

Morfološka i imunohistokemijska obilježja važna za odluku o načinu liječenja raka dojke

Ivačić, Božena

Master's thesis / Diplomski rad

2017

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://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:721863>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-05-19**



Repository / Repozitorij:

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



Božena Ivačić

**Morfološka i imunohistokemijska obilježja
važna za odluku o načinu liječenja
raka dojke**

DIPLOMSKI RAD

Predan Sveučilištu u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2017.

Ovaj diplomski rad prijavljen je na predmetu Patofiziologija s patologijom, Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta i izrađen u Kliničkom zavodu za patologiju i citologiju KBC Rebro u Zagrebu pod stručnim vodstvom doc. dr. sc. Stele Bulimbašić.

Zahvaljujem svojoj mentorici doc. dr. sc. Steli Bulimbašić na savjetima i pomoći tijekom izrade diplomskog rada. Isto tako zahvaljujem svojoj obitelji i prijateljima na pruženoj potpori tijekom studiranja.

SADRŽAJ:

1.UVOD	1
1.1. Anatomska i histološka građa dojke.....	1
1.2. Fiziologija dojke i utjecaj hormona na dojku	2
1.3. Patološke promjene u dojci	4
1.3.1. Rak dojke općenito s epidemiološkim podacima	4
1.3.2. Dijagnostika raka dojke	5
1.3.3. Patohistološka podjela raka dojke	7
1.3.4. Metode liječenja raka dojke.....	10
2. OBRAZLOŽENJE TEME	11
3. MATERIJALI I METODE	12
3.1. Laboratorij, vrste materijala koje dolaze na analizu, načini obrade materijala	12
3.2. Postavljanje dijagnoze i određivanje histoloških prognostičkih čimbenika	16
3.3. Dodatne imunohistokemijske metode	17
3.4. Pretraživanje preglednih radova o vrstama i terapiji raka dojke	19
3.5. Hrvatske smjernice za liječenje raka dojke	19
4. REZULTATI I RASPPRAVA	20
4.1. Rak dojke u core biopsiji.....	20
4.2. Rak dojke u kirurškom materijalu	20
4.3. Rak dojke nakon neoadjuvantne terapije.....	21
4.4. Metastatski rak dojke.....	22
4.5. Primjeri imunohistokemijskih analiza i dodatne SISH analize	22
4.6. Konačan patohistološki nalaz i odluka multidisciplinarnog tima.....	25
4.7. Hrvatske smjernice za liječenje raka dojke	26
4.8. Pregled terapije.....	29
4.8.1. Ciljano hormonsko liječenje.....	29
4.8.2. Kemoterapija	31
4.8.3. Ostala ciljana terapija	38
5. ZAKLJUČAK.....	42
6. LITERATURA	43
7. SAŽETAK/SUMMARY	45

Temeljna dokumentacijska kartica/Basic documentation card

1. UVOD

1.1. Anatomska i histološka građa dojke

Dojka predstavlja najveću kožnu žlijezdu koja kod žena poprima funkciju, a kod muškaraca je to rudimentarno tkivo. Zajedno je izgrađuju masno, žljezdano i vezivno tkivo. Tkivo leži na prsnom mišiću i okvirno se rasprostire od drugog do šestog rebra. Dojku čine funkcionalne jedinice čiji broj varira od 15 do 25 i nazivaju se režnjevi. Svaki od režnjeva ima svoj laktiferni kanal (glavni izvodni kanal) koji postupno prelazi u segmentalni kanal, a on zatim u subsegmentalni kanal koji je povezan s terminalnom duktulo-lobularnom jedinicom (*terminal duct lobular unit*, TDLU). TDLU čine ekstralobularni duktus i lobuli. Lobul je građen od acinusa (žlijezda) i intralobularnih kanalića obavijenih intralobularnom stromom. TDLU predstavlja proliferacijski najaktivniji segment i žarište je većine bolesti dojke. Ovojnicu TDLU čini samo vezivno tkivo, a kod ostalih segmenata prisutno je i elastično tkivo. Kako se približavaju bradavici, laktiferni kanali čine laktiferni sinus. Laktiferni kanali ovog područja okruženi su glatkim mišićjem. Vanjski dio stijenke funkcionalnih jedinica građen je od epitelnih stanica koje čine bazalnu membranu i odvajaju žljezdano i vezivno tkivo te omogućuju izmjenu tvari, a unutarnji sloj stanica čini luminalnu membranu. Epitel od kojeg je kanalni sustav načinjen kubični je epitel i obavijen je slojem mioepitelnih stanica. Citoplazma mioepitelnih stanica sadrži aktin i miozin koji uzrokuju kontrakciju. Kod raka dojke dolazi do promjene svojstava epitelnih i mioepitelnih stanica, a podjela prema invazivnosti temelji se na zahvaćenosti bazalne membrane. Bradavica (*papilla mammae*) nalazi se na vrhu dojke i okružena je pigmentiranim područjem zvanim areola (*areola mammae*) i obje su prekrivene stratificiranim ljuskavim epitelom sastavljenim od sekrecijskih, mioepitelnih stanica te dviju vrsta benignih stanica, a prekriven je pločastim epitelom (Dabbs, 2016).

Limfa iz dojke ide interlobularnim limfnim žilama u subareolarni limfni čvor, a zatim u paramamne limfne čvorove do aksilarnih limfnih čvorova. Aksilarni limfni čvorovi predstavljaju glavno mjesto regionalnih metastaza. Zahvaćenost čvorova dijeli se na 3 razine i predstavlja bitan prognostički čimbenik. Najveći dio limfe ide u aksilarni čvor, a ostatak odlazi u čvor između prsnih mišića (Rotterovi čvorovi), apikalne limfne čvorove (*nodi apicales*) i parasternalne limfne čvorove (*nodi parasternales*) (Šamija i sur., 2007).

1.2. Fiziologija dojke i utjecaj hormona na dojku

Spolni hormoni koji utječu na fiziologiju dojke su estrogen i progesteron. Oni su hormoni jajnika čije lučenje potiču hormoni adenohipofize: folikulostimulacijski hormon (FSH) i luteinizacijski hormon (LH). Njihova biosinteza kreće od molekula acetata preko kolesterola do pregnenolona, a reakcije kataliziraju visoko složeni enzimski sustavi. Do sekrecije FSH i LH dolazi zbog lučenja hormona koji oslobađa gonadotropine (GnRH). GnRH se luči u valovima svakih 90 minuta, dok lučenje gonadotropnih hormona ovisi o fazi mjesečnog ciklusa. FSH u početku ciklusa uzrokuje rast vezikularnih folikula, a samo jedan počinje ubrzano rasti. Tek tada i granulosa stanice dominantnog folikula (Graafov folikul) umnažaju se te pod utjecajem LH otpuštaju estrogene koji sprječavaju daljnu sekreciju FSH. Sredinom ciklusa bilježe se najveće koncentracije estrogena, dok progesteron dominira drugom polovicom ciklusa. Prije same ovulacije, koncentracije FSH i LH naglo porastu, a kada folikul pukne, jajna stanica oslobađa se u blizini otvora jajovoda. Od puknutog folikula nastaje žuto tijelo čije stanice luče estrogen i progesteron u drugoj fazi ciklusa.

Estrogen ponajviše luče jajnici dok manje količine može lučiti i kora nadbubrežne žlijezde, a prilikom trudnoće lučenje preuzima i posteljica. Hormon je steroidne građe, ali postoje i nesteroidne strukture koje pokazuju estrogenu učinak (fenoli-PVC, flavonoidi). Pretpostavlja se da prisutnost navedenih supstanci svakodnevnom životu povećava incidenciju raka dojke. Prirodni estrogenu su: **estradiol (E2)**, **estron (E1)** i **estriol (E3)**. Estradiol nastaje u jajnicima, a estron i estriol metabolizmom estradiola u jetri ili iz androgenih prekursora perifernih tkiva, pogotovo masnog tkiva. Prilikom sinteze hormona u folikularnoj i lutealnoj fazi prekursor je pregnenolon. Iako su putevi sinteze nešto drugačiji, u konačnici se sintetiziraju androstendion i testosteron koje aromataza prevodi u ženske spolne hormone.

Estradiol cirkulira vezan za α_2 - globulin (globulin koji veže spolne hormone – SHBG) i kao takav je neaktivan. Metabolizira se u jetri, a metaboliti se izlučuju u žuč. Hepatični učinci su zbog dužeg zadržavanja izraženiji, a neki od njih predstavljaju nuspojave estrogena. Prikladnom primjenom može se izbjeći jetreni metabolizam. Da bi estrogen bio aktivan, on se mora odvojiti od SHBG, ući u stanicu i vezati se za nuklearni receptor (α i β izoforme receptora). Receptore stabiliziraju proteini toplinskog šoka koji se odvajaju od receptora nakon što se hormon veže za receptor. Kompleks hormon-receptor dimerizira i nastali homodimeri vežu se za specifičan slijed nukleotida u promotorskoj regiji gena, element reaktivan na estrogene (ERE) i regulira transkripciju gena. Genomski učinak estrogena

ostvaruje se prevođenjem RNA nastale prijepisom gena. Estrogeni učinci mogu biti neizravni, tj. posredovani lipidima, citokinima, faktorima rasta itd.

Estrogeni stimuliraju spolno sazrijevanje žena i razvoj sekundarnih spolnih obilježja. Primjeri fizioloških učinaka su: razvoj endometrija, rodnice, maternice, jajovoda, održavanje normalne strukture kože i krvnih žila, smanjenje brzine resorpcije kostiju inhibicijom učinka osteoklasta na više razina, povišenje koncentracije HDL-a, povećavanje koagulabilnosti krvi, poticaj sinteze progesteronskih receptora. Estrogeni reguliraju staničnu proliferaciju i diferencijaciju u dojci. Potiču razvoj stromalnog tkiva, razvoj kanalića dojke i nakupljanje masti u dojnama. Za konačan rast i razvoj dojke odgovorni su progesteron i prolaktin. Metabolizam estrogena odvija se preko CYP P450 enzima koji mogu uzrokovati mutacije unutar DNA pa estrogeni mogu imati pozitivan učinak na dojku, ali i negativan.

Progesteron je glavni gestagen koji služi i kao prekursor estrogena i androgena. Nastaje iz kolesterola u jajnicima, testisima i kori nadbubrežne žlijezde te se u trudnoći luči i iz posteljice. Kod žena ga proizvodi žuto tijelo u drugom dijelu ciklusa. U jetri se progesteron metabolizira u pregnandiol i konjugira s glukuronskom kiselinom te se kao glukuronid izlučuje urinom. Receptor za progesteron cirkulira između jezgre i citoplazme, a kada se progesteron veže za njega, nastali kompleks dimerizira i veže se na element reaktivan na progesteron (PRE), čime se aktivira transkripcija gena. Progesteron potiče odlaganje masti, povišuje koncentraciju inzulina, kompetira s aldosteronom za vezno mjesto i smanjuje resorpciju natrija, povišuje tjelesnu temperaturu, pojačava ventilacijski odgovor na CO₂. Najvažniji učinak je priprema maternice za trudnoću i sprječavanje kontrakcije maternice, a također potiče razvoj režnjeva i alveoli dojke da bi one mogle biti sekrecijski aktivne. Ipak, samu sekreciju mlijeka potiče hormon adenohipofize prolaktin (Guyton i Hall, 2012).

Ostali značajni hormoni s učinkom na tkivo u funkciji dojke su prolaktin i oksitocin. **Prolaktin** (PRL) je peptidni hormon kojeg proizvode laktotropne stanice adenohipofize. Membranski receptori za prolaktin rasprostranjeni su u raznim tkivima, a glavni ciljni organ membrane stanice su dojke. Povišene razine prolaktina uzrokuju veće koncentracije estrogena, tvari koje blokiraju DA i *re-uptake* DA, stimulatori serotonina i različita patološka stanja unutar endokrinog sustava. Prolaktin s estradiolom i progesteronom utječe na razvitak kanalnog sustava dojke. Proizvodnja mlijeka pod utjecajem je PRL, GH, inzulina, IGF-I i kortizola.

Oksitocin je hormon koji se oslobađa iz neurohipofize i izaziva kontrakcije maternice, a za vrijeme laktacije uzrokuje kontrakciju glatkih mišića stanica mliječnih žlijezda. Hormon je koji se može lučiti i kod muškaraca i kod žena (Guyton i Hall, 2012).

1.3. Patološke promjene u dojci

Dojka predstavlja sijelo različitih upala, fibrocističnih promjena i tumora. Najčešći benigni tumori su fibroadenom i filodes tumori. Karcinomi su zloćudni tumori epitelnih stanica funkcionalnih jedinica dojke nastali uslijed povećane proliferacije navedenih stanica. S obzirom na to da tumor nastaje u žljezdanom tkivu, histološki je klasificiran kao adenokarcinom (Damjanov i sur., 2014).

1.3.1. Rak dojke općenito s epidemiološkim podacima

Rak dojke najčešći je rak kod žena u cijelome svijetu, tako i u Hrvatskoj. Gledano u Europi, 25,5% smrti žena uzrokovano je ovom bolešću. Stopa smrtnosti od raka dojke u Hrvatskoj među višima je u Europi. Povećanje broja smrtnosti pokušava se smanjiti programima za rano otkrivanje raka. U 2014. godini broj umrlih od raka u Hrvatskoj iznosio je 13 939, a od toga je 6 028 žena. Broj novooboljelih od raka iznosio je 10 045. Rak dojke najčešći je s učestalošću od 26%, zatim slijede kolorektalni karcinomi s 12%, rak pluća sa 7% i rak tijela maternice sa 6%. 80% karcinoma dojke otkriveno je u ranoj fazi, dok je 20% pacijentica dijagnozu dobilo u već uznapredovalom stadiju. Na temelju podataka Registra za rak i Zavoda za javno zdravstvo više od 2 500 žena oboli od ove vrste karcinoma. Rak dojke treći je uzrok smrti kod žena nakon ishemijske bolesti srca i cerebrovaskularne bolesti (www.hzjz.hr).

Osim nasljednih oštećenja, uzrok nastanku raka mogu biti i različiti okolišni čimbenici, životni stil i biološki učinci. Kemijski karcinogeni mogu biti endogeni i egzogeni te potiču oštećenje DNA kemijskim putem. Najznačajni endogeni čimbenici su slobodni radikali, a egzogeni mikotoksini, industrijski produkti, produkti izgaranja, cigaretni dim itd. Navedene tvari uzrokuju početak oštećenja, a karcinom nastaje kada tvari bez karcinogenog učinka dodatno potaknu djelovanje karcinogenika. Elektromagnetsko zračenje koje potiče ionizaciju DNA ubraja se u fizikalne čimbenike karcinogeneze. Promjene nastaju postepeno, a nastanak raka ovisi o dozi zračenja, izloženosti izračenju i osjetljivosti organizma. Najčešće nastaju lomovi unutar DNA ili se stvaraju slobodni radikali. Tkivo dojke visoko je osjetljivo na ionizacijsko zračenje. Biološki gledano postoje različiti DNA i RNA virusi koji mogu imati utjecaj na nastanak karcinoma (Vrdoljak i sur., 2013).

Rizik od nastanka raka dojke raste s godinama, češći je kod bjelkinja, neudane žene imaju veći rizik, rizik je veći kod žena s obiteljskom anamnezom za 2 do 3 puta, a pogotovo ako se radi o bližem srodstvu, povećan je kod žena nositeljica mutiranih gena BRCA1 i BRCA2, veći je kod žena s ranom menarhom, a kasnijom menopauzom te kod kasnije prve trudnoće i roditelja koje ne doje svoje dijete. Na rizik posebno utječu hormoni. Estradiol i progesteron potiču proliferativnu aktivnost stanica epitela dojke, stoga korištenje hormonske nadomjesne terapije i oralnih kontraceptiva povećava rizik nastanka raka. U masnom tkivu proizvodi se određeni postotak spolnih hormona pa deblje žene starije dobi imaju veći rizik. Od životnih navika najveću prijetnju predstavljaju alkohol i pušenje cigareta (Lakhani, 2012; Vrdoljak i sur., 2013).

1.3.2. Dijagnostika raka dojke

Fizikalnim pregledom mogu se napipati kvržice i odrediti njihove karakteristike poput veličine i pomičnosti. Bitno je pregledati i simetričnost dojki, postojanje udubljenja i promjena na koži te laganim stiskom bradavice vidjeti postoji li kakav iscjedak. Svaka žena od svoje 25 godine trebala bi jednom mjesečno obaviti samopregled dojke.

Mamografija je radiološka tehnika koja omogućava otkrivanje lokacije i karakterizacije sumnjivih lezija unutar tkiva dojke. Tehnika je visoke senzitivnosti i prihvatljive specifičnosti, jeftina i neinvazivna, što je čini najboljim alatom za rani probir (*screening*) raka dojke. Program probira smanjuje stopu smrtnosti od raka kod žena u dobi iznad 40 godina, a ženama čije su bliske članice obitelji imale rak dojke, preporuča se pregled 10 godina prije od dobi njihovih rođakinja u trenutku dijagnoze. Potrebno je naglasiti da mamografija ne prikazuje 10% karcinoma pa negativan nalaz nije dovoljan za isključenje dijagnoze, već se rade daljnje dijagnostičke pretrage. Snimaju se četiri slike za što bolji prikaz svakog dijela dojki. Na nalaz također utječe gustoća žljezdanog parenhima, stoga je mlade žene potrebno i ultrazvučno pregledati. Dojke je bitno redovno snimati da bi se snimke i potencijalne razlike mogle usporediti. Vrste mamografije su: nativna mamografija, MR-mamografija, scintimamografija i digitalna mamografija. Nativna se može raditi s ili bez kontrastnih sredstava i bitna je smještenost grudi za uspješno tumačenje nalaza. Kod MR mamografije vrši se do 50 presjeka i jako je uspješna kod otkrivanja recidiva. Scintimamografija koristi se kod palpabilnih karcinoma, a temelji se na nakupljanju radionuklida Tc-99m u stanicama tumora. Konverzija rendgenskih snimki u digitalnu sliku baza je digitalne mamografije koja se sve više koristi (Šamija i sur., 2007).

Ultrazvuk dojke predstavlja neinvanzivnu i neionizirajuću metodu osobito pogodnu kod gustog žljezdanog parenhima dojke, pri čemu se pacijent izlaže visoko frekventnim zvučnim valovima. Ultrazvukom se može nadzirati i prodor igle prilikom izvođenja punkcije. Od velike važnosti su vještine i znanje specijalista koji će tumačiti nalaze ultrazvuka. UZV pregled za razliku od mamografije ne omogućava prikaz mikrokalcifikata, ali pokazuje dodatne fokuse tumora i bolji je pri procjeni širine tumora. Zbog većeg broja lažno pozitivnih nalaza potrebno je dijagnozu potvrditi biopsijom ili punkcijom. Korištenjem obojenih i osnaženih doplera moguće je prikazati patološku neovaskularizaciju raka dojke. Također prikazuje protok krvi kroz beningne tvorevine, što je alarm za njihovo uklanjanje. Protok se ne može prikazati za lezije manje od 1 cm, stoga dopler ne predstavlja pouzdanu metodu karakterizacije naovonastalih promjena (Šamija i sur., 2007).

Magnetska rezonancija (MRI) dojke izvodi se na supravodljivim magnetima visoke snage magnetskog polja uz korištenje posebnih zavojnica za dojke, a pacijentu se i.v. ubrizga paramagnetsko kontrastno sredstvo. Prednost metode visoka je osjetljivost i povećanje senzitivnosti mamografije i ultrazvuka, a nedostatak je nemogućnost prikaza 5-12% infiltrativnih i 30-70% neinfiltrativnih karcinoma dojke. Koristi se kod pacijentica sa silikonskim umetcima i kod onih čije je dojke teško prikazati mamografijom i ultrazvukom. MRI je metoda izbora i kod svih invanzivnih lobularnih karcinoma, kod razlikovanja ožiljka i potencijalnog recidiva i procjene neoadjuvante terapije prije operativnog zahvata (Šamija i sur., 2007) .

Pozitronska emisijska tomografija (PET) koristi pomoćna sredstva $^{16}\alpha$ (^{18}F) fluoro- $^{17}\beta$ -estradiol (FES) i fluoro-18/2-deoksi-2-fluoro-D-glukoza (FDG). FES-PET identificira ER pozitivne tumore ili metastaze. FDG je analog glukoze i pokazatelj pojačanog metabolizma. Metoda nije pogodna za lezije manje od 1 cm. Metoda je dobar pokazatelj metastaza (Vrdoljak i sur., 2013).

Biopsija dojke podrazumijeva uzimanje uzorka tkiva za daljnu analizu pomoću igle ili se radi rez na dojci i uklanjanje tkivo (otvorena biopsija). Postupak se nadgleda ultrazvukom. Biopsija se radi nakon uočenih mikrokalcifikata, poremećaja arhitekture tkiva, asimetrije dojki i svih ostalih sumnjivih lezija uočenih mamografijom. Ako je uočena sumnjiva masa jako mala, ona se prije izvođenja biopsije označava tankom žicom pa kirurg točno zna koji će dio odstraniti (Hicks i Lester, 2012).

Citološka punkcija tehnika je kod koje se pod kontrolom ultrazvuka pomoću tanke igle uzimaju sumnjive stanice iz prethodno uočenih lezija. Ovo predstavlja aspiracijsku citologiju, a još postoji i eksfolijativna koja obuhvaća analizu stanica koje se ljušte. Citodijagnostika analizira stanice i njihov međusobni odnos na temelju čega se donosi potencijalna dijagnoza. Nalaz aspirata može se svrstati u 5 kategorija: C1 (neadekvatni), C2 (benigni), C3 (neodređeni), C4 (vjerojatno maligni) i C5 (maligni).

Analiza sekreta dojke dobije se tako da se subalveolarno područje lagano stisne, a iscjedak se izravno nanosi na stakalce. Nalaz je potencijalno malignan samo u slučaju većeg broja atipičnih stanica i nužne su daljnje pretrage za potvrdu konačne dijagnoze (Šamija i sur., 2007).

1.3.3. Patohistološka podjela raka dojke

Za histološku klasifikaciju raka dojke koristi se podjela i klasifikacija koju su izradili vodeći stručnjaci iz područja patologije doke, a usvojila ju je Svjetska zdravstvena organizacija (WHO) (Lakhani i sur., 2012). S obzirom na stupanj invazije, karcinomi dojke se dijele na: neinvazivne karcinome (intraduktalni karcinom, intraduktalni papilarni karcinom, lobularni karcinom in situ), mikroinvazivni karcinom i invanzivne karcinome (invanzivni karcinom nespecifičnog tipa NST, invazivni lobularni karcinom, tubularni karcinom, kribriformni karcinom, mucinozni karcinom, karcinom s medularnim karakteristikama, karcinom s apokrinom diferencijacijom, invanzivni mikropapilarni karcinom, metaplastični karcinom, drugi rijetki karcinomi).

● NEINVAZIVNI KARCINOM DOJKE

Predstavlja karcinom in situ jer se nalazi unutar duktusa ili lobula, ali bazalna membrana ostaje netaknuta. Prodor kroz bazalnu membranu predstavlja razliku između neinvanzivnog i invanzivnog tumora.

Duktalni karcinom in situ (DCIS) predstavlja proliferaciju epitelnih stanica unutar kanala strukturnih jedinica dojke. Uglavnom se javlja kod žena u dobi od 40 do 60 godina, a dijelovi s nastalim mikrokalcifikatima uočavaju se mamografskim pregledom. Mikroskopski gledano kanalić je ispunjen tumorskim stanicama. Ako je cijeli kanalić ispunjen navedenim stanicama, govorimo o solidnom tumoru. Kada se DCIS na vrijeme kirurški ukloni, ima jako dobro prognozu.

Lobularni karcinom in situ (LCIS) nastaje u lobusima acinusa. Male maligne stanice najčešće se slučajno pronađu mikroskopskim pregledom materijala. Ova vrsta raka češća je u mlađih žena, a u trećine pacijentica pređe u invanzivan tip tumora.

- **MIKROINVANZIVNI KARCINOM DOJKE**

Mikroinvazivni rak dojke probija bazalnu membranu i širi se u okolno tkivo, ali u debljini manjoj od 0,1 cm.

- **INVANZIVNI KARCINOM DOJKE**

Invazivni karcinom dojke (NTS) nastaje iz epitela terminalne tubulolobularne jedinice. Rak karakterizira pojava nekroze, mikrokalcifikata i dezmodoplastične promjene zbog kojih je tumor tvrd na palpaciju i može se napipati kao kvržica u dojci. Invazija može biti intravaskularna i perineuralna. Kod težih slučajeva dolazi do fiksacije tumora na stijenu prsnog koša.

Lobularni invanzivni karcinom povezan je s LCIS-om i pojavljuje se unutar vezivne strome TDLU. Uočeno je da se navedeni rak javlja kod pacijentica koje su koristile hormonsku nadomjesnu terapiju. Tumorska masa nije pipljiva stoga se otkriva u kasnijoj fazi bolesti. Genska podloga nastanka navedenog karcinoma leži u gubitku gena za e-kadherin. Mikroskopski se vidi koncentrično nakupljanje tumorskih stanica oko kanalića.

Pagetova bolest bradavice predstavlja nastanak tumora u glavnim izvodnim kanalima koji se širi na kožu, čija se morfologija posljedično mijenja. Pagetove stanice imaju hiperkromatsku jezgru i velike citoplazme.

Invanzivni karcinom medularnih karakteristika je duktalni karcinom čije su polimorfno atipične epitelne stanice okružene limfocitima. Tumor oskudijeva vezivnim tkivom pa je papilarna masa mekana i ograničena.

Mucinozni rak tumor je čije stanice luče sluz koja sadrži tumorske stanice. Ovo je rijedak tumor koji se javlja kod starijih žena. Može se zamijeniti za NST, stoga se karcinom karakterizira kao mucinozni ako je 90% mikroskopske slike prikaz sluzi s otočićima tumorskih nakupina. Ovi tumori imaju dobru prognozu.

Tubularni karcinom dojke karakteriziraju tubuli obloženi redom atipičnih epitelnih stanica oko kojih je vezivno tkivo i imaju dobru prognozu. Dolazi do dezmodoplastične reakcije i pojave calcifikata. Češći je kod starijih žena.

Invazivni papilarni karcinom čine tumorske papile unutar lumena izvodnih kanala s invazivnom komponentom. Radi se o mekanom i ograničenom tumoru. Prepoznatljiv je zbog krvarenja iz bradavica.

Inflamatorni karcinom dojke agresivan je invazivni tip tumora. Dojka postaje crvena, otečena i topla, a histološki se unutar potkožnog dijela uočavaju povećani limfni prostori s tumorskim stanicama. Prilikom otkrivanja tumora kod pacijentica su najčešće već prisutne metastaze u regionalne limfne čvorove. Histološki se može raditi o više tipova raka, a genska podloga tumora često leži u mutaciji TP53 gena ili se radi se o HER2 pozitivnim tumorima. Ovaj rak češći je kod mlađih pacijentica.

Uz histološku klasifikaciju koristi se i **imunohistokemijska klasifikacija** raka dojke koja se temelji na molekularnim istraživanjima provedenim tijekom zadnjeg desetljeća, a u kojima je dokazano da tumori određenih imunohistokemijskih karakteristika imaju slične molekularne karakteristike. Na internacionalnoj konferenciji u St. Galenu je 2011. godine usvojena je imunohistokemijska klasifikacija raka dojke koja tumore dijeli u 5 kategorija: Luminalni tip A, Luminalni tip B, Luminalni B Her2 pozitivan rak, HER2 pozitivni rak i trostruko negativni rak dojke. Različiti tipovi, specifičan imunoprofil te njihova zastupljenost prikazani su u Tablici 1.

Tablica 1. Imunohistokemijska klasifikacija (prema Damjanov i sur., 2014)

Podtip raka dojke	Obilježja	Incidencija
Luminalni tip A	ER+, PR+, HER-2-, Ki-67 < 20%	40%
Luminalni tip B HER-2 negativni	ER+, HER-2 -, PR- ili visok Ki-67 (>20%)	10-15%
Luminalni tip B HER-2 pozitivni	ER+, HER-2 +, PR+/-, Ki-67 bilo kakav	10-15%
HER-2 pozitivni	HER-2+, ER-, PR -	10-15%
Trostruko negativni	ER-, PR-, HER-2 -	15-20%

1.3.4. Metode liječenja raka dojke

Nakon što se dijagnostičkim metodama otkrije i patohistološkim nalazima odredi vrsta i stadij raka dojke, multidisciplinarni tim određuje plan liječenja. Ako se radi o malom tumoru, on se uklanja kirurški. Kirurški zahvat može biti pošteđan u obliku segmentektomije ili kvadrantektomije, ili se radi o radikalnom zahvatu s odstranjenjem čitave dojke i regionalnih limfnih čvorova. Ovisno o konačnom patohistološkom nalazu, nakon operacije primjenjuje se adjuvantna terapija koja može biti radioterapija (RT), hormonska terapija (HT), kemoterapija (KT) ili anti-HER-2 terapija. Kada je masa tumora velika, potrebnu ju je smanjiti prije kirurškog zahvata i tada govorimo o neoadjuvantnoj kemoterapiji ili receptor ciljnoj terapiji. Radi razvoja nuspojava i rezistencije na lijekove te nesigurnosti u podtip tumora, najčešće se navedene skupine lijekova kombiniraju da bi terapija bila optimalna za svaku pacijenticu (Šeparović i sur., 2015).

2. OBRAZLOŽENJE TEME

U ovom se radu opisuje standardni postupak obrade histološkog materijala u sklopu dijagnostike raka dojke. Navode se elementi histološke analize važni za histološku klasifikaciju i određivanje stadija bolesti te se opisuju i objašnjavaju rezultati dodatnih imunohistokemijskih metoda nužnih za svrstavanje oboljelih u različite imunofenotipske skupine.

Prema određenom stadiju bolesti i nađenom imunofenotipu moguće je odrediti vrstu terapije najpogodniju za svakog oboljelog.

3. MATERIJALI I METODE

3.1. Laboratorij, vrste materijala koje dolaze na analizu, načini obrade materijala

Uzorci koji se šalju u patohistološki laboratorij na analizu (Slika 1.) u svrhu dijagnostike i liječenja raka dojke obuhvaćaju uzorke dobivene biopsijom debelom iglom (tzv. „core biopsije“) (Slika 2.), otvorene biopsije tkiva dojke, uzorke dobivene poštrednim operativnim zahvatom (segmentektomije, kvadrantektomije) (Slika 3.) te uzorke dobivene mastektomijom (s ili bez očuvane kože i bradavice).

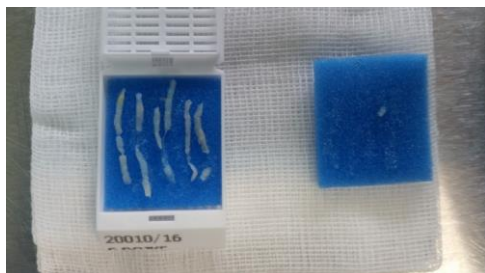
U slučaju preoperativno postavljene dijagnoze raka dojke, uz tkivo dojke najčešće se šalju i regionalni aksilarni limfni čvorovi, bilo da se radi o uzorcima ograničenim na tzv. „čvor čuvar“ koji predstavlja prvo mjesto širenja tumora ili se radi o kompletnoj disekciji aksilarnih limfnih čvorova (Slika 4.).

Mali uzorci dobiveni *core* biopsijom iz transportnih se bočica prebacuju u spremnike za procesuiranje tkiva i potom šalju na obradu, dok se veći kirurški materijali moraju makroskopski opisati te od njih izabrati reprezentativni uzorci koji se dalje procesuiraju za patohistološku analizu.

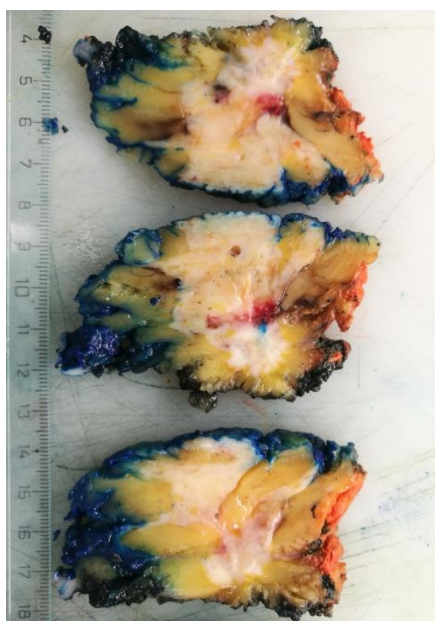


Slika 1. Patohistološki laboratorij: mjesto za preuzimanje sitnih bioptičkih uzoraka i većih kirurških materijala

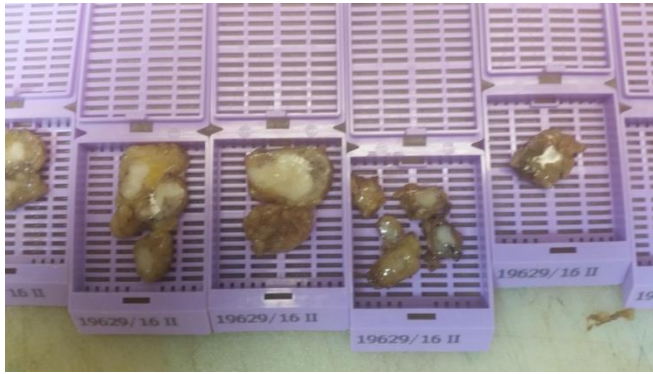
Makroskopski opis uzoraka mora sadržavati: vrstu materijala, orijentiranost, prisustvo markirne žice ili metalnog markera, veličinu tumora, udaljenost od resekcijskih rubova te odnos tumora prema koži, bradavici i bazi materijala. U opis limfnih čvorova ulazi broj čvorova i njihova veličina te prisustvo makroskopski vidljivih metastaza i njihova veličina. Za uzorke mastektomije nakon provedene neoadjuvantne terapije važno je naglasiti nalaz ležišta tumora i veličinu rezidualnog tumora te njegov odnos prema resekcijskim rubovima.



Slika 2. Biopsija debelom iglom za dijagnostiku karcinoma dojke



Slika 3. Uzorak nakon poštednog kirurškog zahvata s karcinomom dojke



Slika 4. Aksilarni limfni čvorovi s makrometastazama raka dojke

Nakon makroskopskog opisa i uzimanja uzoraka za patohistološku analizu, slijedi obrada tkiva u tzv. histoprocetorima (Slika 5.), u kojima se materijal nakon fiksacije u formalinu dehidrira provođenjem kroz različite koncentracije alkohola i ksilola te konačno priprema za prožimanje parafinom. Prožeti materijali stavljaju se u posebne histološke kalupe te uklapaju u parafin (Slika 6.).



Slika 5. Patohistološki laboratorij: aparati za procesuiranje tkiva

Nakon hlađenja parafinskih blokova pristupa se rezanju preparata na mikrotomima kojima je moguće izrezati rezove debljine 4-5 mikrometara (Slika 7.). Izrezani se preparati u automatskom aparatu za histološke uzorke boje standardnom metodom histološkog bojenja hematoksilinom i eozinom te gotovi suše, pokrivaju pokrovnim stakalcima i šalju patologu na analizu.



Slika 6. Patohistološki laboratorij: aparati za uklapanje tkiva u parafinske blokove



Slika 7. Patohistološki laboratorij: prostor za rezanje histoloških preparata

3.2. Postavljanje dijagnoze i određivanje histoloških prognostičkih čimbenika

Za svaki rak dojke u bioptičkom materijalu određuje se histološki tip tumora prema WHO klasifikaciji, stupnju diferenciranosti tumora, statusu steroidnih receptora i HER2-neu, proliferacijskom indeksu tumorskih stanica, postojanju vaskularne invazije, broju izvađenih i broju limfnih čvorova s tumorskim metastazama (Šeparović i sur., 2015).

Stupanj diferenciranosti tumora određuje se prema Elston-Ellisovoj shemi za sve histološke tipove, koja analizirajući stvaranje tubula, izgled jezgara (nuklearni polimorfizam) i broj mitozu na određenoj površini tumora svaki tumor svrstava u jednu od tri kategorije: dobro diferencirani tumor (gradus1), umjereno diferencirani tumor (gradus 2) ili slabo diferencirani tumor (gradus 3) (Lakhani i sur., 2012).

Ako je operativni zahvat proveden nakon neoadjuvantne kemoterapije, bitno je procijeniti njen učinak koji se manifestira smanjenjem tumora (u odnosu na radiološka mjerenja prije početka terapije), degenerativnim promjenama ili potpunim nestankom tumorskih stanica. U ovom slučaju područje tumora bude u cijelosti zamijenjeno ožiljkastim vezivom s pjenušavim makrofagima i limfocitima. U određenim slučajevima nakon kemoterapije nalazi se samo in situ komponenta bez invazivnog tumora. Promjene vezane za kemoterapiju mogu se naći i u pozitivnim limfnim čvorovima gdje tumorsko tkivo bude zamijenjeno vezivom s pjenušavim makrofagima (Lakhani i sur., 2012).

Više je sustava za procjenu regresije tumora nakon kemoterapije (Sahoo i Lester, 2009.), no u Hrvatskoj je preporuka korištenja MD Anderson sustava skoriranja uz određivanje tzv. Residual Cancer Burden pomoću posebnog kalkulatora dostupnog na <http://www3.mdanderson.org/app/medcalc>.

Ovim sustavom izračunava se odgovor na terapiju korištenjem varijabli kao što su veličina tumora, postotak preostalih tumorskih stanica i postotak neinvazivnog tumora, broj pozitivnih limfnih čvorova te najveći promjer tumorske metastaze. Ako dođe do potpune regresije tumora i metastaza, nalaz se klasificira kao potpuni patološki odgovor; ako se radi o parcijalnom odgovoru, nalaz se klasificira kao RCB II, III; a ako tumor ne odgovori na neoadjuvantnu kemoterapiju, klasificira se u skupinu RCBIV.

3.3. Dodatne imunohistokemijske metode

Standardna imunohistokemijska obrada svakog invazivnog tumora dojke uključuje određivanje steroidnih receptora (estrogenski i progesteronski receptori), HER2-neu statusa i određivanje proliferacijskog indeksa pomoću protutijela Ki-67. (Lakhani i sur., 2012)

U određenim situacijama, kao što je suspektna vaskularna invazija, koriste se protutijela za prikaz endotela krvnih ili limfnih žila (anti CD31 i anti D2-40), a u slučaju suspektnih pojedinačnih tumorskih stanica u limfnim čvorovima, koriste se protutijela za dokaz epitelnih stanica, najčešće protutijelo na pan citokeratin.

U slučaju metastatskog tumora za koji se pretpostavlja da je metastaza primarnog karcinoma dojke, mogu se koristiti protutijela kojima se dokazuje porijeklo stanica kao što su mamaglobin, GATA3 te steroidni receptori (Hicks i Lester, 2012).

Steroidni receptori i HER2-neu status određuju se monoklonalnim protutijelima proizvođača Ventana, a reakcija je u cijelosti automatizirana i provodi se u aparatu Ventana BenchMark (Slika 8.).

Pozitivno bojenje za ER i PR definira se kao jezgrino bojenje u više od 1% tumorskih stanica. U opisu se navodi postotak pozitivnih tumorskih stanica i intenzitet bojenja (slabi, umjereni ili jaki).

Izraženost HER2-neu receptora određuje se imunohistokemijski u obliku procjene intenziteta bojenja stanične membrane (0, 1+, 2+ ili 3+). Za intenzitet bojenja 0 i 1+ smatra se da predstavlja negativni rezultat, dok je bojenje intenziteta 3+ (jako pozitivno bojenje u više od 10% tumorskih stanica) pozitivno (Hicks i Lester, 2012).

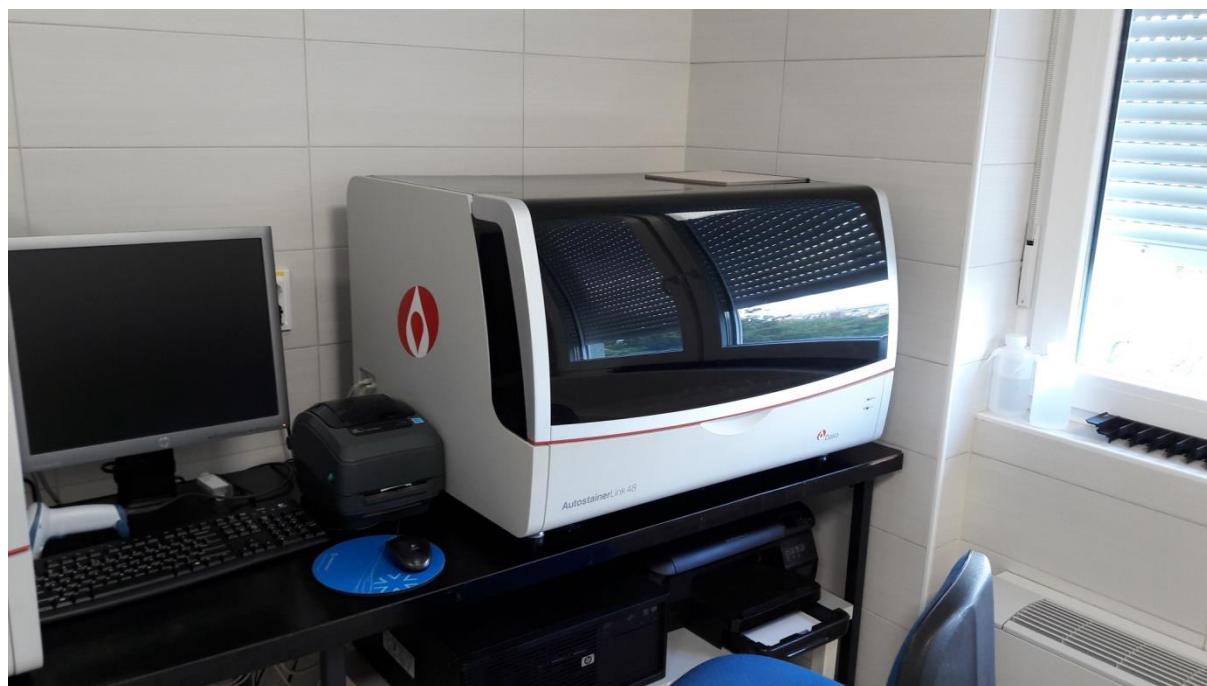
U slučaju umjerenog intenziteta odn. 2+ reakcije, dodatno se provodi kromogena in situ hibridizacija radi ocjene amplifikacije gena. Pomoću Ventana Dual ISH metode detekcije prikazuju se crveni signali koji predstavljaju kromosom 17 te crni signali koji predstavljaju HER2 neu signal. Određuje se broj i omjer signala po stanici. Ako je omjer Her2: ch17 veći od 2, radi se o amplifikaciji Her 2 gena (<http://www.ventana.com/breast>).

Proliferacijski indeks određuje se na Dako TechMate aparatu (Slika 9.) analizom imunohistokemijske ekspresije protutijela Ki-67 kojim se prikazuje protein prisutan u aktivnim fazama stanice.

Proliferacijski indeks izračunava se brojanjem barem 250 tumorskih stanica i prikazuje se u obliku postotka stanica s pozitivnim jezgrama. Vrijednost ispod 20% smatra se niskom proliferacijom, a iznad 20% visokom proliferacijom (Hicks i Lester, 2012).



Slika 8. Imunohistokemijski laboratorij: Ventana BenchMark ULTRA aparat za imunohistokemijsku obradu tkiva i Inform Dual ISH metodu detekcije HER2-neu



Slika 9. Imunohistokemijski laboratorij: Dako TechMate aparat za imunohistokemijsko bojenje

3.4. Pretraživanje preglednih radova o vrstama i terapiji raka dojke

U ovom teorijskom diplomskom radu proučavana je stručna i znanstvena literatura vezana uz rak dojke. Iznesen je pregled osnovnih podjela raka dojke i terapijskih mogućnosti. Do relevantnih podataka došlo se korištenjem aktualnih udžbenika iz farmakologije, patofiziologije, kliničke onkologije, patologije i ostalih knjiga vezanih uz ciljanu terapiju raka dojke.

Također su pregledane bibliografske baze podataka po ključnim riječima te pretraživanjem različitih domaćih i stranih mrežnih stranica koje sadržavaju dosadašnja saznanja o ovoj temi. Pregledane stranice su: UpToDate, HALMED, The Oncologist, BioMed Central, HZJZ. Pretraživanje baza vršilo se prema ključnim riječima: *breast cancer, therapy of breast cancer, chemotherapy, radiotherapy, HER2, smjernice*.

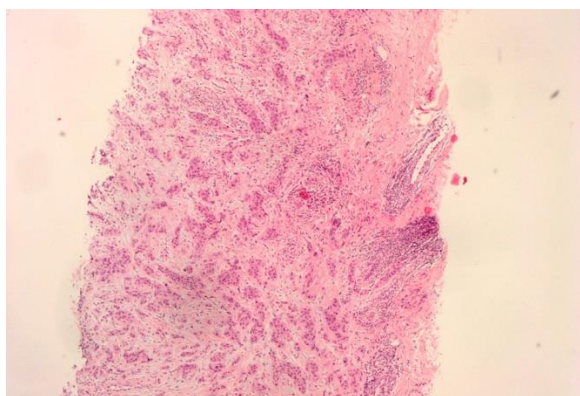
3.5. Hrvatske smjernice za liječenje raka dojke

Proučene su hrvatske smjernice za dijagnostiku i liječenje neinvazivnog i invazivnog raka dojke. Na temelju smjernica dobiveni su podaci o dijelu patologije, dijagnoze, nalaza, odlučujućih čimbenika koji određuju plan liječenja, način kontrole i praćenje pacijenata (Šeparović i sur., 2015).

4. REZULTATI I RASPPRAVA

4.1. Rak dojke u core biopsiji

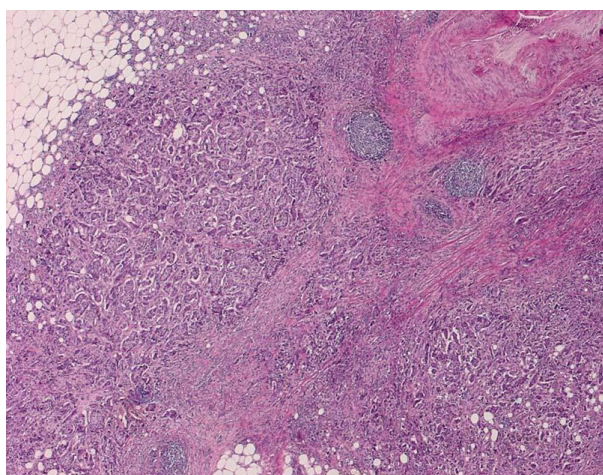
Karcinomi dojke dijagnosticirani biopsijom debelom iglom (Slika 10.) prikazuju se na multidisciplinarnom timu. U slučaju klinički malih tumora slijedi operativno liječenje.



Slika 10. Invazivni karcinom dojke dijagnosticiran biopsijom debelom iglom

4.2. Rak dojke u kirurškom materijalu

Nakon kirurškog zahvata (Slika 11.) određuju se definitivan histološki tip tumora i svi histološki parametri važni za daljnu odluku o terapiji. Također se provodi imunohistokemijska analiza steroidnih receptora, HER2 i proliferacijskog indeksa.

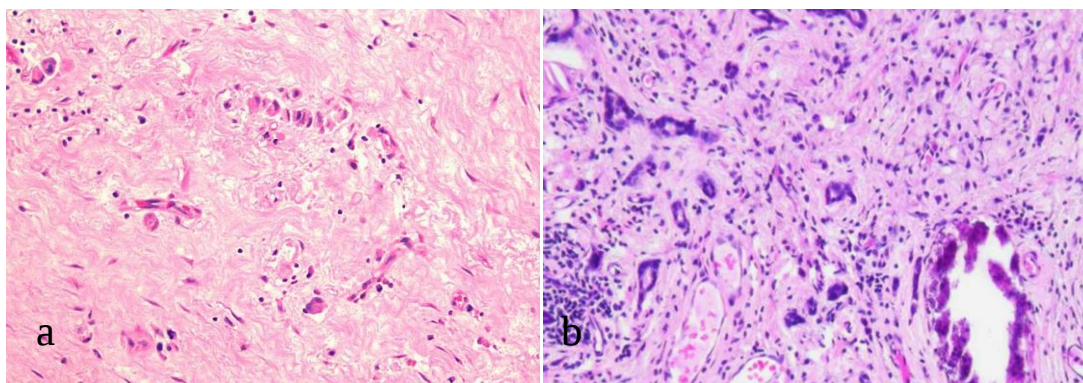


Slika 11. Invazivni karcinom dojke u kirurškom materijalu

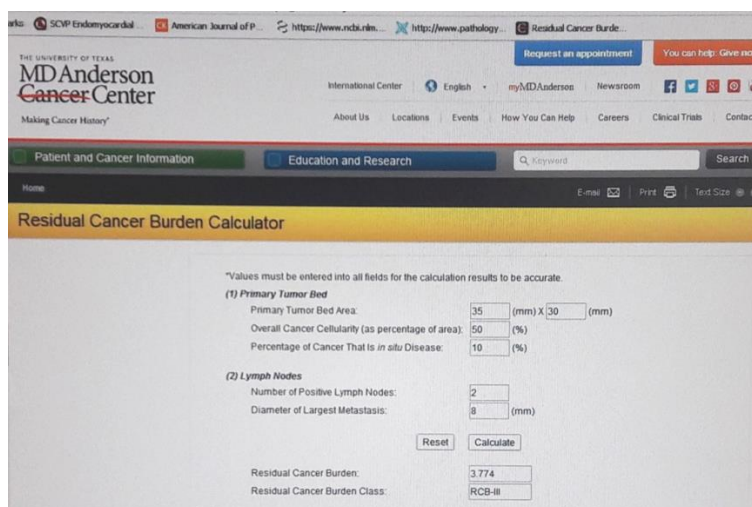
4.3. Rak dojke nakon neoadjuvantne terapije

Veći lokalno uznapredovali i multicentrični tumori dijagnosticirani biopsijom debelom iglom dodatno se imunohistokemijski obrađuju te se ovisno o rezultatu najčešće počinje s neoadjuvantnom terapijom a kirurški zahvat se odgađa. U slučaju postizanja dobrog odgovora na kemoterapiju i stanja operabilnosti, slijedi radikalni operativni zahvat.

Postupak s uzorcima nakon neoadjuvantne kemoterapije ima svoje specifičnosti: detaljnije se i na većem broju rezova pregledava područje tumora, opisuju promjene vezane za regresiju te procjenjuje ostatna celularnost tumora (Slika 12.a,b). Opisuju se promjene limfnih čvorova te prisustvo metastaza. Veličina tumora, ostatna celularnost, in situ komponenta te broj i promjer metastaza unose se u kalkulator nakon čega se dobije RCB skor koji govori o odgovoru na primijenjenu terapiju (Slika 13).



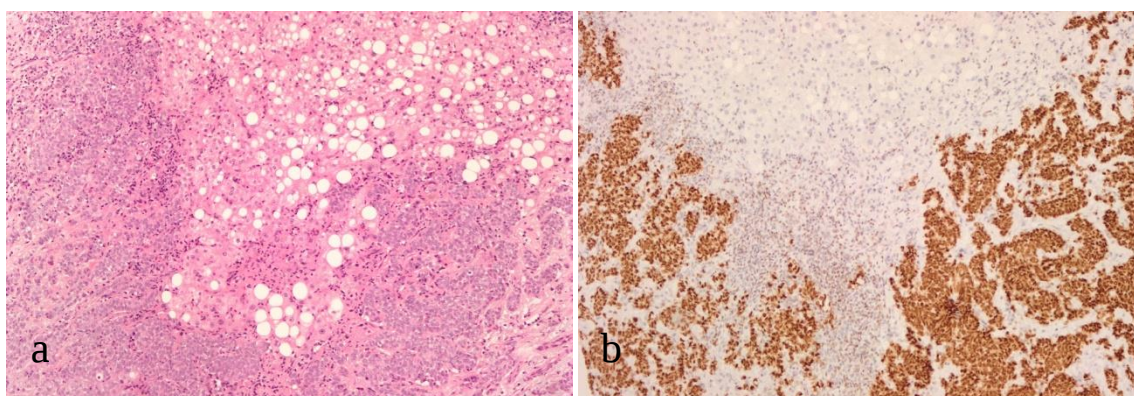
Slika 12. Pojedinačne tumorske stanice u hijaliniziranoj stromi (a) nakupine upalnih stanica i pjenušavih makrofaga oko tumorskih stanica (b)

The image is a screenshot of the MD Anderson Cancer Center's Residual Cancer Burden (RCB) Calculator. The page has a header with the MD Anderson Cancer Center logo and navigation links. The main content area is titled "Residual Cancer Burden Calculator" and contains a form with the following fields and values:
- Primary Tumor Bed Area: 35 (mm) X 30 (mm)
- Overall Cancer Cellularity (as percentage of area): 50 (%)
- Percentage of Cancer That is in situ Disease: 10 (%)
- (2) Lymph Nodes
- Number of Positive Lymph Nodes: 2
- Diameter of Largest Metastasis: 8 (mm)
- Residual Cancer Burden: 3.774
- Residual Cancer Burden Class: RCB-III
Buttons for "Reset" and "Calculate" are visible between the input fields and the results.

Slika 13. RCB kalkulator (preuzeto <http://www3.mdanderson.org/app/medcalc>)

4.4. Metastatski rak dojke

Udaljene metastaze u dijela oboljelih predstavljaju prvi znak raka dojke, dok se u ostalim slučajevima javljaju tijekom bolesti, često i više godina nakon primarne dijagnoze. Najčešća sijela metastaza su pluća, jetra (Slika 13.a) , kosti moždane ovojnice i mozak. U biopsiji s vidljivim metastatskim tumorom potrebno je prvo imunohistokemijski dokazati da se radi o metastazi primarnog raka dojke (Slika 13.b). Nakon potvrde dijagnoze radi se dodatna imunohistokemijska analiza steroidnih receptora i HER2 što je važno za odluku o nastavku liječenja.

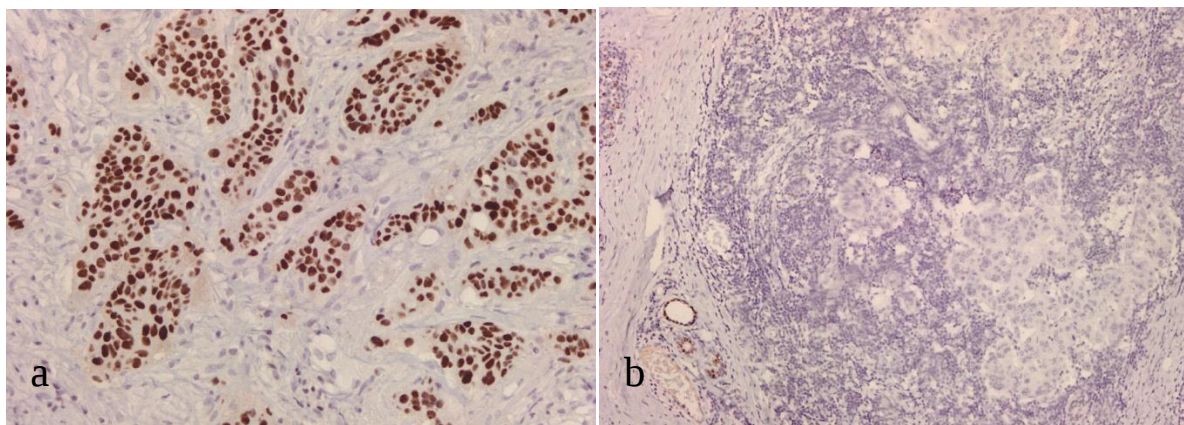


Slika 13. Metastaza karcinoma dojke u jetru (a) s pozitivnom IHC reakciju na protutijelo GATA3 (b)

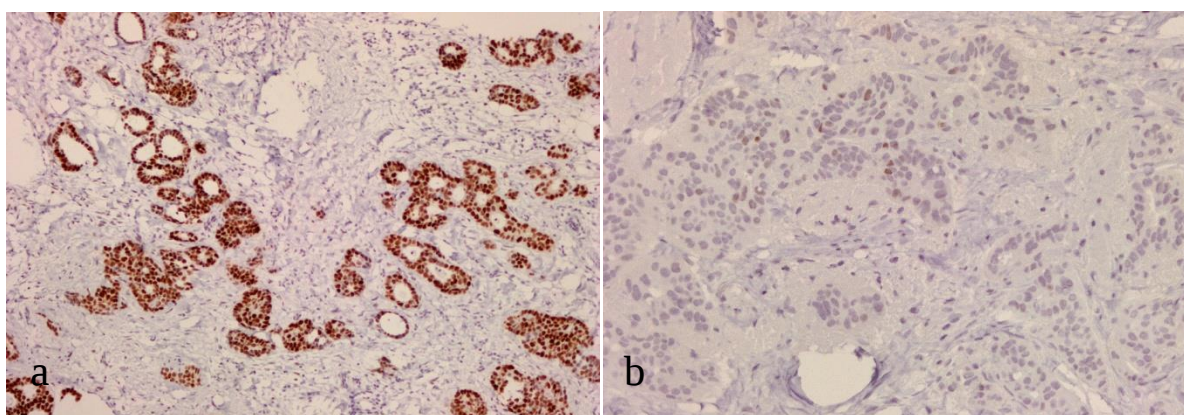
4.5. Primjeri imunohistokemijskih analiza i dodatne SISH analize

Imunohistokemijsko određivanje steroidnih receptora (Slika 15.a,b; Slika 16 .a,b) rutinski je postupak i provodi se za sve novodijagnosticirane karcinome dojke. Također se provodi i u uzorcima nakon neoadjuvantne terapije te u slučaju patohistološki potvrđenih metastaza karcinoma dojke. Tumori s očuvanim nuklearnim pozitivitetom na estrogenske (ER) i progesteronske receptore (PR) imaju bolju prognozu i mogu se liječiti antihormonskom terapijom.

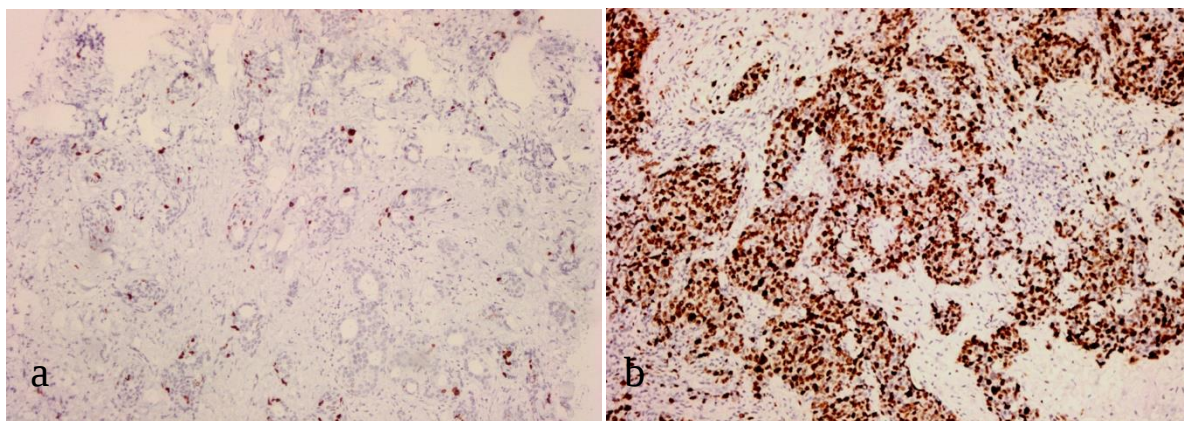
Imunohistokemijsko određivanje proliferacijskog indeksa pomoću protutijela Ki-67 pomaže nam u procjeni koristi od kemoterapije. Dobro diferencirani tumori (Slika 17.a) imaju niski proliferacijski indeks i manju korist od kemoterapije u odnosu na slabo diferencirane tumore s visokim proliferacijskim indeksom (Slika 17.b).



Slika 15. IHC dokaz ER: jaki pozitivitet (a) negativan nalaz (b)

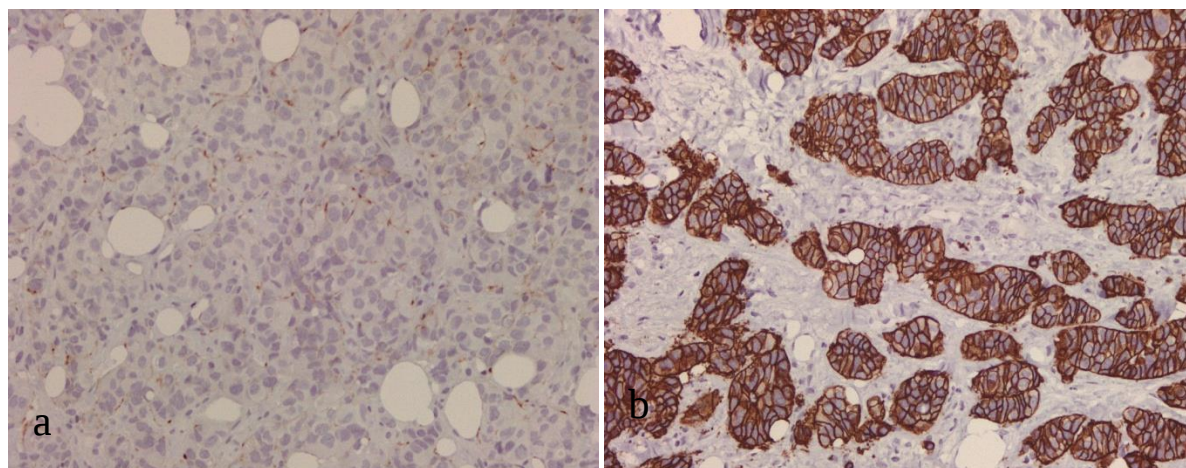


Slika 16. IHC dokaz PR: jaki pozitivitet (a) slabo pozitivan nalaz (b)



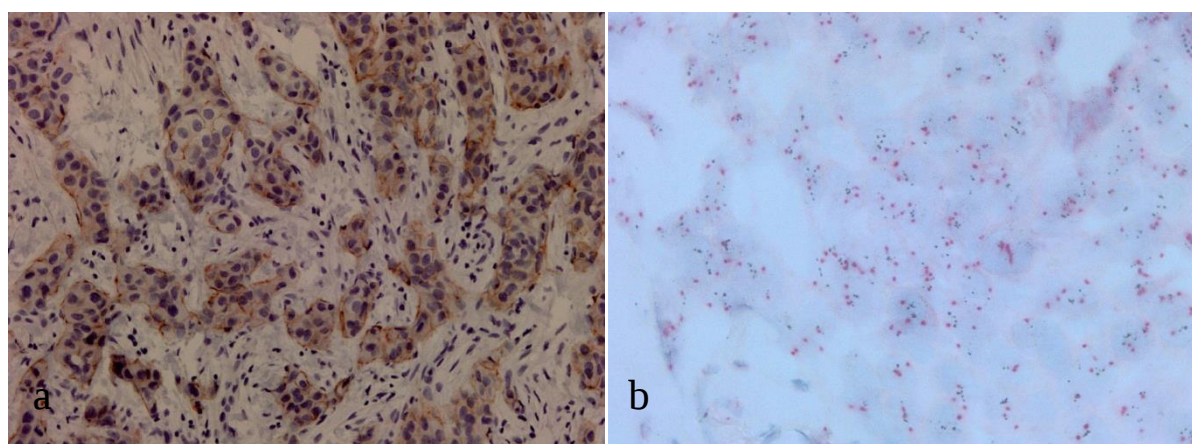
Slika 17. IHC metoda Ki-67 u dobro diferenciranom (a) i slabo diferenciranom karcinomu dojke (b)

Imunohistokemijska analiza HER2-neu temelji se na određivanju postotka tumorskih stanica s membranskim linearnim pozitivitetom. U cijelosti negativan ili slabo pozitivan rezultat govori da nema amplifikacije HER2 gena, dok je jaki kontinuirani membranski pozitivitet znak amplifikacije (Slika 18.a,b).



Slika 18. IHC dokazivanje Her2-neu negativan nalaz (a) pozitivan nalaz 3+ (b)

U slučaju fokalne reakcije umjerenog intenziteta okarakterizirane kao 2+ reakcija, radi se dodatna analiza pomoću in situ hibridizacije te se rezultat provjerava (Slika 19.a,b). Ukoliko se dokaže amplifikacija, moguća je primjena ciljane terapije.



Slika 19. Her2-neu pozitivan nalaz 2+ IHC metoda (a) SISH metodom potvrđena amplifikacija (b)

4.6. Konačan patohistološki nalaz i odluka multidisciplinarnog tima

Nakon provedene patohistološke analize te dodatnih pretraga izdaje se nalaz koji mora sadržavati tip zahvata, veličinu i broj tumora, histološki tip, stupanj diferenciranosti, prisustvo vaskularne invazije, ostale prateće promjene u dojci i stanje resekcijskih rubova.

S obzirom na rezultate imunohistokemijske analize određuje se surogatni imunofenotip prema imunohistokemijskoj klasifikaciji, a uz navedeno u slučaju neoadjuvantne kemoterapije navodi se i odgovor na terapiju.

Sastavni dio nalaza je i određivanje patološkog stadija prema pTNM klasifikaciji (Tablica 2).

Na temelju navedenih nalaza multidisciplinarni tim po potrebi određuje dodatne pretrage te odlučuje o načinu liječenja.

Tablica 2. pTNM klasifikacija

Tx	Primarni tumor ne može se odrediti.
T0	Ne može se dokazati primarni karcinom.
Tis	Neinvazivni in situ karcinom.
T1	Tumor dojke promjera do 2 cm.
T1mic	Mikroinvazija manja ili jednaka promjeru od 0.1 cm.
T1a	Tumor veći od 0.1 cm, ali veći ili jednak 0.5 cm.
T1b	Tumor veći od 0.5 cm, ali manji ili jednak od 1 cm.
T1c	Tumor veći od 1 cm, ali manji ili jednak od 2 cm.
T2	Tumor dojke promjera manjeg od 2 cm i većeg ili jednakog od 5 cm.
T3	Tumor dojke promjera većeg od 5 cm.
T4	Tumor bilo koje veličine proširen na torakalnu stijenku ili kožu.
T4a	Tumor zahvaća torakalnu stijenku, a ne zahvaća pektoralni mišić.
T4b	Edem ili ulceracija kože dojke.
T4c	T4a i T4b.
T4d	Inflamatorni rak dojke.
Nx	Regionalni limfni čvorovi ne mogu se procijeniti.
N0	Bez metastaza u regionalnim limfnim čvorovima.
N1	Metastaze u pomičnim aksilarnim limfnim čvorovima.
N2	Metastaze u aksilarnim limfnim čvorovima koji su fiksirani.
N3	Metastaze u istostranim infraklavikularnim, unutrašnjim mamarnim ili supraklavikularnim limfnim čvorovima.
M0	Bez udaljenih metastaza.
M1	Prisutne udaljene metastaze.

4.7. Hrvatske smjernice za liječenje raka dojke

Rani i lokalno uznapredovali rak dojke najčešće se uklanja kirurški, a zatim se provodi adjuvantna terapija.

Lokalni tumor dojke prvo se otklanja **kirurški**, a 4 do 8 tjedana nakon operacije provodi se adjuvantna **radioterapija (RT)**. RT ne preporučuje se kod starijih bolesnica (>70 god.) u I. stadiju i luminalnom A podtipu tumora. Zračenje pazušnog područja indicirano je ako su aksilarni limfni čvorovi zahvaćeni tumorom. Zračenje iznosi 1,8 do 2 Gy i izvodi se u 25 do 28 frakcija. Žarište tumora dodatno se zrači 5 do 8 puta, a količina zračenja iznosi 2 Gy.

Osim RT za adjuvantno liječenje, koriste se još **kemoterapija (KT)**, **hormonska terapija (HT)** i **anti-HER2 terapijam** tj. trastuzumab. Multidisciplinarni tim sastavljen od kirurga, patologa, radiologa i onkologa na temelju podtipa tumora određuje prikladnu terapiju. Ostali bitni čimbenici odabira terapije su gradus, Ki 67 i vaskularna infiltracija te osobine bolesnice (dob, sveopće stanje i slično). Luminalni tip A liječi se HT, a u iznimnim slučajevima (visok nuklearni gradus, viši stadij tumora, pozitivni Ly) i KT. Luminalni tip B HER-2 negativan tumor liječi se KT i HT, a HER-2 pozitivan dodatno i trastuzumabom. KT i anti-HER terapija indicirani su kod HER-2 pozitivnih tumora, a sama KT kod trostruko negativnog raka dojke.

Ako je tumor luminalni A podtip ili luminalni B HER-2 negativan podtip, KT se uvodi na temelju ostalih čimbenika te procjeni koristi i rizika.

Kod ostalih podtipova KT najčešće je kombinacija **antraciklina (doksorubicin, epirubicin) i taksana (paklitaksel, docetaksel)**. **AC-T protokol** predstavlja veću gustoću doze i prikladan je za mlađe bolesnice i agresivan tip tumora. AC se provodi 2 tjedna, a T u tjednim intervalima, dok se kao profilaksa upotrebljavaju filgastrim i pegfilgastrim koji su također indicirani i u drugim protokolima s većim dozama kemoterapeutika. **Antraciklinski protokol (EC, AC)** zahtijeva UZV pregled srca prije same terapije i provodi se kad je rizik povrata bolesti srednji ili niži. **Neantraciklinski protokol (CMF)** provodi se kod starijih bolesnica i bolesnica sa srčanim komorbiditetima. Mogući protokoli su još **FAC, TAC, TC**.

Ako se radi o tumorima u kojima je dokazana pristutnost HER-2 receptora [3+ (IHC), *in situ* > 6 HER-2 signala po stanici, HER-2/CEP 17 >2], primjenjuje se trastuzumab 2 godine. Prije početka anti-HER-2 terapije obavezno je napraviti UZV srca i provjeriti ejekcijsku frakciju lijeve klijetke čije su normalne vrijednosti 50-75%. Istodobna primjena trastuzumaba i antraciklina je kontraindicirana, dok su kombinacije sa taksanima, HT i RT dopuštene.

Hormonska terapija primjenjuje se kod ER i PR pozitivnih tumora, a odabir lijeka temelji se na menopauzalnom statusu bolesnice.

Prijemenopauzalnim bolesnicama preporuča se korištenje **tamoksifena** 5 do 10 godina, a ako u međuvremenu uđu u menopauzu, liječenje bi trebalo nastaviti **inhibitorima aromataze (AI)**. Bez obzira na status bolesnice, liječenje tamoksifenom zahtijeva redovne kontrole stanja debljine endometrija i morfologije jajnika, a prilikom liječenja AI liječnik bi trebao procijeniti korist uzimanja bifosfonata zbog gubitka koštane mase. U slučajevima kada je potrebna i KT, savjetuje se kombinacija LHRH agonista i tamoksifena ili egzemestana. Bolesnice koje ne smiju koristiti tamoksifen trebalo bi liječiti LHRH agonistima kojima se po potrebi mogu dodati i AI. Prijemenopauzalnim bolesnicama savjetuje se i ovariektomija i adnektomija.

Postmenopauzalne bolesnice liječe se tamoksifenom i AI, a dužina trajanja terapija ovisi o podnošenju iste. Preporuka je korištenje tamoksifena 2 do 3 godine, a zatim upotreba AI do ukupno 5 godina. Ako je rizik umjeren, mogu se koristiti AI 5 godina. Druge mogućnosti su: tamoksifen 5 do 10 godina; LHRH agonisti u kombinaciji s tamoksifenom ili egzemestanom 3 do 5 godina; 5 godina tamoksifena, a nakon njega 5 godina AI. Korištenje AI zahtijeva točno određivanje početka menopauze i dodatak vitamina D.

Neoadjuvantno liječenje indicirano je kada se radi o stadiju III A- III C, upalnom raku dojke; stadiju II A i II B (T2, T3, NO- N1) i veličini tumora koja nije operabilna.

Antraciklini i taksani koriste se kod HER-2 negativnih tumora, a liječenje se procjenjuje nakon 3 ciklusa. Prije odlaska na operaciju, cjelokupna KT mora se dati pacijentici. Protokol za neoadjuvantnu upotrebu KT isti je kao i za adjuvantnu.

Ako se radi o HER-2 pozitivnom podtipu tumora, provodi se neoadjuvanta KT u kombinaciji s trastuzumabom i taksanima, a taksane treba nastaviti još godinu dana u adjuvantnoj terapiji.

Kod postmenopauzalnih bolesnica s tumorima koji su pozitivni na hormonske receptore može se koristiti HT čiji se učinak provjerava nakon 3 mjeseca. Terapija se nastavlja još 3 mjeseca ako se ne dobije pozitivan odgovor.

Lokalno recidivirajući i metastaski rak dojke

Solitarni lokalni recidiv kirurški se odstrani, a nakon operacije slijedi RT uz adjuvantnu terapiju. Adjuvanta terapija slijedi primarnu adjuvantnu terapiju i tip tumora. Kod hormonski ovisnih tumora liječenje se započinje HT, a nakon njega slijedi KT.

Ako recidiv nastane u prijemnopauzalnih bolesnica koje su se netom prije liječile tamoksifenom, savjetuje se uklanjanje jajnika i provođenje terapije kao kod postmenopauzalnih bolesnica. Ako tamoksifen nije korišten kao lijek unazad zadnjih godinu dana i više, a došlo je do nastanka recidiva, savjetuje se njegovo uvođenje. Kada se javi progresija nakon njegovog korištenja, u terapiju se dodaju LHRH agonisti, obavlja ovariektomija te uvode AI.

U postmenopauzi, 1. linija liječenja recidiva raka dojke je AI fulvestrant, ostali AI ili tamoksifen. Druga linija liječenja su nesteroidni i steroidi AI (eksemestan), fulvestrant (500 mg), progestini, estrogeni ili androgeni. Ako nakon korištenja HT i AI ne dolazi do poboljšanja, savjetuje se korištenje kombinacije everolimusa i eksemestana ili kombinacije everolimusa i tamoksifena.

Kod hormonski negativnog tumora, hormonski rezistentnog tumora, brze progresije bolesti i visceralnih presadnica indicirana je KT. Ako su prije korišteni antraciklini u adjuvantnoj terapiji, mora se paziti da prođe minimalno 12 mjeseci do ponovnog korištenja, a u protivnom se savjetuje uvođenje taksana. Bolesnice koje su već prije liječene taksanima mogu se nastaviti liječiti istima i dodatno se mogu uvesti i antraciklini jer njihova kombinacija povećava stopu odgovora. Ako se javi rani relaps na navedene kombinacije lijekova, liječnik treba uvesti druge citostatike u terapiju. Drugi citostatici indicirani u ovom slučaju su: kapecitabin, gemcitabin, vinorelbin, iksabepilon. Rezistencija na AC zahtijeva kombinaciju taksana i antimetabolita (docetaksel/kapecitabin, paklitaksel/gemcitabin).

Trostruko negativan podtip tumora zahtijeva monoterapiju kemoterapeuticima jer je liječenje često teško podnijeti, a i toksičnost može doseći neprihvatljive razine. Spojevi platine indicirani su kod bolesnica čiji tumori ne pokazuju prisutnot specifičnih receptora.

HER-2 pozitivni metastatski rak dojke liječi se anti- HER-2 terapijom u kombinaciji s citostaticima ili HT. Prvu liniju liječenja čine kombinacije: trastuzumab/docetaksel ilipaklitaksel; trastuzumab/pertuzumab/docetaksel i trastuzumab/AI ili lapatinim (starije bolesnice). Drugu liniju liječenja čine kombinacije: trastuzumab/kapecitabin ili lapatinib te trastuzumab/T-DM1.

Nakon primjene adjuvantne terapije pacijentice moraju redovno obavljati preglede koji omogućuju praćenje nastanka potencijalnih recidiva, kontralateralnog tumora i ostalih nuspojava tijekom liječenja primarnog tumora.

Preporučeni pregledi su: klinički pregled 2-3 puta godišnje, mamografija jednom godišnje, UZ dojke dva puta godišnje, MRI nakon rekonstrukcije dojke, denzitometrija svake 2 godine kod pacijentica na AI i LHRH agonistima, rendgen/CT pluća, abdomena, scintigrafija kostura, UZ srca četiri puta godišnje kod pacijentica na trastuzumabu, kod desimirane bolesti dodatno pratiti: evaluacija subjektivnih simptoma, učinak terapije po RECIST kriterijima- radiološke pretrage ciljnih lezija, određivanje tumorskih markera CA 15-3, PET/ PET CT, stomatološki pregled prilikom terapije bifosfonatima (Šeparović i sur., 2015).

4.8. Pregled terapije

4.8.1. Ciljano hormonsko liječenje

Hormonsko liječenje moguće je kada je povećana ekspresija receptora za estrogen i progesteron unutar zloćudnog tkiva. Tumori kod kojih je povećana ekspresija samo estrogenih receptora javljaju se u 15% pacijentica i slabo su diferencirani. Tumori kod kojih su prisutna oba tipa hormonskih receptora imaju bolju prognozu i češću pojavnost. Lijekovi koji se koriste kao hormonska terapija mogu biti dio adjuvantne i neoadjuvante terapije.

Tamoksifen je selektivni modulator estrogenskih receptora, što znači da mu je djelovanje agonističko ili antagonističko ovisno o kojoj se vrsti tkiva radi. Svoju je primjenu našao kod raka dojke zato što je antagonist estrogenskih receptora tkiva dojke, a agonističko djelovanje očituje se na koštanom tkivu i uterusu te smanjenim rizikom od razvoja ateroskleroze. Protutumorsko djelovanje dijelom je posljedica indukcije nastajanja transformirajućeg faktora rasta koji inhibira rast zloćudnih stanica. Lijek je nesteroidne strukture koji se primjenjuje peroralno u dozi 10 do 20 mg dvaput dnevno. Najčešće nuspojave lijeka su napadi vrućine i gastrointestinalne smetnje. Ako se koristi kao adjuvantna terapija ranog raka dojke, incidencija za nastanak kolateralnog tumora smanjuje se za 35%. Potreban je oprez kada se koristi istovremeno s inhibitorima CYP2D6, kumarinima i ostalim citostaticima. CYP2D6 genotip utječe na djelovanje lijeka. Ako je osoba nositelj nefunkcionalnih alela, smanjen je učinak lijeka. Preporuča se lijek koristiti 5 godina, a njegovi povoljni učinci mogu trajati i do 10 godina. Da bi nuspojave bile što manje izražene, tragalo se za novim režimom terapije. Istraživanja su pokazala da je terapiju tamoksifenom moguće koristiti dvije do tri godine, a zatim uvesti inhibitore aromataze sa sveukupnim trajanjem liječenja od 5 godina (<http://www.halmed.hr/>; Katzung i sur., 2011; <https://www.uptodate.com/home>).

Toremifen također pripada grupi selektivnih modulatora estrogenskih receptora, a svojstva su mu jako slična tamoksifenu, ali mu primjena nije još toliko raširena. Lijek se izdaje na

ograničeni recept i u obliku tableta od 60 mg. Indiciran je za liječenje metastatskog raka koji ima pozitivne hormonske receptore. Preporuča se piti jednu tabletu dnevno, a modifikacija doze potrebna je kod pacijentica koje imaju probleme s jetrom. Nuspojave lijeka slične su onima kod tamoksifena (<http://www.halmed.hr/>; Katzung i sur., 2011; <https://www.uptodate.com/home>).

Fulvestrant je lijek koji uništava estrogenske receptore i na taj način sprječava rast tumora. Indiciran je kod žena koje imaju uznapredovalu i metastatsku bolest te koje su već prije liječene hormonskom terapijom. Za razliku od ostale hormonske terapije, on ima manji profil nuspojava. Lijek se primjenjuje jednom mjesečno u dozi od 500 mg intamuskularno. Pacijenticama čija je jetrena i bubrežna funkcija smanjena treba s oprezom koordinirati dozu ako se pokaže da im standardna doza uzrokuje dodatna oštećenja. Lijek također može potaknuti nastanak tromboembolijskih događaja te smanjiti gustoću kostiju. Od dodatnih nuspojava često se javljaju i reakcije na mjestu primjene injekcije, astenija, mučnina i povišenje vrijednosti jetrenih enzima, povećan tek i povećanje tjelesne mase (<http://www.halmed.hr/>; Katzung i sur., 2011; <https://www.uptodate.com/home>).

Eksemestan je steroidni inhibitor aromataze. Veže se kovalentnom vezom i predstavlja ireverzibilnu inhibiciju. Lijek se može uvesti u terapiju nakon korištenja tamoksifena u razdoblju od dvije ili tri godine, a primjenu također nalazi kod uznapredovalih karcinoma koji nisu odgovorili na prvotnu terapiju. Liječenje je moguće samo kod žena koje su ušle u menopauzu. Prilikom primjene ne smije se koristiti pojedine antibiotike, antiepileptike, gospinu travu, hormonsku nadomjesnu terapiju. Svaki dan u isto vrijeme trebalo bi popiti tabletu od 25 mg, a liječnik određuje dužinu terapije. Češće nuspojave su: glavobolja, vrućina, slabost, znojenje, bolovi u mišićima, gubitak apetita, gubitak kose, osteoporoza (<http://www.halmed.hr/>; Katzung i sur., 2011; <https://www.uptodate.com/home>).

Anastrozol je nesteroidni inhibitor aromataze koji reverzibilno inhibira enzim vežući se za njegovo alosteričko mjesto. Koristi se za liječenje raka dojke u postmenopauzalnih žena. Lijek se ne preporuča uzimati ako postoji alergija na lijek, oštećenje funkcije bubrega ili jetre, tijekom korištenja tamoksifena i hormonske nadomjesne terapije. Pije se jedna tableta od 1 mg svaki dan. Liječenje najčešće traje 5 godina. Nuspojave koje se javljaju tijekom liječenja su: razvoj osteoporoze, mučnina, povraćanje, valovi vrućine, slabost, glavobolja, konstipacija, dijareja, nesanica, suha usta, suha koža i alergijska reakcija (<http://www.halmed.hr/> ; Katzung i sur., 2011; <https://www.uptodate.com/home>).

Letrozol je nesteroidni inhibitor aromataze koji reverzibilno inhibira enzim vežući se za njegovo alosteričko mjesto. Lijek može biti prva linija neoadjuvante i adjuvantne terapije ili se može primjenjivati 5 godina nakon primjene 5 godina tamoksifena. Lijek se ne preporuča uzimati ako postoji alergija na lijek, oštećenje funkcije bubrega ili jetre, tijekom korištenja tamoksifena i hormonske nadomjesne terapije. Tableta od 2.5 mg pije se svaki dan u isto vrijeme neovisno o hrani. Najčešće nuspojave su: mučnina, malaksalost, napadaji vrućine, bolovi u kostima, mišićima, periferni edemi, porast tjelesne mase i osteoporoza (<http://www.halmed.hr/>; Katzung i sur., 2011; <https://www.uptodate.com/home>).

Gestageni su lijekovi koji smanjenjem oslobađanja LH i FSH smanjuju sintezu estrogena, potiču pretvaranje estradiola u estriol, inhibiraju ACTH sekreciju te posljedično stvaranje androgenih prekursora. Indicirani su kada liječenje inhibitorima aromataze i antiestrogenima nije uspjelo. Najčešće nuspojave su: porast tjelesne mase zbog čega se daju kahektičnim bolesnicima, edemi, rizik od tromboemolijskih bolesti. U upotrebi su najviše **megestrol i medroksiprogesteron** (Katzung i sur., 2011)

4.8.2. Kemoterapija

Kemoterapija je najraširenija skupina za liječenje karcinoma. Kemoterapeutici se najčešće kombiniraju da bi se postiglo što veće uništenje zloćudnih stanica, a što manja toksičnost, odabirući najpogodniju dozu. Nadalje, time se postiže veća interakcija lijeka i tumorskih stanica te se smanjuje potencijalni nastanak rezistencije na kemoterapiju. Odabrana kombinacija lijekova mora biti djelotovorna, izazivati što manje nuspojava, imati optimalan režim primjene koji će onemogućiti rast tumorskih stanica između ciklusa, a ujedno i omogućiti obnovu zdravih tkiva te imati što manje negativnih interakcija. Tri su načina provođenja terapije. Jedan od njih je postupno povećanje doze, dok u drugome skraćuju interval doziranja da bi se povećale koncentracije lijeka. Treći način je sekvencionalna primjena lijeka/lijekova. Značajan problem predstavlja razvoj rezistencije na lijekove. Razlozi rezistencije su razni pa će biti izdvojeni najpoznatiji. Mutacija gena p53 inhibira njegovu aktivnost regulacije staničnog ciklusa i time onemogućuje apoptozu stanice koja ima oštećenu DNA. Greške enzima koji popravljaju oštećene nukleinske kiseline razlog su rezistencije na cisplatin i karboplatinu. Tumorske stanice imaju promijenjen genski materijal, što također onemogućava uspjeh terapije. Zbog promjene faktora rasta i njihovih receptora te pojačane proizvodnje transportnih proteina permeabilnost lijeka može biti smanjena, a njegovo izbacivanje iz stanice povećano. Navedeni poremećaji transporta tako će iz stanice izbaciti antracikline, vinka alkaloida i taksane (Vrdoljak i sur., 2013; Katzung i sur., 2011)

Taksansku skupinu predstavljaju paklitaksel i docetaksel.

Paklitaksel je alkaloid koji se dobiva iz biljke tise i inhibira mitozu vežući se za mikrotubule te tako potiče polimerizaciju tubulina. Lijek je u obliku koncentrata za otopinu za infuziju i indiciran je kod uznapredovalog raka dojke ili se kombinira s drugim lijekovima ako prethodno liječenje nije bilo uspješno. Sam lijek izaziva preosjetljivost u 5% pacijentica, što zahtijeva premedikaciju deksametazonom, difenhidraminom i H₂-blokatorima. Formulacija u kojoj je paklitaksel vezan za albumin omogućava sigurnije korištenje bez potrebe za premedikacijom i koristi se za liječenje metastatskog karcinoma dojke. Lijek je kontraindiciran u slučaju alergije na lijek, smanjenog broja bijelih krvnih stanica, istovremenog korištenja radioterapije. Doza lijeka ovisi o površini tijela, krvnoj slici, stanju jetre i ostalim komorbiditetima pacijentice. Preporučena doza je 100 i 220 mg/m² u trajanju od 3 do 24 sata i ponavlja se svaka 2 do 3 tjedna. U kombinaciji s cisplatinom paklitaksel se daje prije, a u kombinaciji s doksorubicinom paklitaksel se primjenjuje 24 sata nakon doksorubicina. Prilikom istovremene uporabe s doksorubicinom ili trastuzumabom u prvoj liniji liječenja potrebno je obaviti kardiološke pretrage. Kada se koristi kao druga linija liječenja, daje se u dozi od 175 mg/m² svaka 3 tjedna. Nuspojave koje se mogu pojaviti prilikom korištenja lijeka su: razvoj alergije, krvarenje, periferna neuropatija, upale, mijelosupresija, mučnina, povraćanje, proljev, gubitak kose i ostale manje učestale nuspojave (<http://www.halmed.hr/>; Katzung i sur., 2011; <http://theoncologist.alphamedpress.org/>; <https://bmcmmedicine.biomedcentral.com/>)

Docetaksel je lijek koji spada u skupinu taksana i ima isti mehanizam djelovanja kao prije navedeni paklitaksel. Dolazi u obliku koncentrata za infuzijsku otopinu, a indiciran je kod uznapredovalog raka dojke kao monoterapija ili u kombinaciji s doksorubicinom, trastuzumabom ili kapecitabinom te kod ranog karcinoma dojke s ili bez zahvaćenih limfnih čvorova kao monoterapiji ili skupa s doksorubicinom i ciklofosfamidom. Kontraindiciran je kod pojave alergije na lijek, smanjenja broja bijelih krvnih stanica i kod oštećenja jetre. Ako dođe do razvoja respiratornih nuspojava, liječenje treba prekinuti. Potrebno je koristiti oralne kortikosteroide u svrhu premedikacije. Infuzija u venu traje 1 sat, a doza ovisi o površini tijela i ponavlja se svaka 3 tjedna. Nuspojave su iste kao i one navedene za paklitaksel (<http://www.halmed.hr/>).

Vinka alkaloidi izoliraju se iz biljke *Vinca rosea* i inhibiraju polimerizaciju tubulina. Zbog nemogućnosti spajanja mikrotubula prekida se mitozu i nastupa stanična smrt. Lijekovi **vinblastin**, **vinkristin** i **vinorelbin** se metaboliziraju u jetri i izlučuju putem žuči. Ako pacijent ima poremećenu funkciju jetre, potrebna je prilagodba doze lijeka. Najčešće nuspojave su: mučnina, povraćanje, supresija koštane srži, konstipacija, konvulzije, koma, periferna neuropatija i alopecija. Kod metastatskog raka dojke koristi se vinorelbin. Lijek se primjenjuje intravenozno u dozi od 30 mg/m² prvi i osmi dan trodnevnog ciklusa. Može se davati sam i u kombinaciji (Katzung i sur., 2011).

Derivati platine sve se više koriste, a najznačajniji predstavnici su cisplatin i karboplatina. **Cisplatin** je lijek koji svoj citotoksični učinak postiže stvaranjem ukrižanih veza među lancima DNA, što onemogućuje daljnju sintezu i funkciju DNA te veže proteine citoplazme i jezgre. Vezanje među lancima odvija se preko N7 gvanina. Djeluje sinergistično s ostalim alkilirajućim cistostaticima. Dolazi u obliku koncentrata za otopinu, a infuzija se može primijeniti u jednom danu ili se doza može rasporediti na 5 dana. Ovisno o načinu primjene i ostalim individualnim karakteristikama bolesnice, liječnik određuje dozu lijeka. Lijek se nakuplja i oštećuje jetru i bubrege, stoga je bitno obaviti hidraciju prije primjene lijeka te ju održavati. Lijek je kontraindiciran kod oštećene funkcije bubrega, oštećenja sluha, mijelosupresije. Nuspojave koje se najčešće javljaju su: mučnina, povraćanje, bubrežna insuficijencija, leukopenija, trombocitopenija, anafilaktičke reakcije, tinitus. Lijek se primjenjuje kod uznapredovalog raka dojke, trostruko negativnog raka dojke, raka dojke kod kojeg je dokazana mutacija BRCA gena (<http://www.halmed.hr/>; Katzung i sur., 2011)

Karboplatina je analog platine druge generacije. Kao i cisplatin povoljno djeluje na solidne tumore. Mehanizam djelovanja im je isti, ali je profil nuspojava nešto bolji kod karboplatine jer su bubrezi i probavni sustav manje oštećeni, dok je mijelosupresija najveći problem terapije. Lijek ne zahtijeva prethodnu hidraciju. Lijek se također može dodati i anti-HER2 terapiji prilikom liječenja metastatske bolesti (<http://www.halmed.hr/>; Katzung i sur., 2011).

Alkilirajući lijekovi citotoksični učinak postižu alkiliranjem DNA. Mogu alkilirati samo jedan dio lanca, a oni koji imaju dvije alkilirajuće skupine tvore intralančane i interlančane veze. Spojevi nitrozoureje stvaranjem izocijanata uzrokuju karbamoilaciju lizina. Osim već nabrojanih uzroka rezistencije, ovim lijekovima povećana produkcija glutatona i aktivnost glutatona-S- transferaze smanjuju učinak. Djeluju na stanice u diobi. Nuspojave su jako izražene. Pacijenticama najveći problem stvaraju mučnina i povraćanje, a mogu uzrokovati i nastanak plikova, sustavnu toksičnost te nastanak sekundarnih tumora (Katzung i sur., 2011).

Ciklofosfamid je alkilirajući lijek koji spada u skupinu bis(kloroetil)amina, a koristi se kao monoterapija ili kombinirana terapija kod svih oblika karcinoma dojke i mnogih drugih karcinoma i autoimunih bolesti. Mjesta alkilacije DNA najčešće su: N7 gvanin, N1 i N3 adenin, N3 citozin, O6 gvanin i fosfatni atomi i proteini nukleinske kiseline. Rezistencija se javlja radi veće sposobnosti popravka DNA, smanjenog transporta lijeka u stanicu, povećane aktivnosti glutation-S- transferaze. U jetri se metabolizira u citotoksični 4-hidroksiciklofosfamid, a neenzimatskim cijepanjem nastaju citotoksični fosforamid iperit i akrolein. Zbog jetrenog metabolizma prednost ima oralna i intravenska primjena. Lijek djeluje na stanice u dijeljenu, a na tržištu postoji kao prašak za otopinu za injekciju ili infuziju. Sheme doziranja jesu navedene, ali liječnik odlučuje o konačnom režimu primjene nakon uvida u stanje pacijenta. Kod kontinuirane primjene predlaže se doza od 3 do 6 mg/kg, a prilikom intermitentnog liječenja 10 do 15 mg/kg tjelesne mase svakih 2 do 5 dana. Ako se radi o intermitentnom liječenju visokim dozama, one iznose 20 do 40 mg/kg tjelesne mase, a primjenjuju se svaka 3 do 4 tjedna. Liječenje se provodi dok ima pozitivan učinak ili dok nuspojave ne postanu neprihvatljive. Dozu je potrebno smanjiti ako se kombinira s ostalim citostaticima. Ako postoji oštećenje jere ili bubrega, dozu je potrebno prilagoditi stanju pacijentice. Lijek je kontraindiciran kod preosjetljivosti na ciklofosfamid i njegove metabolite, postojanja akutne infekcije, urinarne infekcije, supresije koštane srži ili poremećaja protoka urina. Tijekom terapije potrebno je pratiti broj leukocita i trombocita. Ciklofosfamid ulazi u interakcije s brojnim lijekovima, stoga je bitno prikupiti svu medikacijsku povijest pacijentice. Lijek sadrži monoštvo nuspojava, a najčešća akutna toksičnost su mučnina i povraćanje, dok su odgođene su mijelosupresija, oštećenje bubrega i jetre, pigmentacija kože, plućna fibroza, insuficijencija nadbubrežne žlijezde, alopecija i stomatitis. Ciklofosfamid je sastavni dio ciklusa kemoterapije. Najčešći protokoli su: 6 ciklusa ciklofosfamida, metotreksata i fluorouracila (CMF protokol), 6 ciklusa fluorouracila, dokosrubicina, ciklofosfamida (FAC protokol), 4 ciklusa dokosrubicina i ciklofosfamida (AC protokol) i 6 ciklusa fluorouracila, epirubicina i ciklofosfamida (FEC protokol). Osim navedenih ciklusa moguće su i druge kombinacije (<http://www.halmed.hr/> ; Katzung i sur., 2011; <https://www.uptodate.com/home> ; <https://bmcmmedicine.biomedcentral.com/>).

Tiotepa je lijek koji alkilira DNA lanac i tako inhibira sintezu kiseline i njenu funkciju. Lijek je na tržištu u obliku praška za koncentrat za otopinu infuzije. Koristi se kada su potrebne visoke doze kemoterapije kod liječenja solidnih tumora. Infuzija traje 2 do 4 sata, a doza ovisi

o površini tijela. Najčešće nuspojave su: infekcija, citopenija, poremećaj rada crijeva, hemoragijske ciste, upala sluznice (<http://www.halmed.hr/>).

Antimetaboliti još su jedna od često korištenih skupina kemoterapeutika. Navest će se samo najbitniji u terapiji raka dojke.

Metotreksat je analog folne kiseline koji se veže za dihidrofolat reduktazu i onemogućuje nastajanje tetrahidrofolata, a posljedično i sintezu timidilata, purina, serina i metionina. U stanicu ulazi preko folatnog transportera, a unutar stanice uz folilpoliglutamat sintezu prelazi u oblik poliglutamatnih metabolita koji imaju veći afinitet za tumorske stanice. Primjenjuje se oralno, intravenski i intratekalno, a oralnim se putem ne preporučuju doze veće od 25mg/m² jer dolazi do zasićenja. Zbog bubrežnog izlučivanja potrebno je obratiti pažnju na klirens kreatinina i bubrežnu funkciju te istovremenu primjenu lijekova koji mogu inhibirati bubrežno izlučivanje kao što su ASA, nesteroidni antireumatici, pojedini antibiotici. Glavne su nuspojave gastrointestinalne smetnje, mukozitis, mijelosupresija i trombocitopenija. Ako dođe do predoziranja ili korištenja većih doza, pacijenticama se daje i leukovorin koji poništava djelovanje lijeka. Rezistencija nastaje zbog povećanog izbacivanja lijeka iz stanice, smanjenog broja transportera, smanjenog nastanka aktivnih metabolita zbog smanjenih koncentracija enzima. Za vrijeme terapije potrebno je nadgledati krvnu sliku, sluznicu usne šupljine, koncentraciju jetrenih enzima, koncentraciju kreatinina u serumu te histološki pregled jetre kod bolesnika koji duže koriste lijek. Tableta se pije jednom tjedno navečer bez hrane. Dozu je potrebno prilagoditi ako postoji oštećenje bubrežne funkcije (<http://www.halmed.hr/>; Katzung i sur., 2011).

5-fluorouracil je analog fluoropirimidina koji se aktivira nizom enzimskih reakcija. Njegov metabolit FdUMP (5-fluoro-2'- deoksiuridin-5'-monofosfat) koči ključnu reakciju za sintezu *de novo* timidilata. Bez nastanka timina onemogućena je sinteza DNA. Drugi aktivni metabolit je FUTP (5-fluorouridin-5'-trifosfat) koji se ugrađuje u RNA i ometa mehanizam posttranslacijske obrade RNA i translaciju mRNA. FdUTP (5-fluorodeoksiuridin-5'-trifosfat) treći je aktivni metabolit koji se ugrađuje u DNA i inhibira njenu sintezu i funkciju. Lijek dolazi u obliku otopine za injekciju i indiciran je kao monoterapija ili kombiniran s ostalim cistostaticima u palijativnom liječenju karcinoma dojke. Primjenjuje se kao intravenska injekcija ili kao intravenska / intraarterijska infuzija. Sastavni je dio protokola CMF, FAC i FEC. Doza ovisi o tome je li primijenjen kao monoterapija ili kao neki od navedenih protokola, o tjelesnoj masi, ostalim komorbiditetima. Početna dnevna doza koja se predlaže je 0.8-1 g, a dozu je potrebno smanjiti za trećinu kod pacijentica sa kaheksijom, nedavno

učinjenom operacijom, smanjenom funkcijom koštane srži, oštećenom funkcijom jetre i bubrega. Različit put primjene zahtijeva i različite doze koje određuje liječnik. Terapija održavanja odvija se u ciklusima koji se ponavljaju nakon 4 do 6 tjedana. Lijek je također moguće koristiti tijekom radioterapije. Kontraindiciran je kod preosjetljivosti na sam lijek, supresije koštane srži, terapije nemalignih bolesti. Tijekom trajanja terapije potrebno je pratiti broj leukocita i bijelih krvnih stanica. 5-fluorouracil stupa i u brojne interakcije s drugim lijekovima pa je od velike važnosti skupiti svu medikacijsku povijest pacijentice. Najčešće nuspojave su: proljev, mučnina, povraćanje, alopecija, dermatitis, pigmentacija, groznica, respiratorni problemi, tahikardija, leukopenija, fotofobija (<http://www.halmed.hr/> ; Katzung i sur., 2011).

Kapecitabin je prolijek i analog fluoropirimidina koji se prvo metabolizira u jetri, gdje nastaje 5'- deoksi-5-fluorocitidin, a iz njega 5'-deoksi-5-fluorouridin. 5'-deoksi-5-fluorouridin se u stanicama tumora hidrolizira djelovanjem timidin-fosforilaze do 5-FU. Ekspresija timidin-fosforilaze veća je u tumoru dojke nego u zdravome tkivu. Lijek se upotrebljava za liječenje metastatskog raka dojke sam ili s taksanima, lapatinibom i trastuzumabom. Na tržištu dolazi u obliku tableta od 150 mg i 500 mg. Lijek je indiciran kao monoterapija ili u kombinaciji s ostalim antitumorskim lijekovima u liječenju uznapredovalog i metastatskog raka dojke nakon neuspješne prethodne kemoterapije koja je uključivala antracikline. Kada se kombinira s docetakselom, kapecitabin se daje u dozi od 1250 mg/m² dva puta dnevno i tako 14 dana, a docetaksel se daje kao infuzija svaka 3 tjedna u dozi od 75mg/m². Doze je potrebno smanjiti ako se jave ozbiljnije nuspojave i kod oštećene bubrežne funkcije. Lijek je kontraindiciran ako postoji preosjetljivost na lijek, teška leukopenija, neutropenija, trombocitopenija, teško oštećenja jetre i bubrega. Najčešće nuspojave su: proljev, dehidracija, sindrom šaka-stopalo (utrnulost, naticanje, eritemi navedenih područja), kardiotsičnost te poremećaj ravnoteže elektrolita. Kapecitabin ulazi u mnoge interakcije s drugim lijekovima, stoga je potrebno provjeriti sve moguće opasnosti interakcija (<http://www.halmed.hr/> ; Katzung i sur., 2011).

Gemcitabin je analog deoksicitidina koji se fosforilira djelovanjem različitih kinaza i prelazi u difosfatne i trifosfatne nukleotidne oblike. Difosfatni oblici lijeka inhibiraju ribonukleotid-reduktazu i tako inhibiraju sintezu DNA. Trifosfatni oblik odgovoran je za inhibiciju DNA-polimeraze α i β stoga je onemogućen popravak i sinteza DNA. Lijek je na tržištu u obliku praška za otopinu za infuziju i indiciran je za liječenje raka dojke u kombinaciji s paklitakselom. Prije primjene potrebno je pregledati bubrežnu i jetrenu funkciju te krvnu

sliku. Preporučena doza je 1000 mg/m^2 u tjednim ciklusima. Lijek prolazi krvno-moždanu barijeru pa je dobra opcija za pacijente koji imaju metastaze na mozgu. Česte nuspojave su: anemija, snižen broj bijelih krvnih stanica i trombocita, mučnina, povraćanje, teškoće pri disanju, alopecija, edem, temperatura, glavobolja, nesanica, slabost, zimica (<http://www.halmed.hr/>; Katzung i sur., 2011).

Antraciklini su citotoksični antibiotici koji su proizvod soja *Streptomyces peucetius var caesius*. Za liječenje karcinoma dojke koriste se doksorubicin i epirubicin. Učinak se ostvaruje preko 4 mehanizma: inhibicijom topoizomerase II, interkalacijom u nukelinske kiseline što blokira njihovu sintezu, stvaranjem slobodnih radikala semikvinona i slobodnih kisikovih radikala i vezanjem za membranu stanica što ometa transport tekućine i iona. Stvaranje slobodnih radikala odgovorno je za kardiotoksičnost antraciklina. Prije i tijekom terapije potrebno je obaviti pretrage srca i jetrenih enzima (Katzung i sur., 2011).

Doksorubicin je antraciklinski antibiotik koji je dio standardnih protokola za liječenje raka dojke kao što su AC, FAC i DAC. Lijek je na tržištu u obliku otopine za injekciju ili infuziju. Lijek je kontraindiciran kod preosjetljivosti na doksorubicin, oštećenja koštane srži, povećane sklonosti krvarenju, kardioloških problema, oštećene funkcije jetre, akutnih infekcija. Rizik za nastanak kardioloških poremećaja veći je kod pacijenata starijih od 70 i mlađih od 15 godina, onih koji već imaju kardiološke probleme, primili su terapiju zračenjem, imaju smanjenu jetrenu funkciju. Djelovanje i učinci lijeka ovise o primjeni drugih lijekova, stoga je potrebno prikupiti medikacijsku povijest pacijentica. Trajanje ciklusa i broj ciklusa ovisi o težini bolesti i može se razlikovati od bolesnika do bolesnika. Liječnik odlučuje kakav će se režim primjenjivati. Predložene sheme doziranja su 60 do 75 mg/m^2 svaka tri tjedna ili 20 mg/m^2 jednom tjedno kroz tri tjedna s jednim tjednom pauze. Ovim dozama stopa odgovora iznosi od 30 do 47%. Ako pacijenti žele manje učestalu primjenu, u pojedinim je zemljama registriran i pegilirani liposomalni doksorubicin koji se daje svaka 4 tjedna u dozi od 40 mg/m^2 , a stopa odgovora za ovaj režim iznosi 33% (<http://www.halmed.hr/>; Katzung i sur., 2011; <https://bmcmmedicine.biomedcentral.com/>).

Epirubicin kao i doksorubicin spada u skupinu antraciklinskih antibiotika i dio je protokola FEC skupa sa ciklofosfamidom i 5-FU čija stopa odgovora iznosi 45 do 55%. Kontraindikacije i mjere opreza iste su kao i za doksorubicin. Lijek se može davati u dozi od 75 do 100 mg/m^2 svaka 3 tjedna ili u dozi od 20 do 30 mg/m^2 tjedno po tri tjedna s jednim tjednom pauze. Kumulativna doza koja uzrokuje kardiotoksičnost je $900\text{-}1000 \text{ mg/m}^2$. Lijek je na tržištu u

obliku koncentrata za otopinu za infuziju. Za razliku od doksorubicina koji je propisivaniji u Americi, epirubicin češće je korišten u Europi (<http://www.halmed.hr/>).

4.8.3. Ostala ciljana terapija

Trastuzumab je humano monoklonsko protutijelo koje se veže za HER2 vanstaničnu domenu (ECD), a zatim skraćuje vanjsku domenu, inhibira dimerizaciju receptora, nizvodnu signalizaciju, angiogenezu te inducira apoptozu stanica. HER-2 gen lociran je na kromosomu 17 i amplifikacija gena javlja se u 15 do 20% bolesnica. Monoklonsko protutijelo blokira vezanje liganda i desenzitira receptor te povećava imunosti odgovor na tumor. Lijek se izdaje na ograničeni recept kod bolesnica čija je ekspresija HER2 povećana kao monoterapija, a može se kombinirati i s ostalom terapijom karcinoma dojke. Lijek se primjenjuje intravenoznim putem ili potkožnim bolusima. Kada se lijek primjenjuje intravenoznim putem dozu određuje liječnik na temelju težine bolesnice i ostalih individualnih značajki. Liječenje započinje infuzijom koja traje 90 minuta i nastavlja se svaka tri tjedna. Pacijentice koje uspiju izdržati prvo primanje terapije mogu nastaviti terapiju s infuzijama od 30 minuta. Nadzor medicinskog osoblja nužan je prilikom primanja terapije ako se odmah jave alergijske reakcije. Doza prilikom potkožnog načina primjene ne ovisi o dozi, a preporuka primjene je 600 mg dvije do pet minuta svaka tri tjedna. Lijek se može koristiti u ranom stadiju bolesti, ali i kod napredne bolesti s prisutnim metastazama. Lijek je kontraindiciran ako je pacijentica alergična na supstancu ili ako dođe do problema s disanjem. Poseban oprez potreban je kod pacijentica s kardiološkim i respiratornim komorbiditetima te kod onih koje još primjenjuju paklitaksel, docetaksel, inhibitore aromataze, kapecitabin, 5-fluorouracil ili cisplatin. Ostale nuspojave su: osjećaj mučnine, povraćanje, bol, povećana napetost mišića i drhtanje, glavobolja, omaglica, poteškoće s disanjem, visok ili nizak krvni tlak, poremećaji srčanog ritma, oticanje lica i usana, osip i osjećaj umora. Prilikom liječenja trastuzumabom potrebno je svaka tri mjeseca obavljati kardiološke pretrage. Ako ejekcijska frakcija lijeve klijetke padne za 10% od početnog mjerenja ili se razina spusti ispod 50%, liječenje treba trenutno prekinuti i nastaviti tek nakon zadovoljavajućih rezultata. Nakon završetka liječenja, pretrage je potrebno raditi svakih 6 do 24 mjeseca. Nije dozvoljena kombinacija s antraciklinima zbog veće kardiotsičnosti. Ne preporuča se korištenje lijeka kod pacijentica koje su u anamnezi imale kardiološke poteškoće kao što su infarkt miokarda, zatajenje srca, angina pectoris, aritmije, nekontrolirana hipertenzija i slično. Ako se javi rezistencija na lijek zbog onemogućenog vezanja za receptor, povećane ekspresije HER1 ili HER3 receptora, aktivacije PI3K/Akt puta, ekspresije receptora za inzulinu sličan faktor rasta, može se uvesti inhibitor

tirozin kinaze lapatinim, pertuzimab ili trastuzumab-emptasine (T-DM1) (<http://www.halmed.hr/> ; <https://www.clinicalkey.com/#/> ; Katzung i sur., 2011; Russo i sur., 2015).

Pertuzumab novo je monoklonsko protutijelo koje inhibira heterodimerizaciju HER2 i HER3 receptora. Lijek se izdaje na ograničeni recept kao koncentrat za otopinu za infuziju u venu. Primjenjuje se kod raka dojke koji nije liječen kemoterapijom i kod slučajeva kada se rak vratio nakon početne terapije, a ne može se ukloniti kirurški. Može se primijeniti i kod težih oblika raka. Kod agresivnijih i kompliciranih karcinoma daje se u kombinaciji s trastuzumabom i kemoterapijom. Preporučene doze navedene su u uputi o lijeku, ali je potrebno da onkolog sam procijeni stanje pacijentice. Prva doza lijeka od 840 mg trebala bi se dati u jednom satu, a nakon toga bi se infuzija trebala primjenjivati svaka tri tjedna kroz sat vremena s dozom lijeka 420 mg. Kada je lijek dio neoadjuvantne terapije, daje se sve dok se ne obavi operacija, a ako se daje adjuvantno liječenje traje sve dok se bolest ne pogorša ili simptomi postanu nepodnošljivi. Najčešće su nuspojave lijeka alopecija, proljev, mučnina i neutropenija, ali se korist pokazala većom od rizika (<http://www.halmed.hr/>; Russo i sur., 2015).

Trastuzumab-emptasine (T-DM1) je lijek trgovačkog naziva Kadcyla, a sastoji se od monoklonskog protutijela trastuzumaba koje veže receptor i DM1 toksične tvari koja pređe u stanice i ubije stanice u mitozu vežući se za tubulin. FDA je lijek odobrila 2013. godine kao monoterapiju kod pacijentica koje su prije primale trastuzumab i taksane, ali nisu odgovorile na liječenje. Lijek se propisuje ograničenim receptom, a sastoji se od praška za otopinu za infuziju u venu. Doza lijeka ovisi o težini pacijentice, a infuzije se daju svaka 3 tjedna s tim da početna traje 90 minuta, a naknadne 30 minuta ako nije došlo do razvoja alergije ili drugih poteškoća kao što su crvenilo, drhtanje, vrućica. Zbog navedenog nužan je nadzor pacijentice prilikom liječenja. Preporučena doza je 3.6 mg/kg, a promjena je nužna ako dođe do povećanja koncentracije transaminaza, hiperbilirubinemije, trombocitopenije, ventrikularne disfunkcije, težeg oštećenja bubrega i jetre. U navednim slučajevima lijek se razrjeđuje u infuziji. Značajnije nuspojave su: mučnina, povraćanje, umor, glavobolja, hemoragija, vrućica, dispneja, trombocitopenija. Ne preporučuju se kombinacije s varfarinom, antimikoticima, klaritromicinom, telitromicinom, anti-HER terapijom, antidepresivima. Lijek je manje toksičan od samog trastuzumaba. Bitno je naglasiti da T-DM1 nije zamjena za trastuzumab i uvijek se mora provjeriti koji se točno daje (<http://www.halmed.hr/>).

Lapatinib je inhibitor tirozin kinaze (TKI). Lijek je koji veže enzimatsku regiju receptora HER1 i HER2 i time sprječava prijenos signala. Vezanjem za ATP- vezujuću domenu mijenja konformaciju molekule i blokira učinak. Lijek se uzima peroralno u obliku tableta od 250 mg. Indiciran je u kombinaciji s kapecitabinom za liječenje uznapredovalog i metastatskog karcinoma kod pacijentica koje nisu odgovorile na terapiju antraciklina i taksana te nakon trastuzumaba. Također se daje s trastuzumabom kada njegova kombinacija s kemoterapeuticima ne pomaže poboljšanju. Kod postmenopauzalnih žena s metastatskom bolešću i pozitivnim hormonskim i HER2 receptorima daje se u kombinaciji s inhibitorima aromataze. Četiri tablete dnevno piju se ako se kombinira s trastuzumabom. Kada se primjenjuje s kapecitabinom, pije se pet tableta na dan, a u kombinaciji s inhibitorima aromataze šest tableta na dan. Sve se tablete piju odjednom u isto doba dana odvojeno od jela. Razvoj srčanih, respiratornih i hepatotoksičnih nuspojava zahtijeva prekid terapije. Od čestih nuspojava mogu se javiti gastrointestinalne smetnje, osip, utrnuće dlanova i tabana (<http://www.halmed.hr/>; Russo i sur., 2015).

Everolimus je lijek koji ima imunosupresivno i antiproliferativno djelovanje zbog inhibicije serin/treonin kinaze (mTOR) koja ima ulogu u signalizaciji puteva odgovornih za rast i proliferaciju stanica. Na tržištu postoji u obliku tableta od 5 mg i 10 mg. Terapija se uzima jednom dnevno uvijek u isto vrijeme. Primjena je kontraindicirana ako postoji razvijena alergija na lijek, a posebno je potrebno naglasiti liječniku ako osoba ima povećane razine šećera ili kolesterola u krvi jer lijek može dodatno povećati njihove koncentracije ili jetrene komorbiditete. Lijek smanjuje bubrežnu funkciju, uzrokuje slabljenje imunskog sustava, kašalj, nedostatak zraka, ulkuse usne špljine, edeme, mučninu i povraćanje, GIT poteškoće, osip, krvarenje, anemiju, gubitak tjelesne mase. Everolimus je u terapiji raka dojke odobren samo u kombinaciji s eksemestanom kod postmenopauzalnih pacijentica koje imaju uznapredovali rak dojke koji ne daje odgovor na hormonsku terapiju. Studije su pokazale da srednje preživljenje bez progresije bolesti iznosi 7.4 mjeseca u odnosu na monoterapiju eksemestanom (<http://www.halmed.hr/>; Russo i sur., 2015).

Palbociclib jedan je od novijih lijekova na našem tržištu za liječenje uznapredovalog ili metastatskog raka dojke u kombinaciji s inhibitorom aromataze ili fulvestrantom. Mehanizam djelovanja je inhibicija ciklin ovisnih kinaza i posljedično staničnog ciklusa. Lijek je indiciran kod pacijentica kod kojih su estrogenski receptori povećano ekspresirani, a HER2 status je negativan. Ciklus liječenja traje 28 dana. 125 mg lijeka pije se jednom dnevno s hranom u isto vrijeme u danu u trajanju od 21 dan, a zatim slijedi 7 dana pauze. Liječenje se provodi dok

daje učinak i ne uzrokuje nepodnošljive nuspojave. Najčešća i najozbiljnija nuspojava je neutropenija, ali je procijenjeno da je korist veća od rizika. Ostale moguće nuspojave su: leukopenija, umor, mučnina, stomatitis, anemija, alopecija, proljev (<http://www.halmed.hr/> ; <https://www.clinicalkey.com/#!/>).

5. ZAKLJUČAK

- Patohistološka dijagnostika je glavni i ključni element za postavljanje dijagnoze karcinoma dojke, a najčešće se koristi biopsija debelom iglom.
- Za planiranje daljnjeg liječenja važno je odrediti prognostičke i prediktivne čimbenike na temelju kojih će multidisciplinarni tim u dogovoru s pacijenticom odlučiti o tijeku liječenja.
- Najvažniji prognostički čimbenici su: veličina i stupanj diferenciranosti tumora, histološki tip te status regionalnih limfnih čvorova.
- Najvažniji prediktivni čimbenici su status steroidnih receptora, proliferacijski indeks tumorskih stanica i HER2-neu status.
- U slučaju dobro diferenciranih tumora pozitivnih na steroidne receptore kao prva linija, uz kirurško liječenje preporuča se antihormonska terapija.
- Slabo diferencirani tumori negativni na steroidne receptore liječe se kemoterapijom, a u slučaju amplifikacije HER2-neu gena, može se koristiti i ciljana terapija.

6. LITERATURA

Baza lijekova, <http://www.halmed.hr/>, pristupljeno lipanj 2017.

Baza lijekova, <https://www.clinicalkey.com/#/>, pristupljeno lipanj 2017.

Dabbs DJ. Breast Pathology. 2.izdanje. Amsterdam, Elsevier, 2016, str. 1-15.

Damjanov I, Jukić S, Seiwerth S. Patologija. 4. izdanje. Zagreb, Medicinska naklada, 2014, str. 639-657.

Hall JE, Guyton AC. Medicinska fiziologija. 12. izdanje. Zagreb, Medicinska naklada, 2012, str. 987-999, 1007, 1008.

Hicks DG, Lester SC. Diagnostic Pathology Breast. 1. izdanje. Salt Lake City, SAD, Amirsys, 2012, str. 5-156-230.

Grogan TM i sur. Interpretation Guide Ventana INFORM HER2 Dual ISH DNA Probe Cocktail Assay. Bazel, Roche Group, <http://www.ventana.com/breast>, pristupljeno 10.06.2017.

Incidencija raka u Hrvatskoj 2014. Bilten br. 37. Zagreb, Hrvatski zavod za javno zdravstvo, 2014., www.hzjz.hr, pristupljeno 25.05.2017.

Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. Temeljna i klinička farmakologija. 11. izdanje. Zagreb, Medicinska naklada, 2011, str. 699-719, 935-955, 958, 959.

Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, Tan P, van de Vijve MJ. WHO Classification Tumors of the Breast. 4.izdanje. Lyon, IARC, 2012, str. 1-10.

Paclitaxel in Breast Cancer, 1998., <http://theoncologist.alphamedpress.org/>, pristupljeno 11.06.2017.

Progress in adjuvant chemotherapy for breast cancer: an overview, 2015., <https://bmcmmedicine.biomedcentral.com/>, pristupljeno 12.06.2017.

Russo A, Rosell R, Rolfo C. Targeted Therapies for solid tumors. New York, Springer, 2015, str. 57-71.

Sahoo S, Lester S. Pathology of Breast Carcinomas After Neoadjuvant Chemotherapy. *Arch Pathol Lab Med*, 2009, 133, 633–642.

Systemic treatment of metastatic breast cancer in women: Chemotherapy, 2015., <https://www.uptodate.com/home>, pristupljeno 11.06.2017.

Šamija M, Juzbašić S, Šeparović V, Vrdoljak VD. Tumori dojke. Zagreb, Medicinska naklada, 2007, str. 1-99, 348-438.

Šeparović R i sur. Kliničke upute hrvatskoga onkološkog društva za dijagnozu, liječenje i praćenje bolesnica/ka oboljelih od invazivnog raka dojke. Zagreb, Liječnički vjesnik, 2015, 137, 143–149.

Targeted Therapy for Breast Cancer, 2017., <https://www.cancer.org/>, pristupljeno 04.06.2017.

Treatment approach to metastatic hormone receptor-positive, HER2-negative breast cancer: Endocrine therapy, 2017., <https://www.uptodate.com/home>, pristupljeno 10.06.2017.

Vrdoljak E, Šamija M, Kusić Z, Petković M, Gugić D, Krajna Z. Klinička onkologija. Zagreb, Medicinska naklada, 2013, str. 1-40, 49-74, 77-83, 193-203.

7. SAŽETAK/SUMMARY

Rak dojke je najčešći zloćudni tumor u žena. U cilju postizanja većeg preživljenja i postavljanja dijagnoze u ranijim fazama bolesti, formirani su multidisciplinarni timovi stručnjaka različitih specijalnosti za provođenje preventivnih mjera, dijagnostike i terapije.

Dijagnoza raka dojke postavlja se kombinacijom različitih metoda koje uključuju klinički pregled, ultrazvučni pregled dojki, mamografiju, nuklearnu magnetsku rezonanciju te najvažniju, patohistološku dijagnostiku.

Patohistološkom dijagnostikom moguće je utvrditi brojne prognostičke i prediktivne čimbenike važne za odluku o kasnijoj terapiji.

Najvažniji prognostički čimbenici su veličina i stupanj diferenciranosti tumora, histološki tip te status regionalnih limfnih čvorova. Najvažniji prediktivni čimbenici su status steroidnih receptora, proliferacijski indeks tumorskih stanica i HER2-neu status. Navedeni prediktivni čimbenici sastavni su dio imunohistokemijske klasifikacije raka dojke.

Na patohistološku analizu šalju se različite vrste uzoraka koje uključuju biopsije debelom iglom te različite vrste kirurških uzorka uključujući otvorene biopsije, segmentektomije te uzorke radikalne mastektomije s disekcijom regionalnih limfnih čvorova. Konačan patohistološki nalaz mora sadržavati mjesto tumora, veličinu i broj tumora, histološki tip, stupanj diferenciranosti, prisustvo vaskularne invazije, stanje resekcijskih rubova te status limfnih čvorova. Veličina tumora i status limfnih čvorova čine patološki stadij prema pTNM klasifikaciji. Uz navedeno, navode se rezultati imunohistokemijske analize steroidnih receptora, proliferacijski indeks i HER2-neu status.

Na temelju navedenih nalaza multidisciplinarni tim onkologa, radiologa, patologa i kirurga individualno odlučuje o načinu liječenja. U slučaju dobro diferenciranih tumora pozitivnih na steroidne receptore kao prva linija, uz kirurško liječenje preporuča se antihormonska terapija.

Slabo diferencirani tumori negativni na steroidne receptore liječe se kemoterapijom, a u slučaju amplifikacije HER2-neu gena, može se koristiti i ciljane terapija.

SUMMARY

Breast cancer is the most common cancer in female population. In order to improve survival and to achieve diagnosis in early stage of disease, for preventive, diagnostic and curative methods multidisciplinary teams of doctors from different subspecialties are formed. For the diagnosis of breast cancer, several methods are used including clinical examination, ultrasound, mammography, nuclear magnetic resonance, and the most important, pathohistological analysis.

From pathological examination it's possible to define several valuable prognostic and predictive factors needed for further decision about treatment approach. The most important histological prognostic factors include size, histological type of tumor, grade and pathological stage.

The most predictive factors are steroid receptor status, proliferation index and HER2-neu status. All of them are included in immunohistochemical classification of breast cancers.

Several types of material can be sent on analysis including core needle biopsies, surgical material including open biopsies, segmentectomies or radical mastectomy specimens with regional lymph nodes. Final pathological report should include site of the tumor, focality, size, type of cancer, histological grade, presence of vascular invasion, description of resection margins and lymph node status. Size and lymph node status should be reported as pathological pTNM stage. Moreover, every report should include results of immunohistochemical analysis of steroid receptors, proliferation index and HER2-neu status.

Based on final report, multidisciplinary team of oncologist, radiologist, pathologists and breast surgeons will on individual ground decide the best treatment approach. In general, small localized well differentiated breast cancers with positive steroid receptors are treated with surgery and anti- hormone therapy. High grade, steroid negative cancers are most commonly treated with chemotherapy and in case of proved HER2 amplification specific targeted therapy can be used.

Temeljna dokumentacijska kartica

Sveučilište u Zagrebu
Farmaceutsko-biokemijski fakultet
Studij: Farmacija/Medicinska biokemija
Samostalni kolegij Patofiziologija s patologijom
A. Kovačića 1, 10000 Zagreb, Hrvatska

Diplomski rad

Morfološka i imunohistokemijska obilježja važna za odluku o načinu liječenja raka dojke

Božena Ivačić

SAŽETAK

Rak dojke je najčešći zloćudni tumor u žena. Dijagnoza raka dojke postavlja se kombinacijom različitih metoda koje uključuju klinički pregled, ultrazvučni pregled dojki, mamografiju, nuklearnu magnetsku rezonanciju te najvažniju, patohistološku dijagnostiku.

Patohistološkom dijagnostikom moguće je utvrditi brojne prognostičke i prediktivne čimbenike važne za odluku o kasnijoj terapiji. Najvažniji prognostički čimbenici su veličina i stupanj diferenciranosti tumora, histološki tip te status regionalnih limfnih čvorova. Najvažniji prediktivni čimbenici su status steroidnih receptora, proliferacijski indeks tumorskih stanica i HER2-neu status i sastavni su dio imunohistokemijske klasifikacije raka dojke. Konačan patohistološki nalaz mora sadržavati mjesto tumora, veličinu i broj tumora, histološki tip, stupanj diferenciranosti, prisustvo vaskularne invazije, stanje resekcijskih rubova te status limfnih čvorova. Veličina tumora i status limfnih čvorova čine patološki stadij prema pTNM klasifikaciji. Uz navedeno, navode se rezultati imunohistokemijske analize steroidnih receptora, proliferacijski indeks i HER2-neu status.

Na temelju navedenih nalaza multidisciplinarni tim onkologa, radiologa, patologa i kirurga individualno odlučuje o načinu liječenja. U slučaju dobro diferenciranih tumora pozitivnih na steroidne receptore kao prva linija, uz kirurško liječenje preporuča se antihormonska terapija. Slabo diferencirani tumori negativni na steroidne receptore liječe se kemoterapijom, a u slučaju amplifikacije HER2-neu gena, može se koristiti i ciljana terapija.

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

Rad sadrži: 46 stranica, 19 grafičkih prikaza, 2 tablice i 20 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: Karcinom dojke, patohistološka analiza, prognostički čimbenici, liječenje

Mentor: **Dr. sc. Stela Bulimbašić** naslovni docent Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Ocjenjivači: **Dr. sc. Stela Bulimbašić**, naslovni docent Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.
Dr. sc. Lidija Bach Rojecki, izvanredni profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.
Dr. sc. Mirna Sučić, redoviti profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad prihvaćen: srpanj 2017.

Basic documentation card

University of Zagreb
Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Study: Pharmacy
Independent course Patophysiology and Pathology
A. Kovačića 1, 10000 Zagreb, Croatia

Diploma thesis

Morphological and immunohistochemical features of breast cancer important for treatment decision

Božena Ivačić

SUMMARY

Breast cancer is the most common cancer in female population. For the diagnosis of breast cancer, several methods are used including clinical examination, ultrasound, mammography, nuclear magnetic resonance, and the most important, pathohistological analysis.

From pathological examination it's possible to define several valuable prognostic and predictive factors needed for further decision about treatment approach. The most important histological prognostic factors include size, histological type of tumor, grade and pathological stage.

The most predictive factors are steroid receptor status, proliferation index and HER2-neu status. All of them are included in immunohistochemical classification of breast cancers.

Final pathological report should include site of the tumor, focality, size, type of cancer, histological grade, presence of vascular invasion, description of resection margins and lymph node status. Size and lymph node status should be reported as pathological pTNM stage. Moreover, every report should include results of immunohistochemical analysis of steroid receptors, proliferation index and HER2-neu status.

Based on final report, multidisciplinary team of oncologist, radiologist, pathologists and breast surgeons will on individual ground decide the best treatment approach. In general, small localized well differentiated breast cancers with positive steroid receptors are treated with surgery and anti-hormone therapy. High grade, steroid negative cancers are most commonly treated with chemotherapy and in case of proved HER2 amplification specific targeted therapy can be used.

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

Thesis includes: 46 pages, 19 figures, 2 tables and 20 references. Original is in Croatian language.

Keywords: Breast cancer, Pathohistological analysis, Prognostic factors, Treatment

Mentor: **Stela Bulimbašić, Ph.D.** Assistant Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Reviewers: **Stela Bulimbašić, Ph.D.** Assistant Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Lidija Bach Rojecki, Ph.D. Associate Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Mirna Sučić, Ph.D. Full Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

The thesis was accepted: July 2017.

