

# Rak dojke - suvremene metode liječenja

---

Tomljenović, Tomislav

Master's thesis / Diplomski rad

2021

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:163:795583>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-03**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



**Tomislav Tomljenović**

**Rak dojke – suvremene metode liječenja**

**DIPLOMSKI RAD**

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2021.

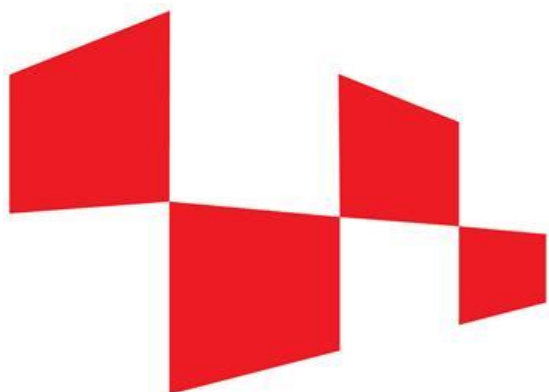
Ovaj diplomski rad je prijavljen na kolegiju Analitika lijekova Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta i izrađen u Zavodu za analitiku i kontrolu lijekova pod stručnim vodstvom izv. prof. dr. sc. Mirande Sertić.

## Zahvala

Želim se zahvaliti svojoj obitelji i prijateljima na podršci tijekom cijelog studija.

Također se želim zahvaliti i svojoj mentorici na kvalitetnim savjetima i pomoći prilikom izrade ovoga rada.

Ovaj je rad sufinancirala Hrvatska zaklada za znanost projektom Nova bioanalitička rješenja za personalizaciju terapije raka dojke (HRZZ-UIP-2019-04-8461).



**HRZZ**

Hrvatska zaklada  
za znanost

## POPIS KRATICA

A2aR- adenoziński A2a receptor

ACT- eng. Adoptive Cell Therapy, terapija usvojenim stanicama

AI- inhibitor aromataze

AJCC- eng. American joint committee on cancer, Američko udruženje za rak

AKT- serin/treonin protein kinaza

AMP- adenzin monofosfat

APBI- eng. accelerated partial breast irradiation, ubrzano zračenje dojke

ATP- adenzin trifosfat

*BRCA 1* i *2*- kratica od *BReast CAncer* gene

CDK- ciklin-ovisna kinaza

CT- kompjuterizirana tomografija

DC- dendritičke stanice

EGFR- eng. epidermal growth factor receptor, receptor epidermalnog faktora rasta

ER- estrogenski receptori

FDA- eng. Food and drug association, udruga za hranu i lijekove

GnRH- gonadotropin-otpuštajući hormon

Gy- eng. Gray, mjerna jedinica za apsorbiranu dozu ionizirajućeg zračenja

HER- eng. human epidermal growth factor, ljudski epidermalni faktor rasta

HNT- hormonska nadomjesna terapija

HR- hormonski receptor

IDO- indolamin 2,3-dioksigenaza

LHRH- lutein-otpuštajući hormon

MAPK- mitogenom aktivirana protein kinaza

MDSC- eng. myeloid-derived suppressor cells, mijeloid-derivirane supresorske stanice

MHC- kompleks histokompatibilnosti

MRI- magnetska rezonanca

mTOR- eng. mechanistic target of rapamycin, mehanistička meta rapamicina

pCR- eng. pathological complete response, ukupni patološki odgovor

PD1- protein programirane stanične smrti 1

PD-L1- ligand programirane stanične smrti 1

PET- pozitronska emisijska tomografija

*PIK3CA*- eng. phosphoinositide-3-kinase, catalytic, alpha polypeptide, fosfoinozimid-3-kinaza, katalitički, alfa polipeptid

PMRT-eng. postmastectomy irradiation, zračenje nakon mastektomije

PR- progesteronski receptori

SERM- selektivni modulator estrogenskih receptora

TIL- tumor infiltrirajući limfociti

TME- tumorski mikrookoliš

TMB- eng. tumor mutation burden, tumorsko mutacijsko opterećenje

TNBC- trostruko negativni oblik raka dojke

TNM- sustav za procjenu proširenosti tumora; uključuje procjenu primarnog tumora (oznaka T), stanje regionalnih limfnih čvorova (oznaka N) te prisutnost udaljenih metastaza (oznaka M)

VEGF- vaskularni endotelni faktor rasta

## SADRŽAJ

### 1. UVOD

1.1. Anatomija i fiziologija dojke.....	9
1.2. Rak dojke	
1.2.1. Epidemiologija.....	11
1.2.2. Etiologija.....	12
1.2.3. Vrste i podtipovi raka dojke	
1.2.3.1. Vrste raka dojke.....	14
1.2.3.2. Podtipovi raka dojke.....	15
1.2.4. Simptomi.....	15
1.2.5. Dijagnostika.....	16
1.2.6. Uklanjanje uzorka stanica dojke za daljnje testiranje (biopsija).....	17
1.2.7. Određivanje stadija bolesti.....	19
2. OBRAZLOŽENJE TEME.....	22
3. MATERIJALI I METODE.....	24
4. REZULTATI I DISKUSIJA	
4.1. Liječenje	
4.1.1. Programi prevencije i rano otkrivanje.....	26
4.1.2. Kirurško liječenje.....	28
4.1.2.1. Kontraindikacije.....	28
4.1.2.2. Priprema.....	29
4.1.2.3. Tehnike.....	29
4.1.2.4. Klinički značaj.....	30
4.1.3. Kemoterapija.....	31
4.1.3.1. Kemoterapijski lijekovi koji se koriste za rak dojke.....	32
4.1.3.2. Primjena kemoterapije.....	33
4.1.3.3. Moguće nuspojave kemoterapije.....	33
4.1.4. Radioterapija.....	34
4.1.4.1. Tehnike zračenja.....	34
4.1.4.1.1. Hipofrakcinacija.....	34
4.1.4.1.2. Ubrzano zračenje dijela dojke.....	34
4.1.4.1.3. Zračenje nakon mastektomije.....	34
4.1.5. Hormonska terapija.....	35
4.1.5.1. Vrste hormonske terapije.....	36

4.1.5.2. Korištenje hormonske terapije u liječenju raka dojke.....	38
4.1.5.3. Nuspojave hormonske terapije.....	41
4.1.5.4. Mehanizmi rezistencije na inhibitore aromataze.....	42
4.1.5.4.1. Usporedba AI sa kombinacijom AI i ciljanog lijeka.....	42
4.1.5.4.2. Daljnje liječenje u pacijentica sa AI-rezistentnim tumorima.....	43
4.1.5.4.3. Promjene uzrokovane terapijom inhibitorima aromataze.....	44
4.1.6. Imunoterapija.....	45
4.1.6.1. Dvostruka uloga imunskog sustava kod raka dojke.....	45
4.1.6.2. Imunosni biomarkeri-prognostička i predviđajuća uloga.....	46
4.1.6.3. Kombinacija radioterapije i imunoterapije.....	47
4.1.6.4. Kombiniranje kemoterapije sa imunoterapijom.....	48
4.1.6.5. CDK4/6 inhibitori i imunološka terapija.....	49
4.1.6.6. HER2 usmjerena terapija i imunoterapija.....	49
4.1.6.7. PARP inhibicija i imunoterapija.....	50
4.1.6.8. Prijenos usvojenih stanica.....	51
4.1.6.9. Tumorski antigeni i cjepiva kod raka dojke.....	52
4.1.6.10. Zaključci i budući smjerovi.....	54
5.ZAKLJUČCI.....	56
6.LITERATURA.....	59
7.SAŽETAK/SUMMARY.....	64
8.TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA/BASIC DOCUMENTATION CARD...68	



# **1. UVOD**

## 1.1. Anatomija i fiziologija dojke

### 1.1.1. Anatomija

U odraslih žena dojka se nalazi između drugog i šestog/sedmog rebra. Baza dojke proteže se od granice sternuma medijalno do srednje aksijalne linije lateralno i obuhvaća i površinsku i duboku fasciju prsnog zida. Dvije trećine dojke se nalazi ispred prsnog mišića, ostatak se nalazi ispred prednjeg nazupčanog mišića. Produženje gornjeg vanjskog kvadranta dojke, koje se naziva i Spenceovim repom, se proteže u pazuh (Mcguire, 2016.).

#### **Komponente dojke**

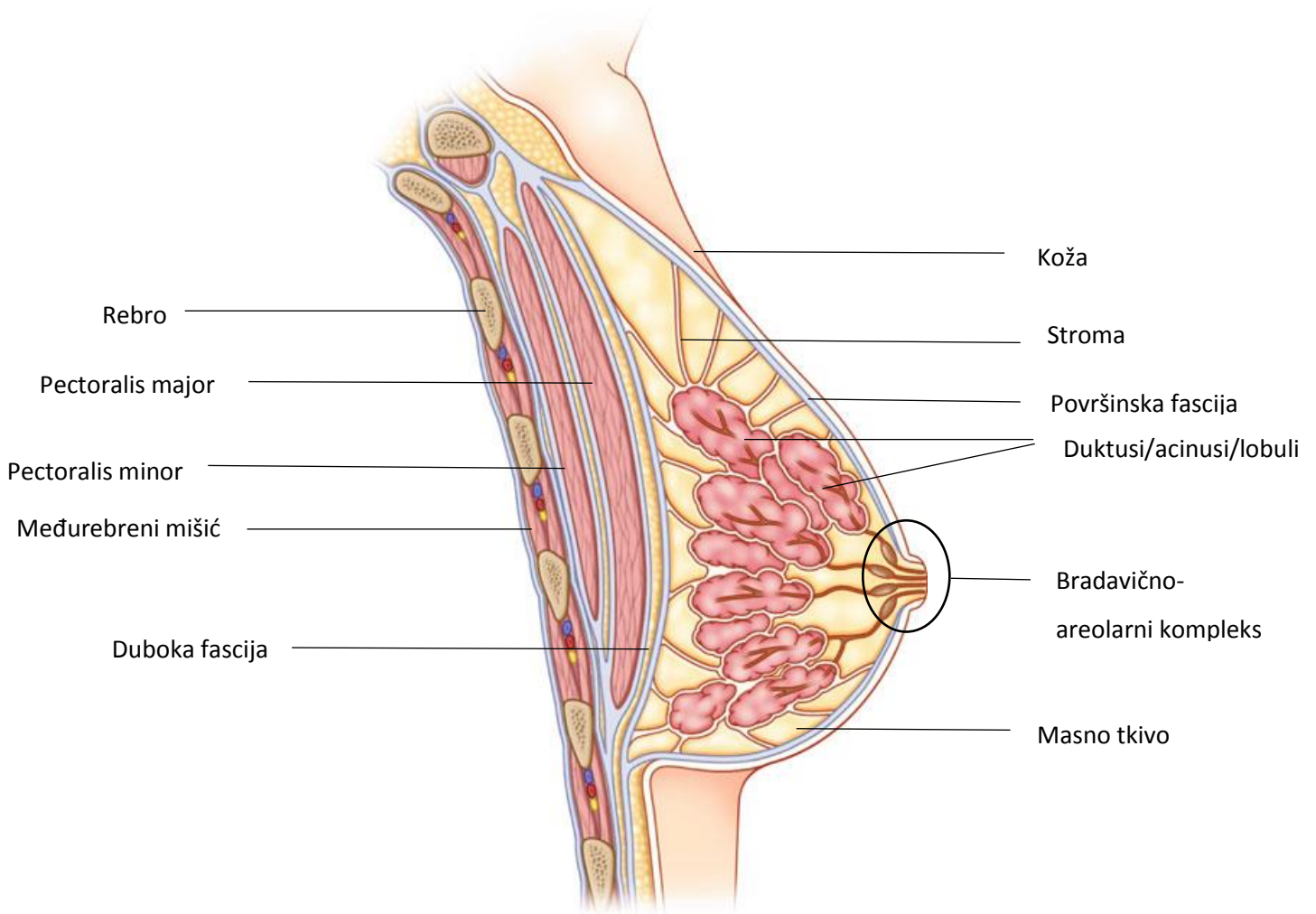
- Koža- koža je površinski sloj dojke. Dermis se spaja s površinskom fascijom.
- Površinska fascija- sloj se nalazi odmah ispod kože. Nastavlja se na površinsku abdominalnu i cervikalnu fasciju. Zajedno sa dubokom fascijom obavija parenhim dojke.
- Parenhim dojke- parenhim se sastoji od tri glavne vrste tkiva: žljezdanog epitela, fibrozne strome i potpornih struktura i masti. Žljezdani epitel zauzima oko 10-15% odrasle ženske dojke. Sastoji se od 15-20 režnjeva, od kojih se svaki sastoji od nekoliko režnjića. Ti režnjići se nazivaju terminalnim duktusima ili acinusima odnosno žlijezdama koje proizvode mlijeko. Veliki mliječni kanali su obloženi s dva sloja kockastog epitela, dok manji kanali imaju jedan sloj. Duktalni epitel je u potpunosti okružen mioepitelnim stanicama koje služe za tjeranje mlijeka kroz duktuse. Ove stanice su okružene kontinuiranom bazalnom membranom. Proboj kroz ovu membranu razlikuje invazivni karcinom od karcinoma in situ (Mcguire, 2016.). Duktusi se šire u sinuse ispod bradavično-areolarnog kompleksa i potom se otvaraju preko 10-15 otvora na bradavici. Fibrozna stroma i potporne strukture se najčešće nazivaju Cooperovim ligamentima. Ovi ligamenti su fibrozne vrpce vezivnog tkiva koje se protežu kroz dojku i ulažu se u dermis. Uključenje tumora i kontrakcija ovih vrpce uzrokuje izbočenje koje se može napipati u obliku kvržice. Ostatak dojke se sastoji od adipoznog tkiva (masti). Omjer masnog i žljezdanog tkiva se povećava s dobi i maksimalan je u postmenopauzi.
- Bradavično-areolarni kompleks- kao što je gore opisano, svaki režanj dojke vodi do duktalne strukture koja se zatim širi i stvara veliki mliječni kanal (2–4 mm) koji se nastavlja oblikovati u sinus. Sinus je obložen raslojenim skvamoznim pločicama epitela. Taj se sinus tada sužava i prelazi u ampulu bradavice (0,4–0,7 mm). Areola se sastoji od kombinacije lojnih, znojnih i pomoćnih žlijezda koje formiraju Montgomeryjeve tuberkule. Glatka mišićna vlakna se nalaze u areoli, šire se u bradavicu i odgovorna su

za njenu erekciju. Erekcija je stimulirana senzornim živčanim završecima i Meissnerovim tjelešcima koja se nalaze unutar dermisa bradavice (Mcguire, 2016.).

- Duboka fascija- sloj koji je duboko ispod parenhima dojke i obavija prsni mišić. Nastavlja se kaudalno na duboku abdominalnu fasciju i proteže se od sternuma lateralno do pazuha i kranijalno do ključne kosti.

### Menopauzalne promjene

Nastup menopauze se povezuje s prirodnim i naglim padom tjelesne produkcije estrogena i progesterona. Nedostatak hormonske stimulacije rezultira progresivnim smanjenjem žlijezdanog tkiva u dojci, kao i povećanjem masnog tkiva. Takvo smanjenje gustoće tkiva dojke čini ga pogodnijim za mamografska ispitivanja. Zbog ovog razloga je detekcija neoplazmi mamografijom jednostavnija u menopauzalnih žena nego u mladih, premenopauzalnih žena (Ellis, Mahadevan, 2013.).



Slika 1. Anatomija dojke (Preuzeto i prilagođeno iz Mcguire, 2016.)

### 1.1.2. Fiziologija

Prije puberteta nema značajnijih razlika u funkciji i strukturi između muške i ženske dojke. Na histološkoj razini, prepubertetska dojka i kod muškaraca i kod žena, sastoji se od više rudimentarnih kanala postavljenih obodno. Na slijepom kraju svakog rudimentarnog kanala su slabo razvijeni, ali potencijalno sekretorni acinusi (Ellis, Mahadevan, 2013.).

Nastupom puberteta uviđa se seksualni dimorfizam koji se manifestira u značajnim promjenama u morfologiji i funkciji ženske dojke. Ove promjene su rezultat odgovora dojke na utjecaj hormona. Sljedeće stavke se odnose samo na žensku dojku. Primarna funkcija ženske dojke je laktacija (izraz koji obuhvaća sintezu, lučenje i izbacivanje mlijeka). Uz to, ženska dojka je i istaknuta sekundarna seksualna značajka.

Na rast ženskih dojki u pubertetu primarno utječe estrogen (estradiol) koji inducira proliferaciju i grananje sustava kanalića kao i sazrijevanje bradavica (Ellis, Mahadevan, 2013.). Za razvoj i proliferaciju acinusa na krajevima duktusa je zaslužan sinergistički učinak estrogena i progesterona. Unutar tkiva dojke postoji nekoliko stimulatornih i inhibitornih parakrinih faktora koji utječu na dijeljenje i diferencijaciju stanica. Ovi parakrini faktori uključuju: faktore rasta slične inzulinu, epidermalni faktor rasta i transformirajući faktor rasta  $\beta$ .

## 1.2. Rak dojke

### 1.2.1. Epidemiologija

Rak dojke je najčešća vrsta raka kod žena u svijetu. Svake godine brojka novih dijagnosticiranih slučajeva raka dojke veća je od 1 700 000, a oko 500 000 oboljelih žena umre od ove zloćudne bolesti. Incidencija raka dojke u SAD-u se postepeno povećava zadnjih nekoliko desetljeća. Procjenjuje se da će u 2021. godini biti dijagnosticirano 281 550 novih slučajeva i da će umrijeti oko 43 600 žena (<https://www.cancer.org/>). Pojavnost raka dojke se povećava s dobi, iako se tempo porasta usporava nakon menopauze. Procjenjuje se da je 2020. godine u Hrvatskoj incidencija iznosila 120,3/100000 stanovnica, a mortalitet od istoga je iznosio 32,8/100000 (<https://www.hzjz.hr/>).

### 1.2.2. Etiologija

Rak dojke je najčešće tumorsko oboljenje kod žena i javlja se oko 100 puta češće kod žena nego kod muškaraca pa se spol može smatrati jednim od važnijih faktora. Ostale važne faktore možemo podijeliti na negenetske i genetske (Feng i sur., 2018.). Najvažniji negenetski čimbenici su opisani u nastavku.

- Obiteljska povijest bolesti

Iako manje od 15% žena s rakom dojke imaju člana obitelji s ovom bolešću, žene koje imaju krvne srodnike s rakom dojke imaju veći rizik. Na primjer, ako imaju majku, sestru ili kćer sa navedenom bolešću rizik im se udvostručuje, a ako imaju 2 takva člana u obitelji onda se rizik utrostručuje. Također je povišen rizik i u žena koje imaju muškog člana (oca ili brata) sa rakom dojke (Feng i sur., 2018.).

- Rasa

Općenito, bijela rasa je sklonija razvoju raka dojke od afroameričke iako je bolest češća kod afroameričkih žena ispod 45 godina. Nadalje, afroameričke žene su sklonije umiranju od raka u bilo kojoj dobi. Druge rase kao što su azijske, latinoamerikanke i indijanke imaju manji rizik od umiranja uzrokovanog rakom dojke (Feng i sur., 2018.).

- Određena dobroćudna stanja dojke

Žene sa gušćim dojčkama na mamogramu imaju 1,5-2 puta veći rizik od žena sa prosječnom gustoćom dojke iako na gustoću dojke utječe više čimbenika kao što su dob, menopauzalni status, korištenje određenih lijekova (kao što je hormonska nadomjesna terapija) i trudnoća (Feng i sur., 2018.).

- Kontracepcija

Mnoge metode kontracepcije koriste hormone, a to može povećati rizik od raka dojke. Žene koje koriste oralnu kontracepciju imaju nešto veći rizik od žena koje ne koriste kontracepciju, ali taj rizik nestaje prestankom primjene kontracepcije. Teorijski, žene koje koriste flastere, intrauterine implantate i druge kontraceptivne metode također imaju povećani rizik za razvoj raka dojke (Feng i sur., 2018.).

- Hormonska nadomjesna terapija nakon menopauze

Estrogen (često kombiniran sa progesteronom) često se koristi u olakšavanju simptoma menopauze i u prevenciji osteoporoze. Kombinirana primjena je potrebna u većini slučajeva jer upotreba samog estrogena može povećati rizik raka maternice. Postmenopauzalna HNT povećava rizik sa razvoj raka dojke i smrtnost od istoga, kao i vjerojatnost da se bolest može otkriti tek u naprednijem stadiju. Ovaj rizik se javlja nakon najmanje dvije godine primjene, ali je također reverzibilan. Međutim, kod upotrebe hormonske nadomjesne terapije duže od 15 godina dokazan je porast rizika od raka dojke i maternice pa bi u konačnici prije uvođenja takve terapije trebalo procijeniti odnos koristi i rizika (Feng i sur., 2018.).

Postoje i drugi negenetski rizici kao što su: izlaganje radijaciji, pretjerana konzumacija alkohola, pretilost, nedostatak tjelesne aktivnosti itd.

Što se genetskih čimbenika tiče, oko 5-10% slučajeva je uzrokovano genetskim naslijeđem. Česte su mutacije u genima *BRCA 1* i *2*, *PTEN* ili *TP53*. Geni su odgovorni i za promjenu i hiperaktivaciju signalnih puteva u stanici od kojih su najznačajniji putevi preko estrogenih (ER), HER2 i Wnt receptora (Feng i sur., 2018.).

### 1.2.3. Vrste i podtipovi tumora dojke

#### 1.2.3.1. Vrste raka dojke

Rak dojke može započeti u različitim područjima dojke-kanalićima (duktusima), lobulima, a u nekim slučajevima i u tkivima između njih (<https://www.breastcancer.org/>).

Rak dojke može biti invazivan ili neinvazivan (<https://www.cancer.net/>). Invazivni rak dojke se širi u okolna tkiva i/ili udaljene organe. Neinvazivni rak se ne širi izvan mliječnih duktusa ili lobula u dojci. Većina karcinoma dojke počinje u duktusima ili lobulima i nazivaju se duktalni ili lobularni karcinomi:

- duktalni karcinom: karcinomi započinju u stanicama koje oblažu mliječne kanale i čine većinu karcinoma dojke
  - duktalni karcinom in situ: neinvazivni karcinom koji se nalazi samo u duktusu i ne širi se izvan njega
  - invazivni ili infiltrirajući duktalni karcinom: karcinom koji se širi izvan duktusa
- invazivni lobularni karcinom: rak koji je počeo u lobulima i koji se proširio izvan njih

Manje česte vrste raka dojke uključuju:

- Medularni
- Mucinozni
- Tubularni
- Metaplastični
- Papilarni
- Upalni rak dojke-agresivni tip koji čini 1-5% svih karcinoma dojke
- Pagetova bolest-vrsta raka dojke koja počinje u duktusima bradavice. Najčešće je neinvazivan.

### 1.2.3.2. Podtipovi raka dojke

Postoje 3 glavna podtipa raka dojke koji se određuju specifičnim pretragama na uzorku tumora. Ti testovi pomažu liječniku kako bi saznao više o karcinomu i kako bi odredio optimalnu terapiju. Iz testiranja tumora može se saznati je li karcinom:

- Pozitivan na hormonske receptore

Rak dojke koji pokazuje ekspresiju estrogenskih (ER) i/ili progesteronskih (PR) receptora se smatra pozitivnim na hormonske receptore, i javljaju se kod više od 67% slučajeva. Ovi receptori su proteini koji se nalaze u stanicama. Rast ovih tipova karcinoma može ovisiti o estrogenu i/ili progesteronu. Rak pozitivan na hormonske receptore se može pojaviti u bilo kojoj dobi, ali češće se javlja kod žena koje su ušle u menopauzu. Karcinomi bez ovih receptora se nazivaju karcinomima negativnim na hormonske receptore (<https://www.cancer.net/>).

- HER2 pozitivan

Rast oko 20% rakova dojke ovisi o genu koji se zove receptor ljudskog epidermalnog faktora rasta (eng. human epidermal growth factor 2, HER2). Ovi karcinomi se zovu HER2 pozitivni i imaju brojne kopije HER2 gena ili visoke razine HER2 proteina. Ovi proteini se nazivaju receptorima. *HER2* gen proizvodi HER2 protein koji se nalazi na stanicama raka i važan je za njihov rast (ubrzava ga). Karcinomi s niskim razinama HER2 se smatraju HER2 negativnim (<https://www.cancer.net/>).

- Trostruko negativan

Ako tumor ne izražava ER, PR i HER2 onda se naziva trostruko negativnim. Trostruko negativni karcinom čini oko 15% invazivnih karcinoma dojke. Češće se javlja kod mlađih žena, naročito kod Afro- i Latinoamerikanki. Trostruko negativni karcinom je također češći u žena s mutacijom u BRCA1 genu. Stručnjaci preporučuju da se svi ljudi s trostruko negativnim karcinomom dojke mlađi od 60 godina testiraju na mutacije BRCA gena (<https://www.cancer.net/>).

### 1.2.4. Simptomi

Znakovi i simptomi raka dojke (<https://www.mayoclinic.org/>) uključuju:

- kvržicu na dojci ili zadebljanje koje je drukčije od ostalog tkiva koje ga okružuje
- promjene u veličini, obliku ili izgledu dojke
- promjene na koži oko dojke (npr. pojava jamica)
- guljenje, ljuskanje ili krastanje areola ili kože dojke
- crvenilo ili jamice na koži dojke (izgled poput kore naranče)



### 1.2.5. Dijagnostika

Ispitivanja i postupci koji se koriste u dijagnozi raka dojke uključuju (<https://www.mayoclinic.org/>):

- Pregled dojke  
Liječnik provjerava obje dojke i limfne čvorove u pazuhu tražeći bilo kakve kvržice ili druge abnormalnosti.
- Mamogram  
Mamogram je rendgenski pregled dojke. Mamogrami su često korišteni u probiru raka dojke. Ako je abnormalnost otkrivena u probirnom mamogramu, liječnik može zatražiti dijagnostički mamogram za dodatnu procjenu stanja.
- Ultrazvuk dojke  
Ultrazvuk koristi zvučne valove kako bi proizveo slike struktura koje se nalaze duboko unutar tijela. Ultrazvuk se koristi kako bi se utvrdilo je li nova kvržica na dojci čvrsta tvorevina ili cista ispunjena tekućinom.
- Magnetska rezonanca dojke  
Uređaj za magnetsku rezonanciju koristi magnetske i radio valove kako bi stvorio slike unutrašnjosti dojke. Prije magnetske rezonance pacijent prima injekciju boje. Za razliku od drugih metoda vizualizacije, MRI ne koristi zračenje za stvaranje slike.

### 1.2.6. Uklanjanje uzorka stanica dojke za daljnje testiranje (biopsija)

Biopsija je jedini siguran način za dijagnozu raka dojke. Tijekom biopsije liječnik koristi specijalnu iglu uz pomoć rendgena ili druge metode vizualizacije kako bi izvukao jezgru tkiva iz sumnjivog područja. Često se na tom području ostavi mali metalni marker kako bi se ono lakše identificiralo u budućim pretragama. Uzorci biopsije se šalju u laboratorij na analizu gdje stručnjaci analiziraju jesu li stanice kancerozne. Uzorak se također analizira kako bi se odredilo koje su stanice uključene u rak dojke, agresivnost (stupanj) raka, kao i imaju li stanice raka hormonske receptore ili druge receptore koji bi mogli utjecati na opcije liječenja.

#### Analiza uzorka biopsije

Analiza uzoraka uzetih tijekom biopsije može pomoći liječniku da sazna više o posebnostima raka i na taj način dobije bolji uvid u opcije liječenja. Analiza obuhvaća sljedeće:

- Karakteristike tumora

Ispitivanje tumora pod mikroskopom se koristi kako bi se utvrdilo radi li se o invazivnom ili neinvazivnom; duktalnom, lobularnom ili drugom tipu raka dojke te je li se rak proširio na limfne čvorove. Također se ispituju i rubovi tumora, mjeri se udaljenost od tumora do ruba tkiva koje je uklonjeno i to označava širinu tumora.

- ER i PR

Testiranje na ER i PR pomaže u određivanju rizika od ponovne pojave raka, kao i u određivanju liječenja koje će s najvećom vjerojatnošću smanjiti rizik od povratka raka. Općenito, hormonska terapija, koja se još naziva i endokrina terapija, smanjuje vjerojatnost rekurencije ER i PR pozitivnih vrsta tumora. Smjernice preporučuju da bi se status ER-a i PR-a trebao testirati na tumoru dojke i svim područjima širenja kod svih pacijenata kojima je dijagnostičiran invazivni oblik ili rekurencija raka dojke. Kod pacijentica s invazivnim oblikom, testiranje na ER se preporučuje kako bi utvrdilo može li hormonska terapija smanjiti rizik od raka dojke u budućnosti (<https://www.cancer.net/>).

- HER2

Ispitivanje statusa HER2 u raku dojke pomaže odrediti mogu li lijekovi koji ciljaju HER2 receptore, kao što su trastuzumab i pertuzumab, pomoći u liječenju bolesti. Ovo testiranje se vrši samo za invazivne oblike. Smjernice preporučuju da bi se HER2 testiranje trebalo obaviti pri prvoj dijagnozi invazivnog oblika raka. Dodatno, ako se rak proširio na drugi dio tijela ili se vratio nakon liječenja, testiranje na HER2 bi se trebalo ponoviti na novom tumoru ili područjima gdje se tumor proširio. HER2 ispitivanja su uglavnom jasno pozitivna ili negativna, što znači da rak ima ili visoke ili niske vrijednosti HER2. Rijetko se dešava da rezultati nisu jasni, u tom slučaju se provode druge metode testiranja

(<https://www.cancer.net/>). Ako je rak HER2 pozitivan, preporučena opcija je HER2 ciljana terapija. Ako je tumor HER2 negativan, HER2 ciljana terapija se ne preporuča i trebalo bi razmotriti druge opcije liječenja.

- Stupanj razvoja

Stupanj razvoja tumora se također određuje iz biopsije. Stupanj razvoja se odnosi na to koliko drukčije stanice raka izgledaju od zdravih stanica, kao i jesu li one brzo- ili spororastuće. Ako rak izgleda slično zdravom tkivu i ima diferencirane grupe stanica tada se naziva dobro diferenciranim tj. tumorom niske malignosti. Ako kancerozno tkivo izgleda jako diferencirano u odnosu na zdravo tkivo, tada ga nazivamo loše diferenciranim odnosno visoko malignim tumorom. Postoje 3 stupnja razvoja: stupanj 1 (dobro diferenciran), stupanj 2 (umjereno diferenciran) i stupanj 3 (loše diferenciran) (<https://www.cancer.net/>).

### 1.2.7. Određivanje stadija bolesti

Klasifikacija raka dojke se vrši pomoću TNM sustava koji je osnovalo Američko udruženje za rak (AJCC- eng. American joint committee on cancer, Američko udruženje za rak). TNM sustav (tablica 1.) obuhvaća sljedeće kliničke karakteristike:

- veličina tumora kao i je li se proširio u okolno tkivo (T)
- je li se tumor proširio u limfne čvorove (N)
- je li se tumor proširio u druge dijelove tijela izvan dojke (M).

Stadiji raka dojke (tablica 2.) se označavaju kao brojevi na skali od 0 do 4, pri čemu stadij 0 opisuje neinvazivne oblike koji ostaju na svojoj originalnoj lokaciji, a stadij 4 označava invazivne oblike koji su se proširili izvan dojke u druga tkiva (<https://www.breastcancer.org/>). Nalazi sadrže podatke pomoću kojih se određuje stadij raka dojke, primjerice je li rak ograničen na jedno područje dojke ili se proširio u ostala zdrava tkiva unutar dojke kao i je li se proširio na druge dijelove tijela.

**Tablica 1. TNM-klasifikacija raka dojke (Vrdoljak i sur., 2013)**

Tis	Karcinom <i>in situ</i>
T1	Tumor do 2 cm u promjeru
T2	Tumor od 2 do 5 cm
T3	Tumor veći od 5 cm
T4	Tumor koji zahvaća kožu ili prsni koš
N0	Bez zahvaćenja limfnih čvorova
N1	Tumorom zahvaćena 1-3 limfna čvora u aksili
N2	Tumorom zahvaćeno 4-9 limfnih čvorova u aksili
N3	Tumorom zahvaćeno 10 ili više limfnih čvorova u aksili
M0	Bez udaljenih presadnica
M1	Udaljene presadnice

**Tablica 2. Stadiji karcinoma dojke** (Vrdoljak i sur., 2013.)

Stadij 0	Tis N0 M0
Stadij I	T1 N0 M0
Stadij IIA	T0-T2 N0-N2 M0
Stadij IIB	T2N1M0, T3N0M0
Stadij III	AT0N2M0, T1N2M0, T2N2M0, T3N1M0, T3N2M0
Stadij IV	Bilo koji T, bilo koji N, M1

Postoje i dodatna slova i brojevi nakon T, N i M koja opisuju detaljnije karakteristike kao što su: stupanj tumora, status hormonskih receptora, HER2 status itd.

## **2. OBRAZLOŽENJE TEME**

U ovom se radu opisuju suvremene metode liječenja karcinoma dojke. Odabir najpogodnije metode liječenja je individualan za svakog pacijenta i ovisi o stadiju bolesti koji se utvrđuje biopsijom ili nekom drugom vrstom pretraga. Ciljevi liječenja su produljenje života pacijenata uz što manje nuspojava izazvanih terapijom, stoga se svakodnevno istražuju novi lijekovi i metode koje će pomoći u postizanju tih ciljeva.

### **3. MATERIJALI I METODE**



U pisanju ovog rada korišteni su relevantni udžbenici iz medicinske fiziologije, osnove patologije, patofiziologije, farmakologije i kliničke onkologije čiji su literaturni podaci vezani uz rak dojke i njegovo liječenje. Dan je pregled osnovnih saznanja o raku dojke (anatomija, fiziologija, etiologija, rizični čimbenici, dijagnoza) i o najčešćim metodama njegovog liječenja (kirurško liječenje, radioterapija, kemoterapija, hormonska terapija, imunoterapija). Osim navedene literature, koristio sam se i stručnim te znanstvenim radovima do kojih sam došao pretraživanjem bibliografskih baza podataka (prema ključnim riječima (breast cancer, chemotherapy in treatment of breast cancer, breast cancer treatment methods, use of radiotherapy in breast cancer, breast cancer hormonal therapy etc.) te rezultatima pretraživanja mrežnih stranica.

## **4. REZULTATI I DISKUSIJA**

## 4.1. Liječenje

### 4.1.1. Programi prevencije i rano otkrivanje

Dojka je najčešće mjesto razvoja raka u žena izuzev kože. Mnogi klinički i genetički faktori povećavaju rizik razvoja bolesti. Trenutne strategije za smanjenje rizika razvoja raka dojke uključuju primarnu prevenciju kao što su: izbjegavanje pušenja, korištenja egzogenih hormona i pretjeranog izlaganja ionizirajućem zračenju, održavanje normalne težine, tjelovježba, dojenje, zdrava prehrana i izbjegavanje konzumacije alkohola. Kemoprevencijski lijekovi su dostupni za pacijente visokog rizika. Mastektomija i/ili ovariectomija su razumna rješenja u žena koje imaju delecije mutacije gena koji drastično povećavaju rizik razvoja raka u obje dojke. Danas se razvijaju i personalizirani pristupi koji se temelje na znanjima o imunom sustavu i tumorskom mikrookolišu kao i o njihovoj ulozi u razvoju raka (Sauter, 2018.). Što se tiče ranog otkrivanja, razni biomarkeri i mikrovalne dijagnostičke tehnike pokazuju obećavajuće rezultate, međutim te tehnike nisu još dovoljno razvijene. U nastavku je popis dijagnostičkih tehnika zajedno s njihovim ograničenjima i vremenom trajanja.

Tablica 3. Uobičajene metode pregleda dojke i njihova ograničenja (Preuzeto i prilagođeno iz Wang, 2017.)

Vrsta	Primjena	Osjetljivost *	Specifičnost *	Ograničenja	Vrijeme
Mamografija	Slika kosti, meko tkivo i krvne žile istovremeno; sjene zbog gustih tkiva	67.8%	75.0%	Ionizirajuće zračenje, niska osjetljivost i specifičnost; osjetljivost pada s povećanjem gustoće tkiva	nekoliko sekundi
Ultrazvuk	Procjena kvržica nađenih u mamografiji; nije prikladan za koštane strukture	83.0%	34.0%	Niska osjetljivost; iskusan stručnjak treba vršiti ispitivanje; niska rezolucija slike	10–20 min
MRI	Mlade žene s visokim rizikom; prikazuje male detalje mekih tkiva	94.4%	26.4%	Skupo; ne mogu se otkriti neke vrste raka kao što su duktalni i lobularni karcinom	40–60 min
CT	Za određivanje i prikazivanje udaljenih metastaza u jednom ispitivanju	91%	93%	Niska osjetljivost; rizici zračenja; skup uređaj	5 min
PET	Funkcionalno prikazivanje bioloških procesa; prikazivanje metastaza ili odgovora na terapiju	61.0%	80.0%	Ionizirajuće zračenje, radioaktivna injekcija za praćenje	90–240 min

\* Osjetljivost i specifičnost su povezani s vrstom raka i strukturom dojke.

#### 4.1.2. Kirurško liječenje

Operacija je bila temelj terapije raka dojke nekoliko desetljeća. Višestruke studije u posljednjih nekoliko desetljeća su dovele do promjene iz radikalnih u manje ekstremne pristupe, tj. one koje teže očuvanju dojke. Često se kirurško liječenje kombinira s adjuvantnom ili neoadjuvantnom terapijom, uključujući hormonsku terapiju, kemoterapiju i/ili radioterapiju. S druge strane, mastektomija uključuje uklanjanje cijelog tkiva dojke (Czajka i Pfeifer, 2020.).

Postoje višestruke indikacije za mastektomiju. One uključuju pacijente s naprednijim oblicima bolesti, uključujući T2 tumore (veće od 5 cm), multicentrične ili multifokalne oblike ili upalni rak dojke (koji se smatra T4 oblikom bolesti). Još jedna indikacija za mastektomiju su i pacijenti s Pagetovom bolesti što upućuje na tumorske stanice u epidermisu bradavično-areolarnog kompleksa. Ukoliko se planira operacija koja uključuje očuvanje dojke važna je precizna lokalizacija tumora. Stoga je za najbolje ishode potrebna dobra suradnja između onkologa i radiologa. Postoji više opcija preoperativne lokalizacije. Najpoznatija je lokacija žičanom iglom koja se postavlja na dan operacije, najčešće uz pomoć mamografije ili ultrazvuka. Ponekad je potrebno i više žica kako bi se omeđili tumori veći od 2 cm (Czajka i Pfeifer, 2020.).

##### 4.1.2.1. Kontraindikacije

Apsolutne kontraindikacije za lumpektomiju uključuju: prijašnje izlaganje zračenju, trudnoću, multicentrične tumore (oblici koji su prisutni u više od jednog kvadranta dojke), nejasne okvire tumora (veliki tumori koji prodiru u susjedne strukture) i nesposobnost podnošenja radioterapije. Relativne kontraindikacije uključuju: multifokalne tumore, bolest vezivnog tkiva i tumore koji su veliki u odnosu na dojku. Rekurencija ili rak dojke u dojci koja je prethodno ozračena zahtjeva terapiju mastektomijom. Za mastektomiju postoji malo kontraindikacija. Ona je kontraindicirana u pacijenata s poznatim metastatskim oblikom, kao i u pacijenata koji ne podnose opću anesteziju ili kojima je potrebna neoadjuvantna terapija kako bi smanjili tumor prije operacije (Czajka i Pfeifer, 2020.).

#### 4.1.2.2. Priprema

Uobičajeno se pacijenti kojima se uoči abnormalna tvorevina na pregledu ili snimanju šalju na biopsiju iglom radi dijagnoze. Za vrijeme biopsije, tkivo se označava radi buduće terapije. Marker koji označavaju tkivo su naročito korisni kod pacijenata na neoadjuvantnoj kemoterapiji gdje se lezije teško lociraju. Nakon biopsije pacijenti mogu biti podvrgnuti dodatnim pretragama, ali one nisu nužne (Czajka i Pfeifer, 2020.).

#### 4.1.2.3. Tehnike

##### Lumpektomija

Postoje različiti izrazi koji opisuju ovaj oblik operacije koji pokušava očuvati tkivo dojke kao što su kvadrantektomija, lumpektomija ili djelomična mastektomija. Ovi nazivi se malo razlikuju u tehnikama, ali cilj im je isti - očuvanje dojke.

##### Mastektomija

Tehnika mastektomije je znatno napredovala od svojih radikalnih početaka krajem 19.st. Modificirana je 1972. godine i od tada se koristi u suvremenoj medicini. Ovaj postupak uključuje eliptični rez, uključujući bradavično-areolarni kompleks i uklanjanje cijelog tkiva dojke kao i fascije prsnog mišića. Modificirana radikalna mastektomija uključuje i izrezivanje aksilarnih limfnih čvorova razine 1-3 (Czajka i Pfeifer, 2020.).

##### Komplikacije

Općenito se operacija raka dojke smatra postupkom niskog rizika. Ipak, moguće su višestruke komplikacije i za lumpektomiju i za mastektomiju. Dodatno, oba postupka mogu dovesti do hematoma, infekcije ili nekroze kože. Ozljede okolnih krvnih žila, uključujući aksilarnu venu su također moguće, a moguća su i oštećenja živca koja dovode do senzoričkih ili motornih defekata.

#### 4.1.2.4. Klinički značaj

Rak dojke često zahtjeva operaciju kao dio liječenja. Odluka o mastektomiji ili o operaciji očuvanja dojke ovisi i o pacijentu i o tijeku bolesti. Neki pacijenti trebaju kemoterapiju i/ili radioterapiju kako bi smanjili tumor prije operacije kao kod upalnih oblika raka dojke. U većini slučajeva rane faze bolesti operacija je prvi korak. Nakon operacije adjuvantno zračenje se preporuča u gotovo svih pacijenata koji su podvrgnuti operacijama očuvanja dojke zbog visokog rizika od rekurencije. Endokrina terapija se preporuča u trajanju od minimalno 5 godina u pacijenata čiji su tumori pozitivni na hormonske receptore (npr., estrogenski i progesteronski) i često se preporuča kao profilaksa u žena s visokim rizikom. Kemoterapija se također preporuča u agresivnijim tumorima kao i u trostruko negativnim oblicima (Czajka i Pfeifer, 2020.).

### 4.1.3. Kemoterapija

Kemoterapija koristi lijekove kako bi zaustavila rast tumorskih stanica, bilo ubijanjem stanica ili zaustavljanjem njihove diobe. Kada je kemoterapija uzeta oralno ili injektirana u venu ili mišić dolazi do ulaska lijeka u krvotok i on tada dolazi do tumorskih stanica u cijelom tijelu (sistemska kemoterapija) (PDQ Adult Treatment Editorial Board, 2021.).

Ne trebaju sve žene s rakom dojke kemoterapiju, ali postoje situacije u kojima se ona preporuča kao što su:

- Nakon operacije (adjuvantna kemoterapija): adjuvantna kemoterapija se daje kako bi se uništile stanice raka koje su mogle zaostati nakon operacije ili su se proširile, a ne mogu se vidjeti na dijagnostičkim pretragama. Ako bi se takvim stanicama dozvolio rast one bi mogle izrasti u tumore u drugim dijelovima tijela stoga se adjuvantna kemoterapija koristi kako bi se smanjio rizik od rekurencije.
- Prije operacije (neoadjuvantna kemoterapija): neoadjuvantna terapija se koristi kako bi se smanjio tumor koji se zatim uklanja operacijom. Zbog toga se neoadjuvantna kemoterapija često koristi kod lokalno uznapredovalih oblika. Isto tako se davanjem terapije prije uklanjanja tumora može uočiti kako tumor reagira na terapiju. Ako se nakon prvog ciklusa kemoterapije tumor ne smanji, onda je potrebna promjena terapije. Neoadjuvantna kemoterapija također smanjuje rizik od rekurencije.



#### 4.1.3.1. Kemoterapijski lijekovi koji se koriste za rak dojke

Kemoterapija se može davati prije ili poslije operacije. U većini slučajeva, kemoterapija je najdjelotvornija ako se koriste kombinacije lijekova, najčešće 2 ili 3 lijeka. Danas se koriste brojne kombinacije, ali najbolja kombinacija još uvijek nije definirana (PDQ Adult Treatment Editorial Board, 2021.).

Adjuvantni i neoadjuvantni lijekovi:

- Antraciklini, kao što su doksorubicin i epirubicin
- Taksani, kao što su paklitaksel i docetaksel
- 5-fluorouracil (5-FU) ili kapecitabin
- Ciklofosamid
- Karboplatin

Lijekovi za metastatski rak dojke:

- Taksani, kao što su paklitaksel, docetaksel i albumin-vezani paklitaksel
- Antraciklini, kao što su doksorubicin i epirubicin
- Spojevi platine (cisplatin, karboplatin)
- Vinorelbin
- Kapecitabin
- Gemcitabin
- Iksabepilon
- Eribulin

Iako se za liječenje ranih oblika raka dojke često koriste kombinacije lijekova, u kemoterapiji metastatskih oblika se najčešće koristi jedan lijek.

Za oblike koji su HER2 pozitivni, jedan ili više lijekova koji djeluju na HER2 se kombiniraju s kemoterapijom.

#### 4.1.3.2. Primjena kemoterapije

Kemoterapeutici za rak dojke se uobičajeno primjenjuju intravenski, bilo u obliku injekcije ili infuzije. Terapija se primjenjuje kod liječnika ili u bolnici. Za primjenu terapije je često potreban centralni venski kateter. On se koristi za davanje lijekova, krvnih produkata, nutrijenata ili fluida izravno u krv, ali i za vađenje krvi za pretrage (PDQ Adult Treatment Editorial Board, 2021.).

Kemoterapija se daje u ciklusima nakon kojih slijedi period oporavka od učinaka lijekova. Ciklusi traju najčešće oko 2 ili 3 tjedna. Raspored varira ovisno o lijekovima koji se koriste. Npr., kod nekih lijekova se kemoterapija daje samo prvi dan ciklusa, a kod nekih se primjenjuje jednom tjedno ili nekoliko dana zaredom. Adjuvantna i neoadjuvantna kemoterapija se često daje u ukupnom trajanju od 3 do 6 mjeseci, ovisno o kombinaciji lijekova, njihovoj djelotvornosti i podnošljivosti terapije.

#### 4.1.3.3. Moguće nuspojave kemoterapije

Kemoterapija može imati različite nuspojave koje ovise o vrsti i dozi lijeka, kao i o trajanju terapije. Neke od najčešćih nuspojava su:

- Gubitak kose
- Promjene na noktima
- Upale usne šupljine
- Gubitak apetita ili promjene težine
- Mučnina i povraćanje
- Proljevanje

Kemoterapija može djelovati i na krvotvorne stanice u koštanoj srži što može dovesti do:

- Povećanog rizika od infekcija (zbog niskog broja bijelih krvnih stanica)
- Sklonosti modricama i krvarenju (zbog niskog broja trombocita)
- Umora (zbog niskog broja eritrocita i zbog drugih razloga)

Ove nuspojave uglavnom nestanu nakon završetka terapije. Postoje i načini koji pomažu u smanjenju nuspojava, kao što su lijekovi protiv mučnine i povraćanja i sl.

#### 4.1.4. Radioterapija

Radioterapija igra ključnu ulogu u terapiji raka dojke uklanjanjem subkliničkih oblika bolesti nakon kirurškog uklanjanja velikih tumora. Zračenje smanjuje stopu rekurencije i povećava stopu preživljavanja u pacijenata s ranim stadijem raka dojke nakon operacije i u pacijenata s pozitivnim limfnim čvorovima koji su podvrgnuti mastektomiji (Yang i Ho, 2013.).

Kontraindikacije za radioterapiju se dijele na apsolutne i relativne. Apsolutne uključuju: trudnoću, multicentrične tumore ili difuzne kalcifikacije (naizgled slične metastazama). Relativne kontraindikacije uključuju povijest prethodne radioterapije i vaskularne bolesti. Mastektomija ostaje standardna terapija u pacijenata koji dožive rekurenciju unutar dojke nakon liječenja (Yang i Ho, 2013.).

##### 4.1.4.1. Tehnike zračenja

Standardni tijek radioterapije cijele dojke sastoji se od 50 do 50,4 Gy isporučenih u 25 do 26 frakcija, nakon čega slijedi povećanje od 10 do 16 Gy do tumorskog sloja. Razvijeno je nekoliko alternativnih metoda dostave zračenja, a sve u svrhu skraćivanja vremena liječenja, povećanje podnošljivosti i/ili smanjenja izloženosti normalnih tkiva. Svaka tehnika i shema fracioniranja trebaju se prilagoditi anatomiji pacijenta, karakteristikama tumora i dostupnosti institucionalnih resursa.

##### 4.1.4.1.1. Hipofrakcinacija

Hipofrakcinacija podrazumijeva dostavu iznadprosječnih doza zračenja u kratkom vremenskom periodu. U početku se povezivala s kasnim komplikacijama stoga je njena primjena prekinuta. Međutim razvojem radiobiologije metoda je ponovno postala popularna u SAD-u.

##### 4.1.4.1.2. Ubrzano zračenje dijela dojke

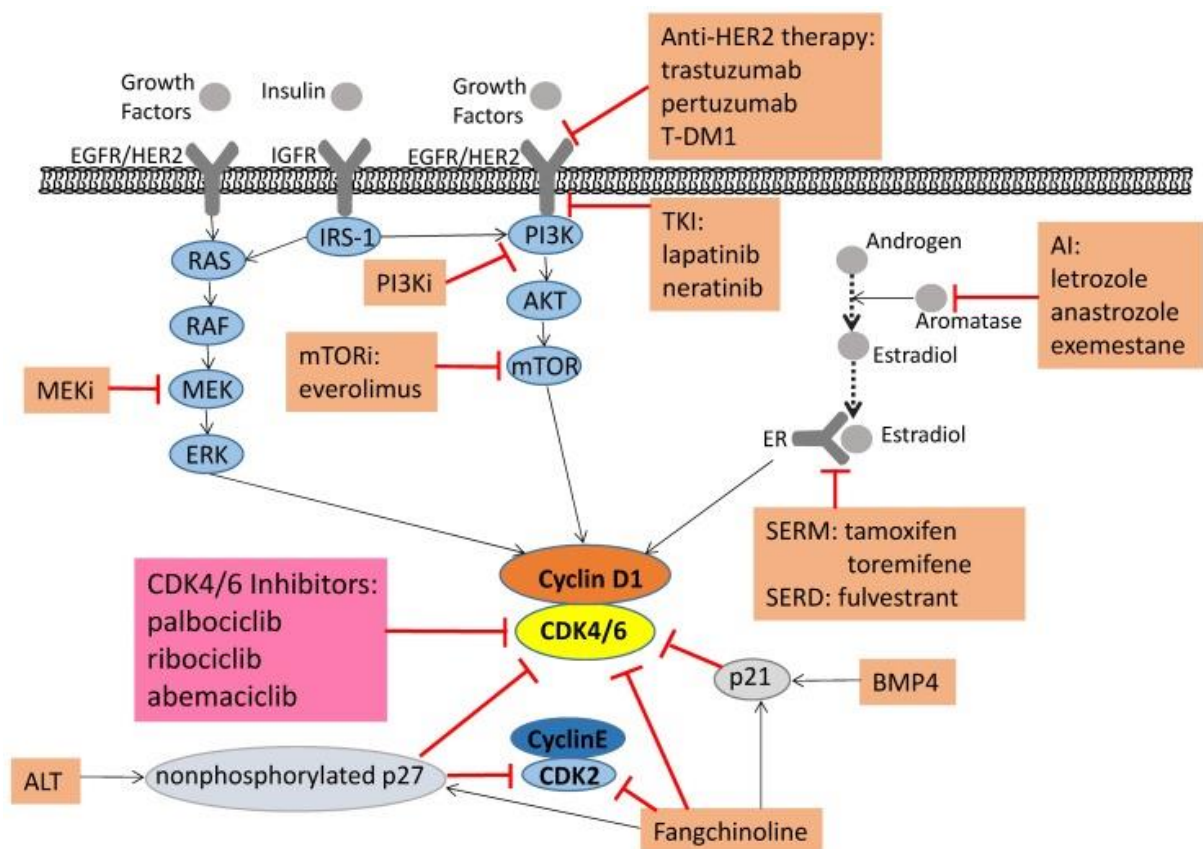
APBI (eng. accelerated partial breast irradiation, ubrzano zračenje dojke) je postao popularna terapija zračenja. APBI dostavlja iznadprosječne doze dnevnog zračenja u postkiruršku šupljinu plus 1-2 cm izvan nje tijekom jednog do dva tjedna i tako smanjuje izlaganje normalnog tkiva zračenju. Istraživanja pokazuju da se 80-90% rekurencije javlja na mjestu ektomije tako da je potreba za ovom metodom zračenja u potpunosti opravdana (Yang i Ho, 2013.).

##### 4.1.4.1.3 Zračenje nakon mastektomije

PMRT (eng. postmastectomy irradiation, zračenje nakon mastektomije) se koristi za liječenje područja s rizikom lokalne i regionalne rekurencije koji nisu izrezani u radikalnoj mastektomiji kao što su limfne žile prsnog zida i aksilarni i supraklavikularni limfni čvorovi, kao i limfni čvorovi unutar dojke.

#### 4.1.5. Hormonska terapija

Hormonska (ili endokrina) terapija usporava ili zaustavlja rast hormon-osjetljivih tumora blokadom tjelesne sposobnosti proizvodnje hormona ili interferiranjem s učincima hormona na stanice raka dojke. Tumori koji nisu osjetljivi na hormone i nemaju hormonske receptore ne odgovaraju na ovu vrstu terapije. Hormonska terapija raka dojke se ne bi trebala miješati s menopauzalnom hormonskom terapijom koja obuhvaća terapiju estrogenom (sam ili u kombinaciji s progesteronom) kako bi se olakšali simptomi menopauze (<https://www.cancer.gov/>). Ove dvije vrste terapije imaju suprotne učinke: hormonska terapija raka dojke blokira rast hormon-pozitivnih tumora dojke, dok menopauzalna hormonska terapija može stimulirati rast hormon-pozitivnih tumora. Iz tog razloga je potrebno da pacijentice koje imaju hormon-pozitivni tumor (a uzimaju nadomjesnu hormonsku terapiju) prekinu uzimati tu terapiju. Na slici se nalaze signalni putevi povezani s tumorigenezom kao i lijekovi koji djeluju na te puteve.



Slika 2. : Signalni putevi povezani s tumorigenezom i kombinirane terapije koje ublažavaju rezistenciju na lijekove (Preuzeto iz Niu, Xu, Sun, 2019.)

#### 4.1.5.1. Vrste hormonske terapije

Postoji nekoliko strategija za terapiju hormon-pozitivnog raka dojke:

➤ **Blokiranje funkcije jajnika:**

Jajnici su glavni izvor estrogena u premenopauzalnih žena pa se kod njih razine estrogena smanjuju supresijom funkcije jajnika (to se naziva i ovarijalna ablacija). Ovarijalna ablacija se može izvršiti kirurški uklanjanjem jajnika (postupak se zove ooforektomija) ili zračenjem, a ti načini ablacije su uobičajeno trajni. U premenopauzalnih žena uklanjanje jajnika učinkovito uzrokuje prijelaz u postmenopauzalno stanje. To može omogućiti korištenje drugih oblika hormonske terapije kao što je terapija inhibitorima aromataze.

Sve ove metode mogu uzrokovati simptome menopauze, uključujući valunge, noćno znojenje, vaginalnu suhoću i promjene raspoloženja (<https://www.cancer.gov/>).

Postoje i privremeni načini ablacije kao što su terapija agonistima gonadotropin-otpustajućeg hormona (GnRH) koji su poznati i kao agonisti hormona koji stimulira luteinizirajući hormon (LHRH). Oponašanjem GnRH ovi hormoni interferiraju sa signalizacijom koja stimulira jajnike da proizvode estrogen. Lijekovi koji su odobreni za supresiju jajnika od strane FDA su goserelin i leuprolid.

➤ **Blokiranje produkcije estrogena:**

Inhibitori aromataze (AI) su lijekovi koji se koriste kako bi blokirali aktivnost enzima aromataze kojeg tijelo koristi kako bi stvorilo estrogen u jajnicima i drugim tkivima. Inhibitori aromataze se primarno koriste kod postmenopauzalnih žena jer jajnici premenopauzalnih žena proizvode previše aromataze pa ju inhibitori ne mogu učinkovito blokirati. Ipak, ovi lijekovi se mogu koristiti u premenopauzalnih žena ukoliko se daju zajedno s lijekom koji suprimira funkciju jajnika. Primjeri inhibitora aromataze odobrenih od strane FDA su anastrozol, letrozol (oni privremeno inaktiviraju aromatazu) i trajni inhibitor eksemestan (<https://www.cancer.gov/>).

U postmenopauzalnih žena, lijekovi kao što su letrozol, anastrozol i eksemestan, odnosno treća generacija inhibitora aromataze, mogu inhibirati aromatizaciju androgena in vivo za više od 99% i tako smanjuju proliferaciju i rast hormonski ovisnih oblika tumora. Oni su trenutno prva linija liječenja raka dojke (Winer i sur., 2005.). Ipak, stopa odgovora se kreće između 35 i 70% prema novijim studijama, a korist terapije može biti i niža u naprednijim oblicima bolesti (Miller, 2006.).

S druge strane imaju veću učinkovitost i poboljšani sigurnosni profil naspram svojih prethodnika kada se radi o liječenju hormon-ovisnih oblika raka dojke. Randomizirane kliničke studije pokazuju da treća generacija inhibitora aromataze ima veću ili jednaku učinkovitost od tamoksifena tako da bi mogli djelovati i na karcinome koji su otporni na tamoksifen (Paridaens i sur., 2008.). Ipak, prethodna rezistencija na druge oblike endokrine terapije povezuje se sa smanjenim odgovorom na inhibitore aromataze (Rose, 2003.).

➤ **Blokiranje učinaka estrogena:**

Nekoliko vrsta lijekova interferira sa sposobnošću estrogena da stimulira rast stanica raka dojke:

- Selektivni modulatori estrogenskih receptora (SERMovi) se vežu na estrogenske receptore i sprječavaju vezanje estrogena. Primjeri SERMova koje je odobrila FDA su tamoksifen i toremifen.  
Zbog vezanja na estrogenske receptore SERMovi ne moraju nužno blokirati učinke estrogena, već ih mogu i oponašati, ovisno o lokaciji u tijelu. Npr., tamoksifen blokira učinke estrogena u tkivu dojke, ali se ponaša kao estrogen u maternici i kostima.
- Drugi antiestrogeni lijekovi, kao što je fulvestrant, djeluju na nešto drugačiji način. Kao i SERMovi, fulvestrant se veže na estrogenske receptore i blokira njihovo djelovanje. Ipak, za razliku od SERMova, fulvestrant ne oponaša estrogen pa se zato naziva čistim antiestrogenom. Također, vezanjem fulvestranta estrogenski receptor je označen za destrukciju.

#### 4.1.5.2. Korištenje hormonske terapije u liječenju raka dojke

Postoje 3 glavna načina na koje se hormonska terapija koristi za liječenje hormon-pozitivnih rakova dojke:

➤ **Adjuvantna terapija za rani stadij raka dojke:**

Tamoksifen je odobren od strane FDA za adjuvantnu hormonsku terapiju u pre- i postmenopauzalnih žena (i muškaraca) s ER-pozitivnim ranim rakom dojke, a inhibitori aromataze anastrozol, letrozol i eksemestan su odobreni za upotrebu kod postmenopauzalnih žena. Istraživanje je pokazalo da žene koje primaju adjuvantnu terapiju s tamoksifenom najmanje 5 godina nakon operacije ranog stadija raka dojke imaju smanjeni rizik od rekurencije i smanjeni rizik od smrti u sljedećih 15 godina.

Do nedavno je većina žena koja je primala adjuvantnu terapiju u svrhu smanjenja rizika od rekurencije uzimala tamoksifen svaki dan tijekom 5 godina. Međutim, otkrivanjem novije hormonske terapije (inhibitora aromataze) došlo je do promjene u pristupu hormonskoj terapiji (<https://www.cancer.gov/>).

Nakon operacije koristi se hormonska terapija kako bi se smanjio rizik od povratka raka. Uzimanje inhibitora aromataze (bilo samog ili s tamoksifenom) se pokazalo boljim od korištenja samog tamoksifena u periodu od 5 godina.

Ove kombinacije su se pokazale korisnima:

- tamoksifen 2 do 3 godine, zatim AI do kraja 5. ili 10. godine liječenja
- AI 2 do 3 godine, zatim tamoksifen do kraja 5. godine liječenja
- tamoksifen 5 godina, zatim AI 5 godina
- tamoksifen 5 do 10 godina (za žene koje ne mogu uzimati AI)

Za većinu postmenopauzalnih žena čiji je rak hormon-pozitivan većina liječnika preporuča uzimanje inhibitora aromataze u jednom trenutku adjuvantne terapije. Trenutno standardna terapija uključuje uzimanje ovih lijekova u periodu od 5 godina, kao zamjena se koristi tamoksifen u periodu od 5 godina ili naizmjenična terapija u kombinaciji s tamoksifenom u trajanju od minimalno 3 godine. Za žene s većim rizikom rekurencije preporuča se terapija inhibitorom aromataze u trajanju od 10 godina. Tamoksifen je opcija kod žena koje ne mogu uzimati inhibitore aromataze (pri čemu se pokazalo da je on učinkovitiji ako se koristi 10 godina naspram uobičajenih 5 godina) (<https://www.cancer.gov/>).

Muškarci s ranim stadijem ER-pozitivnog raka dojke terapiju uobičajeno započinju tamoksifenom. Oni koji su na terapiji inhibitorom aromataze uglavnom uzimaju i GnRH

agonist. Odluke o vrsti i trajanju adjuvantne hormonske terapije su složene i moraju biti donešene na individualnoj bazi uz konzultaciju s onkologom.

➤ **Terapija uznapreovalog ili metastatskog raka dojke:**

Nekoliko vrsta hormonske terapije je odobreno za liječenje metastatskog ili rekurentnog hormon-osjetljivog raka dojke. Hormonska terapija je također opcija liječenja za ER-pozitivni rak dojke koji se ponovno pojavio u dojci, prsnom zidu ili u obližnjim limfnim čvorovima nakon liječenja.

Dva SERMa, tamoksifen i toremifen, su odobreni za liječenje metastatskog raka dojke. Antiestrogen fulvestrant je odobren kod postmenopauzalnih žena s metastatskim ER-pozitivnim rakom dojke koji se proširio nakon liječenja drugim antiestrogenima. Fulvestrant je odobren i kod postmenopauzalnih žena s HR-pozitivnim, HER2-negativnim lokalno uznapreovalim ili metastatskim rakom koji prethodno nije bio liječen hormonskom terapijom. Dodatno, može se koristiti i u premenopauzalnih žena koje su imale ovarijsku ablaciju.

Inhibitori aromataze anastrozol i letrozol su odobreni kod postmenopauzalnih žena kao početna terapija za metastatski ili lokalno uznapreovali hormon-osjetljivi rak dojke. Ovi lijekovi, kao i eksemestan, su odobreni i za terapiju postmenopauzalnih žena s uznapreovalim rakom dojke čije se stanje pogoršalo nakon terapije tamoksifenom.

Neke žene s uznapreovalim rakom dojke se liječe kombinacijom hormonske terapije i jedne od nekoliko ciljanih terapija:

- Palbociklib - odobren je u kombinaciji s letrozolom kao početna terapija u liječenju HR-pozitivnog, HER2 negativnog uznapreovalog ili metastatskog raka dojke u postmenopauzalnih žena. Palbociklib inhibira dvije ciklin-ovisne kinaze (CDK4 i CDK6) koje promoviraju rast stanica raka pozitivnog na hormonske receptore. Palbociklib je također odobren u kombinaciji s fulvestrantom u liječenju HR+/HER2-uznapreovalih ili metastatskih oblika raka u kojih se stanje pogoršalo nakon liječenja drugom hormonskom terapijom.
- Abemaciklib - također je inhibitor CDK4 i CDK6, odobren je za korištenje u kombinaciji sa fulvestrantom u postmenopauzalnih žena s HR-pozitivnim, HER2-negativnim uznapreovalim ili metastatskim rakom dojke kod kojih se bolest pogoršala nakon hormonske terapije. Odobren je i u kombinaciji s inhibitorom aromataze kao prva linija hormonske terapije u postmenopauzalnih žena s HR+/HER2- naprednim ili metastatskim rakom dojke.
- Ribociklib - još jedan inhibitor CDK 4/6 koji je odobren u kombinaciji s inhibitorom aromataze u postmenopauzalnih žena s HR+/HER2- naprednim ili metastatskim



oblikom raka koje nisu prethodno liječene hormonskom terapijom. Također je odobren i u kombinaciji s fulvestrantom za prethodno navedenu indikaciju, a ova kombinacija se može koristiti i u pacijentica kod kojih je bolest uznapredovala tijekom liječenja hormonskom terapijom.

- Lapatinib - odobren je u kombinaciji s letrozolom za liječenje hormon-pozitivnog, HER2-pozitivnog metastatskog raka dojke u postmenopauzalnih žena kod kojih je indicirana hormonska terapija. On djeluje kao inhibitor HER2 i EGFR tirozin kinaza.
- Alpelisib - odobren je za liječenje oblika koji su HR-pozitivni i HER2-negativni i imaju mutaciju u *PIK3CA* genu. Koristi se i sa fulvestrantom u liječenju postmenopauzalnih žena i u liječenju muškaraca koji imaju napredni ili metastatski oblik raka i čije se stanje pogoršalo tijekom ili nakon liječenja hormonskom terapijom.
- Neke žene s uznapredovalim rakom dojke koji je HER2- i HR-pozitivan mogu primati hormonsku terapiju u kombinaciji s trastuzumabom te sa ili bez pertuzumaba.

➤ **Neoadjuvantna terapija raka dojke:**

Korisnost hormonske terapije u smanjivanju veličine tumora prije operacije (neoadjuvantna terapija) se proučavala u kliničkim studijama. Studije su pokazale da neoadjuvantna terapija, pogotovo s inhibitorima aromataze, može biti djelotvorna u smanjivanju veličine tumora u postmenopauzalnih žena dok učinak u premenopauzalnih žena još nije poznat. Hormonska terapija se ponekad koristi za neoadjuvantno liječenje HR-pozitivnih oblika raka dojke u postmenopauzalnih žena koje ne podnose kemoterapiju ili kod kojih se operacija treba odgoditi.

#### 4.1.5.3. Nuspojave hormonske terapije

Nuspojave SERM-ova:

Najčešće nuspojave tamoksifena i toremifena (<https://www.cancer.gov/>) su:

- valunzi
- vaginalna suhoća ili iscjedak

Nuspojave fulvestranta (<https://www.cancer.gov/>):

Česte kratkotrajne nuspojave mogu uključivati:

- valunge i/ili noćno znojenje
- glavobolju
- blagu mučninu
- bol u kostima
- bol na mjestu uboda

Nuspojave inhibitora aromataze (<https://www.cancer.gov/>):

Inhibitori aromataze imaju manje nuspojava od tamoksifena. Ne uzrokuju rak maternice i rijetko uzrokuju krvne ugruške. Ipak, mogu uzrokovati:

- bol u mišićima
- ukočenost i/ili bol u zglobovima (osjećaj sličan artritisu)

#### 4.1.5.4. Mehanizmi rezistencije na inhibitore aromataze

Inhibitori aromataze(AI) imaju središnju ulogu u liječenju raka dojke, međutim, rezistencija je značajna prepreka u optimalnom liječenju. Dokazi iz endokrinih, molekularnih i patoloških mjerenja kliničkih materijala prije i poslije terapije inhibitorima aromataze, bilo samih ili u kombinaciji, upućuju na različite uzroke rezistencije kao što su: tumorska neosjetljivost na estrogen, neučinkovita inhibicija aromataze, izvori estrogenih hormona neovisni o aromatazi, aktivacija signalizacije neendokrinim putevima i selekcija hormonski neosjetljivih klonova stanica za vrijeme liječenja (Miller i Larionov, 2012.).

Rezistencija se može podijeliti na primarnu (ili *de novo*) i na sekundarnu (ili stečenu) koja se razvija kao odgovor na terapiju (Miller i Larionov, 2012.). Iako postoje kliničke implikacije, primarna i stečena rezistencija nisu potpuno različite i moguće je da dijele neke mehanizme rezistencije. Pretpostavlja se da se stečena rezistencija javlja kao rezultat induktivnih promjena ili klonske selekcije uzrokovane liječenjem.

##### 4.1.5.4.1. Usporedba AI sa kombinacijom AI i ciljanog lijeka

Potencijalni mehanizmi rezistencije bi se mogli saznati iz proučavanja tvari koje značajno mijenjaju stopu odgovora kada se daju u kombinaciji sa inhibitorima aromataze. Mete uključuju receptore za faktor rasta tipa 1, receptore za epidermalni faktor rasta, receptore za ljudski epidermalni faktor rasta (HER2) i fosfoinozimid 3-kinazu, kao i mete mTOR inhibitora. Prijavljeno je nekoliko rezultata iz ovakvih kliničkih studija. Na primjer, studija sa letrozolom, sa ili bez mTOR inhibitora everolimusa, je otkrila veće smanjenje tumora ukoliko se koristi kombinacija. Nadalje, uočen je antiproliferativni odgovor u 57% pacijenata koji su koristili kombinaciju sa everolimusom naspram 30% u pacijenata koji su koristili sami letrozol. Iz toga se smatra da je u nekim tumorima AKT signalizacija povezana sa rezistencijom na letrozol, čiji bi se utjecaj mogao prekinuti inhibitorima mTOR/fosfoinozimid 3-kinaze (Miller i Larionov, 2012.).

Druge kombinacije uključuju terapije koje ciljaju HER porodicu receptora faktora rasta koristeći ili antitijela protiv receptora za faktor rasta (npr. trastuzumab) ili male molekule koje su inhibitori tirozin kinaze (kao što su gefitinib i lapatinib). Randomizirana studija u kojoj se kao prva linija liječenja koristio gefitinib u kombinaciji sa anastrozolom naspram samog anastrozola u žena sa ER-pozitivnim uznapredovalim rakom dojke je uočila značajno duže preživljavanje bez progresije i bolju stopu kliničkog odgovora, ali i manju stopu odgovora na terapiju (Cristofanilli i sur., 2010. , Smith i sur., 2007.). 2 studije su uključile HER2 status u kriterij selekcije. U pacijentica sa poznatim ER-pozitivnim/HER2-pozitivnim tumorima dodatak lapatiniba letrozolu je značajno smanjio rizik od progresije i povećao stopu

preživljavanja (Johnston i sur., 2009.). Postoji i randomizirana studija faze 3 (TAnDEM studija) u kojoj je trastuzumab u kombinaciji sa anastrozomom uzrokovao dvostruko veće smanjenje progresije u pacijentica sa ER- i HER2-pozitivnim metastatskim rakom dojke naspram samog anastrozola (Kaufman i sur., 2009.). Ove kombinirane studije pokazuju moguću dodatnu korist ciljane terapije koja je odvojena od endokrinih učinaka inhibitora aromataze. Ipak, preklinička istraživanja upućuju na sinergiju ili prekrivanje između signalnih puteva (Miller i Larionov, 2012.). Na kraju, pretpostavlja se da je stečena rezistencija na inhibitore aromataze u pacijentica sa ER-pozitivnim/HER2-negativnim tumorima uzrokovana prilagodljivim receptorima faktora rasta ili regulacijom HER2 i da se ta pojava može spriječiti ili odgoditi lijekovima koji djeluju na te mete.

#### 4.1.5.4.2. Daljnje liječenje u pacijentica sa AI-rezistentnim tumorima

Klinički odgovori na eksemestan prate razvoj rezistencije na nesteroidne inhibitore aromataze pa tako pacijentice nakon terapije eksemestanom pokazuju dodatne koristi od terapije letrozolom ili anastrozomom (Miller i Larionov, 2012.). Općenito, objektivne stope odgovora na drugu liniju terapije nisu toliko visoke, ali klinička korist se uočava u 20-55% pacijenata neovisno o redoslijedu liječenja (npr. nesteroidni AI praćeni steroidnim AI i obrnuto). Nedavno su objavljeni rezultati studije koja je uspoređivala fulvestrant i eksemestan (EFFECT) u koju su uključene pacijentice sa uznapredovalim hormon-pozitivnim rakom dojke. Objektivna stopa odgovara za eksemestan je bila 6,7 %, a klinička korist 31,5 % (kod fulvestranta su iznosi bili 7,4% i 32%). Iako mnoge od studija sadrže mali broj pacijentica, dokazi su istovjetni i pokazuju da pacijentice čija bolest postane rezistentna na jedan AI i dalje mogu odgovoriti na terapiju sa drugim AI. Mehanizmi koji upućuju na to su trenutno nepoznati. Ipak, fenomen sekvencijalnog odgovora na antiestrogene kao što je fulvestrant, predlaže da rast AI-rezistentnih tumora može biti održavan signalizacijom preko funkcionalnog ER puta.

#### 4.1.5.4.3. Promjene uzrokovane terapijom inhibitorima aromataze

Iako su klasični markeri osjetljivosti na estrogen i proliferacije bili općenito smanjeni kod liječenja određenih tumora, njihova ekspresija je često smanjena i kod rezistentnih tumora. Što se tiče gena koji se mijenjaju sa terapijom i razlikuju kod rezistentnih tumora i onih koji odgovaraju na terapiju, Miller i kolege su usmjerili pažnju na strukturu ribosoma. Prema tome, tumori koji odgovaraju na terapiju pokazuju veću ekspresiju ribosomskih proteina prije liječenja i smanjenu ekspresiju nakon 2 tjedna terapije letrozolom, dok je nasuprot tome, kod rezistentnih tumora ekspresija ribosomskih proteina bila niža prije terapije, a liječenjem se povećala (Miller i Larionov, 2012.).

#### 4.1.6. Imunoterapija

Imunoterapija raka, poznata i pod nazivom imunoonkologija, je oblik liječenja koji koristi sposobnost tjelesnog imunskog sustava da spriječi, kontrolira i eliminira stanice raka.

Imunoterapija može:

- naučiti imunski sustav da prepozna i napada specifične stanice raka
- potaknuti imunosne stanice i tako im pomogne u eliminaciji raka
- osigurati tijelu dodatne komponente kako bi se povećao imunski odgovor

Imunoterapija raka dolazi u različitim oblicima uključujući: ciljane antitijela, cjepiva protiv raka, prijenos usvojenih stanica, inhibitore kontrolnih točaka, citokine i adjuvante. Imunoterapije su oblik biološke terapije zbog toga što koriste materijale iz živih organizama kako bi se borile protiv bolesti. Neke imunoterapijske metode koriste genetsko inženjerstvo kako bi povećale sposobnost imunskih stanica za borbu protiv raka pa ih se može smatrati genskim terapijama. Mnoge imunoterapijske metode za sprječavanje, kontrolu i liječenje različitih vrsta raka se koristi u kombinaciji s operacijom, kemoterapijom, radioterapijom ili ciljanom terapijom kako bi im se poboljšala učinkovitost (<https://www.cancerresearch.org/>).

##### 4.1.6.1. Dvostruka uloga imunskog sustava kod raka dojke

Imunski sustav igra aktivnu ulogu u razvoju raka dojke, progresiji i kontroli. U ranoj tumorogenezi dojke, akutna upala aktivira urođenu imunost uzrokujući i smrt tumorskih stanica i sazrijevanje dendritičnih stanica (DC) koje pokreću tumor-specifični odgovor T stanica. U ovoj se fazi događa ili imunološki posredovano odbacivanje početnih tumora ili odabir varijanti tumorskih stanica koje mogu izbjeći imunološki odgovor. Na kraju dolazi do razvoja akutne upale u kroničnu, uspostavlja se kompleks tumorskog mikrookoliša (TME) koji se sastoji od supresivnih imunskih stanica (regulatorne T stanice, mijeloidne supresivne stanice i B stanice) i stromalnih stanica (fibroblasti i endotelne stanice) koje omogućavaju imunološki bijeg i progresiju tumora (Emens, 2018.).

#### 4.1.6.2. Imunosni biomarkeri-prognostička i predviđajuća uloga

Za neke ciljne terapije identifikacija mete pomoću biomarkera je izravno povezana s odgovorom na terapiju (npr., HER2 i trastuzumab). Ipak, interakcija između stanica raka i imunskog sustava je dinamična, kompleksna i stalno se razvija, zbog čega su potrebni opsežniji biomarkeri (Franzoi i sur., 2020.). Međutim, već sada postoje određeni biomarkeri za koje se smatra da su usko povezani s rakom dojke:

- TILovi: povezuju se s odgovorom na kemoterapiju i prognozom raka dojke. U neoadjuvantnim slučajevima je pokazana povezanost između stromalnih TILova i pCR, posebno kod TNBC i HER2+ slučajeva dok je u adjuvantnim slučajevima povećana količina stromalnih TILova povezana s boljim ishodima nakon kemoterapije antraciklinima u TNBC kao i nakon terapije trastuzumabom u HER2+ slučajevima. Povećani stromalni TILovi se povezuju i sa povećanom stopom odgovora na imunoterapiju u naprednim TNBC. Za hormon pozitivan rak dojke, koji uobičajeno eksprimira manje razine TILova, uloga imunološkom infiltrata nije u potpunosti jasna, ali nekoliko studija je pokazalo da se viša razina TILova povezuje s negativnom prognozom kod ovog podtipa (Franzoi i sur., 2020.).
- CTLA-4 je reguliran nedugo nakon aktivacije T stanica te veže CD80/CD86 kako bi pružio negativnu informaciju CD-28 kostimulaciji i ograničio aktivaciju T stanica tijekom početne faze imunskog odgovora. Tako pomaže u sprječavanju nekontrolirane imunosti.
- Programirani receptor stanične smrti (PD-1) je reguliran na aktiviranim T stanicama i veže dva poznata liganda: PD-L1 i PD-L2. Preko interakcija sa PD-L1 na površini tumorskih i imunskih stanica PD-1 signalizacija djeluje na aktivaciju T stanica tijekom efektorske faze imunskog odgovora.

Od ovih podtipova, HER2+ i trostruko negativni oblik imaju veću vjerojatnost da imaju stromalne infiltrirajuće imune stanice (TIL-ove) u dijagnozi od luminalnog. Postoji izravna povezanost između TIL-ova i kliničkih ishoda. HER2+ i trostruko negativni oblici također češće izražavaju i ligand programirane smrti 1 (PD-L1) u tumorskom mikrookolišu (Emens, 2018.). Više razine TIL-ova u dijagnozi predviđaju veću korist od adjuvantne i neoadjuvantne terapije sa duljim preživljavanjem bez progresije i ukupnim preživljavanjem. Veći omjer CD8+ T stanica/Treg je također povezan sa pojačanim odgovorom na neoadjuvantnu kemoterapiju. Neki čvrsti tumori koji imaju TIL-ove i izražavaju PD-L1 češće odgovaraju na PD-1/PD-L1 blokadu, a to bi mogao biti slučaj i kod raka dojke. CTLA-4 vrši regulaciju nakon interakcije T

staničnog receptora i kostimulatornog receptora CD28 (rana kontrolna točka), dok je PD-1 primarno eksprimiran na aktiviranim T stanicama koje su stimulirane antigenom (kasna kontrolna točka. Dok CTLA-4 doprinosi smanjenom preživljavanju i aktivaciji i proliferaciji T stanica, PD-1/PD-L1 interakcija izravno inhibira TCR nizvodnu signalizaciju smanjenom fosforilacijom ERK, PLC $\gamma$  i PI3K. Istovremeno, imunosne kontrolne točke interferiraju sa metabolizmom T stanica potrebnim za proliferaciju, preživljavanje i aktivaciju inhibicijom glikolize i indukcijom oksidacije masnih kiselina (samo PD-1). U pacijenata s rakom dojke, PD-1 ligand i PD-L1 regulacija se povezuju s povećanim tumorima, većom proliferacijom kao i ER- i HER2+ statusom (Basu i sur., 2019.) .

#### 4.1.6.3. Kombinacija radioterapije i imunoterapije

Radioterapija je temelj terapije raka dojke, a brojne studije pokazuju učinak radioterapije u prevenciji lokalne rekurencije i povećanja preživljavanja. Učinak radioterapije se temelji na intrinzičnoj citotoksičnoj aktivnosti stanica. Radioterapijom inducirana stanična smrt također može mijenjati i tumorski mikrookoliš, a može potaknuti i protutumorski upalni odgovor. Zračenje početne lezije se povezuje sa smanjivanjem udaljenih, neozračenih tumorskih lezija. Podatci pokazuju da radioterapija može povećati imunogenost tumora na više načina. Ona otpušta tumorske antigene i olakšava njihovu obradu i prezentaciju od strane dendritičkih stanica. Nadalje, radioterapija regulira kemokine i molekule vaskularne adhezije kako bi povećala promet T stanica prema tumorima i tako dodatno povećava tumorsku imunogenost regulacijom ekspresije MHC molekula, stresom induciranih liganada i receptora stanične smrti na samim stanicama raka (Emens, 2018.). Identifikacija imunosnih kontrolnih točaka kao što su antigen povezan sa citotoksičnim T limfocitima 4 (CTLA – 4) i ligand programirane stanične smrti (PD – L1) i posljedično razvijanje lijekova koji djeluju na te ligande je stvorilo mogućnost za povećanje učinaka radioterapije. Provedene su rane kliničke studije koje kombiniraju radioterapiju i ICB (immune checkpoint blockade, eng. blokada imunosnih kontrolnih točaka) na mišjim modelima, a rezultat je bila sinergija (Demaria i sur., 2005.). Pokazano je da kombinacija radioterapije i anti – CTLA4 antitijela značajno odgađa metastaze i povećava preživljavanje. Nadalje, sinergija je povećana primjenom kratkih tura frakcionirane radioterapije i primjenom anti – CTLA4 prije radioterapije. Pokazano je i da radioterapija dodatno djeluje na tumor promjenom tumorskog mikrookoliša (Nguyen i sur., 2021.).



#### 4.1.6.4. Kombiniranje kemoterapije sa imunoterapijom

Imunoterapija se pojavila kao nova terapijska opcija u raku dojke, a njena upotreba u kombinaciji s kemoterapijom je odobrena kao prva linija u terapiji metastatskog trostruko negativnog raka dojke s povećanom ekspresijom PD – L1. Kako inhibitori imunskih kontrolnih točaka imaju skromnu kliničku aktivnost u naprednim oblicima raka dojke javlja se pojačani interes za kombiniranu terapiju, pogotovo u ranoj fazi bolesti. Iako je razvoj imunoterapije za rak dojke bio nešto sporiji nego kod ostalih tumora, posljednjih godina je zabilježen porast istraživanja imunoterapijskih agenasa. Istraživanja se prvo provode za naprednu fazu bolesti jer se pretpostavlja da su napredniji oblici imunogeniji od primarnih tumora. Prekliničke studije pokazuju da nekoliko kemoterapijskih lijekova može potaknuti imunostimulirajući učinak, bilo inhibicijom imunosupresivnih stanica i/ili aktivacijom imunskih stanica, bilo povećavanjem imunogeničnosti tumora i infiltracije T stanicama. Na primjer, jedna od imunomodulatornih mogućnosti antraciklina je da inducira imunogenu staničnu smrt aktivacijom dendritičnih stanica i posljedičnim odgovorom specifičnih T stanica. Drugi primjer su taksani koji mogu smanjiti imunosupresivne stanice uključujući TILove i mogu reprogramirati makrofage s tumorom dok eribulin može smanjiti signalizaciju transformirajućeg faktora rasta  $\beta$  i imunosupresivnih markera kao što su PD – L1 i FOXP3 (Franzoi i sur., 2020.).

Nekoliko studija proučava dodatak kemoterapije blokatorima PD-1/PD-L1 s ciljem jačanja imunološkog pamćenja preko otpuštanja antigena i modulacije dendritičkih stanica ili pojačavanja imunosti preko gašenja supresivnih signala u tumorskom mikrookolišu (Emens, 2018.). Nab-paklitaksel i eribulin su dva lijeka koji moduliraju imunost na ove načine, a tome postoje i dvije male studije. Atezolizumab (840mg svaka 2 tjedna) je testiran sa nab-paklitakselom (125 mg/m<sup>2</sup> u danima 1, 8 i 15 svakih 28 dana) u fazi 1b studije koja je obuhvaćala pacijentice sa trostruko negativnim metastatskim oblikom neovisno o PD-L1 statusu. Kod 32 pacijentice se procjenjivala sigurnost i odgovor. Hematološka toksičnost stupnja 3 i 4 se javila kod polovine pacijentica.

Odgovori su se javili i u PD-L1 pozitivnih i PD-L1 negativnih pacijentica, a bolje su reagirale pacijentice kojima je to bila prva linija liječenja. Studija u kojoj pembrolizumab (200 mg IV svaka 3 tjedna) u kombinaciji s eribulinom (1,4 mg/m<sup>2</sup> 1. i 8. dan svakih 21 dan) obuhvaća 95 pacijentica s trostruko negativnim metastatskim oblikom koje su prethodno tretirane s  $\leq 2$  linije kemoterapije. Analiza 39 pacijentica je pokazala sigurnost kombinacije, a naječešće nuspojave su bile umor, alopecija, mučnina, neutropenija i periferna neuropatija.

#### 4.1.6.5. CDK4/6 inhibitori i imunološka terapija

Nenormalna aktivacija staničnog ciklusa u stanicama raka se pokazala kao važan atribut u visokoj proliferaciji, invaziji i metastatskog širenja u raku dojke. Ovaj neregulirani stanični ciklus je uzrokovan nekontroliranim formiranjem kompleksa ciklina D1 i CDK4/6 što rezultira hiperproliferacijom stanica raka i progresijom raka dojke. Zbog toga su razvijane metode koje će utišati funkciju CDK4/6. Smatra se da je funkcija CDK4/6 inhibitora u terapiji raka dojke veća od samo direktne inhibicije staničnog ciklusa i rasta tumora pošto oni značajno reduciraju proliferaciju Treg stanica. Kombinacija abemacicliba sa anti-PD-L1 antitijelima je rezultirala potpunim povlačenjem tumora, povećanom prezentacijom antigena i razvojem imunološke memorije.

Palbociklib je još jedan inhibitor CDK4/6 koji sprječava progresiju staničnog ciklusa iz G1 u S fazu i trenutno se istražuje njegova učinkovitost u terapiji raka dojke. PALOMA studije (kombinacija palbocikliba i letrozola) pokazuju da su CDK inhibitori djelotvorniji u kombinacijama i da bi se mogli koristiti u razvoju kombiniranih cjepiva protiv raka dojke (Basu i sur., 2019.).

#### 4.1.6.6. HER2 usmjerena terapija i imunoterapija

Trastuzumab, humanizirano monoklonsko protutijelo koje se veže na HER2 homodimere, je temelj terapije i za rane i za kasne oblike raka dojke koji pretjerano ekspimiraju HER2. Kada je dodan standardnoj kemoterapiji produžuje preživljavanje u metastatskih oblika i smanjuje rizik relapsa u ranim stadijima za oko 50%. Mehanizmi djelovanja trastuzumaba uključuju inhibiciju MAPK i PI3K/AKT- posredovanog signalnog puta kako bi suprimirao proliferaciju i promovirao apoptozu, degradaciju HER2 receptora i o antitijelima ovisnu staničnu citotoksičnost (ADCC) na način da aktivira efektorske imunostane stanice. ADCC je posredovana vezanjem na tumor-specifične antigene preko njihovog antigen-vezujućeg fragmenta (Fab) i povećanjem broja efektorskih stanica interakcijom s njihovom regijom kristalizacije (Fc). Takvo poprečno povezivanje tumora i efektorskih stanica vodi do otpuštanja citokinskih i citotoksičnih granula koje induciraju staničnu smrt tumora (Basu i sur., 2019.).

Pertuzumab, drugo humanizirano monoklonsko protutijelo specifično za HER2, sprječava formaciju HER-2/HER-3 heterodimera. Dodatak pertuzumaba trastuzumabu i taksoteru u prvoj liniji terapije metastatskih oblika dodatno produžuje preživljavanje, a neoadjuvantna terapija koja obuhvaća ovu kombinaciju zajedno s karboplatinom daje najveću zabilježenu stopu ukupnog patološkog odgovora (Emens, 2018.).

Studije pokazuju da HER2 dimerizira s drugim molekulama iz porodice HER2 i aktivira intracelularne proliferativne puteve i tako uzrokuje agresivni klinički odgovor. Anti-HER2

terapija je dovela do značajnih poboljšanja u preživljavanju i kod ranih i kod uznapredovalih HER2-pozitivnih oblika bolesti. Gotovo svi pacijenti u jednom trenutku pređu na anti-HER2 terapiju zbog rezistencije na lijekove. U ER+/HER2+ stanicama raka ciklin D1/CDK4 posreduju u rezistenciji na anti-HER2 terapiju, a CDK 4/6 su pokazali aktivnost u in vitro studijama, bilo sami ili u kombinaciji s trastuzumabom. Zbog obećavajućih prekliničkih studija i velikog uspjeha kod ER+ oblika bolesti brzo se razvijaju studije koje proučavaju utjecaj kombinacije CDK4/6 inhibitora i anti-HER2 terapije u trostruko pozitivnih pacijentica (Niu, Xu, Sun, 2019.).

CDK inhibitori se također mogu kombinirati i sa anti-PD-L1 terapijom pri čemu je kombinacija pokazala značajan učinak naspram same anti-PD-L1 terapije.

#### 4.1.6.7. PARP inhibicija i imunoterapija

Inhibitori poli (ADP-riboza) polimeraze 1 (PARP) od nedavno dokazano moduliraju imunski mikrookoliš regulacijom PD-L1 ekspresije u raku dojke. Antitijela koja blokiraju PD-L1 obnavljaju osjetljivost PARP inhibitorima liječenih stanica na T stanicama-posredovano ubijanje. Dodatno, polimerna adenozin difosfat riboza (poli ADP-riboza) i PD-L1 ekspresija su inverzno povezani u ljudskim tumorima dojke. Kombinacija PARP inhibitora i PD-L1 blokade značajno odgađa rast tumora u usporedbi sa bilo kojim samostalnim lijekom u mišjim modelima. Studije su pokazale sinergiju između CTLA-4 blokade i PARP inhibicije u BRCA-deficijentnim modelima raka jajnika (Emens, 2018.). . Trenutno su odobrena 4 PARP inhibitora (olaparib, talazoparib, rucaparib i niraparib) u terapiji pacijenata s *BRCA* mutacijom. U terapiji raka dojke su pokazali djelotvornost, ali i kratko trajanje (Chaudhuri i sur., 2021.).

#### 4.1.6.8. Prijenos usvojenih stanica(ACT)

Antigeni povezani s tumorom mogu biti proizvedeni iz genetski mutiranih ili epigenetski modificiranih proteina ili iz proteina koji su preekspimirani u tumorskim stanicama, a ekspimirani su i u normalnim tjelesnim stanicama. Dodatno, neki antigeni, koji se nazivaju neoantigenima odnosno tumor-specifičnim antigenima, su ograničeni isključivo na tumorske stanice. Postoji visoka povezanost između ukupnog mutacijskog opterećenja (TMB) i repertoara neoantigena koji su ekspimirani. Neoantigeni mogu stvarati odgovor i CD4+ i CD8+ T stanica. Novija imunoterapija specifično cilja tumorske stanice i neoantigene, kao npr. terapija usvojenim stanicama i cjepivo protiv raka.

Prijenos usvojenih stanica je proces u kojem su limfociti izolirani iz pacijenta, uzgojeni i umnoženi *ex vivo*, a zatim ponovno vraćeni u istog pacijenta. Nemijeloablativna limfodelecija korištenjem kemoterapeutskih lijekova kao što su ciklofosamid i fludarabin se često koristi kako bi se dodatno reducirale iscrpljene T i Treg stanice koje pridonose imunosupresivnom okolišu. Jedna od glavnih strategija terapije usvojenim stanicama je i terapija TILovima. Nakon operacije, dijelovi tumora se uzgajaju *in vitro* u prisutnosti visokih doza IL2 kako bi se selektivno umnožile i razvile T stanice. Tumorske stanice se također sekvenciraju i uspoređuju s normalnim stanicama kako bi se identificirali neoantigeni specifični za pojedinog pacijenta. TILovi se uzgajaju u prisutnosti dendritičkih stanica, ekspimiraju sve identificirane neoantigene i dalje se selektiraju na temelju pozitivnog odgovora T stanica, kao što je sekrecija IFN $\gamma$ . Tijekom vraćanja limfocita pacijenti se također tretiraju s IL2 (Chaudhuri i sur., 2021.). Imunosne stanice u TME ili TILovi su uglavnom T stanice, zatim B i NK stanice te makrofagi. TILovi su važan faktor za indikaciju tumorske imunogenosti. Stoga se prisutnost TILova u mnogim vrstama raka koristi kao prognostički marker, uključujući melanom, kolorektalni rak i rak dojke. U TNBC, TILovi igraju važnu ulogu u prognozi i učinkovitosti kemoterapije kao i izbora imunoterapije ili ACT u pacijenata. Iako su neka izvješća otkrila poveznicu između visoke razine TILova i loših prognoza, većina studija smatra infiltraciju efektorskih CD8+ limfocita kao dobar prognostički faktor u raku dojke (Barzaman i sur., 2021.).

#### 4.1.6.9. Tumorski antigeni i cjeviva kod raka dojke

Imunosni sustav eliminira tumore prepoznavanjem tumorskih antigena koji su obrađeni i prezentirani preko kompleksa histokompatibilnosti (MHC) klase 1 (za CD8+ T stanice) i 2 (za CD4+ T stanice) što rezultira preklapanjem i aktivacijom T stanica i odbacivanjem tumora. Cjeviva protiv raka dojke su dizajnirana da potiču ili pojačavaju populaciju tumor-specifičnih T stanica koje mogu prepoznati i lizirati tumor dojke. Povijesno gledajući cjeviva protiv raka dojke su sadržavala zajedničke tumorske antigene koji su pretjerano eksprimirani u tumorima u odnosu na normalna tkiva ili su ograničeni na tkivo dojke. Zajednički tumorski antigeni su uobičajeno prepoznati kao vlastiti od strane imunskog sustava. Kako bi se izbjegla autoimunost, timusna selekcija rezultira delecijom visokootpornih T stanica specifičnih za te tumorske antigene, ostavljajući tako populaciju niskootpornih T stanica za razvoj tumor-specifičnog imunskog odgovora (Emens, 2018.).

Provedeno je nekoliko studija (Disis i sur., 2004.) koje su dokazale da su cjeviva sa zajedničkim tumorskim antigenima sigurna i da mogu potaknuti antigen-specifični imunski odgovor. Međutim, stopa odgovora na T stanice je najčešće niska, a cjevivom potaknuta imunost nije povezana s kliničkim koristima. Veliko ograničenje testiranih cjeviva je njihova potentnost što zbog zajedničkih tumorskih antigena koje koriste kao i zbog uznapredovalih oblika bolesti na kojima su cjeviva testirana. Kao alternativa, cjeviva koja uključuju antigene specifične za mutaciju su tumor-specifična i imunski sustav ih doživljava kao strano. Aktivirane T stanice stoga uključuju visokootporne T stanice koje mogu biti učinkovite aktivacijom cjeviva da lizira tumorske stanice koje prezentiraju ove neoantigene. U skladu s tim, tumori s većim mutacijama će vjerojatnije odgovoriti na blokadu imunskih kontrolnih točaka (Emens, 2018.).

Veliko ograničenje potencije generaliziranih i personaliziranih cjeviva je aktivnost imunskih kontrolnih točaka i drugih mehanizama supresije koji provjeravaju cjevivom inducirane T stanice. Nekoliko studija je testiralo cjeviva u kombinaciji sa niskom dozom kemoterapije (za ublažavanje Treg-posredovane supresije) ili sa punom dozom kemoterapije (kako bi se smanjilo tumorsko opterećenje, induciralo oslobađanje antigena za poticanje T stanica i kako bi se smanjili mehanizmi imunsku supresije u tumorskom mikrookolišu). Druge studije su testirale cjeviva temeljena na peptidima ili stanicama koja dostavljaju HER2 sa samim trastuzumabom (koji može povećati efektorsku aktivnost CD8+ T stanica i poboljšati imunsku memoriju) ili sa kombinacijom trastuzumaba i niske doze ciklofosfamida (za ukidanje aktivnosti Treg). Dosadašnji podaci u skladu su s povećanim imunitetom induciranim cjevivom izazvanim kombiniranom terapijom. Područje od velikog interesa je kombiniranje cjeviva protiv raka

dojke s antagonistima CTLA-4 ili PD-1 / PD-L1 kako bi se poništio signal koji gasi cjepivom inducirane T stanice na mjestu tumora (Emens, 2018.).

Postoje dva humanizirana monoklonska protutijela specifična za CTLA-4:

- Tremelimumab: rastuće doze tremulimumaba su testirane istovremeno s eksemestanom u 26 pacijentica s ER+/HER2- oblikom bolesti (Vonderheide i sur., 2010.). 5 pacijentica je imalo dozom izazvanu toksičnost, koja uključuje 4 slučaja proljeva i 1 slučaj povišene serumske transaminaze. Maksimalna podnošljiva doza je iznosila 6mg/kg svakih 90 dana. Najbolji odgovor je imala stabilna bolest duža od 12 tjedana u 42% pacijentica.
- Ipilimumab: trenutno je odobren kao monoterapija u ranim i kasnim stadijima melanoma, a istražuje se i u drugim tumorima kao monoterapija ili u kombinaciji s blokatorima PD-1/PD-L1. Studija o raku dojke je procjenjivala učinkovitost jedne doze samog ipilimumaba ili u kombinaciji sa krioablacijom u 12 pacijentica s ranim slučajevima raka dojke prije mastektomije, a 6 dodatnih pacijentica je primilo samo preoperativnu krioablaciju (McArthur i sur., 2016.). Zbog obećavajućih rezultata pokrenuta je i studija koja procjenjuje utjecaj krioablacije kombinirane sa blokadom CTLA-4 (ipilimumab 1mg/kg) i PD-1 (nivolumab 3mg/kg).

Istovremena supresija CTLA-4 i PD – 1 u fazi 2 kliničke studije je pokazala povoljne rezultate u 71% pacijenata s ER+ i TNBC oblicima (Mediratta i sur., 2020.).

Metastatski rak dojke odgovara i na terapiju humaniziranim monoklonskim protutijelima koja ciljaju PD-L1 (avelumab i atezolizumab) i PD-1 (pembrolizumab) (Emens, 2018.).

Korist PD-1/PD-L1 blokade u trostruko negativnih oblika se intenzivno istražuje. Rani podatci iz I-SPY studije su otkrili da dodavanje pembrolizumaba neoadjuvantnom paklitakselu rezultira ukupnim patološkim odgovorom od 46% naspram 16% u HER2- pacijentica, 60% naprema 20% u trostruko negativnih pacijentica te 34% naprema 13% u ER+/PR+/HER2- pacijentica. Vjerojatnost uspješne faze 3 studije pokazuje da dodavanje pembrolizumaba paklitakselu rezultira ukupnim patološkim odgovorom većim od 99% za sve HER2- podgrupe pacijentica.

#### 4.1.6.10. Zaključci i budući smjerovi

Blokada imunskih točaka se pokazala obećavajućom u terapiji raka dojke i pokazuje korist iskorištavanja imunskog sustava u terapiji bolesti. Antagonisti PD-1/PD-L1 puta mogu inducirati dugotrajni klinički odgovor u nekih pacijentica s trostruko negativnim metastatskim oblicima. U tijeku su i kliničke studije koje integriraju imunoterapiju u adjuvantnu i neoadjuvantnu terapiju. Pretpostavlja se da će se uskoro odrediti i kombinacija imunoterapije koja će neaktivne lezije pretvarati u lezije koje će odgovarati na imunoterapiju. Također će se poticati i upotreba personalizirane imunoterapije, a u tijeku je i otkrivanje biomarkera koje će uvelike olakšati određivanje terapije (Emens, 2018.).

## **5. ZAKLJUČCI**



Na temelju proučene literature, može se zaključiti sljedeće:

- Rak dojke je najčešća vrsta raka kod žena u svijetu. U Republici Hrvatskoj incidencija je iznosila 120,3/100000 stanovnica, a mortalitet 32,8/100000 stanovnica.
- Na nastanak i razvoj raka dojke utječu mnogi rizični čimbenici kao što su npr. dob, rak dojke u obitelji, genetika, menstrualni ciklusi, trudnoća, porod itd.
- Najčešći oblici raka dojke su duktalni karcinomi, a u dijagnostici se ističu i 3 glavna podtipa: trostruko negativni, HER2 pozitivni i oblici pozitivni na hormonske receptore.
- Ispitivanja i postupci koji se koriste u dijagnozi raka dojke uključuju: pregled dojke, mamogram, ultrazvuk dojke, magnetsku rezonancu i biopsiju, a stupanj razvoja tumora se određuje prema TNM klasifikaciji.
- Patohistološka dijagnostika je glavni i ključni element za postavljanje dijagnoze karcinoma dojke, a najčešće se koristi biopsija debelom iglom.
- Svaki oblik liječenja ima određene kontraindikacije i nuspojave, o čemu treba voditi računa.
- Kirurško liječenje je desetljećima bilo temelj terapije raka dojke, danas se uglavnom koristi kod nešto naprednijih oblika bolesti u kombinaciji s adjuvantnom ili neoadjuvantnom terapijom, uključujući hormonsku terapiju, kemoterapiju i/ili radioterapiju.
- Kemoterapija koristi lijekove kako bi zaustavila rast tumorskih stanica, bilo ubijanjem stanica ili zaustavljanjem njihove diobe. Može se koristiti prije/nakon operacije (neoadjuvantno/adjuvantno) kako bi se smanjio tumor ili uništile njegove preostale stanice. Neki od lijekova koji se koriste u kemoterapiji su: antraciklini (doksorubicin i epirubicin), taksani (paklitaksel i docetaksel), 5-fluorouracil (5-FU), kapecitabin, ciklofosamid, karboplatin, a najčešće se koriste kombinacije 2 ili 3 lijeka.
- Radioterapija igra ključnu ulogu u terapiji raka dojke uklanjanjem subkliničkih oblika bolesti nakon kirurškog uklanjanja velikih tumora. Zračenje smanjuje stopu rekurencije i povećava stopu preživljavanja u pacijenata s ranim stadijem raka dojke nakon operacije i u pacijenata s pozitivnim limfnim čvorovima koji su podvrgnuti mastektomiji.
- Hormonska (ili endokrina) terapija usporava ili zaustavlja rast hormon-osjetljivih tumora blokadom tjelesne sposobnosti proizvodnje hormona ili interferiranjem s učincima hormona na stanice raka dojke. Postoji nekoliko strategija za terapiju hormon-

pozitivnog raka dojke: blokiranje funkcije jajnika (goserelin, leuprolid), blokiranje produkcije estrogena (inhibitori aromataze: anastrozol, letrozol, eksemestan), blokiranje učinaka estrogena (selektivni modulatori estrogenskih receptora: tamoksifen, toremifen; fulvestrant). Hormonska terapija se može koristiti i za rane i za napredne oblike.

- Imunoterapija se uglavnom koristi za metastatske oblike i temelji se na djelovanju protiv određenih tumorskih antigena (CTLA-4, HER2, PD-1/PD-L1, CDK 4/6). Područje od velikog interesa je kombiniranje cjepiva protiv raka dojke s antagonistima CTLA-4 ili PD-1 / PD-L1 kako bi se poništio signal koji gasi cjepivom inducirane T stanice na mjestu tumora.

## **6.LITERATURA**

1. Ellis H., Mahadevan V. Anatomy and physiology of the breast, Surgery (United Kingdom), 2013, 31 (1), 11-14.
2. McGuire, KP. Breast Anatomy and Physiology. U:Breast Disease: Diagnosis and Pathology. Urednici: Springer International Publishing Switzerland, 2016, str. 1-14.
3. Breast cancer: statistics, 2021. , <https://www.cancer.net/cancer-types/breast-cancer/statistics>, pristupljeno 6. 4. 2021.
4. Incidencija i mortalite od raka u EU-27 zemljama za 2020. godinu, 2020. , <https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-prevencija-nezaraznih-bolesti/incidencija-i-mortalitet-od-raka-u-eu-27-zemljama-za-2020-godinu/>, pristupljeno 6. 4. 2021.
5. Feng Y., Huang S. i sur. Breast cancer development and progression: Risk factors, cancer stem cells, signaling pathways, genomics, and molecular pathogenesis. Genes & Diseases, 2018, 5, 77-106
6. Types of breast cancer, 2021., [https://www.breastcancer.org/symptoms/types?fbclid=IwAR1\\_KE3mw-nwN398rfDHgBe8EfRfRnRIgo6hEcNLBDB4bpscq5nNpvW\\_Ajw](https://www.breastcancer.org/symptoms/types?fbclid=IwAR1_KE3mw-nwN398rfDHgBe8EfRfRnRIgo6hEcNLBDB4bpscq5nNpvW_Ajw), pristupljeno 5. 4. 2021.
7. Breast cancer:symptoms and signs, 2020. , <https://www.cancer.net/cancer-types/breast-cancer/symptoms-and-signs>, pristupljeno 6. 4. 2021.
8. Breast cancer: diagnosis, 2020. , <https://www.cancer.net/cancer-types/breast-cancer/diagnosis?fbclid=IwAR3NIG7snkF43mq75GpMNZE2zVLKaVWswiXvneJo1EfeGyVyWrEJKclwqrk>, pristupljeno 6. 4. 2021.
9. Breast cancer:introduction, 2020. , <https://www.cancer.net/cancer-types/breast-cancer/introduction>, pristupljeno 6. 4. 2021.
10. Breast cancer:diagnosis and treatment, 2020., [https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/breast-cancer/diagnosis-treatment/drc-20352475?fbclid=IwAR1a9UtqXJ\\_s3vR6K34c5txPfe74iIQEZ2GPO9CtrGV8vAoU57Z4RtZMoAY#:~:text=Ultrasound%20uses%20sound%20waves%20to,a%20diagnosis%20of%20breast%20cancer](https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/breast-cancer/diagnosis-treatment/drc-20352475?fbclid=IwAR1a9UtqXJ_s3vR6K34c5txPfe74iIQEZ2GPO9CtrGV8vAoU57Z4RtZMoAY#:~:text=Ultrasound%20uses%20sound%20waves%20to,a%20diagnosis%20of%20breast%20cancer), pristupljeno 5. 4. 2021.
11. Vrdoljak E, Šamija M, Kusić Z, Petković M, Gugić D, Krajina Z. Klinička onkologija. Zagreb, Medicinska naklada, 2013, str. 193-201.
12. Sauter ER. Breast Cancer Prevention: Current Approaches and Future Directions. Eur J Breast Health, 2018, 14(2), 64-71.
13. Wang L. Early Diagnosis of Breast Cancer. Sensors(Basel), 2017, 17(7), 1572.
14. Czajka ML, Pfeifer C. Breast Cancer Surgery. Urednici:StatPearls Publishing, 2020.

15. National Cancer Institute (US), PDQ Cancer Information Summaries. U: Breast Cancer Treatment (Adult), Urednici: PDQ Adult Treatment Editorial Board, 2021.
16. Yang TJ, Ho AY. Radiation Therapy in the Menagement of Breast Cancer. *Surgical Clinics of North America*, 2013. , 93(2), 455-471.
17. Hormone Therapy for Breast Cancer, 2021. , <https://www.cancer.gov/types/breast/breast-hormone-therapy-fact-sheet?fbclid=IwAR07oVipqKLOyIjg3mDGGxs6OoNoAz-ydEj6eIZRRP3e3rQbm9LL3yZFhsA#:~:text=Adjuvant%20therapy%20for%20early-stage,this%20use%20in%20postmenopausal%20women>, pristupljeno 20. 4. 2021.
18. Miller WR, Larionov AA. Understanding the mechanisms of aromatase inhibitor resistance. *Breast Cancer Res*, 2012, 14(1), 201.
19. Emens LA. Breast Cancer Immunotherapy: Facts and Hopes. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(3), 511-520.
20. Niu Y, Xu J, Sun T. Cyclin-Dependent Kinases 4/6 Inhibitors in Breast Cancer: Current Status, Resistance, and Combination Strategies. *J Cancer*, 2019, 10(22), 5504-5517.
21. Cristofanilli M, Valero V, Mangalik A, Royce M, Rabinowitz I, Arena FP, Kroener JF, Curcio E, Watkins C, Bacus S, Cora EM, Anderson E, Magill PJ. Phase II, randomized trial to compare anastrozole combined with gefitinib or placebo in postmenopausal women with hormone receptor-positive metastatic breast cancer. *Clin Cancer Res*, 2010, 15(6), 1904-1914.
22. Smith IE, Walsh G, Skene A, Llombart A, Mayordomo JI, Detre S, Salter J, Clark E, Magill P, Dowsett M. A phase II placebo-controlled trial of neoadjuvant anastrozole alone or with gefitinib in early breast cancer. 2007, *J Clin Oncol*, 25(25), 3816-3822.
23. Johnston S, Pippin JJr, Pivot X, Lichinitser M, Sadeghi S, Dieras V, Gomez HL, Romieu G, Manikhas A, Kennedy MJ, Press MF, Maltzman J, Florance A, O'Rourke L, Oliva C, Stein S, Pegram M. Lapatinib combined with letrozole versus letrozole and placebo as first-line therapy for postmenopausal hormone receptor-positive metastatic breast cancer. 2009, *J Clin Oncol*, 27(33), 5538-5546.
24. Kaufman B, Mackey JR, Clemens MR, Bapsy PP, Vaid A, Wardley A, Tjulandin S, Jahn M, Lehle M, Feyereislova A, Révil C, Jones A. Trastuzumab plus anastrozole versus anastrozole alone for the treatment of postmenopausal women with human epidermal growth factor receptor 2-positive, hormone receptor-positive metastatic breast cancer: results from the randomized phase III TAnDEM study. 2009, *J Clin Oncol*, 27(33), 5529-5537.
25. Franzoi MA, Romano E, Piccart M. Immunotherapy for early breast cancer: too soon, too superficial, or just right? 2020, *Annals of oncology*, 32(3), 323-336.

26. Basu A, Ganesan Ramamoorthia G, Yongsheng Jia Y, Faughna J, Wiener D, Awshah S, Kodumudi K, Czerniecki BJ. Immunotherapy in breast cancer: Current status and future directions. U: *Advances in cancer research*. Elsevier, 2019, str. 295-349.
27. Nguyen AT, Shiao SL, McArthur HL. Advances in Combining Radiation and Immunotherapy in Breast Cancer. 2021, *Clinical breast cancer*, 21(30), 143-152.
28. Chaudhuri S, Thomas S, Munster P. Immunotherapy in breast cancer: A clinician's perspective. 2021, *Journal of the National Cancer Center* 1, 47-57.
29. Barzaman K, Moradi-Kalbolandi S, Hosseinzadeh A, Hossein Kazemi M, Khorramdelazad H, Safari E, Farahmand L. Breast cancer immunotherapy: Current and novel approaches. 2021, *International Immunopharmacology* 98(107886).
30. Mediratta K, El-Sahli S, D'Costa V, Wang L. Current Progresses and Challenges of Immunotherapy in Triple-Negative Breast Cancer. 2020, *Cancers*, 12(12), 3529.
31. What is immunotherapy?, 2020. , <https://www.cancerresearch.org/en-us/immunotherapy/what-is-immunotherapy> , pristupljeno 25. 8. 2021.
32. Demaria S, Kawashima N, Yang AM. Immune-mediated inhibition of metastases after treatment with local radiation and CTLA-4 blockade in a mouse model of breast cancer. 2005, *Clin Cancer Res* , 11 , 728–734 .
33. Disis ML, Schiffman K, Guthrie K. Effect of dose on immune response in patients vaccinated with an HER-2/neu intracellular domain protein-based vaccine. 2004, *J Clin Oncol*, 22, 1916-1925.
34. Vonderheide RH, LoRusso PM, Khalli M, Gartner EM, Khaira D, Soulieres D. Tremelimumab in combination with exemestane in patients with advanced breast cancer and treatment-associated modulation of inducible costimulatory expression on patient T cells. 2010, *Clin Cancer Res.*, 16, 3485–3494.
35. McArthur HL, Diab A, Page DB, Yuan J, Solomon SB, Sacchini V. A pilot study of preoperative single-dose ipilimumab and/or cryoablation in women with early-stage breast cancer with comprehensive immune profiling 2016, *Clin Cancer Res.*, 22, 5729–5737.
36. Winer EP, Hudis C, Burstein HJ, Wolff AC, Pritchard KI, Ingle JN, Chlebowski RT, Gelber R, Edge SB, Galow J, Cobleigh MA, Mamounas EP, Goldstein LJ, Whelan TJ, Powles TJ, Bryant J, Perkins C, Perotti J, Braun S, Langer AS, Browman GP, Somerfield MR. American Society of Clinical Oncology technology assessment on the use of aromatase inhibitors as adjuvant therapy for postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer. 2005, *J Clin Oncol.*,23(3), 619-629.

37. Miller WR. Aromatase inhibitors and breast cancer. 2006, *Minerva Endocrinol.*, 31(1), 27-46.
38. Paridaens RJ, Dirix LY, Beex LV, Nooij M, Cameron DA, Cufer T, Piccart MJ, Bogaerts J, Therasse P. Phase III study comparing exemestane with tamoxifen as first-line hormonal treatment of metastatic breast cancer in postmenopausal women: the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Breast Cancer Cooperative Group. 2008, *J Clin Oncol.*, 26(30), 4883-4890.
39. Rose C. A comparison of the efficacy of aromatase inhibitors in second-line treatment of metastatic breast cancer. 2003, *Am J Clin Oncol.*, 26(4), 9-16.

## **7. SAŽETAK/SUMMARY**



Rak dojke je najčešća vrsta raka kod žena u svijetu. Svake godine brojka novih dijagnosticiranih slučajeva raka dojke veća je od 1 700 000, a oko 500 000 oboljelih žena umre od ove zloćudne bolesti. Pojavnost raka dojke se povećava s dobi, iako se tempo porasta usporava nakon menopauze. Procjenjuje se da je 2020. godine u Hrvatskoj incidencija iznosila 120,3/100000 stanovnica, a mortalitet od istoga je iznosio 32,8/100000. Na razvoj raka dojke utječu različiti genetski (mutacije u određenim genima) i negentski (obiteljska povijest bolesti, rasa, HNT nakon menopauze, kontracepcija itd.). Postoji nekoliko vrsta raka dojke od kojih je najčešći duktalni karcinom, a postoje i 3 glavna podtipa: pozitivan na hormonske receptore, HER2 pozitivan i trostruko negativan. Dijagnoza se najčešće vrši biopsijom dugom iglom, a moguće su i druge metode. Stupanj bolesti određuje se klasifikacijom prema TNM sustavu. Što se liječenja tiče, terapija je individualna za svakog pacijenta, a najčešće metode su: kemoterapija, radioterapija, hormonska terapija, imunoterapija i kirurško liječenje. Često se kirurško liječenje kombinira s adjuvantnom (nakon operacije) ili neoadjuvantnom (prije operacije) terapijom, uključujući hormonsku terapiju, kemoterapiju i/ili radioterapiju. Kemoterapija koristi lijekove kako bi zaustavila rast tumorskih stanica, bilo ubijanjem stanica ili zaustavljanjem njihove diobe. Koristi se prije ili poslije operacije, primjenjuje se intravenski i najčešće obuhvaća kombinaciju lijekova. Kemoterapija se daje u ciklusima nakon kojih slijedi period oporavka od učinaka lijekova. Ciklusi traju najčešće oko 2 ili 3 tjedna. Adjuvantna i neoadjuvantna kemoterapija se često daje u ukupnom trajanju od 3 do 6 mjeseci, ovisno o kombinaciji lijekova, njihovoj djelotvornosti i podnošljivosti terapije. Radioterapija igra ključnu ulogu u terapiji raka dojke uklanjanjem subkliničkih oblika bolesti nakon kirurškog uklanjanja velikih tumora. Zračenje smanjuje stopu rekurencije i povećava stopu preživljavanja u pacijenata s ranim stadijem raka dojke nakon operacije i u pacijenata s pozitivnim limfnim čvorovima koji su podvrgnuti mastektomiji. Hormonska (ili endokrina) terapija usporava ili zaustavlja rast hormon-osjetljivih tumora blokadom tjelesne sposobnosti proizvodnje hormona ili interferiranjem s učincima hormona na stanice raka dojke. Postoji nekoliko strategija za liječenje hormonski-pozitivnih oblika: blokiranje funkcije jajnika ili blokiranje produkcije i učinaka estrogena. Imunoterapija je revolucionizirala terapiju nekoliko čvrstih tumora, a rani podatci su otkrili kliničku aktivnost PD-1/PD-L1 antagonista u malom broju pacijentica s metastatskim rakom dojke. Može se kombinirati s kemoterapijom. Trenutni klinički naponi usmjereni su na razvijanje kombinacija imunoterapije koje osobe koje ne reagiraju pretvaraju u one koji reagiraju, pojačavanje odgovora koje se pojave i nadvladavanju stečene rezistencije na imunoterapiju. Prioritet je određivanje biomarkera koji mogu predvidjeti potencijal odgovora na jednostruku imunoterapiju kako bi se odredila kombinacija za pojedinog pacijenta.

Breast cancer is the most common cancer type in female population. Every year, the number of newly diagnosed cases of breast cancer exceeds 1,700,000, and about 500,000 affected women die from this malignant disease. The incidence of breast cancer increases with age, although the rate of increase slows after menopause. It is estimated that in 2020 the incidence in Croatia was 120.3 / 100,000 inhabitants, and the mortality rate was 32.8 / 100,000. The development of breast cancer is influenced by different genetic (mutations in certain genes) and non-genetic (family history, race, HNT after menopause, contraception, etc.) factors. There are several types of breast cancer, the most common of which is ductal carcinoma, and there are 3 main subtypes: hormone receptor positive, HER2 positive and triple negative. The diagnosis is usually made with a long needle biopsy, and other methods are possible. The degree of the disease is determined by classification according to the TNM system. In terms of treatment, therapy is individual to each patient, and the most common methods are: chemotherapy, radiotherapy, hormone therapy, immunotherapy and surgical treatment. Often, surgical treatment is combined with adjuvant (after surgery) or neoadjuvant (before surgery) treatment, including hormone therapy, chemotherapy and / or radiotherapy. Chemotherapy uses drugs to stop the growth of tumor cells, either by killing the cells or stopping their division. It is used before or after surgery, is administered intravenously and usually involves a combination of medications. Chemotherapy is given in cycles followed by a recovery period from the effects of the drugs. Cycles usually last about 2 or 3 weeks. Adjuvant and neoadjuvant chemotherapy are often given for a total duration of 3 to 6 months, depending on the combination of drugs, their efficacy, and tolerability of therapy. Radiotherapy plays a key role in the treatment of breast cancer by removing subclinical forms of the disease after surgical removal of large tumors. Radiation reduces the recurrence rate and increases the survival rate in patients with early-stage breast cancer after surgery and in patients with positive lymph nodes who have undergone mastectomy. Hormone (or endocrine) therapy slows or stops the growth of hormone-sensitive tumors by blocking the body's ability to produce hormones or by interfering with the effects of hormones on breast cancer cells. There are several strategies for treating hormone-positive forms: blocking ovarian function or blocking the production and effects of estrogen. Immunotherapy has revolutionized the therapy of several solid tumors, and early data have revealed the clinical activity of PD-1 / PD-L1 antagonists in a small number of patients with metastatic breast cancer. It can be combined with chemotherapy. Current clinical efforts are focused on developing combinations of immunotherapy that turn unresponsive individuals into responders, enhancing emerging responses, and overcoming acquired resistance to

immunotherapy. Priority is given to determining biomarkers that can predict the response potential to single immunotherapy to determine the combination for an individual patient.

**8. TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA  
KARTICA / BASIC DOCUMENTATION**

**CARD**

## Temeljna dokumentacijska kartica

Sveučilište u Zagrebu      Diplomski rad  
Farmaceutsko-biokemijski fakultet  
Zavod za analitiku i kontrolu lijekova  
A. Kovačića 1, 10000 Zagreb, Hrvatska

### RAK DOJKE – SUVREMENE METODE LIJEČENJA

Tomislav Tomljenović

#### SAŽETAK

Rak dojke je najčešća vrsta raka kod žena u svijetu. Svake godine brojka novih dijagnosticiranih slučajeva raka dojke veća je od 1 700 000, a oko 500 000 oboljelih žena umre od ove zloćudne bolesti. Pojavnost raka dojke se povećava s dobi, iako se tempo porasta usporava nakon menopauze. Ovaj rad opisuje glavne vrste i podtipove raka dojke, njihove simptome kao i metode dijagnostike. Također su opisane i glavne metode liječenja raka dojke: radioterapija, kemoterapija, hormonska terapija, imunoterapija i kirurško liječenje. U glavnom dijelu su posrednije opisane imunoterapijske metode, a spominju se i određena istraživanja staničnih puteva koji bi mogli biti ključni u budućoj terapiji raka dojke.

Rad je pohranjen u Središnjoj knjižnici Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad sadrži:      67 stranica, 2 grafička prikaza, 3 tablice i 39 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi:

Mentor:

**Dr. sc. Miranda Sertić**, *izvanredni profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Ocjenjivači:      **Dr. sc. Miranda Sertić**, *izvanredni profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

**Dr. sc. Tajana Silovski**, *doktor medicine.*

**Dr. sc. Maja Ortner Hadžiabdić**, *docent Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Rad prihvaćen: rujan 2021.

## Basic documentation card

University of Zagreb      Diploma thesis  
Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
Department of drugs control and analysis  
A. Kovačića 1, 10000 Zagreb, Croatia

### BREAST CANCER – NEW METHOD OF TREATMENT

Tomislav Tomljenović

#### SUMMARY

Breast cancer is the most common female type of cancer in the world. Every year the number of newly – diagnosed cases is more than 1 700 000 and about 500 000 of them ends with a deadly outcome. Rate of breast cancer increases with age, although the increase rate slows down after menopause. This paper describes main types and subtypes of breast cancer, as well as its symptoms and diagnostic methods. Main treatment methods, such as radiotherapy, chemotherapy, hormonal therapy, immunotherapy and surgical treatment are also described. The main part of the paper contains immunotherapy methods and there is also a mention of researches of certain cellular pathways that could be crucial for the breast cancer therapy in the future.

The thesis is deposited in the Central Library of the University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry.

Thesis includes: 67 pages, 2 figures, 3 tables and 39 references. Original is in Croatian language.

Keywords:

Mentor: **Miranda Sertić, Ph.D.** *Associate Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Reviewers: **Miranda Sertić, Ph.D.** *Associate Professor*,  
University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
**Tajana Silovski, Ph.D.** *doctor of medicine*  
**Maja Ortner Hadžiabdić, Ph.D.** *Assistant Professor*,  
University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
The thesis was accepted: September 2021.