

Uloga imunoterapije protiv supresivskih limfocita T u liječenju trostruko negativnog karcinoma dojke

Badovinac, Ivona

Master's thesis / Diplomski rad

2022

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:047416>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-08-06**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Ivona Badovinac

ULOGA IMUNOTERAPIJE PROTIV SUPRESIJSKIH LIMFOCITA T U LIJEČENJU

TROSTRUKO NEGATIVNOG KARCINOMA DOJKE

Diplomski rad

Rijeka, 2022. godina

SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Ivona Badovinac

ULOGA IMUNOTERAPIJE PROTIV SUPRESIJSKIH LIMFOCITA T U LIJEČENJU

TROSTRUKO NEGATIVNOG KARCINOMA DOJKE

Diplomski rad

Rijeka, 2022. godina

Mentor rada: doc.dr.sc. Tamara Gulić, mag. biol.

Diplomski rad ocjenjen je dana _____ na Zavodu za fiziologiju, imunologiju i patofiziologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Rijeci, pred povjerenstvom u sastavu:

1. Izv. prof. dr. sc. Gordana Blagojević Zagorac, dr. med.

2. Prof. dr. sc. Hana Mahmutefendić Lučin, dipl. ing. biol.

3. Doc.dr.sc. Damir Grebić, dr.med.

Rad sadrži 45 stranica, 4 slike, 3 tablice, 27 literaturnih navoda.

ZAHVALA

Ovim putem se želim zahvaliti svojoj mentorici doc.dr.sc. Tamari Gulić te docentici Boženi Ćurko - Cofek na izvrsnoj komunikaciji i suradnji te na pomoći pri razumijevanju i savladavanju literature potrebne za izradu diplomskog rada. Također, želim zahvaliti svojoj obitelji i prijateljima na neizmjerne podršci tijekom izrade rada te tijekom cjelokupnog obrazovanja.

SADRŽAJ

1. UVOD	7
2. ANATOMIJA I HISTOLOLOGIJA DOJKE.....	8
3. FIZIOLOGIJA DOJKE	10
4. EPIDEMIOLOGIJA I ETIOLOGIJA KARCINOMA DOJKE.....	11
5. PATOLOGIJA I KLASIFIKACIJA KARCINOMA DOJKE	13
5.1. Neinvazivni karcinomi	13
5.2. Mikroinvazivni karcinomi	15
5.3. Invazivni karcinomi.....	15
5.4. Molekularna klasifikacija karcinoma dojke	15
6. OSOBITOSTI TROSTRUKO NEGATIVNOG KARCINOMA DOJKE	17
7. IMUNOST I TUMORSKI MIKROOKOLIŠ.....	19
7.1. Tumorski mikrookoliš.....	20
7.2. Tumorski antigeni.....	21
7.3. Definicija imunosti.....	22
7.4. Limfociti T	23
7.5. Regulacija odgovora T limfocita inhibicijskim receptorima	24
7.6. Imunološki odgovor na karcinom	26
8. DIJAGNOSTIČKI POSTUPAK I PROCJENA KARCINOMA DOJKE.....	28
9. LIJEČENJE KARCINOMA DOJKE	29
9.1. Liječenje lokalnog, primarno operabilnog karcinoma dojke	29
9.2. Liječenje lokalnog, primarno neoperabilnog karcinoma dojke	31
9.3. Liječenje metastatske bolesti	32
10. IMUNOTERAPIJA U LIJEČENJU TROSTRUKO NEGATIVNOG KARCINOMA DOJKE.....	32
10.1. Imunoterapija inhibicijom PD-1	33

10.2. Imunoterapija inhibicijom CTLA-4.....	35
10.3. Imunoterapija kombiniranom inhibicijom CTLA-4 i PD-1.....	36
12. ZAKLJUČAK.....	37
13. SAŽETAK	38
14. SUMMARY	39
15. LITERATURA.....	40
16. POPIS SLIKA	44
17. POPIS TABLICA	44
18. ŽIVOTOPIS	45

1. UVOD

Prema epidemiološkim podacima Svjetske zdravstvene organizacije, karcinomi predstavljaju drugi najčešći uzrok smrti u razvijenim zemljama iza kardiovaskularnih bolesti. Također, karcinom dojke je najčešće dijagnosticirani karcinom u ženskoj populaciji, a prema statističkim podacima na razini svjetske populacije iz 2020. godine, najčešća je dijagnosticirana maligna bolest uopće. Prema mortalitetu malignih bolesti na 5. je mjestu, poslije karcinoma pluća, kolorektalnog karcinoma, karcinoma jetre i karcinoma želuca. (1)

Prema tim podacima može se zaključiti kako je adekvatan pristup ženama oboljelim od karcinoma dojke od iznimne važnosti kako bi se dodatno umanjila smrtnost, ali i poboljšala kvaliteta života oboljelima. Ključ dobrog ishoda je u ranoj dijagnostici nakon koje se provodi pravovremeno liječenje. Metode liječenja su se tijekom godina rapidno razvijale te su dramatično izmijenile ishod bolesti. Promijenjen je pristup karcinomu dojke kao jedinstvenoj bolesti te se danas zna kako je zapravo riječ o heterogenoj bolesti koja zahtijeva terapijski pristup ovisan o specifičnim karakteristikama karcinoma. Iz navedenog prolazi liječenje luminalnih i HER-2 pozitivnih tipova karcinoma specijaliziranom terapijom koja uz klasične metode onkološkog liječenja (kirurško liječenje, kemoterapija i radioterapija) značajno produljuje trajanje života te poboljšava kvalitetu života bolesnica s karcinomom dojke. Iznimka je liječenje trostruko negativnog tipa karcinoma dojke čije se liječenje još uvijek bazira na standardnom onkološkom liječenju s lošijom prognozom u odnosu na druge spomenute tipove. S brojnim istraživanjima koji se provode na području tumorske imunologije te boljem razumijevanju istog, postavljaju se temelji kojima bi se i trostruko negativni tip karcinoma dojke specifičnije, a time i adekvatnije liječio. Farmakodinamika jednog primjera takve imunoterapije se bazira na potenciranju protutumorskog imunološkog odgovora supresijom inhibicijskih receptora limfocita T.

2. ANATOMIJA I HISTOLOLOGIJA DOJKE

Dojka je kao organ temeljno obilježje evolucijski najprogresivnijeg razreda kralježnjaka – sisavaca. U ljudi se nalaze dvije dojke, koje se kao i kod ostalih sisavaca razvijaju iz osnova za razvoj mliječnih žlijezda sačinjenih od zadebljalog epidermisa – mliječnih pruga. Iako se one tijekom sedmog tjedna embrionalnog razvoja pružaju sve od područja pazušne jame pa do preponske regije, tijekom razvoja većim dijelom obliteriraju te preostali dio urasta u podležeci mezenhim čineći osnovu za razvoj dojki. Ukoliko obliteracija dijelom izostane, takvo se stanje nakon rođenja klinički manifestira kao *polythelia* – stanje prekobrojnih prsnih bradavica ili *polymastia* – stanje prekobrojnih dojki. (2)

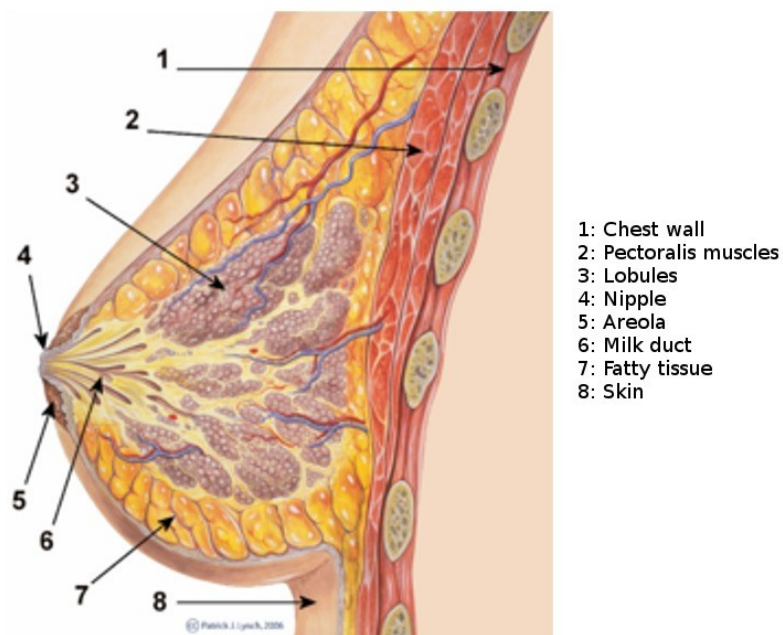
Uobičajeno je izraze *dojka* i *mliječna žlijezda* koristiti kao sinonime, no izraz *dojka* je kompleksniji anatomski pojam koji osim *mliječne žlijezde* u svojoj građi obuhvaća kožu te masno tkivo koji se nalaze površno od žljezdanog tkiva. U nastavku ovog rada termin *dojka* će se odnositi prvenstveno na tkivo mliječne žlijezde s obzirom da se termin *rak dojke* odnosi na zloćudne novotvorine porijekla mliječne žlijezde. (3)

Dojka se izvorna opisuje kao diskoidni, pločasti, kruškoliki, konusni ili organ oblika polukugle koji ovisi o konstituciji, a mijenja se ovisno o dobi, a kod žena ovisno i o reproduktivnom ciklusu. Prema uzdužnoj osi proteže se od trećeg do šestog rebra, a prema poprečnoj osi od sternalne linije do ipsilateralne prednje ili srednje aksilarne linije. U središtu dojke se nalazi okruglo pigmentirano područje kože – *areola mammae* koje je okruženo s 10 – 15 kvržica apokrinih žlijezda – *glandulae mammae*. U središtu areole izdiže se bradavica dojke – *papilla mammae*. (4)

Mliječna žlijezda je složena tubuloalveolarna žlijezda s apokrinim tipom izlučivanja koja je građena od 15-20 režnjeva – *lobi glandulae mammariae*. Svaki režanj je građen od više

manjih režnjića – lobuli glandulae mammae. Oni su zrakasto raspoređeni oko papile prema kojoj se suzuju, te u konačnici prelaze u svoje izvodne kanale – *ductuli lactiferi*. Prije otvaranja na površini papile se proširuju, oblikujući – sinus lactiferi. Anatomski, ali i klinički je posebno važan izdanak žlijezde usmjeren prema pazušnoj jami – *processus axillaris* koji sadrži limfne žile koje sudjeluju u drenaži mliječne žlijezde. (4)

Stroma žlijezde je građena od vezivnih pregrada koje proizlaze od površine kože te od fascije velikog pektoralnog mišića te međusobno odvajaju pojedine režnjeve i režnjiće parenhima žlijezde. Osim što tkivo mliječne žlijezde pokriva sloj masnog tkiva, znatno tanji sloj se može naći i ispod žlijezde razgraničavajući je od stijenke grudnog koša. Navedeni slojevi međusobno komuniciraju te iz njih proizlaze i tračci masnog tkiva koji međusobno razgraničavaju pojedinačne vezivne tračke. (5)



Slika 1. Anatomija dojke

Izvor: Aranda-Gutierrez A, Diaz-Perez HM. Histology, Mammary Glands [Internet]: StatPearls Publishing (US); 2022 - [ažurirano 10.05. 2021.; citirano 22.03.2022.]

Dostupno na: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547732/figure/article-32696.image.f1/\(6\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547732/figure/article-32696.image.f1/(6))

Od posebne je važnosti i praktičnog značaja poznavanje anatomije limfnog drenažnog sustava dojke s obzirom da se zloćudne novotvorine dojke prvenstveno šire limfogenim putem. Tri četvrtine limfe iz dojke odlazi putem limfnih žila uloženi u već spomenuti izdanak mliječne žlijezde i drenira se u aksilarne limfne čvorove uglavnom lokalizirane na donjem rubu velikog prsnog mišića. Ostatak limfe, porijeklom iz medijalne strane dojke drenira se u parasternalne limfne čvorove putem limfnih žila koje prodiru kroz međurebrene prostore na unutrašnju stranu prsne stijenke, a dio i u supraklavikularne limfne čvorove do kojih vode limfne žile koje prodiru kroz veliki prsni mišić. Također, bitno je istaknuti kako limfni sustav lijeve i desne dojke može biti povezan. (4)

3. FIZIOLOGIJA DOJKE

Prije puberteta i lučenja spolnih hormona, građa i izgled dojki u dječaka i djevojčica se ne razlikuje. Početak rasta dojki (*telarche*) u većine djevojčica predstavlja i početak puberteta. Za rast je odgovorno djelovanje estrogena koji se proizvodi pod utjecajem gonadotropnih hormona, dominantno u jajnicima. Učinak estrogena se očituje kroz razvoj stromalnog tkiva dojke, rast razgranatog sustava kanalića te povećano nakupljanje masnog tkiva u dojkama. Navedene se histološke promjene očituju povećanjem vanjskog izgleda dojki. (7)

Daljnijim pubertetskim sazrijevanjem i razvojem ovulacijskih menstrualnih ciklusa progesteron također ostvaruje svoj utjecaj na žljezdano tkivo dojke. Potiče razvoj režnjica i alveola te promjene alveolarnih stanica koje se povećavaju i poprimaju sekretorna obilježja. U luteinskoj fazi menstrualnog ciklusa kada su vrijednosti progesterona najviše, dojke su nabreknute što je posljedica spomenutih promjena u žljezdanom tkivu te posljedica nakupljanja tekućine u potkožnom tkivu. Progesteronom uvjetovane promjene su reverzibilne ukoliko tijekom ciklusa ne dođe do začeca. Suprotno tome, promjene nastale djelovanjem

ženskih spolnih hormona progrediraju ukoliko je došlo do začeća, ali su nedostatne za produkciju i naviranje mlijeka za koje su zaslužni drugi hormoni. Visoke vrijednosti estrogena i progesterona se zadržavaju do kraja trudnoće te djeluju inhibicijski na sekreciju mlijeka. Prolaktin, jedan od hormona adenohipofize, počinje se lučiti od 5. tjedna gestacije, a vrijednosti rastu s napredovanjem trudnoće. Uloga prolaktina je u poticanju produkcije mlijeka te u održavanju istog nakon poroda, dokle god majka doji. U konačnici, kao jedan od neophodnih hormona u procesu laktacije je i oksitocin, hormon neurohipofize, koji nakon stimuliranja bradavice djetetovim ustima, potiče naviranje mlijeka iz bradavica djelovanjem na kontrakciju mioepitelnih stanica žljezdanih alveola. (7)

4. EPIDEMIOLOGIJA I ETIOLOGIJA KARCINOMA DOJKE

Karcinom dojke je najčešća zloćudna bolest žena na svjetskog razini, ali i na području Republike Hrvatske. Osim što je u vrhu incidencije, zloćudna je bolest s najvećim mortalitetom u ženskoj populaciji. Čini 25% svih zloćudnih bolesti koje se javljaju u žena te je uzrokom smrti u 15% slučajeva žena oboljelih od zloćudnih bolesti. Karcinom dojke je značajno češći u razvijenim zemljama svijeta nego u zemljama u razvoju sukladno većini čimbenika rizika koji koreliraju s društvenim trendovima razvijenih zemalja. Incidencija u ekonomski razvijenim zemljama je 60-100/100 000 stanovnika, dok u slabije razvijenim zemljama ona iznosi 20-60/100 000 stanovnika. Neovisno o socioekonomskom statusu, incidencija je značajnije manja u zemljama istočne Azije (npr. Japan) u odnosu na europske države ili SAD. (8)

Najvažniji faktor rizika za razvoj karcinoma dojke je životna dob. U žena mlađih od 20 godina pojava karcinoma dojke je iznimno rijetka. Ona zamjetnije raste od 35. godine života, a u dobi iznad 80. godine incidencija je 200-300/100 000 stanovnika. Prema epidemiološkim analizama, karcinom dojke je najčešće dijagnosticiran u žena perimenopauzalne dobi. Jedan

od najvažnijih faktora rizika je pozitivna obiteljska anamneza. Iako osobe s pozitivnom obiteljskom anamnezom čine 10% svih oboljelih od karcinoma dojke, relativan rizik za pojavu u osoba s pozitivnom obiteljskom anamnezom 8 je puta veći. Signifikantni podaci u tom slučaju predstavljaju pojavu karcinoma dojke u prvoj obiteljskoj liniji bez obzira na spol oboljele osobe (majka, sestra, otac, teta, ujak ili stric). Kod takvih se obitelji često pronađe genetska predispozicija za razvoj karcinoma dojke u sklopu mutacije tumor supresorskih gena BRCA-1 i/ili BRCA-2 te se bolest javlja u mlađoj životnoj dobi. Iako je karcinom dojke 100 puta češći u ženskoj, u odnosu na mušku populaciju, treba se uzeti u obzir tijekom kliničkog prosuđivanja osoba muškog spola uslijed značajno nepovoljnije prognoze bolesti. (8,9)

Nadalje, istraživanjima je dokazan protektivni učinak laktacije na razvoj karcinoma dojke, stoga žene koje nisu rađale ili su prvo dijete rodile u kasnijoj dobi (između 30. i 35. godine života) imaju 4 puta veći relativni rizik za razvoj karcinoma dojke. Suprotno tome, rađanje prije 25. godine života smanjuje relativni rizik, a rizik negativno korelira i s brojem rođene djece. (8,9)

Vrijeme izloženosti estrogenima je također jedan od faktora rizika. Iz tog razloga žene s ranijom menarhom te kasnijom menopauzom imaju 2,5 puta, a žene s prekomjernom tjelesnom težinom 3 puta veći relativni rizik za razvoj karcinoma dojke. Razlog posljednjem je višak estrogena uslijed njegove ekstrapodalne produkcije u masnom tkivu žena s prekomjernom tjelesnom težinom. Rizik je stoga veći i u žena koje imaju funkcionalni tumor jajnika koji producira estrogene, ali i u onih s karcinomom endometrija koji je također povezan s hiperestrogenizmom. Povećan je relativan rizik za 1,8 puta i u žena koje su prije 25. godine života uzimale oralne kontraceptive u trajanju duljem od 4 godine, a rizik je za 1,4 puta veći u postmenopauzalnih žena na hormonalnom nadomjesnom liječenju. (8,9)

Žene koje su prije 40. godine života bile izložene bilo kojem obliku ionizirajućeg zračenja imaju čak 5 puta veći relativan rizik za razvoj karcinoma dojke, kao i žene kojima je dijagnosticirana atipična duktalna ili lobularna hiperplazija dojke. Ostale proliferativne bolesti dojke bez znakova atipije poput duktalne papilomatoze te umjerene do floridne duktalne hiperplazije također povećavaju relativan rizik za 1,5 - 2 puta. (8,9)

5. PATOLOGIJA I KLASIFIKACIJA KARCINOMA DOJKE

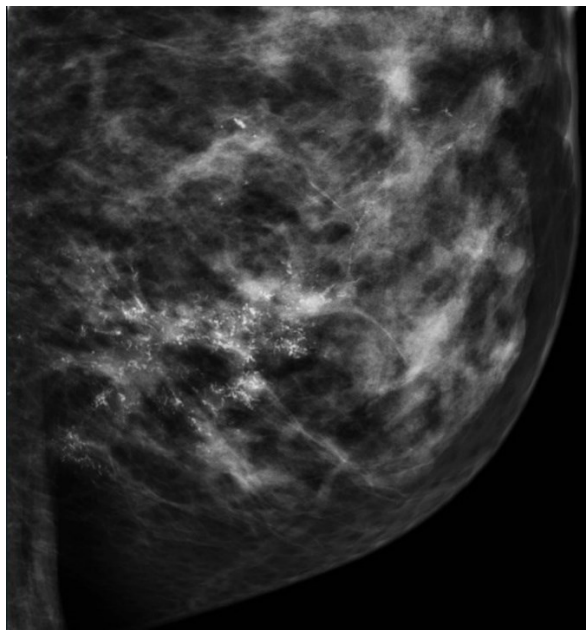
Karcinomi dojke nastaju malignom alteracijom epitelnih stanica terminalnih kanalića ili duktulo - lobularnih jedinica. Prema invazivnosti dijele se na neinvazivne, mikroinvazivne i invazivne. (9)

5.1. Neinvazivni karcinomi

Neinvazivni karcinomi ili karcinomi *in situ* jesu oni čije maligno alterirane stanice nisu invadirale bazalnu membranu nego su ograničene na epitel kanalića mliječne žlijezde – intraduktalni karcinom ili lobul mliječne žlijezde – intralobularni karcinom. (9)

Intraduktalni karcinom je češći oblik karcinoma *in situ* te se on pojavljuje u 80% dijagnosticiranih *in situ* karcinoma. Najčešće se nalazi u žena u dobi od 40 do 60 godina, dakle u ranijoj životnoj dobi u odnosu na invazivni karcinom dojke. Nastanku karcinoma prethodi atipična duktalna hiperplazija koja se mikroskopski prikazuje kao proširenje kanalića mliječnih žlijezdi koji su ispunjeni maligno alteriranim epitelnim stanicama. Razlikovanje hiperplazije od karcinoma je kompleksno te se ono čini na temelju citoloških karakteristika maligno promijenjenih stanica, te morfoloških karakteristika tkiva mliječne žlijezde, ali i prema veličini patohistološki utvrđene promjene. Prema karakteristikama jezgri tumorski promijenjenih stanica, atipična duktalna hiperplazija se dijeli na onu niskog, srednjeg i visokog gradusa što

korelira s rizikom za progresiju u invazivni karcinom. Klinički pregled neinvazivnog dukalnog karcinoma je bez osobitosti te se patohistološki nalaz postavlja uslijed biopsije koja je indicirana radi suspektne nalaza mamografije ili ultrazvučnog pregleda dojke. (9, 10, 11) Nalaz neinvazivnog karcinoma predstavlja indicaciju za operativno liječenje te eventualno daljnje, protokolima određeno liječenje, nakon patohistološke analize ekscidirane promjene. (12)



Slika 2. Mamografski prikaz dukalnog karcinoma in situ

Izvor: Radswiki T, Jones J. Ductal carcinoma in situ. [Internet] Reference article, Radiopaedia.org. [ažurirano 09.03.2021.; citirano 15.05.2022.]
Dostupno na: <https://doi.org/10.53347/riD-12684> (13)

Intralobularni karcinom je rjeđi oblik karcinoma *in situ* te čini oko 20% dijagnosticiranih *in situ* karcinoma. U odnosu na intraduktalni karcinom, pojavljuje se ranije tijekom života, a 90% bolesnica je u premenopauzalnoj dobi. Mikroskopski je riječ o maligno alteriranim stanicama koje ispunjavaju lobularne acinuse. Za razliku od intraduktalnog karcinoma nije vidljiv ultrazvučno, ali niti mamografski jer ne producira kalcifikate. Dijagnoza ovog karcinoma

je stoga slučajan nalaz te se ona postavlja nakon biopsije koja je ordinirana iz drugih razloga. (9, 14) Terapijski pristup ovisan je o čimbenicima rizika pacijentice, kao i patohistološkom nalazu detektirane promjene. (14)

5.2. Mikroinvazivni karcinomi

Mikroinvazivni karcinom je termin koji se uglavnom povezuje s duktalnim oblikom karcinoma dojke, s obzirom da se u lobularnom obliku gotovo nikada ne pronalazi. Riječ je proboju maligno alteriranih stanica za do 1 mm od bazalne membrane epitela kanalića. Dijagnostika i terapijski pristup tog tipa karcinoma jednaka je neinvazivnom duktalnom karcinomu. (9)

5.3. Invazivni karcinomi

Invazivni karcinomi su prema histološkim obilježjima podijeljeni na one koji nemaju histološke karakteristike prema kojima bi ih kategorizirali te su ujedinjeni terminom NST-karcinomi dojke (NST – *no special type*) te na puno rjeđe histološke tipove karcinoma koji čine 20% od ukupnog broja dijagnosticiranih invazivnih karcinoma. Među njima je najčešći lobularni invazivni karcinom (10% od ukupnog broja dijagnosticiranih invazivnih karcinoma dojke), a u znatno manjim postocima su zastupljeni medularni, mucinozni, tubularni, papilarni, inflamatorni karcinom dojke itd. (9)

5.4. Molekularna klasifikacija karcinoma dojke

Molekularna klasifikacija karcinoma dojke je neizostavna u kliničkom pristupu oboljelih. Klasifikacija se temelji se na prisutnosti ili odsutnosti nekoliko temeljnih karakteristika. Svakako najzastupljenija karakteristika, koja je prisutna u gotovo 60-70% svih dijagnosticiranih karcinoma dojke je izražaj steroidnih receptora (estrogenskih i progesteronskih receptora) u tumorskih stanica. Svi luminalni tipovi karcinoma dojke (A i B),

neovisno o HER-2 statusu, pojačano izražavaju estrogenske receptore dok je izražaj progesteronskih receptora varijabilan. Druga važna karakteristika je pojačan izražaj HER-2 receptora za hormon rasta koji nastaje kao rezultat amplifikacije HER2/*neu* gena u tumorskim stanicama. Posljednja karakteristika je vrijednost indeksa Ki-67 kao pokazatelja proliferacijske aktivnosti tumorskih stanica. Prema njihovoj prisutnosti, odnosno odsutnosti, karcinome dojke dijelimo na luminalni tip A, luminalni tip B HER-2 negativni, luminalni B HER-2 pozitivni, HER-2 pozitivni te trostruko negativni karcinom dojke. (9, 15)

Tablica 1. Molekularna klasifikacija karcinoma dojke

ER (estrogenski receptor), PR (progesteronski receptor), + (oznaka za pozitivan nalaz), - (oznaka za negativan nalaz)

Izvor: Damjanov I, Seiwerth S. Patologija. Peto, prerađeno i dopunjeno izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2018. (9)

Podtip karcinoma dojke	Imunohistokemijske karakteristike	Incidencija
Luminalni tip A	ER +, PR + HER-2 – Ki-67 nizak (<20%)	40%
Luminalni tip B HER-2 negativni	ER + HER-2 – Najmanje jedno od: PR – ili nizak (<20% pozitivnih stanica) Ki-67 visok (>20%)	10-15%
Luminalni tip B HER-2 pozitivni	ER + HER-2 + Ki-67 i PR bilo kakvi	10-15%
HER-2 pozitivni	HER-2 + ER –, PR –	10-15%
Trostruko negativni	HER-2 – ER –, PR –	15-20%

6. OSOBITOSTI TROSTRUKO NEGATIVNOG KARCINOMA DOJKE

Različita molekularna obilježja karcinoma dojke dokaz su heterogenosti te bolesti u čijoj su podlozi različiti patogenetski mehanizmi, a time i odgovori na različite terapijske protokole. Prema molekularnoj klasifikaciji, trostruko negativni karcinom se određuje metodom isključivanja karakteristika na temelju kojih se potvrđuju drugi molekularni tipovi. Sukladno tomu, trostruko negativni karcinomi dojke također čine genski i fenotipski heterogenu skupinu karcinoma sa 6 podtipova koji su dobiveni genskom sistematizacijom na velikom uzorku oboljelih. To su dva bazalna podtipa (B1 i B2), mezenhimalni (M), mezenhimalni nalik na matične stanice (MSL), imunomodulatorni (IM) te luminalni podtip s androgenim receptorom. (15)

Trostruko negativni karcinomi dojke se primarno razlikuju od ostalih tipova karcinoma dojke prema izostalom izražaju steroidnih receptora te prema smanjenom ili izostalom izražaju HER-2 receptora. Podtipovi se međusobno razlikuju prema nizu karakteristika koje određuju njihov klinički tijek, odgovor na terapiju, a u konačnici i prognozu. (15)

Češće se javlja u ranijoj životnoj dobi (često prije 40.godine života), posebice u žena s dokazanom BRCA1 i/ili BRCA2 mutacijom koja je često naslijeđena, ali se često pojavljuje i sporadično kao posljedica epigenetičkih promjena. Osim veće učestalosti BRCA 1/2 mutacija, češća je prisutnost p53 mutacije u odnosu na druge karcinome dojke. Trostruko negativni karcinom dojke čini 10-15% svih dijagnosticiranih karcinoma dojke, a zahvaljujući svojim molekularnim karakteristikama, terapijski pristup se značajno razlikuje od ostalih tipova karcinoma. (15, 16)

Karakteriziran je agresivnim kliničkim tijekom koji je obilježen brzom podjelom tumorskih stanica (s visokim mitotičkim indeksom Ki-67), brzim rastom tumorske mase i

ranom infiltracijom limfnog sustava. Metastatski potencijal bolesti je visok te je u vrijeme postavljanja dijagnoze često riječ o već proširenoj bolesti s visceralnim metastatskim sijelima (najčešće u plućima i mozgu). Nakon povlačenja karcinoma uslijed liječenja česti su recidivi bolesti, a ishod je lošiji u odnosu na druge tipove karcinoma s lošijim petogodišnjim preživljenjem. (15-17)

Tablica 2. Petogodišnje preživljenje svih karcinoma dojke prema Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) od strane National Cancer Institute (NCI) SAD-a

Izvor: Cancer.org [Internet]. Georgia, USA: The American Cancer Society medical and editorial content team. Survival Rates for Breast Cancer [ažurirano 01.03.2022.; citirano 15.05.2022.].

Dostupno na: <https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/understanding-a-breast-cancer-diagnosis/breast-cancer-survival-rates.html> (18)

SEER Stage	5-year Relative Survival Rate
Localized	99%
Regional	86%
Distant	29%
All SEER stages combined	90%

Tablica 3. Petogodišnje preživljenje trostruko negativnog karcinoma dojke prema Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) od strane National Cancer Institute (NCI) SAD-a

Izvor: Cancer.org [Internet]. Georgia, USA: The American Cancer Society medical and editorial content team. Triple-negative Breast Cancer [ažurirano 01.03.2022.; citirano 15.05.2022.].

Dostupno na: <https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/about/types-of-breast-cancer/triple-negative.html> (18)

SEER Stage	5-year Relative Survival Rate
Localized	91%
Regional	65%
Distant	12%
All stages combined	77%

7. IMUNOST I TUMORSKI MIKROOKOLIŠ

S imunološkog gledišta, tumorske stanice su stanice koje su izbjegle mehanizme regulacije normalnog rasta. Pod djelovanjem različitih etioloških faktora dolazi do izmjene genskog materijala stanice zbog kojeg ona poprima neku od karakteristika: neograničena proliferacija, poremećaj diferencijacije, izbjegavanje apoptoze... Promjene se razvijaju kao posljedica aktivacije protoonkogeni u onkogene, disfunkcije ili gubitka tumor supresijskih gena, gena koji sudjeluju u regulaciji staničnog ciklusa te gena koji sudjeluju u popravku DNA. Riječ je dinamičnom procesu gomilanja mutacija DNA koje zahtijevaju vrijeme, a za opstanak tumorske mase nužno je osiguravanje vaskularizacije te izbjegavanje imunološkog odgovora. S obzirom da je riječ o stanicama s izmijenjenom DNA, često se na njihovoj površini nađu

antigeni koji se razlikuju od antigena domaćina i mogu postati predmetom imunoreakcije. Važnost imunološkog sustava u supresiji razvoja novotvorina vidljiva je na primjeru imunodeficijentnih osoba (osoba na imunosupresijskoj terapiji, nakon radioterapije, osoba oboljelih od AIDS-a i sl.) koje imaju veći rizik od razvoja novotvorina tijekom života. (9, 19, 20)

7.1. Tumorski mikrokoliš

Rast i razvoj tumora, nisu ovisni isključivo o karakteristikama tumorskih stanica, već o svim stanicama koje sudjeluju u izgradnji tumorskog mikrokoliša kao što su tumorske stanice, fibroblasti, mezenhimalne stanice, krvne i limfne žile kao i imunološke stanice i njihovi produkti. Tumorske stanice zbog svoje izražene genske nestabilnosti razvijaju sposobnost lučenja tvari kojima komuniciraju, ali i upravljaju navedenim elementima mikrokoliša. Glavna svojstva koje maligni tumori tako moraju zadovoljiti kako bi ih se razlikovalo od benignih tumora jesu invazivan rast te sposobnost metastaziranja. (9,19)

Lučenjem različitih čimbenika rasta potiču fibroblaste na produkciju kolagena kojima ograničavaju ulazak imunoloških stanica. Tumori katkada stimuliraju osteoblastične stanice na produkciju koštanog matriksa, a razvijaju i mogućnost pretvorbe makrofaga u osteoklaste čime si tumorske stanice omogućavaju infiltraciju kosti. No, kako bi tumor ostvario svoj maligni potencijal mora potaknuti vlastitu vaskularizaciju koja mu omogućava nesmetano dijeljenje, a time i širenje. To uspijeva produkcijom proangiogenetskih čimbenika poput *čimbenika tumorske angiogeneze* (TAF) i angiopoetina. No, kako bi tumorska stanica ostvarila svoj metastatski potencijal potreban je dodatan niz prilagodbi koje ona stječe kroz vrijeme daljnjim mutacijama genskog materijala. Mora steći prilagodbe poput odvajanja od inicijalne tumorske mase što stječe stvaranjem pseudopodija, invazije kroz okolno tkivo što stječe lučenjem litičkih enzima, invazije te prolazak kroz limfnu ili krvnu žile, adheriranje što stječu produkcijom

odgovarajućih adhezina te izlazak i naseljavanje u novo tkivo u kojem se ciklus proliferacije i neoangiogeneze ponavlja kao i u incijalnoj tumorskoj masi. Nadalje, kako bi opstale, tumorske stanice razvijaju i posebne mehanizme izbjegavanja imunološkog odgovora. (9, 19)

7.2. Tumorski antigeni

Antigeni koje tumorske stanice izražavaju, a razlikuju se od antigena domaćina predstavljaju okosnicu specifičnih imunoloških reakcija na tumore. Istovremeno izmijenjeni tumorski antigeni zadržavaju antigenske determinante stanica od kojih potječu u većoj ili manjoj mjeri. (19-21)

Osnovna podjela tumorskih antigena je na *tumor specifične antigene (TSA)* i *tumoru pridružene antigene (TAA)*. TSA su specifični za tumore i ne nalazimo ih na kojim drugim stanicama domaćina, dok TAA možemo naći na drugim stanicama, primjerice na stanicama tijekom embrionalnog razvoja, tijekom određenih virusnih infekcija ili ih nalazimo u normalnim uvjetima kod odrasle jedinke, no u izrazito niskim koncentracijama. Prema lokalizaciji tumorske antigene možemo podijeliti na one koje možemo naći na površini tumorskih stanica, one koje nalazimo u unutrašnjosti tumorskih stanica te na one tumorske antigene koje tumorske stanice otpuštaju u okolinu kao slobodne antigene. U imunološkoj obrani posebno su značajni antigeni koje nalazimo na površini tumorskih stanica, s obzirom da oni mogu postati ciljem specifične protutumorske imunosti, dok unutarstanični te slobodni antigeni imaju značajniju ulogu kao markeri malignih bolesti pa se stoga koriste u dijagnostici te praćenju kliničkog tijeka bolesti. TSA su uglavnom prisutni kod tumora koji nastaju kao posljedica kemijske, fizikalne ili virusne karcinogeneze te pokazuju izraženiju imunogeničnost u odnosu na TAA koje češće produciraju spontano nastali tumori. (19-21)

S obzirom na izraženu gensku nestabilnost tumorskih stanica proizlazi činjenica kako su i tumorski antigeni konstantno skloni mijenjanju te kako nisu istovjetni među tumorskim stanicama porijekla matične tumorske stanice unutar nastale tumorske mase. (19-21)

7.3. Definicija imunosti

Imunost u širem smislu definiramo kao pojam koji objedinjuje sve specifične i nespecifične reakcije usmjerene protiv različitih antigena (neovisno je li riječ o antigenima mikroorganizama, toksinima, tumorskim antigenima, antigenima presadaka itd.) koji imaju za cilj očuvanje antigenskog i genskog integriteta organizma. U užem smislu se pojam imunosti odnosi na specifične reakcije imunosti čiji se mehanizmi imunoreakcije razvijaju tek nakon već prethodnog kontakta s antigenom te se razvijaju specifično za određeni antigen, a glavnu ulogu u posredovanju specifične imunosti imaju limfociti. Druga, filogenetski starija komponenta imunosti u širem smislu, je nespecifična imunost koja se očituje već pri prvom kontaktu s antigenom, a djeluje nespecifično na sve antigene. Učinak te dvije komponente imunosti se međusobno nadopunjuje i potencira te samo funkcionalnost obje rezultira adekvatnim imunološkim odgovorom koji je nužan za održavanje homeostaze organizma. (19, 20)

Prema mehanizmu djelovanja, imunost se dijeli na humoralnu i staničnu. Humoralna je imunost posredovana topljivim tvarima u tjelesnim tekućinama koji mogu biti dio nespecifične imunosti (komplement, interferon, lizozim itd.), ali su i dio specifične imunosti kao specifični reaktivni glikoproteini, odnosno protutijela ili antitijela. Za razliku od humoralne imunosti, stanična je imunost posredovana stanicama među kojima su, već spomenuti limfociti, nositelji specifične imunosti, dok su to u nespecifičnoj imunosti makrofagi i neutrofilii. Imunosni sustav prema već spomenutoj definiciji imunosti nema ulogu samo u obrani

organizma od infekcija ili toksina, već i u održavanju antigenskog integriteta time što se aktivira i u kontaktu s tumorskim stanicama ili stanicama presadaka. (19,20)

Međusobna suradnja i potencirajući učinak svih imunoloških stanica vidljive su značajke i u protutumorskim imunoreakcijama. No, u samom učinku ipak je najvažnije djelovanje stanica specifične imunosti, ponajprije limfocita T. (19, 20)

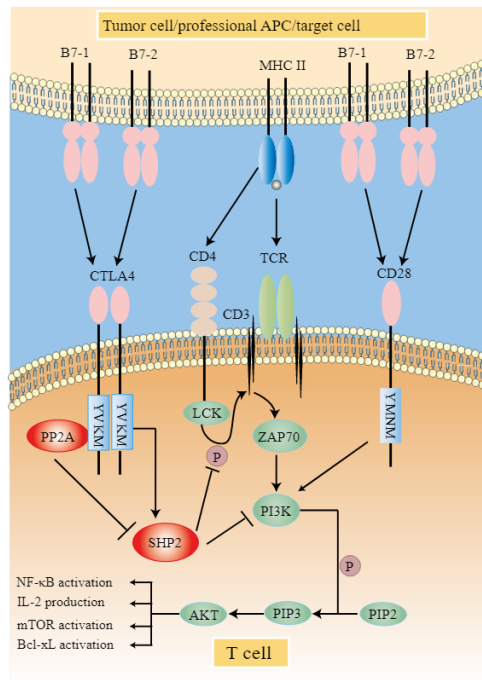
7.4. Limfociti T

Aktivacija limfocita T složeni je proces koji započinje prilikom kontakta naivnog limfocita T (limfocita T koji do tada nije bio u kontaktu sa stranim antigenom) sa stranim antigenom. Kako bi se limfocit aktivirao, nije dovoljan samo kontakt s antigenom već mora biti zadovoljen niz uvjeta. Antigen s kojim limfocit dolazi u susret mora biti prezentiran na odgovarajući način. U slučaju pomagačkih limfocita T (CD4+) antigen mora biti izražen u sklopu MHC-II molekule na površini profesionalnih predočnih stanica (limfociti B, makrofagi, dendritičke stanice) te jedino tako može doći do povezivanja limfocita s antigenom, odnosno povezivanja T-staničnog receptorskog kompleksa (koji je izgrađen od antigenskog receptora limfocita T - TCR- $\alpha\beta$, CD3-kompleksa te molekula ζ) te CD4+ molekule s kompleksom MHC-II – antigen. No, to prvo povezivanje kompleksa predstavlja samo prvi aktivacijski signal koji nije dovoljan za aktivaciju limfocita T. Potreban je i drugi, kostimulirajući signal koji se također ostvaruje u kontaktu s profesionalnim predočnim stanicama jer samo one na svojoj površini izražavaju kostimulacijske molekule B7-1 (CD80) i B7-2 (CD86) koje se vezuju na CD28 molekule na površini limfocita T. Aktivacija citotoksičnih limfocita T (CD8+) također se odvija preko profesionalnih predočnih stanica s obzirom da samo one imaju sposobnost ostvarivanja kostimulacijskog signala za aktivaciju. Iako se prvi aktivacijski signal ostvaruje na temelju vezivanja T-staničnog receptorskog kompleksa i CD8+ molekule s kompleksom MHC-I – antigen na profesionalnoj predočnoj stanici, kostimulacijski signal je jednak te je također sama

aktivacija potencirana već aktiviranim pomagačkim limfocitom jer je za aktivaciju potreban jači kostimulacijski signal. Signali tada potiču unutarstaničnu kaskadu reakcija koje u konačnici ostvaruju učinak na gensku ekspresiju limfocita čime se potiče njihova diferencijacija i proliferacija te produkcija odgovarajućih staničnih produkata (proupalni citokini, kemokini, prostaglandini, leukotrieni, citoksini itd.). U kasnijim kontaktima s antigenom za koji je limfocit specifičan, kostimulacijski signal više nije potreban za djelovanje limfocita već je dovoljan prvi aktivacijski signal. (19, 20)

7.5. Regulacija odgovora T limfocita inhibicijskim receptorima

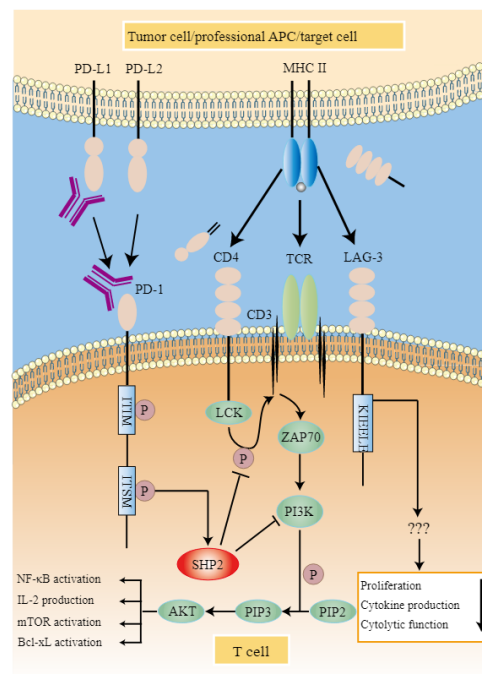
U fiziološkim uvjetima je svaka imunološka reakcija kontrolirana i ograničena kako bi bila primjerena noxi koja ju je potaknula. Jednom aktivirani limfociti ne zahtijevaju ponovno dobivanje kostimulacijskog signala kako bi djelovali već samo kontakt s kompleksom antigen – MHC-I/MHC-II ovisno o vrsti limfocita T. Limfociti T nakon aktivacije započinju izražavati druge antigene – CTLA-4 (engl. *cytotoxic-T-lymphocyte-associated protein 4*), koji su specifični samo za njih, a koji vezivanjem s B7 molekulama profesionalnih predočnih stanica potiču inhibicijski unutarstanični signal putem fosforilacije ITIM (engl. *immunoreceptor tyrosin-based inhibition motif*) aminokiselinskih slijedova i posljedične aktivacije SHIP (engl. SH2 domain-containing phosphatase) fosfataze i njene interferencije sa signalnim putem fosfatidil-inozitol-3-fosfata, a koji ima inhibirajući učinak na proliferacijski odgovor limfocita T. Izuzev interakcije molekula CTLA-4 i B7, inhibicijski učinak na odgovor limfocita T ostvaruje se i interakcijom njihovog homolognog para molekula – PD-1 (engl. *programmed death receptor-1*) molekule na površini limfocita T te odgovarajućih PD-L1 i PD-L2 liganda na površini predočnih stanica. (19-21)



Slika 3. Signalni put CTLA-4/CD-28

Izvor: Creative diagnostics. [Internet]. USA. CTLA-4/CD28 Signaling Pathway [ažurirano 24.10.2016.; citirano 17.05.2022.].

Dostupno na: <https://www.creative-diagnostics.com/>(22)



Slika 4. Signalni put PD-1/PD-L1

Izvor: Creative diagnostics. [Internet]. USA. PD-1/PD-L1 Signaling Pathway [ažurirano 24.10.2016.; citirano 17.05.2022.].

Dostupno na: <https://www.creative-diagnostics.com/>(22)

7.6. Imunološki odgovor na karcinom

S brzom i nekontroliranom proliferacijom tumorskih stanica usko je vezan i značajan broj odumrlih tumorskih stanica programiranom staničnom smrti ili nekrozom uslijed neadekvatne prehrane. Antigeni odumrlih stanica postaju plijenom profesionalnih predočnih stanica koje tada mogu prezentirati tumorske antigene naivnim limfocitima i potaknuti njihovu aktivaciju. (19-21)

Apsolutno svi mehanizmi imunološkog sustava sudjeluju u imunološkoj reakciji na tumor, a stanična imunost ima najvažniju ulogu u tome. Senzibilizirani citotoksični limfociti T mogu prepoznati tumorsku stanicu koja izražava svoje antigene u kompleksu s MHC-I molekulom te potaknuti njezinu lizu. Problem u djelovanju citotoksičnih limfocita u tom slučaju može biti smanjen izražaj MHC-I molekula što je karakteristično za neke tumore te je u tom slučaju učinak citotoksičnih limfocita ograničen. NK stanice također sudjeluju u protutumorskim imunološkim reakcijama i to čine bez prethodne senzibilizacije na tumorski antigen. Nadalje, ukoliko su tumorske stanice obložene protutijelima nastalim nakon senzibilizacije limfocita B i posljedične diferencijacije u plazma stanice koje ih produciraju, djelovanje NK stanica se tada očituje kao stanična citotoksičnost ovisna o protutijelima te je još učinkovitija. Isti mehanizam antitumorske imunološke reakcije može biti posredovan i makrofagima. (19-21)

Za razliku od stanične imunosti, učinak humoralne imunosti može biti dvojak. Produkcija protutijela može osigurati efikasne stanične imunološke mehanizme kao što je stanična citotoksičnost posredovana protutijelima i djelovati antitumorski, ali može imati i protumorski učinak te pospješivati rast tumorske mase. (19-21)

Bez obzira na prethodno navedeno, tumori su i dalje široko rasprostranjeni u svijetu neovisno o djelovanju opće poznatih kancerogena ili kompetenciji imunološkog sustava. Uz pokretanje već spomenutih imunoloških mehanizama, čiji je dokaz i nalaz imunoloških stanica u uzorcima tumorskih tkiva, tumori uspijevaju održati svoj tijek rasta i širenja zahvaljujući velikom broju mehanizama kojima izbjegavaju imunološki odgovor. Neki od njih su već spomenuti poput smanjene ekspresije MHC-I molekula na površini tumorskih stanica, čime se izbjegava odgovor citotoksičnih limfocita T. Antigenska modulacija je mehanizam kojim tumorske stanice reverzibilno povlače svoje površinske antigene ukoliko su izložene protutijelima čineći ih nedostupnima za pokretanje imunološkog odgovora. Također, slaba imunogeničnost mnogih tumora u kombinaciji s, u početku, malim brojem tumorskih stanica nisu dostatni za podraživanje većeg broja profesionalnih predočnih stanica čiji je mali broj tada nedostatan za ostvarivanje dovoljno jakog kostimulacijskog signala za aktivaciju limfocita T. Slabi aktivacijski signali tada ostvaruju kontra učinak. Umjesto interakcije između B7 molekula s površine predočnih stanica te CD28 molekule na površini limfocita T, ostvaruje se interakcija B7 molekule s CTLA-4 ili analogno PD-L1 s PD-1 molekulom na limfocitima T koja izaziva anergiju limfocita, a time i imunološkog odgovora. (19-21)

Također, tumorske stanice često imaju smanjen izražaj adhezijskih molekula kojima bi se povezale s limfocitima te luče imunoimunosupresijske citokine poput TGF- β koji djeluje protuupalno inhibirajući rast i aktivnost imunskih stanica te IL-10 koji potiče skretanje T_{H1} imunološkog odgovora prema T_{H2} imunološkom odgovoru prema kojem su tumorske stanice manje osjetljive. Osim povlačenja antigena s površine tumorske stanice često otpuštaju antigene u okolni prostor koji fizički zaustavljaju protutijela i povezuju se s njima te tako onemogućuju njima posredovane citotoksične reakcije. U konačnici, jedan od mehanizama je i mehanizam imunoselekcije. Tumorske stanice osjetljive na imunološki odgovor biti će

eliminirane dok će tumorske stanice otporne na imunološki odgovor nastaviti s dijeljenjem i činiti bazu tumorske mase koja će u cijelosti biti otporna na djelovanje imunološkog sustava. (19-21)

8. DIJAGNOSTIČKI POSTUPAK I PROCJENA KARCINOMA DOJKE

Liječenje i prognoza karcinoma dojke uvelike ovise o zatečenom stanju prilikom postavljanja dijagnoze. Danas se u razvijenim zemljama dijagnoza karcinoma dojke većeg od 2 cm smatra dijagnostičkim neuspjehom. Razlog tomu je program ranog otkrivanja karcinoma dojke čiji je cilj otkrivanje karcinoma u pretkliničkom stadiju bolesti. Prema Nacionalnom programu ranog otkrivanja raka dojke, žene bi najkasnije u 40. godini, a i ranije uz pozitivnu obiteljsku anamnezu, trebale napraviti prvi mamografski pregled, a preporučeno je da se ponavljaju svake 2-3 godine, osobito u dobi između 50. i 69. godine kada se svim ženama u sustavu osiguranja HZZO-a dostavljaju pozivi za isto. Važno je naglasiti kako je mamografija pretraga koja može i 2 godine prije nalaza kliničkog pregleda detektirati maligne promjene na dojci, no usprkos tome kod žena s gušćim udjelom žljezdanog tkiva u dojci je pretraga sklona lažno negativnim nalazima što pridaje posebnu važnost kliničkom pregledu dojke od strane liječnika, ali i samopregleda dojke. Kod žena u postmenopauzalnoj dobi posebnu ulogu u dijagnostici ima ultrazvučni pregled dojki uslijed smanjenog udjela žljezdanog tkiva u toj dobi. Svaka suspektna tvorba dojke koja je prisutna tijekom kliničkog pregleda zahtijeva dodatnu evaluaciju slikovnom dijagnostičkom pretragom, a kao potvrda dijagnoze služi patohistološka analiza tkiva dojke dobivenog biopsijom. (8,23)

Za određivanje terapijskog protokola nužno je nakon potvrde patohistološkog nalaza odrediti prisutnost hormonskih i HER-2 receptora, histološki tip tumora, stupanj zloćudnosti tumorskih stanica, mitotički status (Ki-67), a poslijeoperativno i veličinu tumora, zahvaćenost

limfnih čvorova, invazivnost prema krvnim i/ili limfnim žilama te dodatne dijagnostičke pretrage kojima se procjenjuje diseminacija primarnog sijela. Na temelju toga se određuje i stadij tumorske bolesti, a na temelju navedenog i prognoza karcinoma dojke (duljina preživljenja) koja je lošija s porastom veličine tumora, stupnjem zloćudnosti, vrijednosti Ki-67 indeksa, zahvaćenosti limfnih čvorova, mlađom životnom dobi, a lošija je i uslijed negativnog nalaza hormonskih receptora te pozitivnog nalaza HER-2 receptora usprkos lošijoj prognozi petogodišnjeg preživljenja za trostruko negativni karcinom dojke. Posljednje dvije karakteristike su ujedno i prediktivni čimbenici karcinoma dojke kojima se procjenjuje terapijski odgovor na njima odgovarajuću terapiju. (8)

9. LIJEČENJE KARCINOMA DOJKE

Način liječenja karcinoma dojke ponajprije je određen proširenošću bolesti. Cilj lokalizirane bolesti je izlječenje, dok je kod diseminirane, ponajprije produljenje očekivanog trajanja života te održavanje ili poboljšanje kvalitete života. (8)

9.1. Liječenje lokalnog, primarno operabilnog karcinoma dojke

Inicijalni terapijski postupak u liječenju lokalnog, primarno operabilnog karcinoma dojke je kirurški zahvat. Njime se osim karcinoma, uklanjaju i svi zahvaćeni limfni čvorovi što se odlučuje intraoperativno. Prije samog zahvata ordinira se primjena radioizotopnog kontrastnog sredstva u kožu dojke koje se nakuplja u sentinel limfnom čvoru (inicijalni drenažni limfni čvor iz područja dojke). Taj se čvor kirurški odstranjuje i *ex tempore* patohistološki analizira kako bi se odredila limfogena invazija tumora. U slučaju pozitivnog nalaza, izvodi se disekcija aksilarnih limfnih čvorova ipsilateralno od zahvaćene dojke. U kirurškom liječenju karcinoma dojke primjenjuje se nekoliko vrsta kirurških zahvata koji su indicirani ovisno o osobinama pacijentice i karcinoma. Moguće je uklanjanje cijele dojke –

mastektomija ili primjena poštednih zahvata poput kvadrantektomije te segmentektomije tijekom kojih se odstranjuje onaj dio tkiva dojke koji je zahvaćen tumorom. Tendencija je primjeni poštednih operativnih zahvata, no u slučajevima kao što su multicentričnost tumora, velika tumorska masa, sistemske bolesti veziva, starija dob pacijentice ili bilo koji razlog uslijed kojeg ne bi bila provedena adjuvantna radioterapija, indicirana je mastektomija. (8)

Naime, u slučaju provođenja poštednih kirurških zahvata obavezna je adjuvantna radioterapija čije provođenje nije potrebno uslijed mastektomije osim u slučaju velikih tumorskih masa (T3 ili T2 tumor u manjoj dojci), zahvaćenosti aksilarnih limfnih čvorova te većeg rizika za povrat bolesti (kod kirurškog ruba od kojeg su tumorske stanice udaljene manje od 10 mm). (8)

Kod svih tumora s pozitivnim nalazom hormonalnih receptora indicirano je adjuvantno hormonalno liječenje. U premenopauzalnih žena zlatni standard liječenja predstavlja tamoksifen kojeg pacijentice konzumiraju peroralno u trajanju od 5 godina. Alternativa tamoksifenu su metode kastracije (radijacijska, kirurška, kemijska – LHRH agonistima). Zlatni standard u liječenju postmenopauzalnih žena čine aromatazni inhibitori, također u trajanju od 5 godina. (8)

U liječenju tumora s pozitivnim nalazom HER-2 receptora, a veličine veće od 1 cm primjenjuju se adjuvantna imunoterapija, odnosno primjenjuju se monoklonska protutijela na HER-2 receptor – trastuzumab tijekom godine dana. (8)

Adjuvantna kemoterapija je još jedan oblik adjuvantnog liječenja u bolesnika s karcinomom dojke koji su primarno tretirani kirurški. Samo hormonski ovisni tumori s prvim stupnjem zloćudnosti tumorskih stanica u žena starijih od 35 godina ne moraju primiti adjuvantno kemoterapijsko liječenje. Dakako, primjena se mora razmotriti i u kontekstu općeg

stanja pacijentice te ovisno o njezinoj bubrežnoj i srčanoj funkciji, ali i o preferencijama pacijentice. Vrsta kemoterapeutika se određuje prema karakteristikama karcinoma, ali i pacijentice. Ukoliko je rizik za povrat bolesti osrednji ordiniran je kemoterapijski FEC-protokol tijekom 6 ciklusa - primjena 5-fluorouracila, epirubicina te ciklofosfamida. U žena s jednakim rizikom povratka bolesti, ali starije životne dobi i/ili s oslabljenom funkcijom srca primjenjuje se CMF kemoterapijski protokol – ciklofosamid, metotreksat te 5-fluorouracil. Ako je rizik za povrat bolesti veći, a to je slučaj u bolesnica sa zahvaćenim aksilarnim limfnim čvorovima, pozitivnim HER-2 statusom te kod trostruko negativnih karcinoma, primjenjuju se kemoterapijski protokoli temeljeni na taksanima (paklitaksel i doksitakel) samostalno ili u kombinaciji s ciklofosamidom i/ili doksirubicinom. Ukoliko je riječ o ženama mlađe životne dobi s visokim rizikom povrata bolesti indicirana je češća primjena kemoterapeutika (s manjim pauzama između pojedinih ciklusa), svakih 2 tjedna s hematopoetskom potporom granulocitnog čimbenika rasta. (8)

9.2. Liječenje lokalnog, primarno neoperabilnog karcinoma dojke

Cilj liječenja lokalnog karcinoma dojke koji nije primarno operabilan je učiniti ga operabilnim. Takvo liječenje se naziva neoadjuvantnim liječenjem i ono se kod karcinoma dojke primarno provodi kemoterapeuticima, a rjeđe i hormonskom terapijom. U slučaju kada takvo liječenje ne rezultira operabilnim tumorom, dodatno se primjenjuje i neoadjuvantna radioterapija. (8)

9.3. Liječenje metastatske bolesti

Cilj liječenja metastatskog karcinoma dojke je produljenje očekivanog trajanja života te osiguranje kvalitete života. S tim ciljem koriste se različite metode liječenja – kemoterapija, imunoterapija, hormonsko liječenje, radioterapija te liječenje tirozin-kinaznim inhibitorima kao što je lapatinib koji djeluje kao unutrastanični inhibitor HER1 i HER2 receptora i liječenje angiostaticima poput bevacizumaba koji djeluje kao inhibitor VEGF-a (vaskularnog čimbenika rasta). Odabir terapije također je ovisan o osobinama karcinoma te pacijentice. U pacijentica kojima život zbog presadnica nije izravno ugrožen, a riječ je o hormonski aktivnom karcinomu, terapija se započinje hormonskom terapijom u više linija koja osigurava višegodišnje produljenje, ali i održavanje kvalitete života. U svim drugim slučajevima inicijalno se primjenjuje kemoterapijsko liječenje koje se u HER-2 pozitivnih tumora nadopunjuje trastuzumabom ili lapatinibom. Obično se primjenjuje i do 4 linija kemoterapeutika do gubitka kontrole nad bolesti, a ona je često kombinirana i uz bevacizumab. U liječenju metastatskog trostruko negativnog karcinoma dojke jedina terapijska opcija je primjena kemoterapeutika uz palijativno liječenje radioterapijom. (8)

10. IMUNOTERAPIJA U LIJEČENJU TROSTRUKO NEGATIVNOG KARCINOMA DOJKE

Imunoterapija u liječenju tumora je terapija bazirana na postupcima koji poboljšavaju odgovor protutumorskog imunološkog odgovora, ili promicanjem komponenti imunološkog sustava koje potiču efektivan imunološki odgovor, ili supresijom komponenti koji taj odgovor inhibiraju. (21, 24-27)

Imunoterapija je već više od desetljeća implementirana u onkološkom liječenju, a najprije je bila odobrena u liječenju melanoma i to 2011. godine. Od onda se postupno implementira u liječenju sve većeg broja malignih bolesti, a u proteklih je godina fokus

istraživanja usmjeren na primjenu u liječenju trostruko negativnog karcinoma dojke. Kao što je već navedeno, trostruko negativni karcinom dojke se u uznapredovanim stadijima bolesti (primarno neoperabilni te metastatski karcinom) liječi isključivo kemoterapeutima, odnosno u kombinaciji s kirurškim liječenjem kod lokaliziranog primarno neoperabilnog karcinoma. Zbog njegovih karakteristika kao što su genska nestabilnost koja rezultira i velikim brojem tumor specifičnih antigena (koji su imunogenični), ali i visoka infiltriranost stanicama specifične imunosti, trostruko negativni karcinom je opravdano razmatran u imunoterapijskom liječenju za razliku od ostalih tipova karcinoma dojke. Jedan od glavnih mehanizama izbjegavanja imunosnog odgovora je upravo njegoa supresija i to poticanjem povećanog izražaja PD-1 te CTLA-4 receptora na površini intratumorskih limfocita te povećanog izražaja PD-L1 liganda na površini tumorskih stanica. Imunoterapija posredovana inhibicijom kontrolnih točaka imunološkog odgovora jedna je od metoda imunoterapije danas istraživana radi primjene u liječenju. Do danas se u kliničkoj praksi liječenja trostruko negativnog karcinoma dojke koristi jedino kombinacija PD-L1 inhibitora atezolizumaba i kemoterapeutika nab-paklitaksela čija je uporaba ograničena samo na liječenje PD-L1 pozitivnih tumora, a produljuju očekivano trajanje života, u odnosu na isključivo kemoterapijsko liječenje, za 7 mjeseci. (21, 24-27)

10.1. Imunoterapija inhibicijom PD-1

Imunoterapija inhibicijom PD-1 receptora na površini limfocita provodi se protutijelima specifičnim za taj receptor koja blokiranjem inhibicijskih receptora na površini limfocita T potiču njihovu aktivaciju i protutumorski učinak. U skupinu anti-PD-1 inhibitora ubrajamo pembrolizumab te nivolumab (oba humanizirana IgG4 protutijela), dok je spomenuti atezolizumab (humanizirano IgG1 protutijelo) usmjereno na PD-L1 ligand stanica. (21, 24-27)

Istraživanjima se pokazalo kako se učinak anti-PD-1 inhibitora ne očituje u monoterapijskoj primjeni, izuzev liječenja ograničene bolesti, već u kombiniranom liječenju s kemoterapeutima i to u liječenju metastatske bolesti kao i u neoadjuvantnom te adjuvantom liječenju lokalno uznapredovanog karcinoma, iako se isti lijekovi koriste samostalno u liječenju melanoma i to u uznapredovanim stadijima kao npr. pembrolizumab. Istraživanja su pokazala i nedostatan odgovor karcinoma na terapiju u slučaju kada su anti-PD-1 inhibitori primijenjeni u liječenju kao druga linija metastatske bolesti ili kasnije, dok je značajan odgovor karcinoma bio prisutan ukoliko su korišteni u prvoj liniji liječenja metastatske bolesti. Kao razlog tomu se ističe utjecaj koji kemoterapeutici ostvaruju na imunološki sustav. Razarajući tumorske stanice dolazi do oslobađanja tumorskih antigena koje prepoznaju predočne stanice te posljedično aktiviraju limfocite T, a dokazano je i kako se aktivacija predočnih stanica od strane nekih kemoterapeutika (taksani) odvija direktno preko njihovih toll-like receptora. Radioterapija također ima potencirajući učinak na djelovanje imunoterapije. (21, 24-27)

Važno je istaknuti kako nisu svi tumori PD-L1 pozitivni (pretpostavlja se kako je pozitivno 40-60%), ali kako korelacija između PD-L1 statusa i pozitivnog odgovora na PD-1/L1 inhibitore za sada nije u potpunosti razjašnjena. Rezultati istraživanja su dvojaki po tom pitanju, a sukladno tome i u određivanju PD-L1 kao biomarkera. Pretpostavka je kako je izražaj PD-L1 varijabilan u vremenu, ali i unutar određenih metastatskih sjela. (21, 24-27)

Nakon što se dokazala učinkovitost kombinirane terapije PD-1 inhibitora s kemoterapeutikom, daljnja istraživanja su usmjerena prema otkrivanju još učinkovitih kombinacija inhibitora limfocita T s različitim vrstama kemoterapeutika te u kombinaciji s više različitih kemoterapeutika, ali i s drugom ciljanom terapijom te modelima imunoterapije. (21, 24-27)

Ograničenim brojem istraživanja se pokazalo kako kombinacija pembrolizumaba s paklitakselom nakon čega je slijedila terapija s doksorubicinom te ciklofosfamidom u neoadjuvantom liječenju značajno povećava odgovor tumora na liječenje u odnosu na protokol bez PD-1 inhibitora. U sve većem broju istraživanja se prepoznaje poseban učinak doksorubicina na imunoterapiju kroz povećanje osjetljivosti na inhibiciju PD-1 receptora. Suprotno tome, dosadašnjim istraživanjima je dobiven znatno lošiji odgovor karcinoma pozitivnog na BRCA 1/2 mutaciju kada se liječenju PARP inhibitorima dodao u kombinaciju i PD-1 inhibitor pembrolizumab što korelira s dotadašnjim saznanjima o negativnoj korelaciji između BRCA 1/2 mutacija s imunogenošću i tumorskom infiltracijom limfocitima čime bi po pretpostavci i odgovor na anti-PD-1 terapiju bio nezadovoljavajući. (21, 24-27)

10.2. Imunoterapija inhibicijom CTLA-4

Inhibitori CTLA-4 receptora još su jedan od oblika imunoterapije kojim se blokiraju kontrolne točne imunosnog odgovora limfocita T. Mehanizam djelovanja je jednak inhibitorima PD-1 receptora, osim što je ciljno mjesto djelovanja drugačije. Imunoterapijski učinak se postiže preko CTLA-4 molekule na površini limfocita T koja se normalno povezuje s B7-1 (CD80) i B7-2 (CD86) molekulama na površini profesionalnih predočnih stanica nakon aktivacije limfocita te se tako sprječava prekomjerni štetni imunosni odgovor. Kao i u slučaju PD-1 receptora, izražaj CTLA-4 molekule na površini intratumorskih limfocita je pojačan te se tako izbjegava protutumorski imunološki odgovor. U skupinu blokatora CTLA-4 inhibitora ubrajaju se ipilimumab (humanizirano IgG1 protutijelo) te tremelimumab (humanizirano IgG2 protutijelo). (21, 24-27)

Prema dosadašnjim pretkliničkim istraživanjima blokada CTLA-4 receptora je često izazivala vrlo snažan pa i toksičan imunološki odgovor koji se trebao prilagoditi primjeni što je

postignuto parcijalnom inhibicijom receptora. Smatra se da je razlog tome činjenica kako su TSA antigeni na površini tumorskih stanica na koje se razvija specifična imunost limfocita T ipak nedovoljno različiti od antigena na površini zdravih stanica. Nadalje, izražaj CTLA-4 molekula i njihova aktivnost je imala stimulirajući učinak na aktivnost regulacijskih T limfocita koji imaju imunosupresivni učinak te djeluju protektivno na tumorski rast. Pojava toksičnosti je manje izražena kod primjene PD-1 inhibitora te je to razlog zbog kojeg su oni uključeni u više istraživanja. U kliničkim je istraživanjima drugih malignih bolesti (osobito melanoma), primjena također izazivala nešto burniji imunološki odgovor, najčešće u vidu kolitisa, no uz povoljan odgovor tumorskih stanica na terapiju. Klinička su istraživanja o primjeni CTLA-4 inhibitora u liječenju trostruko negativnog karcinoma još u tijeku. (21, 24-27)

10.3. Imunoterapija kombiniranom inhibicijom CTLA-4 i PD-1

Prema dosadašnjim istraživanjima koja su bila usmjerena na kombinirano liječenje inhibitorima PD-1 i CTLA-4 receptora (nivolumab + ipilimumab) u drugim malignim oboljenjima kod kojih je primjena imunoterapije već ustaljena nekoliko godina (karcinom pluća i melanom), primijećen je značajnije bolji odgovor karcinoma na terapiju u odnosu na isključivo liječenje PD-1 inhibitorima ili kemoterapeuticima. Pretklinički istraživački modeli koji su istraživali utjecaj kombinirane terapije na odgovor trostruko negativnog karcinoma dojke također su davali pozitivne rezultate. Klinička istraživanja koja su slijedila, još su u tijeku provođenja, no prema prvim podacima (tijekom kojih su također kombinirani s kemoterapijskim liječenjem) također izazivaju značajan odgovor tumorskih stanica. (21, 24-27)

12. ZAKLJUČAK

Uloga imunoterapije u budućnosti onkološkog liječenja je neosporiva te će se sukladno velikom broju istraživanja implementirati u liječenju sve većeg broja malignih oboljenja, uključujući trostruko negativni karcinom dojke. Zbog velikog epidemiološkog značaja karcinoma dojke, adekvatna terapija oboljelih od velikog je značaja, posebno za trostruko negativni tip karcinoma koji se do danas ne liječi adekvatno.

Trenutno je premali broj istraživanja proveden u potpunosti kako bi postojale adekvatne smjernice u liječenju, a one određuju ne samo primjenu imunoterapije, već njezino doziranje i periodičnost primjene, kombinaciju primjene s drugim onkološkim metodama liječenja te redoslijed kojim će se one provoditi. Ne smije se zaboraviti niti negativni, toksični učinak imunoterapije na organizam, ali i razvoj rezistencije na liječenje koji mogu biti ograničavajući čimbenici u liječenju. S obzirom da je trostruko negativni karcinom heterogena bolest, jedinstveni model imunoterapije svakako nije moguće rješenje za liječenje cjelokupne populacije oboljelih što dodatno otežava situaciju, a time implicira na važnost određivanja biomarkera kojima bi se jasno mogle odrediti indikacije imunoterapije ovisno o pojedinom podtipu bolesti. (21, 24-27)

Izuzev liječenja inhibitorima kontrolnih točaka imunološkog odgovora T limfocita, puno je načina i lokacija na koje se imunoterapijom može djelovati. Od regulacije komunikacije citokinima, djelovanja onkolitičkim virusima te protutumorskih cjepiva pa sve do usavršavanja mehanizama spomenutih inhibitora, imunoterapija će zasigurno postati budućnost cjelokupnog onkološkog liječenja, kao što je danas samo za dio malignih oboljenja. (21, 24-27)

13. SAŽETAK

Karcinom dojke je najčešće dijagnosticirani karcinom u ženskoj populaciji, a prema statističkim podacima na razini svjetske populacije iz 2020. godine, najčešća je dijagnosticirana maligna bolest uopće. Trostruko negativni karcinomi dojke čine genski i fenotipski heterogenu skupinu karcinoma koja se razlikuje od ostalih tipova karcinoma dojke prema izostalom izražaju steroidnih receptora te prema smanjenom ili izostalom izražaju HER-2 receptora. U neoadjuvantnom liječenju lokalno uznapređovalog karcinoma dojke te liječenju metastatskog trostruko negativnog karcinoma dojke jedina je terapijska opcija primjena kemoterapeutika. Zbog svojih karakteristika kao što su izrazita genska nestabilnost te visoka infiltriranost stanicama specifične imunosti, opravdano je razmatran u imunoterapijskom liječenju. Imunoterapija posredovana inhibicijskim receptorima limfocita T (PD-1 te CTLA-4) jedna je od metoda danas istraživana radi primjene u liječenju. Imunoterapija inhibicijom PD-1 i CTLA-4 receptora provodi se specifičnim protutijelima za taj receptor koja blokiranjem inhibicijskih receptora na površini limfocita T potiču njihovu aktivaciju i protutumorski učinak.

Ključne riječi: trostruko negativni karcinom dojke, imunoterapija, PD-1, CTLA-4

14. SUMMARY

Breast carcinoma is the most diagnosed carcinoma in female population, as well as the most diagnosed carcinoma generally according to the international statistical data from 2020. Triple-negative breast carcinoma combines a group of genetically and phenotypically heterogenic carcinomas which differs from other carcinoma types by the lack of expression of steroid receptors as well as the reduced or absent expression of HER-2 receptors. Only therapeutic solution available for the neoadjuvant treatment of locally advanced triple-negative breast carcinoma and treatment of metastatic triple-negative breast carcinoma is chemotherapy. Due to its characteristics which are distinct genetic instability and high adaptive immunity cell infiltration, it is justifiably considered in the immunotherapy treatment. Immunotherapy mediated through inhibition receptors of T lymphocytes (PD-1 and CTLA-4) is one of the methods that is researched today so it can be applied in treatment. The treatment is conducted through receptor specific antibodies that encourage activation and antitumor effect of T lymphocytes.

Key words: triple-negative breast cancer, immunotherapy, PD-1, CTLA-4

15. LITERATURA

1. who.int [Internet]. Ženeva, Švicarska: World Health Organization. *Cancer*. [ažurirano 03.02.2022.; citirano 20.05.2022.].

Dostupno na: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>

2. Sadler T.W. Langmanova Medicinska embriologija. Prijevod desetog izdanja. Zagreb: Školska knjiga; 2008.

3. Antonin B. Propedeutika interne medicine. Peto izdanje. Zagreb: Jumena; 1989.

4. Križan Z. Kompendij anatomije čovjeka. 3.izd. 3.dio, Pregled građe grudi, trbuha, zdjelice, noge i ruke: za studente opće medicine i stomatologije. Zagreb: Školska knjiga; 1997.

5. Junqueira L.C, Carneiro J. Osnove histologije. Udžbenik i atlas prema 10. američkom izdanju. Zagreb: Školska knjiga; 2005.

6. Aranda-Gutierrez A, Diaz-Perez HM. Histology, Mammary Glands [Internet]: StatPearls Publishing (US); 2022. - [ažurirano 10.05.2021.; citirano 22.03.2022.]

Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547732/figure/article-32696.image.f1/>

7. Guyton A.C., Hall J.E. Medicinska fiziologija. Udžbenik, trinaesto izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2017.

8. Vrdoljak E, Belac Lovasić I, Kusić Z. Klinička onkologija. 3., obnovljeno i izmijenjeno izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2018.

9. Damjanov I, Seiwerth S. Patologija. Peto, prerađeno i dopunjeno izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2018.

10. Badve SS, Gökmen-Polar Y. Ductal carcinoma in situ of breast: update 2019. *Pathology* [Internet]. 28.08.2019. [citirano 14.05.2022.] 51(6), 563–569.

Dostupno na: <https://doi.org/10.1016/j.pathol.2019.07.005>

11. Cancer.org [Internet]. Georgia, USA: The American Cancer Society medical and editorial content team. *Ductal Carcinoma in Situ* [ažurirano 22.01.2022.; citirano 15.05.2022.].

Dostupno na: <https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/about/types-of-breast-cancer/dcis.html>

12. Cancer.org [Internet]. Georgia, USA: The American Cancer Society medical and editorial content team. *Treatment of Ductal Carcinoma in Situ* [ažurirano 27.10.2021.; citirano 15.05.2022.].

Dostupno na: <https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/treatment/treatment-of-breast-cancer-by-stage/treatment-of-ductal-carcinoma-in-situ-dcis.html>

13. Radswiki T, Jones J. Ductal carcinoma in situ. [Internet] Reference article, Radiopaedia.org. [ažurirano 09.03.2021.; citirano 15.05.2022.]

Dostupno na: <https://doi.org/10.53347/rID-12684>

14. Cancer.org [Internet]. Georgia, USA: The American Cancer Society medical and editorial content team. *Lobular Carcinoma in Situ* [ažurirano 25.01.2022.; citirano 15.05.2022.].

Dostupno na: <https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/non-cancerous-breast-conditions/lobular-carcinoma-in-situ.html>

15. Eliyatkin N, Yalçın E, Zengel B, Aktaş S, Vardar E. Molecular Classification of Breast Carcinoma: From Traditional, Old-Fashioned Way to A New Age, and A New Way. *J Breast Health* [Internet]. 01.04.2015. [citirano 15.05.2022.] 11(2):59-66.

Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5351488/>

16. Cancer.org [Internet]. Georgia, USA: The American Cancer Society medical and editorial content team. Triple-negative Breast Cancer [ažurirano 01.03.2022.; citirano 15.05.2022.].

Dostupno na: <https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/about/types-of-breast-cancer/triple-negative.html>

17. Tečić Vuger A, Šeparović R, Vazdar Lj. Characteristics and Prognosis of Triple-negative Breast Cancer Patients: A Croatian Single Institution Retrospective Cohort Study. *Acta Clinica Croatica* [Internet]. 2020. [citirano 16.05.2022.] 59:97-108

Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/clanak/351936>

18. Cancer.org [Internet]. Georgia, USA: The American Cancer Society medical and editorial content team. *Survival Rates for Breast Cancer* [ažurirano 01.03.2022.; citirano 16.05.2022.].

Dostupno na: <https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/understanding-a-breast-cancer-diagnosis/breast-cancer-survival-rates.html>

19. Taradi M, Andreis I. *Imunologija*. Sedmo, obnovljeno i dopunjeno izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2010.

20. Abbas A.K, Lichtman A.H, Pillai S. *Stanična i molekularna imunologija*. Osmo izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2018.

21. Rezaei N. Cancer Immunology. A Translation Medicine Context. Second Edition. Cham: Springer; 2020.

22. Creative diagnostics. [Internet]. USA. CTLA-4/CD28 Signaling Pathway [ažurirano 24.10.2016.; citirano 17.05.2022.].

Dostupno na: <https://www.creative-diagnostics.com/>

23. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. [Internet]. Nacionalni plan ranog otkrivanja raka dojke [ažurirano 22.12.2016.; citirano 19.05.2022.].

Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-prevencija-nezaraznih-bolesti/preventivni-program-za-zdravlje-danas/#rak-dojke>

24. Berger E.R, Park T, Saridakis A, Golshan M, Greenup R.A., Ahuja N. Immunotherapy Treatment for Triple Negative Breast Cancer. Pharmaceuticals [Internet] 2021. [citirano 23.05.2022.] 14, 763.

Dostupno na: <https://doi.org/10.3390/ph14080763>

25. Keenan T, Tolaney S. Role of Immunotherapy in Triple-Negative Breast Cancer. Journal of the National Comprehensive Cancer Network. April 2020. 18 (4): 479-89.

26. Bai X, Ni J, Beretov J, Graham P, Li Y. Immunotherapy for triple-negative breast cancer: A molecular insight into the microenvironment, treatment, and resistance. Journal of the National Cancer Center. 2021. 75–87

27. Huimei Y, Ying L, Yuan T, Shujun F. Immune Checkpoint Inhibition for Triple-Negative Breast Cancer: Current Landscape and Future Perspectives. Frontiers in Oncology. May 2021. 11: 648139

16. POPIS SLIKA

Slika 1. Anatomija dojke	9
Slika 2. Mamografski prikaz duktalnog karcinoma in situ	14
Slika 3. Signalni put CTLA-4/CD-28	25
Slika 4. Signalni put PD-1/PD-L1	25

17. POPIS TABLICA

Tablica 1. Molekularna klasifikacija karcinoma dojke	16
Tablica 2. Petogodišnje preživljenje svih karcinoma dojke prema Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) od strane National Cancer Institute (NCI) SAD-a	18
Tablica 3. Petogodišnje preživljenje trostruko negativnog karcinoma dojke prema Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) od strane National Cancer Institute (NCI) SAD-a	19

18. ŽIVOTOPIS

Ivona Badovinac je rođena 28.01.1998. godine u Rijeci. Godine 2005. upisuje Osnovnu školu „Zamet“ u Rijeci nakon koje 2012. godine upisuje opći smjer Prve sušačke gimnazije u Rijeci. Nakon završetka srednjoškolskog obrazovanja 2016. godine, iste godine upisuje Integrirani preddiplomski i diplomski studij medicine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Rijeci.