1. UVOD

1.1. Anatomija regije dojke

Regija dojke (*regio mammaria*) dio je prsne regije (*regio pectoralis*) i nalazi se na postraničnom dijelu prednje strane prsnog koša, a prostire se od drugog do sedmog rebra. Funkcionalno je najvažnija tvorba te regije dojka (*mamma*) koja leži na mišićnoj podlozi koju čine veliki i mali pektoralni mišić. Histološki je dojka modificirana žlijezda znojnica i sastoji se od režnjeva masnog tkiva te funkcionalno najvažnijih dijelova dojke, žljezdanih režnjeva. Svaki režanj izliva se u izvodni kanal koji se otvara na bradavici (1).

1.1.1. Venska i limfna odvodnja regije dojke

Venska krv dojke odlijeva se u aksilarnu, unutarnju i lateralnu torakalnu venu te u interkostalne vene. Limfa iz bradavice, areole i lobusa odlazi u subareolarne limfne čvorove iz kojih većina dalje odlazi u aksilarne limfne čvorove, ponajprije iz lateralnih kvadranata dojke. Ostatak limfe, posebno iz medijalnih kvadranata, drenira se u parasternalne limfne čvorove suprotne strane, dok dio iz donjih dijelova dojke odlazi u abdominalne limfne čvorove. Limfa iz kože dojke odlazi u ipsilateralne aksilarne, inferiorne duboke cervikalne te infraklavikularne limfne čvorove. Zbog međusobne povezanosti limfnih čvorova, metastaze se mogu javiti i u supraklavikularnim limfnim čvorovima kao i u limfnim čvorovima na dojci suprotne strane. Odvod limfe i venske krvi iz dojke najvažniji je put za širenje karcinoma dojke. Širenje u limfne čvorove pokazatelj je da je tumor razvio metastatski potencijal te da se proširio izvan dojke (1, 2).

1.2. Epidemiologija karcinoma dojke

Karcinom dojke najčešći je zloćudni tumor u žena i čini 22,9 % od svih karcinoma u žena (3). Osim toga, vodeći je uzrok smrti od karcinoma u žena. Procjenjuje se da svake godine u svijetu oboli 1.5 milijuna žena, dok od njega umre oko 500 000 žena (4). U muškaraca predstavlja manje od 0,5 % ukupnih dijagnoza karcinoma i 1 % svih slučajeva karcinoma dojke u Sjedinjenim

Američkim Državama (SAD), a procjenjuje se da godišnje od karcinoma dojke umre 500 muškaraca u SAD-u (5, 6). Od 1950. godine smrtnost od karcinoma dojke u SAD-u prosječno se smanjivala za 0,6 % godišnje, s ukupnim padom od preko 34 % do 2014. godine. Petogodišnje relativno preživljenje naraslo je sa 60 % u 1950. na gotovo 92 % do 2009. Između 2004. i 2008. smrtnost od raka dojke u SAD-u nastavila se smanjivati za 2,3 % usprkos stabilnoj do lagano povećanoj incidenciji što možemo prepisati boljoj dijagnostici i programima probira (4, 7).

Godišnje u Hrvatskoj od karcinom dojke oboli oko 2600 žena, a to je broj koji nas svrstava među zemlje s visokom incidencijom (8). Gruba stopa incidencije karcinoma dojke 2015. godine u Hrvatskoj je bila 126,3 na 100 000 žena, dok je mortalitet bio 47,7 na 100 000 žena. Dobno standardizirana stopa incidencije (EU) bila je 89,2 na 100 000 žena, dok je mortalitet bio 27,1 na 100 000 žena. U Osječko-baranjskoj županiji 2015. godine dijagnosticirano je ukupno 1446 zloćudnih tumora, od kojih 164 čini karcinom dojke. Najveći su broj činile žene, njih 161, dok su u muškaraca zabilježena 3 slučaja (9).

1.2.1. Mamografski probir karcinoma dojke

Primarni je cilj probira smanjiti smrtnost od raka otkrivanjem asimptomatskih karcinoma u fazi koja se smatra izlječivom, a to znači prije nego što je došlo do metastaza u limfnim čvorovima ili udaljenim organima (10). Smatra se da je korist najveća za žene u dobi iznad 40 godina, dok za žene koje imaju pozitivnu obiteljsku anamnezu na karcinom dojke treba započeti probir u dobi 10 godina ranijoj od dobi u kojoj je njihovoj rođakinji (sestra, majka) dijagnosticiran karcinom dojke (11).

1.3. Etiologija karcinoma dojke

Nastanak karcinoma dojke složeni je proces u kojemu ulogu imaju genetički, okolišni, socioekonomski, geografski i brojni drugi čimbenici (3).

Starija životna dob najznačajniji je rizični čimbenik za nastanak karcinoma dojke. Incidencija se udvostručava otprilike svakih 10 godina, dok je gotovo 80 % karcinoma dojke dijagnosticirano u žena starijih od 50 godina (12).

Neke studije sugeriraju da žene koje krenu ranije uzimati oralne kontraceptive imaju povećan rizik za nastanak karcinoma dojke, ali isto tako da se prestankom uporabe taj rizik smanjuje (13, 14). Druga studija pokazala je da oralni kontraceptivi nakon 10 godina od prestanka uzimanja ne povećavaju rizik za razvoj karcinoma (4). Hormonska nadomjesna terapija u žena u menopauzi povezana je s većim rizikom za razvoj estrogenski ovisnog karcinoma dojke. Također, studija je pokazala da trajanje hormonske nadomjesne terapije linearno povećava rizik za razvoj karcinoma dojke, posebno žene koje su na kombinaciji estrogensko-progesteronske nadomjesne terapije (12, 15).

Abdominalni tip pretilosti u premenopauzalnoj i postmenopauzalnoj dobi povećava rizik, ali i smrtnost od karcinoma dojke (16). Druga studija pokazala je da su pretilost i debljanje tijekom odrasle dobi povezani s povećanim rizikom od karcinoma dojke u postmenopauzalnih žena, osobito onih koje nisu uzimale hormonsku nadomjesnu terapiju u menopauzi (17).

Žene koje su dobile karcinom na jednoj dojci imaju 3-4 puta veći rizik za razvoj novog karcinoma dojke, koji može biti na istoj ili drugoj dojci. Benigna lezija dojke kao što je atipična hiperplazija ili karcinom *in situ* povećavaju rizik za razvoj karcinoma 4-5 puta. Učestalost karcinoma dojke veća je kod žena u zapadnim zemljama u usporedbi sa ženama iz azijskih zemalja. Smatra se da ulogu u toj različitosti imaju okolišni čimbenici jer je pokazano da imigranti imaju sličnu učestalost karcinoma dojke kao i žene države u koju su se doselili. Metaanalize pokazale su da rana menarha i izostanak dojenja povećavaju rizik za razvoj karcinoma dojke (18). Nerotkinje imaju 4 puta veću učestalost od žena koje su rađale (8). Žene koje su imale prvu trudnoću prije 20. godine imaju 50 % manji rizik za razvoja karcinoma dojke (12). Žene koje prvi puta rode u dobi od 30 do 35 godina imaju 4 puta veći rizik za nastanak karcinoma dojke u odnosu na populaciju žena koje su ranije rodile (8). U velikoj metastudiji pokazano je da alkohol također povećava rizik za karcinom dojke, čak i prilikom konzumacije niskih doza alkohola. Procjenjuje se da je 144 000 slučajeva i 38 000 smrtnih slučajeva od karcinoma dojke u svijetu 2012. godine povezano s konzumacijom alkohola (19).

Žene sa pozitivnom obiteljskom anamnezom karcinoma dojke, posebno one kojima je oboljela prva rodbina, imaju veću šansu za razvoj karcinoma dojke (8). Približno 30 % svih

slučajeva karcinoma dojke uzrokovano je mutacijama u genima *BRCA1* ili *BRCA2*, a samo je 10 % karcinoma dojke je nasljedno. Nasljedni karcinom dojke uzrokovan mutacijom u genima *BRCA1* i *BRCA2*, nasljeđuje se autosomno dominantno te javlja u ranijoj dobi, bilateralno i agresivniji je (3). Osim navedenog, mutacije *PALB2*, *PTEN* i *TP53* gena povezane su s nastankom nasljednog karcinoma dojke (8).

1.4. Patologija

Karcinom dojke nastaje iz epitela žljezdanog parenhima dojke, izvodnih kanalića (duktalni karcinom) ili žljezdanih lobula (lobularni karcinom). S obzirom na bazalnu membranu, dijelimo ga na *in situ* karcinom koji ne probija bazalnu membranu i invazivni tumor koji je probio bazalnu membranu. Duktalni i lobularni invazivni karcinom čine 90 – 95 % svih karcinoma dojke (14). Na osnovi imunohistokemijskih i genskih obilježja, tumore dijelimo na luminalne tumore tipa A (visoka razina estrogenskih i progesteronskih receptora, proliferacijski indeks Ki67 manji od 20 %, HER2 negativan) i B (razina progesteronskih receptora niža od 20 % ili Ki67 viši od 20 %, ili HER2 pozitivan), HER2 pozitivne, trostruko negativne (bez estrogenske, progesteronske i HER2 pozitivnosti) (8).

HER2 (receptor za humani epidermalni faktor rasta 2) jest transmembranska tirozin kinaza koja pripada EFGR obitelji receptora. Kodiran je *ERBB2* onkogenom koji kada je prekomjerno eksprimiran kod žena s karcinomom dojke, predstavlja negativan prognostički čimbenik. HER2 pozitivnost znači uglavnom agresivniji oblik bolesti, a prisutan je u oko 20 % svih dijagnosticiranih karcinoma dojke. Prekomjerna ekspresija HER2 pronađena je u primarnom tumoru, ali i na metastatskim mjestima, što ukazuje da anti-HER2 terapija može biti učinkovita na svim mjestima bolesti. Za kvantifikaciju prekomjerne ekspresije HER2 iz uzoraka tumorskog tkiva upotrebljava se imunohistokemija ili amplifikacija DNA metodom FISH (20, 21).

Metastatski karcinom smatra se neizlječivim. Tumorske stanice dojke pokazuju tropizam prema kostima, plućima, jetri, mozgu i regionalnim limfnim čvorovima te su upravo to jedno od najčešćih sjela metastaza karcinoma dojke (14, 22).

1.5. Dijagnostika

U dijagnostici karcinoma dojke zlatni standard čine mamografija i ultrazvuk. Uz njih su prisutne metode magnetske rezonance, pozitronske emisijske tomografije, kao i invazivne metode perkutane punkcije i biopsije dojke pod nadzorom slikovnih metoda (11).

Mamografija se upotrebljava u dijagnostičke svrhe u simptomatskih, ali i za probir asimptomatskih žena. Pogodna je metoda u starijih žena, s involutivno promijenjenim dojkama u kojima prevladava masno tkivo, dok je žljezdani parenhim atrofičan. Prednost je mamografije nad ostalim metodama što je to metoda vrlo osjetljiva na detekciju karcinoma koji sadrže mikrokalCIFIKATE koji se mogu naći u 30 – 40 % svih invazivnih karcinoma i 70 – 80 % karcinoma *in situ* (11).

Ultrazvuk je pogodna metoda za žene mlađe životne dobi u kojih je žljezdani parenhim u dojkama obilan. Također, prednost ultrazvuku nad mamografijom daje se i trudnicama. U takvih žena kažemo da su dojke mamografski guste te su tada na ultrazvuku uočljive lezije koje se mamografski ne mogu izdiferencirati. Ultrazvukom nije moguće pouzdano prikazati mikrokalCIFIKATE koji su često rani znak karcinoma dojke (11).

1.6. Liječenje

Svrha liječenja bolesnica s metastatskim karcinomom dojke je maksimalno produžiti preživljenje. Terapijske opcije su kemoterapija, hormonska terapija, anti HER2 imunoterapija, tirozin-kinazni inhibitori (unutarstanični inhibitori HER1 i HER2 receptora), inhibitori ciklin ovisnih kinaza 4 i 6, radioterapija te simptomatska terapija (8).

Kemoterapija se primjenjuje kao serija polikemoterapijskih protokola ili kao sekvencijska monoterapija. Pristup je individualan i ovisi o tumoru i bolesnici. U svijetu i Hrvatskoj zastupljen je stav da se ordinira monokemoterapijsko liječenje u sekvenciji, citostatik po citostatik. Na taj način se osigurava manja toksičnost i dobra procjena učinkovitosti različitih citostatika (8).

Današnji zlatni standard u prvolinijskom liječenju HER2 pozitivne metastatske bolesti je kombinacija monokemoterapije taksanima i dvaju monoklonskih protutijela trastuzumaba i pertuzumaba (8). Trastuzumab se veže za izvanstaničnu domenu IV, a pertuzumab za izvanstaničnu domenu II na HER2. Djeluju inhibitorno na nizvodnu signalnu kaskadu i tako sprječavaju rast tumora (23). Trastuzumab inhibira HER2 homodimerizaciju, heterodimerizaciju HER2/HER3 neovisnu o ligandu i pokreće imunološki posredovanu reakciju na stanice HER2 prekomjerne ekspresije putem stanične citotoksičnosti ovisne o protutijelima. Osim toga, trastuzumab smanjuje nastanak aktivnog p95 oblika HER2 (24). Pertuzumab inhibira heterodimerizaciju HER2 s EGFR-om, HER3, HER4 i IGF-1R. Također, sprječava ligand-induciranu dimerizaciju HER2 s HER3. Pertuzumab, za razliku od trastuzumaba, nije sposoban spriječiti stvaranje p95-HER2 (25).

Kombinacija trastuzumaba uz antracikline ili taksane u trajanju do jedne godine značajno poboljšava opće preživljenje, s time da se prednost u terapiji daje taksanima (26). Rezultati HERA istraživanja pokazali su da dvije godine trajanja trastuzumaba u terapiji nije doprinijelo dužem preživljenju u usporedbi s jednom godinom uzimanja trastuzumaba (27). Pertuzumab je pokazao skromno antitumorsko djelovanje u monoterapiji, s druge strane pokazao se kao dobar lijek u kombinaciji s trastuzumabom (24). Na temelju rezultata studije CLEOPATRA, kombinacija trastuzumaba i pertuzumaba uz taksane postala je novi standard prve linije liječenja u žena s metastatskim HER2 pozitivnim karcinomom dojke (28, 29).

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Ciljevi su ovog istraživanja:

- ispitati vrijeme do progresije bolesti u bolesnica koje su u prvoj liniji liječenja za metastatsku bolest primale trastuzumab (jednostruka HER2 blokada)
- ispitati vrijeme do progresije bolesti u bolesnica koje su u prvoj liniji liječenja za metastatsku bolest primale pertuzumab i trastuzumab (dvostruka HER2 blokada)
- usporediti vrijeme do progresije bolesti pacijentica koje su u prvoj liniji liječenja primale jednostruku HER2 blokadu u odnosu na pacijentice koje su primale dvostruku HER2 blokadu.

3. ISPITANICI I METODE

3.1. Ustroj studije

Istraživanje je ustrojeno kao presječna studija s povijesnim podacima (30).

3.2. Ispitanici

Istraživanje je obuhvatilo svu dostupnu medicinsku dokumentaciju pacijentica koje su liječene od HER2 pozitivnog metastatskog karcinoma dojke na Zavodu za onkologiju KBC-a Osijek od 1. 1. 2004. do 1. 5. 2020. Dobiven je uzorak od 32 pacijentice. Muškarci su iz studije isključeni.

3.3. Metode

Podatci za istraživanje dobiveni su obradom medicinske dokumentacije na Zavodu za onkologiju KBC-a Osijek. Obradene su povijesti bolesti, ambulantni listovi i otpusna pisma. Prikupljeni su datumi inicijalne dijagnoze, operacije, metastatske bolesti, početka i kraja primanja prve linije liječenja za metastatsku bolest te datumi progresije. Zatim su zabilježeni podatci o adjuvantnom liječenju koje je uključivalo adjuvantnu kemoterapiju, hormonsku terapiju i adjuvantni trastuzumab. Adjuvantna kemoterapija uključuje primjenu antraciklinskih protokola (EC, AC, FEC), taksana (paklitaksel, docetaksel) i neantraciklinskih protokola (CMF). Od hormonske adjuvantne terapije pacijentice su primale inhibitore aromataze (anastrozol, letrozol) i tamoksifen. Zatim su prikupljeni podatci o sijelu metastaza, kemoterapiji i hormonskoj terapiji u prvoj liniji liječenja za metastatsku bolest, proliferacijski indeks Ki-67, veličina tumora, broj izvađenih i tumorski pozitivnih limfnih čvorova te status hormonskih receptora. Status hormonskih receptora označen je kao pozitivan u slučaju ER+/PR+/-, a negativan u slučaju ER-/PR-.

Pacijentice su podijeljene u dvije skupine s obzirom na imunoterapiju u prvoj liniji liječenja za metastatsku bolest. Prvu skupinu čine pacijentice koje su primale trastuzumab (jednostruka HER2 blokada), a drugu skupinu pacijentice koje su primale trastuzumab i pertuzumab (dvostruka

HER2 blokada). Iz podataka o datumu početka primanja prve linije liječenja za metastatsku bolest i datuma progresije bolesti određeno je vrijeme (u mjesecima) do progresije bolesti za obje skupine. Vrijeme do progresije uspoređeno je između promatranih skupina kako bi se vidjelo postoji li statistički značajna razlika u vremenu do progresije pacijentica koje su primale jednostruku u odnosu na pacijentice koje su primale dvostruku HER2 blokadu u prvoj liniji liječenja za metastatsku bolest.

3.4. Statističke metode

Kategorijski podatci predstavljani su apsolutnim i relativnim frekvencijama. Razlike kategorijskih varijabli testirane su χ^2 testom, a po potrebi Fisherovim egzaktnim testom. Normalnost raspodjele numeričkih varijabli testirana je Shapiro-Wilkovim testom. Numerički podatci opisani su aritmetičkom sredinom i standardnom devijacijom u slučaju raspodjela koje slijede normalnu, a u ostalim slučajevima medijanom i granicama interkvartilnog raspona. Razlike normalno raspodijeljenih numeričkih varijabli između dviju nezavisnih skupina testirane su Studentovim t-testom, a u slučaju odstupanja od normalne raspodjele Mann-Whitneyjevim U testom. Kaplan-Meierovom krivuljom preživljenja odredili smo razliku u vremenu do progresije promatranih skupina. Logrank testom usporedili smo promatrane skupine prema razlici u vremenu do progresije bolesti. Sve P vrijednosti su dvostrane. Razina značajnosti postavljena je na $\alpha = 0,05$ (31). Za statističku analizu upotrebljavao se statistički program RStudio Statistical Software Version 1.2.5033 (2009-2019 RStudio, Inc. Boston, MA; <https://rstudio.com>).

4. REZULTATI

4.1. Osnovna obilježja pacijentica

Istraživanje je provedeno na 32 pacijentice liječene od metastatskog HER2 pozitivnog karcinoma dojke. Aritmetička je sredina dobi prilikom početka primanja prve linije liječenja za metastatsku bolest je 61 godina (standardne devijacije od 11 godina) u rasponu od 35 do 81 godinu. Nema značajne razlike između dobi pacijentica u odnosu na promatrane skupine (Studentov t-test, $P = 0,11$) (Tablica 1).

Tablica 1. Dob pacijentica u odnosu na dijagnozu

	Aritmetička sredina (standardna devijacija)		P*
	Inicijalna dijagnoza	Metastatska bolest	
Dob pacijentica	57 (12)	61 (11)	0,11

*Studentov t-test

Nema značajnih razlika između dobi pacijentica u odnosu na HER2 blokadu u prvoj liniji liječenja za metastatsku bolest (Tablica 2).

Tablica 2. Dob pacijentica u odnosu na promatrane skupine

	Aritmetička sredina (standardna devijacija)		P*
	Jednostruka	Dvostruka	
Dob pri inicijalnoj dijagnozi	54 (12)	59 (12)	0,30
Dob pri metastatskoj bolesti	60 (11)	62 (11)	0,61

*Studentov t-test

Multiple metastaze pri postavljanju dijagnoze metastatske bolesti imalo je 10 pacijentica, dok su njih 22 imale metastaze u jednom organu ili tkivu. Najčešća sijela metastaza su kosti (9),

dok je kutanih metastaza bilo najmanje (2). Nema značajnih razlika između sijela metastaza u odnosu na promatrane skupine (χ^2 test, P = 0,68) (Tablica 3).

Tablica 3. Raspodjela pacijentica prema sijelu metastaza u odnosu na promatrane grupe

	Broj pacijentica			P*
	Jednostruka	Dvostruka	Ukupno	
Kosti	3/12	6/20	9/32	0,68
Pluća	2/12	2/20	4/32	
Jetra	2/12	1/20	3/32	
Limfni čvorovi	2/12	2/20	4/32	
Koža	1/12	1/20	2/32	
Multiple metastaze	2/12	8/20	10/32	
Ukupno	12/12	20/20	32/32	

* χ^2 test

Aritmetička je sredina tumora iznosila 37 mm (standardne devijacije od 19 mm) u rasponu od 10 do 90 mm. Nema značajne razlike u veličini tumora između skupine koja je primala jednostruku HER2 blokadu u odnosu na dvostruku (Studentov t-test, P = 0,25) (Tablica 4).

Tablica 4. Veličina tumora u odnosu na promatrane skupine

	Aritmetička sredina (standardna devijacija)		P*
	Jednostruka	Dvostruka	
Veličina tumora (mm)	42 (22)	32 (15)	0,26

*Studentov t-test

Nema značajne razlike u broju izvađenih i pozitivnih limfnih čvorova između skupine koja je primala jednostruku HER2 blokadu u odnosu na dvostruku (Tablica 5).

Tablica 5. Status limfnih čvorova prema promatranim skupinama

	Aritmetička sredina (standardna devijacija)		P*
	Jednostruka	Dvostruka	
Broj izvađenih limfnih čvorova	14 (7)	11 (9)	0,46

*Studentov t-test

	Medijan (interkvartilni raspon)		P*
	Jednostruka	Dvostruka	
Broj pozitivnih limfnih čvorova	1 (0 – 8)	4 (2 – 12)	0,12

* Mann-Whitneyjev U test

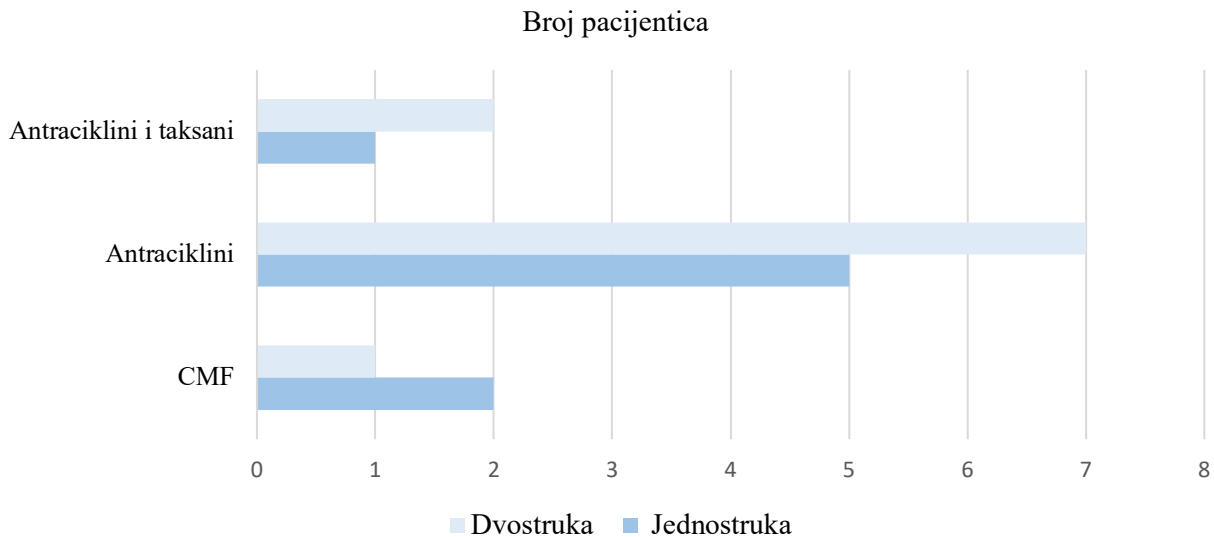
Adjuvantno liječenje primila je 21 pacijentica. Od toga 9 pacijentica iz skupine koje su primale jednostruku HER2 blokadu za metastatsku bolest i 12 pacijentica iz skupine koje su primale dvostruku HER2 blokadu za metastatsku bolest. Nema značajnih razlika između adjuvantne terapije koju su pacijentice primale u odnosu na promatrane skupine (χ^2 test, P = 0,19) (Tablica 6).

Tablica 6. Raspodjela pacijentica prema adjuvantnom liječenju prema promatranim skupinama

	Broj pacijentica			P*
	Jednostruka	Dvostruka	Ukupno	
Adjuvantna terapija				
DA	9/12	12/20	21/32	0,46
NE	3/12	8/20	11/32	
Ukupno	12/12	20/20	32/32	
Vrsta adjuvantne terapije				
Kemoterapija	2/8	3/12	5/20	0,17†
Kemoterapija i hormonska terapija	4/8	0/12	4/20	
Kemoterapija i trastuzumab	0/8	4/12	4/20	
Kemoterapija, hormonska i trastuzumab	2/8	5/12	7/20	
Ukupno	8/8	12/12	20/20	

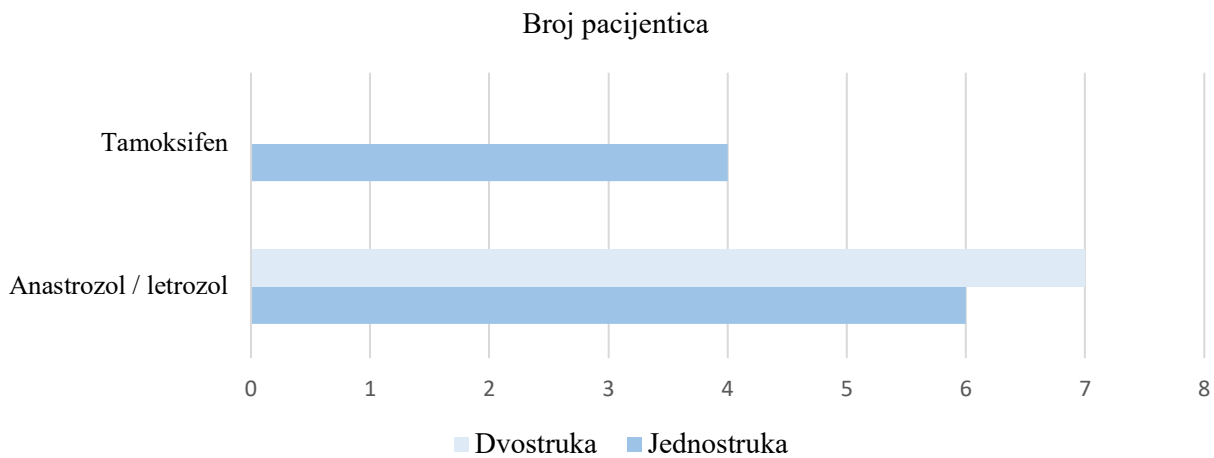
*Fisherov egzaktni test; † χ^2 test

U adjuvantnoj kemoterapiji najveći broj pacijentica (12) primilo je antracikline, zatim protokol CMF (3) te kombinaciju antraciklina i taksana (3) (Slika 1).



Slika 1. Raspodjela pacijentica prema adjuvantnoj kemoterapiji

U adjuvantnoj hormonskoj terapiji 13 pacijentica je primilo inhibitore aromataze (anastrozol, letrozol) i 4 pacijentice su primile tamoksifen (Slika 2).



Slika 2. Raspodjela pacijentica prema adjuvantnoj hormonskoj terapiji

Metastatska bolest kao inicijalna dijagnoza, prisutna je u 10 pacijentica, dok su se u 22 pacijentice metastaze javile poslije. Središnja vrijednost (medijan) vremena proteklog od inicijalne dijagnoze do pojave metastaza u pacijentica kojima inicijalna dijagnoza nije metastatska iznosi 45

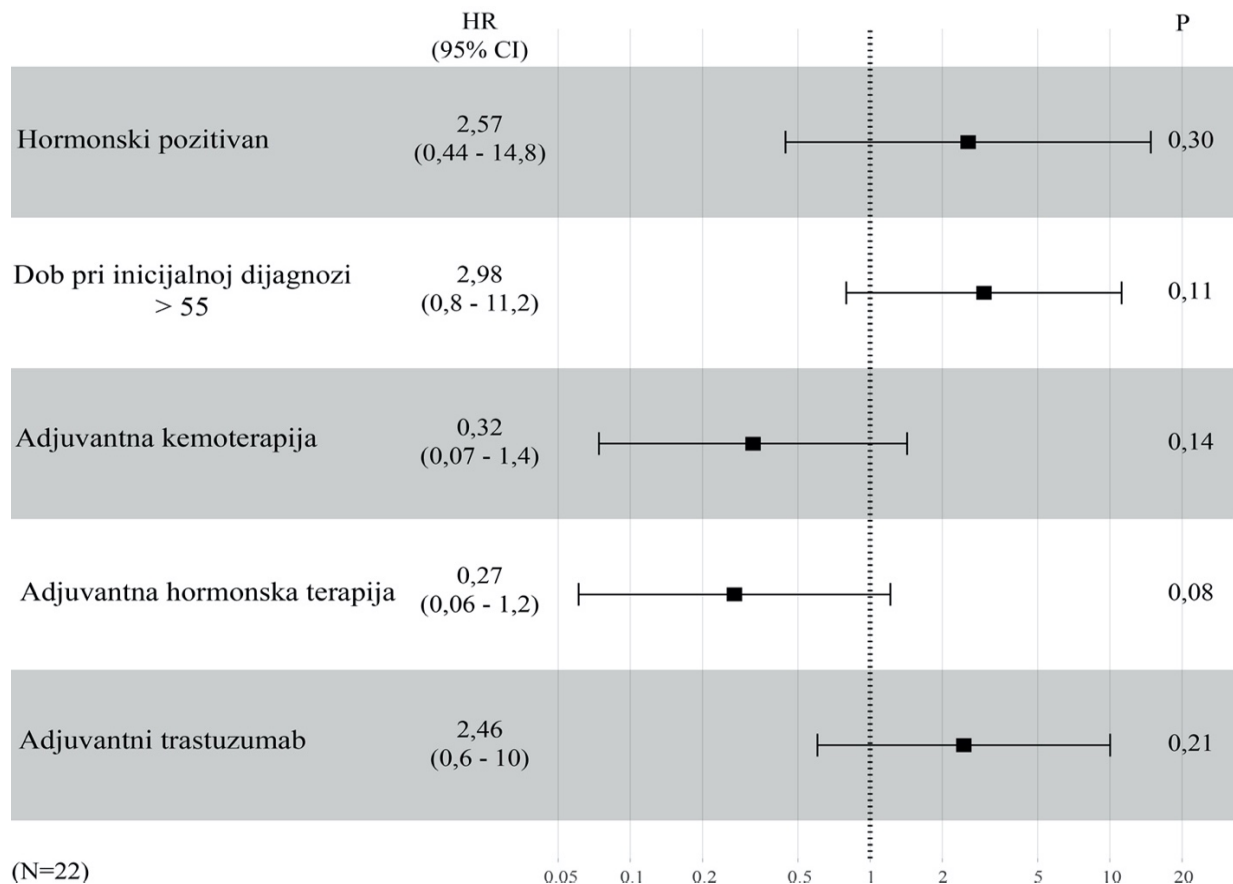
mjeseći (interkvartilnog raspona od 24 do 78 mjeseci) u rasponu od 2 do 237 mjeseci. Postoji značajna razlika između vremena od inicijalne dijagnoze do pojave metastaza prema promatranim skupinama (Mann-Whitneyjev U test, $P = 0,03$) (Tablica 7).

Tablica 7. Vrijeme od inicijalne dijagnoze do pojave metastaza prema promatranim skupinama

	Medijan (interkvartilni raspon)		P*
	Jednostruka	Dvostruka	
Vrijeme u mjesecima od inicijalne dijagnoze do pojave metastaza	82 (49 – 117)	42 (20 – 46)	0,03

*Mann –Whitneyjev U test

Coxovim regresijskim modelom ispitano je utječu li pojedini čimbenici na vrijeme od inicijalne dijagnoze do metastatske bolesti. Nije uočen značajan utjecaj bilo kojeg čimbenika (Slika 3).



Slika 3. Utjecaj pojedinih obilježja na vrijeme od inicijalne dijagnoze do pojave metastatske bolesti kod pacijentica kojima inicijalna dijagnoza nije metastatska

4.2. Prva linija liječenja za metastatsku bolest i vrijeme do progresije

Jednostruku HER2 blokadu (trastuzumab) u prvoj liniji liječenja za metastatsku bolest primilo je 12 pacijentica, dok je dvostruku HER2 blokadu (trastuzumab i pertuzumab) primilo 20 pacijentica. Kemoterapiju u u prvoj liniji liječenja primilo je 30 pacijentica, a hormonsku 11 pacijentica. Pacijentice koje su u prvoj liniji primale kemoterapiju značajno se razlikuju prema vrsti kemoterapije između promatranih skupina (χ^2 test, $P < 0,001$) (Tablica 8).

Tablica 8. Raspodjela pacijentica prema hormonskoj i kemoterapiji u prvoj liniji liječenja

	Broj pacijentica			P*
	Jednostruka	Dvostruka	Ukupno	
Kemoterapija				
DA	10/12	20/20	30/32	0,13
NE	2/12	0/20	2/32	
Ukupno	12/12	20/20	32/32	
Vrsta kemoterapije				
Docetaxel	1/10	18/20	19/30	< 0,001†
Paclitaxel	8/10	1/20	9/30	
Ostalo	1/10	1/20	2/30	
Ukupno	10/10	20/20	30/30	
Hormonska terapija				
DA	6/12	5/20	11/32	0,25
NE	6/12	15/20	21/32	
Ukupno	12/12	20/20	32/32	
Vrsta hormonske terapije				
Anastrozol / letrozol	5/6	2/5	7/11	0,52†
Tamoksifen	0/6	2/5	2/11	
Fulvestrant	1/6	1/5	2/11	
Ukupno	6/6	5/5	11/11	

*Fisherov egzakti test; † χ^2 test

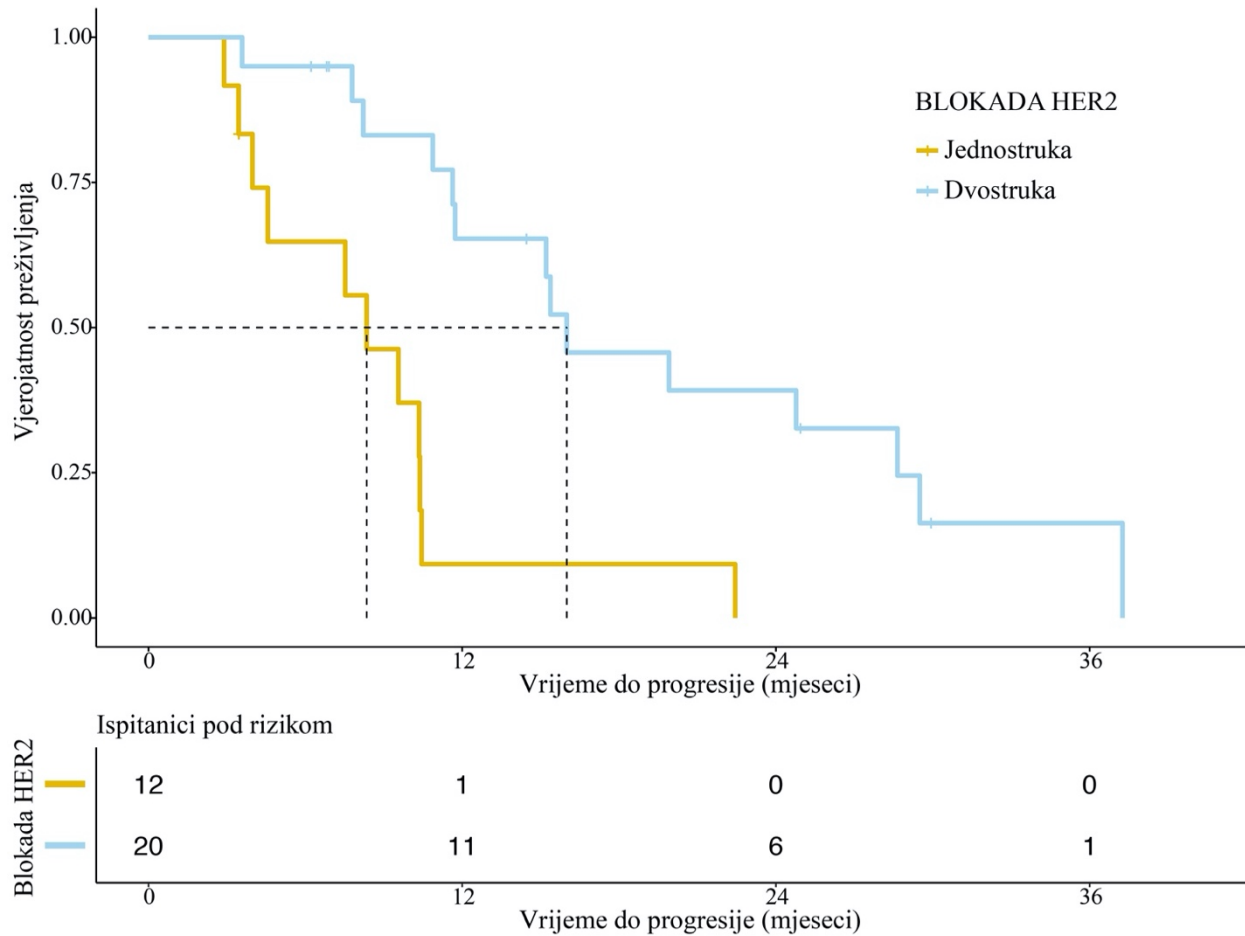
U 25 pacijentica došlo je do progresije bolesti nakon prve linije liječenja, dok u 7 pacijentica nedostaje podatak o progresiji (cenzura). Od ukupnog broja cenzuriranih ispitanika 1 je u prvoj skupini, a 6 u drugoj skupini.

Dvostruka HER2 blokada u kombinaciji s kemoterapijom u prvoj liniji liječenja metastatskog karcinoma dojke pokazuje statistički značajan utjecaj na vrijeme do progresije bolesti u odnosu na jednostruku HER2 blokadu (Logrank test, $P < 0,001$). Kaplan-Meierovom analizom preživljenja pacijentica prema HER2 blokadi u prvoj liniji liječenja, dobiveno je da je medijan vremena do progresije pacijentica liječenih jednostrukom HER2 blokadom 8 u odnosu na dvostruku HER2 blokadu gdje je medijan 16 mjeseci (Tablica 9, Slika 4).

Tablica 9. Vrijeme do progresije u odnosu na HER2 blokadu u prvoj liniji liječenja

	Medijan (95 % CI za medijan)	P*
Jednostruka HER2 blokada	8 (5 – 10)	< 0,001
Dvostruka HER2 blokada	16 (10 – 22)	

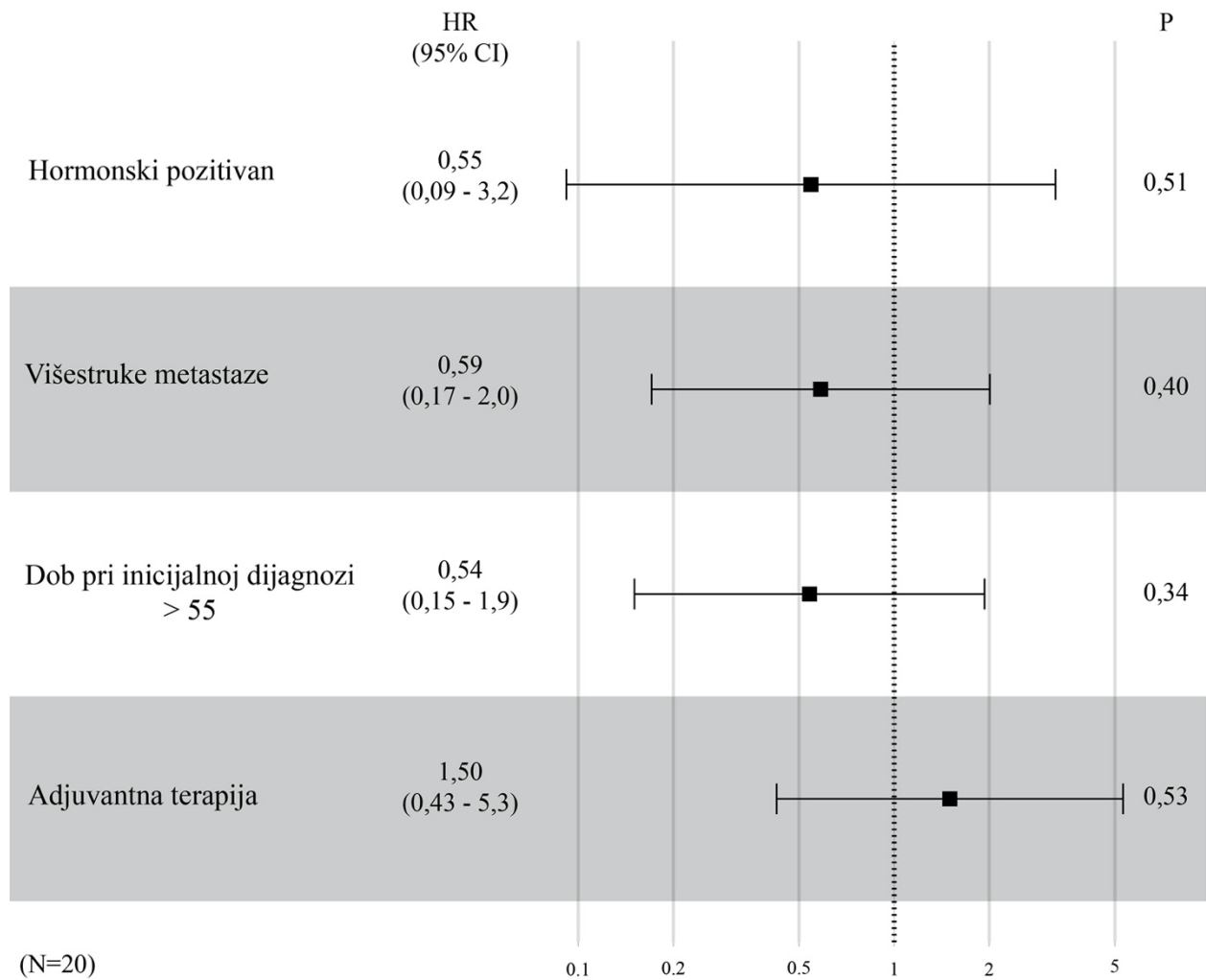
*Logrank test



Slika 4. Vrijeme do progresije u odnosu na HER2 blokadu u prvoj liniji liječenja

4.2.1. Multivarijatna analiza preživljenja (Coxov regresijski model)

S pomoću Coxova regresijskog modela ispitano je utječu li hormonski status tumora, dob starija od 55 godina pri inicijalnoj dijagnozi, adjuvantno liječenje i višestruke metastaze na progresiju bolesti u pacijentica koje su u prvoj liniji primale dvostruku HER2 blokadu. Dobiveni podatci pokazali su da svako od navedenih obilježja ne pokazuje značajan utjecaj na vrijeme do progresije bolesti (Slika 5).



Slika 5. Utjecaj pojedinih obilježja na preživljenje pacijentica koje su primale dvostruku HER2 blokadu za metastatsku bolest

5. RASPRAVA

Prosječna dob prilikom postavljanja inicijalne dijagnoze karcinoma dojke u pacijentica u ovoj je studiji 57 godina, dok prosječna dob prilikom postavljanja dijagnoze metastatske bolesti iznosi 61 godinu. Dobiveni rezultati u skladu su sa brojnim epidemiološkim studijama koji navode dob stariju od 50 godina kao rizični čimbenik za karcinom dojke (4, 32 – 34). Kod dobi treba naglasiti važnost ranog otkrivanja karcinoma dojke programima probira zbog liječenja u ranoj fazi kad je veća mogućnost izlječenja (10). Probir ovisi o dobi žene i rizičnim čimbenicima kojima je izložena (35). Prema Američkom nacionalnom institutu za rak, od 2012. do 2016. godine, medijan dobi prilikom postavljanja dijagnoze karcinoma dojke iznosio je 62 godine (36), što je približno raspodjeli dobi pacijentica koje su bile predmet ovog istraživanja.

Najveći broj pacijentica ove studije, imale su metastaze na kostima, zatim na plućima i jetri. Ti podatci odgovaraju rezultatima studije iz 2010. g. u kojoj je na uzorku od 3726 pacijenata koji boluju od karcinoma dojke dobiveno da su kosti bile najčešće sijelo metastaza (37). Iz studije provedene 2017. godine dobiveno je da među 243 896 pacijentice, kosti su bile najčešće sijelo, zatim pluća pa jetra što je u skladu s rezultatima dobivenim ovom studijom (38). Druga studija pokazala je da pacijentice sa HER2 pozitivnim i hormonski negativnim karcinom dojke uz metastaze u kosti i pluća, imaju lošiju prognozu u odnosu na pacijentice sa HER2 negativnim i hormonski pozitivnim karcinomom dojke s metastazama na istom mjestu (39).

Većina pacijentica (20) ove studije primila je u adjuvantnom liječenju kemoterapiju kao monoterapiju ili u kombinaciji s adjuvantnim trastuzumabom i/ili hormonskom terapijom. Istraživanje iz 2005. g. pokazalo je da u žena s HER2 pozitivnim karcinomom dojke, trastuzumab kada se daje nakon adjuvantne kemoterapije smanjuje učestalost recidiva lokalne bolesti i udaljenih metastaza (40). Studija HERA pokazala je da nema značajne razlike u preživljenju pacijenata s HER2 pozitivnim karcinomom dojke koje su primale dvije godine adjuvantno trastuzumab u usporedbi s pacijentima koji su adjuvantni trastuzumab primale jednu godinu (41). Rezultat studije HERA odgovara vremenu trajanja adjuvantnog trastuzumaba u pacijentica ovog istraživanja koje su adjuvantni trastuzumab primale 1 godinu. Studija PERSEPHONE pokazala je da 6 mjeseci adjuvantnog trastuzumaba nije manje učinkovito od 12 mjeseci terapije adjuvantnim

trastuzumabom, što otvara prostor novim istraživanjima (42). Velika metastudija koja je uspoređivala utjecaj pojedinih vrsta hormonske terapije na preživljenje pokazala je povoljniji učinak inhibitora aromataze u odnosu na tamoksifen (43). Od pacijentica ove studije koje su primale adjuvantnu hormonsku terapiju uz kemoterapiju najveći broj primao je inhibitora aromataze i nešto manje tamoksifen.

Velika studija CLEOPATRA iz 2015. godine, obuhvatila je 808 pacijenata sa HER2 metastatskim karcinomom dojke koje su podijeljene u skupine prema terapiji koju su primale za metastatsku bolest. Kontrolna skupina primala je trastuzumab i placebo uz docetaksel, a druga skupina trastuzumab i pertuzumab uz docetaksel. Medijan vremena do progresije bolesti u kontrolnoj skupini bilo je 12,4 mjeseca, dok je u skupini s dvojnomoj HER2 blokadom medijan vremena do progresije iznosio 18,5 mjeseci. Rezultati studije CLEOPATRA pokazali su da kombinacija pertuzumaba i trastuzumaba uz docetaksel u prvoj liniji liječenja za metastatsku bolest, u usporedbi s placebom i trastuzumabom uz docetaksel, značajno produljuje vrijeme do progresije bez povećanja kardiotsičnih učinaka (29, 44). Rezultati ove studije odgovaraju rezultatima studije CLEOPATRA. Medijan vremena do progresije u pacijentica iz skupine koje su primale trastuzumab u prvoj liniji liječenja za metastatsku bolest jest 8 mjeseci, dok za skupinu pacijentica koje su primale pertuzumab i trastuzumab u prvoj liniji liječenja medijan vremena do progresije iznosi 16 mjeseci, te postoji značajna razlika u vremenu do progresije između promatranih skupina ($P < 0,001$). Osim toga, pacijentice iz skupine koje su primale trastuzumab i pertuzumab imaju statistički značajno kraće vrijeme ($P = 0,03$) od inicijalne dijagnoze do pojave metastatske bolesti, što ukazuje na veću agresivnost bolesti u tih pacijentica. Rezultat govori u prilog učinkovitosti pertuzumaba kao dodatka trastuzumabu u prvoj liniji liječenja za metastatsku bolest. Rezultati su u skladu sa brojnim studijama koje su pokazale učinkovitost pertuzumaba uz trastuzumab za liječenje metastatskog HER2 pozitivnog karcinoma dojke (28, 44 – 47). S pomoću Coxova regresijskog modela ispitano je utječu li hormonski status tumora, dob starija od 55 godina pri inicijalnoj dijagnozi, adjuvantno liječenje i višestruke metastaze na progresiju bolesti u pacijentica koje su u prvoj liniji primale dvostruku HER2 blokadu. Dobiveni podatci pokazali su da svako od navedenih obilježja ne pokazuje značajan utjecaj na vrijeme do progresije bolesti. Također je ispitano utječu li hormonski status tumora, dob starija od 55 godina pri inicijalnoj dijagnozi, adjuvantna kemoterapija, adjuvantna hormonska terapija i adjuvantni trastuzumab na

vrijeme od inicijalne dijagnoze do pojave metastatske bolesti. Nije uočen značajan utjecaj bilo kojeg čimbenika.

Kemoterapiju u prvoj liniji liječenja primilo je 30 pacijentica. Pacijentice koje su u prvoj liniji liječenja za metastatsku bolest primale kemoterapiju značajno se razlikuju prema vrsti kemoterapije između promatranih skupina ($P < 0,001$). Skupina pacijentica koje su primale dvostruku HER2 blokadu većinom su primale docetaksel (18), dok su pacijentice iz druge skupine većinom primale paklitaksel (8). Studija iz 2005. godine pokazala je da je docetaksel u odnosu na paklitaksel imao bolji učinak na vrijeme do progresije bolesti i dulje ukupno preživljenje. Toksičnost i nuspojave lijekova javljale su se češće u skupini pacijenata koje su primale docetaksel, dok je općenito kvaliteta života bila podjednaka za oba lijeka (48). Međutim, velika metastudija iz 2012. godine pokazala je da docetaksel i paklitaksel imaju podjednaku učinkovitost u liječenju metastatskog karcinoma dojke. Osim toga, tjedni paklitaksel povezan je s manje nuspojava, posebno u starijih pacijenata (49).

6. ZAKLJUČAK

Na temelju provedenog istraživanja i dobivenih rezultata mogu se izvesti sljedeći zaključci:

- a) Pacijentice koje su u prvoj liniji liječenja za metastatsku bolest primale dvostruku HER2 blokadu imaju medijan vremena do progresije bolesti 16 mjeseci, dok su pacijentice koje su primale jednostruku HER2 blokadu imale medijan vremena do progresije bolesti 8 mjeseci
- b) Pacijentice koje su u prvoj liniji liječenja za metastatsku bolest primale dvostruku HER2 blokadu imaju značajno dulje vrijeme do progresije bolesti u odnosu na pacijentice koje su primale jednostruku HER2 blokadu
- c) Pojedina promatrana obilježja ne utječu značajno na vrijeme od inicijalne dijagnoze do metastatske bolesti
- d) Pojedina promatrana obilježja ne utječu značajno na vrijeme do progresije bolesti kod pacijentica iz skupine koje su primale dvostruku HER2 blokadu

7. SAŽETAK

CILJ ISTRAŽIVANJA: Ispitati ima li razlike u progresiji bolesti u bolesnica s metastatskim HER2 pozitivnim karcinomom dojke liječenih jednostrukom (trastuzumab) u odnosu na dvostrukom (trastuzumab i pertuzumab) blokadu HER2 receptora u prvoj liniji liječenja za metastatsku bolest.

USTROJ STUDIJE: presječna studija s povijesnim podacima

ISPITANICI I METODE: Istraživanje je provedeno na 32 pacijentice liječene od HER2 pozitivnog metastatskog karcinoma dojke od 1. 1. 2004. do 1. 5. 2020. na Zavodu za onkologiju KBC-a Osijek. Pacijentice su podijeljene u dvije skupine prema terapiji u prvoj liniji liječenja za metastatsku bolest. Podatci za analizu dobiveni su obradom medicinske dokumentacije Zavoda za onkologiju KBC-a Osijek, ponajprije obradom povijesti bolesti, ambulantnih listova i otpusnih pisama.

REZULTATI: Pacijentice koje su primile dvostrukom HER2 blokadu u prvoj liniji liječenja za metastatsku bolest imaju medijan vremena do progresije 16 mjeseci, dok pacijentice koje su primile samo trastuzumab imaju medijan vremena do progresije 8 mjeseci. Uočena je statistički značajna razlika između vremena do progresije bolesti u pacijentica koje su primile dvostrukom blokadu u odnosu na pacijentice koje su primile jednostrukom blokadu (Logrank test, $P < 0,001$).

ZAKLJUČAK: Pacijentice koje su u prvoj liniji liječenja za metastatsku bolest kao terapiju primile dvostrukom HER2 blokadu imaju dulje vrijeme do progresije bolesti u odnosu na pacijentice koje su primile jednostrukom HER2 blokadu.

Ključne riječi: karcinom dojke, metastatski karcinom dojke, HER2 pozitivan, trastuzumab, pertuzumab

8. SUMMARY

Progression-free survival difference in patients with metastatic HER2 positive breast cancer treated with double versus single HER2 blockade

OBJECTIVE: The aim of this study was to determine if there is a difference between breast cancer progression in the group of patients who received trastuzumab compared to the group of patients who received trastuzumab and pertuzumab as the first line of treatment for metastatic breast cancer.

STUDY DESIGN: cross-sectional

PARTICIPANTS AND METHODS: The study included 32 female patients, who were treated for HER2 positive metastatic breast cancer at the Department of Oncology at University Hospital Center Osijek from 1st of January 2004 to 1st of May 2020. Patients were female exclusively, divided in two groups according to first line of the treatment for the HER2 positive metastatic breast cancer. The information necessary for this study were acquired from the medical documentation of the Department of Oncology at University Hospital Center Osijek.

RESULTS: Patients who received trastuzumab and pertuzumab as the first line treatment for HER2 positive metastatic breast cancer had statistically longer time to disease progression (median of 16 months) when compared to patients who received trastuzumab (median of 8 months) (Logrank test, $P < 0,001$).

CONCLUSION: Patients who received trastuzumab and pertuzumab had longer time to disease progression than patients who received trastuzumab as the first line therapy for HER2 positive metastatic breast cancer.

Key words: breast cancer, metastatic breast cancer, HER2 positive, trastuzumab, pertuzumab

9. LITERATURA

1. Krmpotić-Nemanić J, Marušić A. Anatomija čovjeka. 2.izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2007.
2. Moore KL, Dalley AF, Agur AMR. Clinically oriented anatomy. Eight ed. Wolters Kluwer; 2018.
3. Mehrgou A, Akouchekian M. The importance of BRCA1 and BRCA2 genes mutations in breast cancer development. *Med J Islam Repub Iran*. 2016;30(1):369.
4. Sun YS, Zhao Z, Yang ZN, Xu F, Lu HJ, Zhu ZY, et al. Risk factors and preventions of breast cancer. Vol. 13, *International Journal of Biological Sciences*. Ivyspring International Publisher; 2017. p. 1387–97.
5. Liu N, Johnson KJ, Ma CX. Male Breast Cancer: An Updated Surveillance, Epidemiology, and End Results Data Analysis. *Clin Breast Cancer*. 2018 Oct 1;18(5):e997–1002.
6. DeSantis C, Ma J, Bryan L, Jemal A. Breast cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2014 Jan 1 [cited 2020 May 15];64(1):52–62. Available from: <http://doi.wiley.com/10.3322/caac.21203>
7. Ban KA, Godellas C V. Epidemiology of Breast Cancer. Vol. 23, *Surgical Oncology Clinics of North America*. W.B. Saunders; 2014. p. 409–22.
8. Vrdoljak E, Šamija M, Kusić Z, Petković M, Gugić D, Krajina Z. *Klinička onkologija*. Zagreb: Medicinska naklada; 2013.
9. Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Registar za rak Republike Hrvatske. Incidencija raka u Hrvatskoj 2015., Bilten 40., Zagreb; 2018.
10. Autier P, Boniol M. Mammography screening: A major issue in medicine. *Eur J Cancer*. 2018 Feb 1;90:34–62.
11. Hebrang A, Klarić-Čustović R. *Radiologija*. Zagreb: Medicinska naklada; 2007.
12. Subramani R, Lakshmanaswamy R. Pregnancy and Breast Cancer. In: *Progress in Molecular Biology and Translational Science* [Internet]. Elsevier B.V.; 2017 [cited 2020 Jun 3]. p. 81–111. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1877117317301163>
13. Cancer I of M (US) C on the RBOC and B. Oral Contraceptives and Breast Cancer: A

- Review of the Epidemiological Evidence with an Emphasis on Younger Women. 1991;
14. Feng Y, Spezia M, Huang S, Yuan C, Zeng Z, Zhang L, et al. Breast cancer development and progression: Risk factors, cancer stem cells, signaling pathways, genomics, and molecular pathogenesis. Vol. 5, Genes and Diseases. Chongqing yi ke da xue, di 2 lin chuang xue yuan Bing du xing gan yan yan jiu suo; 2018. p. 77–106.
 15. Kim S, Ko Y, Lee HJ, Lim J eun. Menopausal hormone therapy and the risk of breast cancer by histological type and race: a meta-analysis of randomized controlled trials and cohort studies. *Breast Cancer Res Treat.* 2018 Aug 1;170(3):667–75.
 16. Chen GC, Chen SJ, Zhang R, Hidayat K, Qin JB, Zhang YS, et al. Central obesity and risks of pre- and postmenopausal breast cancer: a dose–response meta-analysis of prospective studies. Vol. 17, Obesity Reviews. Blackwell Publishing Ltd; 2016. p. 1167–77.
 17. Bandera E V, Maskarinec G, Romieu I, John EM. Racial and Ethnic Disparities in the Impact of Obesity on Breast Cancer Risk and Survival: A Global Perspective. *Adv Nutr.* 2015 Nov 1;6(6):803–19.
 18. Li H, Sun X, Miller E, Wang Q, Tao P, Liu L, et al. BMI, reproductive factors, and breast cancer molecular subtypes: A case-control study and meta-analysis. *J Epidemiol.* 2017;27(4):143–51.
 19. Shield KD, Soerjomataram I, Rehm J. Alcohol Use and Breast Cancer: A Critical Review [Internet]. Vol. 40, Alcoholism: Clinical and Experimental Research. Blackwell Publishing Ltd; 2016 [cited 2020 Jun 3]. p. 1166–81. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/acer.13071>
 20. Asif HM, Sultana S, Ahmed S, Akhtar N, Tariq M. HER-2 positive breast cancer - A mini-review. Vol. 17, Asian Pacific Journal of Cancer Prevention. Asian Pacific Organization for Cancer Prevention; 2016. p. 1609–15.
 21. Loibl S, Gianni L. HER2-positive breast cancer. Vol. 389, The Lancet. Lancet Publishing Group; 2017. p. 2415–29.
 22. Lorusso G, Rüegg C. New insights into the mechanisms of organ-specific breast cancer metastasis. Vol. 22, Seminars in Cancer Biology. *Semin Cancer Biol*; 2012. p. 226–33.
 23. De Mattos-Arruda L, Cortes J. Use of pertuzumab for the treatment of HER2-positive metastatic breast cancer. Vol. 30, Advances in Therapy. *Adv Ther*; 2013. p. 645–58.

24. Ahmed S, Sami A, Xiang J. HER2-directed therapy: current treatment options for HER2-positive breast cancer. *Breast Cancer*. 2015;22(2):101–16.
25. Richard S, Selle F, Lotz JP, Khalil A, Gligorov J, Grazziotin-Soares D. Pertuzumab and trastuzumab: The rationale way to synergy. *An Acad Bras Cienc*. 2016 Jan 1;88:565–77.
26. Harbeck N, Gnant M. Breast cancer. Vol. 389, *The Lancet*. Lancet Publishing Group; 2017. p. 1134–50.
27. Gianni L, Dafni U, Gelber RD, Azambuja E, Muehlbauer S, Goldhirsch A, et al. Treatment with trastuzumab for 1 year after adjuvant chemotherapy in patients with HER2-positive early breast cancer: A 4-year follow-up of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2011;12(3):236–44.
28. Swain SM, Baselga J, Kim SB, Ro J, Semiglazov V, Campone M, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med*. 2014 Feb 19;372(8):724–34.
29. Swain SM, Kim SB, Cortés J, Ro J, Semiglazov V, Campone M, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA study): Overall survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2013 May;14(6):461–71.
30. Marušić M i sur. *Uvod u znanstveni rad u medicini*. Zagreb: Medicinska naklada; 2008.
31. Ivanković D i sur. *Osnove statističke analize za medicinare*. Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 1988.
32. Liu FC, Lin HT, Kuo CF, See LC, Chiou MJ, Yu HP. Epidemiology and survival outcome of breast cancer in a nationwide study. *Oncotarget*. 2017;8(10):16939–50.
33. Rojas K, Stuckey A. Breast Cancer Epidemiology and Risk Factors. *Clin Obstet Gynecol* [Internet]. 2016 Dec 1 [cited 2020 Jun 4];59(4):651–72. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00003081-201612000-00003>
34. Ban KA, Godellas C V. Epidemiology of Breast Cancer [Internet]. Vol. 23, *Surgical Oncology Clinics of North America*. W.B. Saunders; 2014 [cited 2020 Jun 4]. p. 409–22. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1055320714000283>
35. Qaseem A, Lin JS, Mustafa RA, Horwitch CA, Wilt TJ. Screening for breast cancer in average-risk women: A guidance statement from the American College of Physicians.

- Ann Intern Med. 2019;170(8):547–60.
36. Female Breast Cancer — Cancer Stat Facts [Internet]. [cited 2020 Jun 8]. Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html>
 37. Kennecke H, Yerushalmi R, Woods R, Cheang MCU, Voduc D, Speers CH, et al. Metastatic behavior of breast cancer subtypes. *J Clin Oncol*. 2010 Jul 10;28(20):3271–7.
 38. Wu Q, Li J, Zhu S, Wu J, Chen C, Liu Q, et al. Breast cancer subtypes predict the preferential site of distant metastases: A SEER based study. *Oncotarget*. 2017;8(17):27990–6.
 39. Xiao W, Zheng S, Yang A, Zhang X, Zou Y, Tang H, et al. Breast cancer subtypes and the risk of distant metastasis at initial diagnosis: A population-based study. *Cancer Manag Res*. 2018;10:5329–38.
 40. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2005 Oct 20 [cited 2020 Jun 8];353(16):1659–72. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa052306>
 41. Cameron D, Piccart-Gebhart MJ, Gelber RD, Procter M, Goldhirsch A, de Azambuja E, et al. 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial. *Lancet*. 2017 Mar 25;389(10075):1195–205.
 42. Earl HM, Hiller L, Vallier AL, Loi S, McAdam K, Hughes-Davies L, et al. 6 versus 12 months of adjuvant trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (PERSEPHONE): 4-year disease-free survival results of a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*. 2019 Jun 29;393(10191):2599–612.
 43. John-Baptiste AA, Wu W, Rochon P, Anderson GM, Bell CM. A Systematic Review and Methodological Evaluation of Published Cost-Effectiveness Analyses of Aromatase Inhibitors versus Tamoxifen in Early Stage Breast Cancer. *PLoS One*. 2013 May 6;8(5).
 44. Baselga J, Cortés J, Kim SB, Im SA, Hegg R, Im YH, et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med*. 2012 Jan 15;366(2):109–19.
 45. Ishii K, Morii N, Yamashiro H. <p>Pertuzumab in the treatment of HER2-positive breast cancer: an evidence-based review of its safety, efficacy, and place in therapy</p>. *Core Evid*. 2019 Oct;Volume 14:51–70.

46. Calle EE, Heath CW, Miracle-McMahill HL, Coates RJ, Liff JM, Franceschi S, et al. Breast cancer and hormonal contraceptives: Collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. Vol. 347, *Lancet*. Lancet Publishing Group; 1996. p. 1713–27.
47. Von Minckwitz G, Procter M, De Azambuja E, Zardavas D, Benyunes M, Viale G, et al. Adjuvant pertuzumab and trastuzumab in early her2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2017 Jul 13;377(2):122–31.
48. Jones SE, Erban J, Overmoyer B, Budd GT, Hutchins L, Lower E, et al. Randomized phase III study of docetaxel compared with paclitaxel in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23(24):5542–51.
49. Qi WX, Shen Z, Lin F, Sun YJ, Min DL, Tang LN, et al. Paclitaxel-based versus docetaxel-based regimens in metastatic breast cancer: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [Internet]. Vol. 29, *Current Medical Research and Opinion*. 2013 [cited 2020 Jun 8]. p. 117–25. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1185/03007995.2012.756393>

10. ŽIVOTOPIS

Ime i prezime: Ana Spajić

Datum i mjesto rođenja: 28. 10. 1994., Osijek

Adresa: Osječka 165, 31431 Čepin

Mobitel: 0995170421

e-mail: anaspajic.94@gmail.com

OBRAZOVANJE

2009. – 2013. Prirodoslovno-matematička gimnazija Osijek

2014. – 2020. Medicinski fakultet Osijek, integrirani preddiplomski i diplomski studij medicine

- prosjek ocjena tijekom studija: 4.7

DEMONSTRATURE

- ANATOMIJA: demonstrator na katedri za anatomiju i neuroznanost Medicinskog fakulteta Osijek, Sveučilište J. J. Strossmayera u Osijeku – 2015./2106., 2016./2017. akademske godine
- TEMELJI NEUROZNANOSTI: demonstrator na katedri za anatomiju i neuroznanost Medicinskog fakulteta Osijek, Sveučilište J. J. Strossmayera u Osijeku – 2017./2018. akademske godine
- FARMAKOLOGIJA: demonstrator na katedri za farmakologiju Medicinskog fakulteta Osijek, Sveučilište J. J. Strossmayera u Osijeku – 2017./2018., 2018./2019. akademske godine

SUDJELOVANJA NA KONGRESIMA

- 7. Hrvatski kongres o debljini s međunarodnim sudjelovanjem, Opatija, Republika Hrvatska, 26. – 29. 4. 2018.

- Croatian student summit (CROSS), Zagreb, Republika Hrvatska, 10. – 13. travanj 2018.
- Dani studenata Medicinskog fakulteta Osijek (DAMEO), Osijek, Republika Hrvatska, 24. travnja 2018.
- 1. Osječki studentski kongres (OSCON), Osijek, Republika Hrvatska, 7. – 8. veljača 2019.

STUDENTSKE RAZMJENE

- rujan 2016. – Rey Juan Carlos University Alcorcón Campus, Španjolska

OSTALO

- aktivno trenirala tenis – 2012. g. klupski viceprvak države do 18 godina
- godinama pohađala školu stranih jezika (engleski, njemački)
- rad u statističkim programima RStudio, Graphpad i SPSS