Ishod liječenih bolesnica s hormonski ovisnim, HER2 negativnim metastatskim rakom dojke u 1. liniji liječenja kemoterapijom u odnosu na hormonsku terapiju u razdoblju od 2010 do 2012.g.

Svetinović, Darjan

Master's thesis / Diplomski rad

2018

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

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:152:968570

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-04-20**

Repository / Repozitorij:

Repository of the Faculty of Medicine Osijek

zir.nsk.hr

DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU

MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

Studij medicine

Darjan Svetinović

Ishod liječenih bolesnica s hormonski ovisnim, HER2 negativnim metastatskim rakom dojke u 1. liniji liječenja kemoterapijom u odnosu na hormonsku terapiju u razdoblju od 2010. do 2012. g.

Diplomski rad

Osijek, 2018.

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU

MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

Studij medicine

Darjan Svetinović

Ishod liječenih bolesnica s hormonski ovisnim, HER2 negativnim metastatskim rakom dojke u 1. liniji liječenja kemoterapijom u odnosu na hormonsku terapiju u razdoblju od 2010. do 2012. g.

Diplomski rad

Osijek, 2018.

Rad je ostvaren na Zavodu za onkologiju, KBC-a Osijek

Mentor rada: doc. dr. sc. **Ilijan Tomaš,** dr. med., specijalist onkologije i radioterapije

Rad sadrži: 27 stranica, 9 slika i 5 tablica.

ZAHVALE:

Zahvaljujem svom mentoru doc. dr. sc. Ilijanu Tomašu, dr. med. na svom uloženom trudu, vremenu i savjetima tijekom izrade ovog diplomskog rada.

Zahvaljujem svim zaposlenicima Zavoda za onkologiju KBC-a Osijek na ugodnom radnom ozračju tijekom prikupljanja podataka za ovaj diplomski rad.

Također zahvaljujem svim svojim prijateljima koji su sve ove godine trpjeli moje stresove te me uvijek znali oraspoložiti.

Posebno zahvaljujem svojim roditeljima i bratu što su sve ove godine vjerovali u mene i pružili mi veliku podršku tijekom cijelog studija.

SADRŽAJ

POPIS KRATICA II
POPIS SLIKA III
POPIS TABLICA IV
1. UVOD 1
1.1. Anatomija regije dojke (*regio mammaria*) 1
1.2. Venska i limfna odvodnja regije dojke (*regio mammaria*) 1
1.3. Epidemiologija 2
1.4. Etiologija 3
1.5. Dijagnostika 5
1.6. Genetika 6
1.7. Prevencija 7
2. CILJ ISTRAŽIVANJA 8
3. ISPITANICI I METODE 9
3.1. Ustroj studije 9
3.2. Ispitanici 9
3.3. Metode 9
3.4. Statističke metode 10
4. REZULTATI 11
4.1. Osnovna obilježja bolesnica 11
4.2. Primjena terapije u odnosu na metastatsku bolest 12
5. RASPRAVA 18
6. ZAKLJUČAK 21
7. SAŽETAK 22
8. SUMMARY 23
9. LITERATURA 24
10. ŽIVOTOPIS 26

POPIS KRATICA

EU – Europska unija

OBŽ – Osječko-baranjska županija

SAD – Sjedinjene Američke Države

MR – Magnetna rezonancija

FSH – Folikulostimulirajući hormon

TNM – engl. *tumor-node-metastases*

HER2 – engl. *human epidermal growth factor 2 receptor*

DNK – deoksiribonukleinska kiselina

ER+ – estrogen pozitivan

HR – hormon receptor

CMF – ciklofosfamid + metotreksat + 5' fluorouracil

FEC – 5' fluorouracil + epirubicin + ciklofosfamid

EC – epitubicin + ciklofosfamid

FAC – 5'florouracil + doksorubicin + ciklofosfamid

AC – doksorubicin + ciklofosfamid

POPIS SLIKA

Slika 1. Gruba stopa incidencije karcinoma dojke kod žena 3
Slika 2. Raspodjela bolesnica prema adjuvantnoj kemoterapiji 11
Slika 3. Raspodjela bolesnica kojima je prva linija kemoterapija 13
Slika 4. Raspodjela bolesnica kojima je prva linija hormonska terapija 14
Slika 5. Raspodjela terapije u drugoj liniji 14
Slika 6. Raspodjela terapije u trećoj liniji 15
Slika 7. Raspodjela terapije u četvrtoj liniji 15
Slika 8. Kaplan – Meierov graf utjecaja inicijalne terapije na ukupno preživljenje 16
Slika 9. Kaplan – Meierov graf utjecaja inicijalne terapije na ukupno preživljenje od pojave metastaza 17

POPIS TABLICA

Tablica 1. Veličina tumora te broj ukupno izvađenih i od toga pozitivnih limfnih čvorova .. 11
Tablica 2. Proteklo vrijeme od operacije do pojave metastaza u odnosu na kemoterapiju..... 12
Tablica 3. Raspodjela bolesnica u odnosu na metastaze 12
Tablica 4. Proteklo vrijeme (u mjesecima) od dijagnoze do zadnje kontrole u odnosu na inicijalnu terapiju..... 16
Tablica 5. Proteklo vrijeme od dijagnoze do zadnje kontrole u odnosu na inicijalnu terapiju 17

1. UVOD

1.1. Anatomija regije dojke (*regio mammaria*)

Regija dojke nalazi se na postraničnom dijelu prednje strane prsnog koša te se prostire od drugog do sedmog rebra. Medijalnu granicu čini joj postranični rub prsne kosti, a lateralnu granicu čini srednja pazušna linija. Najvećim dijelom mišićnu podlogu dojke čine veliki i mali prsni mišić. Glavna tvorba regije jest dojka. Dojka je modificirana žlijezda znojnica, čiji glavni dio čini njezino tijelo (*corpus mammae*), koje se sastoji od 15 do 20 žljezdanih režnjeva, koji leže u površinskoj, pektoralnoj vezivnoj ovojnici, tj. potkožnom tkivu. Između režnjeva nalaze se režnjevi masnog tkiva. Svaki režanj dojke izlijeva se u svoj izvodni kanal (*ductus lactiferus*), koji se otvaraju u bradavici (*papilla mammae*). Bradavica je stožasto ili valjkasto izbočenje u sredini tijela dojke okruženo krugom tamnije boje kože (*areola mammae*). Između dojke i dubinske torakalne vezivne ovojnice nalazi se tanki sloj rahlog vezivnog tkiva koji omogućuje slobodno pokretanje dojke. Dojka je, također, čvrsto povezana potpornim svezama za kožu. [1]

1.2. Venska i limfna odvodnja regije dojke (*regio mammaria*)

Venska krv dojke odlijeva se u unutarnju torakalnu venu, lateralnu torakalnu venu, aksilarnu venu te u interkostalne vene. Povezanost interkostalnih vena i venskih spletova koji se nalaze uz kralježnicu put je stanica karcinoma do kralježnice te potom do lubanje i mozga.

Limfa dojke odlazi iz dubinskih dijelova dojke interlobularnim limfnim žilama u subareolarni limfni splet, potom limfa iz subareolarnog limfnog spleta i drugih dijelova dojke većinom prati vene te se ulijeva u aksilarne limfne čvorove (*nodi lymphoidei axillares*), i to najviše u pektoralnu skupinu čvorova (*nodi pectorales*). Iz dubokih dijelova dojke limfa ide kroz veliki prsni mišić te se ulijeva u apikalnu skupinu limfnih čvorova (*nodi apicales*). Limfa iz medijalne strane dojke ulijeva se u parasternalne limfne čvorove uz koje se nalaze unutarnje torakalne krvne žile. Limfa kože jedne dojke ulijeva se u drugu dojku, odnosno dojku druge strane ili niz trbušnu stijenku.

Aksilarno masno tkivo sadrži od 20 do 30 limfnih čvorova podijeljenih u 5 glavnih skupina: *nodi humerales*, *supscapulares*, *pectorales* i *centrales*, te su međusobno povezani limfnim žilama koje tvore splet, *truncus lymphaticus axillares*.

Nodi pectorales je grupa od 2 do 4 čvora koja prima limfu iz prednjeg dijela prsnog koša uključujući dojku te se ulijeva u apikalne aksilarne limfne čvorove.

Apikalni limfni čvorovi nalaze se na vrhu aksile, uz prvi dio aksilarne arterije te uz medijalnu stijenku aksilarne vene. Ti limfni čvorovi primaju limfu iz svih ostalih skupina aksilarnih limfnih čvorova, a njihove eferentne žile spajaju se u potključni limfni splet (*truncus lymphaticus subclavius*). Potključni limfni splet spaja se s *truncusom jugularisom* te *truncusom bronchomediastinalisom* koji tvore *truncus lymphaticus dexter*, dok na lijevoj strani potključni splet se ulijeva u *ductus thoracicus*.

Zloćudne stanice iz dojke limfom se najčešće proširuju u aksilarne limfne čvorove. Kako su limfni čvorovi vrata i aksile povezani s čvorovima iznad i ispod ključne kosti, mogu se razviti metastaze u supraklavikularnim čvorovima, dojci druge strane te u trbušnoj šupljini. [1]

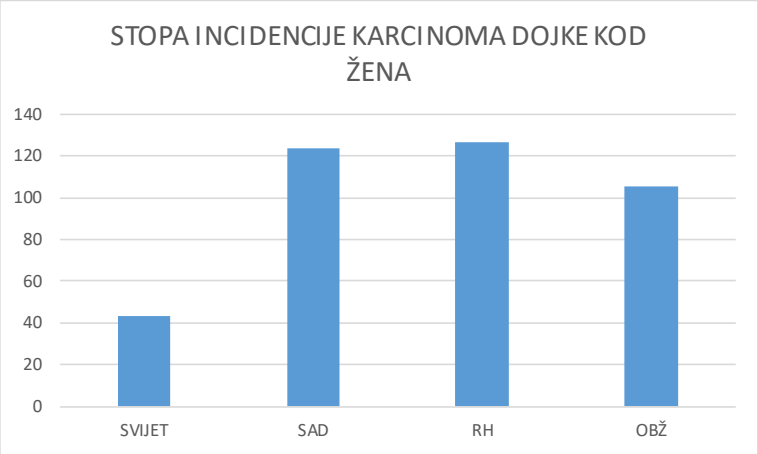
1.3. Epidemiologija

Karcinom dojke najčešći je karcinom kod žena diljem planete, te čini udio od 25,1 % svih karcinoma (gledajući oba spola). Incidencija karcinoma dojke u Svijetu je 43,1 na 100 000 u 2012. godini. Incidencija karcinoma dojke veća je u razvijenim zemljama, dok je smrtnost veća u nerazvijenim zemljama, pa je tako incidencija karcinoma dojke u SAD-u u petogodišnjem razdoblju od 2009. do 2013. godine bila 123,3 na 100 000 žena, a najmanja incidencija tijekom 2012. godine bila je u Lesotu i Mongoliji, svega 9 na 100 000 žena. Procijenjeno je da je u svijetu 2012. godine zabilježeno 1 671 149 novih slučajeva karcinoma dojke, te je procijenjeno da je tijekom 2012. godine 521 907 osoba izgubilo bitku s bolešću. [2, 3]

Tijekom 2017. godine karcinom dojke bio je najčešći karcinom u SAD-u. Ukupno je zabilježeno 252 710 novih slučajeva kod žena. Karcinom dojke čini 30 % svih karcinoma žena u SAD-u. Tijekom 2017. godine karcinom dojke činio je 14 % smrtnosti od karcinoma u žena, s procijenjenih 40 610 smrtnih slučajeva. Karcinom dojke najčešći je uzrok smrti od karcinoma kod žena starosti od 20 do 39 godina u SAD-u. Mortalitet od karcinoma dojke u razdoblju od 2009. do 2013. bila je 21,2 na 100 000 žena. [3]

U Republici Hrvatskoj tijekom 2015. godine dijagnosticirano je 22 503 novih slučajeva karcinoma, od toga 11 969 karcinoma dijagnosticirano je kod muškaraca, a 10 534

kod žena. Opća stopa incidencije karcinoma u Hrvatskoj je 535,3 na 100 000, po dobno standardiziranoj stopi (EU) od 369,9 na 100 000. Tijekom 2015. od karcinoma preminulo je 14 012 osoba, a opća stopa mortaliteta bila je 333,3 na 100 000, po dobno standardiziranoj stopi (EU) od 207,5 na 100 000. Karcinom dojke kod žena čini 26 % svih karcinoma žena. Gruba stopa incidencije karcinoma dojke bila je 126,3 na 100 000 žena, dok je dobno standardizirana stopa (EU) 89,2 na 100 000 žena. Mortalitet od karcinoma dojke u 2015. godini po gruboj stopi mortaliteta bio je 47,7 na 100 000 žena, dok je po dobno standardiziranoj stopi (EU) bio 27,1 na 100 000 žena. Na području Osječko-baranjske županije zabilježeno 1 446 novooboljelih pacijenata, od čega 164 karcinoma dojke (161 pacijentica i 3 pacijenta). Stopa incidencije karcinoma dojke na području Osječko-baranjske županije iznosi 105,7 na 100 000 žena, što je manje od stope incidencije za Republiku Hrvatsku, koja iznosi 126,3 na 100 000 žena. [4] Republika Hrvatska (Slika 1.) ima blago višu stopu incidencije karcinoma dojke od SAD-a koji ima incidenciju od 123,3 na 100 000 žena. [4, 3]



Slika 1. Gruba stopa incidencije karcinoma dojke kod žena

1.4. Etiologija

Etiologija karcinoma dojke još je uvijek nerazjašnjena jer se većina slučajeva karcinoma događa sporadično, no znaju se neki čimbenici koji smanjuju ili povećavaju rizik od obolijevanja od karcinoma dojke. [5]

Učestalost karcinoma raste s godinama te se učestalost povećava dva puta na svakih deset godina. 80 % karcinoma dojke dijagnosticira se kod žena starijih od 50 godina. Važno je

napomenuti da i muškarci mogu oboljeti od karcinoma dojke, ali incidencija karcinoma dojke kod muškaraca izrazito je niska. [5]

Žene koje su dobile karcinom na jednoj dojci imaju 3 - 4 puta veći rizik da razviju novi karcinom dojke, što može biti i na istoj dojci, ali i na drugoj. Žena koja u obitelji ima majku, sestru ili kćer s karcinomom dojke također ima veći rizik od dobivanja karcinoma dojke. [5]

Dijagnostika lezija na dojkama povećala se zahvaljujući mamografiji, u slučaju da biopsija lezije pokaže atipičnu hiperplaziju ili lobularni karcinom *in situ*, povećava se rizik od karcinoma dojke 4 - 5 puta. Benigne lezije dojke također mogu ukazivati na aktivni maligni proces ili ukazati na mogućnost razvoja karcinoma. [5]

Bjelkinje imaju veći rizik od obolijevanja od karcinoma dojke, u usporedbi s Afroamerikankama, Hispanoamerikankama te Azijatkinjama, no važno je napomenuti da se taj rizik smanjuje zbog boljeg prikupljanja podataka o karcinomu dojke utemeljenom na rasnoj raznolikosti. [5]

Pretilost žena u postmenopauzalnoj dobi povećava rizik od dobivanja karcinoma dojke, posebno se to odnosi na žene s abdominalnim tipom pretilosti. Analizom četiri nezavisne studije dobiveni su rezultati da pretile žene imaju 70 % veći rizik od obolijevanja od estrogenski pozitivnog (ER+) karcinoma dojke. Žene koje u odrasloj dobi imaju velik broj kilograma također imaju povećan rizik od obolijevanja od karcinoma dojke prije i poslije menopauze. [5]

Korištenje alkohola povezano je s povećanim rizikom od dobivanja karcinoma dojke. Žene koje konzumiraju jedno alkoholno piće na dan imaju blago povećani rizik za obolijevanje od karcinoma dojke. Djevojke koje tijekom svoje adolescencije konzumiraju od 3 do 5 pića tjedno imaju veće šanse za razvoj kvržica na dojkama u usporedbi s djevojkama koje u svojoj adolescenciji nisu konzumirale alkohol. Analize su pokazale da žene koje konzumiraju jedno alkoholno piće dnevno imaju 7 % veći relativni rizik od obolijevanja od karcinoma dojke, a žene koje konzumiraju od 2 do 3 alkoholna pića dnevno imaju 20 % veći relativni rizik od obolijevanja od karcinoma dojke. [5]

Hormonsko nadomjesno liječenje kod žena u menopauzi koristi se kako bi popravilo kvalitetu života, no povezano je s povećanim rizikom od obolijevanja od karcinoma dojke. Studije su pokazale da žene koje kao hormonsku nadomjesnu terapiju koriste estrogen i

progesteron imaju veći rizik obolijevanja od karcinoma dojke od žena koje su kao hormonsku nadomjesnu terapiju koristile samo estrogen. Estrogensko hormonsko nadomjesno liječenje kod žena koje su histerektomirane smanjuje rizik od obolijevanja od karcinoma dojke. [5]

Žene koje nikada nisu iznijele trudnoću te žene koje su svoju prvu trudnoću iznijele poslije dobi od 35 godina imaju uvećani rizik od obolijevanja od karcinoma dojke. Žene koje su svoju prvu trudnoću iznijele prije 20-e godine imaju 50 % manji rizik od dobivanja karcinoma dojke. [5]

Smatra se da dojenje također smanjuje rizik od karcinoma dojke, za svakih 12 mjeseci dojenja rizik obolijevanja od karcinoma dojke umanjen je za 4,3 %. [5]

1.5. Dijagnostika

Dijagnoza karcinoma dojke temelji se na kliničkom pregledu u kombinaciji sa slikovnim metodama, a potvrđuje se biopsijom. Klinički pregled obuhvaća bimanualnu palpaciju i palpaciju regionalnih limfnih čvorova te procjenu o postojanosti udaljenih metastaza na temelju kliničkih simptoma. Slikovne metode uključuju bilateralnu mamografiju te ultrazvuk dojke i regionalnih limfnih čvorova. Magnetna rezonanca (MR) može poslužiti kada mamografija i ultrazvuk daju nejasan nalaz. Ona se ne koristi rutinski u dijagnostici karcinoma dojke, ali se može preporučiti prije neoadjuvantne kemoterapije ili kod karcinoma dojke povezanog s mutacijama BRCA gena. Postoje i nove metode dijagnostike kao što je 3D ultrazvuk i spektralna mamografija koje imaju prednost kod žena s gušćom građom dojke, no one se još ne primjenjuju rutinski.

Potrebno je također napraviti obradu svake pacijentice individualno. Potrebno je uzeti sveobuhvatnu osobnu anamnezu, obiteljsku anamnezu s posebnim naglaskom na karcinome dojke i jajnika te druge karcinome. Potrebno je odrediti je li pacijentica u menopauzi, u slučaju dvojbi potrebno je izvaditi estradiol i FSH. Stanje bubrežne, jetrene i srčane funkcije potrebno je odrediti prije davanja terapije.

Dijagnoza od strane patologa trebala bi biti dobivena iz uzorka *core*-biopsije izvođene pod ultrazvukom. Potom se određuju receptori na tumorskoj masi i histološko podrijetlo tumora. Rezultat je dijagnoze patologa TNM klasificirani tumor na temelju kojega se zna u kojem je stadiju tumor i koliko zahvaća organizam. Dijagnoza patologa također treba obuhvatiti imunohistokemijski nalaz estrogenskih receptora, progesteronskih receptora i

ekspresiju gena HER-2. Proliferacijski indeks Ki-67 također može pomoći u određivanju karaktera samog tumora. [6]

1.6. Genetika

Mutacije gena BRCA1 i BRCA 2 povezane su s većim rizikom od obolijevanja od karcinoma dojke i jajnika kod žena te karcinoma dojke, prostate i gušterače kod muškaraca. Važno je reći da je svega 10 % karcinoma dojke nasljedno te manje od 1 % populacije nosi mutaciju na genima BRCA1 ili BRCA2. Mutacije povećavaju ukupni rizik obolijevanja od karcinoma dojke za 2,7 do 6,4 puta te povećavaju rizik obolijevanja od karcinoma jajnika za 9,3 do 35,3 puta. Ženama koje nose mutacije navedenih gena nudi se intenzivno praćenje, a mogu se odlučiti i za profilaktičku mastektomiju te preventivno uklanjanje jajnika kako bi umanjile rizik od dobivanja karcinoma jajnika i dojke. [7, 8]

BRCA1 kodira nuklearni fosfoprotein koji djeluje kao tumor supresorski gen. Fosfoprotein održava genomsku stabilnost, kombinirano djeluje s drugim tumorskim supresorima te zajedno djeluju kao BRCA1 povezani nadzorni kompleks genoma. BRCA1 povezani tumori često su trostruko negativni humori (HER-2 negativni te estrogen i progesteron negativni). [9]

BRCA2 održava genomsku stabilnost djelujući na put koji popravlja dvostruke lomove DNA. [9]

TP-53 je tumorski supresorski gen, taj gen visoke penetrantnosti u slučaju mutacije povećava rizik za obolijevanje od mnogih karcinoma i sarkoma. Karcinom dojke najčešći je karcinom od kojeg obolijevaju žene nositeljice mutacije gena TP-53, i to uglavnom prije 45-e godine. [9]

Mutacija na genu PTEN povećava rizik od obolijevanja od karcinoma dojka do 50 %, ali i povećava rizik za dobivanje karcinoma štitnjače i endometrija maternice. [9]

STK11 gen je koji kodira enzim serin/treonin kinazu 11 koji se aktivira prilikom oštećenja DNK. Pacijenticama s mutacijom gena STK11 preporučuju se redoviti pregledi magnetnom rezonancijom već od 25-e godine života, kako bi se na vrijeme, odnosno u ranom stadiju otkrio karcinom dojke. [9]

1.7. Prevencija

Prevencija karcinoma dojke važna je jer je on veliki teret općenitom zdravlju žena na svijetu. Karcinom dojke vodeći je uzrok invaliditeta kod žena u 119 država. Karcinom dojke velik je teret kako za žene same tako i za njihove obitelji. S mikroekonomske strane vodi i do velikih troškova zdravstvenog sustava i pojedinca te pada radne produktivnosti. Također, bolest može financijski uništiti obitelj. Studija iz 2015. godine rađena na 9 513 odraslih osoba s karcinomom iz osam država jugoistočne Azije pokazala je da je nakon godinu dana od dijagnoze 29 % odraslih umrlo, a 49 % doživjelo je financijsku propast. [10]

Osamnaest europskih država napravilo je nacionalne planove za rano otkrivanje karcinoma dojke kroz mamografske programe prevencije, kako bi bolest uhvatile u ranom stadiju. Redovito mamografsko skeniranje svake dvije godine dovelo je do značajnog pada smrtnosti od karcinoma dojke kod žena starosti od 50 do 69 godina. [6] Mamografski programi doveli su i do predijagnosticiranja bolesti, koje možda nikada ne bi napredovale do stadija opasnog po život. Također, doveli su i do povećane mogućnosti dobivanja lažno pozitivnih i lažno negativnih nalaza. [7]

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Ovo istraživanje ima šest ciljeva:

a) Ispitati petogodišnje preživljenje pacijentica koje su kao inicijalnu terapiju metastatske bolesti primile hormonsku terapiju.
b) Ispitati vrijeme progresije bolesti kod pacijentica koje su primile hormonsku terapiju kao prvu liniju terapije.
c) Ispitati petogodišnje preživljenje pacijentica koje su kao inicijalnu terapiju metastatske bolesti primile kemoterapiju.
d) Ispitati vrijeme progresije bolesti kod pacijentica koje su primile kemoterapiju kao prvu liniju terapije.
e) Usporediti petogodišnja preživljenja pacijentica koje su kao inicijalnu terapiju metastatske bolesti primile hormonsku terapiju s pacijenticama koje su kao inicijalnu terapiju metastatske bolesti primile kemoterapiju.
f) Usporediti vrijeme progresije bolesti kod pacijentica koje su primile inicijalno hormonsku terapiju u odnosu na kemoterapiju.

3. ISPITANICI I METODE

3.1. Ustroj studije

Istraživanje je ustrojeno kao povijesna prospektivna studija. [11]

3.2. Ispitanici

Studijom je analizirana sva dostupna medicinska dokumentacija pacijentica koje su liječene od metastatskog karcinoma dojke na Zavodu za onkologiju KBC-a Osijek od 1. 1. 2010. do 31. 12. 2012 godine. Pacijentice su podijeljene u dvije grupe:

- prvu grupu čine pacijentice kojima je uvedena hormonska terapija kao inicijalna terapija metastatske bolesti, a
- drugu grupu čine pacijentice kojima je uvedena kemoterapija kao inicijalna terapija metastatske bolesti.

Dobiven je uzorak od 70 pacijentica. Muškarci su iz studije isključeni.

3.3. Metode

Podatci za analizu dobiveni su obradom medicinske dokumentacije Zavoda za onkologiju KBC-a Osijek, prvenstveno obradom povijesti bolesti, ambulantnih listova i otpusnih pisama.

Analizirana su sljedeća obilježja:

- status hormonskih receptora (ER, PgR),
- ekspresija HER-2 receptora,
- proliferacijski indeks Ki-67,
- datum početka metastatske bolesti,
- inicijalna terapija pri uspostavi dijagnoze metastatske bolesti,
- datum progresije bolesti na 1. liniju liječenja te
- datum posljednje kontrole ili datum smrti.

Podatci o smrti pacijentica bit će preuzeti od strane nadležnog Matičnog ureda Republike Hrvatske.

3.4. Statističke metode

Kategorijski podatci predstavljeni su apsolutnim i relativnim frekvencijama. Numerički podatci opisani su medijanom i granicama interkvartilnog raspona. Normalnost raspodjele numeričkih varijabli testirana je Shapiro – Wilkovim testom. Razlike numeričkih varijabli između skupina testirane su Mann – Whitneyjevim U testom. Kaplan – Meierovom krivuljom preživljenja odredili smo petogodišnje preživljenje prema inicijalnoj terapiji [12]. Sve P vrijednosti dvostrane su. Razina značajnosti postavljena je na Alpha = 0,05.

Za statističku analizu korišten je statistički program MedCalc Statistical Software version 18.2.1 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; http://www.medcalc.org; 2018).

4. REZULTATI

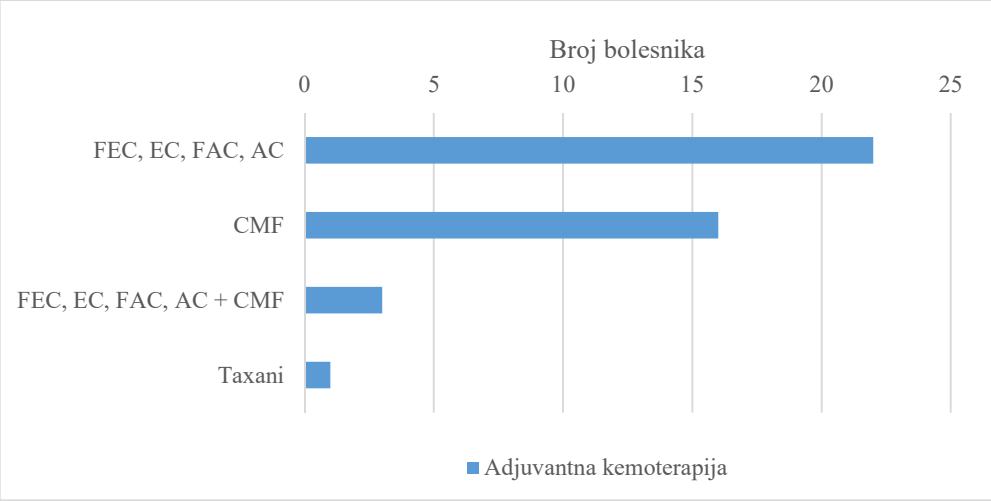
4.1. Osnovna obilježja bolesnica

Istraživanje je provedeno na 70 bolesnica liječenih od metastatskog karcinoma dojke. Središnja vrijednosti dobi (medijan) bolesnica pri dijagnozi karcinoma je 57 godina (interkvartilnog raspona od 50 do 67 godina) u rasponu od 30 do 86 godina. Medijan veličine tumora je 23 mm, u rasponu od 3 mm do 133 mm, a medijan pozitivnih limfnih čvorova je 5 (interkvartilnog raspona 2 do 10) u rasponu od 0 do 21 (Tablica 1.).

Tablica 1. Veličina tumora te broj ukupno izvađenih i od toga pozitivnih limfnih čvorova

	Medijan (interkvartilni raspon)	**Minimum – maksimum**
Veličina tumora (mm)	23 (18 – 30)	3 – 133
Broj izvađenih limfnih čvorova	12 (10 – 17)	3 – 48
Broj pozitivnih limfnih čvorova	5 (1 – 10)	0 – 21

Adjuvantnu kemoterapiju dobilo je 46 (66 %) bolesnica, njih 22 (31 %) FEC, EC, FAC ili AC, a 16 (23 %) CMF, dok su ostale terapije nešto rjeđi odabir. Medijan trajanja adjuvantne kemoterapije je 15 tjedana (interkvartilnog raspona od 14 do 22 tjedna) u rasponu od 7 do 85 tjedana (Slika 2.).



Slika 2. Raspodjela bolesnica prema adjuvantnoj kemoterapiji

4.2. Primjena terapije u odnosu na metastatsku bolest

Središnja vrijednost (medijan) vremena proteklog od operacije do pojave metastaza iznosi 25 mjeseci (interkvartilnog raspona od 4 do 77 mjeseci) u rasponu od 1 mjeseca do 24 godine. Nema značajne razlike u vremenu do pojave metastaza u odnosu na to jesu li bolesnice primale hormonsku terapiju ili ne. Bolesnice koje su primale kemoterapiju imaju značajno duže vrijeme do pojave metastaza, medijan je 32 mjeseca (interkvartilnog raspona od 7 do 106 mjeseci) (Mann – Whitneyjev U test, P = 0,03) (Tablica 2.).

Tablica 2. Proteklo vrijeme od operacije do pojave metastaza u odnosu na kemoterapiju.

Vrijeme od operacije do pojave metastaza	Medijan (interkvartilni raspon)	P*
Bolesnice koje nisu na kemoterapiji	14 (1 – 56)	**0,03**
Bolesnice na kemoterapiji	32 (7 – 106)	

*Mann – Whitneyjev U test

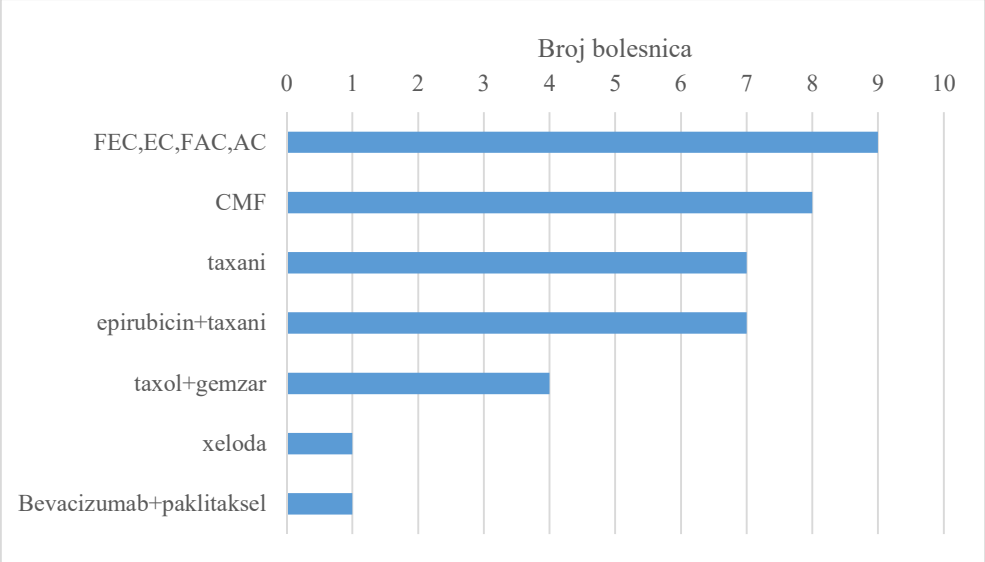
Najviše bolesnica, njih 28 (40 %) imalo je višestruke metastaze, njih 23 (33 %) s metastazama u kostima i 10 (14 %) s metastazama pluća (Tablica 3.).

Tablica 3. Raspodjela bolesnica u odnosu na metastaze

	Broj (%) bolesnica
Meta pulmo	10 (14)
Meta pleure	1 (1)
Meta hepatis	7 (10)
Meta ossium	23 (33)
Meta cerebri	2 (2)
Meta multiplex	28 (40)

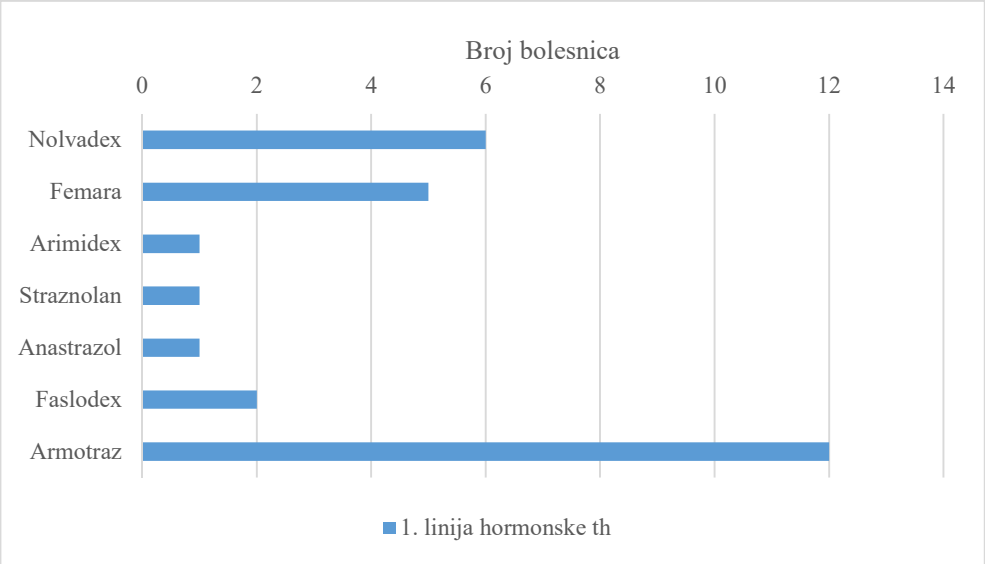
Kao prva linija terapije metastatske bolesti kod 36 (51 %) bolesnica je kemoterapija, hormonalna terapija kod 31 (44 %) bolesnice, a palijativna radioterapija kod samo tri (4 %) bolesnice, daljnje onkološko liječenje nije bilo indicirano.

Od 36 (51 %) bolesnica kojima je prva linija terapije kemoterapija, 9 (25 %) ih je primilo FEC, EC, FAC, AC, po 7 (19 %) bolesnica primilo je Taxane ili Epirubicin +Taxani, a 8 CMF. Medijan trajanja inicijalne kemoterapije iznosi 4 mjeseca (interkvartilnog raspona 1 do 9 mjeseci) u rasponu od 0 do 64 mjeseca (Slika 3.).



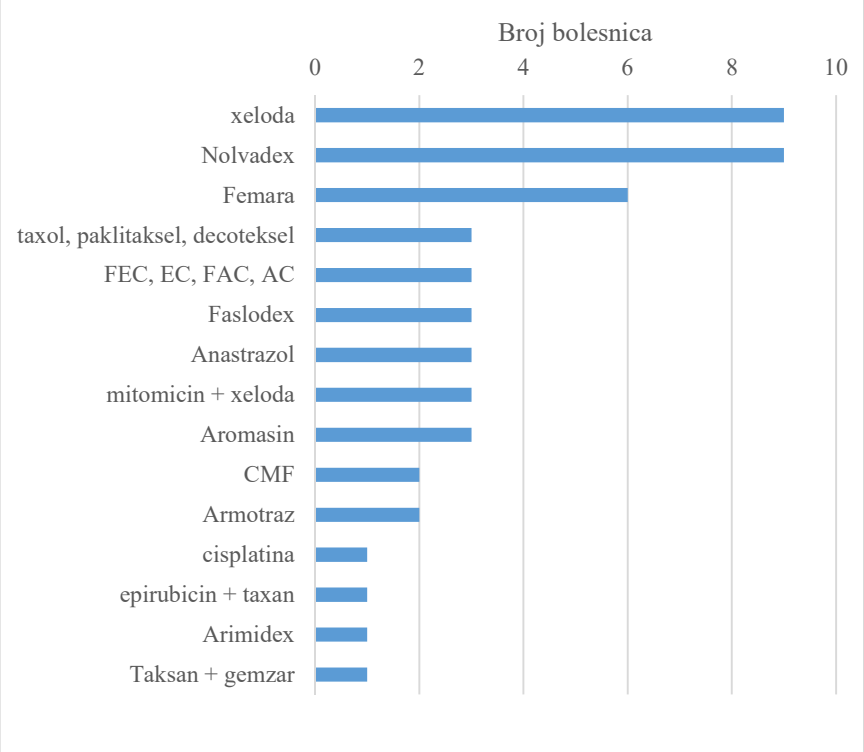
Slika 3. Raspodjela bolesnica kojima je prva linija kemoterapija

Od 31 (44 %) bolesnice koje su primile hormonsku terapiju kao prvu liniju, njih 12 (39 %) su dobile Armotraz, 6 (19 %) Nolvadex, 5 (16 %) Femaru, 2 (6 %) Faslodex, a po jedna Anastrazol, Straznolan i Arimidex. Tri bolesnice su dobile neke druge terapije (Slika 4.). Medijan trajanja hormonske terapije kao prve linije je 5 mjeseci (interkvartilnog raspona od 3 do 12 mjeseci) u raponu od 1 do 59 mjeseci.



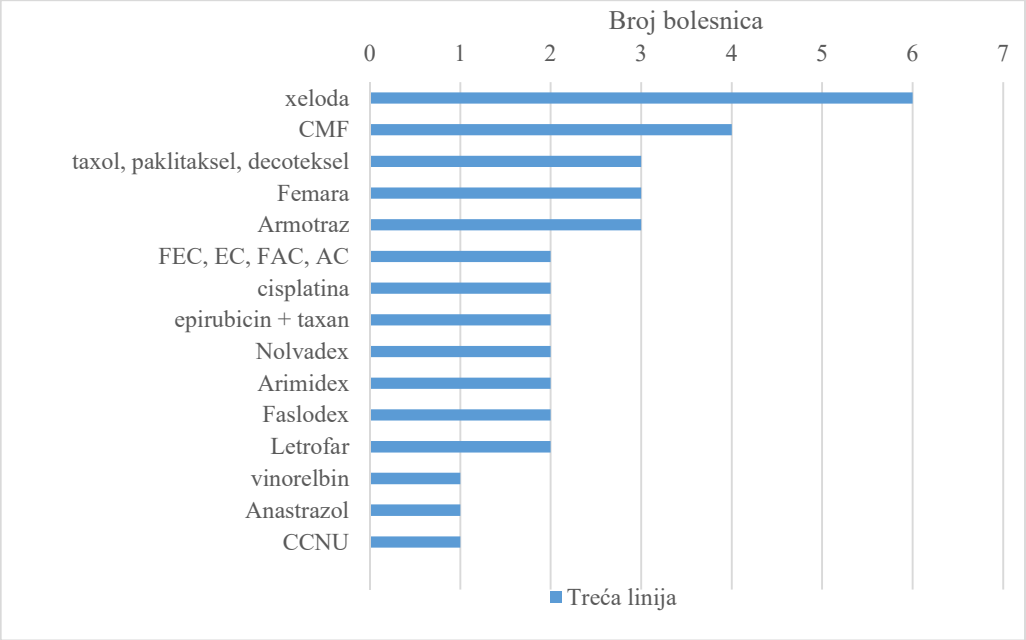
Slika 4. Raspodjela bolesnica kojima je prva linija hormonska terapija

U drugoj je liniji 9 (13 %) bolesnica primilo Xelodu ili Nolvadex, a 6 (9 %) bolesnica Femaru. Medijan trajanje druge linije je 6 mjeseca (interkvartilnog raspona od 2 do 14 mjeseci) u rasponu od 1 do 55 mjeseci (Slika 5.).



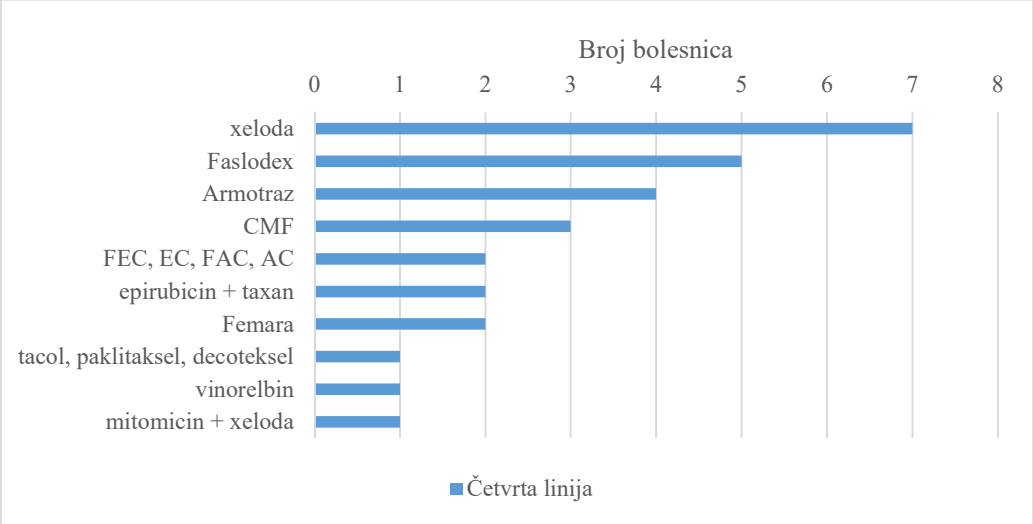
Slika 5. Raspodjela terapije u drugoj liniji

U trećoj je liniji najčešće odabrana terapija kod 6 (9 %) ispitanica xeloda, a njih 4 (6 %) prima CMF. Po 3 (4 %) bolesnice su na terapiji Femarom, Armotrazom, taxolom, paklitakselom, decotekselom. Trajanje treće linije medijana je 7 (interkvartilnog raspona od 3 do 10 mjeseci) u rasponu od 1 do 24 mjeseca (Slika 6.).



Slika 6. Raspodjela terapije u trećoj liniji

Xeloda, Faslodex i Armotraz najčešće su birana terapija u četvrtoj liniji. Trajanje četvrte linije medijana je 5 (interkvartilnog raspona od 4 do 8 mjeseca) u rasponu od 1 do 27 mjeseci (Slika 7.).



Slika 7. Raspodjela terapije u četvrtoj liniji

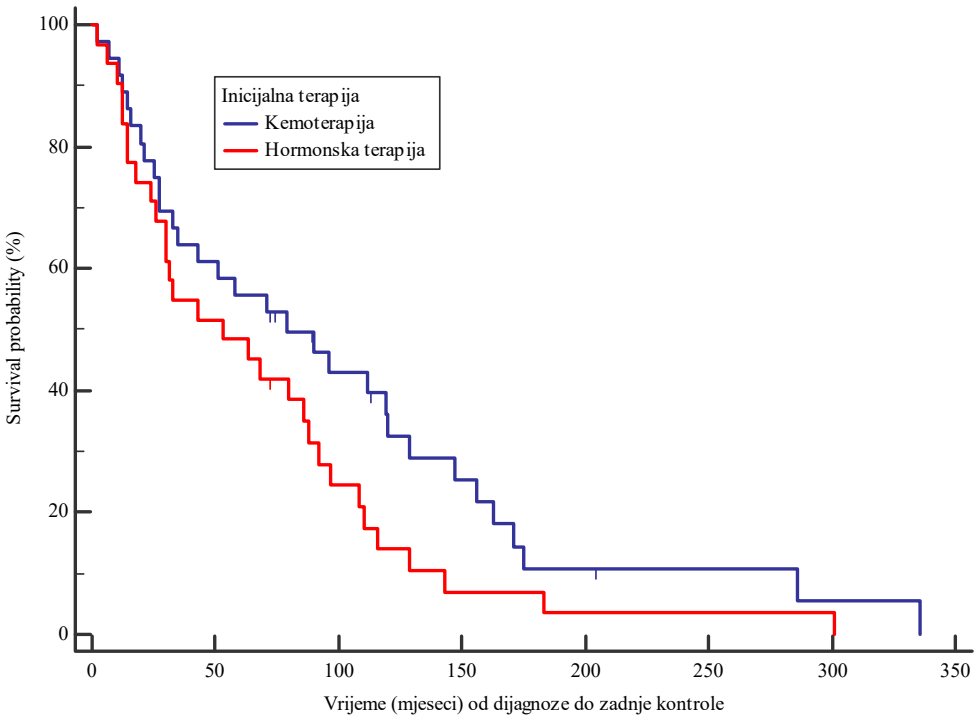
U odnosu na ishod, 6 (9 %) bolesnica je preživjelo.

Inicijalna terapija ne pokazuje statistički značajan utjecaj na vrijeme od dijagnoze do zadnje kontrole (Mantel – Cox, P = 0,09). Kaplan – Meierovom analizom preživljenja promatranih bolesnica podijeljenih prema inicijalnoj terapiji, dobiveno je petogodišnje ukupno preživljenje od 55 % u odnosu na 45 % za bolesnice koje su inicijalno primale kemoterapiju (Tablica 4. i Slika 8.).

Tablica 4. Proteklo vrijeme (u mjesecima) od dijagnoze do zadnje kontrole u odnosu na inicijalnu terapiju

Vrijeme od operacije do zadnje kontrole	Medijan (95 % CI za medijan)	P*
Inicijalna kemoterapija	79 (35 – 120)	0,09
Inicijalna hormonska terapija	53 (30 – 88)	

*Logrank test



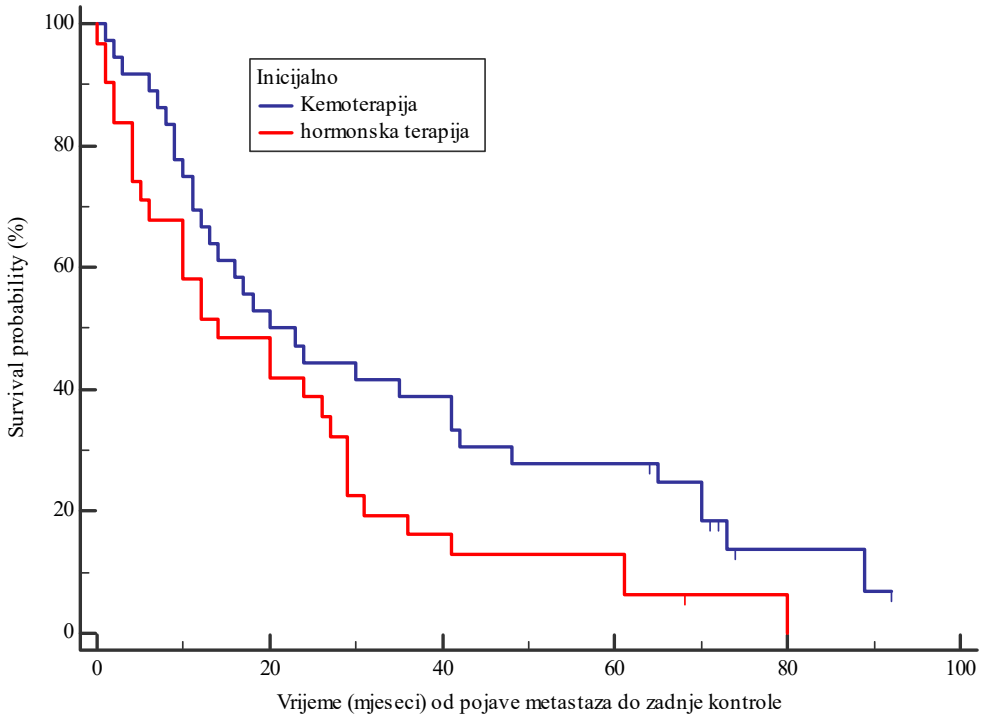
Slika 8. Kaplan – Meierov graf utjecaja inicijalne terapije na ukupno preživljenje

Prva linija terapije pokazuje statistički značajan utjecaj na ishod od pojave metastaza (Mantel – Cox, P = 0,04). Kaplan – Meierovom analizom preživljenja promatranih bolesnica podijeljenih prema prvoj liniji terapije, dobiveno je petogodišnje ukupno preživljenje od 28 % u odnosu na 6 % za bolesnice koje su inicijalno primale kemoterapiju (Tablica 5. i Slika 9.).

Tablica 5. Proteklo vrijeme od dijagnoze do zadnje kontrole u odnosu na inicijalnu terapiju

Vrijeme od pojave metastaza	Medijan (95 % CI za medijan)	P*
Prva linija: kemoterapija	20 (13 – 41)	**0,04**
Prva linija: hormonska terapija	14 (10 – 27)	

*Logrank test



Slika 9. Kaplan – Meierov graf utjecaja inicijalne terapije na ukupno preživljenje od pojave metastaza

5. RASPRAVA

Kao što je u uvodu ovog rada navedeno, karcinom dojke najčešći je karcinom u žena diljem svijeta s udjelom od oko 30 % svih dijagnosticiranih tumora kod žena. U istraživanu su obrađeni svi dostupni podatci 70 pacijentica s metastatskim karcinomom dojke koji je HER2 negativan te hormon receptor pozitivan, dijagnosticiranim od 1. 1. 2010. do 31. 12. 2012. Prikupljeni su podatci o: dobi pri dijagnozi karcinoma, veličini primarnog tumora dojke, broju izvađenih i pozitivnih limfnih čvorova pri operacijskom liječenju pacijentica, adjuvantnoj kemoterapiji, hormonskoj terapiji, trajanju liječenja, utjecaju adjuvantne kemoterapije i hormonske terapije na pojavnost metastaza, datumu progresije bolesti u metastatsku bolest, lokalizaciji metastaza, prvoj liniji liječenja metastatske bolesti, utjecaju prve linije liječenja metastatske bolesti na preživljenje, drugoj liniji terapije, trećoj liniji terapije, četvrtoj liniji terapije te o ukupnom preživljenju.

Prema studiji Naroda, S. A. [13] iz 2012. godine, koja je uključivala 1894 pacijentica s karcinomom dojke veličine 50 mm i manjim, zaključeno je da pacijentice s 10 mm manjim karcinomima imaju 10,3 % manji mortalitet u 15-godišnjem razdoblju. Smanjenje karcinoma za 15 mm kod žena s pozitivnim limfnim čvorovima dovodi do pada mortaliteta u 15-godišnjem razdoblju za 23 %. Do pada mortaliteta u 15-godišnjem razdoblju dolazi za 10,3 % kod žena s negativnim limfnim čvorovima. Veličina karcinoma bitan je prognostički čimbenik karcinoma dojke. [13] Pacijentice koje su predmet istraživanja u ovoj studiji imaju medijan veličine tumora 23 mm (u rasponu od 3 mm do 133 mm), što ih po studiji [13] svrstava u kategoriju tumora veličine od 21 mm do 50 mm s preživljenjem 15-godišnjeg razdoblja od 47,1 % u slučaju pozitivnih limfnih čvorova te 78,5 % u slučaju negativnih limfnih čvorova. [13]

Prosječna dob pacijentica pri dijagnozi karcinoma iz studije [13] iznosi 54,3 godine (u rasponu od 22 do 100), dok je dob pri dijagnozi karcinoma u ovoj studiji 57 (u rasponu od 30 do 86). Studija Meng Tinga [14] navodi da je prosječna dob pri dijagnozi 64 godine. [14] Potrebno je naglasiti da ranija dijagnostika poboljšava ukupno preživljenje kod pacijentica s karcinomom dojke te naglašava potrebu za preventivnim pregledima radi što ranije detekcije karcinoma. [6, 13]

Studija Meng-Tinga [14] i suradnika rađena na uzorku od 4932 pacijentice s metastatskim karcinomom dojke pokazala je učestalost lokalizacije udaljenih metastaza kod

pacijentica. Samo koštane metastaze imalo je 35,6 % pacijentica, samo plućne metastaze imalo je 9,3 % pacijentica, samo jetrene metastaze imalo je 6,4 % pacijentica, samo metastaze na mozgu imalo je 1,7 % pacijentica, dok je višestruke metastaze imalo 33,5 % pacijentica. [14] Pacijentice iz ove studije također su obrađene i prema lokalizaciji udaljenih metastaza. Samo koštane metastaze imalo je 33 % pacijentica, samo plućne metastaze imalo je 14 % pacijentica, samo jetrene metastaze imalo je 10 % pacijentica, samo moždane metastaze imalo je 2 % pacijentica, višestruke metastaze imalo je 40 % pacijentica. Pacijentice iz obje studije imaju vrlo slične učestalosti lokalizacije udaljenih metastaza. Važnost ranije dijagnostike karcinoma leži i u činjenici da ona odgađa razvoj udaljenih metastaza te umanjuje troškove liječenja i poboljšava kvalitetu života pacijentica. [7, 10]

Studija San-Ganga provedena na 2591 pacijentici pokazala je da je 96 % pacijentica operirano te da su sve pacijentice nakon operacije podvrgnute adjuvantnoj kemoterapiji. Pacijentice su najčešće primale taxane u kombinaciji s antraciklinima (81,4 %) te CMF protokol (15 %). Pacijentice su također primale i adjuvantnu hormonsku terapiju i to njih 67,9 %. [15]. U ovoj studiji 98 % pacijentica podvrgnuto je operacijskom liječenju. Nakon operativnog zahvata njih 66 % primilo je adjuvantnu kemoterapiju, od čega najviše kemoterapije po protokolu (FEC, EC, FAC, AC) 31 %, dok je na drugom mjestu CMF protokol s udjelom od 23 %. Ispitanice su, u obje studije, velikom većinom operirane, dok postoji razlika između prepisivane kemoterapije te udjela pacijentica koje su ju primile. [15]

Studija San-Ganga pokazala je da 83 % pacijentica ne razvije udaljene metastaze nakon 5 godina. [15] U ovoj studiji, središnja vrijednost (medijan) vremena proteklog od operacije do pojave metastaze iznosi 22 mjeseca. Pacijentice koje su primale kemoterapiju imaju značajno duže razdoblje bez pojave metastaze od pacijentica koje nisu primale kemoterapiju. Pacijentice koje su primile adjuvantnu kemoterapiju imaju po medijanu 32 mjeseca do pojave metastaze, dok pacijentice koje nisu primile adjuvantnu kemoterapiju imaju po medijanu 14 mjeseci do pojave metastaze (Tablica 3.; P = 0,03). Možemo zaključiti da su u ovoj studiji žene prije razvile metastaze, što možemo pripisati manjem udjelu pacijentica koje su primale adjuvantnu kemoterapiju za koju smo statistički dokazali da produžava vrijeme do pojave metastatske bolesti.

U ovoj studiji, kao prvu liniju terapije metastatske bolesti pacijentice su primile kemoterapiju i to njih 51 %, a njih 44 % kao inicijalnu terapiju metastatske bolesti primilo je hormonsku terapiju. Kod pacijentica su primijenjeni kemoterapijski protokoli FEC, EC, FAC

i AC (25 %) te kemoterapijski protokol CMF (22 %). Studija Clemonsa i Verme [16] navodi da se planiranje prve linije liječenja metastatske bolesti treba provoditi sukladno adjuvantnoj kemoterapiji. [16, 17] Pacijenticama iz ove studije kao ajduvantna kemoterapija najviše su prepisivani protokoli FEC, EC, FAC i AC (31 %) te protokol CMF (31 %), stoga možemo zaključiti da to odgovara navodima studije [16]. Također studija navodi kako su taxani te kombinacija antraciklina i taxana dobar izbor za prvu liniju terapije metastatskog karcinoma dojke. [16] Pacijentice iz ove studije također su kao prvu liniju metastatskog karcinoma dojke dobivale taxol (18 %) te kombinaciju taxola i epirubicina (18 %). Studija Hartkopfa i suradnika također govori da je kemoterapija dominantna terapija prvog izbora za metastatski karcinom dojke te ukazuju na nedovoljnu primjenu kombinacije hormonske terapije u liječenju metastatskog karcinoma dojke.

Studija Jacqueta i suradnika [19] govori da nema statističkog značaja u preživljenju između pacijentica koje su kao inicijalnu terapiju metastatskog karcinoma dojke dobile kemoterapiju u odnosu na hormonsku terapiju [19]. Studija Bonotte i suradnika pokazala je da kemoterapija također ne povećava ukupno preživljenje u odnosu na hormonsku terapiju te nam govori da se kemoterapija većinom daje kao prvi izbor kod pacijentica s metastatskim karcinomom dojke. [20]

U ovoj studiji dobiven je drugačiji rezultat, pacijentice koje su kao prvu liniju liječenja dobile kemoterapiju imale su duže preživljenje od pacijentica koje su kao prvu liniju liječenja dobile hormonsku terapiju. Preživljenje pacijentica koje su dobile kemoterapiju kao prvu liniju liječenja imale su medijan preživljenja 20 mjeseci ($P = 0,04$), dok su pacijentice koje su kao prvu liniju terapije dobile hormonsku terapiju imale medijan preživljenja 14 mjeseci ($P = 0,04$).

6. ZAKLJUČAK

Na temelju provedenog istraživanja mogu se donijeti sljedeći zaključci.

a) Bolesnice koje su, nakon dijagnosticiranja karcinoma, prvo primale kemoterapiju imaju značajno duže vrijeme do pojave metastaza, medijan je 32 mjeseca (interkvartilnog raspona od 7 do 106 mjeseci) od bolesnica koje su prvo dobile hormonsku terapiju.

b) Kaplan – Meierovom analizom preživljenja promatranih bolesnica podijeljenih prema prvoj liniji terapije (kemoterapija, odnosno hormonska terapija), dobiveno je petogodišnje ukupno preživljenje od 28 % u odnosu na 6 % za bolesnice koje su inicijalno primale kemoterapiju.

c) Pacijentice koje su kao prvu liniju liječenja metastatskog karcinoma dojke primile kemoterapiju imaju medijan preživljenja 20 mjeseci, dok pacijentice koje su kao inicijalnu terapiju metastaskog karcinoma dojke primile hormonsku terapiju imaju medijan preživljenja 14 mjeseci.

d) Pacijentice koje su kao inicijalnu terapiju metastatskog karcinoma dojke primile kemoterapiju imaju statistički značajno duže preživljenje.

7. SAŽETAK

CILJ ISTRAŽIVANJA: Odrediti postoji li razlika u progresiji karcinoma dojke u metastatski u odnosu na to jesu li pacijentice primale hormonsku terapiju ili kemoterapiju te postoji li razlika u preživljenju metastatske bolesti u odnosu na prvu liniju liječenja hormonskom terapijom u odnosu na kemoterapiju.

USTROJ STUDIJE: povijesno prospektivna studija

ISPITANICI I METODE: Istraživanje je provedeno na 70 pacijentica. Studija uključuje pacijentice koje su liječene od metastatskog karcinoma dojke od 1. 1. 2010. do 31. 12. 2012. na Zavodu za onkologiju KBC-a Osijek. Sve pacijentice imaju HER2 negativni hormon ovisni karcinom dojke. Pacijentice su podijeljene u dvije grupe. Prvu grupu činile su pacijentice kojima je kao prva linija liječenja prepisana kemoterapija, a drugu grupu činile su pacijentice kojima je prepisana hormonska terapija. Podatci za analizu dobiveni su obradom medicinske dokumentacije Zavoda za onkologiju KBC-a Osijek, prvenstveno obradom povijesti bolesti, ambulantnih listova i otpusnih pisama. Analizirana su sljedeća obilježja: status hormonskih receptora (ER, PgR), ekspresija HER2 receptora, datum početka metastatske bolesti, inicijalna terapija pri uspostavi dijagnoze metastatske bolesti, datum progresije bolesti na 1. liniju liječenja.

REZULTATI: U istraživanju koje je obuhvatilo 70 pacijentica, uočena je statistički značajna razlika: između progresije bolesti kod pacijentica koje su primile inicijalno kemoterapiju u odnosu na hormonsku terapiju (Mann – Whitneyjev U test, P = 0,03) te u preživljenju pacijentica koje su kao prvu liniju dobile kemoterapiju u odnosu na kemoterapiju (Mantel – Cox, P = 0,04)

ZAKLJUČAK: Pacijentice koje su kao inicijalnu terapiju primile kemoterapiju imaju duže vrijeme progresije do metastatske bolesti. Pacijentice koje su kao prvu liniju primile kemoterapiju imaju duže preživljenje.

Ključne riječi: metastatski karcinom dojke, HER2 negativni, HR+, hormonska terapija, kemoterapija

8. SUMMARY

Outcome of treated patients with hormone-positive, HER2-negative metastatic breast cancer in the 1st line of treatment with chemotherapy compared to hormone therapy in the period 2010 – 2012

OBJECTIVE: The aim of this study was to determine if there is a difference between breast cancer progression with initial CT compared to HT. Furthermore, the aim was to determine survival rate of metastatic breast cancer by comparing CT with HT as the first line of treatment.

STUDY DESIGN: historical prospective study

PARTICIPANTS AND METHODS: The study included 70 female patients, who were treated for metastatic breast cancer at the Department of Oncology at University Hospital Center Osijek from 1st January 2010 to 31st December 2012. The patients were divided in two groups according to first line of the treatment for the metastatic breast cancer. First group received chemotherapy and the second received hormonal therapy. The information necessary for this study were acquired from the medical documentation of the Department of Oncology from University Hospital Center Osijek. Patients were female exclusively, HER2 negative, HR positive, diagnosed with metastatic breast cancer between of 1st January 2010 and 31st December 2012. We acquired the date when the disease was diagnosed, progression to metastatic disease, and the date of death.

RESULTS: Patients who received chemotherapy for initial breast cancer treatment had statistically longer time of progression when compared to patients who initially received hormonal therapy (Mann – Whitney U test, P=0.03). Patients who received chemotherapy as the first line therapy for metastatic breast cancer had statistically longer survival time than patients who received hormonal therapy as first line treatment for metastatic breast cancer. (Mantel – Cox, P=0.04)

CONCLUSION: Patients who initially received chemotherapy treatment had longer progression time to metastatic breast cancer. Patients who received chemotherapy as first line therapy for metastatic breast cancer had longer survival time.

Key words: breast cancer, metastatic breast cancer, HER2 negative, HR +, chemotherapy, hormonal therapy

9. LITERATURA

1. Krmpotić-Nemanić J, Marušić A. Anatomija čovjeka. 2.izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2007.
2. Ghoncheh M, Pournamdar Z, Salehiniya H.: Incidence and Mortality and Epidemiology of Breast Cancer in the World. Asian Pac Cencer Prev. 2016;17(S3):43-46.
3. Rebecca L. Siegel MPH Kimberly D. Miller MPH Ahmedin Jemal DVM, PhD Cancer statistics, 2017. CA:Cancer Journal for Clinicians. Volume 67, Issue 1. January/February 2017. Pages 7-30.
4. Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Registar za rak Republike Hrvatske. Incidencija raka u Hrvatskoj 2015., Bilten 40, Zagreb, 2018.
5. Subramani R., Lakshmanaswamy R. Chapter Three - Pregnancy and Breast Cancer. Progress in Molecular Biology and Translational Science. Volume 151, 2017, Pages 81-111.
6. E. Senkus S. Kyriakides S. Ohno F. Penault-Llorca P. Poortmans E. Rutgers et all. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology, Volume 26, Issue suppl_5, 1 September 2015, Pages v8–v30.
7. Stewart, B. and Wild, C.P. (eds.), International Agency for Research on Cancer, WHO. (2014) World Cancer Report 2014 [Online]. Available from: http://www.thehealthwell.info/node/725845 [Accessed: 31st May 2018].
8. Surbone A. Social and ethical implications of BRCA testing. Annals of Oncology, Volume 22, Issue suppl_1, 1 January 2011, Pages i60–i66.
9. Apostolou P. and Fostira F. Hereditary Breast Cancer: The Era of New Susceptibility Genes BioMed Research International. Volume 2013, Article ID 747318, 11 pages.9.
10. Ginsburg O., Bray F., Coleman M.P., Vanderpuye V., Eniu A., Kotha S.R. et all. The global burden of women's cancers: a grand challenge in global health. The Lancet Volume 389, Issue 10071, 25 February–3 March 2017, Pages 847-860.
11. Marušić M. i sur. Uvod u znanstveni rad u medicini. 4. izd. Udžbenik. Zagreb: Medicinska naklada; 2008.
12. Ivanković D. i sur. Osnove statističke analize za medicinare. Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 1988.

13. S.A. Narod. Tumour size predicts long-term survival among women with lymph node-positive breast cancer. Curr Oncol. 2012 Oct; 19(5): 249–253.
14. Chen M.T., Sun H.F., Zhao Y., Fu W.Y., Yang L.Y., Gao S.P. et all. Comparison of patterns and prognosis among distant metastatic breast cancer patients by age groups: a SEER population-based analysis. Scientific Reports volume 7, Article number: 9254 (2017).
15. Wu S.G., He Z.Y., Li Q., Sun J.Y, F., Li F.Y., Line Q. et all. Prognostic Value of Metastatic Axillary Lymph Node Ratio for Chinese Breast Cancer Patients. PLoS One. 2013; 8(4): e61410. Published online 2013 Apr 23.
16. Verma S. and Clemons M. First-Line Treatment Options for Patients with HER-2–Negative Metastatic Breast Cancer: The Impact of Modern Adjuvant Chemotherapy. The Oncologist. July 2007 vol. 12 no. 7, Pages 785-797.
17. Andreetta C., Minisini A.M., Miscoria M., Puglis F. First-line chemotherapy with or without biologic agents for metastatic breast cancer. Critical Reviews in Oncology/Hematology. November 2010Volume 76, Issue 2, Pages 99–111.
18. Andreas D. Hartkopf, Jens Huober, Bernhard Volz, Naiba Nabieva, Florin-Andrei Taran, Judith Schwitulla et all. Treatment landscape of advanced breast cancer patients with hormone receptor positive HER2 negative tumors – Data from the German PRAEGNANT breast cancer registry. The Breast. February 2018Volume 37, Pages 42–51.
19. Jacquet E., Lardy-Cléaud A., Pistilli B, Franck S., Cottu P., Delaloge S. et all. Endocrine therapy or chemotherapy as first-line therapy in hormone receptor–positive HER2-negative metastatic breast cancer patients. EJC. European Journal of Cancer. May 2018Volume 95, Pages 93–101.
20. Bonotto M., Gerratana L., Di Maio M., De Angelis C., Cinausero M., Moroso S. et all. Chemotherapy versus endocrine therapy as first-line treatment in patients with luminal-like HER2-negative metastatic breast cancer: A propensity score analysis. The Breast. Volume 31, February 2017, Pages 114-120.

10. ŽIVOTOPIS

OSOBNI PODATCI

Ime i prezime: Darjan Svetinović

Datum i mjesto rođenja: 13. kolovoz 1993., Osijek

Adresa: Vijenac Ivana Meštrovića 32, 31000 Osijek

Mobitel: 091/899-5751

e-mail: dadosvetinovic@gmail.com

OBRAZOVANJE

2000. - 2008. Osnovna škola Vijenac Osijek

Sve razrede osnovne škole prošao s odličnim uspjehom.

Sudjelovao na županijskim natjecanjima iz matematike i tehničke kulture.

2008. - 2012. III. gimnazija Osijek (prirodoslovno-matematička)

Sve razrede prošao s odličnim uspjehom.

Sudjelovao na županijskom natjecanju iz kemiji.

Maturirao s prosječnom ocjenom 3,85.

2012. - danas Medicinski fakultet Osijek

Demonstrator na katedri za anatomiju i neuroznanost u akademskim godinama 2013./2014., 2014./2015., 2015./2016.

Demonstrator na katedri za farmakologiju u akademskoj godini 2015./2016., 2016./2017.
Prosjek ocjena tijekom studija: 4,276.

DODATNE AKTIVNOSTI

Kongresi i konferencije

Aktivno sudjelovanje Aktivno sudjelovanje na 2nd International Medical Students' Congress in Sarajevo SaMED 2016., s radom Lipoma glandulae parotis - case report (poster prezentacija)

Kao sudionik Sudjelovanje na 2nd and 3rd International Monothematic Conference on Viral Hepatitis C (2015. - Lug, 2016. - Orahovica)

Sudjelovanje na Kongresu budućnost zdravstvene industrije, Zagreb, 2015.

VJEŠTINE:

Rad na računalu: aktivno i svakodnevno korištenje MS Office paketa.

Strani jezici: engleski i njemački, aktivno u govoru i pismu.

OSTALO.

Hobi: Šah

Više godina bio juniorski i kadetski prvak Osječko-baranjske županije-

2006. g. na prvenstvu Hrvatske osvojio 3. mjesto za kadete do 13.godina-

2014. g. postigao I. šahovsku kategoriju.

Član šahovskog kluba Dragovoljac – Sveti Josip Radnik Osijek.