

# Novosti u terapiji karcinoma dojke

---

Čubranić, Antonia

Master's thesis / Diplomski rad

2023

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:184:432024>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-26**



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

Antonia Čubranić

NOVOSTI U TERAPIJI KARCINOMA DOJKE

Diplomski rad

Rijeka, 2023. godina

SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Antonia Čubranić

NOVOSTI U TERAPIJI KARCINOMA DOJKE

Diplomski rad

Rijeka, 2023. godina

Mentor rada: prof.dr.sc. Jasenka Mršić-Pelčić dr. med.

Diplomski rad ocjenjen je 7. lipnja 2023. godine na Zavodu za temeljnu kliničku farmakologiju s toksikologijom Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Rijeci, pred povjerenstvom u sastavu:

1. prof.dr.sc. Dinko Vitezić, dr. med.
2. izv.prof.dr.sc. Kristina Pilipović, dr. med.
3. doc.dr.sc. Petra Dolenc, dipl. ing. biol. i prof. biol.

Rad sadrži 46 stranica, 1 sliku, 1 tablicu, 27 literaturnih navoda.

## Zahvala

*Zahvaljujem svojoj mentorici, prof.dr.sc. Jasenki Mršić-Pelčić dr. med., na velikoj pomoći, susretljivosti i podršci tijekom izrade diplomskog rada.*

*Hvala mojoj obitelji na bezuvjetnoj ljubavi, strpljenju i povjerenju tijekom cijelog školovanja.*

*Hvala na prilici da ispunim svoje želje.*

*Dragi kolege i prijatelji, hvala vam na predivnim godinama koje smo proveli zajedno. Teško mi je zamisliti studentske dane bez vas.*

*Hvala ti, Krsto, što i teške trenutke pretvaraš u lijepa sjećanja.*

*Posebno hvala noni Eldi. Dodala si boje na moju sliku o medicini. Nadam se da će me ovaj put na koji krećem obogatiti iskustvima, uspomenama i uspjesima barem koliko i tebe.*

## SADRŽAJ

1. UVOD .....	6
2. SVRHA RADA.....	6
3. ANATOMIJA I HISTOLOGIJA DOJKE.....	7
4. FIZIOLOGIJA DOJKE.....	9
5. EPIDEMIOLOGIJA KARCINOMA DOJKE .....	10
6. ETIOLOGIJA KARCINOMA DOJKE .....	11
7. KLASIFIKACIJA .....	13
7.1. Patohistološka klasifikacija.....	13
7.2. Molekularna klasifikacija.....	15
8. KLINIČKE ZNAČAJKE KARCINOMA DOJKE .....	18
9. DIJAGNOZA KARCINOMA DOJKE .....	19
9.1. Određivanje stadija karcinoma dojke.....	20
10. PROGNOСТИČKI I PREDIKTIVNI FAKTORI .....	20
11. LIJEČENJE KARCINOMA DOJKE .....	21
11.1. Liječenje ranog, lokaliziranog, primarno operabilnog karcinoma dojke .....	22
11.2. Liječenje lokalnog, primarno neoperabilnog karcinoma dojke .....	24
11.3. Liječenje lokalnog recidiva karcinoma dojke.....	25
11.4. Liječenje metastatske bolesti .....	26
11.5. Praćenje nakon provedenog liječenja (engl. <i>follow up</i> ) .....	26
12. SIGNALNI PUTEVI ESTROGENSKIH RECEPTORA.....	28
13. LIJEČENJE HER2- POZITIVNOG KARCINOMA DOJKE .....	29
14. IMUNOTERAPIJA.....	31
15. ULOGA GENOMIKE U LIJEČENJU KARCINOMA DOJKE.....	33
16. UTJECAJ GENETIKE NA RAZVOJ TERAPIJSKE REZISTENCIJE KOD KARCINOMA DOJKE.....	35
17. NANOTERANOSTIKA U KONTEKSTU PERSONALIZIRANE MEDICINE.....	36
18. ZNAČAJ PRIMJENE TUMORSKIH BIOMARKERA ZA PERSONALIZIRANU ONKOLOGIJU .....	37
19. ZAKLJUČAK.....	40
20. SAŽETAK.....	41
21. SUMMARY .....	41
22. LITERATURA.....	42
23. POPIS SLIKA.....	46
24. POPIS TABLICA .....	46
25. ŽIVOTOPIS.....	46

## 1. UVOD

Poboljšane tehnike probira, kao i revidirani protokoli liječenja, doveli su do smanjenja stope smrtnosti od karcinoma dojke u zapadnim zemljama. Unatoč tome, karcinom dojke ostaje najčešća maligna bolest žena te glavni uzrok smrtnosti od svih malignih bolesti u ženskoj populaciji. Iako nije u potpunosti razjašnjena etiologija karcinoma dojke, poznato je da različiti čimbenici rizika, uključujući spol, dob, genetsku predispoziciju, hormonske utjecaje, konzumaciju alkohola, pušenje cigareta i pretilost, doprinose razvoju ove bolesti. Karcinom dojke jedan je od rijetkih malignoma za koji je dostupan učinkovit test probira- mamografski pregled, koji je okosnica nacionalnih programa prevencije karcinoma dojke. Intenzivno se ulaže u unaprjeđenje aktualnih mogućnosti probira, kao i pravovremenu dijagnostiku i liječenje karcinoma dojke s ciljem smanjenja smrtnosti i poboljšanja kvalitete života oboljelih. Poznato je da je karcinom dojke heterogena bolest koja zahtijeva specifičan i individualiziran pristup koji ovisi o svojstvima svakog pojedinog karcinoma. S obzirom na ograničenja tradicionalne morfološke klasifikacije karcinoma dojke, najveći klinički značaj ima molekularna klasifikacija koja usmjerava liječenje ovisno o imunohistokemijskim karakteristikama karcinoma dojke. Osnove liječenja karcinoma dojke čine kirurgija, radioterapija, kemoterapija i ciljana terapija. Uz mogućnost kombinacije terapijskih opcija, boljim rezultatima pridonosi i velik broj istraživanja na području onkologije.

## 2. SVRHA RADA

Rapidni napredak medicine zahtijeva informiranje o najnovijim medicinskim dostignućima i postupanje u skladu s istima. S obzirom da je područje liječenja karcinoma dojke u fokusu interesa medicinskih istraživanja, redovito praćenje je nužno za razumijevanje suvremenih

terapijskih mogućnosti. Svrha ovog rada je, temeljem dostupne literature, istaknuti ključna dostignuća i terapijske strategije koje oblikuju budućnost liječenja karcinoma dojke.

### 3. ANATOMIJA I HISTOLOGIJA DOJKE

Dojka je organ koji obilježava evolucijski najnapredniji razred kralježnjaka- sisavce. U ljudi se nalazi jedan par dojki, dok se kod ostalih vrsta mogu naći u većem broju raspoređene po prsima, trbuhu i preponskoj regiji. Dojka se sastoji se od tri osnovne komponente- kože s potkožjem, vezivno-masne osnove i mliječne žlijezde namijenjene prehrani mladunčadi. Pubertet je razdoblje razvoja sekundarnih spolnih obilježja pod koje spada i razvoj dojki u djevojčica. Kod muškaraca dojka ostaje rudimentaran organ. Oblik i veličina dojke mijenjaju se ovisno o godinama i reproduktivnom ciklusu žene.

Dojka odrasle žene se izbočuje u obliku polukugle ili konusa, uzdužno od trećeg do šestog rebra, a poprečno od sternalne do prednje ili srednje aksilarne linije. Areola mammae se ističe otprilike na polovici dojke i velika je od 3 do 5 cm u promjeru. Na rubu areole nalaze se kvržice apokrinih žlijezda koje olakšavaju fizički kontakt usana dojenčeta s dojkom. U sredini areole nalazi se pigmentirana bradavica, papilla mammae. U areoli se nalazi sistem glatke muskulature koja omogućava izdizanje bradavice i olakšava sisanje.

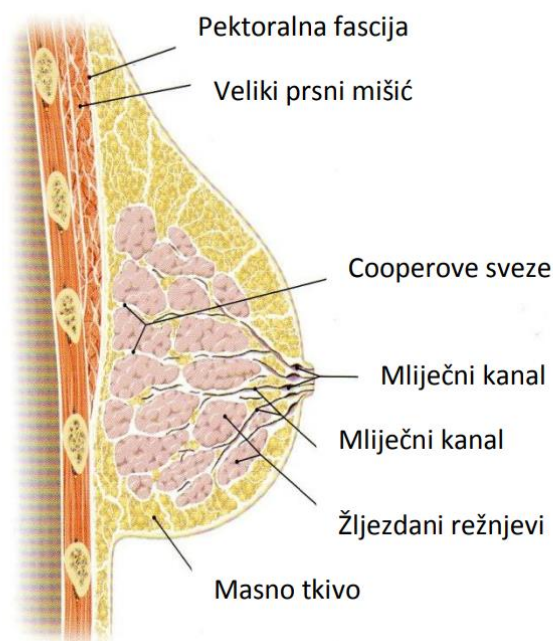
Mliječna žlijezda građena je od 15-20 funkcionalnih jedinica ili režnjeva- lobi glandulae mammae, koji su raspoređeni zrakasto oko papile. Režnjevi su građeni od manjih jedinica, režnjica- lobuli glandulae mammae. Režnjići prema papili prelaze u odvodne kanale- ductuli lactiferi, a oni se proširuju čineći vretenasti sinus lactiferi. Otvori kanalića nalaze se na vrhu papile. Areola, bradavica i završni dio laktifernog sinusa prekriveni su mnogoslojnim pločastim epitelom koji prelazi u pseudostratificirani cilindrični epitel, a zatim u dvoredni kubični epitel



koji oblaže većinu kanalića dojke. Epitel se sastoji od mioepitelnih stanica i luminalnih, odnosno sekrecijskih stanica. Tokom trudnoće stvaraju se novi kanalići i alveole građene od jednoslojnog pločastog epitela.

Stroma ili vezivni skelet žlijezde proteže se od površine kože i fascije velikog pektoralnog mišića te služi kao pregrada između režnjeva i režnjića parenhima žlijezde. Masno tkivo u pravilu se nalazi iznad mliječne žlijezde, ali se može naći između žlijezde i stijenke prsnog koša. Koža dojke je pomična prema podlozi, a dojka je pomična u odnosu na pektoralni mišić. Odsutnost pokretljivosti javlja se kao znak karcinoma dojke koji je zahvatio kožu ili mišić.

Budući da se karcinom dojke primarno širi limfnim putem, poznavanje limfnih žila i regionalnih limfnih čvorova dojke je od posebne važnosti. Otprilike tri četvrtine limfe iz dojke odlazi u pazušne limfne čvorove, ponajprije u one koji leže uz donji rub velikog prsnog mišića. Iz medijalne strane dojke limfa se uglavnom drenira u parasternalne limfne čvorove i u supraklavikularne limfne čvorove. Važno je napomenuti da limfni sustav lijeve i desne dojke mogu biti povezani. (1,2)



Slika 1: Anatomija dojke

Izvor: F. Paulsen, J. Waschke; Sobotta, Atlas anatomije čovjeka, Opća anatomija i lokomotorni sustav, Svezak 1, Naklada Slap, Republika Hrvatska, 2013. (3)

#### 4. FIZIOLOGIJA DOJKE

Dojke se počinju razvijati u pubertetu kao odgovor na pojačano lučenje spolnih hormona. Prije početka puberteta dojke djevojčica i dječaka izgledaju jednako. Telarcha, početak rasta dojki, u većine djevojčica označava početak pubertetskog razdoblja. Pod utjecajem estrogena razvija se razgranati sustav kanalića, stroma i masno tkivo dojki. Za konačan razvoj dojke u organ koji izlučuje mlijeko potreban je progesteron. On djeluje na razvoj režnjića i alveola te potiče promjene alveolarnih stanica koje se povećavaju i poprimaju sekretorna obilježja. Veličina i konzistencija dojke se mijenja tokom reproduktivnog ciklusa. U razdoblju najviših vrijednosti progesterona, dojke se povećavaju i nabreknu. Ukoliko tokom ciklusa ne dođe do oplodnje, dojke se vraćaju u prvobitan oblik. Ukoliko dođe do začeća, na dojkama će i dalje biti prisutne promjene uzrokovane estrogenom i progesteronom, ali nedostatne za sekreciju mlijeka.

Visoke vrijednosti estrogena i progesterona prisutne su do kraja trudnoće i djeluju inhibicijski na laktaciju. Prolaktin je hormon hipofize čija je uloga poticanje produkcije mlijeka te mogućnost njegovog lučenja dokle god majka doji. Prolaktin se krene lučiti oko 5. tjedna gestacije. Neposredno nakon djetetova rođenja naglo se prestaju lučiti estrogen i progesteron, što omogućava prolaktinu njegov prirodni učinak. Za lučenje mlijeka potrebne su optimalne razine hormona rasta, inzulina, paratireoidnog hormona i kortizola. Nadalje, jedan od neophodnih hormona u procesu laktacije je i oksitocin, hormon neurohipofize koji djeluje na kontrakciju mioepitelnih stanica žljezdanih alveola nakon stimulacije bradavice djetetovim ustima. Pred kraj trudnoće i nekoliko dana nakon poroda luči se kolostrum kojeg kasnije zamijeni mlijeko, emulzija masti u kojoj se nalaze sve tvari potrebne za prehranu dojenčeta.

(2, 4)

## 5. EPIDEMIOLOGIJA KARCINOMA DOJKE

Karcinogeneza je složen proces nastajanja tumora na koji utječu nasljedni i okolišni faktori. Primarni procesi koji omogućuju razvoj maligne bolesti uključuju izbjegavanje apoptoze, beskonačnu sposobnost dijeljenja, poboljšanu angiogenezu, indukciju vlastitih signala rasta i sposobnost metastaziranja stanica. (5)

Učestalost karcinoma dojke i stope smrtnosti porasle su u prethodna tri desetljeća kao rezultat promjena u profilima faktora rizika, unaprjeđenja dijagnostike i evidencije. Na globalnoj razini, karcinom dojke je najčešća zloćudna bolest u ženskoj populaciji. Prema podacima iz 2023. godine, 31% dijagnosticiranih zloćudnih bolesti u žena čini karcinom dojke. Procjenjuje se da se svake godine diljem svijeta identificira 2,3 milijuna novih slučajeva karcinoma dojke. Karcinom dojke je najsmrtonosnija maligna bolest u žena. Smrti uzrokovane karcinomom

dojke češće su u zemljama u razvoju u usporedbi s razvijenim zemljama. Preventivni postupci, kao i program probira za karcinom dojke, ključni su za niže stope mortaliteta i provođenje pravovremenog liječenja. U Republici Hrvatskoj je učestalost karcinoma dojke znatno viša od europskog prosjeka koji iznosi 68/100000. (2, 5, 6)

Trenutno se pretpostavlja da će do 2030. godine svjetski broj novodijagnosticiranih slučajeva dosegnuti 2,7 milijuna godišnje, dok će broj umrlih iznositi 0,87 milijuna godišnje. U zemljama s niskim i srednjim dohotkom očekuje se daljnji porast incidencije karcinoma dojke zbog zapadnjačkog stila života koji uključuje odgađanje trudnoće, a time i laktacije, nereguliranu prehranu i izostanak tjelesne aktivnosti. (5)

## 6. ETIOLOGIJA KARCINOMA DOJKE

Karcinom dojke je multifaktorijalna bolest. Čimbenici rizika za karcinom dojke mogu biti modificirajući i nemodificirajući. U nemodificirajuće faktore spadaju spol, dob, rasa, pozitivna obiteljska anamneza, genetske mutacije povezane s karcinomom dojke, reproduktivne značajke, povećana gustoća tkiva dojke, prethodne lezije dojke i prethodna radioterapija. U modificirajuće faktore spadaju prehrana, tjelesna aktivnost, pušenje, konzumacija alkohola, droge i lijekova.

Otprilike 80% oboljelih od karcinoma dojke su osobe starije od 50 godina. Uočena je povezanost između molekularnog tipa karcinoma i dobne pojavnosti. Agresivni rezistentni trostruko negativni podtip karcinoma dojke najčešće se dijagnosticira u skupinama mlađim od 40 godina, dok je u dobi iznad 70 godina najčešći luminalni A podtip. Žene u dobi ispod 20 godina imaju nizak rizik za razvoj karcinoma dojke, međutim posebnu pažnju se posvećuje ženama s pozitivnom obiteljskom anamnezom radi moguće pojave bolesti u ranijoj dobi od

uobičajene. Otprilike 13-19% pacijenata s dijagnozom karcinoma dojke ima srodnika u prvom koljenu koji boluje od istog. Osim toga, rizik za oboljenje značajno raste s povećanjem broja oboljelih srodnika u prvom koljenu, a pogotovo ako su srodnici oboljeli mlađi od 50 godina. Karcinomi dojke unutar kojih je prepoznata genetička sklonost nazivaju se hereditarnim i čine otprilike 10% svih karcinoma dojke. Najpoznatije mutacije su mutacije gena BRCA1, na kromosomu 17, i BRCA2, na kromosomu 13. Jedan mutirani BRCA-alel se nasljeđuje, dok se drugi inaktivira somatskom mutacijom. Mutacije navedenih gena uglavnom se nasljeđuju autosomno dominantno i vrlo rijetko se nađu u skupini bolesnica koje boluju od sporadičnog karcinoma dojke. Poticaj za nastanak sporadičnog karcinoma povezuje se s određenim hormonskim utjecajem, a posebno s postmenopauzalnim razdobljem. Ostali visoko penetrantni geni karcinoma dojke uključuju TP53, CDH1, PTEN i STK11. Žene s povećanom gustoćom tkiva dojke imaju veći rizik za razvoj karcinoma. Brojne studije potvrdile su strogu vezu između izloženosti spolnim hormonima i povećanog rizika za karcinom dojke kod žena. Trudnoća, dojenje, prva menstruacija i menopauza utječu na hormonski status što može potencirati karcinogene događaje ili djelovati protektivno. Prva trudnoća u ranim dvadesetima te kasnije veći broj poroda povezani su s redukcijom rizika za karcinom dojke. Nadalje, tokom trudnoće se pojačava zaštita protiv malignih bolesti. Protektivni učinak na razvoj karcinoma dojke ima i laktacija. Žene koje nisu rodile ili su rodile i dojile nakon tridesete godine, imaju povećan rizik za razvoj karcinoma dojke. Vrijeme izloženosti estrogenima također spada u čimbenike rizika za razvoj karcinoma dojke, pa su žene s prekomjernom tjelesnom težinom, ranom menarhom i kasnom menopauzom pod većim rizikom. Rizik se povećava i s upotrebom oralnih kontraceptiva ili hormonalne nadomjesne terapije u postmenopauzi. Karcinom jajnika je također povezan s hiperestrogenizmom, kao i sa određenim mutacijama bitnim za razvoj karcinoma dojke. (2, 5)

Manje od 1% svih karcinoma dojke javlja se kod muškaraca. S obzirom da je karcinom dojke kod muškaraca rijetka bolest, često se dijagnoza postavi tek u uznapredovalom stadiju. Prosječna dob muškaraca pri postavljanju dijagnoze je 67 godina. Kao i kod žena, rizični čimbenici su starija dob, BRCA1 i BRCA2 mutacije, povećane razine estrogena, povijest karcinoma dojke i izloženost zračenju. (5)

## 7. KLASIFIKACIJA

### 7.1. Patohistološka klasifikacija

Karcinom dojke je zloćudni epitelni tumor dojke koji nastaje proliferacijom epitela terminalnih kanalića ili duktulo-lobularnih jedinica. S obzirom na invazivnost, karcinom dojke može se podijeliti u neinvazivni, mikroinvazivni i invazivni. (2)

Neinvazivne ili *in situ* karcinome dojke obilježava ograničenje malignih stanica na lobule ili duktuse, pa ih se može podijeliti na intralobularne i intraduktalne. Duktalni *in situ* karcinom dojke razlikuje se od invazivnog po odsutnosti stromalne invazije kroz bazalnu membranu kanalića. Najčešći je oblik preinvazivnog karcinoma dojke i čini 15-30% svih karcinoma dojke. Najčešća dob pojavnosti je između 40 i 60 godina. U većine pacijentica, ovaj se tip karcinoma dijagnosticira slučajno, a ukoliko se pravovremeno kirurški ukloni, prognoza je odlična. Budući da se očekuje razvoj invazivnog karcinoma kroz dugogodišnje praćenje, ovaj tip tumora se smatra prekancerom. Lobularni *in situ* karcinom dojke je rijedak zloćudni tumor koji čini 2-5% svih karcinoma dojke. Mikroskopski ga obilježavaju male stanice koje se nalaze unutar lobularnih acinusa. Pogađa uglavnom mlađe žene. Teško ga je uočiti mamografskim pregledom, pa se najčešće otkrije slučajnim nalazom prilikom dijagnostičke obrade neke druge bolesti dojke. U trećine žena se tokom dugogodišnjeg praćenja razvije invazivni karcinom. (2)

Mikroinvazivni karcinom dojke definira se kao prisutnost zloćudnih stanica unutar kanalića dojke, proboj bazalne membrane i invazija okolnog tkiva u debljini manjoj od 0,1 cm. Dijagnosticira se vrlo rijetko i to najčešće prilikom pregleda uzorka sa sumnjom na *in situ* karcinom. (2)

Invazivni karcinom dojke nastaje iz epitela terminalno dukto-lobularne jedinice, a dijeli se u duktalne i lobularne karcinome. Nadalje, 80% dijagnosticiranih invazivnih karcinoma ne mogu se svrstati niti u jednu specifičnu skupinu, pa se ta kategorija označava kao *invazivni karcinom dojke, NST* (engl. *no special type*). NST nastaje proliferacijom i zloćudnom malformacijom stanica podrijetlom iz terminalnih kanalića na ulasku u lobule. S obzirom na izraženu dezmodoplastičnu reakciju, u ranom stadiju klinički se očituje kao tvrda kvržica u dojci. Smatra se sciroznim karcinomom jer pruža otpor rezanju nožem, a obilježavaju ga i mikrokalcifikati te područja nekroze. Invazivni karcinomi dijagnosticiraju se palpacijom ili mamografijom. Pozitivan mamografski nalaz obilježava nepravilna zvjezdolika lezija i povećana gustoća tkiva. U uznapredovalom stadiju može doći do fiksacije tumora za prednju stijenku prsnog koša te uvlačenja bradavice ili kože. 10% svih invazivnih karcinoma dojke čini lobularni invazivni karcinom, koji je često udružen s lobularnim *in situ* karcinomom dojke. Porast incidencije ovog tumora u žena iznad 50 godina povezuje se s porastom broja žena koje koriste hormonsku nadomjesnu terapiju. Najčešće se dijagnosticiraju u kasnijem stadiju bolesti. Kao i duktalni invazivni karcinom, tumorska masa je nepravilnog oblika i stvara dezmodoplastičnu reakciju. Izostanak dezmodoplastične reakcije stvara klinički problem dijagnosticiranja karcinoma radi nemogućnosti palpacije i težeg uočavanja na mamografskom nalazu. Ovaj karcinom ima sklonost bilateralnoj i multicentričnoj pojavnosti u istoj dojci. Sa znatno manjom incidencijom, ostale invazivne karcinome spadaju još i medularni, mucinozni, tubularni, papilarni, inflamatorni karcinom dojke itd. (2)

## 7.2. Molekularna klasifikacija

Klasifikacija karcinoma dojke presudna je za evaluaciju karcinoma i odabir terapijskih opcija. Preporuke WHO-a (Svjetske zdravstvene organizacije) za klasifikaciju karcinoma dojke se redovito revidiraju.

Molekularna klasifikacija karcinoma dojke, kao pokazatelj prognoze i pomoć u odabiru ciljane terapije, najčešća je i široko prihvaćena klasifikacija. Njena važnost je mogućnost detekcije ekspresije steroidnih receptora tumorskih stanica, koja je prisutna u vrlo visokom postotku dijagnosticiranih karcinoma dojke. Na taj način molekularna klasifikacija igra ključnu ulogu u odabiru pacijenata koji mogu imati koristi od ciljane terapije. U praksi se koristi imunološko bojenje za otkrivanje tri biomarkera, ER, PR i HER2, na razini proteina. Na temelju rezultata ER, PR i HER2/neu, karcinom dojke može se klasificirati u jednu od sljedećih skupina: pozitivan na hormonske receptore, HER2/neu pozitivan i trostruko negativan (ER, PR i HER2/neu negativan). (7, 8)

Otprilike 70-75% invazivnih karcinoma dojke karakterizirano je značajno visokom ekspresijom estrogenskog receptora (ER). Progesteronski receptor (PR) izražen je u više od 50% ER-pozitivnih karcinoma, a vrlo rijetko u ER-negativnim karcinomima dojke. ER i PR se smatraju dijagnostičkim i prognostičkim biomarkerima. Više razine progesteronskih receptora su pozitivno povezane s ukupnim preživljenjem, vremenom do recidiva i vremenom do neuspjeha liječenja, dok su niže razine općenito povezane s agresivnijim tijekom bolesti, kao i bržim nastupom recidiva i lošijom prognozom. Ekspresija receptora humanog epidermalnog faktora rasta 2 (HER2) prisutna je u otprilike 15-25% karcinoma dojke. HER2 povećava stopu otkrivanja metastatskog ili rekurentnog karcinoma dojke za 80%. Povećanje razine HER2



dovodi do prekomjerne aktivacije onkogenih signalnih puteva što dovodi do nekontroliranog rasta malignih stanica. Posljedično tome, prekomjerna ekspresija HER2 u korelaciji je s lošijim kliničkim ishodima i kraćim razdobljem do pojave recidiva. (9)

Antigen Ki-67 je stanični marker proliferacije. Visoka ekspresija Ki-67 markera govori u prilog većoj agresivnosti karcinoma, slabijem odgovoru na liječenje, kraćem vremenu do recidiva i nižoj stopi preživljenja. Ki-67 zauzima ključnu ulogu u odabiru terapije, kao i praćenju s ciljem pravovremene detekcije recidiva. (9)

Na temelju razlika u ekspresiji imunohistokemijskih značajki, karcinom dojke se dijeli u četiri klinički značajne skupine: luminalni A, luminalni B (10% slučajeva), HER2 pozitivni i trostruko negativni. (10)

Luminalni A tip karcinoma karakteriziran je prisutnošću ER i/ili PR i odsutnošću HER2, te imaju ekspresiju markera stanične proliferacije Ki-67 manju od 20%. Takvi karcinomi imaju najbolju prognozu, sporo napreduju, imaju najmanju učestalost relapsa i karakterizirani su većom stopom preživljenja. Ovi karcinomi dobro odgovaraju na hormonsku terapiju, a imaju manje koristi od kemoterapije. Luminalni B tip karcinoma karakterizira lošija prognoza u usporedbi s luminalim A tipom. Oni su ER pozitivni i mogu biti PR negativni te imaju ekspresiju Ki67 višu od 20%, što je uzrok loše prognoze. Povezani su sa srednjim ili višim histološkim stupnjem. U odnosu na luminalni A, luminalni B tumori povezani su s višom stopom mutacija p53. Ovi tumori mogu imati koristi od hormonske terapije zajedno s kemoterapijom. HER2 pozitivni tip karcinoma čini 10-15% svih karcinoma dojke. Karakterizira ga prisutnost HER2 i odsutnost ER i PR. Prekomjerna ekspresija HER2 receptora aktivira različite signalne putove kao što su Ras/MAPK ili PI3K/AKT, što rezultira povećanom staničnom proliferacijom. To pogoduje razvoju metastaza i čini ovaj tip karcinoma dojke agresivnijim od luminalnih karcinoma. HER2

pozitivni tip karcinoma dobro odgovara na HER2-ciljanu terapiju, kao što je transtuzumab ili pertuzumab, a za liječenje ovih karcinoma koriste se i inhibitori tirozin kinaza te kemoterapija. (5, 9, 10)

Trostruko negativan karcinom dojke (TNBC) je ER-negativan, PR-negativan i HER2-negativan. Čini oko 20% svih karcinoma dojke. Najčešće pogađa žene ispod 40 godina i ima veću incidenciju među Afroamerikankama i Latinoamerikankama u usporedbi s drugim podtipovima karcinoma dojke. Obilježen je većom genetskom nestabilnošću, višim stupnjem mitotske aktivnosti stanica, mutacijama gena p53 i BRCA1, bržoj limfogenoj diseminaciji prirodna dinamika brze pojave recidiva. Posljedično takvom agresivnom ponašanju, ovaj tip karcinoma dojke ima najgoru prognozu. Najveći problem liječenja ovog podtipa je nedostatak biljega ili bilo kakvog uporabljivog terapijskog cilja. TNBC se klasificira u šest podtipova s obzirom na profil ekspresije gena: basal-like (BL1 i BL2), mesenhimal (M), claudin-low mesenhimal (MSL), luminal androgen receptor (LAR), immunomodulatory (IM). (10)

#### Tablica 1: Molekularna klasifikacija karcinoma dojke

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

Ades F, Tryfonidis K, Zardavas D. The past and future of breast cancer treatment-from the papyrus to individualised treatment approaches. *Ecancermedicalscience*. [Internet]. 2017.

Damjanov I., Seiwerth S., Jukić S., Nola M. *Patologija*. 5. prerađeno i dopunjeno izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2018.

Clusan L, Ferrière F, Flouriot G, Pakdel F. A Basic Review on Estrogen Receptor Signaling Pathways in Breast Cancer. [Internet]. 2023. [citirano 16.05.2023.]

(2, 10, 11)

	Luminalni A	Luminalni B	HER2- pozitivan	Trostruko- negativan
Imunohistokemijski biljezi	ER (+) i/ili PR (+), HER2 (-), Ki67<20%	ER (+) i/ili PR (+), HER2 (-), Ki67 ≥20%	ER (±), PR (±), HER2 (+)	ER (-), PR (-), HER2 (-)

Prognoza	dobra	srednje dobra	srednje dobra	loša
Odgovarajuća terapija	endokrina terapija	endokrina terapija + citotoksična kemoterapija	HER2 blokatori	citotoksična kemoterapija
Ponavljajuće genske mutacije	PIK3CA (45%) GATA3 (14%) MAP3K1 (13%) TP53 (12%) CDH1 (9%)	TP53 (29%) PIK3CA (29%) GATA3 (15%) MLL3 (6%) MAP3K1 (5%)	TP53 (72%) PIK3CA (39%) MLL3 (7%) AFF2 (5%) PTPN22 (5%)	TP53 (80%) PIK3CA (9%) MLL3 (5%) RB1 (4%) AFF2 (4%)
Incidencija	60%	10%	20%	10%

## 8. KLINIČKE ZNAČAJKE KARCINOMA DOJKE

Zajednička obilježja svih karcinoma dojke mogu biti palpabilna masa, fikscija za prednju prsnu stijenku, kožne promjene, limfogeno širenje i sklonost udaljenom metastaziranju.

Na karcinom dojke se često posumnja radi palpabilne mase u dojci prilikom samopregleda ili liječničkog pregleda. Pozitivan palpatorni nalaz, kao i klinički vidljivo uvlačenje kože dojke, posljedica je dezoplastične reakcije karcinoma. Ako je zahvaćen glavni izvodni kanalić, moguće je uvlačenje bradavice. Neki tumori zahvate većinu limfnih žila dojke što dovodi do otekline, crvenila i boli. Takva klinička slika pripada inflamatornom karcinomu dojke. Odsutnost pomičnosti dojke u odnosu na podlogu znak je fiksacije karcinoma za prednju prsnu stijenku. Zahvaćenost limfnih čvorovatelji se na mikroskopskom pregledu uzorka, jedan je od najvažnijih prognostičkih faktora, a govori u prilog lošoj prognozi bolesti. Smatra se da je desetogodišnje preživljenje žena sa zahvaćenim limfnim čvorovima 25-30%, dok je u onih bez zahvaćenih limfnih čvorova 75%. Osim limfnim putem, stanice karcinoma dojke mogu se širiti i hematogeno. Tako nastaju udaljene metastaze, a najčešće su u jetri, plućima, kositima, mozgu i nadbubrežnoj žlijezdi. Lobularni karcinom obilježava nepredvidiv način metastaziranja na neuobičajenim mjestima. (2)

## 9. DIJAGNOZA KARCINOMA DOJKE

Prognoza karcinoma dojke, kao i odabir terapije, ovise o stadiju bolesti u trenutku postavljanja dijagnoze. Redoviti ultrazvučni i mamografski pregled, kao i samorpegled dojke povećavaju šanse za preživljenje i izlječenje od karcinoma dojke.

Uglavnom se karcinom dojke dijagnosticira kod žena u dobi između 65 i 69 godina, a više od 80% oboljelih pripada dobnoj skupini iznad 50 godina. Važno je uzeti u obzir da i mlade osobe mogu oboljeti od karcinoma dojke, stoga se prema Nacionalnom programu ranog otkrivanja karcinoma dojke preporuča prvi mamografski pregled za sve žene između 38 i 40 godina, a i ranije uz pozitivnu obiteljsku anamnezu. S ciljem smanjenja mortaliteta za 15-25%, postavljanja dijagnoze karcinoma dojke u ranom stadiju bolesti te poboljšanja kvalitete života pacijentica s karcinomom dojke, 29. lipnja 2006. godine Vlada Republike Hrvatske usvojila je Nacionalni program ranog otkrivanja karcinoma dojke. Mamografija je osnovna metoda probira. Prednost mamografije je što može detektirati malignu promjenu čak dvije godine prije kliničkog pregleda, koji podrazumijeva palpaciju lezije ili simptomatologiju bolesti. Kod pacijentica s gušćom arhitekturom tkiva dojke mamografija je sklona lažno negativnim nalazima. Kod postmenopauzalnih žena smanjen je udio žljezdanog tkiva dojke, pa je izbor za dijagnostiku ultrazvučni pregled. Dodatnu evaluaciju slikovnom metodom zahtjeva svaka suspekcija na malignu tvorbu, a dijagnoza se potvrđuje patohistološkim nalazom biopsije. Žene u dobi od 50 do 69 godina pozivaju se na mamografski pregled svake dvije godine u okviru programa probira. Više od 90% bolesnica može se izliječiti ako se dijagnoza postavi u početnom stadiju i pravovremeno liječi. (12)

Početna dijagnoza karcinoma dojke temelji se na kombinaciji kliničkog pregleda, slikovne analize i patohistološkog nalaza biopsije koji uključuje procjenu prognostičkih i prediktivnih čimbenika. Nakon utvrđivanja tipa i stadija (engl. *stage*) karcinoma dojke, razmatraju se različite mogućnosti liječenja koje se kombiniraju prema profilu svake pacijentice. (10)

#### 9.1. Određivanje stadija karcinoma dojke

Sustav stadija tumora, čvorova i metastaza (TNM, engl. *tumor, nodee, metastasis*) za karcinom dojke međunarodno je prihvaćen sustav koji se koristi za određivanje stadija bolesti, prognoze i usmjeravanje liječenja. TNM sustav stadija povezuje važne karakteristike tumora s podacima o preživljenju kako bi se lakše procijenili i pratili ishodi. Određivanje stadija se tradicionalno oslanjalo na veličinu tumora, zahvaćenost limfnih čvorova i prisutnost metastatske bolesti, ali radi razvoja naprednih tehnika snimanja i novih terapijskih metoda, nužne su periodične revizije sustava. Trenutno se koristi osmo izdanje TNM sustava koje je na snazi od 2018. godine. (13)

### 10. PROGNOŠTIČKI I PREDIKTIVNI FAKTORI

Prognostički čimbenici mogu se podijeliti u tradicionalne morfološke, molekularne te prediktivne čimbenike, koji služe kao procjena vjerojatnosti odgovora na određenu vrstu terapije. Molekularni prognostički i prediktivni čimbenici proizlaze iz molekularne klasifikacije karcinoma dojke koja je prethodno opisana. Osim navedenog, treba razmotriti i dob nastupa bolesti te menopauzalni status pacijentice. Žene koje u mlađoj dobi obole od karcinoma dojke imaju lošiju prognozu. (8)

U tradicionalne morfološke čimbenike spadaju zahvaćenost regionalnih limfnih čvorova, veličina tumora, patohistološki tip tumora, diferenciranost tumora, prisutnost tumorske nekroze i vaskularne invazije. Bolesnice u kojih je dijagnosticiran medularni, tubularni, mucinozni, lobularni ili papilarni karcinom, imaju bolju prognozu od onih kod kojih je dijagnosticiran NST. Diferenciranost tumora određuje mitotska aktivnost, nuklearni gradus i način rasta. Slabije diferencirani tumori imaju veći broj mitozna, izraženiji nuklearni gradus i rastu u obliku solidnih žarišta malignih stanica, ne stvarajući tubule. Prisutnost nekroze u tumorskoj masi je loš prognostički pokazatelj, dok se je prognostičko značenje vaskularne invazije još uvijek nerazjašnjeno. (2)

Sustav prediktivnih čimbenika odgovora na terapiju temelji se na ekspresiji receptora za steroidne hormone i faktore rasta. Receptori za steroidne hormone nalaze se u jezgri stanica i sudjeluju u transkripciji ostalih staničnih gena. Hormoni difuzijom ili aktivnim transportom dolaze do jezgre, gdje se stvori kompleks hormon-receptor, koji se veže na promotorsku regiju regulirajućeg gena. Smatra se da steroidni receptori reguliraju ekspresiju gena koji sudjeluju u regulaciji staničnog rasta. Her2/neu je transmembranski glikoprotein uključen u kontrolu staničnog rasta. Prije razvoja ciljane medikamentozne terapije, koja djeluje na HER2/neu obogaćene stanice, karcinomi s pojačanom ekspresijom HER2/neu imali su lošu prognozu. (2)

## 11. LIJEČENJE KARCINOMA DOJKE

Liječenje karcinoma dojke je vrlo kompleksno te obuhvaća različite terapijske opcije u koje spadaju operativni zahvat, radioterapija, kemoterapija, endokrina terapija i ciljana terapija. Odluku o liječenju donosi multidisciplinarni tim kojeg čine kirurg, onkolog, radiolog i patolog. Optimalna terapijska opcija razmatra se individualno za svakoga pacijenta i ponajviše ovisi o

proširenosti bolesti, tipu karcinoma i procjeni rizika, ali i o željama pacijenta. Većina pacijenata u trenutku postavljanja dijagnoze nema metastatsku bolest i pristup liječenju ovisi o stadiju bolesti. Kod pacijenata bez metastatske bolesti cilj liječenja je odstraniti tumorsku masu i dugoročno spriječiti recidiv. Cilj liječenja diseminirane bolesti je produljenje očekivanog trajanja života i unaprjeđenje kvalitete života. (14)

#### 11.1. Liječenje ranog, lokaliziranog, primarno operabilnog karcinoma dojke

Od terapijskih mogućnosti za rani lokalizirani, primarno operabilni karcinom dojke na raspolaganju su kirurški zahvat, postoperativna radiološka terapija, postoperativna sistemska terapija i preoperativna sistemska terapija. (8)

Kirurški zahvat je inicijalni terapijski postupak. Opcije kirurškog zahvata su poštedni zahvat (segmentektomija) ili modificirana radikalna mastektomija. U pravilu se izvodi biopsija sentinel limfnog čvora (SLN) te disekcija aksilarnih limfnih čvorova ako su sentinel limfni čvorovi pozitivni. Poštedni zahvati imaju prednost nad mastektomijom, međutim postoje slučajevi koji nose indikaciju za mastektomiju, kao što su sistemske bolesti veziva, velika masa tumora, starija dob ili postojanje razloga radi kojeg se ne može provesti adjuvantna radioterapija. (8)

Radioterapija se provodi s ciljem uništavanja zaostalih tumorskih stanica čime se smanjuje mogućnost za lokalni recidiv. Primjenjuje se nakon poštedne operacije te kod visokorizičnih slučajeva nakon mastektomija. Radioterapija cijele dojke nakon poštednog zahvata smanjuje rizik za pojavu recidiva i smanjuje smrtnost od raka dojke. Regionalno zračenje aksilarnih limfnih čvorova se rutinski provodi nakon mastektomije kod pacijenata sa zahvaćenim regionalnim limfnim čvorovima. Radioterapija stijenke prsnog koša i regionalnih limfnih čvorova izbor je za skupinu pacijenata koji imaju visok rizik od lokalnog recidiva nakon

mastektomije. Faktori koji upućuju na visok rizik od lokalnog recidiva su četiri ili više pozitivnih aksilarnih čvorova, jasno vidljivo ekstrakapsularno proširenje limfnih čvorova, veliki primarni tumori ili pozitivni duboki rubovi resekcije primarnog tumora. Kirurški rub od kojeg su tumorske stanice udaljene manje od 10 mm također spada u faktore višeg rizika za recidiv. (8)

Primjena medikamentozne terapije uvijek se mora razmotriti u kontekstu općeg stanja pacijentice i preferencijama pacijentice. Terapija se određuje individualno, prema karakteristikama karcinoma.

Odabir adjuvantne sistemske terapije zasniva se na poznavanju individualnog rizika od recidiva tumora u odnosu na kratkoročne i dugoročne rizike adjuvantnog liječenja. Kod pacijentica s karcinomom kojeg obilježava pozitivan status hormonskih receptora indicirano je adjuvantno hormonalno liječenje. U premenopauzalnih žena zlatni standard liječenja je tamoksifen koji se konzumira peroralno tokom 5 godina. Iako se pretpostavljalo da alternativa tamoksifenu može biti neka od metoda kastracije, nije dokazano da je ablacija jajnika učinkovita zamjena za sistemsku terapiju. Također, nije utvrđeno da dodavanje ablacije jajnika kemoterapiji i/ili tamoksifenu značajno poboljšava ishode. Zlatni standard u liječenju postmenopauzalnih žena čine inhibitori aromataze, također u trajanju od 5 godina. Standardna terapija za pacijente s prekomjernom ekspresijom HER2 je adjuvantna terapija usmjerena na HER2 u trajanju od godine dana. Trastuzumab, anti-HER2/neu protutijelo, je predstavnik terapije usmjerene na HER2. Prije početka terapije transtuzumabom potrebna je evaluacija bubrežne i srčane funkcije, budući da je lijek povezan s povećanim rizikom od kroničnog srčanog zatajivanja. Neratinib je ireverzibilni inhibitor tirozin kinaze HER1, HER2 i HER4, koji je odobrila FDA za produženo adjuvantno liječenje pacijenata s HER2 pozitivnim karcinomom dojke u ranom stadiju, nakon adjuvantne terapije transtuzumabom. Pertuzumab je humano monoklonsko



protutijelo koje se veže na poseban epitop na izvanstaničnoj domeni HER2 receptora te inhibira dimerizaciju i kao takav ima mjesto u liječenju karcinoma dojke u kombinaciji s transtuzumabom. TNBC tip karcinoma dojke definira se kao odsutnost bojenja za ER, PR i HER2/neu. TNBC je neosjetljiv na neke od najučinkovitijih terapija za bolesnice s rakom dojke, uključujući terapiju usmjerenu na HER2 kao što je trastuzumab i endokrine terapije kao što su tamoksifen ili inhibitori aromataze. Bolesnici s TNBC-om najčešće se liječe preoperativnom sustavnom terapijom. (8)

Kemoterapijski protokoli ne djeluju ciljano samo na tumorske stanice, već uništavaju sve stanice koje se dijele. Obično sadrže antracikline ili taksane. Terapija se uzima tijekom 12 do 24 tjedna. Za HER2/neu-negativni, ER i PR- pozitivan karcinom dojke dokazano je da kombinacija taksana i antraciklina podiže ukupno dugoročno preživljenje, OS (engl. *long-term overall survival*) i preživljenje u odsutstvu bolesti, DFS (engl. *disease-free survival*). Zbog kardiotsičnosti i moguće neoplazije koštane srži koji mogu prouzročiti antraciklini, proučavaju se režimi koji ne sadrže antracikline. (8)

#### 11.2. Liječenje lokalnog, primarno neoperabilnog karcinoma dojke

Liječenje lokalno uznapredovalog karcinoma dojke koji primarno nije operabilan sastoji se od preoperativne terapije, nakon čega slijedi kirurški zahvat. Početni kirurški zahvat je ograničen na biopsiju i patohistološku dijagnozu kojom se određuje status hormonskih receptora te prisutnost ili odsutnost prekomjerne ekspresije receptora humanog epidermalnog faktora rasta 2 (HER2/neu). (8)

Neoadjuvnanta terapija podrazumijeva primjenu onkološke terapije prije izvođenja kirurškog zahvata s ciljem prevođenja inoperabilne bolesti u operabilnu i povećanja broja poštenih

operativnih zahvata kod primarno operabilnih karcinoma. Neoadjuvantna terapija posebno je poželjna u bolesnika s trostruko negativnim ili HER2- pozitivnim karcinomom radi odabira optimalne adjuvantne terapije sukladno odgovoru karcinoma na neoadjuvantnu terapiju. Trenutno se procjenjuje izostavljanje postoperativne radioterapije regionalnih limfnih čvorova koji su inicijalno bili pozitivni, a nakon neoadjuvantne terapije postali negativni. (8)

Opseg kirurškog zahvata ovisi o odgovoru karcinoma na neoadjuvantnu terapiju. U slučaju da terapija ne rezultira operabilnim tumorom, primjenjuje se i neoadjuvantna radioterapija. Za bolesnike čiji tumori reagiraju na preoperativnu terapiju, može se izvesti totalna mastektomija s disekcijom aksilarnih limfnih čvorova nakon čega slijedi postoperativna radioterapija stijenke prsnog koša i regionalnih limfnih žila. Poštedni zahvat može se razmotriti za pacijentice s dobrim ili potpunim odgovorom na preoperativnu terapiju. Nakon kirurškog zahvata može se provesti i sistemska kemoterapija ili, u slučaju ER-pozitivnog ili ER-nepoznatog karcinoma, hormonska terapija. (8)

### 11.3. Liječenje lokalnog recidiva karcinoma dojke

Prije početka liječenja recidiva, indicirana je ponovna procjena proširenosti bolesti te patohistološka i citološka evaluacija bolesti. Prilikom odabira terapije potrebno je imati podatke o ER, PR i HER2 statusu u vrijeme recidiva i prethodnog liječenja. (8)

Recidiv karcinoma dojke često reagira na terapiju i moguće je dugoročno preživljenje uz odgovarajuću terapiju. Stope lokalnog recidiva smanjene su tijekom vremena, a meta-analiza sugerira stopu recidiva manju od 3% kod pacijenata liječenih poštednim zahvatom i radioterapijom. Stopa je nešto viša (do 10%) za one liječene mastektomijom. 9-25% pacijenata

s lokalnim recidivom imat će udaljene metastaze ili lokalno proširenu bolest u vrijeme postavljanja dijagnoze recidiva. (8)

#### 11.4. Liječenje metastatske bolesti

Ciljevi liječenja metastatske bolesti su produljenje života i unaprjeđenje kvalitete života. Navodi se kako ukupno preživljenje iznosi 18 do 24 mjeseca, ali preživljenje varira ovisno o molekularnom profilu karcinoma. Najdulji medijan ishoda primijećen je u bolesnika s metastatskim HER2, ER i PR-pozitivnim karcinomima dojke, a manje povoljni ishodi primijećeni su u bolesnika s metastatskim trostruko negativnim rakom dojke (TNBC). (8)

Mogućnosti liječenja metastatskog karcinoma dojke uključuju hormonsku terapiju, kemoterapiju, imunoterapiju te kirurške zahvate i radioterapiju u svrhu redukcije simptoma ograničenih metastaza. Često se navedene terapije indiciraju u nizu ili u različitim kombinacijama. U liječenju metastatskog trostruko negativnog karcinoma dojke jedina terapijska opcija je primjena kemoterapeutika uz palijativno liječenje radioterapijom. (8)

#### 11.5. Praćenje nakon provedenog liječenja (engl. *follow up*)

Nakon provedene terapije za invazivni karcinom dojke, potrebno je daljnje praćenje ovisno o vrsti kirurškog zahvata i procjeni rizika za lokoregionalni recidiv ili pojavu novog primarnog karcinoma dojke. Također, praćenje se izvodi kako bi se osigurao uspjeh odabranog liječenja i prilagodilo terapijsko upravljanje. Nakon bilateralne mastektomije, dovoljan je klinički pregled svakih 6 do 12 mjeseci, bez rutinskih radioloških pretraga. Ukoliko se pojave lokalni simptomi ili se sumnja na recidiv, potrebno je izvesti ultrazvučni pregled ili magnetsku rezonancu (MR) prednje torakalne stijenke. Nakon segmentektomije kod žena starijih od 35 godina, potreban

je godišnji mamografski pregled, a u slučaju gustog žljezdanog tkiva dojke, komplementarni ultrazvučni pregled dojke. Kod žena mlađih od 35 godina kod kojih je učinjena segmentektomija, umjesto mamografskog pregleda, preporuča se ultrazvučni ili MR pregled jednom godišnje.

MR se preporuča za procjenu rezidue karcinoma u slučaju pozitivnih rubova kirurškog isječka ili kliničke sumnje na postojanje karcinoma nakon kirurškog zahvata. Budući da se kontrastno sredstvo nakuplja u ožiljnom tkivu, teško je razlikovati ožiljak od rezidue tumorskog procesa u ranoj postoperativnoj fazi. Iz tog razloga, preporuča se izvođenje MR najmanje mjesec dana nakon kirurškog zahvata. Kako bi se izbjegla nepotrebna biopsija, MR je indiciran kod kliničke sumnje na postojanje recidiva prilikom kliničkog, ultrazvučnog ili mamografskog pregleda, koji mogu dati lažno negativne nalaze. Godišnji MR pregled dojki može se provoditi u pacijentica mlađih od 50 godina i pacijentica s gustim žljezdanim tkivom. S obzirom da MR dojki ima najveću osjetljivost, specifičnost i točnost u odnosu na druge metode, indikacija za pregled dojki MR-om je i praćenje učinka neoadjuvantne terapije. Nužno je imati uniformiran i standardiziran protokol te standardiziran način izvještavanja, kako bi se smanjila vjerojatnost grešaka pri određivanju učinka liječenja. Ukoliko postoji kontraindikacija za MR, može se izvesti kontrastna mamografija.

Dokazi iz randomiziranih studija pokazuju da periodično praćenje uz scintigrafiju, ultrazvučni pregled jetre, rentgenske snimke prsnog koša i krvne pretrage ne pridonosi dužem preživljenju u odnosu na praćenje fizikalnim pregledima. Čak i ako se recidiv ili diseminacija bolesti otkrije navedenim pretragama, to neće utjecati na preživljenje. Na temelju navedenog, za asimptomatske slučajeve nakon završenog liječenja, opravdano je ograničiti praćenje na prethodno navedene metode jednom godišnje. (8, 15)

## 12. SIGNALNI PUTEVI ESTROGENSKIH RECEPTORA

Razumijevanje estrogenskih puteva je ključno za razvoj terapije hormonski ovisnih karcinoma dojke. Signalizacija estrogena usko je povezana s karcinomom dojke ovisnim o steroidnim hormonima. Otprilike 70% karcinoma dojke su hormonski ovisni karcinomi, luminalni A i B, koji izražavaju estrogenske receptore (ER). U ovim tumorima, estrogenski signali igraju glavnu ulogu u rastu i progresiji tumorskih stanica. Djelovanje estrogena primarno je posredovano nuklearnim estrogenskim receptorima alfa i beta ( $ER\alpha$ ,  $ER\beta$ ) i membranskim G protein-spregnutim estrogenskim receptorom (GPER ili GPR30).  $ER\alpha$  se smatra receptorom s ključnom ulogom u rastu i preživljavanju stanica raka ovisnih o hormonima, stoga predstavlja najvažniju dijagnostičku i terapijsku metu. Redukcija aktivnosti  $ER\alpha$  hormonskom terapijom je zlatni standard za ER-pozitivni karcinom dojke. Time se sprječava ponovna pojava karcinoma i povećava ukupno preživljenje pacijenata. Od antagonista  $ER\alpha$ , tamoksifen, koji pripada obitelji SERM (selektivnim modulatorima estrogenskih receptora), najbolje je karakteriziran i najviše se klinički koristi. Petogodišnja terapija tamoksifenom je izbor za žene u premenopauzi i postmenopauzi. Dok u žena u predmenopauzi većinu estrogena proizvode jajnici. Aromataza, prisutna u drugim tkivima osim jajnika, kao što su adipociti i tkiva dojke, može dovesti do proizvodnje estrogena u postmenopauzalnih žena, što može pogodovati progresiji tumora.

(10)

Međutim, otpornost na ove metode liječenja neizbježno se javlja kroz različite biološke mehanizme, kao što su promjene u aktivnosti receptora estrogena, mutacije u genu *ESR1*, abnormalna aktivacija puta PI3K ili disregulacija staničnog ciklusa. Početkom 2000-ih razvijena nova obitelj terapeutskih aktivnih tvari s fulvestrantom, antagonistom  $ER\alpha$ . Ova obitelj

uključuje SERD (selektivne degradatore estrogenskih receptora), koji se vežu za ER $\alpha$ , uzrokujući njegovu inaktivaciju razgradnjom, za razliku od SERM-ova, koji su odgovorni za modifikaciju ER $\alpha$  promicanjem regrutiranja ko-represora. Primjena fulvestranta rezervirana je za luminalni metastatski karcinom dojke ili za pacijentice koje su razvile rezistenciju na drugu hormonsku terapiju. Fulvestrant se primjenjuje intramuskularno, a novi SERD-ovi koji se mogu propisati oralno trenutno se razvijaju i testiraju u kliničkim ispitivanjima. (10)

U približno 30% ER $\alpha$ -pozitivnih karcinoma dojke, stanice tumora dojke mogu izbjeći hormonalnu kontrolu, stječući tako sposobnost proliferacije u odsutnosti stimulacije estrogenom. Tako se povećava migracijska i invazivna sposobnost zloćudnih stanica. Hormonska terapija tada više nije učinkovita u suzbijanju rasta karcinoma. Razlog otpornosti je deregulacija aktivacije ER $\alpha$ , a rijetko i gubitak ekspresije ER $\alpha$ . Za pacijente koji su postali rezistentni, primjenjuje se terapijski pristup koji cilja signalne puteve uključene u aktivaciju ER $\alpha$  neovisnu o ligandu. Na primjer, aberacije puta PI3K/AKT česte su kod ER $\alpha$ -pozitivnog karcinoma dojke i mogle bi igrati ključnu ulogu u otpornosti tumora. Iz tog razloga kombinacija hormonske terapije s inhibitorima PI3K/AKT puta, kao što su apelisib i everolimus, smatra se učinkovitom. S obzirom na složenost fenomena rezistencije, u tijeku su klinička ispitivanja čiji je cilj istražiti nove mogućnosti djelotvornih terapijskih kombinacija ovisno o profilu bolesnika. (10)

### 13. LIJEČENJE HER2- POZITIVNOG KARCINOMA DOJKE

Receptor humanog epidermalnog faktora rasta 2 (HER2), također poznat kao erb-B2 receptor tirozin kinaza 2 (ERBB2), transmembranski je glikoprotein uključen u kontrolu staničnog rasta. Pripada jednoj je od 20 poznatih obitelji receptora tirozin kinaze. U bolestima koje uključuju

nekontroliranu proliferaciju, dokazane su mutacije HER2 i smatraju se onkogenim pokretačima. HER2 se obično eksprimira u epitelnim stanicama tkiva dojke, a zloćudne stanice na svojim membranama mogu imati različitu razinu ekspresije HER2 receptora. Zabrinjavajuće je što HER2 može stupiti u interakciju s partnerima za vezanje tirozin kinaze čak i ako nema nikakav ligand te u otvorenoj formaciji može slobodno djelovati s bilo kojom dostupnom tirozin kinazom. Na taj način potiče neoplastičnu transformaciju stanica. (16)

Otprilike jedan od pet pacijenata s karcinomom dojke ima prekomjernu ekspresiju HER2, što je loš prognostički pokazatelj. Monoklonsko protutijelo, poput trastuzumaba, koristi se za izravno ciljanje na HER2. Pertuzumab se veže za HER2 receptor i dodatno sprječava njegovu homodimerizaciju, kao i heterodimerizaciju s drugim HER receptorima. Za razliku od trastuzumaba, pertuzumab može zaustaviti rast karcinoma čak i ako tumorske stanice ne ekspimiraju prekomjerno HER2 receptor. Margetuximab je antitijelo, koje u odnosu na trastuzumab, posjeduje jače svojstvo citotoksičnosti posredovano protutijelima što rezultira smrću tumorskih stanica. Lijekovi koji se nazivaju konjugati antitijelo-lijek (engl. *antibody-drug conjugates*) osim što blokiraju HER2 receptore, imaju izraženiju citotoksičnost ovisnu o protutijelima putem isporuke citotoksične tvari u stanice. Ovoj skupini lijekova pripadaju trastuzumab-emtansine, trastuzumab-deruxtecan, trastuzumab-duocarmazine itd. (16, 17)

U 40-50% tumora dojke postoji određena razina ekspresije HER2 receptora, niža od one po kojoj bi se karcinom svrstao u HER2-pozitivni. Odlučeno je da se ta skupina tumora klasificira kao podskupina HER2-negativnog karcinoma dojke pod imenom HER2-low karcinom dojke. Ta skupina predstavlja sivu zonu između jasno pozitivnih i jasno negativnih karcinoma, a smatraju se potencijalno zasebnom kliničkom i biološkom cjelinom. Nadalje, smatra se agresivnijom od HER2-pozitivnih karcinoma. Učinci trastuzumaba su slabiji na HER2-low karcinomima u odnosu

na HER2-pozitivne karcinome. Većina tako klasificiranih karcinoma su ER i PR-pozitivni, pa se terapija još uvijek temelji na patohistološkim značajkama grupiranim u poznate imunofenotipove. Od svih lijekova za HER2-pozitivni podtip, jedino je skupina terapeutika konjugati antitijelo-lijek dokazano djelotvorna u liječenju HER2-low karcinoma dojke. (17)

#### 14. IMUNOTERAPIJA

Imunoterapija je terapija temeljena na postupcima koji unaprjeđuju protutumorski imunološki odgovor djelovanjem na komponente imunološkog sustava, odnosno poticanjem djelovanja onih komponenti koje su zaslužne za efektivan imunološki odgovor te supresijom onih koje inhibiraju imunološki odgovor. Cilj imunoterapije u liječenju karcinoma je iskoristiti snagu imunološkog sustava u borbi protiv zloćudne bolesti te postići dugotrajan učinak liječenja zahvaljujući imunološkoj memoriji. (18, 19)

Od posebne važnosti su terapeutici koji blokiraju sposobnost tumorskih stanica da izbjegnu aktivaciju imunoloških stanica putem ekspresije inhibicijskih receptora na površini stanice. Nazivaju se inhibitorima imunoloških kontrolnih točaka (ICI), a njihovo djelovanje se temelji na blokadi imunoloških kontrolnih točaka ili imunosupresivnih receptora, kao što je citotoksičnim T-limfocitima pridruženi protein 4 (CTLA-4) i receptor programirane smrti-1 (PD-1). Cilj ovih lijekova je postizanje jače citotoksičnosti i većeg proliferativnog kapaciteta limfocita koji infiltriraju tumor (TIL). (20)

Kada osoba razvije zloćudnu bolest, tumorski antigeni imaju mogućnost regulacije višestrukih inhibicijskih receptora od strane T-stanica, što dovodi do oslabljenog prepoznavanja tumora. Stanice tumora solidnih organa izražavaju ligand programirane smrti 1 (PD-L1) koji se veže za PD-1 receptore na T-stanicama. Njihova reakcija dovodi do prepoznavanja proliferirajuće



tumorske stanice od strane imunološkog sustava. Imunoterapeutici, kao što su pembrolizumab, nivolumab i atezolizumab, stimuliraju antitumorsku imunost ciljanjem PD-1 receptora na T-stanicama ili PD-L1 liganda na tumorskim stanicama. (20)

Imunoterapija je unaprijedila liječenje drugih solidnih tumora poput melanoma, karcinoma pluća i karcinoma bubrega, a u posljednjem desetljeću učinjen je golem napredak i u liječenju karcinoma dojke. U usporedbi s drugim karcinomima, karcinom dojke tradicionalno se smatrao imunološki hladnim. Iako normalno tkivo dojke obično ne sadrži visoke razine imunoloških stanica, tkivo karcinoma dojke ponekad sadržava TIL-ove (tumor-infiltrirajuće limfocite). Imunološki infiltrati sastoje se prvenstveno od efektorskih T-limfocita i memorijskih stanica. Pokazalo se da TNBC ima više TIL-ova od luminalnih podtipova karcinoma dojke, a nekoliko studija potvrdilo je pozitivnu korelaciju između zastupljenosti TIL-ova i boljeg odgovora na ICI. Nadalje, studije sugeriraju da postoji veća ekspresija PD-L1 u TNBC u usporedbi s luminalnim podtipovima. Visoka razina ekspresije PD-L1 osigurava izravne mete za ICI, uključujući anti-PD-1 terapiju. Konačno, TNBC posjeduje povećanje mutacijskog opterećenja tumora, TNB (engl. *tumor* mutation burden) u odnosu na druge podtipove karcinoma dojke, pa posljedično tome, stvara više antigena specifičnih za tumor koji mogu biti potencijalna meta imunoterapiji. (19)

Inhibitor PD-1, pembrolizumab, novi je standard skrbi za visokorizični, rani stadij trostruko negativnog karcinoma dojke (TNBC). Smatra se da je terapija jednako djelotvorna u PD-L1-negativnih karcinoma, kao i u PD-L1- pozitivnih karcinoma, stoga trenutno ne postoji indikacija za procjenu ekspresije PD-L1 kod pacijenta s novodijagnosticiranim TNBC-om u ranom stadiju. Također, učinkovita je terapija za kasni stadij TBNC-a. Zanimljivo je da metastatski karcinomi imaju manje TIL-ova od primarnih tumora, što ukazuje na povećanje imunosupresije s

progresijom bolesti. Pembrolizumab u kombinaciji s kemoterapijom učinkovita je terapija prve linije za PD-L1-pozitivni metastatski TNBC, s poboljšanjem ukupnog preživljenja. Atezolizumab u kombinaciji s nab-paclitaxelom također je odobren za liječenje istog. (19)

Trenutna istraživanja usmjerena su na usavršavanje upotrebe imunoterapije u liječenju TBNC-a u smislu prediktivnih biomarkera, a ispituje se i korist imunoterapije u liječenju HER2-pozitivnih i luminalnih podtipova karcinoma dojke. (19)

## 15. ULOGA GENOMIKE U LIJEČENJU KARCINOMA DOJKE

Genomika je proučavanje ukupnih ili dijela genetskih ili epigenetskih sekvenca organizama te pokušaj razumijevanja strukture i funkcije tih sekvenci i posljedičnih bioloških produkata. Genomika u medicini ispituje molekularne mehanizme, kao i međuodnos molekularnih informacija, medicinskih intervencija i okolišnih faktora. Za razliku od genetike, koja proučava nasljeđe, genomika se definira kao proučavanje gena i njihovih funkcija. Glavna razlika između genomike i genetike je u tome što genetika pomno proučava funkcioniranje i sastav jednog gena, dok se genomika bavi svim genima i njihovim međusobnim odnosima kako bi identificirala njihov zajednički utjecaj na rast i razvoj organizma. (21)

Medicinska istraživanja iznimno su napredovala nakon objave potpunog ljudskog genoma 2003. godine. Tehnologije kao što genomika, transkriptomika, proteomika, metabolomika itd. nazivamo zajedničkim imenom: multi-omic tehnologije. U biomedicinskom području ove tehnologije djeluju kao alati za dijagnozu bolesti, upravljanje, praćenje, liječenje i otkrivanje određenih novih biomarkera bolesti te se smatraju ključnima za razumijevanje molekularne osnove malignih bolesti. (22)

Područje genomike karcinoma neprestano raste i mijenja se, potaknuto razvojem novih laboratorijskih i računalnih tehnologija za ispitivanje molekularnih i staničnih detalja malignoma. Karakterizirajući ne samo DNK, već i ekspresiju gena, proteine i mnoge druge molekularne značajke karcinoma, moguće je identificirati ključne promjene koje mogu uzrokovati bolest. Klinički podatci o odgovoru karcinoma na terapiju, laboratorijski eksperimenti koji koriste stanične linije i modelne organizme te tehnika analize velikih podataka doveli su do razvoja važne strategije za istraživanje karcinoma i razvoj novih terapijskih mogućnosti. (23)

Kao rezultat istraživanja genomskih promjena povezanih s karcinomom, razvijeni su lijekovi za borbu protiv bolesti koji djeluju inhibicijom enzima koji pokreću abnormalni rast i preživljavanje stanica, blokiranjem aberantne ekspresije gena karakteristične za maligne stanice i zaustavljanjem molekularnih signalnih puteva važnih za progresiju karcinoma. Takvi terapeutici nazivaju se „ciljanom terapijom“. Prednost takozvane "ciljane terapije" koja napada samo zloćudne stanice je u tome što poštedi zdrave stanice, pa je manje vjerojatno da će biti toksična za pacijente u usporedbi s kemoterapijom i radioterapijom koje oštećuju i netumorske stanice. Primjere precizne medicine već nalazimo u kliničkoj praksi. Imatinib inhibira prekomjernu aktivnost proteina i koristi se u liječenju leukemije, dok erlotinib i gefitinib ograničavaju aktivaciju proteina i liječe karcinom pluća. Konačno, prethodno spomenuti transtuzumab također spada u ciljanu terapiju. Djeluje kontrolom hiperaktivnog signalnog puta uzrokovanog višestrukim kopijama gena HER2 i djelotvoran je u liječenju HER2-pozitivnog karcinoma dojke. (23)

Genomske informacije doprinijele su preciznoj medicini definiranjem tipova i podtipova karcinoma. Ova molekularna taksonomija pruža mogućnost preciznije dijagnoze i

personalizirane strategije liječenja s obzirom na molekularnu podvrstu karcinoma. Ranije spomenuta imunohistokemijska klasifikacija karcinoma dojke i odabir liječenja sukladno istoj primjer je utjecaja genomike na personaliziranu medicinu. (23)

## 16. UTJECAJ GENETIKE NA RAZVOJ TERAPIJSKE REZISTENCIJE KOD KARCINOMA DOJKE

Unatoč poboljšanjima u prognozi bolesti zahvaljujući razvoju terapijskih strategija, terapija karcinoma dojke često daje različite rezultate u odabranim populacijama. Takve su razlike rezultat urođene otpornosti na neke od korištenih lijekova. Otpornost na lijekove glavni je uzrok neuspjeha onkološke terapije. Odgovor na lijekove razlikuje se od osobe do osobe uglavnom zbog mutacija u DNK koje mogu promijeniti učinkovitost lijeka. Otpornost se može objasniti različitim mehanizmima, kao što je promjena farmakokinetike lijeka, stanične signalizacije i promjene u broju receptora povezanih s farmakodinamikom. Istraživanja polimorfizma gena koji mogu utjecati na terapijski odgovor karcinoma dojke od vrlo su velikog značaja za identifikaciju otpornosti na lijekove i unaprjeđenje personalizirane medicine. (16)

Neke od molekularnih promjena uzrokovanih polimorfizmom gena mogu dovesti do pojačanja djelovanja lijeka, dok neke zaustavljaju djelovanje lijeka. Neki od mnogih gena koji sugeriraju kemorezistentnost zbog značajne povezanosti sa smanjenom učinkovitošću lijeka i koji se mogu dalje proučavati kako bi se odredio točan mehanizam su ABCB1 rs1045642, BARD1 rs2070096, CYBA rs4673 CT i CYP19A1 rs4646. (16)

Mnoge studije sugeriraju da se polimorfizam u genima može procijeniti kao prediktivni i prognostički biomarker za prepoznavanje karcinoma dojke. Nadolazeća ispitivanja bi mogla pridonijeti razvoju personaliziranih lijekova s djelovanjem na temelju polimorfizma gena. (16)

Vrijedno je spomenuti i dvije studije personalizirane medicine koje predviđaju moguću korist od određenih terapija za pojedinu pacijenticu. Kliničko ispitivanje TAILORx uključivalo je pacijentice s ER-pozitivnim karcinomom dojke, s negativnim limfnim čvorovima. Ispostavilo se da se prema rezultatima testa ekspresije određenih gena može predvidjeti koje pacijentice neće imati koristi od kemoterapije. Nadalje, ispitivanje RxPONDER pokazalo je da se isti test ekspresije gena može koristiti za određivanje mogućnosti liječenja kod žena s uznapredovalim karcinomom dojke. Studija je pokazala da neke žene u postmenopauzi s ER i PR- pozitivnim, HER-2 negativnim karcinomom dojke, koji se proširio na nekoliko limfnih čvorova i ima nizak rizik od recidiva, nemaju koristi od kemoterapije koja se kombinira sa standardnom hormonskom terapijom. (24)

## 17. NANOTERANOSTIKA U KONTEKSTU PERSONALIZIRANE MEDICINE

Precizna ili personalizirana medicina definira se kao prilagodba liječenja korištenjem molekularnih i genomskih determinanti za klasificiranje pojedinaca u specifične skupine koje se razlikuju po svojstvima bolesti ili odgovoru na određenu terapiju. Pojam "teranostika" podrazumijeva istovremenu kombinaciju dijagnostičke i terapijske komponente.

Nanočestice konjugiranih terapeutika s ligandom i agensima za praćenje omogućuju učinkovitu isporuku lijeka na ciljano mjesto kao i vizualizaciju lezije. Terapeutik djeluje samo na karcinomske stanice, a ligand se veže samo na ciljano mjesto, stoga je ova terapijska metoda minimalno toksična za zdrave stanice. Nanonosači temeljeni na lipidima, liposomi i

SLN (engl. *solid lipid nanoparticles*), isporučuju kemoterapeutike i fotosenzibilizatore visoke biokompatibilnosti. Isporuku na bazi polimera odlikuje dulje vrijeme cirkulacije i bolja akumulacija unutar tumorskih stanica u odnosu na nosače bazirane na lipidima. Nanočestice na bazi ugljika, kao što su CNT (engl. *carbon nanotubes*), uz prednosti lipida i polimera, posjeduju i vodljiva svojstva koja mogu pridonijeti otkrivanju karcinoma. Pojedinačne nanočestice mogu se konjugirati s različitim funkcionalnim materijalima u isto vrijeme, kao što su ciljane molekule, terapijska sredstva, fluorofori ili radioizotopi. Terapijski agensi ne uključuju samo kemoterapeutike, već i gene, fototermalne agense, radiosenzibilizatore i imunostimulanse.

Trostruko negativni karcinom dojke predstavlja najveći terapijski izazov od svih podtipova karcinoma dojke. Sistemska kemoterapija često je neizbježna radi oskudnog broja terapijskih mogućnosti za TNBC. Precizna medicina u liječenju TNBC uključuje PARP inhibitore, PD-L1 inhibitore, monoklonska protutijela i konjugate lijek-antitijelo. Unatoč dosadašnjim postignućima, potrebna su daljnja istraživanja za realizaciju personalizirane medicine u kontekstu liječenja TNBC. Uspješno dizajnirane nanočestice mogle bi predstavljati adekvatan pristup liječenju TNBC-a, a time i kraj neželjenim nuspojavama nespecifičnog djelovanja kemoterapije na zdrave stanice. (25)

## 18. ZNAČAJ PRIMJENE TUMORSKIH BIOMARKERA ZA PERSONALIZIRANU ONKOLOGIJU

Posljednjih godina razvila se neinvazivna metoda analize biomarkera karcinoma kao što su cirkulirajuće tumorske stanice, CTC (engl. *circulating tumor cells*) i cirkulirajuća tumorska DNK (ctDNA). Unaprjeđenje tehnika tekuće biopsije i otkrivanja tumorskih biomarkera omogućilo

je poznavanje biologije karcinoma, klasifikaciju, dijagnostiku i odabir odgovarajuće terapije. (10, 26)

Tradicionalne biopsije, kojima se standardno uzorkuje tumorsko tkivo, ograničene su invazivnom prirodom, troškom postupka, poteškoćama u pristupu određenim mjestima i vremenom obrade. Osim toga, nedostatak tradicionalne biopsije je nemogućnost prikaza cjelovitog genoma i heterogenosti tumora. Informacije dobivene biopsijom su promjenjive i stečena rezistencija nastala tokom liječenja ne može se procijeniti ili analizirati u originalnom uzorku tumora. Tekuće biopsije razvijene su kao minimalno invazivna i jeftinija alternativa tradicionalnim biopsijama. Cirkulirajući tumorski biomarkeri mogu se naći u urinu, cerebrospinalnom likvoru, izljevima i slično, međutim krv je glavni izvor za učinkovito odvajanje i analizu cirkulirajućeg tumorskog materijala. Metodom tekuće biopsije moguće je jednostavnim vađenjem krvi otkriti bolest, a longitudinalnim uzorkovanjem tijekom razdoblja liječenja pratiti evoluciju bolesti i odgovor na terapiju. Budući da je karcinom dojke heterogena bolest, molekularne promjene nastale tijekom liječenja mogu utjecati na terapijski odgovor, zbog čega je neophodno pratiti te promjene i prilagoditi liječenje u skladu s tim. (26)

Tijekom rasta primarnog tumora i kasnije njegove metastatske diseminacije, niz njegovih komponenti odlazi u cirkulaciju nakon događaja kao što su apoptoza, nekroza itd. Marker cirkulirajuće krvi, kao što su CTC i ctDNA, imaju velik značaj za dijagnozu karcinoma, praćenje terapije i razvoj personalizirane medicine.

Cirkulirajuće tumorske stanice su diseminirane stanice primarnog karcinoma ili metastatskog sjedla koje se nalaze u perifernoj krvi. Nedavne studije pokazuju da se CTC mogu koristiti za predviđanje recidiva i usmjeravanje terapijskog odabira. CTC daje informacije o genomskim

abnormalnostima pronađenim na metastatskim mjestima koje se razmatraju u kontekstu nastanka metastatskog procesa i razvoja rezistencije na lijekove.

Cirkulirajuća DNK je fragmentirana DNK koja potječe iz tumora i oslobađa se u krv. Može nastati apoptozom, nekrozom ili aktivnim izdvajanjem tumorskih stanica. Cirkulirajuća DNK ima poluživot dug od 15 minuta do 2 sata. Fluktuacije u razinama ctDNA koreliraju s opterećenjem tumora što ctDNA čini dinamičnim biomarkerom za praćenje razvoja tumora, predviđanje odgovora na liječenje i određivanje prognoze. Analiza ctDNK u krvi pacijentica ima dijagnostički značaj u otkrivanju karcinoma dojke. Dokazano je da oboljeli imaju više razine ctDNK od zdravih subjekata, te da razine ctDNK koreliraju s naprednijim stadijima bolesti, točnije s veličinom tumora i zahvaćenošću limfnih čvorova. Nažalost, u ranom stadiju karcinoma dojke razine ctDNK mogu biti vrlo niske. Postotak ctDNA mutantnih molekula u odnosu na ukupni broj molekula na određenoj genomskoj poziciji kvantitativno je povezan s ishodom, pri čemu su veće razine ctDNA povezane s kraćim ukupnim preživljavanjem. Za razliku od ranog nemetastatskog karcinoma dojke, u većini metastatskih karcinoma pronalazi se viša razina ctDNA. Kod metastatske bolesti, pomoću analize ctDNA otkrivaju se onkogene mutacije čija prisutnost vodi liječenje u smjeru specifične terapije. Također, može se koristiti i za dijagnostiku recidiva kod prethodno liječenih pacijenata s ranim karcinomom dojke. Pokazalo se da povećanje razine ctDNA može predvidjeti progresiju bolesti nekoliko mjeseci prije standardnih tehnika snimanja, kao i odgovor na liječenje ranije nego bilo koji drugi markeri. Konačno, analiza ctDNA pruža informacije o klonalnoj evoluciji i heterogenosti tumora te je korisna u praćenju bolesti kako bi se procijenio odgovor na terapiju koja je u tijeku i sukladno tome odredila prognoza bolesti. (26, 27)



Nekoliko uvjeta bi trebalo biti ispunjeno prije implementiranja ctDNA u redovitu kliničku primjenu. Prije svega, treba se procijeniti troškovna i klinička učinkovitost, osigurati infrastruktura i usavršiti tehnika izvođenja postupka u laboratorijima. Ukoliko analiza ctDNA postane dostupnija, a rezultati se povežu s kliničkim značajkama, pojavit će se novi algoritmi za predviđanje osjetljivosti na lijekove i nove terapijske kombinacije. (26)

## 19. ZAKLJUČAK

Noviteti u terapiji karcinoma dojke, nude nove mogućnosti i poboljšane ishode za svakog pojedinca pogođenog ovom bolešću. Dostignuća poput razvoja ciljane terapije, imunoterapije i precizne medicine, revolucionirala su terapijski pristup, omogućujući personaliziranu i učinkovitiju strategiju liječenja karcinoma dojke. Nadalje, budućnost terapije karcinoma dojke uključuje holistički pristup, fokusirajući se na sveobuhvatnu potpurnu skrb za oboljele od postavljanja dijagnoze, tijekom i nakon provedene terapije. To uključuje uspostavljanje psihološke i emocionalne dobrobiti, upravljanje nuspojavama liječenja i pružanje dugoročne podrške.

Kontinuirana procjena dosadašnjih terapijskih sustava i uspostava novih mogućnosti otvorit će put za učinkovitije režime liječenja. Područje terapije karcinoma dojke nastavlja se brzo razvijati, a informiranost o najnovijim istraživanjima i rezultatima kliničkih ispitivanja ključno je za pružanje optimalne skrbi pacijentima. Buduće studije i razvoj novih terapijskih mogućnosti kreću se u smjeru iznimno precizne medicine što obećava svijetlu budućnost s krajnjim ciljem što bolje kvalitete života i izlječenja.

## 20. SAŽETAK

Karcinom dojke je najčešće dijagnosticirani karcinom ženske populacije. Terapija karcinoma dojke posljednjih je godina doživjela značajni napredak, a noviteti nude dodatne mogućnosti i poboljšane ishode za svakog pojedinca pogođenog ovom bolešću. Među najznačajnije napretke u liječenju svrstava se razvoj ciljanih terapija i imunoterapije. Nadalje, genomsko profiliranje otvorilo je vrata preciznoj medicini koja se temelji na specifičnoj prilagodbi svakom pojedinom pacijentu. Ispitivanja o utjecaju genetike na razvoj terapijske rezistencije mogla bi pridonijeti razvoju personaliziranih lijekova s djelovanjem na temelju polimorfizma gena. Upotrebom nanočestica postiže se ciljano djelovanje lijeka na tumorske stanice, ali istodobno i dijagnostička korist. Konačno, posljednjih godina razvila se neinvazivna metoda analize tumorskih biomarkera koja omogućava jednostavno praćenje bolesti i adekvatnu prilagodbu plana liječenja. Budući ciljevi su prilagodba inovacija za svakodnevnu kliničku primjenu te velik broj novih ispitivanja čijim bi se spoznajama moglo približiti pobjedi nad karcinomom dojke.

Ključne riječi: karcinom dojke, imunoterapija, genomski, genski polimorfizam, tumorski biomarkeri

## 21. SUMMARY

Breast cancer is the most commonly diagnosed cancer in the female population. Breast cancer therapy has made significant advancements in recent years, and these novelties offer additional possibilities and improved outcomes for individuals affected by this disease. Among the most significant advances in treatment are the development of targeted therapies and immunotherapy. Furthermore, genomic profiling has opened the doors to precision medicine, which is based on specific adaptations for each individual patient. Studies on the impact of

genetics on the development of therapeutic resistance could contribute to the evolution of personalized drugs based on gene polymorphism. The use of nanoparticles enables targeted drug action on tumor cells while also providing diagnostic benefit. Finally, in recent years, non-invasive methods for analyzing tumor biomarkers have been developed, allowing for easy disease monitoring and appropriate adjustment of the treatment plan. The future goals are the adaptation of innovations for everyday clinical use and a large number of new studies that could bring us closer to defeating breast cancer.

Key-words: breast cancer, immunotherapy, genomic, gene polymorphism, tumor biomarkers

## 22. LITERATURA

- 1- 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.
- 2- Damjanov I., Seiwerth S., Jukić S., Nola M. Patologija. 5. prerađeno i dopunjeno izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2018.
- 3- F. Paulsen, J. Waschke; Sobotta, Atlas anatomije čovjeka, Opća anatomija i lokomotorni sustav, Svezak 1, Naklada Slap, Republika Hrvatska, 2013.
- 4- Guyton A.C., Hall J.E. Medicinska fiziologija. Udžbenik, trinaesto izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2017.
- 5- Łukasiewicz, S.; Czezelewski, M.; Forma, A.; Baj, J.; Sitarz, R.; Stanisławek, A. Breast Cancer—Epidemiology, Risk Factors, Classification, Prognostic Markers, and Current Treatment Strategies—An Updated Review. *Cancers* [Internet]. 2021. [citirano 15.05.2023.]

Dostupno na: <https://doi.org/10.3390/cancers13174287>

- 6- who.int [Internet]. Ženeva, Švicarska: World Health Organization. Cancer. [ažurirano 26.03.2021.; citirano 16.05.2023.].  
Dostupno na: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>
- 7- Tečić Vuger, Ana, et al. "Karakteristike i prognoza bolesnica s trostruko negativnim rakom dojke: hrvatska monoinstitucijska retrospektivna kohortna studija." *Acta clinica Croatica*, vol. [Internet]. 2020. [citirano 15.05.2023.] 59., br. 1. str. 108-108.  
Dostupno na: <https://doi.org/10.20471/acc.2020.59.01.12>.
- 8- cancer.gov [Internet]. National Cancer Institute; *Breast Cancer Treatment (PDQ®)–Health Professional Version* [ažurirano 10.03.2023.; citirano 17.05.2023.].  
Dostupno na: [https://www.cancer.gov/types/breast/hp/breast-treatment-pdq#\\_183\\_toc](https://www.cancer.gov/types/breast/hp/breast-treatment-pdq#_183_toc)
- 9- Orrantia-Borunda E, Anchondo-Nuñez P, Acuña-Aguilar LE, Gómez-Valles FO, Ramírez-Valdespino CA. Subtypes of Breast Cancer. In: Mayrovitz HN. editor. *Breast Cancer*. Brisbane (AU): Exon Publications. [Internet]. 2022. [citirano 16.05.2023.]  
Dostupno na: <https://doi.org/10.36255/exon-publications-breast-cancer-subtypes>
- 10- Clusan L, Ferrière F, Flouriot G, Pakdel F. A Basic Review on Estrogen Receptor Signaling Pathways in Breast Cancer. [Internet]. 2023. [citirano 16.05.2023.]  
Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37047814/>
- 11- Ades F, Tryfonidis K, Zardavas D. The past and future of breast cancer treatment-from the papyrus to individualised treatment approaches. *Ecancermedicalsecience*. [Internet]. 2017. [citirano 14.05.2023.]  
Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5481194/>
- 12- Hrvatski zavod za javno zdravstvo. [Internet]. Nacionalni plan ranog otkrivanja raka dojke [ažurirano 17.02.2020.; citirano 14.05.2023.]  
Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/aktualnosti/nacionalni-program-ranog-otkrivanja-raka-dojke/>

- 13- Burstein H.J., Chagpar A.B., Vora S.R. Tumor, node, metastasis (TNM) staging classification for breast cancer. UpToDate. 2022. Apr [Internet]. 2022. [citirano 15.05.2023.]  
Dostupno na: [https://www.uptodate.com/contents/tumor-node-metastasis-tnm-staging-classification-for-breast-cancer?search=breast%20cancer&topicRef=737&source=see\\_link#H27](https://www.uptodate.com/contents/tumor-node-metastasis-tnm-staging-classification-for-breast-cancer?search=breast%20cancer&topicRef=737&source=see_link#H27)
- 14- Waks AG, Winer EP. Breast Cancer Treatment: A Review. JAMA. 2019 Jan 22;321(3):288-300. doi: 10.1001/jama.2018.19323. [Internet]. 2019. [citirano 15.05.2023.]  
Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30667505/>
- 15- Prutki, M., Petrovečki, M., Valković Zujić, P., Ivanac, G., Tadić, T., Štimac, D., ... Miletić, D. (2022). Smjernice za radiološko dijagnosticiranje i praćenje bolesnica oboljelih od raka dojke. Liječnički vjesnik. [Internet]. 2022 [citirano 17.05.2023.] 144 (1-2), 1-14.  
Dostupno na: <https://doi.org/10.26800/LV-144-1-2-1>
- 16- Daniyal A, Santoso I, Gunawan NHP, Barliana MI, Abdulah R. Genetic Influences in Breast Cancer Drug Resistance. Breast Cancer (Dove Med Press). [Internet]. 2021 [citirano 18.05.2023.] 9;13:59-85.  
Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33603458/>
- 17- Ban, M. i Vrdoljak, E. (2022). HER2-low napredno liječenje raka dojke. Libri Oncologici. [Internet]. 2022. [citirano 18.05.2023.]50 (2-3), 125-125.  
Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/clanak/417817>
- 18- cancer.gov [Internet]. National Cancer Institute; Immunotherapy to Treat Cancer [ažurirano 24.9.2019.; citirano 18.05.2023.].  
Dostupno na: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/immunotherapy#how-does-immunotherapy-work-against-cancer>
- 19- Emens LA, Loi S. Immunotherapy Approaches for Breast Cancer Patients in 2023. Cold Spring Harb Perspect Med. [Internet]. 2023. [citirano 18.05.2023.] 3;13(4):a041332.  
Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37011999/>

- 20- Franzén AS, Raftery MJ, Pecher G. Implications for Immunotherapy of Breast Cancer by Understanding the Microenvironment of a Solid Tumor. *Cancers (Basel)*. [Internet]. 2022. [citirano 18.05.2023.] 29;14(13):3178.
- Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9264853/>
- 21- who.int [Internet]. Ženeva, Švicarska: World Health Organization. Genomics. [ažurirano: 12.11.2020.; citirano 16.05.2023.].
- Dostupno na : <https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/genomics#:~:text=The%20main%20difference%20between%20genomics,and%20development%20of%20the%20organism>
- 22- Dar MA, Arafah A, Bhat KA, Khan A, Khan MS, Ali A, Ahmad SM, Rashid SM, Rehman MU. Multiomics technologies: role in disease biomarker discoveries and therapeutics. *Brief Funct Genomics*. [Internet].2023 [citirano 19.05.2023.]13;22(2):76-96.
- Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35809340/>
- 23- cancer.gov [Internet]. National Cancer Institute; Cancer Genomics Overview [ažurirano 24.9.2019.; citirano 18.05.2023.].
- Dostupno na: <https://www.cancer.gov/ccg/research/cancer-genomics-overview#:~:text=Cancer%20genomics%20research%20also%20contributes,a%20more%20personalized%20treatment%20strategy>
- 24- cancer.gov [Internet]. National Cancer Institute; Advances in Breast Cancer Research [ažurirano 28.9.2022.; citirano 20.05.2023.].
- Dostupno na: <https://www.cancer.gov/types/breast/research>
- 25- Choi, H.; Kim, K. Theranostics for Triple-Negative Breast Cancer. *Diagnostics* [Internet]. 2023 [citirano 19.05.2023.], 13, 272.
- Dostupno na: <https://www.mdpi.com/2075-4418/13/2/272>
- 26- Sant, M.; Bernat-Peguera, A.; Felip, E.; Margelí, M. Role of ctDNA in Breast Cancer. *Cancers*. [Internet]. 2022, [citirano 15.05.2023.] 14, 310.

Dostupno na: <https://www.mdpi.com/2072-6694/14/2/310>

27- Addanki S, Meas S, Sarli VN, Singh B, Lucci A. Applications of Circulating Tumor Cells and Circulating Tumor DNA in Precision Oncology for Breast Cancers. Int J Mol Sci. [Internet]. 2022 [citirano 19 .05.2023.] 16;23(14):7843.

Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35887191/>

## 23. POPIS SLIKA

Slika 1. Anatomija dojke.....8

## 24. POPIS TABLICA

Tablica 1. Molekularna klasifikacija karcinoma dojke.....17

## 25. ŽIVOTOPIS

Antonia Čubranić je rođena 29.12.1998. godine u Rijeci. Godine 2006. upisuje Osnovnu školu „Fran Krsto Frankopan“ u Baški nakon koje 2013. godine upisuje opći smjer Prve sušačke gimnazije u Rijeci. Nakon završetka srednjoškolskog obrazovanja 2017. godine, iste godine upisuje Integrirani preddiplomski i diplomski studij medicine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Rijeci.