

HRVATSKA AKADEMIJA ZNANOSTI I UMJETNOSTI
RAZRED ZA MEDICINSKE ZNANOSTI
ODBOR ZA TUMORE

KLINIČKI BOLNIČKI CENTAR *SESTRE MILOSRDNICE*
KLINIKA ZA ONKOLOGIJU I NUKLEARNU MEDICINU

BOLESTI DOJKE

ZBORNİK RADOVA
XXVIII. ZNANSTVENOG SASTANKA "BOLESTI DOJKE"
ODRŽANOG 27. 9. 2018. U ZAGREBU
U HRVATSKOJ AKADEMIJI ZNANOSTI I UMJETNOSTI



ZAGREB, 2018.

HRVATSKA AKADEMIJA ZNANOSTI I UMJETNOSTI

RAZRED ZA MEDICINSKE ZNANOSTI

ODBOR ZA TUMORE

KLINIČKI BOLNIČKI CENTAR *SESTRE MILOSRDNICE*

KLINIKA ZA ONKOLOGIJU I NUKLEARNU MEDICINU

Urednik
Ivan PRPIĆ

Recenzent
Josip UNUŠIĆ

Uredništvo
Hrvatska akademija znanosti i umjetnosti
Razred za medicinske znanosti
Trg Nikole Šubića Zrinskog 11, 10000 Zagreb
Tel.: 48-95-172
sivcic@hazu.hr

Znanstveni odbor
Željko Cvetnić, Ivo Čikeš, Dragan Dekaris, Vida Demarin,
Vjekoslav Jerolimov, Ivica Kostović, Zvonko Kusić,
Josip Madić, Dražen Matićić, Davor Miličić, Marko Pećina, Ivan Prpić,
Željko Reiner, Daniel Rukavina, Miroslav Samaržija, Marko Šarić,
Mirna Šitum, Slobodan Vukičević

Predsjednik organizacijskog odbora
Ivan Prpić

Organizacijski odbor
Nina Dabelić, Marijana Jazvić, Davor Kust,
Željko Reiner, Josip Unušić, Zvonko Kusić
Snježana Ivčić – adm. tajnica

ISSN 1849-5591
<https://doi.org/10.21857/yrvgqtp89>

HRVATSKA AKADEMIJA ZNANOSTI I UMJETNOSTI

RAZRED ZA MEDICINSKE ZNANOSTI

ODBOR ZA TUMORE

KLINIČKI BOLNIČKI CENTAR *SESTRE MILOSRDNICE*

KLINIKA ZA ONKOLOGIJU I NUKLEARNU MEDICINU

BOLESTI DOJKE

ZBORNİK RADOVA

XXVIII. ZNANSTVENOG SASTANKA "BOLESTI DOJKE"

ODRŽANOG 27. 9. 2018.

U HRVATSKOJ AKADEMIJI ZNANOSTI I UMJETNOSTI



ZAGREB
rujan 2018.

SADRŽAJ

<i>Tamara Žigman, Iva Kirac, Snježana Ramić, Ivan Milas</i> Važnost genetičkog savjetovališta za nasljedni rak dojke	1
<i>Andrea Šupe Parun, Petra Čukelj, Mario Škerija</i> Nacionalni program ranog otkrivanja raka dojke u Republici Hrvatskoj	19
<i>Vesna Ramljak, Iva Bobuš Kelčec, Merdita Agai, Marija Škerlj, Vivien Nikić, Edvina Maras Karačić</i> Uloga određivanja estrogenskih i progesteronskih receptora te HER2 u materijalu dobivenom aspiracijskom citologijom kod bolesnika s metastazama karcinoma dojke koji su nedostupni biopsiji	31
<i>Snježana Tomić</i> TNM-klasifikacija karcinoma dojke u revidiranom, osmom izdanju AJCC	43
<i>Boris Brkljačić, Eugen Divjak, Iva Biondić, Gordana Ivanac</i> Slikovne pretrage dojke nakon provedenog liječenja	53
<i>Ivan Milas, Mladen Stanec, Zvonimir Zore, Andrej Roth, Tomislav Orešić, Domagoj Eljuga, Mirko Gulan, Ilija Guteša</i> Male lezije u dojci – širokoiglena ili kirurška biopsija?	71
<i>Ingrid Belac-Lovasić, Franjo Lovasić, Ana Marija Bukovica, Iva Skočilić, Damir Vučinić</i> Multidisciplinarni tim u svakodnevnoj kliničkoj praksi zbrinjavanja bolesnica s rakom dojke	77
<i>Martina Bašić Koretić, Antonio Juretić, Fedor Šantek, Paula Podolski, Nera Šarić, Marko Bebek, Maja Baučić, Sanja Šandrak, Majana Soče</i> Lokalna terapija oligometastatskog raka dojke – indikacije i terapijski dometi	87
<i>Natalija Dedić Plavetić</i> Adjuvantna endokrina terapija kod predmenopauzalnih žena	103
<i>Branka Petrić Miše, Marija Ban, Ante Strikić, Eduard Vrdoljak</i> Važnost inhibitora kinaza ovisnih o ciklinima u terapiji hormonski pozitivnog, HER2 negativnog metastatskog raka dojke	109

Marijana Jazvić, Marija Miletić, Željko Soldić, Nina Dabelić, Ante Bolanča

Treba li liječenje karcinoma dojke kod muškaraca biti različito
od liječenja kod žena? 121

Paula Podolski, Nera Šarić, Martina Bašić Koretić

Dugotrajne remisije kod metastatskog raka dojke 129

VAŽNOST GENETIČKOG SAVJETOVALIŠTA ZA NASLJEDNI RAK DOJKE

Tamara Žigman¹, Iva Kirac², Snježana Ramić², Ivan Milas²

¹Zavod za genetiku i bolesti metabolizma,
Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar *Zagreb*
²Klinika za tumore, Klinički bolnički centar *Sestre milosrdnice*

Sažetak

Rak dojke najčešći je rak u žena u gotovo svim područjima svijeta i vodeći uzrok smrti od raka kod žena. Velik rizik za razvoj raka dojke čini genetičko opterećenje. Otprilike 10% slučajeva raka dojke nastaje uslijed mutacija visokopenetrantnih gena koje se prenose unutar obitelji. Patogene mutacije najčešće se nalaze u genima *BRCA1* i *BRCA2*.

Klinički znaci koji upućuju na mogućnost da se radi o mutaciji u nekom od predisponirajućih gena za nastanak raka dojke jesu: rani nastup bolesti, recidiv bolesti, obostrani rak dojke, multicentrični rak dojke, rak dojke u muškarca, pojedine histološke karakteristike bolesti kao npr. trostruko negativni rak dojke te medularni i atipični medularni rak dojke, grupiranje oboljelih po jedinaca unutar pojedinih obitelji, multiplicitet tumora (npr. rak dojke, jajnika, gušterače i melanom). Osobe čija bolest ima navedene karakteristike trebaju biti upućene u genetičko savjetovalište, gdje se procjenjuje potreba za genetičkim testiranjem.

Genetičko je savjetovalište kao posebna ustrojbeno jedinica osnovano u Klinici za tumore KBC-a *Sestre milosrdnice* 2015. godine. Temelj rada genetičkog savjetovališta čini suradnja medicinskog genetičara, kirurga, onkologa, molekularnih biologa, specijaliziranih medicinskih sestara i psihologa. Cilj rada savjetovališta jest prepoznati bolesnike kod kojih anamneza i karakteristike bolesti upućuju na sindrom nasljednih tumora te osigurati toj skupini bolesnika adekvatnu medicinsku skrb. Najveći broj pacijenata genetičkog savjetovališta čine bolesnici sa sindromom nasljednoga raka dojke i jajnika.

Mjere primarne i sekundarne prevencije, koje se poduzimaju na temelju rezultata genetičkoga savjetovanja i testiranja nasljednoga raka dojke i jajnika u rizičnoj populaciji, pridonose trajanju i kvaliteti života rizičnih osoba i smanjuju troškove u zdravstvenom sustavu.

Cljučne riječi: genetičko savjetovanje; genetičko testiranje; sindrom nasljednoga raka dojke i jajnika.

Uvod

Rak dojke najčešći je rak kod žena u gotovo svim područjima svijeta i vodeći uzrok smrti od raka kod žena. Procjenjuje se da će jedna od osam žena tijekom života oboljeti od raka dojke (12,3%). U svijetu je 2012. godine zabilježeno 1,67 milijuna novih slučajeva raka dojke (25% svih slučajeva raka). U Europi od raka dojke oboljeva godišnje gotovo 460.000 žena (29% žena oboljelih od raka).

Etiologija velike većine slučajeva raka dojke nepoznata je, no poznati su brojni čimbenici rizika. Od čimbenika rizika značajni su ženski spol, starija dob, genetički čimbenici, pozitivna obiteljska anamneza na rak dojke, rak dojke u osobnoj anamnezi, reproduktivni i menstrualni čimbenici, benigne bolesti dojke, prekomjerna tjelesna težina, nedovoljna tjelesna aktivnost, konzumacija alkohola, hormonska nadomjesna terapija i izloženost ionizirajućem zračenju. Psihološki stres prepoznat je kao čimbenik rizika, a postoji i problem psihološkog nasljeđivanja obrasca unutar iste obitelji, povećanog rizika za razvoj bolesti samo zato jer su je razvili drugi članovi unutar iste obitelji s kojom se subjekt identificira.

U svim zemljama svijeta incidencija raka dojke bila je u porastu do početka 2000-itih, kada se stabilizirala u zemljama u kojima je u prethodnom razdoblju bilo vrlo učestalo korištenje hormonske nadomjesne terapije. U najrazvijenijim zemljama od kraja 1980-ih bilježi se pad mortaliteta koji se pripisuje učincima probira i napretku terapije. Objavljeni znanstveni radovi pokazuju da u Hrvatskoj u razdoblju 1988. - 2008. godine bilježimo porast incidencije od 2,6% godišnje, uz stabilan trend mortaliteta. Pad mortaliteta u navedenom razdoblju u navedenom istraživanju opažen je samo u dobnim skupinama mlađim od 50 godina. Produljenjem navedenih analiza do 2013. godine u ciljnoj skupini probirnog programa (dobna skupina 50 - 69 godina) vidi se pad dobnostandardiziranih stopa mortaliteta od 1,1% godišnje.

Nasljedni rak dojke

Svi tumori nastaju i progrediraju kao rezultat mutacija gena uključenih u regulaciju staničnog rasta i/ili popravka DNA. Većina tih mutacija nastaje sporadično u somatskim stanicama ili stanicama tumora, a *de novo* mutacije mogu nastati u zametnoj stanici ili u stanicama embrija tijekom rane embriogeneze. U pojedinim obiteljima oboljelih pojedinaca postoji povišen rizik obolijevanja od određene vrste raka u srodnika prvog ili drugog koljena. Kod tih pojedinaca obolijevanje od raka može biti posljedica mutacija prisutnih u zametnim stanicama roditelja i tada govorimo o **nasljednom** raku. Ako pak genetski uzrok nije jasan, ali je povišen rizik u obitelji svedjedno prisutan, govorimo o **obiteljskom raku**.

Nasljedni rak karakteriziraju mutacije gena povezane s visokom vjerojatnošću razvoja raka, okomiti prijenos preko majčine ili očeve strane obitelji i mogućnost

razvoja više vrsta raka u iste osobe. U ovih osoba rak se javlja u mlađoj životnoj dobi i najčešće se prati autosomno dominantan obrazac nasljeđivanja.

Genetičkim nasljeđivanjem, u opsegu u kojem je to danas poznato, nastaje otprilike 10% slučajeva raka dojke, uslijed mutacija visokopenetrantnih gena koje se prenose unutar obitelji. Najčešće se nalaze patogene mutacije u genima *BRCA1* i *BRCA2*, ali se mutacije gena *TP53* (sindrom Li Fraumeni), *PTEN* (Sindrom Cowden) i *CDH1* (nasljedni difuzni rak želuca) također smatraju visokorizičnima za nastanak raka dojke.

Kod **obiteljskog** raka nalazimo više članova unutar obitelji oboljelih od iste vrste raka, ali obrazac nasljeđivanja ili dob nastanka tumora ne prate obrazac tipičan za nasljedni rak. U nekim slučajevima potpuno izostaje prepoznatljiva genetička poveznica. Objašnjenje za obiteljski rak može biti da se radi o grupiranju sporadičnih slučajeva unutar jedne obitelji, genskih varijanti u manje penetrantnim genima, istim okolišnim čimbenicima ili kombinaciji tih slučajeva.

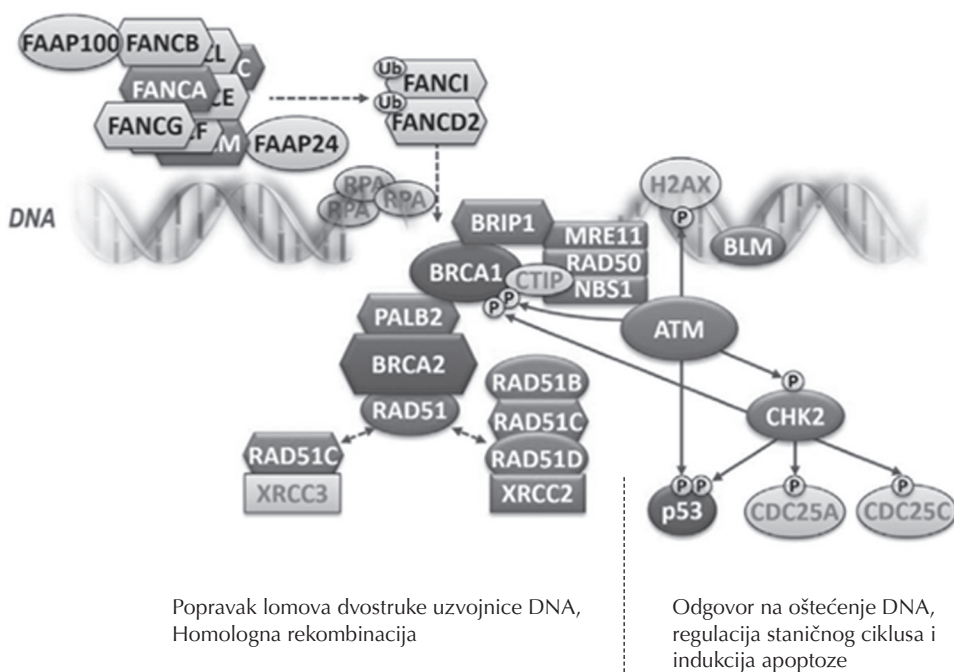
Geni *BRCA1* i *BRCA2*

Geni *BRCA1* i *BRCA2* (od engl. *breast cancer*) otkriveni su 1994. godine i tada započinje period razvoja genetike raka dojke. Gen *BRCA1* lociran je na dugom kraku kromosoma 17 (lokacija 17q21), veličine je oko 126.000 parova baza i sastoji se od 24 egzona. Taj gen kodira nuklearni fosfoprotein koji ima ulogu u održavanju genomske stabilnosti. Protein *BRCA1* veže se s drugim produktima tumorskih supresora, proteinima za popravak DNA kao što su *MSH2*, *MSH6*, *MLH1*, *ATM*, *BLM* i proteinskim kompleksom *RAD50-MRE11-NBS1* s kojima čini tzv. *BASC* kompleks (*BRCA1-associated genome surveillance complex*). Protein *BRCA1* veže se s RNA polimerazom II te kroz C-terminalnu domenu djeluje na kompleks histonske deacetilaze. Taj kompleks ima važnu ulogu u regulaciji transkripcije, popravka i rekombinacije DNA.

Gen *BRCA2* lociran je na dugom kraku kromosoma 13 (lokacija 13q13), veličine je oko 85.000 parova baza i sastoji se od 27 egzona. Kodira protein *BRCA2* koji se veže uz jednolančanu DNA i *RAD51* rekombinazu i sudjeluje u popravku dvolančane DNA. Da bi se *RAD51* vezao na mjesto puknuća dvolančane DNA, potrebno je formiranje *BRCA1-PALB2-BRCA2* kompleksa kako bi započeo proces homologne rekombinacije i popravka puknuća dvolančane DNA. Stoga geni *BRCA1* i *BRCA2* imaju funkciju tumor-supresorskih gena.

Interakcija bjelančevina *BRCA1* i *BRCA2* s drugim bjelančevinama iz porodice tumor-supresora i njihova uloga u odgovoru na oštećenje DNA, regulaciji staničnog ciklusa, indukciji apoptoze, popravku lomova dvostruke uzvojnice DNA i homolognoj rekombinaciji prikazana je slikom 1.

Prevalencija mutacija u genima *BRCA1* i *BRCA2* procjenjuje se na 1:300 - 1:800. Mutacije u genima *BRCA1* i *BRCA2* odgovorne su za 3 - 6% slučajeva raka dojke. Do



Slika 1. Mehanizmi popravka oštećenja DNA u stanici. Prerađeno prema: Kleibl Z, Kristensen VN. Women at high risk of breast cancer: molecular characteristics, clinical presentation and management. *The Breast* 2016;28:136-44.

sada su otkrivene brojne mutacije unutar gena *BRCA1* i *BRCA2*, a najčešće se radi o malim točkastim mutacijama koje rezultiraju stop kodonom. U 8,5% slučajeva nalazimo velike genske preuredbе u slučaju gena *BRCA1*, a 2% u slučaju gena *BRCA2*. U otprilike 8% slučajeva u genima *BRCA* mogu se naći varijante nejasnog značenja (engl. *variants of uncertain significance* - VUS). S obzirom na brojne varijante nejasnog značenja unutar gena *BRCA*, s vremenom su formirane baze podataka kako bi se olakšala interpretacija pojedine varijante. Primjer takve baze podataka jest i *Breast Cancer Information Core database* u kojoj je objavljeno više od 3.500 varijanti u genima *BRCA*.

Spomenute varijante klasificiraju se u pet kategorija ovisno o vjerojatnosti da je mutacija patogena:

- *Klasa 1* – mutacija nije patogena i nema klinički značaj (vjerojatnost patogenosti manja je od 0,001)
- *Klasa 2* – mutacija vjerojatno nije patogena i vjerojatno nema klinički značaj (vjerojatnost patogenosti 0,001 – 0,049)
- *Klasa 3* – varijanta nejasnog značenja (vjerojatnost patogenosti 0,05 – 0,949)

- Klasa 4 – vjerojatno patogena mutacija (vjerojatnost patogenosti 0,95 – 0,99)
- Klasa 5 – definitivno patogena mutacija (vjerojatnost patogenosti veća je od 0,99).

Neke mutacije nalazimo češće unutar nekih etničkih skupina, kao npr. populacija Aškenazi Židova ili Šveđana te govorimo o tzv. „mutacijama osnivača“ (engl. *founder mutation*).

Potrebna je uska suradnja kliničara i znanstvenika kako bi se razvio i održavao sustav klasifikacije varijanti nejasnog značenja, s obzirom na to da svakim danom svjedočimo napretku znanosti i nastajanju velike količine novih informacija kroz nova znanstvena otkrića.

Kliničke karakteristike nasljednoga raka dojke i jajnika

Mutacije u genima *BRCA1* i *BRCA2* mogu biti visokopenetrantne, iako je vjerojatnost obolijevanja od raka vrlo varijabilna, čak i između pojedinaca s istim tipom mutacije. Rizik obolijevanja od raka dojke tijekom života procjenjuje se na 41 - 90%, s povećanim rizikom obolijevanja od kontralateralnog raka dojke od 27%. Žene nositeljice patogene mutacije imaju rizik 8 - 62% da tijekom života obole od raka jajnika. Muškarci koji nose mutaciju, imaju rizik 1 - 10% da obole od raka dojke i do 39% rizik da obole od raka prostate. Rizik obolijevanja od raka gušterače iznosi 1 - 7%. U pojedinim literaturnim navodima spominje se povećan rizik za razvoj melanoma u nositelja patogene mutacije gena *BRCA2*.

Klinički znaci koji upućuju na mogućnost da se radi o mutaciji u nekom od predisponirajućih gena za nastanak raka dojke jesu: rani nastup bolesti, recidiv bolesti, obostrani rak dojke, multicentrični rak dojke, rak dojke u muškarca, pojedine histološke karakteristike bolesti kao npr. trostruko negativni rak dojke te medularni i atipični medularni rak dojke, grupiranje oboljelih pojedinaca unutar pojedinih obitelji, multiplicitet tumora (npr. rak dojke, jajnika, gušterače i melanom). Osobe čija bolest ima navedene karakteristike treba uputiti u genetičko savjetovalište.

Odluka o genetičkom testiranju mutacija gena *BRCA1* i *BRCA2* donosi se na temelju kliničkih kriterija. Osobe iz obitelji s već ranije poznatom patogenom mutacijom gena *BRCA1* i *BRCA2* svakako treba uzeti u obzir kao kandidate za genetičko testiranje. Za osobe kod kojih nije od ranije poznata patogena mutacija gena *BRCA* unutar obitelji potrebno je procijeniti zadovoljavaju li kliničke kriterije za genetičko testiranje.

Ako su kriteriji zadovoljeni, pristupa se procjeni osobnog rizika, genetičkom savjetovanju te potom najčešće i testiranju gena. Procjena osobnog rizika uključuje analizu obiteljskog stabla tijekom koje se već može procijeniti radi li se o sporadičnom, obiteljskom ili nasljednom raku. Ona uključuje procjenu apsolutnoga rizika za obolijevanje od raka dojke ili jajnika kao i procjenu vjerojatnosti da se u obitelji koju se savjetuje nađe patogena mutacija gena *BRCA*. Procjena osobnoga rizika dinamički je proces koji se s vremenom može promijeniti ako jedan ili više pojedinaca unutar obitelji oboli od raka.

Razvijeni su statistički modeli kojima se služimo u procjeni individualnog intervalnog i cjeloživotnog rizika od obolijevanja od raka dojke. Clausov model omogućuje procjenu rizika za žene bijele rase kod kojih nije poznata mutacija predisponirajućeg gena, a koje imaju jednog ili dva bliska srodnika oboljela od raka dojke. Gailov model statistički je program koji metodom multivarijatne logističke regresije izračunava procjenu rizika u vremenskom intervalu, a uzima u obzir dob, rasu, dob prve menarhe, dob prvog poroda, paritet, broj rođaka prvog reda oboljelih od raka dojke, broj i histologiju prethodnih biopsija dojke. Njegov je nedostatak što iz obiteljske anamneze uzima u obzir samo srodnike prvog reda, tako da u slučaju izrazito opterećene obiteljske anamneze može podcijeniti rizik od raka dojke.

Statistički modeli kojima se procjenjuje vjerojatnost nositeljstva patogene mutacije gena *BRCA1* ili *BRCA2* uključuju model BRCAPRO i BOADICEA i omogućuju točniji probir pojedinaca za genetičko testiranje, a samim time i povoljniji omjer troškova i koristi.

Vjerojatnost da se pronađe patogene mutacija ovisi o obiteljskoj anamnezi i strukturi obiteljskoga stabla. Potrebno je posebno analizirati majčinu i očevu stranu obitelji. Kad je to god moguće, preporučuje se podatke potkrijepiti medicinskom dokumentacijom. Bliskim krvnim srođnicima smatraju se krvni srodnici prvog, drugog i trećeg reda s iste strane obitelji. Srodnici prvog reda su majka, otac, sestra, brat, sin i kćer. Srodnici drugog reda su baka i djed, tetka, stric, ujak, nećakinja, nećak, unuka, unuk, polusestra, polubrat. Srodnici trećeg reda su prabaka, pradjed, braća i sestre baka i djedova te prvi bratići (djeca tetki, ujaka i stričeva). U obiteljima u kojima je velik broj ženskih srođnica koje nisu oboljele, mala je vjerojatnost za pronalazak patogene mutacije. Isto tako, rizik nositeljstva u obiteljima s malo članova može biti podcijenjen.

Prilikom procjene osobnog rizika uzima se osobna anamneza pacijenta koja uključuje sve dotadašnje bolesti, a u slučaju raka vrlo je važno imati uvid u primarno sijelo i histologiju te obratiti pozornost na bilateralnost. Potrebno je pitati za dotadašnje operativne zahvate i potencijalnu izloženost karcinogenima. Treba učiniti ciljani fizikalni pregled, s osobitim osvrtnom na kožu i sluznice, mjerenje opsega glave i palpaciju štitne žlijezde. Na taj način povećava se vjerojatnost prepoznavanja rijetkih nasljednih sindroma (npr. sindrom Cowden) kod kojih je rak dojke sastavni dio kliničke slike.

Klinički kriteriji za genetičko testiranje nasljednoga raka dojke i jajnika

U procjeni potrebe za testiranjem gena najvažnije je voditi se kliničkom prosudbom. U svakom trenutku tijekom procesa genetičkog savjetovanja treba voditi računa o potrebama i prioritetima osobe koju se savjetuje. Nekoliko studija je pokazalo kako osobe s pozitivnom obiteljskom anamnezom na rak dojke koje se javljaju u genetičko savjetovalište, imaju krivu percepciju o individualnom riziku oboljenja na način da se precjenjuje vlastiti rizik.

Kriteriji za upućivanje na genetičko testiranje odnose se na osobe oboljele od raka dojke i/ili jajnika i na zdrave pojedince pod rizikom oboljenja.

Prema smjernicama za genetičko savjetovanje i testiranje na nasljedni rak dojke i jajnika, indikacije za upućivanje na genetičko testiranje osoba **oboljelih** od raka dojke i/ili jajnika jesu sljedeće:

Oboljeli od raka dojke koji ispunjavaju jedan od sljedećih kriterija:

- a. imaju srodnika u obitelji koji je nositelj *BRCA1* ili *BRCA2* mutacije
- b. muškarci oboljeli od raka dojke
- c. dijagnoza trostruko negativnog raka dojke prije 60. godine života
- d. dijagnoza raka dojke prije 45. godine života
- e. dijagnoza raka dojke prije 50. godine uz još jedan od sljedećih kriterija:
 1. još jedan dodatni primarni rak dojke (npr. bilateralni tumori, dva ili više sinkronih ili metakronih ipsilateralnih tumora)
 2. jedan ili više bliskih srodnika s rakom dojke u bilo kojoj dobi
 3. jedan ili više bliskih srodnika s rakom gušterače
 4. jedan ili više bliskih srodnika s rakom prostate (*Gleason score* jednak ili veći od 7)
 5. nepoznata ili nepotpuna obiteljska anamneza
- f. dijagnoza raka dojke u bilo kojoj dobi uz još jedan od sljedećih kriterija:
 1. jedan ili više bliskih srodnika s rakom dojke dijagnosticiranim prije 50. godine života
 2. dva ili više bliskih srodnika s rakom dojke u bilo kojoj dobi
 3. jedan ili više bliskih srodnika s invazivnim rakom jajnika / jajovoda / primarnog peritonealnog karcinoma
 4. dva ili više bliskih srodnika s rakom gušterače i/ili rakom prostate (*Gleason score* jednak ili veći od 7) u bilo kojoj dobi
 5. ako u osobnoj ili obiteljskoj anamnezi ima barem troje od sljedećega navedenoga: rak gušterače, rak prostate (*Gleason score* jednak ili veći od 7), sarkom, rak nadbubrežne žlijezde, tumor mozga, rak maternice, rak štitnjače, rak bubrega, kožne promjene i/ili makrocefalija, polipa u probavnom sustavu, difuzni rak želuca
 6. bliski muški srodnik s rakom dojke
 7. pripadnost etničkim skupinama s visokom učestalošću mutacija (npr. Aškenazi Židovi).

Svi oboljeli od **invazivnog raka jajnika / jajovoda / peritonealnog karcinoma** upućuju se na genetičko testiranje.

Indikacije za upućivanje na genetičko testiranje **zdravih** pojedinaca jesu sljedeće:

- A) zdrave osobe uz dokazanu mutaciju *BRCA 1* ili *BRCA2* u obitelji
- B) zdravi članovi obitelji uz zadovoljen barem jedan od sljedećih kriterija:
1. u obitelji ima barem dvije krvne srodnice s rakom dojke
 2. u obitelji ima barem jednu krvnu srodnicu s invazivnim rakom jajnika
 3. u obitelji ima barem jednu blisku krvnu srodnicu s rakom dojke koja je oboljela prije 45. godine života
 4. u obitelji ima bliskog srodnika muškog spola koji je obolio od raka dojke u bilo kojoj dobi
 5. u obitelji ima krvnu srodnicu oboljelu od trostruko negativnog raka dojke u dobi mlađoj od 60 godina
 6. u osobnoj ili obiteljskoj anamnezi ima barem tri navedene vrste raka/bolesti: rak gušterače, rak prostate visokog stupnja malignosti, sarkom, rak nadbubrežne žlijezde, gliome mozga, rak maternice, rak štitnjače, rak bubrega, kožne promjene ili makrocefaliju, polipe u probavnom sustavu, difuzni rak želuca.
- Vrlo je važno da prije svakog genetičkog testiranja prethodi proces savjetovanja jer testiranje bez savjetovanja može imati dalekosežne negativne posljedice.

Genetičko savjetovanje

Genetičko savjetovanje komunikacijski je proces koji se bavi genskim poremećajima ili rizikom od pojave genskih poremećaja unutar obitelji. Proces genetičkog savjetovanja podrazumijeva nastojanje primjereno obrazovane osobe da pomogne jednoj ili više osoba unutar pogođene obitelji da: razumije medicinske činjenice o genetičkom poremećaju, razumije kako genetički čimbenici utječu na pojavnost bolesti unutar obitelji, razumije mogućnosti djelovanja s obzirom na specifični rizik od pojave genetičkog poremećaja, odabere i provede za sebe najprikladniji način djelovanja s obzirom na osobni rizik pojave genetičkog poremećaja, razumije i prihvati ponuđenu informaciju radi promicanja zdravlja, smanjenja psihološkog distresa i unaprjeđenja brige o sebi te da se na najbolji mogući način prilagodi pojavi genetičkog poremećaja s obzirom na osobni rizik.

Tijekom savjetovanja potrebno je raspraviti tehničke aspekte samog genskog testa, troškove, mogućnost diskriminacije i utjecaj rezultata testa na druge članove obitelji. Potrebno je educirati pacijenta o načinima nasljeđivanja, penetrantnosti, varijabilnoj ekspresivnosti te mogućoj genetičkoj heterogenosti. Osobito je važno s pacijentom raspraviti pitanje povjerljivosti. Nakraju, potrebno je pacijenta informirati o mogućim ishodima genetičkog testiranja i mogućnostima djelovanja.

Genetički savjetnik vodi računa o psihološkom stanju i emocionalnoj reakciji osobe koja treba razumjeti priopćenje kako bi mogla donijeti odluku koja je najbolja za nju. Genetičko savjetovanje mora biti dobrovoljno, odnosno osoba ima pravo ostati neinformirana.

Prema Europskoj konvenciji o ljudskim pravima i biomedicini donesenoj 4. travnja 1997. u Oviudu, genetičkom testiranju mora prethoditi primjereno genetičko savjetovanje, što je 2003. godine priznala i Hrvatska.

Prije samog genetičkog testiranja nužno je osobi ponuditi potpisivanje informiranog pristanka. Radi se o procesu tijekom kojega je potrebno što detaljnije i razumljivim rječnikom objasniti sve prednosti i nedostatke testa koji će se upotrijebiti i omogućiti pacijentu da slobodno odlučuje na temelju objektivnih informacija koje su mu predstavljene na razumljiv način. Važno je informaciju o testiranju predočiti tijekom genetičkog savjetovanja kako bi bile zadovoljene obje komponente savjetovanja: informativna i psihološka. Za razliku od informiranog pristanka u drugim medicinskim indikacijama gdje pacijent postaje suodlučitelj, u genetičkom savjetovanju polazimo od toga da je pacijent jedina osoba koja može donijeti konačnu odluku o testiranju. Govorimo o nedirektivnom pristupu koji u potpunosti podrazumijeva autonomnost pacijenta; on postaje partner u odnosu liječnik – pacijent.

Pacijent ima pravo odbiti preporučeno genetičko testiranje, nakon čega se na temelju procjene osobnog rizika kroz osobnu i obiteljsku anamnezu daju preporuke za daljnje primarne i sekundarne preventivne mjere.

Dijagnostički pristup i metode testiranja gena *BRCA1* i *BRCA2*

Već je spomenuto da su bitne značajke mutacija u genima *BRCA1* i *BRCA2* da mogu nastati na bilo kojem dijelu gena, da su do sada dokazane brojne mutacije, da se iste mutacije javljaju relativno malom učestalosti, da su vezane uz obiteljsko naslijeđe i uz etnički definirane manje populacije. Sve navedeno zahtijeva složen dijagnostički pristup i metode koje mogu tehnološki riješiti pretraživanje čitavih gena *BRCA* da bi se dokazale genske mutacije (supstitucije, delecije, insercije).

Kada u obitelji nema od ranije poznate mutacije gena *BRCA*, preporučuje se prvo testirati oboljelog člana u obitelji, osobito onoga koji je obolio mlad, koji ima bilateralnu ili multicentričnu bolest, zato što je tada vjerojatnost da će se pronaći patogena mutacija gena *BRCA* najveća. U tom slučaju poželjno je odabrati metodu sekvenciranja gena *BRCA* koja omogućuje sekvenciranje DNA svih egzona i dijelova pobočnih introna. Testiranje zdravih pojedinaca pod rizikom preporučuje se samo kada nije dostupan oboljeli pojedinac unutar obitelji.

Za dokazivanje mutacija najčešće se koristi Sangerova metoda sekvenciranja DNA (testiranje pojedinačne genske mutacije prisutne u obitelji i potvrda nalaza dobivenog drugom tehnologijom) i sekvenciranje DNA druge i treće generacije – masivno paralelno sekvenciranje ili NGS (od engl. *next generation sequencing*). Ono omogućuje sekvenciranje više gena odjednom, kao i svih egzona i dijelova pobočnih introna u genu. Metoda se temelji na multiplim početnicama kojima se umnožavaju genske regije, izradi DNA knjižnica i multiplom sekvenciranju PCR

produkata s rezultatom od stotine tisuća sekvenci prosječne duljine 100 - 200 parova baza koje pokrivaju oba *BRCA* gena. Rezultati se obrađuju bioinformatičkim softverom i uspoređuju sa sekvencama iz baza podataka. Istraživanja su pokazala kako se tim pristupom mogu otkriti brojne nove mutacije gena koji predisponiraju za rak dojke, što utječe na daljnju kliničku prosudbu i preporuke. S obzirom na to da je nasljedni rak dojke vezan uz nekoliko penetrantnih gena visokog rizika (*BRCA 1 i 2, PALB2, TP53, PTEN, STK11, CDH1*), sekvenciranje višestrukih gena odjednom (engl. *multi-gene testing*) smatra se učinkovitim pristupom uz povoljan omjer troškova i koristi.

Kod dokazivanja velikih genskih preuredbi u genima *BRCA* (delecije ili insercije unutar gena) koristimo se kromosomskim mikročipovima, metodom MLPA (od engl. *multiplex ligation-dependent probe amplification*) ili metodom fluorescentnog multiplog PCR-a. Metoda MLPA, zbog jednostavnije izvedbe i dostupnosti, šire je prihvaćena.

Uzorci koji se najčešće koriste u svrhu genetičkog testiranja mutacija zametnih stanica gena *BRCA* jesu periferna krv, rijetko stanice bukalne sluznice dobivene brisom, a u iznimnim slučajevima kultura kožnih fibroblasta. U slučaju prethodne alogene transplantacije krvotvornih matičnih stanica poželjni je uzorak kultura staničnih fibroblasta, s obzirom na to da stanice periferne krvi potječu od donora, a istraživanja pokazuju da se s vremenom i bukalne stanice primatelja nadomještaju matičnim stanicama donora.

Preporuke liječenja i praćenja osoba s nasljednim rakom dojke

Nakon što dobije nalaz genetičkog testiranja pacijent bi trebao ponovno doći u genetičko savjetovalište kako bi se ponovno procijenio osobni rizik, izradio plan daljnjeg praćenja i objasnile mogućnosti smanjenja rizika koje mu stoje na raspolaganju.

Za ženu koja nosi patogenu mutaciju gena *BRCA1* i/ili *BRCA2*, preporučuje se sljedeće: podučiti je kako učiniti samopregled jednom mjesečno od 18. g. života nadalje, klinički i ultrazvučni pregled (UZV) dojki od 25. godine pa svakih 6 mjeseci, učiniti bazičnu mamografiju 10 godina prije obolijevanja krvnog srodnika od raka dojke, a najkasnije s 40 godina, učiniti magnetsku rezonancu (MR) dojki jednom godišnje, transvaginalni ultrazvuk s kolor-doplerskim pregledom počevši od 30. godine života, razmotriti mogućnost određivanja tumorskog markera CA-125 svakih 6 mjeseci i razmotriti mogućnosti profilaktičke kirurgije i kemoprevencije.

Preporuke daljnjeg praćenja za osobe koje ispunjavaju kriterije za genetičko testiranje, ali ne žele pristupiti testiranju i za žene s negativnim i neinformativnim nalazom genetičkog testiranja uključuju: samopregled jednom mjesečno (ako osoba ima menstrualne cikluse, pregled treba obavljati nakon menstrualnog krvarenja), klinički i ultrazvučni pregled dojki svakih 6 mjeseci, učiniti prvu mamografiju iz-

među 30. i 40. godine, odnosno 10 godina ranije no što je krvni srodnik obolio od raka dojke, ali ne prije 30. godine života, kontrolnu mamografiju jednom na godinu do dvije, mogućnost MR-a dojki jednom godišnje, učiniti preventivne preglede određivanjem tumorskog markera CA-125 iz krvi i transvaginalni ultrazvuk, što treba započeti u dobi od 30 godina starosti ili 10 godina prije nastupa raka jajnika u srodnika. Smatra se da određivanje tumorskog markera CA-125 iz krvi i transvaginalni ultrazvuk nisu pouzdane metode ranog otkrivanja raka jajnika, ali se mogu preporučiti jer se smatra da smanjuju psihičku nelagodu.

Muškarcima koji nose patogenu mutaciju gena *BRCA 1* i/ili *BRCA2* preporučuje se klinički pregled dojki jednom godišnje te mjesečni samopregled dojki nakon 35. godine života. Urološki pregled preporučuje se jednom godišnje nakon 40. godine života.

I muškarcima i ženama koji nose patogenu mutaciju gena *BRCA 1* i/ili *BRCA2* preporučuje se povremeni pregled oka i kože te ultrazvučni pregled trbuha s obzirom na rizik od melanoma i raka gušterače.

Proteklih godina mamografija je služila kao standardna metoda probira i rano-ga otkrivanja raka dojke. Nema znanstvenih dokaza da sama mamografija smanjuje mortalitet od raka dojke kod žena pod povećanim rizikom od obolijevanja. Kod nositeljica patogene mutacije gena *BRCA 1* i *BRCA2* češće se nalaze lažno negativni mamografski nalazi, što je u vezi s gustim žljezdanim tkivom dojke i mlađom dobi obolijevanja od raka dojke. Mamografija se pokazala manje uspješnom metodom u otkrivanju brzorastućih agresivnih tumora dojke koji se češće vide kod mladih žena. Također, ne treba zanemariti izvješće recentne kohortne studije kako izlaganje zračenju prije 30. godine života povećava rizik od nastanka raka dojke kod nositeljica patogene mutacije gena *BRCA1* i *BRCA2*.

U prospektivnom istraživanju koje je uspoređivalo specifičnost i osjetljivost mamografije i magnetske rezonance u otkrivanju raka dojke kod *BRCA* pozitivnih žena, magnetska rezonanca pokazala se kao visokoosjetljiva metoda otkrivanja raka dojke. Velika većina tumora (97%) otkrivena je u ranom stadiju bolesti. Neka izvješća pokazuju da MR u odnosu na mamografiju ima veći broj lažno pozitivnih rezultata, odnosno manju osjetljivost.

Idealan interval i model kliničkog praćenja nositelja patogenih mutacija gena *BRCA1* i *BRCA2* još je uvijek predmet istraživanja.

Osobama koje nose patogene mutacije gena *BRCA1* i *BRCA2* stoje na raspolaganju i mjere profilaktičke kirurgije, kao i mogućnost kemoprevencije, što je nakon dobivanja nalaza genskog testa potrebno s njima raspraviti kroz proces genetičkog savjetovanja. Potrebno je pružiti informaciju o opsežnosti i rizicima profilaktičkih operativnih zahvata, mogućnostima rekonstrukcije, problemima vezanim uz menopauzu, reproduktivnim mogućnostima. Potrebno je razgovarati o psihosocijalnim aspektima, kao i o kvaliteti života prije i nakon profilaktičkih operativnih zahvata.

Bilateralna profilaktička mastektomija u nositeljica patogenih mutacija gena *BRCA1* i *BRCA2* smanjuje rizik od nastanka raka dojke i za 90% i najučinkovitiji je oblik profilakse u toj skupini, ali može negativno utjecati na psihičko zdravlje.

Kod nositeljica patogenih mutacija gena *BRCA1* i *BRCA2* i pojavom raka u jednoj dojci, rizik od nastanka drugog raka u istoj (u slučaju poštredne operacije dojke) ili kontralateralnoj dojci znatno je povišen, stoga je profilaktička mastektomija kontralateralne dojke u tih žena također opravdana. Mogućnosti koje stoje na raspolaganju jesu: obostrana profilaktička mastektomija s poštedom kože (engl. *skin sparing mastectomy*) i mastektomija s poštedom kože i bradavice (engl. *skin and nipple sparing mastectomy*) te rekonstrukcija, obostrana jednostavna (*simplex*) profilaktička mastektomija kod zdravih žena s pozitivnim nalazom (jedino kada to bolesnica izričito traži nakon što je upoznata sa svim mogućnostima rekonstrukcije) i profilaktička mastektomija druge (zdrave) dojke kod oboljelih žena i rekonstrukcija.

Iako se smatra da je kod žena s patogenim mutacijama gena *BRCA1* i *BRCA2* rizik obolijevanja od raka jajnika manji od rizika obolijevanja od raka dojke, nedostatak pouzdanih metoda ranog otkrivanja raka jajnika i loša prognoza podupiru mogućnost salpingo-ooforektomije kod tih žena nakon završetka reproduktivnog perioda. Brojne studije pokazale su efikasnost profilaktičke salpingo-ooforektomije u smanjenju rizika od raka jajnika, 80 - 84%. Profilaktička salpingo-ooforektomija smanjuje rizik od nastanka raka jajnika u nositeljica patogenih mutacija gena *BRCA1* i *BRCA2* 43 - 56%. Mora se naglasiti da taj kirurški zahvat nije povezan sa smanjenjem rizika od nastanka raka peritoneuma. Noviji kirurški pristup, a u skladu s nedavnim spoznajama o nastanku raka jajnika iz epitela jajovoda, uključuje preventivnu salpingektomiju koja bi trebala smanjiti rizik od raka jajnika i istovremeno spriječiti negativne strane ooforektomije. Naveden zahvat preporučuje se svim ženama s povećanim rizikom od nastanka nasljednog raka između 35. i 40. godine života, odnosno nakon završetka reprodukcije. Obostrana salpingektomija također može biti i intervalna, tj. prije bilateralne ovarijske u žena s nasljednim rakom jajnika.

Za smanjenje rizika raka dojke u studijama su se koristili sljedeći lijekovi: tamoksifen za premenopauzalne i postmenopauzalne žene iznad 35 godina te raloksifen i aromatazni inhibitori (egzemestan, letrozol) za postmenopauzalne bolesnice. U populaciji nositeljica mutacija gena *BRCA1* ili *BRCA2* podaci o utjecaju tih čimbenika na rizik raka dojke kontroverzni su. Adjuvantni tamoksifen smanjuje rizik od kontralateralnog raka dojke u nositeljica *BRCA 1* i *2* mutacija koje su prethodno već imale rak dojke. Učinak tamoksifena kod primarne prevencije raka dojke u zdravih nositeljica mutacija gena *BRCA1* i *BRCA2* nije sasvim jasan. Kod zdravih nositeljica mutacija gena *BRCA1* ili *BRCA2* nije se potvrdio povoljan učinak primjene tamoksifena na rizik razvoja primarnog raka dojke. Glavno ograničenje navedenih studija jest mali broj uključenih bolesnica.

Rizik od raka dojke povezan s mutacijama *BRCA* može se modificirati i drugim egzogenim čimbenicima, hormonskim i reproduktivnim: brojem trudnoća, dobi prve trudnoće, dojenjem i uzimanjem oralnih kontraceptiva, ali su rezultati kontradiktorni. Čini se da paritet, kao i kod opće populacije, nosi smanjenje rizika raka dojke u žena s mutacijom gena *BRCA1* ili *BRCA2*.

Zaključak

Rezultati istraživanja provedenoga u Klinici za tumore KBC-a *Sestre milosrdnice*, potvrdili su hipotezu da mjere primarne i sekundarne prevencije, koje se poduzimaju na temelju rezultata genetičkoga savjetovanja i testiranja nasljednoga raka dojke u rizičnoj populaciji, pozitivno pridonose trajanju i kvaliteti života rizičnih osoba uz istovremeno smanjenje troškova unutar zdravstvenog sustava.

Genetičko savjetovalište kao posebna ustrojbenja jedinica osnovano je u Klinici za tumore KBC-a *Sestre milosrdnice* 2015. godine. Temelj rada genetičkog savjetovališta čini suradnja medicinskog genetičara, kirurga, onkologa, molekularnih biologa, specijaliziranih medicinskih sestara i psihologa. Cilj rada savjetovališta jest prepoznati bolesnike kod kojih anamneza i karakteristike bolesti upućuju na sindrom nasljednih tumora te osigurati toj skupini bolesnika adekvatnu medicinsku skrb. Najveći broj pacijenata genetičkog savjetovališta čine bolesnici sa sindromom nasljednoga raka dojke i jajnika.

Zajedničkom suradnjom i nastojanjima tima genetičkog savjetovališta Klinike za tumore, KBC-a *Sestre milosrdnice* i molekularnih biologa Instituta *Ruđer Bošković* do sada je testirano oko 150 bolesnih i zdravih pojedinaca kod kojih se posumnjalo na sindrom nasljednoga raka dojke i jajnika. Nadamo se da će se zajedničkim nastojanjem taj segment dalje unaprijediti, a neposredni cilj daljnjeg rada savjetovališta jest proširiti genetičko testiranje i na druge nasljedne karcinome, prvenstveno karcinome debeloga crijeva i osnivanje Nacionalnog registra za nasljedne tumore.

Literatura

- [1] SIEGEL RL, MILLER KD, JEMAL A. Cancer statistics. 2015. *CA Cancer J Clin* 2015;65:5-29.
- [2] FERLAY J, SOERJOMATARAM I, ERVIK M i sur. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Available from: <http://globocan.iarc.fr>. Datum posljednjeg pristupa: 19.9.2017.
- [3] SCALIA-WILBUR J, COLINS BL, PENSON RT i sur. Breast Cancer Risk Assessment: Moving Beyond *BRCA1* i 2. *Semin Radiat Oncol* 2016;26:3-8.
- [4] NCCN clinical practice guidelines in oncology. Breast Cancer. Version 2.2017. Datum posljednjeg pristupa: 19.9.2017.
- [5] ANTONOVA L, MUELLER CR. Hydrocortisone down-regulates the tumor suppressor gene *BRCA1* in mammary cells: a possible molecular link between stress and breast cancer. *Genes Chromosomes Cancer* 2008;47:341-52.

- [6] Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Registar za rak Republike Hrvatske. Incidencija raka u Hrvatskoj 2014. Bilten 39, Zagreb, 2016.
- [7] DE ANGELIS R, SANT M, COLEMAN MP i sur. Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: results of EURO CARE-5-a population-based study. *Lancet Oncol* 2014;15:23-34.
- [8] KELAVA I, TOMICIC K, KOKIC M i sur. Breast and gynecological cancers in Croatia, 1988-2008. *Croat Med J* 2012;53:100-8.
- [9] <https://cancerstaging.org/Pages/default.aspx>. Datum posljednjeg pristupa: 19.9.2017.
- [10] NCCN clinical practice guidelines in oncology. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian. Version 2.2017. Datum posljednjeg pristupa: 19.9.2017.
- [11] LYNCH HT, WATSON P, CONWAY TA i sur. Clinical/genetic features in hereditary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1990;15:63-71.
- [12] FOULKES WD. Inherited susceptibility to common cancers. *N Engl J Med* 2008;359:2143-53.
- [13] PHAROAH PD, DAY NE, DUFFY S i sur. Family history and the risk of breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer* 1997;71:800-9.
- [14] MIKI Y, SWENSEN J, SHATTUCK-EIDENS D i sur. A STRONG CANDIDATE for the breast and ovarian cancer susceptibility GENE BRCA1. *Science* 1994;266:66-71.
- [15] WOOSTER R, BIGNELL G, LANCASTER J i sur. Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. *Nature* 1995;378:789-92.
- [16] <http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=BRCA1>. Datum posljednjeg pristupa: 19.9.2017.
- [17] WANG Y, CORTEZ D, YAZDI P i sur. BASC, a super complex of BRCA1-associated proteins involved in the recognition and repair of aberrant DNA structures. *Genes Dev* 2000;14:927-39.
- [18] HICKSON ID. RecQ helicases: caretakers of the genome. *Nat Rev Cancer* 2003;3:169-78.
- [19] <http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=BRCA2>. Datum posljednjeg pristupa: 19.9.2017.
- [20] WHITEMORE AS. Risk of breast cancer in carriers of BRCA gene mutations. *N Engl J Med* 1997;337:788-9.
- [21] <https://research.nhgri.nih.gov/bic/>. Datum posljednjeg pristupa: 19.9.2017.
- [22] PLON SE, ECCLES DM, EASTON D i sur. Sequence variant classification and reporting: recommendations for improving the interpretation of cancer susceptibility genetic test results. *Hum Mutat* 2008;29:1282-91.
- [23] METCALFE KA, POLL A, ROYER R i sur. Screening for founder mutations in BRCA1 and BRCA2 in unselected Jewish women. *J Clin Oncol* 2010;28:387-91.
- [24] BERGMAN A, EINBEIGI Z, OLOFSSON U i sur. The western Swedish BRCA1 founder mutation 3171ins5; a 3.7 cM conserved haplotype of today is reminiscence of a 1500-year-old mutation. *Eur J Hum Genet* 2001;28:387-91.
- [25] ECCLES DM, MITCHELL G, MONTEIRO AN. BRCA1 and BRCA2 genetic testing-pitfalls and recommendations for managing variants of uncertain clinical significance. *Ann Oncol* 2015;26:2057-65.
- [26] WITTERSHEIM M, BÜTTNER R, MARKIEFKA B. Genotype/phenotype correlations in patients with hereditary breast cancer. *Breast Care* 2015;10:22-6.

- [27] MAVADDAT N, BARROWDALE D, ANDRULIS IL i sur. Pathology of breast and ovarian cancer among BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from the Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1/2 (CIMBA). *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2012;21:134-47.
- [28] EVANS DG, SUSNERWALA I, DAWSON J i sur. Risk of breast cancer in male BRCA2 carriers. *J Med Genet* 2010;47:710-1.
- [29] THOMPSON D, EASTON DF. The breast cancer linkage consortium. Cancer incidence in BRCA1 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:1358-65.
- [30] ANTONIOU A, PHAROAH PDP, NAROD S i sur. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case series unselected for family history: a combined analysis of 222 studies. *Am J Hum Genet* 2003;72:1117-30.
- [31] MAVADDAT N, PEOCK S, FROST D i sur. Cancer risks for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from prospective analysis of EMBRACE. *J Natl Cancer Inst* 2013;105:812-22.
- [32] PETRUCCELLI N, DALY BM, FELDMAN GL. BRCA1 and BRCA2 Hereditary Breast and Ovarian Cancer. *GeneReviews*. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1247/>. Datum posljednjeg pristupa: 19.9.2017.
- [33] VAN ASPEREN CJ, BROHET RM, MEIJERS-HEIJBOER EJ i sur. Netherlands Collaborative Group on Hereditary Breast Cancer (HEBON) Cancer risks in BRCA2 families: estimates for sites other than breast and ovary. *J Med Genet* 2005;42:711-9.
- [34] KLEIBL Z, KRISTENSEN VN. Women at high risk of breast cancer: molecular characteristics, clinical presentation and management. *Breast* 2016;28:136-44.
- [35] AMIR E, FREEDMAN OC, SERUGA B, EVANS DG. Assessing Women at High Risk of Breast Cancer: A Review of Risk Assessment Models. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:680-91.
- [36] CLAUS EB, RISCH N, THOMPSON WD. Autosomal dominant inheritance of early-onset breast cancer. Implications for risk prediction. *Cancer* 1994;73(3):643-51.
- [37] GAIL MH, BRINTON LA, BYAR DP i sur. Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. *J Natl Cancer Inst* 1989;81:1879-86.
- [38] ANTONIOU AC, HARDY R, WALKER L i sur. Predicting the likelihood of carrying a BRCA1 or BRCA2 mutation: validation of BOADICEA, BRCAPRO, IBIS, Myriad and the Manchester scoring system using data from UK genetics clinics. *J Med Genet* 2008;45:425-31.
- [39] BLUMAN LG, RIMER BK, BERRY DA i sur. Attitudes, knowledge, and risk perceptions of women with breast and/or ovarian cancer considering testing for BRCA1 and BRCA2. *J Clin Oncol* 1999;17:1040-6.
- [40] BOROVEČKI A, BRAŠ M, BRKLJAČIĆ B i sur. Smjernice za genetičko savjetovanje i testiranje na nasljedni rak dojke i jajnika. *Liječ Vjesn* 2017;139:107-17.
- [41] European Society of Human Genetics. Statement of the ESHG on direct-to-consumer genetic testing for health-related purposes. *Eur J Hum Genet* 2010;18:1271-3.
- [42] TREPANIER A, AHRENS M, MCKINNON W i sur., National Society of Genetic Counselors. Genetic cancer risk assessment and counseling: recommendations of the national society of genetic counselors. *J Genet Couns* 2004;13:83-114.
- [43] www.eurogentest.org. Recommendations for genetic counselling related to genetic testing. Datum posljednjeg pristupa: 19.9.2017.
- [44] CANKI-KLAIN N. Praktički aspekti genetskog savjetovanja. Zagreb: COPY SERVIS; 2007.

- [45] BARIŠIĆ I. Genetsko savjetovanje – stajalište Hrvatskog društva za humanu genetiku Hrvatskog liječničkog zbora. *Pediatr Croat* 2010;54:213-6.
- [46] BARIŠIĆ I. Postavke Hrvatskog društva za humanu genetiku. U: Čulić V, Pavelić J, Radman M. *Genetičko informiranje u praksi*. Zagreb: Medicinska naklada; 2016. str. 8-12.
- [47] VUCEMILO L, BABIĆ-BOSANAC S, ALTARAC S, BOROVECKI A. Pristanak obaviještenog pacijenta s posebnim osvrtom na Hrvatsku. *Liječ Vjesn* 2014; 136:104-9.
- [48] DHEENSA S, FENWICK A, LUCASSEN A. 'Is this knowledge mine and nobody else's? I don't feel that.' Patient views about consent, confidentiality and information-sharing in genetic medicine. *J Med Ethics* 2016;42:174-9.
- [49] DESMOND A, KURIAN AW, GABREE M i sur. Clinical Actionability of Multigene Panel Testing for Hereditary Breast and Ovarian Cancer Risk Assessment. *JAMA Oncol* 2015;1:943-51.
- [50] HALL MJ, FORMAN AD, PILARSKI R i sur. Gene panel testing for inherited cancer risk. *J Natl Compr Canc Netw* 2014;12:1339-46.
- [51] PALMA MD, DOMCHEK SM, STOPFER J i sur. The relative contribution of point mutations and genomic rearrangements in BRCA1 and BRCA2 in high-riskbreast cancer families. *Cancer Res* 2008;68:7006-14.
- [52] TRAN SD, PILLEMER SR, DUTRA A i sur. Differentiation of human bone marrow-derived cells into buccal epithelial cells in vivo: a molecular analytical study. *Lancet* 2003;361:1084-8.
- [53] REBBECK TR, LYNCH HT, NEUHAUSEN SL i sur. Prevention and Observation of Surgical End Points Study Group. Prophylactic oophorectomy in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. *N Engl J Med* 2002;346:1616-22.
- [54] BERG WA How well does supplemental screening magnetic resonance imaging work in high-risk women? *J Clin Oncol* 2014;32:2193-6.
- [55] BUIST DS, PORTER PL, LEHMAN C i sur. Factors contributing to mammography failure in women aged 40-49 years. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:1432-40.
- [56] PIJPE A, ANDRIEU N, EASTON DF i sur., GENEPSO;EMBRACE;HEBON. Exposure to diagnostic radiation and risk of breast cancer among carriers of BRCA1/2 mutations: retrospective cohort study (GENE-RAD-RISK). *BMJ* 2012;345:e5660.
- [57] PASSAPERUMA K, WARNER E, CAUSER PA i sur. Long-term results of screening with magnetic resonance imaging in women with BRCA mutations. *Br J Cancer* 2012;107:24-30.
- [58] WARNER E, PLEWES DB, HILL KA i sur. Surveillance of BRCA1 and BRCA2 mutation carriers with magnetic resonance imaging, ultrasound, mammography, and clinical breast examination. *JAMA* 2004;292:1317-25.
- [59] MOLINA-MONTES E, PÉREZ-NEVOT B, POLLÁN M i sur. Cumulative risk of second primary contralateral breast cancer in BRCA1/2 mutation carrier with a first breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Breast* 2014;23:721-42.
- [60] MENES TS, TERRY MB, GOLDGAR D i sur. Second primary breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: 10-year cumulative incidence in the Breast Cancer Family Registry. *Breast Cancer Res Treat* 2015;151:653-60.
- [61] REBBECK TR, FRIEBEL T, LYNCH HT i sur.. Bilateral prophylactic mastectomy reduces breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the PROSE Study Group. *J Clin Oncol* 2004;22:1055-62.
- [62] VALACHIS A, NEARCHOU AD, LIND P. Surgical management of breast cancer in BRCA-mutation carriers: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2014;144:443-55.

- [63] HEEMSKERK-GERRITSEN BA, ROOKUS MA, AALFS CM i sur. Improved overall survival after contralateral risk-reducing mastectomy in BRCA1/2 mutation carriers with a history of unilateral breast cancer: a prospective analysis. *Int J Cancer* 2015;136:668-77.
- [64] LYNN C. HARTMANN MD, DANIEL JS i sur. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with a family history of breast cancer. *N Eng J Med* 1999;340:77-84.
- [65] OLIVER PEREZ MR, MAGRIÑÁ J, GARCÍA AT, JIMÉNEZ LOPEZ JS. Prophylactic salpingectomy and prophylactic salpingo-oophorectomy for adnexal high-grade serous epithelial carcinoma: A reappraisal. *Surg Oncol* 2015;24:335-44.
- [66] MARCHETTI C, DE FELICE F, PALAIA I i sur. Risk-reducing salpingo-oophorectomy: a meta-analysis on impact on ovarian cancer risk and all cause mortality in BRCA 1 and BRCA 2 mutation carriers. *BMC Women's Health* 2014;14:150-5.
- [67] CHANDRASEKARAN D, MENON U, EVANS G i sur. Risk reducing salpingectomy and delayed oophorectomy in high risk women: views of cancer geneticists, genetic counsellors and gynaecological oncologists in the UK. *Fam Cancer* 2015;14:521-30.
- [68] GRONWALD J, TUNG N, FOULKES WD i sur. Tamoxifen and contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: an update. *Int J Cancer* 2006;118:2281-4.
- [69] PHILLIPS KA, MILNE RL, ROOKUS MA i sur. Tamoxifen and risk of contralateral breast cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Clin Oncol* 2013;31:3091-9.
- [70] KING MC, WIEAND S, HALE K i sur. Tamoxifen and breast cancer incidence among women with inherited mutations in BRCA1 and BRCA2: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP-P1) Breast Cancer Prevention Trial. *JAMA* 2001;286:2251-6.
- [71] FRIEBEL TM, DOMCHEK SM, REBBECK TR. Modifiers of cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2014;106:dju091. doi: 10.1093/jnci/dju091.
- [72] BALMAÑA J, DÍEZ O, CASTIGLIONE M; ESMO Guidelines Working Group. BRCA in breast cancer: ESMO clinical recommendations. *Ann Oncol* 2009;20Suppl 4:19- 20.
- [73] ANDRIEU N, GOLDFAR D, EASTON D i sur. Pregnancies, breast-feeding, and breast cancer risk in the International BRCA1/2 carrier cohort study (IBCCS). *J Natl Cancer Inst* 2006;98:535-44.

NACIONALNI PROGRAM RANOG OTKRIVANJA RAKA DOJKE U REPUBLICI HRVATSKOJ

Andrea Šupe Parun, Petra Čukelj, Mario Šekerija

Hrvatski zavod za javno zdravstvo

Sažetak

Rak dojke najčešće je sijelo raka u žena i uslijed demografskih trendova sve će se više žena u budućnosti suočavati s tom bolešću. Spriječiti rak dojke, nažalost, nije moguće, ali je vrlo važno otkriti bolest u ranom stadiju, kada se više od 90% bolesnica može izliječiti. Mamografski probir, usprkos pojavi drugih metoda oslikavanja s dobrom dijagnostičkom točnošću, i dalje ostaje najprihvatljiviji način ranog otkrivanja raka dojke. Očekivane rezultate moguće je postići jedino ako je kvaliteta usluga koje nudimo ženama optimalna, i to ne samo što se tiče mamografskog pregleda nego i daljnjih dijagnostičkih postupaka te liječenja žena sa sumnjivim i abnormalnim nalazima probira.

Odlukom Vlade Republike Hrvatske 2006. godine pokrenut je Nacionalni program ranog otkrivanja raka dojke. Uloženi su naponi skupine stručnjaka radiologa, epidemiologa i ostalih liječnika kliničara i javnozdravstvenih djelatnika oko uvođenja, organizacije i kontrole kvalitete mamografskog probira. Svake dvije godine na mamografski pregled pozivaju se sve žene u Republici Hrvatskoj u dobi 50 – 69 godina. Cilj je Programa smanjiti smrtnost od raka dojke, otkriti rak dojke u početnom stadiju u što većem postotku i poboljšati kvalitetu života bolesnica s rakom dojke. Incidencija raka dojke u Republici Hrvatskoj u porastu je, kao i u većini zemalja Europe. Nakon uvođenja Programa bilježi se nagli porast incidencije u prvih nekoliko godina, što je očekivano jer smo probirom otkrili slučajeve koji bi inače bili otkriveni nešto kasnije. Nakon toga trend incidencije nastavlja stabilno rasti. Završena su četiri ciklusa pozivanja žena, a peti je u tijeku. Svake godine u okviru Programa učini se oko 150.000 mamografskih pregleda, a otkriveno je ukupno preko 4.000 novih karcinoma. Uvođenjem mamografskog probira vidi se povećanje udjela slučajeva raka dojke koji su otkriveni u ranom, lokaliziranom stadiju te smanjenje onih koji su otkriveni s regionalnim i udaljenim metastazama. S obzirom na povoljniju distribuciju stadija može se očekivati i ostvarenje cilja Programa, a to je smanjenje smrtnosti od raka dojke.

Ključne riječi: rak dojke; program probira; mortalitet od raka dojke.

Uvod

Rak dojke najčešći je oblik raka kod žena u svijetu, pa tako i u Hrvatskoj. Prema procjenama Europske komisije (*European Cancer Information System – ECIS*), u 2018. će godini od raka dojke u Europskoj uniji oboljeti oko 405 tisuća žena, dok će od iste bolesti umrijeti njih gotovo 100 tisuća.

Broj oboljelih je u porastu, kao i kod mnogih drugih oblika raka. To je ponajviše rezultat sve većeg očekivanog trajanja života, jer je većina žena koje obole starije životne dobi. Osim dobi, na povećanje rizika od obolijevanja utječu i drugi nepromjenjivi, najčešće hormonski čimbenici, kao što su ranija menarha, kasnija menopauza, kasnija dob prvog poroda te nuliparitet. Poznata je i povezanost nekih izmjenjivih čimbenika s rizikom od obolijevanja (npr. uzimanje hormonske nadomjesne terapije i manjak tjelesne aktivnosti povećavaju rizik).

Prema procjenama ECIS-a, Hrvatska će u 2018. godini među zemljama članicama Europske unije biti na 19. mjestu po dobno standardiziranoj stopi incidencije, no na prvome mjestu po dobno standardiziranoj stopi mortaliteta.

Prema posljednjim podacima Hrvatskog nacionalnog registra za rak, u Hrvatskoj je u 2015. godini od raka dojke oboljelo 2.748 žena. Iako se rak dojke, kao i većina drugih malignih bolesti, češće javlja kod osoba starije životne dobi, čak 17% žena kojima je dijagnosticiran u 2015. prilikom dijagnoze bilo je mlađe od 50 godina. Prosječna dob pri dijagnozi iznosila je 64 godine.

Nacionalni program ranog otkrivanja raka dojke

Program probira raka dojke

Screening, odnosno probir, u medicini označava postupke kojima se kod asimptomatske populacije nastoji identificirati dotad nedijagnosticirana bolest. Rak dojke jedna je od bolesti za koje se pokazala korist od *screeninga*, jer predstavlja velik zdravstveni teret za žene diljem svijeta, a njezinim se ranijim otkrivanjem, u fazi kad još nema simptoma bolesti, može utjecati na daljnji tijek bolesti i sam ishod.

Metaanalize istraživanja o koristi programa ranog otkrivanja raka dojke pokazuju da on može smanjiti mortalitet od raka dojke za 20%, odnosno da se izbjegne jedna smrt od raka dojke na svakih 180 žena koje se odazovu u program.

Svjetska zdravstvena organizacija još je 1968. godine odredila postavke koje moraju biti zadovoljene da bi neka bolest, i test za probir na tu bolest, predstavljali kandidate za uvođenje programa probira. Svaka od pet niže navedenih, osnovnih postavki primjenjiva je na rano otkrivanje raka dojke mamografskim pregledom:

- Bolest koja se otkriva ozbiljna je i učestala u populaciji
- Test koji se koristi dovoljno je osjetljiv i specifičan
- Test koji se koristi pacijenti dobro toleriraju

- Testiranje nije skupo
- Rezultati testiranja mogu promijeniti način liječenja ili ishod.

Cilj programa za rano otkrivanje raka dojke jest smanjiti smrtnost od raka, što se postiže otkrivanjem bolesti u početnom stadiju, kad su šanse za izlječenje veće, te je samo liječenje lakše i manje agresivno. Time se značajno poboljšava i kvaliteta života bolesnica s rakom dojke. Mamografski pregled ima najpovoljniju kombinaciju osjetljivosti (83 – 95%) i specifičnosti (90 – 98%) od svih drugih načina otkrivanja raka dojke.

Programi za probir raka dojke korištenjem mamografskog pregleda imaju dugu povijest u europskim zemljama. Prva je s oportunističkim programom započela Austrija, još 1974. godine, a Finska je prva zemlja koja je uvela populacijski program probira raka dojke, 1987. godine. Samo dvije godine nakon toga u Finskoj je postignuta nacionalna pokrivenost programom, dok je u većini drugih zemalja ona postignuta znatno kasnije, 2000-itih. U 2007. godini čak 22 od 27 zemalja članica EU imale su populacijski mamografski probir, najčešće namijenjen ženama u dobi 50 – 69 godina, sukladno preporukama Međunarodne agencije za istraživanje raka (*International Agency for Research on Cancer – IARC*). Kod onih država koje provode probir više od 20 godina primjećuje se zaustavljanje rasta te pad trenda mortaliteta od raka dojke.

Organizacija programa u Republici Hrvatskoj

U Hrvatskoj je Nacionalni program ranog otkrivanja raka dojke usvojen na sjednici Vlade Republike Hrvatske 29. lipnja 2006. prema odrednicama Nacionalne strategije razvitka zdravstva 2006. – 2011. Ciljna su populacija programa sve žene u dobi 50 – 69 godina, što čini oko 600.000 žena u Republici Hrvatskoj. Žene se pozivaju neovisno o statusu zdravstvenog osiguranja te pozivnu bazu, osim baze osiguranika Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje, čini i baza osobnog identifikacijskog broja. Sam pregled besplatan je za sve žene.

Za organizaciju i vođenje samog programa zadužen je Hrvatski zavod za javno zdravstvo u suradnji s Ministarstvom zdravstva i imenovanim Povjerenstvom za organizaciju, stručno praćenje i kontrolu kvalitete Nacionalnog programa ranog otkrivanja raka dojke. Povjerenstvo svoj rad temelji na Poslovniku o radu donesenom 23. travnja 2012.

Zavod ujedno predlaže nacionalnog koordinatora Programa, koji provodi organizaciju, prati samu provedbu te donosi izvještaje o provedbi na nacionalnoj razini na temelju izvještaja županijskih zavoda. Osim toga, koordinator analizira epidemiološke pokazatelje Programa te sudjeluje u radu povjerenstava i Stručne radne skupine za praćenje kontrole kvalitete Nacionalnog programa ranog otkrivanja raka dojke.

Na razini županija, za organizaciju i provođenje programa zaduženi su županijski zavodi za javno zdravstvo. Oni predlažu koordinate program iz nositelja timova javnog zdravstva, koje zatim, kao i nacionalnog koordinatora, imenuje ministar zdravstva.

Liječnici opće medicine sudjeluju u programu tako da prate odaziv ugovorenih pacijentica, pokušavaju doznati razlog neodaziva te motiviraju žene na odaziv. Također, zajedno s patronažnom službom, sudjeluju u edukaciji žena, a prate i daljnji tijek liječenja žena kojima je otkriven rak dojke.

U organizaciji i provedbi Programa uz Ministarstvo zdravstva, koje je nosilac Programa, sudjeluje i čitav niz institucija. To su Hrvatski zavod za javno zdravstvo, 20 županijskih zavoda za javno zdravstvo i Zavod za javno zdravstvo Grada Zagreba, 52 zdravstvene ustanove s radiološkim jedinicama, Radiološka jedinica u Nastavnom zavodu za javno zdravstvo *Dr. Andrija Štampar*, privatna specijalistička radiološka ordinacija u Poreču, Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje, liječnici obiteljske medicine, patronažna služba.

Pozivanje žena

Nakon što se identificira ciljna populacija te formira baza za pozivanje, važno je uložiti napor za redovito ažuriranje informacija, što omogućuje uključivanje ili isključivanje žena ako dođe do promjena statusa, kao što su selidba u/iz područja probira ili smrt.

Žene u ciljnoj populaciji na kućnu adresu dobivaju poziv s unaprijed određenim terminom mamografije, zajedno s frankiranom kuvertom. Uz pozivno pismo žene dobivaju i kupovnicu za sam pregled, anketni upitnik te edukativnu brošuru. Ako se žena nije odazvala na prvi poziv, nakon tri do šest mjeseci šalje se ponovljeni poziv. Žene se u program pozivaju svake dvije godine ili najmanje godinu dana od mamografije učinjene izvan programa. Iz pozivne baze trajno se isključuju žene s ranijim rakom dojke te one koje imaju simptome bolesti ili im je učinjena mastektomija (unilateralna ili bilateralna).

Rezultati programa po održanim ciklusima

Do sada su završena četiri ciklusa pozivanja žena na mamografski pregled, a peti je u tijeku.

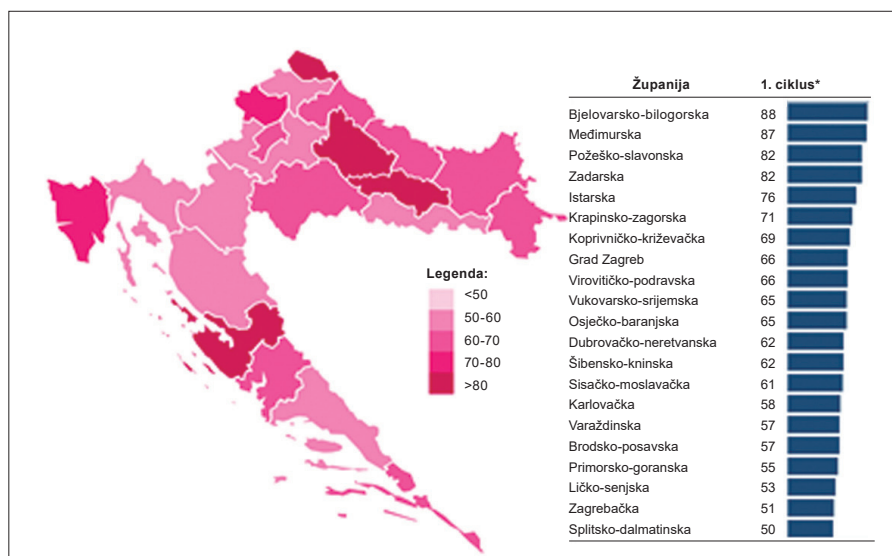
U okviru prvog ciklusa na mamografski je pregled pozvana 721.000 žena, učinjeno je 331.609 mamografija te je otkriveno 1.640 karcinoma dojke.

U okviru drugog ciklusa na mamografski su pregled pozvane 680.642 žene, učinjeno je 295.605 mamografija te su otkrivena 963 karcinoma dojki.

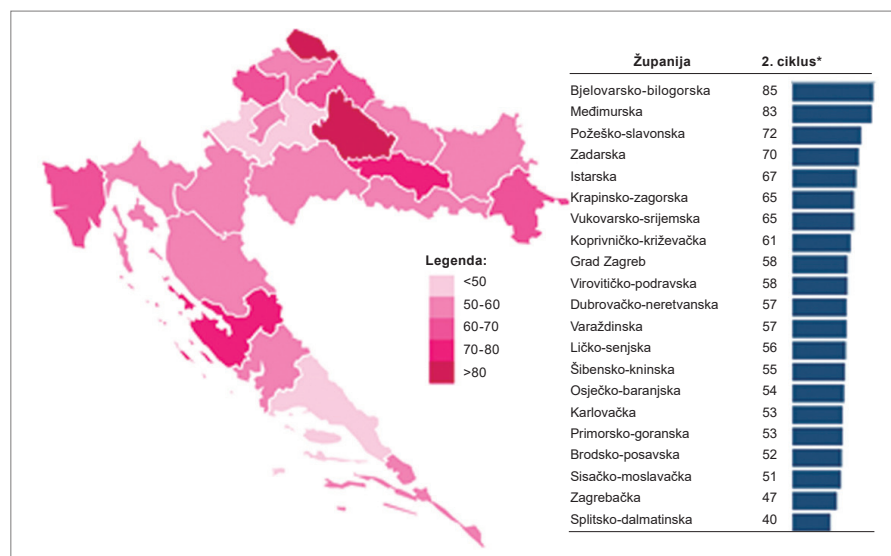
U trećem ciklusu na mamografski je pregled pozvano 610.280 žena, učinjeno je 262.910 mamografija te je otkriveno 798 karcinoma dojke.

U četvrtom ciklusu na mamografski su pregled pozvane 622.352 žene, a rezultati provedbe upisuju se u bazu podataka.

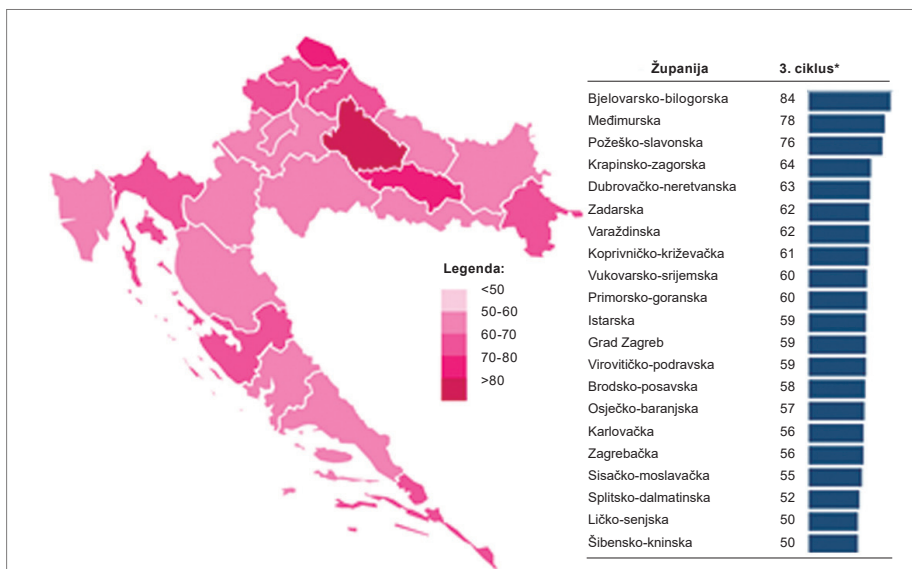
U tijeku je peti ciklus pozivanja žena na mamografski pregled koji je započeo u prosincu 2016. i uključuje godišta 1947. – 1966.



Slika 1. Odziv u prvom ciklusu programa ranog otkrivanja raka dojke, prema županiji



Slika 2. Odziv u drugom ciklusu programa ranog otkrivanja raka dojke, prema županiji



Slika 3. Odaziv u trećem ciklusu programa ranog otkrivanja raka dojke, prema županiji

Odaziv po županijama

Jedan od pokazatelja kvalitete provedbe programa jest i udio pozvanih žena koje su pristupile probiru, pri čemu je prihvatljiva razina odaziva 70%, a zadovoljavajuća 75%. U prva tri ciklusa u Hrvatskoj prosječni odaziv iznosio je oko 60% (63%, 57% i 60%), što je zadovoljavajući postotak, međutim postoji prostor za poboljšanje.

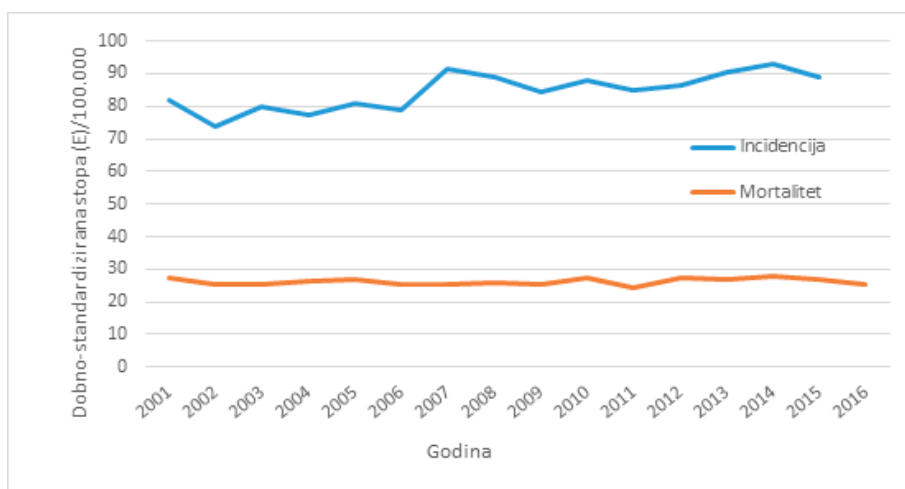
Stopa odaziva razlikuje se među županijama, te je prikazana na slikama 1, 2 i 3 za svaki od ciklusa pojedinačno. Županije s konstantno najvišim stopama odaziva su Bjelovarsko-bilogorska, Međimurska i Požeško-slavonska.

Epidemiološki pokazatelji

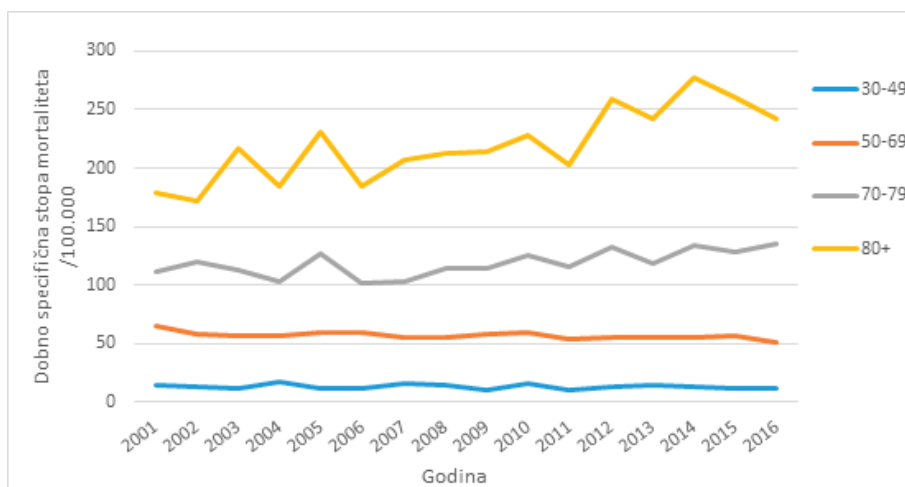
Za kvalitetnu organizaciju i provedbu organiziranog probira za rano otkrivanje raka važna je suradnja s Registrom za rak Republike Hrvatske. Registar za rak u Hrvatskoj nalazi se pri Hrvatskom zavodu za javno zdravstvo te djeluje od 1959. godine. Punopravni je član Međunarodnog udruženja registara za rak (IACR) te Europske mreže registara za rak (ENCR). Kvalitetni podaci o pojavnosti raka dojke koji pokazuju koliko je velik javnozdravstveni teret raka dojke važni su za planiranje programa, kao i za praćenje njegovih rezultata. Hrvatski zavod za javno zdravstvo ujedno je i nositelj javnozdravstvenog istraživanja o umrlim osobama u Republici Hrvatskoj, a pri istom djeluje i Odjel za mortalitetnu statistiku, koji je izvor podataka o mortalitetu od raka dojke.

Incidenција i mortalitet

Kao što je navedeno, osnovni cilj uvođenja populacijskog programa probira raka dojke jest smanjenje mortaliteta od te bolesti. S obzirom na to da je tumačenje petogodišnjeg preživljenja od raka nakon uvođenja programa ranog otkrivanja podložno sustavnim pogreškama (*lead time bias*, *length bias*), mortalitet je najprikladnija mjera za procjenu učinkovitosti programa ranog otkrivanja.



Slika 4. Dobno standardizirane (E) stope incidencije i mortaliteta od raka dojke u Hrvatskoj, 2001. – 2015.



Slika 5. Dobno specifične stope mortaliteta od raka dojke u Hrvatskoj, 2001. – 2016., prema dobnim skupinama

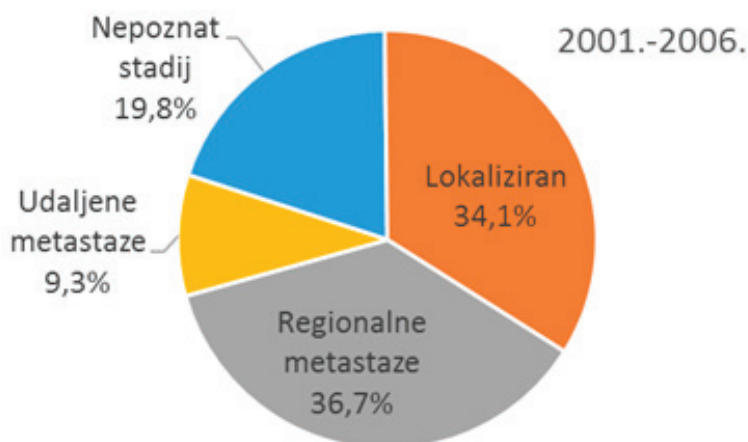
Prema posljednjim podacima o mortalitetu, u Hrvatskoj je od raka dojke u 2016. godini umrlo 990 žena. Trend mortaliteta u razdoblju 2001. – 2016. pokazuje slab porast mortaliteta od raka dojke u žena (slika 4). Međutim, ako pogledamo situaciju po dobnim skupinama, kod žena u mlađim dobnim skupinama (30 – 49, 50 – 69), mortalitet je u padu u posljednjih 16 godina, a u starijim dobnim skupinama (70 – 79, 80+) vidimo porast mortaliteta u istom razdoblju.

Incidencija raka dojke je u porastu, kao i u većini Europe. Na slici 4 možemo vidjeti nagli porast incidencije u Hrvatskoj u prvih nekoliko godina nakon uvođenja programa, što je i očekivano jer smo probirom otkrili slučajeve koji bi inače bili otkriveni nešto kasnije. Nakon toga, trend nastavlja stabilno rasti.

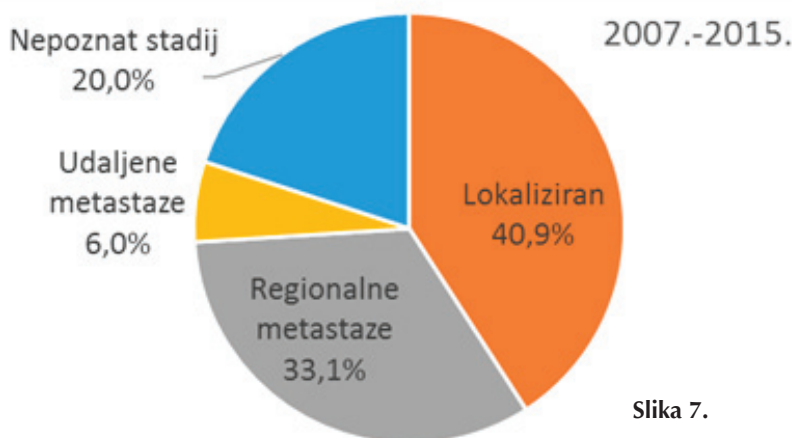
Stadij prilikom dijagnoze

Kod raka dojke mogućnosti liječenja i prognoza uvelike ovise o tome koliko je bolest bila proširena prilikom otkrivanja. Prema podacima Registra za rak, u 2015. godini većina slučajeva raka dojke, njih 45%, dijagnosticirano je u lokaliziranom stadiju, kod 32% žena bolest je bila regionalno proširena u trenutku dijagnoze, 4% dijagnosticirano je s udaljenim metastazama, dok kod 19% slučajeva stadij prilikom dijagnoze nije prijavljen.

Na slikama 6 i 7 prikazan je udio stadija bolesti prilikom dijagnoze, za razdoblje 2001. – 2006. godine, odnosno prije uvođenja *screeninga* u Hrvatskoj, te za razdoblje nakon uvođenja pa do danas, 2007. – 2015. godine. Možemo vidjeti povećanje udjela slučajeva koji su otkriveni u ranom, lokaliziranom stadiju, te smanjenje onih koji su otkriveni s regionalnim i udaljenim metastazama. Ova povoljnija distribucija stadija ujedno je i preduvjet za kasnije smanjenje smrtnosti od raka dojke.



Slika 6.



Slika 7.

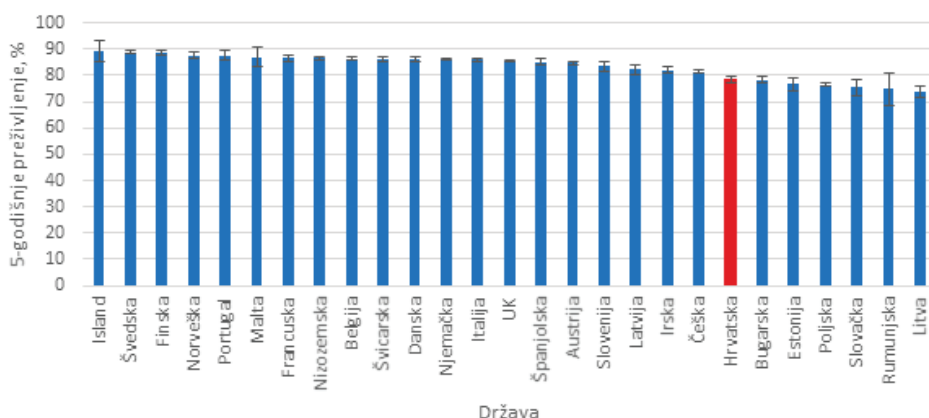
Analize stadija prilikom otkrivanja posebno za dobnu skupinu žena 50 – 69 godina, odnosno za žene koje su pozvane u program, pokazuju još veće poboljšanje distribucije stadija. Prosječan udio slučajeva otkrivenih u lokaliziranom stadiju u toj je dobnoj skupini prije probira (2001. – 2006.) iznosio 44%, u cijelom razdoblju nakon probira (2007. – 2015.) iznosi 55%, a u posljednjih 5 godina čak 60%.

U istoj se dobnoj skupini smanjio i udio slučajeva s udaljenim metastazama, s 10% u razdoblju prije probira na 5% u posljednjih 5 godina.

Preživljenje raka dojke

Rak dojke jedna je od malignih bolesti s relativno visokim petogodišnjim preživljenjem. Prema posljednjim podacima velike međunarodne studije o preživljenju, CONCORD-3, u Hrvatskoj za žene kojima je rak dojke dijagnosticiran u razdoblju 2010. – 2014. godine relativno petogodišnje preživljenje iznosi 78,6%. Međutim, taj je postotak znatno viši u zapadnim i sjevernim, razvijenijim državama, i iznosi blizu 90%. Preživljenje od raka dojke poboljšava se diljem svijeta te je, prema podacima CONCORD-3 istraživanja, ono više od 85% u čak 25 zemalja svijeta.

Na duljinu preživljenja, osim stadija u kojem je bolest otkrivena, utječe i napredak u liječenju. Međutim, ranije otkrivanje raka može dovesti i do umjetnog poboljšanja preživljenja, odnosno do pojave pristranosti vodećeg vremena (engl. *lead time bias*), pri čemu je u preživljenje uključeno vrijeme od dijagnoze bolesti nekim novim testom koji otkriva bolest prije pojave simptoma (npr. mamografski pregled) do vremena kad bi bolest bila otkrivena na temelju uobičajene kliničke prezentacije i dijagnostike. Zbog toga se preživljenje ne koristi kao mjera uspješnosti programa probira raka dojke.



Slika 8. Petogodišnje preživljenje od raka dojke u europskim zemljama, za žene kojima je rak dijagnosticiran 2010. – 2014., prema podacima istraživanja CONCORD-3

Zaključak

Rak dojke značajan je javnozdravstveni teret u većini zemalja svijeta, pa tako i u Hrvatskoj. Populacijski program ranog otkrivanja raka dojke dokazano je učinkovit način za smanjenje mortaliteta od te bolesti, koja, zbog sve duljeg preživljenja, polako postaje kronična bolest s kojom žene žive dugi niz godina nakon dijagnoze te često dođe do izlječenja.

U Hrvatskoj je program ranog otkrivanja raka dojke na snazi već 12 godina. Podaci o mortalitetu te stadiju pri otkrivanju pokazuju značajne rezultate iznesenog programa, međutim postoji prostor za napredak. Potrebno je raditi na povećanju odaziva žena u program, kontinuiranom poboljšanju kvalitete dijagnostičke opreme te na unaprjeđenju informatičkih rješenja za analizu rezultata programa.

Literatura

- [1] ECIS - European Cancer Information System. Preuzeto s <https://ecis.jrc.ec.europa.eu>, pristupljeno 24. kolovoza 2018. © European union, 2018.
- [2] Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Registar za rak Republike Hrvatske. Incidencija raka u Hrvatskoj 2015. Bilten 40, Zagreb, 2018.
- [3] MARMOT MG, ALTMAN DG, CAMERON DA, DEWAR JA, THOMPSON SG, WILCOX M. The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. Br J Cancer 2013 Jun;108(11):2205-40.
- [4] National Research Council. Saving women's lives: strategies for improving breast cancer detection and diagnosis. National Academies Press; 2005 Apr 18.
- [5] Altobelli E, Lattanzi A. Breast cancer in European Union: an update of screening programmes as of March 2014. Int J Oncol 2014 Nov 1;45(5):1785-92.

- [6] von Karsa L, Anttila A, Ronco G et al. Cancer screening in the European Union. Report on the Implementation of the Council Recommendation on cancer screening – First Report. European Commission. 2008.
- [7] JEMAL A, CENTER M, DE SANTIS C, WARD E. Global Patterns of Cancer Incidence and Mortality Rates and Trends. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010;19(8):1893-907.
- [8] Vlada Republike Hrvatske. Zaključak o Nacionalnom programu ranog otkrivanja raka dojke. Sjednica Vlade Republike Hrvatske, 29. lipnja 2006.
- [9] Hrvatski sabor. Nacionalna strategija razvitka zdravstva 2006. - 2011. NN 72/2006.
- [10] ALLEMANI C, MATSUDA T, DI CARLO V, HAREWOOD R, MATZ M, NIKŠIĆ M, BONAVENTURE A, VALKOV M, JOHNSON CJ, ESTÈVE J, OGUNBIYI OJ. Global surveillance of trends in cancer survival 2000–14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet* 2018;17;391(10125):1023-75.

ULOGA ODREĐIVANJA ESTROGENSKIH I PROGESTERONSKIH RECEPTORA TE HER2 U MATERIJALU DOBIVENOM ASPIRACIJSKOM CITOLOGIJOM KOD BOLESNIKA S METASTAZAMA KARCINOMA DOJKE KOJI SU NEDOSTUPNI BIOPSIJI

Vesna Ramljak, Iva Bobuš Kelčec, Merdita Agai, Marija Škerlj, Vivien Nikić,
Edvina Maras Karačić

Odjel za onkološku patologiju i kliničku citologiju – lokacija Ilica, Klinički zavod za
patologiju i citologiju *Ljudevit Jurak*, KBC *Sestre milosrdnice*

Sažetak

Karcinom dojke molekularno je heterogena bolest čije biološke osobitosti određuju njegovo ponašanje i odgovor na liječenje, a osnova moderne, precizne medicine jest predviđanje odgovora na specifični lijek. Ekspresija estrogenskih (ER) i progesteronskih (PgR) receptora te ljudskog receptora za epidermalni čimbenik rasta 2 (HER2), koji su prije nekoliko desetljeća identificirani kao prediktori odgovora na sistemsko liječenje, i danas je najvažniji čimbenik na osnovi kojeg se definira liječenje karcinoma dojke. Određivanje hormonskih i HER2 receptora na citološkim preparatima pouzdana je metoda i gotovo u potpunosti korelira s imunohistokemijskom metodom (IHS) te bi se mogla primjenjivati u svim slučajevima novonastalih metastatskih lezija i izljeva kada se uzorak ne može dobiti ili se teško može dobiti biopsijom. Korisna je i za pacijente u lošem kliničkom stanju kod kojih uporaba citologije može biti brza i manje traumatična metoda u odnosu na biopsiju. Smatramo da bi se imunocitokemijske metode na citološkim preparatima kao i imunohistokemijske metode na *cell* blokovima, gdje je materijal dobiven aspiracijskom citologijom, mogao uključiti u algoritam pretraga u odabranoj skupini bolesnika.

Ključne riječi: hormonski receptori; HER2 receptori; metastatski karcinom dojke; punkcija tankom iglom; imunocitokemija.

Uvod

Karcinom dojke najčešći je karcinom u žena i drugi po uzroku smrtnosti u žena. Prema izvješću Svjetske zdravstvene organizacije iz 2014. godine (*World Cancer Report 2014 (Edited by BERNARD W. STEWART and CHRISTOPHER P. WILD) – WHO International Agency for Research on Cancer – for the 2012*), u distribuciji novih slučajeva karcinoma prema mjestu pojavnosti u žena svih dobni skupina na prvome je mjestu karcinom dojke (koji čini 25,2%), slijede ga kolorektalni karcinom (s 9,2%) te karcinom pluća (s 8,7%).

Karcinom dojke molekularno je heterogena bolest čije biološke osobitosti određuju njegovo ponašanje i odgovor na liječenje, a osnova moderne, precizne medicine jest predviđanje odgovora na specifični lijek. Ekspresija estrogenskih (ER) i progesteronskih (PgR) receptora te ljudskog receptora za epidermalni čimbenik rasta 2 (HER2), koji su prije nekoliko desetljeća identificirani kao prediktori odgovora na sistemsko liječenje, i danas je najvažniji čimbenik na osnovi kojeg se definira liječenje karcinoma dojke. Termin CD (*companion diagnostic*) definira se kao dijagnostički test koji je potrebno provesti prije odluke može li se određeni lijek dati bolesniku. CD u karcinomu dojke jesu ER, PgR i HER2 testovi.

Prvi prediktivni test u onkologiji pojavio se sedamdesetih godina prošlog stoljeća. Od tada do sada uveden je čitav niz dijagnostičkih testova koji se primjenjuju kao procjena odgovora na liječenje specifičnim lijekovima, ne samo u karcinomu dojke već i u drugim tumorima. Postoji minimalno pet bioloških podgrupa karcinoma dojke. Oni imaju različitu epidemiologiju, odgovor na liječenje te prognozu, tj. povećane sklonosti metastaziranja. Ta je podjela važna radi preporučene ciljane sistemske terapije koja se razlikuje ovisno o podtipu karcinoma dojke. Najbolje rezultate liječenja daje personalizirani pristup.

Prije više od trideset godina ustanovljeno je da se metastaze mogu biološki razlikovati od primarnog tumora dojke. Zadnjih desetak godina heterogenost između primarnog karcinoma dojke i metastaza postala je važna zbog liječenja i prognoze terapijskog odgovora. Retrospektivne studije pokazuju nepodudarnost ER statusa između primarnog tumora i metastaza u 14,5 – 40% slučajeva bilo razvojem pozitivne ekspresije receptora ili gubitkom njihove ekspresije. Što se tiče HER2 statusa, postoji veća raznolikost u objavljenim studijama: 0 – 37,5%. Također se opisuje i nepodudarnost između PR statusa kod primarnog i metastatskog karcinoma dojke (koja je, po nekim podacima, najveća) (rad Liedtke i autori). Opisani su i slučajevi kada je receptor pozitivni karcinom postao u metastazi trostruko negativnog statusa.

Većina onkoloških društava preporučuje uzimanje uzorka tkiva metastatske lezije radi određivanja hormonskog i HER2 statusa. Društva ESO i ESMO (*European School of Oncology* i *European Society of Medical Oncology*), s odobrenjem društava EUSOMA, ESTRO, UICC, SIS, FLAM te sudjelovanje ASCO društva, 2017. godine objavila su tzv. ABC3 smjernice za prošireni rak dojke (engl. *Advanced Breast Cancer*).

Smjernice preporučuju da se uključi ciljana ER i/ili anti HER2 terapija ako su receptori pozitivni bez obzira na to u kojoj su biopsiji pronađeni pozitivni hormonski ili HER2 receptori.

Kontraindikacija za biopsiju koaksijalnom tehnikom jest metastatski čvor manji od 5 mm te metastatski čvor u anatomske nepovoljnom području, gdje je rizik od komplikacija veći od moguće dobrobiti biopsije.

Estrogenski, progesteronski i HER2 receptori u materijalu dobivenom aspiracijskom citologijom

U Hrvatskoj se aspiracijska citologija dojke rabi kao prva dijagnostička metoda, a izvješće o citologiji dojke, prema preporuci Radne grupe Hrvatskog društva za kliničku citologiju, uključuje primjerenost materijala, mikroskopski opis i citološko mišljenje, koje, ako je moguće, uključuje konačnu dijagnozu, nakon čega slijedi patohistološka verifikacija nejasnih, suspektnih i svih malignih dijagnoza.

Kod pacijentica s proširenim karcinomom dojke s novonastalim promjenama teško dostupnim biopsiji stanični uzorak za analizu može se dobiti citološkom punkcijom (aspiracijskom citologijom). Tako se mogu dobiti uzorci punktata tumorskih tvorbi u medijastinumu, supkardinalnih tvorbi u plućima, punktati izljeva u tjelesne šupljine (npr. kod malignog ascitesa i pleuralnog izljeva), uzorci punktata manjih čvorova na vratu, aksili ili inguinumu uz krvne žile te punktati tvorbi u dojčkama kod bolesnica u teškom općem stanju i drugi.

Tehnika aspiracijske citologije tankom iglom koja se izvodi pod kontrolom UZV-a pouzdana je i sigurna metoda, pogotovo kad je izvodi za to educirani cito(pato)log koji može na licu mjesta procijeniti adekvatnost uzorka i uzeti dodatne uzorke za razne druge dijagnostičke metode. Dobivanje uzoraka za citološku analizu fiberbronhoskopom, punkcije ascitesa, pleuralnog izljeva, perikardijalnog izljeva te uzorka likvora lumbalnom punkcijom uglavnom izvode kliničari – internisti pulmolozi, gastroenterolozi, onkolozi, ginekolozi, kardiolozi te infektolozi pomoću posebnih igala.

Za metastaze u kostima pouzdanija je citološka punkcija od tkivne biopsije. U slučajevima metastatskih koštanih lezija koje zahtijevaju određivanje HER2 receptora mora se naglasiti da postupak dekalcinacije ima potencijalno štetan učinak na imunohistokemijsku analizu na histološkim preparatima. Citološku punkciju koštane srži iz kriste ilijake posterior te iz sternuma (prsne kosti) izvodi cito(pato)log uz pomoć posebno dizajnirane igle.

Uzorci dobiveni citološkom punkcijom mogu biti adekvatni za određivanje hormonskih (ER i PR) i HER2 receptora te se mogu koristiti kao alternativna metoda pri određivanju navedenih receptora kod bolesnica s uznapredovalim karcinomom dojke kod kojih biopsija nije moguća, a radi davanja (pružanja) adekvatne terapije. U tu skupinu ubrajaju se bolesnice s metastazama nedostupnim biopsiji, bolesnice

čije zdravstveno stanje (nizak Karnofsky indeks) ne dozvoljava (dopušta) agresivniji pristup (biopsiju) za dobivanje uzorka te bolesnice koje odbijaju biopsiju.

S obzirom na to da se metastaze mogu biološki razlikovati od primarnog tumora dojke, prema ažuriranim smjernicama Američkog društva kliničkih onkologa / Kolegija američkih patologa (ASCO/CAP) preporučuje se određivanje HER2 statusa iz uzoraka rekurentnih i metastatskih karcinoma dojke zbog mogućih razlika u HER2 statusu između primarnog raka dojke i metastatskih lezija. Tako i prema ažuriranim preporukama Ujedinjenog Kraljevstva za procjenu HER2 u karcinomu dojke iz 2014. godine HER2 status treba odrediti u svim novodijagnosticiranim i rekurentnim karcinomima dojke te metastatskim tumorima.

HER2 protein prekomjerno je eksprimiran u 12 – 20% karcinoma dojke, uglavnom zbog amplifikacije HER2 gena, iako u malom broju slučajeva uzrok može biti i mutacija HER2 gena te transkripcijske i posttranskripcijske promjene. Zbog prognostičke i prediktivne vrijednosti određivanja HER2 statusa, HER2 testiranje preporučuje se kod svih novootkrivenih, recidivirajućih i metastatskih karcinoma dojke. Nesiguran (*score* 2+) rezultat imunohistokemijskog bojenja treba dodatno provjeriti nekom od metoda *in situ* hibridizacije. Prilikom testiranja treba se striktno pridržavati smjernica Udruženja američkih patologa / Američkog društva za kliničku onkologiju (CAP/ASCO smjernica) iz 2015. godine i koristiti se provjerenim testovima uz kontinuiranu unutarnju i vanjsku kontrolu kvalitete testiranja.

Aspiracijska citologija (FNA) iz primarnog karcinoma dojke nije pogodna za procjenu statusa HER2 jer se na tim uzorcima ne može jasno razlikovati invazivni karcinom od *in situ* karcinoma. Također, područja duktalnog *in situ* karcinoma mogu pokazivati amplifikaciju HER2 gena, dok stanice okolnog invazivnog karcinoma mogu biti HER2 negativne.

Međutim, ako je jedini dostupni materijal onaj dobiven aspiracijom tankom iglom (aspiracijskom citologijom), ili kod metastatske bolesti, neki dokazi upućuju na to da je imunocitokemija (ICC) pouzdana za procjenu statusa HER2 u preparatima tekućinske citologije, staničnim blokovima i na citološkim razmazima sušenim na zraku.

Imunohistokemijsko određivanje danas je metoda izbora za određivanje HER2 statusa, međutim razne studije pokazuju mogućnost adekvatnog određivanja HER2 statusa imunocitokemijskim određivanjem na preparatima dobivenim aspiracijskom citologijom. Nesiguran (*score* 2) rezultat – kako imunohistokemijskog tako i imunocitokemijskog – bojenja zahtijeva dodatnu provjeru nekom od metoda *in situ* hibridizacije. Postoje brojna istraživanja i studije koje pokušavaju odrediti pouzdanost i bave se metodama *in situ* hibridizacije na citološkim preparatima.

Prema Doxtaderu i sur., FISH je pouzdana metoda određivanja HER2 statusa na citološkim uzorcima. Rijetka su odstupanja u rezultatima između citoloških uzoraka i uzoraka dobivenih kirurškom biopsijom (*surgical specimens*). Moguća objašnjenja

za to uključuju genetsku heterogenost uzorka ili promjene koje nastaju u razdoblju između testiranja primarnog tumora i metastatskih lezija.

Iako FISH test na citološkim uzorcima pokazuje jaku i dosljednu korelaciju s HER2 statusom izvornog uzorka tkiva, ta metoda ima neke nedostatke što se tiče kliničke uporabe. Kod FISH metode morfološke karakteristike teško se vizualiziraju kod prikaza u tamnom polju, stoga nije pouzdan za citološke uzorke dobivene aspiracijom izljeva u tjelesnim šupljinama zbog prisutnosti ne-neoplastičnih upalnih stanica. Osim toga fluorescentna boja brzo blijedi, pa FISH ne omogućuje dobivanje trajnog zapisa (preparata). Stoga se preporučuje DISH metoda kao pouzdanija i praktičnija metoda za određivanje HER2 statusa na citološkim uzorcima karcinoma dojke. Međutim ponekad su zabilježeni nepodudarni rezultati između citoloških i histoloških uzoraka. Jedan od razloga tome može biti pogreška u interpretaciji na staničnim uzorcima koja može proizlaziti iz obilnijeg citoplazmatskog i pozadinskog bojenja. Čini se i da HER2 ekspresija može biti precijenjena u uzorcima malih biopsija.

Prilikom korištenja metoda *in situ* hibridizacije treba se strogo pridržavati smjernica Udruženja američkih patologa / Američkog društva za kliničku onkologiju (CAP/ASCO guidelines) iz 2015. godine i koristiti se provjerenim testovima.

Za ER i PgR receptore primarna je metoda testiranja imunohistokemija, koja se rutinski provodi i na iglenim biopsijama i na operativnom materijalu. Kako bi se povećala pouzdanost testiranja prilikom njegova provođenja i interpretacije rezultata, potrebno je pridržavati se smjernica Udruženja američkih patologa / Američkog društva za kliničku onkologiju (CAP/ASCO smjernica) iz 2010.

ER negativni karcinomi imaju tendenciju ranog sistemskog relapsa bolesti koji zahvaća visceralne organe i meka tkiva, dok su ER pozitivni karcinomi udruženi s većom mogućnošću kasnijeg metastaziranja u kosti.

Materijali dobiveni citološkom punkcijom mogu se koristiti za razne dodatne metode dijagnostike kao što je imunocitokemijsko određivanje ekspresije hormonskih receptora i indeksa proliferacije pomoću protutijela za Ki67 te određivanje HER2 statusa. Citološki uzorci mogu se koristiti i za *in situ* hibridizaciju, RT-PCR itd.

Određivanje ER-a i PR-a može se učiniti imunocitokemijskom metodom na razmazima dobivenim aspiracijskom citologijom metastatskih lezija te malignih izljeva (pleuralni, ascites). Pri tome se treba pridržavati smjernica Udruženja američkih patologa / Američkog društva za kliničku onkologiju (CAP/ASCO guidelines) iz 2010.

Citološki preparati suše se na zraku te se boje metodom po MGG-u (May-Grünwald-Giemsa bojenje). Za imunocitokemijsku analizu preparati osušeni na zraku fiksiraju se u hladnom acetonu (+4°C) 3 min., termički se obrade u vodenoj kupelji na 96 – 98°C u pH pufera 7,2 radi demaskiranja antigena te se zatim boje imunocitokemijskom metodom (ICK) korištenjem specifičnih protutijela kojima se određuju estrogenski (ER), progesteronski (PR) te HER2 receptori. Na tako imuno-

citokemijski obojenim preparatima određuje se status (%) ER i PR, koji se dobiva mjerenjem nuklearne pozitivnosti tumorskih stanica na najmanje 100 tumorskih stanica na vidnom polju povećanja $\times 400$. Rezultat je za ER i PR pozitivan ako je prisutno $\geq 1\%$ jakog nuklearnog bojenja.

Domanski i sur. usporedili su ER i PR status na uzorcima karcinoma dojke dobivenim FNAC i bojenim imunocitokemijskom metodom i na uzorcima dobivenih CNB-ova bojenih imunohistokemijskom metodom. Pronašli su da obje metode daju slične rezultate s podudarnošću između dva testa od 98% za ER i 96% za PR. Monako i sur. pokazali su slične rezultate u usporednoj studiji između primarnog karcinoma dojke i njegovih metastaza. Zanimljivo, podudarnost između te dvije lokalizacije bila je 81% za ER, 65% za PR i 71% za HER2, što sugerira moguću biološku razliku između primarnog tumora i njegove metastaze. Kod tehnike određivanja hormonskih i HER2 receptora na staničnim blokovima Ferguson i sur. pronašli su stupanj podudarnosti od 95% za ER, 90% za PR i 88% za HER2. Slične rezultate opisali su Shabaik i sur. s visokom specifičnošću (100% za ER i PR) i nižom senzitivnošću (85% za ER te 80% za PR).

Tehnike preporučene za određivanje statusa HER2 jesu imunohistokemija (IHC) za otkrivanje pojačane ekspresije proteina te *in situ* hibridizacija (ISH) za otkrivanje statusa amplifikacije gena.

Imunohistokemijsko određivanje ekspresije HER2 predstavlja semikvantitativan sistem bodovanja koji se temelji na intenzitetu produkta reakcije i postotku membranske pozitivnosti stanica te daje raspon rezultata od 0 do 3+. U obzir se uzima imunohistokemijska reakcija u $> 10\%$ tumorskih stanica s potpunom jakom membranskom pozitivnošću. Kod ocjenjivanja *HER2 scorea* treba uzeti u obzir samo membransko bojenje stanica invazivnog tumora, citoplazmatsko bojenje ne uzima se u obzir (ne uračunava se, ne broji se), dok bi normalni epitel trebao biti negativan.

***In Situ* hibridizacija**

U slučaju HER2 2+, što znači da $\leq 10\%$ stanica pokazuje jaku membransku pozitivnost, treba napraviti verifikaciju (učiniti provjeru) pomoću metode *in situ* hibridizacije (ISH) (u našim slučajevima s Ventana INFORM HER2 dual-ISH DNA Probe Cocktail (SISH), koja se može učiniti i na citološkim razmazima.

SISH metoda: Sebrom poboljšana *in situ* hibridizacija metoda je tehnike *in situ* hibridizacije u svijetlom polju za detekciju DNA signala koja se većinom koristi kod genotipizacije tumora. Tehnika se osniva na enzimskoj metalografiji i odlaganju metala srebra. Rezultirajući složeni kompleksi srebra stabilni su tijekom vremena i omogućuju procjenu signala konvencionalnim svjetlosnim mikroskopom umjesto fluorescentnog mikroskopa potrebnog za FISH. Izračunavanje skora SISH signala izvodi se brojenjem signala za HER2 (crno) i za kromosom 17 (crveno) prema preporukama proizvođača u 20 jezgara tumorskih stanica u vidnom polju povećanja

x 400. Broj HER2 signala dijeli se brojem signala kromosoma 17. Omjer dvostruke probe HER2 / CEP17 $\geq 2,0$ ili prosječni broj kopija HER2 $\geq 6,0$ signala po stanici označava prisutnost amplifikacije gena i pozitivan nalaz. Omjer dvostruke probe HER2 / CEP17 $< 2,0$ i prosječni broj kopija HER2 $< 4,0$ signala po stanici označava negativan nalaz. Slučajevi s omjerom dvostruke probe HER2 / CEP17 $< 2,0$ te s prosječnim brojem kopija HER2 4,0 – 6,0 signala po stanici ili s omjerom HER2 / CEP17 1,80 – 1,99 označavaju *bordeline*/graničnu/nema amplifikacije reakciju. U tim slučajevima treba brojiti na više stanica ili ponovno testirati na jednom drugom uzorku / različitom uzorku tumorskog tkiva.

Citologija na **staničnim blokovima** atraktivna je citološka metoda za dodatne tehnike ili za konzervaciju (čuvanje) stanica duže vrijeme. Sastoji se u tome da se uzorak stanica dobiven aspiracijskom citologijom stavlja direktno u fiksacijsku tekućinu formalina istovjetno kao kod klasične histologije. Brzo nakon centrifugiranja, da bi se koncentriralo stanice, kuglica (*pellet*)-sediment uranja se u gel sintetičkog polimera koji se procesuiru u parafinski blok, a zatim se može rezati na 4 μ m tanke rezove kao kod preparata biopsijskih uzoraka.

S obzirom na veliku primjenljivost i upotrebu *cell* blokova, provedene su brojne studije u kojima su se uspoređivali rezultati dobiveni imunohistokemijskim bojenjem za HER2 na staničnim blokovima karcinoma dojke i rezultati dobiveni imunohistokemijskim bojenjem na histološkim uzorcima. Autori zaključuju da se IHC bojenje za HER2 na staničnim blokovima može koristiti na isti način kao i za histološke uzorke, iako je broj karcinoma dojke s dvosmislenim/nepouzdanim slučajevima kod staničnih blokova bio nešto veći nego kod histoloških uzoraka. Neke studije pokazuju čak 100%-tnu korelaciju rezultata na staničnim blokovima i odgovarajućim histološkim uzorcima, a druge izvješćuju da su stanični blokovi pouzdani za IHC detekciju HER2. Međutim, ponekad su zabilježeni nepodudarni rezultati između citoloških i histoloških uzoraka. Jedan od razloga tome može biti pogreška u interpretaciji na staničnim uzorcima koja može proizlaziti iz obilnijeg citoplazmatskog i pozadinskog bojenja. Čini se i da HER2 ekspresija može biti precijenjena u uzorcima malih biopsija.

Kapila i sur. uspoređivali su rezultate FISH (*fluorescent in-situ hybridization*), CISH (*chromogenic in-situ hybridization*) i imunocitokemije na cytospin razmazima uzoraka dobivenih punkcijom tankom iglom koji su se neobojeni koristili za određivanje HER2/neu statusa koristeći standardne protokole te uspoređujući rezultate s rezultatima na uzorcima tkiva. Zaključili su da se te metode na uzorcima dobivenim aspiracijskom citologijom mogu koristiti kod pacijentica s uznapredovalim karcinomom dojke ili u slučajevima gdje se ne preporučuje kirurška resekcija.

S obzirom na to da nema smjernica za validiranje HER2 testiranja na citološkim uzorcima, Doxtader E.E. i sur. pokušali su usporediti HER2 FISH rezultate na citološkim i histološkim uzorcima. Napravili su retrospektivno istraživanje kako

bi identificirali karcinome dojke s HER2 FISH testiranjem provedenim na citološkim i histološkim uzorcima, a rezultate su interpretirali prema revidiranim 2013 ASCO/CAP smjernicama. Velik ih je postotak (48 od ukupno 54 promatrana slučaja) imao podudarne rezultate. To pokazuje da u toj studiji HER2 FISH status između citoloških i kirurških (histoloških) uzoraka kod iste bolesnice ima stupanj usklađenosti (*concordance rate*) 89%. Tri od šest nepodudarnih rezultata pokazala su HER2 genetsku heterogenost u citološkim (metastatskim) uzorcima. Dobro je poznato da se HER2 status može mijenjati u intervalu između postavljanja inicijalne dijagnoze i rekurentne bolesti ili metastaza. Nepodudarni su rezultati između citoloških i kirurških (histoloških) uzoraka rijetki, a mogući su razlozi tome genetička heterogenost tumora ili inherentne molekularne promjene povezane s progresijom bolesti i terapijom koja se dogodila u razdoblju između testiranja primarnog tumora i metastaza.

Zaključili su da je FISH metoda pouzdana za određivanje HER2 statusa na citološkim uzorcima (staničnim blokovima trombinskih ugrušaka, Cellient™ staničnim blokovima i ThinPrep preparatima) te bi se trebala obraditi u sljedećoj iteraciji ASCO/CAP smjernica s uputama za laboratorije kako provoditi interne validacije.

HER2 testiranje do sada je bilo standardizirano za tkiva fiksirana u formalinu i uklopljena u parafinske kocke za čije uzorke prema revidiranim 2013 ASCO/CAP smjernicama vrijedi da se uzorak tkiva treba unutar jednog sata uroniti u 10%-tni neutralni (fosfatom) puferirani formalin kroz 6 – 72 sata prije provođenja HER2 testiranja.

Međutim, citologija postaje sve važnija u dijagnostici metastatskog karcinoma dojke pružajući sigurne, minimalno-invazivne metode dobivanja dijagnostičkog materijala. Razlike u fiksaciji i obradi između citoloških i kirurško-patoloških uzoraka izazovi su pri procjeni HER2 statusa na citološkim materijalima.

Uspoređivanje rezultata istraživanja različitih studija može biti otežano iz razloga što cito(pato)loški laboratoriji mogu koristiti različite vrste citoloških preparata i fiksativa uključujući razmaze sušene na zraku, razmaze fiksirane u alkoholu, Cellient™ stanične blokove (fiksirane u alkoholu) i stanične blokove trombinskih ugrušaka. Također nije bilo značajnih razlika u rezultatima između citoloških uzoraka koji nisu bili fiksirani u formalinu (Cellient™ stanični blokovi i ThinPrep preparati) i citoloških uzoraka koji su fiksirani u formalinu (stanični blokovi trombinskih ugrušaka).

Određujući HER2 amplifikaciju na razmazima dobivenim punkcijom dojke, a koristeći FISH, Talaat i sur. dokazali su visok stupanj podudarnosti opisanih metoda u toj studiji i pokazali da FISH metoda primijenjena na FNA uzorcima može biti pouzdana za određivanje HER2/neu amplifikacije gena.

U radu Wu HH. i sur iz 2016. detekcija ER, PR i HER2 statusa na uzorcima dobivenim FNA proučavana je na direktnim razmazima, *cytospin* preparatima, *liqui-*

id-based preparatima, na preparatima staničnih blokova i na citološkim razmazima transfera stanica s različitim rasponom uspješnosti rezultata te je zaključeno da se status hormonskih receptora metastatskih karcinoma dojke može pouzdano odrediti pomoću FNA i imunocitokemije korištenjem staničnih blokova ili tehnike staničnog transfera.

Shabaik A. i sur. pokazali su da je metoda imunocitokemijskog bojenja pouzdana za određivanje ER, PR i HER2 na staničnim blokovima fiksiranim u formalinu i uklopljenim u parafinske kocke pripremljene od materijala dobivenih aspiracijskom citologijom tumora (FNA) te materijala dobivenih iz seroznih izljeva.

Studija norveških autora, Beraki E. i sur., provedena je radi uspostavljanja protokola za imunocitokemijsko bojenje i CISH (*chromogenic ISH*) na Giemsa i Diff-Quick (*Fisher Scientific*, Pittsburg, Pennsylvania) obojenih citoloških preparata. Ta je studija pokazala da su, nakon što se postiglo optimalno bojenje, rezultati određivanja HER2/neu statusa na citološkim razmazima identični rezultatima dobivenim na histološkim uzorcima kad je izvedeno na BenchMark XT.

Rezultati određivanja hormonskih receptora i HER2 u našem laboratoriju

Cilj našeg istraživanja bio je odrediti mogu li uzorci dobiveni citološkom punkcijom biti adekvatni za određivanje hormonskih (ER i PR) i HER2 receptora te se koristiti kao alternativna metoda određivanja navedenih receptora kod bolesnica s uznapredovalim karcinomom dojke kod kojih biopsija nije bila moguća, a radi davanja adekvatne terapije. U tu skupinu, kako je prije navedeno, spadaju bolesnice s metastazama nedostupnim za biopsiju, bolesnice čije zdravstveno stanje (nizak Karnofsky indeks) ne dopušta agresivniji pristup za dobivanje uzorka te bolesnice koje odbijaju biopsiju. Radilo se o citološkim uzorcima 5 pacijentica s proširenim karcinomom dojke liječenih u Klinici za tumore KBC-a *Sestre milosrdnice* tijekom 2017. godine kod kojih je, zbog novonastalih promjena teško dostupnih za biopsiju, citopunkcijom dobiven stanični uzorak za analizu. Obradili smo uzorke dobivene punkcijom tvorbe u medijastinumu, punktatu supkardinalne tvorbe u plućima, punktata izljeva (ascitesa i pleuralnog izljeva) te punktata vrlo sitnog čvora (< 5 mm) uz krvne žile na vratu.

Citološki preparati osušeni su na zraku, fiksirani u hladnom acetonu (+4 °C) 3 min., termički obrađeni u vodenoj kupelji na 96 – 98°C u pH pufera 7,2 radi demaskiranja antigena te su obrađeni imunocitokemijskom metodom (ICK) kojom su određivani estrogenski (ER), progesteronski (PR) te HER2 receptori. Status (%) ER i PR dobiven je mjerenjem nuklearne pozitivnosti stanica na najmanje 100 stanica na vidnom polju povećanja x 400. HER2 status određen je imunocitokemijski. U slučaju HER2 3+, što znači da je u više od 15% stanica bila jaka membranska pozitivnost, učinjena je verifikacija pomoću metode *in situ* hibridizacije (ISH) (Ventana HER2 dual-ISH (SISH)).

Kod svih bolesnica ER i PR bili su negativni. HER2 bio je imunocitokemijski jasno pozitivan (3+) kod 3 pacijentice. Kod tih pacijentica učinjena je i verifikacija dual-ISH metodom, pri čemu je pokazana potpuna podudarnost. Kod 2 bolesnice nalaz ICK bio je potpuno negativan. Naša zapažanja ukazuju na to da je prikazana metoda pouzdana i u potpunosti korelira s ISH metodom te bi se trebala primjenjivati u svim slučajevima novonastalih metastatskih lezija i izljeva kada se uzorak ne može dobiti ili se teško može dobiti biopsijom. Korisna je i za pacijentice u lošem kliničkom stanju kod kojih uporaba citologije može biti brza i manje traumatična metoda u odnosu na biopsiju. Naša je preporuka da se ICK i ISH metode na citološkim preparatima uključe u algoritam pretraga u odabranoj skupini bolesnica.

Zaključak

Većina metastaza dojke dostupna je za izvođenje perkutane biopsije, a – osim u slučaju metastaza u kostima, za koje je najčešće pouzdanija citološka, tj. aspiracijska biopsija – za ostale se tumore preferira tkivna biopsija. Međutim, postoje slučajevi kada je jedini mogući način dobivanja materijala punkcija tankom iglom. Određivanje hormonskih i HER2 receptora na citološkim preparatima pouzdana je metoda i gotovo u potpunosti korelira s imunohistokemijskom metodom (IHS) te bi se mogla primjenjivati u svim slučajevima novonastalih metastatskih lezija i izljeva kada se uzorak ne može dobiti ili se teško može dobiti biopsijom. Korisna je i za pacijente u lošem kliničkom stanju kod kojih uporaba citologije može biti brza i manje traumatična metoda u odnosu na biopsiju. Mišljenja smo da bi se imunocitokemijske metode na citološkim preparatima i imunohistokemijske metode na *cell* blokovima, gdje je materijal dobiven aspiracijskom citologijom, trebale uključiti u algoritam pretraga kod odabrane skupine bolesnica. Potrebne su jasne smjernice HER2 testiranja na citološkim uzorcima.

Literatura

- [1] World Cancer Report 2014 (Edited by BERNARD W. STEWART and CHRISTOPHER P. WILD) – WHO International Agency for Research on Cancer, Lyon, 2014.
- [2] Croatian Institute Of Public Health - Croatian National Cancer Registry – “CANCER INCIDENCE IN CROATIA 2015.” (Zagreb, 2018. Bulletin No. 40).
- [3] „WHO Classification of Tumours of the Breast” (IARC WHO Classification of Tumours), 4th Edition by International Agency for Research on Cancer, (July 17, 2012).
- [4] SINN H-P, KREIPE H. A Brief Overview of the WHO Classification of Breast Tumors, 4th Edition, Focusing on Issues and Updates from the 3rd Edition. Breast Care (Basel) 2013;8(2):149–54.
- [5] How to read Hormone Receptor Test Results, www.breastcancer.org/symptoms/diagnosis/hormone_status/read_results.
- [6] Hormone Therapy for Breast Cancer, American Cancer Society, www.cancer.org/cancer/breast-cancer/treatment/hormone-therapy-for-breast-cancer.html

- [7] Targeted Therapy for Breast Cancer, American Cancer Society, www.cancer.org/cancer/breast-cancer/treatment/targeted-therapy-for-breast-cancer.html
- [8] Clinical Guidelines for Diagnosis, Treatment and Monitoring of Patients With Invasive Breast Cancer – Croatian Oncology Society, *Liječnički Vjesnik* 2015;137:143-9.
- [9] WOLFF AC, HAMMOND EH, HICKS DG et al. Recommendations for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer, American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2013;21:3997-4013.
- [10] RAKHA EA¹, PINDER SE², BARTLETT JM³, IBRAHIM M⁴, STARCZYNSKI J⁵ et al. Updated UK Recommendations for HER2 assessment in breast cancer., National Coordinating Committee for Breast Pathology. *J Clin Pathol* 2015;68(2):93-9.
- [11] SNCUS E, KYRIAKIDES S, PENAULT-LIORCA F et al. On Behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Primary Breast Cancer: ESMO Clinical Recommendations for Diagnosis, Treatment and Follow-up. *Ann Oncol* 2013;24(6):7-23.
- [12] GOLDFIRSCH A¹, WINER EP, COATES AS, et al. Personalizing the Treatment of Women with Early Breast Cancer: Highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol* 2013 Sep;24(9):2206-23.
- [13] NISHIMURA R¹, OKAMOTO N¹, SATOU M¹, KOJIMA K¹, TANAKA S. HER 2 immunohistochemistry for breast cancer cell blocks can be used in the same way as that used for histological specimens., *Diagn Cytopathol* 2016 Apr;44(4):274-9.
- [14] MONACO SE, WU Y, TEOT LA CAI G. Assessment of estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR), and human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) status in the fine needle aspirates of metastatic breast carcinomas. *Diagn Cytopathol* 2013;41:308-15.
- [15] SHABAIK A, LIN G, PETERSON M, et al. Reliability of Her2/neu, estrogen receptor, and progesterone receptor testing by immunohistochemistry on cell block of FNA and serous effusions from patients with primary and metastatic breast carcinoma. *Diagn Cytopathol* 2011;39:328-32.
- [16] BOFIN AM, YTTERHUS B, MARTIN C, O'LEARY JJ HAGMAR BM. Detection and quantitation of HER-2 gene amplification and protein expression in breast carcinoma. Bofin AM, Ytterhus B, Martin C, O'Leary JJ Hagmar BM. *Am J Clin Pathol* 2004;122:110-9.
- [17] NISHIMURA R, OKAMOTO N, SATOU M, KOJIMA K, SHINICHI T. HER2 immunohistochemistry for Breast Cancer Cell Blocks Can Be Used in the Same Way as That Used for Histological Specimens. *Diagn Cytopathol* 2016;44(4):274-9.
- [18] NISHIMURA R, KAGAWA A, TAMOGAMI S. Correlation of HER2 gene status assessment by fluorescence in situ hybridization between histological sections and cytological specimens of breast cancer, *Breast Cancer (Tokyo, Japan)* 2014;23(2):211-5.
- [19] BEATTY BG, BRYANT R, WANG W, et al. HER-2/neu detection in fine-needle aspirates of breast cancer: fluorescence in situ hybridization and immunocytochemical analysis. *Am J Clin Pathol* 2004;122:246-55.
- [20] KONOFAS P, KONTZOGLOU K, GEORGOULAKIS J, et al. The role of ThinPrep cytology in the evaluation of estrogen and progesterone receptor content of breast tumors., *Surg Oncol* 2006;15:257-66.
- [21] NISHIMURA R, AOGI K, YAMAMOTO T, et al. Usefulness of liquid-based cytology in hormone receptor analysis of breast cancer specimens. *Virchows Arch* 2011;458:153-8.

- [22] LEUNG SW BÉDARD YC. Estrogen and progesterone receptor contents in ThinPrep-processed fine-needle aspirates of breast. *Am J Clin Pathol* 1999;112:50–6.
- [23] KUSUM K, AL-AWADHI S, FRANCIS IM. Her-2 neu (Cerb-B2) expression in fine needle aspiration samples of breast carcinoma: A pilot study comparing FISH, CISH and immunocytochemistry *J Cytol* 2011;28(2): 54–6.
- [24] RIEKO N, OKAMOTO N, MASAKAZU S. Bright-field HER2 dual in situ hybridization (DISH) assay on breast cancer cell blocks: a comparative study with histological sections. *Breast Cancer* 2016; 23(6): 917–21.
- [25] DOXTADER E, BENJAMIN MB, CALHOUN C, et al. HER2 FISH concordance in breast cancer patients with both cytology and surgical pathology specimens. *Journal of the American Society of Cytopathology* 2018;7:31-6.
- [26] KUSUM K, S AAL-AWADHI, FRANCIS IM. Her-2 neu (Cerb-B2) expression in fine needle aspiration samples of breast carcinoma: A pilot study comparing FISH, CISH and immunocytochemistry. *J Cytol* 2011;28(2): 54-6.
- [27] DOXTADER EE, CALHOUN BC, STURGIS CD, BOOTH CN. HER2 FISH Concordance in Breast Cancer Patients with Both Cytology and Surgical Pathology Specimen, *Journal of the American Society of Cytopathology* (2017), doi.org/10.1016/j.jasc.2017.09.003. January–February, 2018 Volume 7, Issue 1, Pages 31–6.
- [28] TALAAT I, SOROUR A, ABDEL-HADI M. Detection of Her-2/neu Amplifikation on Fine Needle Aspirates of Breast Cancer Using Fluorescence inSitu Hybridization. *Journal of Cancer Therapy* 2013;(4):41-8.
- [29] GARBAR C, CURÉ H. Fine Needle aspiration Cytology Can play a Role in Neoadjuvant Chemotherapy in Operable Breast Cancer *ISRN Oncology* 2013; Article ID 935796, 5 pages.
- [30] WU HH, ALDERMAN M. Hormone Receptor Assessment of metastatic Breast Ccarcinoma by Fine Needle Aspiration Utilizing Cell Blocks and Cell Transfer Techniques: An Immunocytochemical Review of 163 Consecutive Cases. *J Cytol Tissue Biol* 2016);3:009.
- [31] SHABAIK A, LIN G, PETERSON M, HASTEH F, TIPPS A, et a. Reliability of Her2/neu, estrogen receptor, and progesterone receptor testing by immunohistochemistry on sell block of FNA and serous effusionsfrom patients with primary and metastatic breast carcinoma. *Diagn Cytopathol* 2011;39:328-32.
- [32] ADRIA K, HARTMAN, BLYTHE K, GORMAN, SUBHENDU C, DINA R.M., MARY R. Determination of HER2/neu Status, A Pilot Study Comparing HER2/neu Dual In Situ Hybridization DNA Probe Cocktail Assay Performed on Cell Blocks to Immunohistochemistry and Fluorescence In Situ Hybridisation Performed on Histologic Specimens. *Arch Pathol Lab Med* 2014;138:553-8.
- [33] BERAKI E, OLSEN TK, SAUER T. Establishing a protocol for immunocytochemical staining and chromogenic in situ hybridisation of Giemsa and Diff-Quick prestained cytological smears.; *Cytojournal* 2012; 9:8.
- [34] NISHIMURA R, OKAMOTO N, SATOU M, KOJIMA K, TANAKA S, YAMASHITA N. Bright-Field HER2 Dual In Situ Hybridization (DISH) Assay On Breast Cancer Cell Blocks: A Comparative Study With Histological Sections *Breast Cancer* 2016; 23(6): 917-21.
- [35] SAVITRI K. Aplications of Molecular Techniques to Fine-Needle Aspiration Biopsy. *Cancer Cytopathology*, (2007) American Cancer Society, DOI 10.1002/cncr.22489.
- [36] FRITZSCHE FR, BODE PK, MOCH H, KRISTIANSEN G, VARGA Z, BODE B. Determination of the Her-2/neu gene amplification status in cytologic breast cancer specimens using automated silver-enhanced in-situ hybridisation (SISH). *Am J Surg Pathol* 2010;34(8):1180-5.

TNM – KLASIFIKACIJA KARCINOMA DOJKE U REVIDIRANOM, OSMOM IZDANJU AJCC

Snježana Tomić

Klinički zavod za patologiju, sudsku medicinu i citologiju,
Klinički bolnički centar *Split*

Sažetak

Revidirano je osmo izdanje AJCC-ove (*American Joint Committee on Cancer*) TNM klasifikacije karcinoma dojke objavljeno 2017. godine, a stupilo je na snagu 1. siječnja 2018.

U tom je izdanju uočena potreba za uključivanjem bioloških faktora: stupnja diferencijacije tumora, estrogenskih receptora (ER), progesteronskih receptora (PR), receptora za humani epidermalni faktor rasta (HER2) i multigenskih analiza u anatomske TNM sustav kako bi se odredio prognostički stadij bolesti. Uključivanje biomarkera i rezultata analiza dobivenih primjenom *Oncotype DX* testa može promijeniti stadij i prognozu bolesti.

Budući da određivanje navedenih bioloških markera nije dostupno u svim zemljama svijeta, zaključeno je da se uz patološki prognostički stadij treba navoditi i klasični, anatomske TNM stadij – kako bi se osigurao kontinuitet i omogućila usporedba rezultata studija u kojima su bolesnici liječeni u različitim vremenskim razdobljima, prije i nakon uvođenja prognostičkih stadija bolesti, kao i komunikacija liječnika u svim dijelovima svijeta uz korištenje standardizirane, svima dostupne anatomske TNM klasifikacije.

Osmo izdanje AJCC-ova TNM sustava određivanja stadija pruža prilagodljivu platformu za prognostičku klasifikaciju zasnovanu na tradicionalnim anatomske faktorima koja može biti modificirana i osnažena korištenjem dodatnih biomarkera i podataka iz multifaktorskih prognostičkih panela.

Ključne riječi: TNM; hormonski receptori; HER2; Oncotype DX; patološki prognostički stadij.

Uvod

TNM promjene u osmom izdanju zasnovane su na detaljnom pretraživanju literature i rezultatima velikih, još uvijek nepubliciranih baza podataka. Pažljivo su ih razmotrili i procijenili predstavnici AJCC-a (*American Joint Committee on Can-*

cer) i skupina stručnjaka različitih specijalnosti čije je uže područje rada karcinom dojke.

Tijekom izrade prethodnog izdanja razmatrano je uvođenje biomarkera za identifikaciju grupa različitih molekularnih osobitosti i različite prognoze, ali je tek u tom izdanju prikupljeno dovoljno dokaza da biološki markeri poput estrogenskih receptora (ER), progesteronskih receptora (PR) i receptora za humani epidermalni faktor rasta (HER2), a uzimajući u obzir njihov utjecaj na prognozu, odabir liječenja i odgovor na liječenje, budu uključeni u TNM stadij karcinoma dojke.

Zaključeno je da je klinička korist od bioloških faktora kao što su: stupanj diferencijacije tumora (gradus), izraženost hormonskih receptora, prekomjerna imunoekspresija HER2 proteina i/ili amplifikacija *HER2* gena i multigeni testovi postala barem jednako vrijedna kao i anatomska proširenost bolesti u procjeni prognoze.

Široko rasprostranjena uporaba imunohistokemijske evaluacije hormonskih i HER2 receptora kako bi se osigurala reproducibilna procjena njihove izraženosti u tumoru znatno je promijenila način liječenja tumora dojke. Sve navedeno rezultiralo je uključivanjem nalaza tih testova u revidirani AJCC sustav određivanja stadija.

Budući da određivanje navedenih bioloških markera nije dostupno u svim zemljama svijeta, zaključeno je da se uz patološki prognostički stadij treba navoditi i klasični, anatomski TNM stadij – kako bi se osigurao kontinuitet i omogućila usporedba rezultata studija u kojima su bolesnici liječeni u različitim vremenskim razdobljima, prije i nakon uvođenja prognostičkih stadija bolesti, kao i komunikacija liječnika u svim dijelovima svijeta uz korištenje standardizirane, svima dostupne, anatomske TNM klasifikacije.

Osmo TNM izdanje, iako je objavljeno 2017. godine, primjenjuje se, prema dogovoru, od 1. siječnja 2018.

Novosti i promjene u tradicionalnom anatomsom TNM-u

Anatomski TNM sustav za procjenu proširenosti bolesti i dalje pruža kvantitativne klasifikacijske kategorije za primarni tumor (T), regionalne limfne čvorove (N) i udaljene metastaze (M), koji se kombiniraju i formiraju grupe stadija bolesti.

Povijesno je TNM anatomski stadij vezan uz ukupno preživljenje i preživljenje do povrata bolesti. Međutim, predviđanje je ishoda za bolesnike unutar grupa i podgrupa stadija različito, ovisno o biološkom podtipu tumora. U osmom izdanju anatomska je TNM klasifikacija i dalje osnova za determiniranje stadija bolesti, ali dodatak gradusa, statusa hormonskih receptora i HER2 statusa inkorporirani su u paralelnu prognostičku grupu stadija koja prepoznaje tumorsku biologiju.

Promjene u definiciji primarnog tumora (T)

Lobularni karcinom *in situ* (lobularna intraepitelna neoplazija 2 – LIN2) više nije uključen u patološku kategoriju *in situ* tumora (pTis). LCIS-u se pristupa kao benignom entitetu s pridruženim rizikom za razvoj karcinoma u budućnosti, ali ne kao malignom tumoru koji može metastazirati.

Postoji mali udio LCIS-ova s naznačenim nuklearnim polimorfizmom koji mogu pokazivati centralnu nekrozu. Ta se grupa klasificira kao pleomorfni LCIS – LIN3, a histološke se karakteristike djelomično preklapaju s duktalnim karcinomom *in situ*. Primjerice, unutar tumora katkada se nađu kalcifikati koji se mogu mamografski detektirati. Budući da u ovom trenutku u literaturi nema dovoljno dokaza o ponašanju te vrste LCIS-a, kao ni reproducibilnih dijagnostičkih kriterija, ovakav oblik LCIS-a ne svrstava se u kategoriju *in situ* tumora.

Dakle, u navedenom su izdanju u Tis kategoriji ostali duktalni karcinom *in situ* (DCIS) i Pagetova bolest bez pridruženog DCIS-a ili invazivnog karcinoma.

U prethodnom je izdanju uključeno pravilo zaokruživanja veličine tumora na najbliži milimetar. U ovom je izdanju jasno navedeno da se navedeno pravilo ne odnosi na mikroinvazivne tumore (pT1mi) koji se definiraju kao tumori ≤ 1 mm. Tumore veličine 1,1 – 1,5 mm treba zaokružiti na veličinu od 2 mm i klasificirati ih kao pT1a.

U osmom je izdanju potvrđeno da ne postoji lako primjenjiv i reproducibilan način izračunavanja ukupnog volumena tumora. Potvrđeno je i da je najveća dimenzija tumora najbolja zamjena za procjenu volumena. Mali, samo mikroskopski vidljivi fokusi tumora definiraju se kao satelitska žarišta i ne mijenjaju veličinu, odnosno T-klasifikaciju tumora.

U slučaju većeg broja sinkronih tumora, veličina pojedinačnih tumora ne zbraja se, a T se određuje prema najvećoj dimenziji najvećeg tumora uz dodatak modifikatora „m”.

Općenito, incidentalno nađena mikroskopska tumorska žarišta u blizini osnovne tumorske mase treba smatrati satelitskim fokusima, osim u situacijama kada je riječ o tumorima s različitim histologijom, gradusom ili nalazom biomarkera. U takvim situacijama opravdano je tumore smatrati multiplim i koristiti modifikator „m”.

Makroskopski identificirani satelitski tumorski noduli u koži, jasno odvojeni od osnovne tumorske mase, klasificiraju se kao T4b. Mikroskopski nađeni, kožni i dermalni tumorski satelitski noduli u odsutnosti ulceracije kože i dermalnog edema ne kvalificiraju se kao T4b.

Inflamatorni karcinom koji se klasificira kao T4d primarno je klinička dijagnoza koja se postavlja kada se nađe difuzni edem dojke ili edem koji zahvaća najmanje 1/3 dojke.

U rijetkim situacijama, kada se ne nalazi tumor u dojci ili se nalazi samo DCIS, ali ga se vidi u limfovaskularnim prostorima i/ili se nađu metastaze u limfnim čvorovima, upotrebljava se oznaka T0 ili Tis (DCIS), uz obvezno navođenje komentara da se nalaze pozitivni limfni čvorovi i/ili limfovaskularna invazija, ali ne i primarni tumor: naravno, u takvim situacijama potrebno je poduzeti dodatne radiološke, patohistološke i kliničke analize prije zaključka da se primarni tumor nije pronašao.

Promjene u definiciji statusa limfnih čvorova (N)

Nije navedena nijedna bitnija promjena u N-klasifikaciji, ali su jasnije definirani kriteriji patološkog mjerenja veličine metastatskih depozita u limfnim čvorovima.

Jasno je navedeno da se za definiciju pN ne mjeri područje koje sadrži više tumorskih metastatskih depozita već veličina najvećeg kontinuiranog tumorskog depozita. Definicije izoliranih tumorskih stanica i mikrometastaza nisu se mijenjale. Ako se nađu makrometastaze (metastatski depoziti > 2 mm) u barem jednom limfnom čvoru, kao pozitivni limfni čvorovi broje se i oni s mikrometastazama. Ako se unutar limfnih čvorova nalaze samo mikrometastaze (tumorski depoziti > 0,2 mm, < 2 mm i/ili > 200 tumorskih stanica), koristi se oznaka N1mi, uz naznaku u komentaru koliko je limfnih čvorova s mikrometastazama. Nalaz izoliranih tumorskih stanica (≤ 0,2 mm ili < 200 stanica na jednom rezu limfnog čvora) klasificira se kao N0it, a u prisutnosti makrometastaza broj limfnih čvorova s *it* ne dodaje se broju metastatskih limfnih čvorova.

Omjer broja izoliranih i metastazama zahvaćenih limfnih čvorova (*lymph node ratio* – LNR) nije prihvaćen kao alternativna metoda za N-klasifikaciju, jer, iako je dobar za procjenu ishoda u slučaju odstranjenog većeg broja limfnih čvorova, uvođenjem biopsije sentinel limfnog čvora izgubio je svoje značenje.

Promjene u definiciji (M) kategorije

Jasno je navedeno da se pMX kategorija ne smije koristiti i da se umjesto nje trebaju koristiti kategorije cM0 i cM1, ili, ako je metastatska bolest dokazana patohistološki, pM1. Ako je biopsija negativna, ne treba koristiti oznaku pM0 jer takva pretraga ne može isključiti postojanje metastatske bolesti na nekom drugom mjestu.

Promjene u TNM klasifikaciji nakon neoadjuvantnog liječenja

U novom su izdanju navedena pojašnjenja postneoadjuvantne patološke T-klasifikacije.

Kada se u dojci nalazi ostatni tumor, veličina najvećeg fokusa rezidualnog vijabilnog tumora koristi se za određivanje ypT-klasifikacije.

U limfnim se čvorovima mjeri veličina najvećeg kontinuiranog fokusa tumorskog tkiva, bez uključivanja fibroze uzrokovane liječenjem.

Kada je to god moguće, patohistološko izvješće trebalo bi uključivati i cT i cN klasifikaciju prije početka liječenja.

Nalaz bilo koje količine rezidualnog invazivnog tumora u dojci ili limfnim čvorovima ne može se smatrati kompletnim patološkim odgovorom (CPR).

Nalaz rezidualnog DCIS-a nakon neoadjuvantnog liječenja klasificira se kao ypTis i u odsutnosti invazivnog tumora klasificira se kao PCR. Ako se tumor nalazi samo u vaskularnim prostorima, iako ne postoji specifična oznaka u ypT-klasifikaciji za takav nalaz, ne smijemo ga smatrati PCR-om.

Bez obzira na odgovor na liječenje, karcinom koji je prije neoadjuvantnog liječenja klasificiran kao M1- – klasificira se kao M1 i nakon liječenja.

Uključenje bioloških faktora u AJCC stadij

U ovom je izdanju zaključeno da je napredak u poznavanju biologije tumora te u dijagnostici i liječenju doveo do potrebe za uključenjem bioloških faktora u definiranje stadija tumora uzimajući u obzir njihovu kompleksnost i ograničenja.

Najraniji biološki prognostički faktor koji su patolozi prepoznali bio je stupanj diferencijacije tumora (gradus). Određivanje gradusa danas je standardizirano. Koristi se Nottinghamski tumorski gradus za stupnjevanje, u kojem se analizira: polimorfizam jezgara, udio tumora koji stvara žljezdane strukture i broj mitoza na 10 vidnih polja velikog povećanja. Svaka se od komponenti vrednuje brojevima 1 – 3 koji se nakraju zbrajaju.

Ukupni zbroj 3 – 5 označava dobro diferencirani, 6 i 7 umjereno diferencirani, a 8 i 9 slabo diferencirani tumor. Grupa eksperata uključila je Nottinghamski tumorski gradus zajedno s ostalim biomarkerima i multigenskim testovima i panelima u prognostičku modifikaciju TNM stadija.

U studiji *MD Anderson Cancer Centar* koja je uključila 3.728 bolesnica liječenih između 1997. i 2006. godine istraživači su razvili inačicu stadija koja je, uz anatomske stadij proširenosti, uključivala i gradus i status estrogenskih receptora radi preciznijeg razvrstavanja bolesnica s karcinomom dojke u skupine s različitim preživljenjem specifičnim za bolest (DSS). Takav je način određivanja stadija dodatno vrednovan na 26.711 bolesnica iz SEER-a (*Surveillance, Epidemiology and End Results database*). Potrebno je naglasiti da je ta studija provedena prije uvođenja rutinskog liječenja trastuzumabom HER2 + bolesnica s karcinomom dojke.

Istraživači su naknadno u bazu podataka uključili i skupinu bolesnica koje su u *MD Andersonu* liječene u razdoblju 2007. – 2013. godine. Ta je skupina uključila 306 (9,2%) HER2+ bolesnica, od kojih je većina primala trastuzumab. U te nadopunjene, ali još uvijek nepublicirane podatke, uz gradus i ER, uključen je i HER2 status, a rezultati su povezani s DSS-om.

Baza je dodatno validirana uključenjem grupe od 67.944 bolesnice iz baze *California Cancer Registry*. U studiju *MD Anderson* bile su uključene bolesnice koje su

obrađene na sastancima multidisciplinarnih timova i liječene odgovarajućom sistemskom terapijom, sukladno anatomske proširenosti bolesti i nalazima biomarkera, uključujući i HER2 status, potvrđujući važnost biomarkera u bolesnika liječenih na odgovarajući način.

Članovi ekspertne skupine smatraju da i dalje treba navoditi stadije zasnovane na anatomske proširenosti bolesti jer se oni mogu primijeniti na bolesnice u svim dijelovima svijeta gdje nije na raspolaganju analiza biomarkera ili liječenje utemeljeno na nalazu biomarkera, uglavnom zbog nedostatka novca za imunohistokemijsko ili ISH (*in situ* hibridizacijsko) testiranje biomarkera ili primjenu multigenских testova. Istodobno, iako se anatomske TNM mijenjao tijekom godina, i dalje se koristi kao veza s prethodnim razdobljima za usporedbu studija i populacija bolesnica, kao i zajednička terminologija za kliničare širom svijeta, neovisno o dostupnosti materijalnih resursa.

Da bi se naglasila važnost tumorske biologije, ekspertna je skupina definirala prognostičke grupe stadija zasnovane na biomarkerima koje uključuju gradus, status hormonskih receptora i HER2 status te nalaze multigenских testova, primjerice *Oncotype DX*.

Uključenje gradusa, ER, PR i HER2 statusa zasnovano je dijelom na neobjavljenim podacima analize koju je proveo dr. David J Winchester, član ekspertne grupe, koristeći podatke o 238.265 bolesnica s karcinomom dojke dijagnosticiranim 2010. godine koje su uključene u Nacionalni registar za rak (*National Cancer Database*).

Primjerice, preživljenje bolesnica s trostruko negativnim tumorima u kliničkom stadiju IA isto je kao i preživljenje bolesnica u kliničkom stadiju IIA koje imaju tumore koji su ER, PR ili HER2+.

Slično, bolesnice sa slabo diferenciranim tumorima (gradus 3) koje su HER2-, a ER ili PR+ u stadiju IA imaju preživljenje kao i bolesnice u stadiju IIA u odnosu na bolesnice s gradusom 1.

Kao što je već navedeno, osmo izdanje u grupu prognostičkih stadija uključuje i multigenско testiranje.

U posljednjih nekoliko godina počeli su se pojavljivati rani rezultati prospektivnih kliničkih studija koje su uključivale i rezultate multigenских testova. Multigenски su paneli postali i sastavni dio nacionalnih smjernica i preporuka za liječenje oboljelih od karcinoma dojke.

Podaci iz novije literature potvrđuju vrijednost uključivanja multigenских testova, iako s ograničenim praćenjem bolesnica u trajanju 3 – 5 godina. U većini je tih studija korišten *Oncotype DX* test.

Multigenски se testovi koriste kako bi se izdvojile bolesnice niskog rizika koje nemaju potrebu za sistemskom kemoterapijom. Za te bolesnice niskog rizika smanjenje stadija s klasičnog anatomske stadija IIA/IIB ili IIIA na prognostički stadij IB potvrđeno je kontinuirano niskom stopom povrata bolesti za skupine definirane

kao skupine niskog rizika primjenom *Oncotype DX* testa.

Potrebno je naglasiti da je osnovni nedostatak studija u kojima su korišteni različiti multigenski testovi: kratko praćenje bolesnica (3 – 5 godina), različita klinička selekcija bolesnica, različit način liječenja, različiti molekularni testovi i različite vrijednosti razgraničenja koje bolesnice svrstavaju u skupinu niskog rizika za povrat bolesti.

Za sada se ne preporučuje podizanje stadija na temelju rezultata multigenskih testova.

U ovom je izdanju *Oncotype DX* jedini multigenski test koji je uključen u grupu prognostičkih stadija. Koristi se isključivo za HR+, HER2-, N0 bolesnice.

Moguće je da su multigenski paneli u ovom trenutku samo najbolji način za mjerenje proliferacijske aktivnosti tumora. Ki67 indeks, kao jedini marker proliferacije, zbog slabe reproducibilnosti i nedostatka usuglašenosti oko optimalne vrijednosti razgraničenja, nije označen kao prikladan za uključenje u prognostički stadij.

Zaključci

Osmo izdanje AJCC sustava određivanja stadija za karcinom dojke zasniva se na anatomski i histološki definiranom TNM sustavu uz dodatak različitih biomarkera koji pružaju dodatne prognostičke informacije za bolji odabir liječenja i procjenu ishoda bolesti.

Već u ovom trenutku, uz primjenu dodatnih biomarkera, možemo identificirati grupe bolesnica s karcinomom dojke kod kojih se može izbjeći primjena sistemske kemoterapije i predvidjeti korist ili rezistencija na specifično liječenje.

Ekspertna je grupa formirala svoje stavove prije publikacije rezultata prospektivne randomizirane studije o vrijednosti korištenja 70-genskog potpisa (*MammaPrint*) za procjenu potrebe primjene kemoterapije u žena s niskim genomskim rizikom definiranim tim tipom testa. MINDACT studija pokazala je da žene s niskim genomskim rizikom, koje bez obzira na viši klinički rizik definiran primjenom alata *Adjuvant!Online* nisu primile adjuvantnu sistemsku kemoterapiju, imaju visoko petogodišnje preživljenje, slično onim ženama koje su kemoterapiju primile.

Iako u trenutku publiciranja ti podaci nisu bili dostupni za uključenje u AJCC priručnik, sukladni su s preporukom grupe eksperata za smanjivanje stadija tumora s niskorizičnim genskim profilom na niži stadij, te će vjerojatno i rezultati *MammaPrint* testa biti zajedno s rezultatima testa *Oncotype DX* uključeni u određivanje prognostičkog stadija u budućim izdanjima.

Budući da određivanje navedenih bioloških markera nije dostupno u svim zemljama svijeta, zaključeno je da se uz patološki prognostički stadij treba navoditi i klasični, anatomski TNM stadij – kako bi se osigurao kontinuitet i omogućila usporedba rezultata studija u kojima su bolesnici liječeni u različitim vremenskim razdobljima, prije i nakon uvođenja prognostičkih stadija bolesti, kao i komunikacija

liječnika u svim dijelovima svijeta uz korištenje standardizirane, svima dostupne anatomske TNM klasifikacije.

Brz razvoj znanja o biologiji karcinoma dojke vjerojatno će dovesti do češće *onli-ne* modifikacije tog izdanja u situacijama kad postanu dostupne nove, provjerene, informacije važne za procjenu ishoda bolesti i donošenje odluke o načinu liječenja bolesnica s karcinomom dojke.

Tablica 1. AJCC anatomski stadij*

T	N	M	Anatomski stadij
Tis	N0	M0	0
T1	N0	M0	IA
T0	N1mi	M0	IB
T1	N1mi	M0	IB
T0	N1	M0	IIA
T1	N1	M0	IIA
T2	N0	M0	IIA
T2	N1	M0	IIB
T3	N0	M0	IIB
T0	N2	M0	IIIA
T1	N2	M0	IIIA
T2	N2	M0	IIIA
T3	N1	M0	IIIA
T3	N2	M0	IIIA
T4	N0	M0	IIIB
T4	N1	M0	IIIB
T4	N2	M0	IIIB
Bilo koji T	N3	M0	IIIC
Bilo koji T	Bilo koji N	M1	IV

* Preporučeno je korištenje u dijelovima svijeta gdje biomarkeri nisu rutinski dostupni. U dijelovima svijeta gdje su biomarkeri u rutinskoj uporabi potrebno je uz anatomski stadij navoditi i prognostički stadij.

Tablica 2. Kliničko značenje patološkog prognostičkog stadija – anatomske stadij i patološki prognostički stadij mogu se razlikovati i za dvije kategorije

TNM	ANATOMSKI STADIJ	PATOLOŠKI PROGNOŠTIČKI STADIJ
T1N0M0	IA	IA IB
T1N1M0	IIA	IA IB IIA
T3N0M0	IIB	IA IB IIA IIB IIIA
T3N2M0	IIIA	IA IB IIA IIB IIIA

Literatura

- [1] American Joint Committee on Cancer (AJCC). AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed. New York: Springer; 2017.
- [2] Giuliano AE, Conolly JL, Edge SB et al. Breast Cancer – Major Changes in the American Joint Committee on Cancer Eighth Edition Cancer Staging Manual. *Ca Cancer J Clin* 2017;67:290-303.
- [3] Amin MB, Edge FL, Edge SB, et al. The eighth edition AJCC Cancer Staging Manual: continuing to build a bridge from a population-based to a more “personalized” approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin* 2017;67:93-9.
- [4] Yi M, Mittendorf EA, Cormier JN, et al. Novel staging system for predicting disease specific survival in patients with breast cancer treated with surgery as the first intervention: time to modify the current American Joint Committee on Cancer staging system. *J Clin Oncol* 2011;29:4654-61.
- [5] Stemmer SM, Steiner M, Rizel S, et al. Real-life analysis evaluating 1594 N0/Nmic breast cancer patients for whom treatment decisions incorporated the 21-gene recurrence score result: 5-year KM estimate for breast cancer specific survival with recurrence score results <30 is >98% [P5-08-02]. Paper presented at: 2015 San Antonio Breast Cancer Symposium; December 8-12, 2015; San Antonio, TX.

SLIKOVNE PRETRAGE DOJKE NAKON PROVEDENOG LIJEČENJA

Boris Brkljačić^{1,2}, Eugen Divjak¹, Iva Biondić¹, Gordana Ivanac^{1,2}

¹Klinički zavod za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju Medicinskog fakulteta
Sveučilišta u Zagrebu, Klinička bolnica *Dubrava*, Zagreb,

²Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Sažetak

Rano otkrivanje karcinoma dojke povoljno utječe na prognozu i pri probiru za primarne karcinome i pri otkrivanju rezidua ili recidiva karcinoma nakon kirurškog liječenja. Procjena učinka neoadjuvantne kemoterapije važna je u planiranju daljnjeg liječenja. Pritom je ključna uloga suvremenih metoda slikovnog prikaza – mamografije, ultrazvuka i magnetske rezonancije – a danas se rutinski koriste digitalna tomosinteza, sonoelastografija, kojom se određuje tvrdoća lezija, te multiparametrijski MR, koji omogućuje prikaz morfologije promjena kao i patološke vaskularizacije na dinamičkim postkontrastnim sekvencama i procjene celularnosti tkiva pomoću difuzijskih sekvenci. Napredak onkoplastičnih i rekonstrukcijskih kirurških metoda te sve veći broj poštenih kirurških zahvata zahtijeva precizno razlikovanje benignih poslijeoperacijskih promjena od rezidua ili recidiva karcinoma dojke. Osim toga, neoadjuvantno i adjuvantno liječenje (kemoterapija, hormonska terapija i radioterapija) također utječu na tkivo dojke i važno je poznavati promjene koje se javljaju kao posljedica (neo)adjuvantnog liječenja. Stoga je sve veća uloga magnetske rezonancije kao slikovne metode izbora u praćenju pacijentica nakon provedenog liječenja, uz dopunu komplementarnim (*second-look*) ultrazvučnim pregledom u slučaju dvojbene nalaza.

Ključne riječi: karcinom dojke; mamografija; ultrazvuk; magnetska rezonancija.

1. Uvod

Karcinom dojke vodeći je uzrok smrtnosti od malignih novotvorina za žene u razvijenim zemljama, a njegova je incidencija u porastu. U Hrvatskoj se, prema podacima Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo, također prati porast incidencije (zadnji dostupni podaci navode stopu od 119,2/100.000), a u dobnoj skupini 50 – 69

godina opaža se blag pad mortaliteta, s obzirom na to da je u listopadu 2006. godine započeo nacionalni program mamografskog probira. U 2015. godini dojke su u žena bile najčešće sijelo zloćudnih tumora (26%), a 2017. godine od karcinoma dojke u Hrvatskoj je umrlo 810 žena. Poznata je važnost ranog otkrivanja karcinoma dojke u pogledu prognoze bolesti, bilo da se radi o probiru za primarne karcinome ili o otkrivanju rezidua ili recidiva bolesti nakon kirurškog liječenja. Procjena učinka neoadjuvantne kemoterapije (NACT) također je važna u planiranju daljnjeg liječenja. Na svim navedenim poljima ključna je veća uloga suvremenih metoda slikovnog prikaza, a multimodalni pristup slikovnoj dijagnostici omogućuje bolje razlikovanje benignih i malignih promjena u dojci. Takav pristup obuhvaća etablirane metode poput mamografije (MMG) i ultrazvuka u B-modu (UZV), ali i novije metode kao što su digitalna tomosinteza, magnetska rezonancija (MR) dojki s primjenom kontrastnog sredstva te sonoelastografija, osobito uz primjenu tehnike posmičnog vala (engl. *shear-wave elastography* – SWE).

2. Slikovne metode u dijagnostici bolesti dojke

MMG je etablirana metoda u oslikavanju dojki koja se koristi vrlo niskim dozama ionizirajućeg (rendgenskog) zračenja. Zbog relativno visoke osjetljivosti i jednostavnosti izvedbe, neizostavna je u dijagnostici bolesti dojke, a koristi se i kao metoda probira za rano otkrivanje karcinoma dojke. Digitalna mamografija koja omogućuje još niže doze zračenja i računalnu obradu snimki danas je standard u izvođenju pretrage, a sve veću ulogu ima i digitalna tomosinteza dojki koja omogućuje slojevno snimanje, tj. trodimenzijski prikaz dojki, te otkriva više karcinoma u gustim dojnama od konvencionalne digitalne mamografije.

UZV dojki slikovna je metoda koja se koristi visokofrekventnim zvučnim valovima za oslikavanje dojki i potpuno je integrirana u rutinsku praksu. Primjenjuje se u različitim fazama obrade bolesnica s bolestima dojke uključujući karakterizaciju tvorbi u dojnama, praćenje vjerojatno benignih tvorbi, planiranje kirurškog liječenja te procjenu aksilarnih limfnih čvorova. UZV znatno pridonosi u probiru kod mamografski okultnih karcinoma i kod žena s mamografski gustim dojnama (ACR C i D tipa). To je odlična metoda za nadzor biopsije sonografski vidljivih lezija uključujući i one otkrivene pomoću MR-a, kada se primjenjuje ciljani *second-look* UZV. Obojeni dopler omogućuje procjenu prokrvljenosti prikazanih lezija. Sonoelastografija je relativno nova ultrazvučna metoda kojom se prikazuje elastičnost normalnih struktura i patoloških lezija dojke, a elastografija posmičnog vala (engl. *shear-wave elastography* – SWE) može kvantificirati tvrdoću lezije. Zbog mogućnosti mjerenja i mapiranja elastičnosti tkiva u realnom vremenu, *2D-ShearWave* elastografija vrijedna je dopuna konvencionalnim pretragama UZV-om i potpuno je integrirana u rutinske preglede dojki UZV-om te minimalno produljuje vrijeme pregleda. Oko 40 studija i publikacija, uključujući i naše studije, koje se izводе u okviru znanstvenog

projekta Hrvatske zaklade za znanost *Sonoelastografija i MRI u dijagnostici i liječenju karcinoma dojke*, pokazale su da podaci o elastičnosti lezije dojke pomažu prebroditi neka ograničenja pregleda dojki UZV-om te SWE ima potencijala poboljšati dijagnostiku i liječenje karcinoma dojke. Vrijednosti elastičnosti lezija dojke prikazane su u nekoliko neovisnih studija, na različitim populacijama i u različitim kliničkim uvjetima. Prema dosadašnjim studijama, prosječna vrijednost elastičnosti benignih lezija ne prelazi 60 kPa, dok je kod malignih lezija u pravilu iznad 100 kPa, a u većini studija iznosila je iznad 130 kPa. Dakle, uporabom SWE može se smanjiti stopa lažno pozitivnih nalaza UZV-a dojki, uz pravilnu procjenu manjeg broja lažno negativnih nalaza.

MR dojki u zadnjih je 20-ak godina postao etablirana metoda slikovnog prikaza u dijagnostici bolesti dojke i u praćenju pacijenata liječenih od karcinoma dojke. Tome pridonose rastuća dostupnost, mogućnost trodimenzijskog prikaza, odsutnost ionizirajućeg zračenja i vrlo visoka osjetljivost (pogotovo u žena s gustim žljezdanim parenhimom). MR upotrebom nativnih T1 i T2 sekvenci pruža mogućnost procjene građe dojke i morfologije eventualnih lezija, a primjenom kontrastnog sredstva i promatranjem obrazaca imbibicije i generiranjem dinamičkih kontrastnih krivulja nudi mogućnost prikaza patološke vaskularizacije. Iregularni rubovi i periferni uzorak imbibicije tvorbe, a u postkontrastnoj kinetičkoj analizi brzo nakupljanje (*wash in*) praćeno brzim ispiranjem (*wash out*) kontrastnog sredstva visoko su sugestivni znakovi invazivnog karcinoma. Asimetričan, duktalni ili segmentalni grudasti uzorak, tzv. *non-mass* nakupljanja, visoko je sugestivan za neinvazivni duktalni karcinom (DCIS). U dodatnoj procjeni lezije koriste se i difuzijske sekvence (engl. *diffusion weighted imaging* – DWI), pri čemu hipercelularne lezije poput karcinoma pokazuju restrikciju difuzije. Spektroskopija je također dio multiparametrijske MR evaluacije.

Indikacije za MR dojki s kontrastom (CE-MR) jesu: (1) karcinom s nepoznatim primarnim sijelom; (2) procjena odgovora na NACT; (3) slikovni prikaz nakon poštjednog kirurškog zahvata i rekonstrukcije dojke kako bi se otkrio rezidualni tumor ili recidiv tumora; (4) MR probir u žena s visokim rizikom obolijevanja od karcinoma dojke. Pitanje prijeoperacijskog *staginga* za sve pacijentice s karcinomom dojke još je uvijek kontroverzno, a rezultati nekoliko provedenih studija proturječni su. Nedvojbeno korist postoji za pacijentice s ILC-om zbog visoke sklonosti za multifokalnu i/ili bilateralnu pojavu karcinoma. Za ostale tipove karcinoma dojke različiti su podaci studija o utjecaju nalaza CE-MR na promjenu odabrane kirurške metode liječenja, te je to pitanje još neriješeno. Ipak, prijeoperacijski MR dojki ima visoku osjetljivost od gotovo 100%, najbolje procjenjuje multifokalnost i multicentričnost karcinoma, najpouzdanija je slikovna metoda za mjerenje veličine tumora i otkrivanje dodatnih žarišta (iako je više od 20% dodatnih žarišta benigno, što donekle smanjuje specifičnost MR-a). MR, u usporedbi s drugim metodama, također najbolje otkriva kontralateralni karcinom dojke.

3. Kirurško liječenje karcinoma dojke

Moderne tehnike onkoplastične kirurgije dojke kontinuirano se razvijaju i razumijevanje suvremene kirurške prakse osnovni je preduvjet za radiologa koji se bavi dijagnostičkim oslikavanjem dojki. Nužno je razumijevanje očekivanih poslijeoperacijskih promjena prikazanih pojedinim slikovnim metodama te razlikovanje benignih od malignih promjena.

Mastektomija je operacijski zahvat kojim se potpuno odstranjuje tkivo dojke i danas obuhvaća tri tehnike: (1) modificiranu radikalnu mastektomiju (MRM), kojom se odstranjuje tkivo dojke, kožna ovojnica, kompleks bradavice i areole (engl. *nipple-areola-complex* – NAC) te aksilarni limfni čvorovi regija I i II, zatim (2) mastektomija s poštedom kože (engl. *skin-sparing mastectomy* – SSM), kojom se odstranjuje tkivo dojke i NAC, uz poštedu kožne ovojnice, a nakon čega se pristupa primarnoj rekonstrukciji dojke tkivnim režnjem ili implantatom i (3) mastektomija s poštedom bradavice (engl. *nipple-sparing mastectomy* – NSM), kojom se odstranjuje samo tkivo dojke uz poštedu i kože i NAC-a. Zbog straha od recidiva, ali i zbog sve boljih kozmetičkih rezultata, zadnjih se godina bilježi trend sklonosti pacijentica mastektomiji kao preferiranoj tehnici kirurškog liječenja, čak i ako ne postoje tradicionalne indikacije (multicentrični karcinom, velik tumor u odnosu na dojku, obično > 5 cm, zahvaćenost kože, nemogućnost podnošenja kemoterapije i/ili radioterapije).

Slikovno praćenje pacijentica nakon MRM-a rijetko se primjenjuje i obično se takve pacijentice prate fizikalnim pregledima koji pokazuju relativno visoku osjetljivost (do 79%), ali nisku specifičnost (13%) za recidive. Uobičajene su tehnike pregleda pektoralne regije na strani zahvata UZV-om i MR-om, pri čemu je za MR pokazana osjetljivost i specifičnost od 100% za recidive u torakalnoj stijenci. Nakon SSM-a, slikovnim metodama prikazat će se koža i potkožno masno tkivo te, ovisno o tipu rekonstrukcije, tkivni režanj ili implantat na mjestu žljezdanog tkiva dojke. Moguć je i nalaz rezidualnog žljezdanog tkiva koje na pregledu MR-om može pokazati nakupljanje kontrastnog sredstva. Takav se nalaz mora napomenuti u radiološkom nalazu jer je indikacija za dugotrajno slikovno praćenje. Kod NSM-a često se nalazi rezidualni žljezdani parenhim retromamilarno, jer je nuždan za krvnu opskrbu NAC-a. U pacijentica kod kojih se planira NSM nužno je učiniti preoperacijski MR kako bi se procijenila proširenost bolesti na bazu bradavice. UZV i MMG nisu se pokazali značajnima u procjeni zahvaćenosti baze bradavice tumorskim procesom. U slučaju rekonstrukcije dojke vlastitim tkivnim režnjem, slikovne metode imaju ulogu ne samo u otkrivanju recidiva nego i u procjeni vijabilnosti tkivnog režnja. Tako se MR-om može pratiti masna atrofija mišićnog režnja i prikazati vaskularna peteljka slobodnog režnja. Prikaz i analiza krvnog protoka u tkivnom režnju pomoću doplerskog UZV-a također su važni u praćenju vijabilnosti tkiva. Masna nekroza u dojci česta je pojava nakon kirurških zahvata, radioterapije i traume. Nastaje zbog oštećenja masnih stanica i otpuštanja masnih kiselina u intersticij, gdje reagiraju

s kalcijem i dovode do likvefakcije tkiva i aseptične saponifikacije masti te upale. Masna nekroza može se prikazati svim radiološkim metodama koje se koriste za oslikavanje dojki, a predilekcijska su mjesta potkožno masno tkivo, subareolarna regija i tkivni režnjevi koji sadrže masno tkivo. Uljne ciste koje nastaju uslijed masne nekroze na MMG-u se vide kao okrugle transparencije koje s vremenom mogu kalcificirati. Na UZV-u je masna nekroza varijabilnog prikaza, ali je za postavljanje dijagnoze benigne lezije bitno prikazati nedostatak vaskularizacije i jasne rubove. U slučaju UZV nalaza hipoehogene lezije nejasnih rubova s dorzalnom akustičkom sjenom, koja je suspektna na recidiv, preporučuje se učiniti pregled MR-om. Nalaz MR-a ovisi o vremenu koje je prošlo od zahvata – u početku je moguća intenzivnija rubna imbibicija lezije koja kasnije slabi ili sasvim nestane, a posljedica je upalno-fibroznih procesa na rubu lezije. Sama lezija pokazuje interne signale intenziteta masti i pad signala na sekvencama sa supresijom masti. U leziji mogu biti prisutni i nivoi mast – tekućina.

Recidivi se obično javljaju u kožnoj ovojnici i, s obzirom na površnji položaj, palpabilni su pri fizikalnom pregledu. Recidivi u pektoralnom mišiću koji je dublje položen teže su dostupni fizikalnom pregledu i pregledu UZV-om te bol ili nelagoda u torakalnoj stijenci mogu biti prvi znakovi recidiva. Dok je osjetljivost MMG dobra kod rekonstrukcija autolognim presadcima masti, kod rekonstrukcija mišićnim režnjevima MMG pokazuje lošu osjetljivost te je u takvim slučajevima metoda izbora MR. Tipičan nalaz recidiva jesu nepravilne tvorbe nejasnih rubova, hipoehogene na pregledu UZV-om, sa znakovima interne vaskularizacije, odnosno nakupljanja kontrasta na pregledu MR-om. Upotrebom difuzijskih sekvenci na pregledu MR-om može se detektirati restrikcija difuzije koja ukazuje na hipercelularnost tvorbe. MR je važan i za prikaz *in situ* recidiva jer može prikazati i nakupljanje kontrasta bez jasno fimirane tvorbe.

U slučajevima kada se za rekonstrukciju koriste implantati (silikonski ili dvokomorni s fiziološkom otopinom), prema preporukama američke Agencije za hranu i lijekove (engl. *Food and Drug Administration* – FDA), svim pacijenticama sa silikon-
skim implantatima trebalo bi učiniti pregled dojki MR-om 3 godine nakon postavljanja implantata te svake 2 godine nakon inicijalnog pregleda MR-om kako bi se detektirale asimptomatske rupture implantata. Implantati mogu biti postavljeni pre- ili subpektoralno, pri čemu subpektoralni položaj olakšava detekciju recidiva u pektoralnom mišiću. Zbog kompresije rezidualnog tkiva dojke implantatom i posljedične atrofije, povećana je osjetljivost fizikalnog pregleda, ali je zbog radioopaciteta implantata smanjena osjetljivost mamografskog pregleda. Stoga se preporučuje pregled UZV-om kao dopuna mamografskom pregledu, a u slučajevima kada se karcinom nalazio u dorzalnoj trećini dojke, preporučuju se pregledi MR-om.

Poštedni kirurški zahvati (djelomična mastektomija, lumpektomija ili kva-
drantektomija) podrazumijevaju uklanjanje tumora i zone okolnog normalnog tkiva

dojke. Kod takvih je zahvata preporučljivo postaviti markacijske metalne klipse u rubove operacijskog reza kako bi se područje resekcije moglo jasno raspoznati na poslijeoperacijskim mamogramima. Nakon poštrednih zahvata uobičajena je primjena adjuvantne kemoterapije i radioterapije. Kirurški zahvati i radioterapija uzrokuju promjene u tkivu dojke koje je važno razlikovati od pojave recidiva u operiranom području.

Neposredno nakon operacijskog zahvata u području resekcije stvara se kolekcija tekućine – poslijeoperacijski serom s hematoma ili bez njega. Nekoliko tjedana nakon zahvata smanjuje se količina seroma uslijed resorpcije, a u području resekcije javljaju se fibrinske naslage i stanični debris. U okolnom tkivu dojke za to se vrijeme javljaju upalne promjene. Kroz dulji vremenski period u resekcijskoj će zoni nastati ožiljak sastavljen od gustog vezivnog tkiva, a serom se može dijelom ili potpuno resorbirati. Promjene u dojci ovise o opsežnosti kirurških zahvata – poštredniji zahvati manje će utjecati na izgled dojki, dok opsežniji zahvati rezultiraju vidljivom retrakcijom kože, gubitkom volumena dojke i prominentnijim ožiljcima na slikovnom prikazu dojki. Promjene ovise i o vremenu proteklom od zahvata te su s vremenom sve manje izražene.

Primjena **radioterapije** podrazumijeva liječenje karcinoma visokoenergetskim X-zračenjem koje se ciljano usmjerava na mjesto tumora kako bi se uklonile rezidualne, mikroskopske maligne stanice. Primjenjivati se može kao vanjska, kod koje zračenje putuje iz stroja i zrake se usmjeravaju na ciljanu poziciju, te unutarnja (brahiterapija), kada se izvor zračenja postavlja u tijelo u područje tumora. Brojne velike studije potvrdile su manju stopu recidiva u skupini pacijenata kod kojih je nakon mastektomije i disekcije limfnih čvorova provedena adjuvantna radioterapija, za razliku od skupine u kojoj je primjena radioterapije izostavljena. Radioterapija se može primjenjivati i neoadjuvantno ili umjesto operativnog zahvata. Postoje studije koje govore o pozitivnim učincima neoadjuvantne radioterapije, koja – osim što smanjuje veličinu tumora – potiče i imunološki sustav, koji se pojačano aktivira u borbi protiv malignih stanica – kako primarnog tumora, tako i metastaza kod diseminirane bolesti. Osim primarnog tumora zračiti se mogu i regionalni limfni čvorovi ako su dokazano maligno promijenjeni. Radioterapija može dovesti do oštećenja limfnih vodova s posljedičnim edemom dojke, zadebljanja kože i povećane gustoće tkiva dojke. Osim edema, česta je i pojava hiperpigmentacije. Kasnije se javlja fibrozno cijeljenje u zahvaćenom području koje dovodi do dodatnog zadebljanja kože.

Iako tu ulogu danas sve više preuzima MR, zbog šire dostupnosti i manjih troškova, mamografski pregled još je uvijek osnovna metoda u praćenju pacijentica kod kojih je učinjen poštredni zahvat. Prvi poslijeoperacijski mamogram služi kao provjera ekscizije prije nego što se započne radioterapija. Nakon provedene radioterapije, obično u intervalu 6 – 8 mjeseci, kako bi se povukle akutne upalne postiradijacijske promjene, potrebno je učiniti novi mamogram, a dalje se preporučuje

mamografsko praćenje barem jednom godišnje. U benigne poslijeoperacijske nalaze spadaju zadebljanje i edem kože, fokalne nakupine tekućine (hematom i serom), grubi ili distrofični kalcifikati, masna nekroza te ožiljne promjene. Sitni, linearni, granajući i pleomorfni kalcifikati, novonastale tvorbe ili fokalne asimetrije parenhima suspektne su na recidiv i zahtijevaju biopsiju. Suspektne i nejasne nalaze uputno je dopuniti pregledom UZV-om i MR-om. Pregled UZV-om prvenstveno se koristi kao dopuna pregledu MMG-om ili MR-om. Glavni razlog tome jest to što benigne promjene nakon poštenih kirurških zahvata, kao što su ožiljak, masna nekroza i kolekcije tekućeg sadržaja, nerijetko imaju suspektne sonografske osobine, a što dovodi do nepotrebnih biopsija i pretraga u inače asimptomatskih pacijentica. Edem kože i tkiva dojke također otežava ultrazvučnu analizu. Glavna razlika između benignih i malignih poslijeoperacijskih promjena jest u tome što se benigne promjene s vremenom smanjuju te je svaka novonastala promjena ili promjena koja pokazuje porast u kontrolnom intervalu suspektna.

Novija istraživanja govore u prilog godišnjih pregleda MR-om u svrhu rane detekcije rezidue ili recidiva karcinoma u pacijentica liječenih poštenim kirurškim zahvatom, s obzirom na to da MR pokazuje znatno veću osjetljivost u odnosu na MMG, osobito u ranom poslijeoperacijskom razdoblju (12 mjeseci nakon zahvata). Pregledom MR-om serom i hematom u području resekcije prikazuju se kao kolekcija tekućine koja ne pokazuje interno nakupljanje kontrastnog sredstva, ali je moguća rubna imbibicija. Ta se kolekcija s vremenom može smanjiti ili potpuno nestati, ali u nekim slučajevima može trajno zaostati kronični serom. Kinetika imbibicije u rubnoj zoni seroma koja predstavlja ožiljno cijeljenje može pokazivati brzo nakupljanje i ispiranje kontrastnog sredstva (tzv. *wash-out* tip kinetičke krivulje), što je inače karakteristika malignih lezija te je za otkrivanje rezidue u rubu seroma potrebna pažljiva multiparametrijska analiza, a nekad i dopuna pregleda UZV-om. Očekuje se da ožiljno cijeljenje i posljedična imbibicija rubova seroma kontrastnim sredstvom traju 18 mjeseci, nakon čega se intenzitet imbibicije smanjuje i s vremenom potpuno nestane.

Očekivane su karakteristike invazivnog recidiva na pregledu MR-om: nepravilna tvorba nejasnih ili spikuliranih rubova, koja se postkontrastno imbibira, s *wash-out* ili *plateau* tipom kinetičke krivulje, najčešće u području resekcije, ali se mogu javiti i drugdje u dojci. *In situ* recidivi predstavljaju veći izazov u dijagnostici: često ne pokazuju tipične obrasce kinetičkih krivulja i za njih su bitniji obrasci distribucije *non-mass* imbibicije (imbibicije bez jasno formirane tvorbe) u dojci. Tako *in situ* karcinomi najčešće pokazuju segmentalnu, linearnu ili duktalnu distribuciju imbibicije u obliku grudastih i heterogenih areala. Rjeđe se viđaju homogeni fokalni i difuzni areali imbibicije koje je lako zamijeniti s pozadinskim nakupljanjem ili fibrocističnim promjenama, te je tu od presudne važnosti MMG detekcija mikrokalcifikata.

Postiradijacijske promjene vidljive su u smislu difuzne imbibicije i zadebljanja kože, posebno u ranom postiradijacijskom razdoblju. Na kasnijim kontrolnim pre-

gledima te bi se promjene trebale povući. Fokalni ili difuzni edem tkiva dojke može se detektirati kao hiperintenzivni areal na T2 sekvencama i, ako je novonastao ili se naglo pojačao, zahtijeva daljnju obradu.

MR karakteristike masne nekroze već su ranije opisane. U slučaju pošteđenih kirurških zahvata u tkivu dojke mogu se MR-om prikazati intramamarni limfni čvorovi. Tipično su to ovalne tvorbe glatkih rubova, s masnim hilusom koji im daje sedlast izgled. Korteks limfnog čvora imbibira se kontrastom i često pokazuje *wash-out* tip kinetičke krivulje. Ciste dojke prikazuju se kao jasno ograničene okrugle ili ovalne tvorbe povišenog T2 i niskog T1 intenziteta signala (jednostavne ciste) ili nižeg T2 i povišenog T1 signala (guste proteinske ciste), koje ne pokazuju interno nakupljanje kontrastnog sredstva. Rubna imbibicija moguća je u slučaju inflamirane ciste i zahtijeva praćenje.

U slučaju suspektih ili nejasnih nalaza MR-a, uobičajeno je pokušati prikazati MR-om uočene promjene dojki UZV-om (tzv. *second-look*, ciljani UZV) te odrediti radi li se o benignim ili malignim promjenama. Osim konvencionalnog B-mod prikaza, od velike je koristi tu i doplerski prikaz, kojim se može detektirati hipervaskularizacija lezije, kao i elastografski prikaz, kojim možemo prikazati tvrdoću tkiva u skali boje, ali je i kvantificirati, pri čemu se tvrdoća odabranog areala tkiva mjeri u kilopaskalima. S obzirom na to da su maligne lezije u pravilu tvrđe, najčešće s vrijednostima višim od 60 kPa, uz primjenu elastografije lakše je odabrati koje lezije treba biopsirati, a koje je dostatno samo pratiti slikovnim pretragama.

4. Neoadjuvantna i adjuvantna kemoterapija i hormonska terapija karcinoma dojke

Neoadjuvantna terapija primjenjuje se prije planiranog operativnog zahvata kojim se u cijelosti uklanja tumor kako bi se lokalno uznapredovali i inoperabilni karcinom smanjio i postao operabilan ili kod operabilnih karcinoma kako bi se smanjenjem veličine karcinoma umjesto većih radikalnih operativnih zahvata mogli izvesti oni pošteđenog tipa poput kvadrantektomije i segmentektomije, kojima se postiže i bolji kozmetički učinak. Danas se neoadjuvantna terapija koristi i kod manjih tumora određenih podtipova (trostruko negativni i HER2 pozitivni). Ako se nakon primjene neoadjuvantne terapije potvrde negativni regionalni limfni čvorovi koji su prije primjene terapije bili maligno promijenjeni, može se odustati od planiranog izvođenja disekcije aksile. Prednost je i procjena efikasnosti terapije praćenjem i mjerenjem karcinoma, što nije moguće kod adjuvantnog (postoperativnog) apliciranja terapije. Postignuta potpuna patološka remisija po završetku neoadjuvantne terapije i nakon kirurške resekcije značajan je pozitivan prognostički faktor ishoda liječenja i preživljenja. Neoadjuvantno liječenje provodi se većinom kemoterapijom i rjeđe hormonskom terapijom, a moguća je i neoadjuvantna radioterapija.

Nakon postavljene patohistološke dijagnoze i prije same primjene neoadjuvantne terapije potrebno je učiniti određene slikovne dijagnostičke pretrage – dijagnostičku mamografiju s uključenim kraniokaudalnim, standardnim mediolateralnim, mediolateralnim kosim i uvećanim projekcijama dojke zahvaćene karcinomom te kraniokaudalnu i klasičnu mediolateralnu projekciju za probir (eng. *screening*) kontralateralne dojke. Ako je dostupna, tomosinteza treba biti inkorporirana u dijagnostičku procjenu. Komplementarnim ultrazvučnim pregledom procjenjuje se tumorska masa i status aksilarnih limfnih čvorova. Dijagnostičko snimanje ostalih regija tijela izvodi se ovisno o kliničkom stadiju tumora i prisutnosti simptoma koji bi upućivali na udaljene metastaze, a pritom se od dijagnostičkih slikovnih pretraga primjenjuju CT toraksa, CT ili MR abdomena i zdjelice, scintigrafija kostiju i PET CT. Ne postoje jasan konsenzus i smjernice oko preoperativne primjene MR-a dojki. Primjena MR-a opcionalna je, a posebno je korisna zbog visoke osjetljivosti kod žena s gustim žljezdanim parenhimom, visokorizičnih žena, mamografski okultnih karcinoma i sumnje na invazivni lobularni karcinom koji ima povećanu sklonost multicentričnom i bilateralnom pojavljivanju. Pod kontrolom ultrazvuka u područje karcinoma aplicira se titanski marker (eng. *Clip*) zbog lakšeg praćenja lokacije na kojoj se karcinom nalazi, osobito u slučaju potpune patološke remisije. Savjetuje se da se praćenje učinka terapije provodi na istim uređajima koristeći jednake protokole kao i kod inicijalnog pregleda.

Kemoterapijski protokoli mogu biti monoterapijski ili politerapijski i mogu kombinirati nekoliko citostatika, tako da se nuspojave svakog lijeka ne preklapaju s djelovanjem drugih. Primjenjuje se peroralno ili intravenski u ciklusima. Nakon primjene u svakom ciklusu daje se određeni period za rekuperaciju i obnovu. Za liječenje karcinoma dojke koriste se različiti protokoli ovisno o karakteristikama samog karcinoma. Brojne studije pokazale su učinkovitost kemoterapije kod pacijenata s trostruko negativnim i HER2 pozitivnim molekularnim tipovima karcinoma dojke. Kod pacijenata s trostruko negativnim tipom karcinoma u 31% slučajeva postiže se potpuna patološka remisija, dok kod pacijenata s HER2 pozitivnim molekularnim tipom kemoterapija u kombinaciji s lijekovima koji ciljano djeluju na HER2 receptore dovodi u 40%, a u nekim studijama i u 60%, do potpune patološke remisije karcinoma. Pacijenti čiji tipovi karcinoma imaju pozitivne hormonske receptore pokazuju najlošiji odgovor na neoadjuvantnu kemoterapiju i potpunu patološku remisiju u svega 8%. Kod takvih hormonski ovisnih karcinoma s izraženim hormonskim (estrogenskim i progesteronskim) receptorima potrebno je razmotriti neoadjuvantnu hormonsku terapiju. Prema kliničkim studijama, uglavnom se neoadjuvantna hormonska terapija aplicira kroz 3 – 4 mjeseca, no za maksimalni učinak, prema nekim znanstvenim radovima, potreban je dulji period primjene.

Trenutne etablirane metode za praćenje odgovora na neoadjuvantnu terapiju jesu klinički pregled i konvencionalne slikovne metode (mamografija i ultrazvuk).

Klinički pregled i mjerenje kaliperom provodi se prije svakog ciklusa kemoterapije, odnosno jedanput mjesečno kod hormonske terapije. Točnost kliničkog pregleda kod utvrđivanja potpune patološke remisije iznosi oko 57%, što čini klinički pregled inferiornim u komparaciji s mamografijom (74%) i ultrazvukom (79%). Ako se tvorba više ne palpira prilikom kliničkog pregleda, to ne isključuje prisutnost rezidualnog tumora. Primjena mamografije s tomosintezom povećava točnost procjene odgovora na terapiju. Ultrazvuk se pokazao kao točniji pokazatelj u procjeni veličine karcinoma nakon primjene neoadjuvantne terapije i kao najtočniji pokazatelj odgovora aksilarnih limfnih čvorova. Primjena *shear-wave* elastografije kao nadopuna B ultrazvučnom modu smatra se također korisnom u praćenju i procjeni odgovora na neoadjuvantnu terapiju. Smanjenjem tvrdoće karcinoma već nakon nekoliko ciklusa može se utvrditi pozitivan odgovor na preoperativnu terapiju.

Magnetska rezonancija smatra se najosjetljivijom i najpreciznijom u procjeni tumorskog odgovora na neoadjuvantnu terapiju. Prema studijama, pozitivna prediktivna vrijednost iznosi oko 93%, dok negativna oko prosječnih 65%, što ukupnu dijagnostičku točnost snižava na 84%. Također MR-om izmjerena veličina rezidualnog karcinoma najtočnije odgovara stvarnoj veličini nakon kirurške resekcije. Točnost u procjeni veličine rezidualnog karcinoma pokazala se najvećom kod trostruko negativnih i HER2 pozitivnih tipova karcinoma, a najmanjom kod luminalnih skupina. Na temelju magnetske rezonancije i odsutnosti rezidualnog karcinoma još uvijek nije moguće donijeti odluku o neprovođenju kirurškog zahvata nakon potpunog odgovora na terapiju. U 2 – 23% slučajeva bit će podcijenjena stvarna veličina rezidualnog karcinoma, što će uzrokovati ponavljanje operacije zbog pozitivnih rubova kirurškog preparata. U 6 – 26%, zbog precjenjivanja veličine, izvest će se radikalniji kirurški zahvat nego što je potrebno. MR se pokazao točniji u procjeni odgovora na neoadjuvantnu terapiju kada su u pitanju karcinomi u obliku tvorbe u komparaciji s karcinomima koji se prezentiraju kao *non-mass* nakupljanje kontrastnog sredstva kod kojih se uočava velika diskrepancija između nalaza postterapijskog MR-a i nalaza patologa nakon kirurške resekcije. Koncentrično smanjenje tvorbe smatra se najboljim uzorkom smanjenja tumorske mase. Dokazano je kako je MR precizniji u analizi odgovora na neoadjuvantnu terapiju kod HER2 pozitivnih i trostruko negativnih tumora u komparaciji s luminalnim karcinomima.

Klinički pregled i navedene slikovne metode odgovor na terapiju procjenjuju na temelju mjerenja veličine tumorske mase. Sustavna terapija zahtijeva vrijeme koje će dovesti do promjena u stanicama, smrti stanica i, posljedično, do smanjenja karcinoma. Pouzdana metoda za rano otkrivanje karcinoma koji ne reagiraju na terapiju omogućila bi promjenu terapije ili ranije planiranje operativnog zahvata kako bi se prekinuo daljnji rizik i nuspojave od primjene neefektivne terapije. Danas je u primjeni nekoliko funkcijskih i molekularnih tehnika koje se ne upotrebljavaju u svim centrima rutinski u kliničkoj praksi. Efektivna kemoterapija smanjuje tumorsku ne-

oangiogenezu i mikrovaskularnu permeabilnost, stoga će promjene u nakupljanju kontrastnog sredstva i kinetičke krivulje te parametri na magnetskoj rezonanciji nakon jednog ili dva ciklusa predvidjeti patološki odgovor karcinoma. Difuzijske sekvence komplementarne su kontrastnoj magnetskoj rezonanciji i kvantificiraju kretanje molekula vode unutar tkiva te tako indirektno procjenjuju mikrostrukturnu tkiva. Većina invazivnih karcinoma ima niže vrijednosti difuzije u komparaciji sa zdravim tkivom. Kemoterapija uništava membrane stanica i smanjuje broj malignih stanica u tumoru, što rezultira povećanjem prostora između ostalih stanica i difuzivnosti molekula vode te, posljedično, vrijednosti difuzije karcinoma rastu. Promjene difuzije tkiva mogu se mjeriti nakon jednog ili dva ciklusa neoadjuvantne terapije i prije nego što dođe do smanjenja veličine tumorske mase. Metaanaliza koja je obuhvatila 6 studija o difuzijskim sekvencama pokazala je rezultat od 93% osjetljivosti i 82% specifičnosti difuzijskih sekvenci prilikom procjene odgovora karcinoma na neoadjuvantnu terapiju. Spektroskopija magnetskom rezonancijom (MRS) također je dodatna metoda koja na temelju kvantitativnog mjerenja određenih metabolita može nakon jednog ili dva ciklusa terapije procijeniti odgovor tumora. U pravilu tri tjedna nakon provedene neoadjuvantne terapije, ako nisu prisutne komplikacije, može se pristupiti kirurškom zahvatu.

Adjuvantnom terapijom nazivamo terapiju koju primjenjujemo nakon kirurškog odstranjenja karcinoma. Cilj adjuvantne terapije jest ukloniti eventualne ostatne maligne stanice koje se ne mogu prikazati slikovnim dijagnostičkim metodama. Ovisno o tipu i stadiju karcinoma, ocjenjuje se mogućnost recidiva bolesti te se, sukladno procjeni, određuje potreba za adjuvantnom terapijom. Adjuvantno se primjenjuju kemoterapija, radioterapija te hormonska i biološka terapija. Odluka o odabiru terapije ovisi i o osjetljivosti i beneficijama određene vrste terapije te individualnom riziku za pojavu recidiva. Važni su i podaci o generalnom zdravstvenom statusu pacijenta, dobi, komorbiditetima, ali i preferencijama pacijenata. Liječenje bi trebalo započeti u periodu 2 – 6 tjedana nakon operativnog zahvata. Studije su pokazale drastičan pad efikasnosti sistemne terapije ako se počinje primjenjivati 12 i više tjedana nakon operacije. Svi karcinomi luminalne skupine trebaju biti liječeni hormonskom terapijom. Većina luminalnih A karcinoma, osim onih s visokim rizikom od relapsa, ne zahtijevaju liječenje kemoterapijom zbog slabog odgovora. Luminalni B HER2 negativni karcinomi dvojbeni su po pitanju primjene kemoterapije, a glavna je indikacija loš odgovor na hormonsku terapiju. Luminalni B HER2 pozitivni karcinomi liječe se, osim hormonskom terapijom, i kemoterapijom te lijekovima koji se ciljano vežu na HER2 receptore. Prema studijama, kod tog tipa karcinoma uspješna je kombinacija monokemoterapije i lijekova koji djeluju na HER2 receptore. Prihvatljiva je i kombinacija s hormonskom terapijom. Kod trostruko negativnih i HER2 pozitivnih karcinoma svakako je potrebna adjuvantna kemoterapija, iako danas njihovo liječenje započinje neoadjuvantnom terapijom. Ne savjetuje

se istodobna primjena kemoterapije i hormonske terapije, dok se ciljano djelovanje na HER2 receptore može primjenjivati istodobno s kemoterapijom ili hormonskom terapijom. Hormonska terapija indicirana je kod svih pacijenata s izraženim estrogenskim receptorima. Odabir lijeka primarno određuje menopauzalni status žene. Kemoterapijski protokoli obično se primjenjuju u 4 – 8 ciklusa, a hormonska terapija 2 – 5 godina.

Glavni cilj praćenja nakon završetka liječenja jesu rano otkrivanje recidiva ili novonastalih karcinoma u kontralateralnoj dojci zbog toga što žene oboljele i liječene od karcinoma dojke imaju povećan rizik za pojavu karcinoma u drugoj dojci. Praćenjem se mogu primijetiti i tretirati komplikacije nastale vezano uz primjenu terapije. Također, dobri nalazi praćenja motiviraju pacijente na daljnje uzimanje terapije. Prema ASCO-ovim (*American Society of Clinical Oncology*) smjernicama, nakon provedenih svih predviđenih oblika terapije s pozitivnim ishodom i ozdravljenjem, savjetuje se daljnja kontrola redovitim kliničkim pregledom i mamografijom, i to svakih 3 – 6 mjeseci u prve tri godine te 6 – 12 mjeseci u 4. i 5. godini, a nakon 5 godina jednom godišnje. Ostale dijagnostičke pretrage nisu preporučene, osobito u asimptomatskih pacijentica s urednim nalazima kliničkog pregleda i mamografije. Ako je učinjen pošten operativni zahvat, prvu mamografiju potrebno je učiniti godinu dana nakon inicijalne mamografije i minimalno 6 mjeseci nakon završenog radijacijskog liječenja.

5. Zaključak

Europskim i američkim smjernicama za praćenje pacijentica nakon primarnog liječenja karcinoma dojke preporučuje se detaljno uzimanje anamneze i pažljiv klinički pregled svakih 3 – 6 mjeseci kroz prve 3 godine te svakih 6 – 12 mjeseci kroz 4. i 5. godinu nakon liječenja, nakon čega slijede pregledi na godišnjoj bazi. Od slikovnih pretraga preporučuju se samo godišnji mamografski pregledi, ako nije drugačije indicirano. Ipak, novija istraživanja sve više upućuju na važnost redovitih pregleda MR-om u praćenju pacijentica nakon primarnog kirurškog liječenja, osobito u slučaju poštenih kirurških zahvata. U slučaju praćenja odgovora na neoadjuvantno liječenje, već je dokazana vrijednost MR-a kao najpreciznije slikovne metode. Rana detekcija rezidua ili recidiva karcinoma dojke te pravilna procjena odgovora na neoadjuvantno liječenje imaju veliku ulogu u planiranju daljnjeg liječenja i u prognozi bolesti. Stoga je ključna uloga radiologa u razlikovanju benignih promjena dojke koje mogu biti posljedica terapijskih zahvata od stvarno malignih lezija, a pri čemu multimodalitetni pristup (MMG, UZV i multiparametrijski MR) omogućuje veću dijagnostičku preciznost.

Literatura

- [1] ABRAHAM DC, et al. Evaluation of neoadjuvant chemotherapeutic reponse of locally advanced breast cancer by magnetic resonance imaging. *Cancer* 1996; 78(1):91-100.
- [2] ARNAOUT A, CATLEY C, BOOTH C, MCINNES M, GRAHAM I, KUMAR V, SIMOS D, VAN WALRAVEN C, CLEMONS M. Use of preoperative magnetic resonance imaging for breast cancer: a Canadian population-based study. *JAMA Oncol* 2015;1(9):1238-50.
- [3] AU FW, GHAI S, MOSHONOV H, KAHN H, BRENNAN C, DUA H, CRYSTAL P. Diagnostic performance of quantitative shear wave elastography in the evaluation of solid breast masses: determination of the most discriminatory parameter. *AJR Am J Roentgenol* 2014;203(3):W328-36.
- [4] BALU-MAESTRO C, CHAPELLIER C, BLEUSE A, CHANALET I, CHAUVEL C, LARGILLIER R. Imaging in evaluation of response to neoadjuvant breast cancer treatment benefits of MRI. *Breast Cancer Res Treat* 2002; 72(2):145-52.
- [5] BARR RG, ZHANG Z, CORMACK JB, MENDELSON EB, BERG WA. Probably benign lesions at screening breast US in a population with elevated risk: prevalence and rate of malignancy in the ACRIN 6666 trial. *Radiology* 2013;269(3):701-12.
- [6] BERCOFF J, TANTER M, FINK M. Supersonic shear imaging: a new technique for soft tissue elasticity mapping. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control* 2004;51:396-409.
- [7] BERG WA, COSGROVE DO, DORÉ CJ, SCHÄFER FK, SVENSSON WE, HOOLEY RJ, OHLINGER R, MENDELSON EB, BALU-MAESTRO C, LOCATELLI M, TOURASSE C, CAVANAUGH BC, JUHAN V, STAVROS AT, TARDIVON A, GAY J, HENRY JP, COHEN-BACRIE C. BE1 Investigators. Shear-wave elastography improves the specificity of breast US: the BE1 multinational study of 939 masses. *Radiology* 2012;62(2):435-49.
- [8] BERG WA, MENDELSON EB, COSGROVE DO, DORÉ CJ, GAY J, HENRY JP, COHEN-BACRIE C. Quantitative Maximum Shear-Wave Stiffness of Breast Masses as a Predictor of Histopathologic Severity. *AJR Am J Roentgenol* 2015;205(2):448-55.
- [9] BRKLJAČIĆ B, IVANAC G. Ultrasonography of the breast. In: Dahiya N (Ed). *Small Parts and Superficial Structures. Ultrasound Clinics* 2014;9(3): 391-428.
- [10] BUUCHI L et al. Recommendations for breast imaging follow-up of women with a previous history of breast cancer: position paper from the Italian group for mammography screening (GISMa) and the Italian college of breast radiologists (ICBR) by SIRM. *Radiol Med* 2016; 121(12):891-6.
- [11] COSGROVE DO, BERG WA, DORÉ CJ, SKYBA DM, HENRY JP, GAY J, COHEN-BACRIE C. BE1 Study Group. Shear wave elastography for breast masses is highly reproducible. *Eur Radiol* 2012;22(5):1023-32.
- [12] DOBRUCH-SOBCZAK K, NOWICKI A. Role of shear wave sonoelastography in differentiation between focal breast lesions. *Ultrasound Med Biol* 2015;41(2):366-74.
- [13] Early breast cancer trialists' collaborative group (EBCTCG), Davies C, Godwin J et al. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2011; 378(9793):771-84.
- [14] Early breast cancer trialists' collaborative group (EBCTCG), Peto R, Davies C, et al. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100 000 women in 123 randomised trials. *Lancet* 2012; 379(9814): 432 – 44.

- [15] EVANS A, WHELEHAN P, THOMSON K, BRAUER K, JORDAN L, PURDIE C, McLEAN D, BAKER L, VINNICOMBE S, THOMPSON A. Differentiating benign from malignant solid breast masses: value of shear wave elastography according to lesion stiffness combined with greyscale ultrasound according to BI-RADS classification. *Br J Cancer* 2012;107(2):224-9.
- [16] EVANS A, WHELEHAN P, THOMSON K, McLEAN D, BRAUER K, PURDIE C, JORDAN L, BAKER L, THOMPSON A. Quantitative shear wave ultrasound elastography: initial experience in solid breast masses. *Breast Cancer Res* 2010;12(6):R104.
- [17] FANCELLO A, SORO D, CASTIGLIA P, MARRAS V, MELIS M, COTTU P. Usefulness of magnetic resonance in patients with invasive cancer eligible for breast conservation: a comparative study. *Clin Breast Cancer* 2014;14:114-21.
- [18] FANCELLO A, TURNER RM, DIXON JM, PINNA A, COTTU P, HOUSAMI N. Meta-analysis of the effect of preoperative breast MRI on the surgical management of ductal carcinoma in situ. *BJS* 2015;102:883-93.
- [19] FELDMANN A, LANGLOIS C, DEWAILLY M, MARTINEZ EF, BOULANGER L, KERDRAON O, FAYE N. Shear Wave Elastography (SWE): An Analysis of Breast Lesion Characterization in 83 Breast Lesions. *Ultrasound Med Biol* 2015;41(10):2594-604.
- [20] FOWBLE B, SCHWAIBOLD F. Local-regional recurrence following definitive treatment for operable breast cancer. In: Fowble B, Goodman RL, Glick JH, Rosato EF, eds. *Breast cancer treatment: a comprehensive guide to management*. St Louis, Mo: Mosby-Year Book, 1991; 373-402.
- [21] FOWLER AM, MANKOFF DA, JOE BN. Imaging neoadjuvant therapy responses in breast cancer. *Radiology* 2017; 285: 358- 75.
- [22] GU YL, PAN SM, REN J, YANG ZX, JIANG GQ. Role of magnetic resonance imaging in detection of pathologic complete remission in breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy: a meta-analysis. *Clin Breast Cancer* 2017; 17(4):245-55.
- [23] GWEON HM, CHO N, HAN W, YI A, MOON HG, NOH DY, et al. Breast MR imaging screening in women with a history of breast conservation therapy. *Radiology* 2014;272:366-73.
- [24] GWEON HM, YOUNG JH, SON EJ, KIM JA. Clinical application of qualitative assessment for breast masses in shear-wave elastography. *Eur J Radiol* 2013;82(11):e680-5.
- [25] HRKAČ-PUŠTAHIJA A, IVANAC G, BRKLJAČIĆ B. Ultrasound and Magnetic Resonance Imaging in the evaluation of mammographic BI-RADS 4 and 5 microcalcifications. *Diagn Interv Radiol* 2018; 24:187-94.
- [26] Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Registar za rak Republike Hrvatske. Incidencija raka u Hrvatskoj 2014., Bilten 39, Zagreb, 2016.
- [27] HWANG ES, BEDROSIAN I. Patterns of breast magnetic resonance imaging use: an opportunity for data driven resource allocation. *JAMA Intern Med* 2014;174:1417-8.
- [28] JING H, CHENG W, LI ZY, YING L, WANG QC, WU T, TIAN JW. Early evaluation of relative changes in tumor stiffness by shear wave elastography predicts the response to neoadjuvant chemotherapy in patients with breast cancer. *J Ultrasound Med* 2016; 35(8): 1619-27.
- [29] KHATCHERESSIAN J et al. Breast cancer follow-up and management after primary treatment: American society of clinical oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2013;31:961-5.
- [30] KHATCHERESSIAN JL, HURLEY P, BANTUG E, ESSERMAN LJ, GRUNFELD E, HALBERG F, HANTEL A, HENRY NL, MUSS HB, SMITH TJ, VOGEL VG, WOLFF AC, SOMERFIELD MR, DAVIDSON NE. Breast cancer follow-up and management after primary treatment: American Society of

- Clinical Oncology clinical practice guideline update. (2013) Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 31 (7): 961-5.
- [31] KIM EJ, KANG BJ, KIM SH, YOUN IK, BAEK JE, LEE HS. Diagnostic performance of and breast tissue changes at early breast MR imaging surveillance in women after breast conservation therapy. *Radiology* 2017;284:656–66.
 - [32] KIM H, YOUK JH, GWEON HM, KIM JA, SON EJ. Diagnostic performance of qualitative shear-wave elastography according to different color map opacities for breast masses. *Eur J Radiol* 2013;82(8):e326-31.
 - [33] KIM MY, CHOI N, YANG JH, YOO YB, PARK KS. False positive or negative results of shear-wave elastography in differentiating benign from malignant breast masses: analysis of clinical and ultrasonographic characteristics. *Acta Radiol* 2015;56(10):1155-62.
 - [34] KIM TH, KANG DK, YIM H, JUNG YS, KIM KS, KANG SY. Magnetic resonance imaging patterns of tumor regression after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients: correlation with pathologic response grading system based on tumor cellularity. *J Comput Assist Tomogr* 2012; 36(2): 200-6.
 - [35] KING TA, MORROW M. Surgical issues in patients with breast cancer receiving neoadjuvant chemotherapy. *Nat Rev Clin Oncol* 2015; 12(6): 335-43.
 - [36] KING TA, SAKR R, PATIL S. Clinical management factors contribute to the decision for contralateral prophylactic mastectomy. *J Clin Oncol* 2011;29(16):2158-64.
 - [37] KNUITTEL FM, MENEZES GL, VAN DEN BOSCH MA, GILHUIJS KB, PETERS NH. Current clinical indications for magnetic resonance imaging of the breast. *J Surg Oncol* 2014;110(1):26-31.
 - [38] KO KH, JUNG HK, KIM SJ, KIM H, YOON JH. Potential role of shear-wave ultrasound elastography for the differential diagnosis of breast non-mass lesions: preliminary report. *Eur Radiol* 2014;24(2):305-11.
 - [39] KUMMEL S, HOLTSCHMIDT J, LOIBL S. Surgical treatment of primary breast cancer in the neoadjuvant setting. *Br J Surg* 2014; 101:912-24.
 - [40] LAM DL, HOUSSAMI N, LEE JM. Imaging surveillance after primary breast cancer treatment. *AJR Am J Roentgenol* 2017; 208(3):676-86.
 - [41] LAZARUS E, MAINIERO MB, SCHEPPS B, KOELLIKER SL, LIVINGSTON LS. BI-RADS lexicon for US and mammography: interobserver variability and positive predictive value. *Radiology* 2006;239(2):385-91.
 - [42] LEE SH, CHANG JM, CHO N, KOO HR, YI A, KIM SJ, YOUK JH, SON EJ, CHOI SH, KOOK SH, CHUNG J, CHA ES, PARK JS, JUNG HK, KO KH, CHOI HY, RYU EB, MOON WK; Korean Breast Elastography Study Group. Practice guideline for the performance of breast ultrasound elastography. *Ultrasonography* 2014;33(1):3-10.
 - [43] LEE SH, CHANG JM, HAN W, MOON HG, KOO HR, HWEON HM, KIM WH, NOH DY, MOON WK. Shear-wave elastography for the detection of residual breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 2015; 3:376-84.
 - [44] LEE SH, CHANG JM, KIM WH, BAE MS, SEO M, KOO HR, CHU AJ, GWEON HM, CHO N, MOON WK. Added value of shear-wave elastography for evaluation of breast masses detected with screening US imaging. *Radiology* 2014;273(1):61-9.
 - [45] LEE SH, CHO N, CHANG JM, KOO HR, KIM JY, KIM WH, BAE MS, YI A, MOON WK. Two-view versus single-view shear-wave elastography: comparison of observer performance in differentiating benign from malignant breast masses. *Radiology* 2014;270(2):344-53.

- [46] LI J, DERSHAW DD, LEE CF, JOO S, MORRIS EA. Breast MRI after conservation therapy: usual findings in routine follow-up examinations. *AJR* 2010; 195: 799-807.
- [47] LIEDTKE C, et al. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26:1275 – 81.
- [48] LIM W, PARK EH, CHOI SL, SEO JY, KIM HH, CHANG MA. Breast conserving surgery for multifocal breast cancer. *Ann Surg* 2009;249:87-90.
- [49] MANN RM, KUHL CK, KINKEL K, BOETES C. Breast MR; guidelines from the European Society of Breast Imaging. *Eur Radiol* 2008;(18):1307-18.
- [50] MANN RM, KUHL CK, KINKEL K, BOETES C. Breast MRI: guidelines from the European society of breast imaging. *Eur Radiol* 2008; 18:1309-18.
- [51] MARGOLIS NE, MORLEY C, LOTFI P, et al. Update on imaging of the postsurgical breast. *Radiographics* 2014;34:642–60.
- [52] MC LAUGHIN S, METTENDORF EA, BLEICHER RJ, MCCREADY DR, KING TA. The 2013 Society of Surgical Oncology Susan G. Komen for the Cure Symposium: MRI in breast cancer: where are we now? *Ann Surg Oncol* 2014;21:28-36.
- [53] MCGUIRE KP, TORO-BURGUETE J et al. MRI staging after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: does tumor biology affect accuracy? *Ann Surg Oncol* 2011; 18(11): 3149-54.
- [54] MORIGI C. Highlights from the 15th St Gallen international breast cancer conference 15-18 March, 2017, Vienna: tailored treatments for patients with early breast cancer. *Ecance-medicalscience* 2017; 11:732.
- [55] MORROW M, WATERS J, MORRIS E. MRI for breast cancer screening, diagnosis and treatment. *Lancet* 2011;378:1804-11.
- [56] MUNDINGER A, MARTINI C, MADJAR H, LAUBENBERGER J, GUFLER H, LANGER M. Ultrasound and mammography follow-up of findings after breast saving operation and adjuvant irradiation. *Ultraschall Med* 1996; 17(1):7-13.
- [57] PARSYAN A, ALQATHANI A, MESURROLE B. Impact of preoperative breast MRI on surgical decision making and clinical outcomes: a systematic review. *World J Surg* 2013;37:2134-9.
- [58] PICKLES MD, GIBBS P, LOWRY M, TURNBULL LW. Diffusion changes precede size reduction in neoadjuvant treatment of breast cancer. *Magn Reson Imaging* 2006; 24(7): 843-7.
- [59] PILEWSKIE M, KENNEDY C, SHAPPELL C, HELENOWSKI I, SCHOLTENS D, HANSEN N. Effect of MRI on the management of ductal carcinoma in situ of the breast. *Ann Surg Oncol* 2013;20:1522-9.
- [60] PLECHA DM, PHAM RM, KLEIN N, COFFEY A, SATTAR A, MARSHALL H. Addition of shear-wave elastography during second-look MR imaging-directed breast US: effect on lesion detection and biopsy targeting. *Radiology* 2014;272(3):657-64.
- [61] PRICE ER, WONG J, MUKHTAR R, HYLTON N, ESSERMAN LJ. How to use magnetic resonance imaging following neoadjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer. *World J Clin Cases* 2015; 3(7): 607-13.
- [62] RASTOGI P, ANDERSON SJ, BEAR HD, et al. Preoperative chemotherapy: updates of national surgical adjuvant breast and bowel project protocols B-18 and B-27. *J Clin Oncol* 2008; 26(5):778-85.
- [63] REDDEN MH, FUHRMAN GM. Neoadjuvant chemotherapy in the treatment of breast cancer. *Surg Clin North Am* 2013;93:493–9.
- [64] GUTIERREZ R, HORST KC, DIRBAS FM, IKEDA DM. Breast Imaging Following Breast Conservation Therapy. *Int Urogynecol J* 2018; 27 (3): 975.

- [65] RUBOVSKY G, HORVATH Z. Recent advances in the neoadjuvant treatment of breast cancer. *J Breast Cancer* 2017; 20(2) 119-31.
- [66] SARDANELLI F, BOATES C, BORISCH B, et al. MR of the breast: recommendations from the EUSOMA working group. *Eur J Cancer* 2010;46(8):1296-316.
- [67] SCHNEBLE EJ, GRAHAM LJ, SHUPE MP, et al. Current approaches and challenges in early detection of breast cancer recurrence. *J Cancer* 2014;5:281-90.
- [68] SCHOUTEN VAN DER VELDEN AP, SCHLOOZ-VRIES MS, BOETES C, WOBBS T. MRI of ductal carcinoma in situ: what is its clinical application? A review. *Am J Surg* 2009;198:262-9.
- [69] SENKUS E, et al. Primary breast cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann of Oncol* 2015; 26(5): 8-30.
- [70] SMITH IE, SCHIAVON G. Follow-up tests to detect recurrent disease: patient's reassurance or medical need?. *Breast (Edinburgh, Scotland)* 2013;22 Suppl 2:156-60.
- [71] SORBERO ME, DICK AW, BECJORD EB, AHRENDT G. Diagnostic breast MRI and contralateral prophylactic mastectomy. *Ann Surg Oncol* 2009;16(6):1597-605.
- [72] STEVANOVIĆ R, CAPAK K, BENJAK T, ur. Hrvatski zdravstvenostatistički ljetopis za 2015. godinu. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo 2016.
- [73] SWISHE-Mc CLURE S, BEKELMAN J. Diagnostic imaging use for patients with cancer: opportunities to enhance value. *JAMA Oncol* 2015;1(2):194-5.
- [74] TABÁR L, VITAK B, CHEN TH-H, et al. Swedish two-county trial: impact of mammographic screening on breast cancer mortality during 3 decades. *Radiology* 2011;260(3):658-63.
- [75] VAN BODEGRAVEN EA, VAN RAAIJ JC, VAN GOETHEM M, TJALMA WAA. Guidelines and recommendations for MRI in breast cancer follow-up: A review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2017;218:5-11.
- [76] YOON JH, JUNG HK, LEE JT, KO KH. Shear-wave elastography in the diagnosis of solid breast masses: what leads to false-negative or false-positive results? *Eur Radiol* 2013; 23(9):2432-40.
- [77] YOON JH, GWEON HM, SON EJ, CHUNG J, KIM JA, KIM EK. Three-dimensional shear-wave elastography for differentiating benign and malignant breast lesions: comparison with two-dimensional shear-wave elastography. *Eur Radiol* 2013;23(6):1519-27.
- [78] YOON JH, GWEON HM, SON EJ, HAN KH, KIM JA. Diagnostic value of commercially available shear-wave elastography for breast cancers: integration into BI-RADS classification with subcategories of category 4. *Eur Radiol* 2013;23(10):2695-704.
- [79] YOUN I et al. Ultrasonography-guided surgical clip placement for tumor localization in patients undergoing neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Breast Cancer* 2015; 18(1): 44-9.
- [80] ZHOU J, ZHAN W, CHANG C, ZHANG X, JIA Y, DONG Y, ZHOU C, SUN J, GRANT EG. Breast lesions: evaluation with shear wave elastography, with special emphasis on the "stiff rim" sign. *Radiology* 2014;272(1):63-72.

MALE LEZIJE U DOJCI – ŠIROKOIGLENA ILI KIRURŠKA BIOPSIJA?

Ivan Milas, Mladen Stanec, Zvonimir Zore, Andrej Roth, Tomislav Orešić,
Domagoj Eljuga, Mirko Gulan, Ilija Guteša

Klinički bolnički centar *Sestre milosrdnice*, Zagreb

Sažetak

Prije kirurškog zahvata kod tumora dojke, palpabilnog ili nepalpabilnog, sve se češće izvodi širokoiglena biopsija. Tijekom zadnjeg desetljeća, s napretkom u dijagnostici promjena na dojka, pratimo i izrazit porast biopsija širokom iglom. Ta činjenica nerijetko stavlja cijeli dijagnostički tim pred dilemu je li uz širokoiglenu biopsiju potrebno napraviti i kiruršku biopsiju. U slučaju patohistološkog nalaza invazivnog karcinoma kao rezultata širokoiglene biopsije, uz analizu i drugih kliničkih nalaza, na timu za liječenje raka dojke jest odluka o odgovarajućem pristupu liječenju (adjuvantno ili neoadjuvantno). Za male lezije, kod kojih je učinjena citološka punkcija te je dobiven nalaz karcinoma dojke, ovisno o ostalim nalazima na dojci, može se donijeti odluka o operativnom odstranjenju tvorbe, a nakon dobivanja definitivnog patohistološkog nalaza o nastavku liječenja. Sama širokoiglena biopsija smatra se u odnosu na kirurški zahvat znatno jeftinijim zahvatom, visokopreciznim te netraumatičnim za bolesnicu. Za male lezije u dojci dobivanje određenih patohistoloških nalaza kao što su nalaz intraduktalnog papiloma, nalaz atipične duktalne hiperplazije, lobularnog karcinoma *in situ*, atipične lobularne hiperplazije i ravne atipije epitela te nalaz *radial scar* stavlja pred kliničare izazov treba li pratiti leziju iz koje je dobiven nalaz ili je leziju potrebno kirurški u cijelosti odstraniti.

Gljučne riječi: širokoiglena biopsija; kirurška biopsija; karcinom dojke.

Ne postoji definicija male lezije u dojci, ali se smatra da sve promjene, počevši od onih veličine nekoliko milimetara – koje su nejasne ili sumnjive ili sadrže mikrokalcifikate – traže pokretanje dijagnostičkog postupka. Uobičajena je na prvome mjestu aspiracijska citologija. U upotrebi je dugi niz godina i još je uvijek najekonomičniji način dijagnosticiranja promjena u dojka. Vođena ultrazvukom, smatra se pouzdanom i točnom metodom. Kod dobroćudnih lezija kao što su ciste, upalne promjene, fibroadenomi, fibrocistična bolest (s proliferacijskim epitelnim promjena-

ma ili bez njih) citološki je nalaz i konačna dijagnoza. Dobivanje malignih stanica u citološkom uzorku za radiologa i kirurga kod malih lezija predstavlja izazov te trebaju procijeniti hoće li odmah napraviti širokoigleni biopsiju ili otvorenu kiruršku biopsiju. Zato se postavlja pitanje treba li se u svim slučajevima (koji se mogu verificirati citološkom punkcijom, koja je minimalno invazivni zahvat) citološka punkcija zamijeniti zahvatom koji rezultira većim brojem trauma i koji je skuplji, kao što je biopsija. Za male lezije, gdje imamo pozitivnu citološku punkciju, obradom bez znakova multiplih suspektnih promjena u dojka ili znakova zahvaćenosti limfnih čvorova, nema jedinstvenog stava da je nužno napraviti i širokoigleni biopsiju. U slučaju takvih bolesnica često se preporučuje da se pretrage za histološki podtip raka dojke te određivanje receptora i onkogeni potrebnih za uvođenje ciljane sistemne terapije učine na definitivnom patohistološkom uzorku nakon operativnog zahvata. Dalje je otvoreno pitanje u kojim slučajevima negativne citološke punkcije sugerirati biopsiju širokom iglom ili otvorenu biopsiju. Smatra se da su širokoiglena biopsija i otvorena biopsija opravdane u slučajevima u kojima je citologija limitirana, a to su negativan citološki nalaz uz suspektan nalaz mikrokalcifikata te atipije epitelnih i stromalnih stanica. Ovisno o stupnju atipije ili perzistiranju atipije u kontrolnim punkcijama (u slučaju uzimanja hormonskog nadomjesnog liječenja te tri mjeseca nakon prestanka uzimanja) preporučuje se daljnja provjera (*core* biopsija ili otvorena kirurška biopsija) i patohistološka analiza. Smatra se da citologija u diferencijalnoj dijagnostici malih lezija ima točnost između 60 i 70%, dok je u ostalim slučajevima nalaz ili inadekvatan (C1), atipija (C3) ili suspektan (C4). Zajedno s kliničkim nalazom i kliničkim pretragama (UZV, mamografija i MR), njezina točnost iznosi i do 100%. /tzv. trostruki test/.

Dobivanje patohistološkog nalaza invazivnog karcinoma (B5), nakon širokoiglene biopsije, iz lezija veličine od nekoliko milimetara i većih, traži od kliničara započinjanje kompletne dijagnostičke obrade te, ovisno o ostaloj obradi, prikaz na sastanku tima za liječenje raka dojke i započinjanje liječenja /adjuvantno ili neoadjuvantno/.

No postoji cijeli niz nejasnih promjena u dojci bilo da su otkrivene ultrazvučno, mamografski ili magnetskom rezonancijom na temelju kojih prvenstveno radiolog odlučuje hoće li napraviti širokoigleni biopsiju. Otkrivanje manjih nakupina suspektnih mikrokalcifikata i napredak stereotaksijskih biopsija stavlja biopsiju širokom iglom na prvo mjesto kod takvih mamografskih nalaza. Tijekom zadnjeg desetljeća prati se napredak i ultrazvučno i stereotaksijski vođenih širokoiglenih biopsija te širokoiglenih biopsija vođenih MR-om. Također uvođenje vakuumske asistiranice biopsije dovelo je do uzimanja veće količine tkiva za patohistološku analizu. U slučaju negativnog nalaza širokoiglene biopsije /stereotaksijske biopsije suspektnih mikrokalcifikata/ treba razmotriti u kojim je slučajevima opravdana otvorena kirurška biopsija. Određeni patohistološki nalazi u širokoiglenoj biopsiji traže odgovor na

pitanje treba li napraviti otvorenu kiruršku biopsiju ili ne. Pravi put do konačne dijagnoze traži usku suradnju patologa, radiologa i kirurga. Patologu je znatno teže dati dijagnozu ako nije upućen u radiološki izgled bioptirane tvorbe. Patohistološki nalaz atipične duktalne hiperplazije, ravne atipije epitela, atipične lobularne hiperplazije i lobularnog karcinoma *in situ* te nalaz *radial scar* nemaligne su lezije, ali se smatraju lezijama s visokim rizikom za razvoj karcinoma. Bolesnice s patohistološkim nalazom *radial scar* i atipičnom duktalnom hiperplazijom imaju 2 – 5 puta veći rizik za razvoj karcinoma nego ostala populacija, dok je za 5 – 7 puta povišen rizik za razvoj karcinoma na istoj dojci na kojoj je učinjena širokoiglena biopsija i u nalazu dobivena atipična lobularna hiperplazija i lobularni karcinom *in situ*.

Pitanje kako tretirati bolesnice s takvim patohistološkim nalazom na širokoiglenoj biopsiji još je uvijek kontroverzno. Varira od kirurških ekscizija cijelog područja do praćenja koje uključuje češće preglede i uvođenje određenih lijekova, prvenstveno hormonskih blokatora u smislu kemoprevencije. U novije vrijeme sve se češće za određene lezije, prije kirurškog zahvata, sugerira uvođenje vakuumske asistiranosti biopsije. Trenutno takvi patohistološki nalazi čine nešto manje od 10% ukupnih nalaza na širokoiglenim biopsijama, no smatra se da će njihov postotak rasti s obzirom na napredak i veću preciznost dijagnostičkih metoda. Također, takve patohistološke nalaze na širokoiglenoj biopsiji treba gledati ne samo u svjetlu povećanog rizika od budućeg karcinoma nego i mogućeg već postojećeg karcinoma koji nije verificiran s obzirom na veličinu uzetog uzorka. Kirurška biopsija nakon širokoiglene biopsije za takve patohistološke nalaze obično ima porast broja verificiranih duktalnih karcinoma *in situ* i invazivnih karcinoma. Postotak raste, po nekim studijama i preko 60%, za nalaz atipične duktalne hiperplazije, do 21% za ravnu epitelnu hiperplaziju, do 67% za atipičnu lobularnu hiperplaziju, do 60% za lobularni karcinom *in situ* i do 16% za *radial scar*. Imajući te podatke u vidu, ne iznenađuje da je pristup takvim promjenama u nalazu širokoiglene biopsije kontroverzan. Preporuka je da se takvi nalazi timski razmotre i da se donese odluka o kirurškoj biopsiji ili praćenju u svjetlu veličine lezije, patohistološkog nalaza, usporedbe nalaza dijagnostičkih pretraga prije i nakon širokoiglene biopsije te, po mogućnosti, o upotrebi vakuumske asistiranosti biopsije.

Koliko je navedena problematika izazov za kliničare, govori činjenica da je na tu temu u siječnju 2016. u Zürichu održana 1. konferencija radi postizanja konsenzusa o značenju lezija u dojci koje su nesigurnog malignog potencijala (B3). Tako se za nalaz atipične duktalne hiperplazije u širokoiglenoj biopsiji preporučuje: ako lezija sadrži ADH i još je vidljiva na radiološkim pretragama, treba napraviti kiruršku biopsiju. A ako je fokalno mjesto atipične duktalne hiperplazije kompletno odstranjeno vakuumske asistiranosti biopsijom, može se i pratiti, te – u slučaju inkompletnog odstranjenja – napraviti kiruršku biopsiju. Preporuka za nalaz ravne atipije epitela u širokoiglenoj biopsiji jest da se svakako napravi ekscizija promjene vidljive na

kliničkim pretragama. Na prvome je mjestu vakuumski asistirana biopsija, dok je na drugome kirurška biopsija. Preporuka za lobularnu neoplaziju u nalazu širokoiglene biopsije jest odstranjenje cijele tvorbe vidljive na kliničkim pretragama, na prvome mjestu vakuumski asistiranom biopsijom; kirurška je biopsija na drugome mjestu. Ako je u nalazu vakuumski asistirane biopsije potvrđena lobularna neoplazija a tvorba je odstranjena, preporučuje se dalje samo praćenje. Za papilarne lezije preporučuje se kao definitivna terapija vakuumski asistirana biopsija. Za *phyllodes* tumore preporučuje se otvorena kirurška biopsija, osim u slučaju definitivno benignog *phyllodes* tumora nakon vakuumski asistirane biopsije. Za *phyllodes* tumore graničnog malignog potencijala i maligne tumore preporučuje se široka biopsija sa zdravim rubovima. Za *radial scar* preporučuje se definitivna ekscizija s vakuumski asistiranom biopsijom. Zaključno se za konferenciju održanu u Zürichu može reći da se kirurška biopsija može izbjeći kod većine B3 lezija (osim atipične duktalne hiperplazije i *phyllodes* tumora), a treba preferirati vakuumski asistiranu biopsiju kao preciznu, za bolesnice prihvatljiviju, znatno jednostavniju i jeftiniju metodu nego što je otvorena kirurška biopsija.

Posebno čest klinički problem jest krvareća /secernirajuća/ dojka i citološki nalaz suspektog papiloma ili papilarnog tumora za koji se sugerira biopsija. Ako se radi o samoj retromamilarnoj regiji, tada je tehnički teško napraviti širokoiglenu biopsiju i preferira se operativni zahvat. Za dublje lezije preporučuje se da se napravi širokoiglena biopsija. Histološki nalaz intraduktalnog papiloma na širokoiglenoj biopsiji, posebice ako se radi o malim lezijama (< 1 cm), nosi vrlo mali rizik od razvoja invazivnog karcinoma (< 1%). Za patologa uzorci širokoiglene biopsije imaju jako izraženu fragmentaciju, što predstavlja problem u dijagnostici. Preporučuje se da se mali intraduktalni papilomi nađeni širokoiglenom biopsijom radije prate nego da se radi kirurška biopsija cijele lezije (zaključak studije provedene na 405 bolesnica). Ako se radi o atipičnoj papilarnoj leziji ili papilarnom karcinomu, preporučuje se kirurško odstranjenje lezije.

Širokoiglena biopsija kao prva metoda izbora u tkivnoj dijagnostici raka dojke, čak i za male lezije, rezervirana je za bolesnice kod kojih je operativni zahvat kontraindiciran te nije moguće doći do definitivnog patohistološkog uzorka kirurškim zahvatom.

S obzirom na postojeći trend porasta upotrebe širokoiglene biopsije i vakuumski asistirane biopsije kod malih lezija u dojci, bit će potrebna još tjesnija suradnja radiologa, patologa i kirurga. U prilog izvođenja širokoiglene biopsije i kod malih tumora veličine do 1 cm (posebice 1 – 2 cm) govore rezultati studija u kojima je veća podudarnost u gradusu, statusu estrogenskih receptora kod manjih tumora nego kod tumora većih od 2 cm, drugim riječima – s rastom tumora raste i njegova heterogenost.

Najčešće su u upotrebi igle 14, 16 i 18 gauge. Smatra se da se iglama od 14 gauge dobivaju najbolji uzorci za patohistološku analizu. Studije pokazuju da ultrazvuč-

no vođene širokoiglene biopsije veličine 14 *gauge* daju lažno negativne rezultate u manje od 2% slučajeva. Također postavljanje različitih tipova markacijskih klipsi olakšava kasnije kirurgu označavanje i pronalaženje mjesta potrebnog za biopsiju. Jedna od zamjerki širokoiglenoj biopsiji jest moguće širenje malignih stanica oko tumorskog ležišta te u područje iz kojeg se vade bioptički cilindri. No za sada nema sigurnih dokaza o većem broju recidiva u tih bolesnica nakon završenog liječenja. Jedan od nedostataka širokoiglene biopsije jest stereotaksijski vođena biopsija ako se radi o malim dojčkama i retromamilarnoj regiji. Komplikacije pri samoj biopsiji širokom iglom rijetke su – čine manje od 1%. Među komplikacijama su najčešći hematoma, lokalno krvarenje ili infekcija.

Može se reći da je radiološki vođena širokoiglena biopsija na prvome mjestu i zlatni je standard u dijagnostici kako karcinoma dojke tako i nejasnih lezija u dojci. Zahvaljujući napretku u radiološki vođenim biopsijama, smanjuje se broj kirurških biopsija.

Sve navedeno kirurgu znatno olakšava donošenje odluke o potrebi kirurške biopsije i koliko veliku biopsiju napraviti, posebno za lezije nejasnog malignog potencijala. Ako se širokoiglenom biopsijom dobije nalaz invazivnog karcinoma, tim za liječenje karcinoma dojke donosi odluku na koji način započeti liječenje.

Literatura

- [1] Ko D, et al. The management strategy of benign solitary intraductal papilloma on breast core biopsy. *Clin Breast Cancer* 2017; 17(5):367-72.
- [2] Toss M., et al. Current trials to reduce surgical intervention in ductal carcinoma in situ of the breast: Critical review. *Breast* 2017;35:151-6.
- [3] MENES TS., et al. Subsequent breast cancer risk following diagnosis of atypical ductal hyperplasia on needle biopsy. *JAMA Oncol* 2017; 3(1):36-41.
- [4] RAGETH CJ., et al. First International Consensus Conference on lesions of uncertain malignant potential in the breast (B3 lesions). *Breast Cancer Res Treat* 2016;159(2):203-13.
- [5] CALHOUN BC., et al. Management of flat epithelial atypia on breast core biopsy may be individualized based on correlation with imaging studies. *Mod Pathol* 2015;28(5):670-6.
- [6] MUNCH-PETERSEN HD., RASMUSSEN BB, BALSLEV E. Reliability of histological malignancy grade, ER and HER2 status on core needle biopsy vs surgical specimen in breast cancer. *Apmis* 2014;122(9):750-4.
- [7] WAAIJER, L., et al. Impact of preoperative evaluation of tumour grade by core needle biopsy on clinical risk assessment and patient selection for adjuvant systemic treatment in breast cancer. *Br J Surg* 2015;102(9):1048-55.
- [8] MIDDLETON LP., et al. Most lobular carcinoma in situ and atypical lobular hyperplasia diagnosed on core needle biopsy can be managed clinically with radiologic follow-up in a multidisciplinary setting. *Cancer Med* 2014;3(3):492-9.
- [9] WILDING E, IOFFE OB. Update on Management Implications of Breast Core Biopsy Diagnosis. *AJSP: Reviews & Reports* 2016;21(1): 24-7.
- [10] Guo R, et al. Ultrasound imaging technologies for breast cancer detection and management: A review. *Ultrasound Med Biol* 2018;44(1):37-70.

MULTIDISCIPLINARNI TIM U SVAKODNEVNOJ KLINIČKOJ PRAKSI ZBRINJAVANJA BOLESNICA S RAKOM DOJKE

Ingrid Belac-Lovasić, Franjo Lovasić, Ana Marija Bukovica, Iva Skočilić,
Damir Vučinić

Klinički bolnički centar *Rijeka*, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci

Sažetak

Optimalno liječenje raka dojke, kao i većine malignih bolesti, danas zahtijeva suradnju liječnika više različitih specijalnosti. To je nužno dovelo do stvaranja multidisciplinarnih timova i multidisciplinarnog pristupa u liječenju. Cilj multidisciplinarnog tima jest izrada plana dijagnostike i načina liječenja, čime se nastoji ubrzati dijagnostička obrada bolesnika te poboljšati kvaliteta i ishod liječenja. Liječnici različitih specijalnosti koji čine multidisciplinarni tim sastaju se u određenom trenutku da bi raspravljali o određenom bolesniku (bolesnicima), a svaki član tima može samostalno pridonijeti u donošenju dijagnostičkih i terapijskih odluka o bolesniku. Multidisciplinarni tim za bolesti dojke čine: radiolog, patolog, citolog, specijalist nuklearne medicine, onkolog, kirurg koji se bavi bolestima dojke, kirurg supspecijalist plastične i rekonstrukcijske kirurgije, ginekolog koji se bavi humanom reprodukcijom, psiholog, fizijatar, više medicinske sestre i činovnice. Svi zajedno surađuju i daju preporuke u svezi s dijagnostikom i liječenjem bolesnika, u skladu s relevantnim smjernicama prema kojima se donose odluke o načinu liječenja i preporučenoj dijagnostičkoj obradi za svaku bolesnicu s rakom dojke. Rad multidisciplinarnog tima tako omogućuje izbjegavanje „gubitka bolesnice u sustavu“ i izbjegavanje udvostručavanja dijagnostičkih postupaka. Time se postiže ušteda vremena i financijskih sredstava. Komunikacijom u multidisciplinarnom timu prati se slijed dijagnostike i liječenja bolesnika. To sve utječe na veće povjerenje bolesnika prema liječnicima. Prema preporukama EUSOMA-e: minimalni broj bolesnica s rakom dojke (liječenih u kliničkoj ustanovi koja se bavi bolestima dojke) čiji je slučaj prije i poslije operacije prikazan na sastanku multidisciplinarnog tima treba biti 90%, dok je cilj kojem treba težiti 99%. Multidisciplinarni tim trebao bi se sastajati barem jednom tjedno, a za koordinaciju rada tima potreban je voditelj tima, najčešće onkolog ili kirurg. Brojni navodi iz recentne stručne literature prikazali su kako multidisciplinar-

nost u liječenju bolesnica s rakom dojke dovodi do brže dijagnostičke obrade, bržeg početka liječenja nakon postavljanja dijagnoze i boljih rezultata liječenja. Multidisciplinarnost donosi osobitu korist bolesnicama s ranim invazivnim rakom dojke jer je, prema suvremenim smjernicama, primjena suvremene sistemske terapije prije operacije često opravdano indicirana, a radom multidisciplinarnog tima neoadjuvantno liječenje provodi se znatno češće.

Ključne riječi: multidisciplinarni tim; rak dojke.

Uvod

Prema definiciji, multidisciplinarni tim (MDT) skupina je liječnika različitih specijalnosti koji se sastaju u određenom trenutku (bilo fizički na jednom mjestu ili preko videa ili zahvaljujući telekonferenciji) da bi raspravljali o određenom bolesniku (bolesnicima), a svaki član tima može samostalno pridonijeti u donošenju dijagnostičkih i terapijskih odluka o bolesniku. Članovi MDT-a za bolesti dojke zajedno surađuju i daju preporuke u svezi s dijagnostičkom obradom i liječenjem bolesnica s rakom dojke, ili sumnjom na rak dojke, u skladu s relevantnim smjernicama, prema kojima se donose odluke o načinu liječenja i preporučenoj dijagnostičkoj obradi za svaku pojedinu bolesnicu. Prema preporukama EUSOMA-e (*European Society of Breast Cancer Specialists*) iz 2017. godine o pokazateljima kvalitete liječenja bolesnica s rakom dojke, navodi se da je za bolesnice s rakom dojke minimalni preporučeni postotak onih koje bi trebale biti prije i poslije operacije prezentirane na sastanku multidisciplinarnog tima (MDT) 90%, dok je cilj kojem treba težiti 99%. Tomu je razlog to što multidisciplinarnost omogućuje najbolji odabir optimalnog liječenja bolesnica s rakom dojke prema smjernicama i kliničkim kriterijima, što uključuje i odabir liječenja koje je možda nestandardno, ali je za određenu bolesnicu - zbog njezinih individualnih karakteristika i specifičnih potreba - optimalno (npr. stariji bolesnici s manje agresivnim malignim tumorom). Prednosti MDT-a prikazane su u brojnim radovima, a neke su od njih donošenje boljih kliničkih odluka, a time i poboljšana kvaliteta liječenja (brža dijagnostička obrada, optimalna terapija, bolji rezultati liječenja uključujući i bolje preživljenje). Sastanci MDT-a važan su nastavni element za usavršavanje mladih stručnjaka. Budući da optimalno liječenje velike većine malignih bolesti danas zahtijeva suradnju liječnika više različitih specijalnosti, osim MDT-a za bolesti dojke, u svakom većem kliničkom centru danas postoje brojni multidisciplinarni timovi poput: tima za kolorektalni karcinom, tima za tumore pluća, tima za tumore glave i vrata, tima za melanom, tima za ginekološke tumore, tima za tumore CNS-a, tima za urogenitalne tumore... Svaki multidisciplinarni tim bavi se: bolesnicama s novootkrivenom malignom bolešću prije operacije, kada se donosi odluka o načinu liječenja i potrebnoj dijagnostici, te nakon operacije, kada je definitivnim patohistološkim nalazom i operacijom utvrđeno točno stanje (proširenost) bolesti, kao i bolesnicama s lokalnim povratom bolesti i bolesnicama s udaljenim metastazama.

Multidisciplinarni tim za bolesti dojke čine:

- a) dijagnostički dio tima: radiolog, patolog, citolog, specijalist nuklearne medicine
- b) terapijski dio tima: onkolog, kirurg koji se bavi bolestima dojke, kirurg sup-specijalist plastične i rekonstrukcijske kirurgije
- c) rehabilitacijski dio tima: psiholog, fizijatar, ginekolog koji se bavi humanom reprodukcijom
- d) ostali članovi tima: više medicinske sestre i činovnice.

Multidisciplinarni tim za bolesti dojke u KBC-u Rijeka osnovan je 2002. godine. Voditelj je tima onkološki kirurg. Radi učinkovitijeg rada tima, voditelj tima u našoj ustanovi vodi sastanak uvijek po istoj, uhodanoj shemi. U daljnjem tekstu prikazana je shema rada tima u našoj ustanovi, koja može biti različita u drugim ustanovama, međutim važno je da je način rada dobro uhodan i dobro prilagođen specifičnostima određene ustanove kako bi rad tima bio što učinkovitiji. Tim se sastaje jednom tjedno, početkom tjedna, uvijek u isto vrijeme. Prikazuju se slučajevi bolesnica s rakom dojke ili sa sumnjom na rak dojke kod kojih je potrebno odlučiti o potrebnoj dijagnostičkoj obradi i načinu liječenja, odnosno slučajevi s rakom dojke kod kojih još nije provedeno operativno liječenje, a potom se prikazuju slučajevi operiranih bolesnica s definitivnim patohistološkim (PH) nalazom:

1) Prezentiraju se slučajevi iz ambulate za bolesti dojke gdje je potrebno mišljenje radiologa: a) - nepalpabilne sumnjive lezije (mikrokalcifikati, male sumnjive lezije) kod kojih se pretpostavlja da će biti za otvorenu kiruršku biopsiju uz prethodnu UZV ili stereotaksijsku markaciju, biopsiju širokom iglom stereotaksijski vođenu mamografski ili UZV vođenu biopsiju širokom iglom; b) - bolesnice s karcinomom dojke ili sumnjivim lezijama ili dvojbjenim nalazima iz drugih ustanova za koje je potrebno mišljenje radiologa;

2) Prikazuju se slučajevi bolesnica s rakom dojke predviđeni za biopsiju limfnog čvora stražara (SLNB) s obzirom na to da se SLNB radi jednom tjedno u skupini do šest bolesnica, upotrebom ručne gama-sonde s pripremkom nanokoloida obilježenog tehnecijem-99m. Budući da je često riječ o manjim lezijama, određuje se u kojih će bolesnica biti potrebna prijeoperacijska markacija (slučajevi s nepalpabilnom lezijom);

3) Prezentiraju se slučajevi bolesnica za koje kirurg nakon pregleda u ambulanti za bolesti dojke pretpostavlja da će biti indicirano operativno liječenje kao primarno liječenje i slučajevi gdje u obzir dolazi ili operativno ili neoadjuvantno liječenje kao primarno. Također se prikazuju slučajevi predviđeni za radikalno kirurško liječenje kod kojih se planira i rekonstrukcija dojke;

4) Radiolog prikazuje novodijagnosticirane karcinome ili sumnjive promjene na osnovi radiološke dijagnostike;

5) Onkolog prezentira slučajeve bolesnica nakon završenog neoadjuvantnog liječenja za operativno liječenje, slučajeve za biopsiju regionalnih ili lokalnih recidiva i rebiopsiju metastaza radi patohistološkog retestiranja u svrhu ciljanog liječenja;

6) Patolog izvještava i interpretira gotove PH nalaze gore navedenih slučajeva s nalazima ER, PgR i HER2 receptora, odnosno nalazom podtipa karcinoma. Najčešće su to nalazi biopsije širokom iglom (CNB). Citolog izvještava nalaze citoloških punkcija;

7) Prezentiraju se svi slučajevi predviđeni za operativni zahvat u tekućem i nadolazećem tjednu do ponovnog sastanka MDT-a. To su bolesnice s jasnom indikacijom za operaciju, kod kojih je u najvećem broju slučajeva na prethodnom sastanku tima zaključeno da je potrebno operativno liječenje, učinjena je prijeoperativna priprema, imaju termin za prijam u Kliniku za kirurgiju i za koje je, u dogovoru s njima, donesena odluka o vrsti operativnog liječenja;

8) Prikazuju se bolesnice operirane prethodnog tjedna - patolog izvještava o najvažnijim elementima definitivnog opširnog PH nalaza (stanje rubova, veličina i podtip tumora, broj zahvaćenih limfnih čvorova u pazuhu, stanje limfnih čvorova stražara,...) i donosi se odluka o daljnjem liječenju. Sve bolesnice čiji je slučaj prikazan pred MDT-om nakon sastanka tima dobiju zaključak MDT-a u pisanom obliku koji potpisuju liječnici koji su sudjelovali u radu MDT-a. Najveći broj bolesnica s karcinomom dojke i sumnjivim lezijama dojke koje se upućuje na MDT dolazi iz ambulate za bolesti dojke. Ambulantu vodi kirurg supspecijalist kirurške onkologije koji se bavi onkološkim bolestima dojke. Jedan dio kirurga obučen je radu s UZV-om dojki, što se pokazalo vrlo korisnim u procjeni sumnjivih palpabilnih lezija, kao i nepalpabilnih upućenih iz drugih ustanova. Radi brže obrade kod visokosuspektivnih palpabilnih lezija, najčešće se odmah u ambulanti radi ručno vođen (ili UZV-om vođen) CNB. Bolesnice kod kojih je potrebna dodatna dijagnostička obrada dobiju na sastanku MDT-a termin izvođenja pretrage, a bolesnice koje se upućuju na daljnje onkološko liječenje dobiju termin za pregled onkologa i onkološko liječenje. Iako je u donošenju odluke o načinu liječenja i odabiru dijagnostičkih postupaka najvažnije mišljenje voditelja tima, onkologa, kirurga, patologa i radiologa, svi članovi MDT-a pridonose sveukupnom boljem radu tima, uključujući i medicinske sestre i činovnice (obavještavanje bolesnica o terminima zakazanih pregleda i pretraga, upisivanje nalaza i zaključka MDT-a, koji bolesnik kasnije dobiva u pisanom obliku, s potpisom liječnika članova MDT-a). Nastoji se da svaka bolesnica s rakom dojke liječena u KBC-u *Rijeka*, prije odluke o bilo kakvom kirurškom ili onkološkom liječenju te poslije operacije, bude prikazana pred MDT-om.

Slijedi prikaz načina obrade i rada MDT-a u našoj ustanovi kroz slučaj bolesnice s ranim rakom dojke. Bolesnica se upućuje u ambulantu za bolesti dojke, gdje se učini klinički pregled i uvid u učinjene pretrage, preporuča se potrebna dodatna

rutinska obrada ako nije učinjena, na osnovi kliničkog pregleda i dostupnih nalaza (mamografije, UZV-a, MR-a, i drugih koji su priloženi) pretpostavi se vrsta operacijskog liječenja, odredi se datum prijema u bolnicu (uz procjenu realnog vremena potrebnog za dodatnu obradu i prijeoperacijsku pripremu), bolesnica se zabilježi za prikaz na prvom sljedećem sastanku MDT-a (obično u vremenu unutar tjedan dana od pregleda, sa sažetkom svih glavnih dostupnih podataka). Na sastanku MDT-a prezentiraju se nalazi i klinički status; ako se smatra potrebnim, na sastanku tima indicira se dodatna dijagnostička obrada te se odredi i datum za potrebnu dodatnu pretragu, potvrdi se mišljenje MDT-a o vrsti operativnog zahvata ili se odgodi odluka o liječenju i prijemu u bolnicu do kompletiranja potrebne dodatne obrade. Tjedan dana nakon operativnog zahvata bolesnica se ponovno prezentira na sastanku MDT-a - patolog ukratko iznosi PH nalaz s najvažnijim podacima i donosi se odluka o daljnjem liječenju, bolesnik dobiva termin i pisani nalaz te se, prema zaključku tima, upućuje na daljnje liječenje.

MDT odluku o liječenju donosi na temelju:

- izvješća kirurga nakon prvog kliničkog pregleda
- izvješća radiologa o rezultatima slikovnih dijagnostičkih pretraga
- izvješća patologa o rezultatima tkivne dijagnostike (PH nalaz, nalaz citološke punkcije tankom iglom)
- osobitosti bolesnice (dob, morbiditet, menopauzalni status, stadij bolesti, želja bolesnice).

Rasprava. Rak dojke heterogena je bolest koja zahtijeva dobru radiološku i patohistološku dijagnostiku te kirurško i onkološko liječenje. Analizirajući rad MDT-a na osnovi studija iz trideset i devet zemalja, Taylor i sur. navode da je multidisciplinarnost u liječenju raka dojke obvezna u dvije trećine centara u Europi. Hong i sur. u preglednom radu iz 2010. navode da je u dvanaest studija (od kojih se četiri odnose na rak dojke) utvrđena znatna povezanost između rada MDT-a i boljeg preživljenja. Kesson i sur. analizom slučajeva 13.722 bolesnice u Škotskoj sa simptomatskim rakom dojke u razdoblju 1990. - 2000. g. zaključuju da je prije uvođenja rada MDT-a smrtnost od raka dojke bila 11% viša u određenim područjima u odnosu na susjedna područja, a nakon uvođenja rada MDT-a u tim područjima smrtnost je bila 18% niža u odnosu na ta susjedna područja, gdje se nije radilo u MDT-ovima. Eaker i sur. došli su do sličnog zaključka analizirajući sedam okruga jedne regije u Švedskoj, gdje je u jednom okrugu sedmogodišnje relativno preživljenje bolesnica s rakom dojke bilo znatno lošije nego u ostalim, a nakon uvođenja MDT-a razlike u preživljenju više nije bilo. Odavno je poznat pozitivan utjecaj na ishod liječenja raka dojke ako liječenje provode iskusni specijalisti u većim regionalnim centrima s većim brojem slučajeva raka dojke godišnje u usporedbi s manjim centrima, uključujući liječe-

nje većeg broja bolesnica s karcinomom dojke po pojedinom liječniku. U centrima gdje po liječniku kirurzi godišnje operiraju više od 50 slučajeva karcinoma dojke, gdje radiolozi godišnje očitaju velik broj mamografija, gdje postoje specijalisti dobro obučeni u UZV-u dojki s velikim brojem slučajeva godišnje te gdje postoje patolozi koji se ciljano bave patologijom karcinoma dojke i onkolozi koji se ciljano bave onkološkim liječenjem karcinoma dojke, veći je postotak slučajeva ranog otkrivanja raka dojke, veći je broj poštenih operacija dojke i neoadjuvantno liječenih bolesnica s rakom dojke te je veća učestalost adjuvantnog liječenja. Objedinjavanjem rada multidisciplinarnog pristupa kroz djelovanje MDT-ova ti se rezultati dodatno poboljšavaju. Haward i sur. prikazali su analizom rada sedamdeset i dva centra za liječenje raka dojke da je veći broj slučajeva po liječniku i timu značajan čimbenik koji pridonosi boljem i efikasnijem kliničkom radu. Pokazano je i da je vrlo važna uloga medicinskih sestara obučenih za rad s bolesnicama s karcinomom dojke (*breast cancer nurses* - BCN), što u našim okolnostima možda nije dovoljno naglašeno. Nasuprot tome u Ujedinjenom Kraljevstvu BCN je obvezni član MDT-a. Uloga BCN-ova često je ključna za kontakt s bolesnicima. Glavni elementi njihove uloge u radu MDT-ova jesu pružanje informacija i podrške bolesnicama s rakom dojke, njihovo zastupanje i koordinacija. One imaju važnu ulogu u procjeni i osiguranju potreba pacijenata (uključujući fizičke, psihološke, društvene, duhovne, seksualne i kulturne potrebe). Ranija dijagnoza i bolji rezultati liječenja doveli su do povećanja populacije žena s dugotrajnim preživljenjem od raka dojke. U tih bolesnica provodi se često dugotrajno liječenje i redovite dugotrajne kontrole, što ih dugotrajno suočava s utjecajima raka i liječenja na svakodnevne životne okolnosti, a što utječe na njihovu kvalitetu života. BCN-ovi imaju važnu ulogu u identificiranju potreba i problema tih bolesnica te u prikladnom upućivanju bolesnica na rješavanje tih problema pružanjem odgovarajućih informacija i medicinskih usluga. Najčešći primarni način liječenja ranog invazivnog raka dojke kod tumora promjera < 2 cm jest kirurško liječenje. U bolesnica s karcinomom dojke > 2 cm danas je sve češće primarno liječenje neoadjuvantnom sistemskom terapijom. I liječenje bolesnica s lokoregionalnim recidivom nakon mastektomije i poštredne kirurgije dojke radioterapijom kompleksno je i zahtijeva multidisciplinarni pristup. Da bi bolesnica bila adekvatno tretirana, potrebna je dobra suradnja svih specijalnosti koje su uključene u dijagnostiku, liječenje i potporu bolesnici: radiologa, onkološkog kirurga, plastičnog kirurga, patologa, citologa, onkologa, specijalista nuklearne medicine, fizijatra, liječnika obiteljske medicine, medicinske sestre, psihologa, socijalnog radnika, ginekologa, genetičara. Kao posljedica svega navedenog, uzimajući u obzir činjenicu da je svaka bolesnica s određenom dijagnozom te određenog stadija invazivnog karcinoma jedinstveni slučaj, multidisciplinarni pristup nameće se sam po sebi kao najbolje rješenje. Svaka specijalnost ima svoje mjesto i ulogu u MDT-u za bolesti dojke. Npr. uloga radiologa najvažnija je u inicijalnoj dijagnozi i otkrivanju sumnjivih lezija na osnovi slikovnih

pretraga - mamografije, UZV-a, MR-a dojki s kontrastnim sredstvom; procjene proširenosti bolesti prije neoadjuvantnog liječenja. Kasnije je radiolog potreban radi lokalizacije nepalpabilne lezije prije kirurške biopsije i procjene učinka neoadjuvantnog liječenja. Patolog postavlja patohistološku dijagnozu raka dojke kojom se određuje podtip tumora i njegova biološka agresivnost. Jedini specijalist koji prati cijeli tijek liječenja bolesnice s rakom dojke i povezuje sve specijalnosti jest onkolog. Istražujući provođenje odluka MDT-a, Rajan i sur. analizirali su 3.230 odluka MDT-ova koje su se odnosile na 705 bolesnica. Većina bolesnica prikazana je na sastanku MDT-a u dva navrata, a prosječno je po bolesnici doneseno pet odluka MDT-a. Na inicijalnom dijagnostičkom sastanku MDT-a slučaj bolesnice bio bi prikazan prvi put, kada bi bila potvrđena inicijalna patohistološka dijagnoza i donesena odluka o kirurškom ili neoadjuvantnom liječenju. Drugi put slučaj bolesnice na sastanku MDT-a bio bi prikazan najčešće nakon operacije, kada bi se donosila odluka o daljnjem adjuvantnom liječenju. Na svakom sastanku MDT-a donosile su se različite odluke, od kojih su najčešće bile: odluka o novoj biopsiji širokom iglom, odluka o dodatnoj dijagnostičkoj obradi uključujući mamografiju, UZV, MR, CT, scintigrafiju skeleta i sl., odluke o kirurškom liječenju dojke i aksile, odluke o onkološkom liječenju uključujući kemoterapiju, hormonsku terapiju i radioterapiju. Sve odluke donesene na sastanku MDT-a članovi tima smatrali su u trenutku donošenja najboljima za liječenje bolesnica, a bolesnice su ih mogle prihvatiti ili odbiti nakon informiranog razgovora s liječnikom. Odluke su se mogle klasificirati u ove skupine: MDT predlaže jednu mogućnost za koju se svi članovi MDT-a slažu da je najbolji izbor za bolesnika (u 84,4% slučajeva - 2.728/3.230), MDT predlaže jednu od dvije najbolje mogućnosti (2,6%), MDT predlaže „fleksibilni plan“ liječenja (9%), bez odluke MDT-a (4%; uključuje bolesnike bez dokumentiranog plana liječenja što se tiče kirurškog ili onkološkog liječenja, npr. bolesnik prikazan na MDT-u učinio je SLNB a da to nije zabilježeno u planu liječenja MDT-a). U 91,5% slučajeva odluke donesene na sastanku MDT-a bile su provedene u praksi. U 4,5% slučajeva odluke MDT-a nisu provedene. U 4% slučajeva (128/3.230) na sastanku MDT-a nije bila donesena odluka o određenom pitanju, a najčešće se to odnosilo na kirurgiju aksile (50% - 64/128), endokrinu terapiju (20% - 26/128), a u 15% slučajeva (19/128) bolesnice su operirane nakon neoadjuvantnog liječenja bez ponovnog prikaza i rediskusije na MDT-u. Od 4,5% odluka (146 od sveukupno 3.230) koje nisu provedene u 82% slučajeva (120/146) zaključeno je da nisu provedene opravdano zbog izbora bolesnika (51% - 61/120), dodatnih informacija o bolesti dostupnih nakon sastanka MDT-a (45% - 54/120) ili zbog pogrešne odluke MDT-a (u samo 4% slučajeva - 5/120). Ispravnost odluke MDT-a ovisi o potrebnoj količini kliničkih informacija o bolesti i bolesniku prisutnoj u vrijeme sastanka MDT-a. U oko polovice slučajeva odluka MDT-a nije provedena zbog dodatnih informacija o bolesti nakon sastanka tima, a u 50% slučajeva liječenje je odbijeno jer je to bio bolesnikov izbor, što govori o važnosti uloge bolesnika u donošenju ko-

načne odluke o liječenju. Analizirajući provođenje odluka MDT-a, Rajan i sur. zaključili su da slučaj svake bolesnice kod koje je predviđeni način liječenja kasnije promijenjen treba ponovo prije liječenja biti raspravljen pred MDT-om. Mišljenje kliničara o radu MDT-a u liječenju karcinoma dojke svakako je pozitivno. Prema Sainiju i sur., 31% vrlo je zadovoljno, a 50% zadovoljno je radom MDT-a. Taylor i sur. navode da više od 90% zdravstvenih djelatnika koji sudjeluju u liječenju malignih bolesti smatra da rad MDT-a pridonosi donošenju boljih kliničkih odluka, boljoj koordinaciji zdravstvene skrbi za bolesnika, donošenju većeg broja medicinskih odluka temeljenih na dokazima i time poboljšanju sveukupne kvalitete liječenja. Međutim samo 9% smatra da rad MDT-a poboljšava stopu preživljenja. Preglednom analizom uloge MDT-a u liječenju raka dojke koja je obuhvatila trideset i devet zemalja Saini i sur. pokazali su da je rad MDT-a povezan s kraćim periodom od dijagnoze do liječenja (29,6 dana s MDT-om nasuprot 42,4 dana bez MDT-a), što je znatno utjecalo na zadovoljstvo bolesnika liječenjem, znatno je češće korištena neoadjuvantna terapija i udio poštenih operacija dojki bio je veći. Prosječno trajanje sastanka MDT-a iznosilo je < 1 sat u 29% slučajeva, 1 - 1,5 sati u 52% slučajeva te > 1,5 sati u 18% slučajeva. U većini slučajeva (82%) sastanci MDT-a održavali su se jednom tjedno.

Zaključak. Multidisciplinarni pristup u liječenju raka dojke danas je zlatni standard. Prednosti su prikaza pred MDT-om: bolja interdisciplinarna suradnja i komunikacija, brža obrada bolesnica i brži početak liječenja, standardizirano i kvalitetnije liječenje, bolje preživljenje bolesnica liječenih uz MDT i bolja kvaliteta života onkoloških bolesnica (zbog većeg broja neoadjuvantno liječenih i većeg broja pošteno operiranih). Stoga treba nastojati da sve bolesnice s malignom bolešću dojke budu prikazane na sastanku MDT-a prije operacije ili neoadjuvantnog liječenja, kao i poslije operacije ili nakon završetka neoadjuvantnog liječenja.

Literatura

- [1] TAYLOR C. i sur. Benefits of multidisciplinary teamwork in the management of breast cancer. *Breast Cancer: Targets and Therapy*; 2013;5:79-85.
- [2] Department of Health. *Manual for Cancer Services*. London: Department of Health; 2004.
- [3] BIGANZOLI L. i sur. Quality indicators in breast cancer care: An update from the EU-SOMA working group. *Eur J Cancer* 2017;86:59-81.
- [4] RAJAN S. i sur. Multidisciplinary decisions in breast cancer: does the patient receive what the team has recommended? *Br J Cancer* 2013; doi:10.1038/bjc.2013.267
- [5] HONG NJ i sur. Examining the potential relationship between multidisciplinary cancer care and patient survival: an international literature review. *J Surg Oncol* 2010;102(2): 125-34.
- [6] KESSON EM i sur. Effects of multidisciplinary team working on breast cancer survival: retrospective, comparative, interventional cohort study of 13,722 women. *BMJ* 2012; 344:e2718.

- [7] EAKER S i sur. Regional differences in breast cancer survival despite common guidelines. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14(12): 2914-8.
- [8] SELBY P i sur. Benefits from specialised cancer care. *Lancet* 1996;348(9023):313-8.
- [9] KINGSMORE Di sur. Why does specialist treatment of breast cancer improve survival? The role of surgical management. *Br J Cancer*. 2004;90(10):1920-5.
- [10] LEE-FELDSTEIN A i sur. Treatment differences and other prognostic factors related to breast cancer survival. Delivery systems and medical outcomes. *JAMA* 1994;271(15):1163-8.
- [11] HAND R i sur. Hospital variables associated with quality of care for breast cancer patients. *JAMA* 1991;266(24):3429-32.
- [12] YARNOLD JR i sur. Management of breast cancer. Refer women to multidisciplinary clinics. *BMJ* 1994; 308(6930):168-71.
- [13] SAINSBURY R. Organization of breast cancer services. *Cancer Treat Rev* 1997;23(Suppl 1):S3-S11.
- [14] SCHIPPER H i sur. Herodotus and the multidisciplinary clinic. *Lancet* 1995; 346(8986):1312-3.
- [15] DURANT JR. How to organize a multidisciplinary clinic for the management of breast cancer. *Surg Clin North Am* 1990;70(4):977-83.
- [16] HAWARD R i sur. Breast cancer teams: the impact of constitution, new cancer workload, and methods of operation on their effectiveness. *Br J Cancer*. 2003; 89(1):15-22.
- [17] REDMAN S i sur. Improving supportive care for women with breast cancer in Australia: the challenge of modifying health systems. *Psycho-Oncology* 2003;12(6):521-31.
- [18] HALKETT G i sur. The role of the breast care nurse during treatment for early breast cancer: the patient's perspective. *Contemp Nurse* 2006;23(1):46-57.
- [19] LAFFERTY J i sur. Continuity of care for women with breast cancer: a survey of the views and experiences of patients, carers and health care professionals. *Eur J Oncol Nurs* 2011;15(5): 419-27.
- [20] AMIR Z i sur. The professional role of the breast care nurse in multidisciplinary breast care teams. *Eur J Oncol Nurs* 2004;8(4):306-14.
- [21] RICHARDSON A i sur. Holistic Common Assessment of Supportive and Palliative Care Needs for Adults with Cancer: Assessment Guidance. London: Cancer Action Team; 2007.
- [22] RICHARDSON A i sur. Knowledge, ignorance and priorities for research in key areas of cancer survivorship: findings from a scoping review. *Br J Cancer* 2011;105 Suppl 1:S82-S94.
- [23] ARMES J i sur. Patients' supportive care needs beyond the end of cancer treatment: a prospective, longitudinal survey. *J Clin Oncol* 2009; 27(36):6172-9.
- [24] National Cancer Action Team. Personalised Information: Cancer Information Prescriptions. Our Progress So Far. NCAT: London; 2011.
- [25] BEAVER K i sur. Comparing hospital and telephone follow-up after treatment for breast cancer: randomised equivalence trial. *BMJ* 2009; 338:a3147.
- [26] TAYLOR C i sur. Multidisciplinary Team Members' Views about MDT Working: Results from a Survey Commissioned by the National Cancer Action Team. London: National Cancer Action Team; 2009.
- [27] THORNTON S i sur. Multidisciplinary team working: the emperor without clothes? *British Journal of Hospital Medicine (London)* 2012; 73(4):186-7.

- [28] Saini KS i sur. Role of the multidisciplinary team in breast cancer management: results from a large international survey involving 39 countries *Ann Oncol* 2012; 23:855-9.
- [29] Chang JH i sur. The impact of a multidisciplinary breast cancer center on recommendations for patient management: the University of Pennsylvania experience. *Cancer* 2001;91(7): 1231-7.
- [30] Cianfrocca ME i sur. A multidisciplinary team approach to efficient breast cancer diagnosis. *J Clin Oncol* 2017; 34(7): suppl 88-88.

LOKALNA TERAPIJA OLIGOMETASTATSKOG RAKA DOJKE –INDIKACIJE I TERAPIJSKI DOMETI

Martina Bašić Koretić, Antonio Juretić, Fedor Šantek, Paula Podolski,
Nera Šarić, Marko Bebek, Maja Baučić, Sanja Šandrk, Majana Soče

Klinika za onkologiju, KBC Zagreb

Sažetak

Metastatski je karcinom dojke, usprkos napretku u liječenju, neizlječiva bolest. U određenoj podskupini pacijentica radi se o oligometastatskoj bolesti, te bi se kombinacijom sve naprednijih sistemskih terapija i agresivnije lokalne terapije kod njih moglo postići dugogodišnje preživljenje s očuvanom kvaliteto-
tom života.

Ključne riječi: oligometastatska bolest; lokalna terapija; dugogodišnje pre-
življenje.

Karcinom dojke najčešći je karcinom u žena, a u oko 5 – 10% slučajeva javlja se kao inicijalno metastatska bolest [1]. Kod 20 – 30% pacijentica s ranim karcinomom dojke bolest s vremenom progredira s razvojem udaljenih metastaza [2]. Zahvaljujući sve boljem liječenju koje uključuje različite terapijske modalitete te boljem razumijevanju tumorske biologije, preživljenje se kod pacijentica s karcinomom dojke IV. stadija kontinuirano poboljšava [3]. Velika retrospektivna analiza na više od 21.000 pacijentica prikazala je podatke iz kojih je vidljivo da je došlo do produljenja medijane preživljenja s 20 mjeseci u kohorti pacijentica liječenih u razdoblju 1988. – 1991. na 26 mjeseci u pacijentica koje su liječene 2007. – 2011. U multivarijantnoj analizi desetogodišnje preživljenje bilo je povezano s hormonski ovisnim karcinomom, kirurškim zahvatom dojke, većom životnom dobi, veličinom tvorbe te bračnim statusom, kao i vremenom u kojem je pacijentica liječena [4].

Karcinom dojke heterogena je bolest, a tijekom desetljeća postojao je niz teorija o prirodi i načinima liječenja – od toga da je to inicijalno isključivo lokalna bolest do teorije da je svaki karcinom dojke inicijalno sistemska bolest. Istina je vjerojatno, kao i uvijek, u sredini, što je postavila i Hellmanova teorija o karcinomu dojke kao spektru različitih bolesti [5]. U kliničkoj praksi karcinom dojke upravo se tako i prezentira, od potpuno lokalne do opsežne diseminirane bolesti. Između tih krajnjih

stanja postoji oligometastatska bolest. Pojam oligometastatske bolesti predstavljen je 1995. teorijom da je u određenih pacijentica bolest ograničena te da se terapijom može postići dugogodišnje preživljenje. Isprva je koncept slabo prihvaćen, čak i često osporavan, a pokazalo se da je zapravo relativno čest i uglavnom podcijenjen. U oligometastatskoj bolesti tumorske stanice nisu u potpunosti razvile sposobnost metastaziranja, stoga su sekundarizmi lokalizirani ili su malog broja. S daljnjom progresijom bolesti razvija se veća sposobnost širenja tumorskih stanica [6]. Metastaze se pojavljuju kada nestabilne tumorske stanice koloniziraju tkivo udaljeno od primarnog tumora. S napretkom genetskih istraživanja i molekularne biologije sve je više podataka da određeni klonovi stanica imaju potencijal razvitka metastaza. Zanimljiva studija Navina i suradnika pokazala je genetsku povezanost primarnog karcinoma dojke i jetrene metastaze s obzirom na to da je profil broja kopija gena bio jednak, što bi indiciralo da je metastaza potekla upravo iz uznapređovalog primarnog tumora, a ne od neke ranije ili potpuno nove populacije stanica. Istovremeno je postojala subpopulacija stanica primarnog karcinoma dojke koja nije bila prisutna u metastazi, nije metastazirala, nije imala potencijal metastaze [7]. Primarni tumori sastavljeni su od heterogenih populacija stanica i nemaju svi isti potencijal metastaziranja [8]. Yachida i suradnici, koristeći sekvencijske tehnike analize genoma u pacijenata s karcinomom gušterače, došli su do iznimno zanimljivih podataka da postoji evolucija stanice – bar desetljeće od inicijalne mutacije do pojave maligne stanice, te još pet godina do postizanja metastatskog potencijala. Taj vremenski okvir mogao bi biti prirodni tijek po kojem oligometastatska bolest zapravo predstoji opsežnoj polimetastatskoj bolesti [9].

Iako je teško definirati točno što znači oligometastatska bolest, danas se smatra da su to pacijentice koje imaju ograničen broj metastaza, tipično od jedne do pet, te jedno ili mali broj metastatskih sjela [10]. Nepoznata je prava incidencija oligometastatskog karcinoma dojke. Opisuje se, prema podacima, u 1 – 10% novo-otkrivenih karcinoma dojke, no često se u kliničkim studijama srećemo s oligometastatskom bolesti u 50 – 90% pacijentica. S poboljšanjem slikovnih tehnika i jasnim smjernicama o praćenju pacijentice, karcinom dojke uspijevamo sve češće dijagnosticirati u toj fazi bolesti [11,12]. Postoji niz terapijskih opcija u liječenju karcinoma dojke, a u tijeku je niz studija koje donose u kliničku praksu i brojne nove terapije. Zahvaljujući multimodalnom pristupu, prognoza bolesnica s ranim karcinomom dojke, kao i u metastatskoj bolesti, značajno se poboljšala. Razvitkom i boljih i preciznijih dijagnostičkih metoda, prvenstveno PET-CT-a, pokazalo se da je u nekim studijama i do 16% pacijentica imalo oligometastatsku bolest u stadijima I – IIIB primarnog tumora [12].

U liječenju metastatske bolesti okosnica je sistemska terapija, dok su do sada lokalne terapije – kirurgija i radioterapija – tradicionalno korištene u palijativne svrhe. Cilj liječenja metastatske bolesti bio je produžiti preživljenje uz očuvanu kvalitetu

života [13]. Sistemska terapija međutim sve uspješnije kontrolira metastatsku bolest, a novije ciljane terapije s boljim profilom nuspojava uspješno poboljšavaju i kakvoću života. U određenoj podskupini pacijentica možemo čak reći da je metastatski karcinom dojke kronična bolest. Koliku ulogu u tom stadiju bolesti imaju lokalne terapije? Koji je njihov učinak kod liječenja metastaza, a koji kod liječenja primarnog tumora? Retrospektivne studije na tisućama pacijentica pokazale su u većini slučajeva poboljšanje u ukupnom preživljenju kod pacijentica koje su podvrgnute radikalnom zahvatu primarnog karcinoma dojke, prvenstveno operativnom zahvatu [14,15], iako postoje studije i o učinku radikalne radioterapije [16,17]. Mogući razlozi pozitivnih studija prvenstveno su odabir pacijentica dobrog općeg stanja, mlađe pacijentice, uklanjanje nidusa – primarnog sjela bolesti kao izvora novih presadnica, obnova imunološkog odgovora, smanjenje tumorskog opterećenja, uklanjanje potencijalno rezistentnih klonova tumorskih stanica [18]. Nedostaje još uvijek pravi konsenzus o tome ima li operativni zahvat primarnog karcinoma dojke ili nema povoljan učinak na prognozu metastatske bolesti. Rezultati studija, koje su mahom retrospektivne, nisu u potpunosti usuglašeni. Prospektivna indijska studija na više od 700 žena s *de novo* metastatskim karcinomom dojke pratila je ishod liječenja nakon što su pacijentice podijeljene u dvije podskupine – one koje su operirale primarni karcinom dojke i one koje nisu, s medijanom praćenja od 23 mjeseca. Pacijentice su dobivale sistemsku terapiju antraciklinima i taksanima. Preživljenje pacijentica kod kojih je proveden operativni zahvat bilo je 19,2 mjeseca u odnosu na 20,5 mjeseci bez operativnog zahvata, dok je preživljenje do progresije bolesti bilo značajno lošije kod operiranih žena, 11,3 vs. 19,8 mjeseci. Dvogodišnje preživljenje bilo je 41,9% vs. 43%, te je navedena studija pokazala kako nema dokaza da lokalna terapija poboljšava preživljenje. Kao nedostatak studije autori su naveli da brojne pacijentice nisu primale preporučenu sistemsku terapiju, prvenstveno HER2 terapiju, te da nije bilo podanalize prognoze kod hormonski pozitivnih kao ni kod oligometastatskih pacijentica, posebno zato što su uključene pacijentice sa simptomatskom metastatskom bolesti [19]. Druga značajna prospektivna studija faze III, MF07-01 studija, pokazala je da odstranjivanje primarnog tumora ima povoljan učinak na preživljenje. Pacijentice su bile podijeljene u dvije podskupine, ovisno o operativnom zahvatu dojke, prije početka sistemske terapije. Trogodišnje preživljenje bilo je 60% kod pacijentica s lokalnom terapijom u odnosu na 51% bolesnica sa samo sistemskom terapijom, a dužim praćenjem (medijan 40 mjeseci) primijećeno je bolje preživljenje kod pacijentica koje su operirale primarni tumor dojke, s medijanom preživljenja od 46 vs. 37 mjeseci. Statistički značajna razlika bila je vidljiva kod pacijentica koje su imale metastaze samo u kostima, s HR+/HER2- tumorom dojke, te dobi ispod 55 godina [20]. Prema ESMO smjernicama za metastatski karcinom dojke, operativni zahvat primarnog sjela generalno nema utjecaj na preživljenje, osim u pacijentica s koštanim metastazama, a u određenoj podskupini pacijentica kod kojih se sistemskom

terapijom postigla remisija, lokalna terapija s ciljem izlječenja također je terapijska opcija i može se provesti u svrhu poboljšanja preživljenja [21]. Metaanaliza petnaest studija iz 2012. godine na više od 30.000 pacijentica pokazala je da je radikalni lokoregionalni zahvat neovisni prognostički čimbenik s kojim je povezano značajno poboljšanje preživljenja. Učinak je bio vidljiv neovisno o dobi, mjestu metastaza i HER2 statusu, izravno proporcionalan primjeni sistemske terapije, radioterapije i obrnuto proporcionalan hormonskom statusu [22]. Retrospektivna studija na 300 žena, iz 2017. godine, također je pokazala sljedeći učinak: kod 177 žena provedena je i lokalna terapija, najvećim dijelom radioterapija (u 95 žena). Dvogodišnje i petogodišnje preživljenje bilo je bolje kod pacijentica koje su primile lokalnu terapiju, s tim da samo radioterapija bez kirurškog zahvata nije imala učinka na prognozu. Medijan preživljenja bio je nakon operativnog zahvata 36 mjeseci, nakon samo radioterapije 24 mjeseca, nakon kombinirane lokalne terapije 30 mjeseci, a bez lokalne terapije 18 mjeseci [23]. Choi i suradnici 2017. godine proveli su studiju na 245 žena s IV. stadijem karcinoma dojke. Lokoregionalna terapija bila je, uz sistemsku terapiju, provedena kod 82 pacijentice (u 27 operativni zahvat, u 46 operativni zahvat i radioterapija, te u 9 samo radioterapija). Petogodišnje preživljenje bez znakova lokalnog povrata bolesti iznosilo je 61%, a ukupno preživljenje 71% [24]. Talijanska studija iz 2017. godine, na 113 pacijentica s *de novo* metastatskim HER2+ karcinomom dojke, pokazala je značajno bolje preživljenje do progresije bolesti ako je operiran i primarni tumor dojke, HR 0.65 (95% CI, 0.43-0.97; $P = .035$), kao i ukupno preživljenje, HR 0.53 (95% CI, 0.30-0.95; $P = .034$) [24], a iste rezultate pokazala je i studija na 39 žena s početka 2018. godine u kojoj je većina pacijentica mastektomirana, s 50% pacijentica preživjelih nakon 48 mjeseci. Rizik progresije bio je veći s većim tumorskim opterećenjem (HR=2.96, 95% CI: 1.23-7.13), dok je protektivni čimbenik bio upravo operativni zahvat (HR=0.2; 95% CI: 0.07-0.57)[25].

Što je s lokalnom terapijom metastatskih promjena?

Postoji niz lokalnih terapija koje mogu dovesti do ablacije metastatskih promjena:

1. Operativni zahvati – kirurške tehnike sve su naprednije, sve preciznije, sa sve manjim perioperativnim morbiditetom i mortalitetom. Unatrag više desetljeća metastazektomija je opcija koja je u nekim malignim bolestima dovela i do dugogodišnjeg preživljenja bez znakova bolesti; primjer su metastazektomije jetre kod kolorektalnog karcinoma ili NET-a.

2. RFA (od engl. *radiofrequency ablation*): koristi radiovalove niskih frekvencija koji generiraju toplinu unutar tumorskih tvorbi uzrokujući nekrozu tumorskog tkiva. Relativno je sigurna metoda, s mortalitetom do 0,8% te morbiditetom do u 10% pacijenata. Efikasna lokalna kontrola može se postići posebno ako se radi o solitarnim lezijama manjim od 3 cm u dijametri, udaljenim od velikih krvnih žila. U kar-

cinomu dojke mali je broj podataka o učinku te metode. Studija iz 2013. godine pokazala je bolji lokalni odgovor u jetri, u odnosu sistemsku terapiju, s preživljenjem od 47 vs. 9 mjeseci [26]. U studiji 2018. godine radiofrekventna ablacija aplicirana je kod 29 pacijentica s jednom ili više metastaza. Medijan preživljenja nakon ablacije bio je 29,3 mjeseca, neovisno o broju i volumenu metastaza (ablacija je učinjena na svim vidljivim lezijama u jetri). Iako je to studija jednog centra, podaci su pokazali moguću vrijednost te metode kao alternative kirurškoj resekciji uz minimalni morbiditet [27].

3. TACE (od engl. *Trans-arterial chemoembolisation*): metoda korisna kod neresektabilnih lezija, s intravaskularnom administracijom lijeka i embolizacijom krvnih žila hranilica. Također je malo podataka o učinku embolizacije jetrenih metastaza kod metastatskog karcinoma dojke. Postoje podaci o palijativnom učinku, no u pojedinim slučajevima kemoembolizacija je dovela do značajnog produljenja vremena do progresije bolesti [28]. Kombinacija kemoembolizacije i sistemske terapije kod metastaza jetre u studiji Duana i suradnika pokazala se uspješnijom u odnosu na samu sistemsku terapiju (trogodišnje preživljenje od 47,6% vs. 7,4%) [29]. Studija iz 2017. godine pokazala je učinak kombinacije gemcitabina i mitomicina, s odgovorom od 84,2% pacijentica – stabilnu bolest u jetri imalo je 47,4%, a parcijalni odgovor 36,8% bolesnica, bez ozbiljnijih nuspojava liječenja. Medijan preživljenja nakon kemoembolizacije bio je 13,2 mjeseca, s naglaskom da je provedena u palijativne svrhe [30]. I dalje međutim nedostaje pravih studija, te postoji niz nedoumica – o pravoj indikaciji za taj postupak, potrebi za ponavljanjem embolizacije, sekvenciji sa sistemskom terapijom, kao i lokalnoj aplikaciji monokemoterapije ili polikemoterapije.

4. Radioembolizacija, selektivna interna radioterapija: metoda u kojoj se koriste mikrosfere veličine 20 – 60 mikrona (*SIR spheres*), koje sadrže radioaktivni itrij, a apliciraju se kroz kateter postavljen izravno u krvnu žilu. Veličina omogućuje ulaz sfera do razine kapilara, uz emisiju zračenja na dubinu od 2,5 mm u okolno tkivo.

5. SBRT (od engl. *stereotactic body radiotherapy*)

Uloga radioterapije u metastatskoj bolesti zadnjih je godina velikim koracima prošla put od isključivo palijativne do potencijalno kurativne uloge. Niz studija pokazuje da dodatkom radioterapije na metastatska sjela postizemo bolje preživljenje. U oligometastatskoj bolesti 3D radioterapija smatra se standardom, omogućuje aplikaciju veće tumorske doze uz redukciju doze na okolna zdrava tkiva. SBRT omogućuje preciznu radioterapiju u jednoj ili nekoliko frakcija. Postoji cijeli spektar tehnika, doza i frakcioniranja. Optimalna doza po frakciji i broj frakcija nije u potpunosti definiran, do sada postoje empirijski podaci. Najčešće se aplicira 1 – 5 frakcija u dozi od 10 – 20 Gy, s visokom dozom u centru tumora i naglim padom doze na rubu tvorbe, što otežava liječenje tvorbi većih od 4 – 5 cm u promjeru. Uz

izravan citotoksični učinak na tumorske stanice, SBRT ima i učinak na krvožilje i stromu oko tumora, a visoke intratumorske doze mogu biti puno efikasnije od standardne radioterapije kada se radi o hipoksičnim ili matičnim stanicama. Aktivacija imunološkog odgovora smatra se također važnim učinkom radioterapije na kontrolu tumora [31]. Puno je studija koje su istraživale SBRT u liječenju metastatske bolesti, s različitim primarnim sijelima i mjestima metastaza. Različit je i odgovor zabilježen ovisno o histologiji i mjestu metastaze. Ukupni podaci pokazuju da SBRT može postići lokalnu kontrolu 67 – 95%, s učinkom boljim od operativnog zahvata uz manje nuspojava, a može se aplicirati na veći broj promjena i na više sijela metastatske bolesti [32]. Pacijentice s karcinomom dojke u odnosu na neke druge solidne tumore imaju bolju prognozu, bez progresije bolesti u prosjeku od 36% pacijentica nakon dvije godine, s ukupnim preživljenjem od 47% nakon pet godina. Lokalna kontrola također je bolja u odnosu na druga tumorska sijela, do 87%, što potvrđuje teoriju da bolja lokalna kontrola može imati učinak na preživljenje [33]. Lokalna je kontrola kod plućnih metastaza nakon dvije godine vidljiva kod 80% pacijentica, s preživljenjem od 50%, a tek u 5% vidljiva je toksičnost veća od stupnja 3. Lokalna kontrola u jetri varira između 57 i 92%, a nuspojave su rijetke. SBRT bi mogao biti od posebnog značenja kod metastaza u kralježnici i mozgu, pogotovo jer omogućuje reiradijaciju [31]. Kombinacija sistemske terapije i SBRT-a mogla bi postići optimalnu kontrolu oligometastatske bolesti. Nedostaju još uvijek točne definicije ciljnog volumena i doza te smjernice za izbor optimalnih pacijenata za lokalnu terapiju, no SBRT bi mogao postati neizostavan dio terapijske strategije [34]. Zadnjih godina svjedoci smo da radioterapija može pojačati imunološki odgovor mikrookoliša na tumorske stanice, pojačati imunogenost tumora. Kao mogući učinci radioterapije opisuju se veća izraženost tumorprezentirajućih antigena, izlučivanje citokina i kemokina, pojačana aktivacija T-limfocita, uz istovremeni antitumorski, no i protumorski efekt. Velik je napredak učinjen u razumijevanju učinka radioterapije, te postoji niz podataka u kojoj je kombinacija radioterapije i imunoterapije postigla značajne rezultate u pacijenata s uznapredovalim i pretretiranim malignim bolestima različitih sijela. Podaci kojima se raspolaže još su uvijek međutim za mali broj pacijenata u ispitivanjima faze I. i II., kojima je prethodio niz pretkliničkih studija [35]. U metastatskom karcinomu dojke kombinacija imunoterapije u brojnim studijama uz dodatak radioterapije mogla bi poboljšati preživljenje do progresije bolesti te ukupno preživljenje. Objavljeni su podaci terapije pembrolizumabom i atezolizumabom kod trostruko negativnog karcinoma dojke, ipilimumabom, kao i podaci s LAG-3 antagonistima i kabiralizumabom [36].

Lokalna terapija, kirurgija i radioterapija, poznatog su učinka u slučaju moždanih metastaza. Oko 5% svih pacijentica s karcinomom dojke razvije moždane metastaze kod HER2 pozitivne bolesti i znatno veći postotak s medijanom preživljenja oko 14 mjeseci, a kod HER2+ i trostruko negativnih karcinoma dojke 2 – 16 mjeseci.

Kod malog broja pacijentica moždane presadnice jedino su sijelo diseminacije, s boljom prognozom i mogućim dugogodišnjim preživljenjem [37]. U slučaju solitarnih metastaza operativni zahvat i radioterapija pokazali su se uspješnijim od radioterapije, s pojedinačnim slučajevima dugogodišnjeg preživljenja. Gama-nož ili radiokirurgija indicirana je kod pacijentica s 1 – 3 metastatske promjene. Usporedbom SRS-a i konvencionalne radioterapije endokranija, SRS je pokazao značajno bolji učinak s medijanom preživljenja od 25,4 vs. 4,7 mjeseci [38]. U drugoj studiji kombinacija radiokirurgije i operativnog zahvata na 17 metastatskih lezija u 10 pacijenata postigla je trogodišnju lokalnu kontrolu od 90% i preživljenje od 51,9% [39].

Dvojbi oko učinka lokalne terapije nema ni kod koštanih metastaza. Kostu su mjesto prvog relapsa bolesti u više od 50% pacijentica, a solitarno su mjesto relapsa u 17 – 37% pacijentica. Češće se javljaju u pacijentica s hormonski ovisnim karcinomom dojke, niskoga gradusa, nerijetko su asimptomatske [40]. Dodatni povoljni učinak, uz lokalnu terapiju, ima aplikacija bisfosfonata, a prognoza je bolja ako se radi o solitarnoj koštanoj metastazi. U slučaju patoloških fraktura indicirana je kirurška terapija, a značajno bolji medijan preživljenja zabilježen je upravo kod solitarne koštane metastaze, od 65 mjeseci [41]. Radioterapija je okosnica liječenja koštanih metastaza, posebno ako se radi o metastazama kralježnice. Iako je palijativni učinak u smislu smanjenja boli i održanja koštane mase tradicionalno bio cilj radioterapije, uz sistemsku terapiju, radioterapija i SBRT doveli su do produženja preživljenja bez progresije bolesti [33]. Niz studija pokazao je učinak na koštane metastaze, SBRT je postigao lokalnu kontrolu do 73% nakon dvije godine, a preživljenje do 49%, uz bolji profil nuspojava [42]. Milano i suradnici 2009. godine ispitali su učinak SBRT-a na 40 bolesnica s 85 metastatskih lezija u kostima, s dvogodišnjim preživljenjem od 76% i četverogodišnjim od 59% [44]. Međutim, važno je naglasiti da je povezan s većim rizikom od razvoja kompresivnih fraktura [43].

Jetra je često mjesto progresije bolesti, najčešće karcinoma gastrointestinalnog trakta, pluća, dojke. Lokalna terapija, uključujući operativni zahvat ili SBRT, značajno je poboljšala preživljenje tih pacijenata, a posebno se to odnosi na resekciju jetrenih metastaza kod kolorektalnog karcinoma s desetogodišnjim preživljenjem od 17 – 28%, NET tumora ili melanoma [45]. Medijan preživljenja pacijentica s karcinomom dojke i metastazama jetre velikog je raspona, 27 – 49 mjeseci, lošiji je kod pacijentica s većim brojem metastaza, trostruko negativne bolesti te progresije bolesti unutar dvije godine od adjuvantnog liječenja [46]. Uz nove terapijske opcije, medijan je produžen, no kod većine pacijentica bolest progredira, i to prvenstveno u jetri. No kod malog broja pacijentica, do 5%, radi se o izoliranim, samo jetrenim promjenama koje imaju bolju prognozu, te mogućnost dugogodišnjeg preživljenja nakon resekcije metastaza ili SBRT-a [47]. Prema studiji iz 2011. godine, nakon resekcije jetrenih metastaza petogodišnje preživljenje bilo je 25 – 42%, dok je prognostički čimbenik bila R0 resekcija [48]. Studija iz 2016. godine na 2.150 pacijenata prikazala

je učinak lokalnog zahvata kod izoliranih metastatskih promjena jetre uslijed karcinoma dojke. Izolirano je ukupno 167 pacijentica koje su imale samo metastaze u jetri (8%), te je uspoređivana prognoza onih koje su primile lokalnu terapiju jetre (operativni zahvat, RFA), uz sistemsku terapiju, u odnosu na one koje su bile samo na sistemskoj terapiji. Medijan praćenja bio je 73 mjeseca. Pacijentice su češće imale hormonski pozitivan tumor te primile adjuvantnu kemoterapiju i radioterapiju. Kod pacijentica koje su imale lokalnu terapiju metastaza jetre bilo je manje tumorsko opterećenje i duži period od postavljanja dijagnoze (53 vs. 30 mjeseci). Medijan do povrata bolesti bio je 28,5 mjeseci, no nije bilo razlike u ukupnom preživljenju, ali je 15% pacijenata bilo bez znakova povrata bolesti i pet godina nakon operativnog zahvata. Prognostički čimbenici u toj studiji bili su pozitivnost limfnih čvorova aksile, terapija trastuzumabom i brojnost metastaza jetre (solitarna ili multiple) [49]. Europska studija iz 2018. godine istražila je na gotovo 3.900 pacijenata učinak operativnog zahvata na jetri. Kod 139 pacijentica učinjena je metastazektomija. Medijan preživljenja nakon resekcije bio je 82 vs. 31 mjesec, a petogodišnje preživljenje 69% vs. 24%. Zbog značajnog učinka, zaključak autora studije bio je da bi resekcija jetrenih metastaza trebala biti preporučena kao terapijska opcija u određenih pacijentica [50]. Ercolani i suradnici u radu objavljenom također 2018. godine prikazali su desetogodišnje preživljenje kod pacijentica s resekcijom jetre – zahvat je proveden kod 51 pacijentice, medijan broja metastaza bio je 2, solitarna metastaza bila je prisutna u 47% pacijentica, do veličine od 4 cm, bez perioperativnog mortaliteta. Petogodišnje preživljenje iznosilo je 36%, a 8,9% pacijentica bilo je živo nakon 10 godina. Prognoza je bila povezana s promjerom tumorske tvorbe, PR statusom, trostruko negativnim karcinomom. Resekcija jetre pokazala se kao terapijska opcija s obećavajućim učinkom kod određenih pacijentica, najizraženije kod tumora manjih od 5 cm i kod hormonski ovisnog karcinoma dojke [51]. Određeni broj pacijenata, međutim, ne može se podvrgnuti operativnom zahvatu. Dok konvencionalna radioterapija nije dovoljno uspješna u eradikaciji metastaza bez nuspojava s obzirom na relativnu radioosjetljivost jetrenog tkiva, SBRT omogućuje aplikaciju ablativnih doza zračenja, a učinkovitost i sigurnost metode potvrđena je u brojnim studijama, s lokalnom kontrolom do 80% [52,53].

Pluća su također često mjesto razvoja metastaza. Lokalna terapija plućnih metastaza u praksi je već godinama i u određenih pacijenata dovela je do dugogodišnjih preživljenja. Još 1997. godine Pastorino i suradnici pokazali su na više od 5.200 pacijenata s plućnim metastazama različitih primarnih sijela petogodišnje preživljenje od 36% nakon kompletne metastazektomije, dok je nakon nekompletne preživljenje iznosilo 13% [54]. Iako je metastazektomija plućnih metastaza standard u nekim tumorskim sijelima, uloga kirurške resekcije kod karcinoma dojke nejasna je, a studije su provedene na visokoselektiranim pacijentima. Uloga metastazektomije ima i dijagnostičku ulogu kako bi se potvrdilo radi se li se upravo o metastazi ili drugom

primarnom sijelu (u 7 – 66% slučajeva). Friedel i suradnici prikazali su podatke s medijanom preživljenja od 59 mjeseci kod pacijentica s najboljim prognostičkim čimbenicima: DFI (od engl. *disease free interval*) više od tri godine, solitarna i kompletno resecirana metastaza, uz sistemsku terapiju. Istovremeno su kod pacijentica koje su bile samo na sistemske terapiji potpun odgovor postigli kod 33% njih, s medijanom preživljenja od 37 mjeseci [55]. Yhim i suradnici istraživali su učinak kirurške resekcije plućnih promjena (manje od 4 tvorbe), uz sistemsku terapiju, s povoljnim učinkom kod pacijentica s malim brojem malih metastaza [56]. Slične je podatke pokazao i Planchard, pokazujući preživljenje od 45% nakon pet godina od metastazektomije, s naglaskom na činjenici da su za operativni zahvat pacijentice pomno izabirane [57]. U studiji iz 2012. godine medijan preživljenja bio je 73,2 mjeseca, petogodišnje preživljenje 54,4%, značajno bolje kod DFI-ja duljeg od 36 mjeseci, kompletne metastazektomije s R0 resekcijom te unilateralnih metastaza i multiplih operacija. Sam operativni zahvat dokazao se kao sigurna procedura s niskim perioperativnim morbiditetom i mortalitetom [58]. Retrospektivna studija o učinku kirurške terapije operabilnih plućnih metastaza od karcinoma dojke provedena je na 90 pacijentica, od koji je 11 multiplih operirano različitim kirurškim zahvatima od resekcije do pneumektomije, s potpunom resekcijom od 89%. Ukupno petogodišnje preživljenje bilo je 54%, desetogodišnje 40%, s medijanom od 6,3 godine, a 15 pacijentica preživjelo je bez relapsa i 10 godina nakon operativnog zahvata. Najvažniji čimbenici ponovo su bili DFI dulji od 3 godine te stadij primarnog sijela. Značajno je bilo duže preživljenje kod pacijentica sa stadijem I. kod operacije dojke u odnosu na one s višim stadijem [59]. Radioterapija unazad više godina nije imala značajnijeg mjesta u liječenju plućnih metastaza. Retrospektivne studije provedene na pacijenticama s plućnim metastazama, između ostalog i dojke, nakon uvođenja SBRT-a, pokazale su međutim lokalnu kontrolu do 90% i preživljenje do 84% [60]. Takahashi i suradnici objavili su retrospektivnu analizu učinka SBRT-a na 42 pacijenta, s dvogodišnjom kontrolom od 87% i preživljenjem od 65% [61]. Dokazana je sigurnost i efikasnost u kliničkim studijama faze I. i II., sa sigurnom dozom od 48 – 60 Gy u tri frakcije te lokalnom kontrolom nakon dvije godine postignutom u 96% lezija, bez nuspojava stupnja 4 [62]. Nema prospektivnih studija koje uspoređuju kiruršku metastazektomiju i SBRT, no Widder i suradnici su u svojoj studiji prikazali dugogodišnje preživljenje nakon zračenja plućnih metastaza od 49% nakon pet godina, u odnosu na 41% nakon metastazektomije, što govori u prilog u najmanju ruku ne manje vrijedne tehnike [63], a prospektivna studija iz 2012. godine pokazala je šestogodišnje preživljenje od 20% nakon SBRT oligometastaza, s podskupinom pacijentica s karcinomom dojke i šestogodišnjim preživljenjem od 47% [33]. Scorsetti i suradnici su u radu iz 2016. godine u opservacijskoj studiji pokazali učinak stereotaksijske radioterapije na metastatske promjene i učinak postupka na prognozu. SBRT je proveden na 1 – 3 plućne ili jetrene metastatske promjene (bez detektiranih metastatskih promjena

izvan te dvije lokalizacije), pacijentice koje su imale metastaze na drugim lokalizacijama trebale su odgovoriti na sistemsku terapiju, bar u smislu stabilne bolesti, biti dobrog općeg stanja, bez znakova visceralne krize, s manje od 5 plućnih i jetrenih lezija, do maksimalno 5 cm u promjeru. Bile su aplicirane doze 48 – 75 Gy u 3 – 4 frakcije. Primarni cilj bio je lokalna kontrola, sekundarni ukupno preživljenje i preživljenje bez znakova bolesti. Uključene su 33 pacijentice s ukupno 43 lezije koje su zračene, s medijanom praćenja od 24 mjeseca. Lokalna kontrola postignuta je u 98% pacijentica nakon prve godine te 90% kontrole nakon 2 i 3 godine. Potpun odgovor bio je vidljiv u 53,2%, djelomični odgovor u 34%, a progresija bolesti u 12,8% lezija. Medijan preživljenja bio je 48 mjeseci. Stope preživljenja bile su 93% nakon prve i 66% nakon druge godine. Medijan do progresije bolesti bio je 11 mjeseci, preživljenje bez progresije bolesti 48% i 27% nakon prve i druge godine. Zaključak je istraživanja da je SBRT u određenih pacijentica sigurna terapija s povoljnim profilom nuspojava, dobrom lokalnom kontrolom i preživljenjem [64].

U zaključku možemo reći da postoji velik broj studija koji ukazuju na to da lokalne terapije mogu imati utjecaj na preživljenje u oligometastatskom karcinomu dojke. Većina ih je retrospektivnih, uz nekoliko prospektivnih, koje su oprečnih rezultata. Iako imamo određenu definiciju što oligometastatska bolest jest, i dalje nedostaju smjernice u uporabi lokalne terapije. Jedan od najvažnijih prognostičkih čimbenika jest broj vidljivih metastaza, a svi dosadašnji podaci ukazuju na to da bi kritičan broj bio četiri. Isto tako važnim prognostičkim čimbenikom smatra se vrijeme do pojave bolesti (od engl. *disease free interval* – DFI), koje također nije standardizirano, te se koriste vremenski okviri u studijama od 12, 24 i 36 mjeseci. Kanzaki i suradnici na pacijentima s karcinomom bubrega i plućnim metastazama pokazali su da je DFI duži od 2 godine povezan s preživljenjem od 58%, a kraći od 2 godine s preživljenjem od 26% [65]. Kako bi olakšali odluku o provedbi lokalne terapije, autori rada iz 2018. godine ponudili su sustav bodovanja baziran na retrospektivnim podacima. Koristeći 17 prognostičkih čimbenika, podijelili su pacijentice u dvije kohorte s bodovima 0 – 7 [1] i 7 – 17 [2], te su usporedili preživljenje. Na gotovo 70.000 pacijentica pokazalo se da lokoregionalna terapija ima utjecaj na preživljenje, medijan 45 vs. 24 mjeseca, te da su kohorte imale značajno različito trogodišnje preživljenje – 68 vs. 26% [66]. Takav ili sličan sustav bodovanja mogao bi pomoći u odluci kod kojih pacijentica lokoregionalna terapija može poboljšati prognozu te biti od pomoći u izradi smjernica.

Zadnjih se godina liječenje oligometastatske bolesti značajno poboljšalo zahvaljujući spektru sistemskih i lokalnih terapija s produženjem preživljenja i boljom kvalitetom života. Nedostaje identifikacija prave oligometastatske bolesti i identifikacija pacijentica koje će imati koristi od lokalne radikalne terapije. Prospektivne i dobro dizajnirane studije prema mjestu i broju sjela ili podtipu karcinoma dojke potrebne su da bi se moglo odrediti kod kojih će pacijentica agresivne lokalne terapije pobolj-

šati preživljenje uz očuvanu kvalitetu života. U nekim bi slučajevima samo odgađanje sistemske terapije koja donosi nuspojave mogao biti koristan učinak. Svaka pacijentica s metastatskim karcinomom dojke stoga mora biti prikazana na sastanku multidisciplinarnog tima, te se odluka o sistemskoj, a još više o lokalnoj terapiji, mora donijeti individualno uzimajući u obzir karakteristike bolesnice, karakteristike bolesti i tijeka bolesti te karakteristike terapije koju planiramo. Pažljivim odabirom pacijentica mogli bismo kod određenih podskupina postići dugogodišnje preživljenje.

Literatura

- [1] HOWLADER N, NOONE AM, KRAPCHO M, et al.: SEER cancer statistics review. Bethesda, MD, National Cancer Institute, 1975–2008.
- [2] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;365:1687–717.
- [3] SENKUS E, CARDOSO F, PAGANI O. Time for more optimism in metastatic breast cancer? *Cancer Treat Rev* 2014;40:220–8.
- [4] THOMAS A, KHAN SA, CHRISCHILLES EA, SCHROEDER MC. Initial surgery and survival in stage IV breast cancer in the United States 1988-2011. *JAMA Surg* 2016; 151(5): 424–31.
- [5] HELLMAN S. Karnofsky Memorial Lecture. Natural history of small breast cancers. *J Clin Oncol* 1994; 12(10):2229-34.
- [6] WEICHELBAUM RR, HELLMAN S. Oligometastases. *J Clin Oncol* 1995;13(1):8-10.
- [7] NAVIN JN, TROGE KJ, ANDREWS P, et al. Tumour evolution inferred by single-cell sequencing. *Nature* 2011;472:90–4.
- [8] SHINDO-OKADA N, TAKEUCHI K, NAGAMACHI Y. Establishment of cell lines with high- and low-metastatic potential from PC-14 human lung adenocarcinoma. *Jpn J Cancer Res* 2001;92:174–83.
- [9] YACHIDA S, JONES S, BOZIC I, ANTAL T, et al. Distant metastasis occurs late during the genetic evolution of pancreatic cancer. *Nature* 2010;467:1114–7.
- [10] DORN PL, MERIWETHER A, LEMIEUX M, WEICHELBAUM RR, CHMURA S, HASAN Y. Patterns of distant failure and progression in breast cancer: implications for the treatment of oligometastatic disease. *J Rad Onc Biol Phys* 2011; 81(2): S643.
- [11] PAGANI O, SENKUS E, WOOD W, et al. International guidelines for management of metastatic breast cancer: can metastatic breast cancer be cured? *J Natl Cancer Inst* 2010;102:456–63.
- [12] LAU WF, BINNS DS, WARE RE, RAMDAVE S, CACHIN F, PITMAN AG, et al. Clinical experience with the first combined positron emission tomography/computed tomography scanner in Australia. *Med J Aust* 2005;182(4):172–6.
- [13] KOBAYASHI T, ICHIBA T, SAKUYAMA T, ARAKAWA Y, NAGASAKI E, et al. Possible clinical cure of metastatic breast cancer: lessons from our 30-year experience with oligometastatic breast cancer patients and literature review. *Breast Cancer* 2012;19(3):218–37.
- [14] RUITERKAMP J, VOOGD AC, BOSSCHA K, TJAN-HEIJNEN VC, ERNST MF. Impact of breast surgery on survival in patients with distant metastases at initial presentation: a systematic review of the literature. *Breast Cancer Res Treat* 2010;120:9–16.

- [15] GNERLICH J, DUEKER JM, JEFFE DB, et al. Patient and tumor characteristics associated with primary tumor resection in women with stage IV breast cancer: analysis of 1988–2003 SEER data. *Breast J*. 2008;14:538–42.
- [16] LE SCODAN SR, STEVENS D, BRAIN E, et al. Breast cancer with synchronous metastases: survival impact of exclusive locoregional radiotherapy. *J Clin Oncol* 2009;27:1375–81.
- [17] ALI D, LE SCODAN R. Treatment of the primary tumor in breast cancer patients with synchronous metastases. *Ann Oncol* 2011;22:9–16.
- [18] MORGAN SC, PARKER CC. Local treatment of metastatic cancer-killing the seed or disturbing the soil? *Nat Rev Clin Oncol* 2011;8:504–6.
- [19] BADWE R, HAWALDAR R, NAIR N, KAUSHIK R, PARMAR V, SIDDIQUE S, BUDRUKKAR A, MITTRA I, GUPTA S. Locoregional treatment versus no treatment of the primary tumour in metastatic breast cancer: an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2015;16(13):1380-8.
- [20] SORAN A, OZMEN V, OZBAS S, KARANLIK H, et al. A randomized controlled trial evaluating resection of the primary breast tumor in women presenting with de novo stage IV breast cancer: Turkish Study (Protocol MF07-01). *J Clin Oncol* 2016; 34(15 suppl): 1005-1005.
- [21] CARDOSO F, SENKUS E, COSTA A, PAPADOPOULOS E, et al. 4th ESO–ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4) *Ann Oncol* 2018;29(8):1634–57.
- [22] PETRELLI F, BARNI S. Surgery of primary tumors in stage IV breast cancer: an updated meta-analysis of published studies with meta-regression. *Med Oncol* 2012;29(5):3282-90.
- [23] LIUBOTA R, CHESHUK V, VERESHCHAKO R, ZOTOV O, et al. The impact of locoregional treatment on survival of patients with primary metastatic breast cancer. *Exp Oncol* 2017;39(1):75-7.
- [24] CHOI SH, KIM JW, CHOI J, SOHN J, et al. Locoregional Treatment of the Primary Tumor in Patients With De Novo Stage IV Breast Cancer: A Radiation Oncologist's Perspective. *Clin Breast Cancer* 2018 Apr;18(2):e167-e178.
- [25] DÍAZ de la Noval B, FRÍAS ALDEGUER L, ÁNGELES LEAL GARCÍA M, et al. Increasing survival of metastatic breast cancer through locoregional surgery. *Minerva Ginecol* 2018 Feb;70(1):44-52.
- [26] SHAH DR, GREEN S, ELLIOT A, et al. Current oncologic applications of radiofrequency ablation therapies. *J Gastrointest Oncol* 2013;5:71–80.
- [27] BALE R, RICHTER M, DÜNSER M, LEVY E, BUCHBERGER W, SCHULLIAN P. Stereotactic radiofrequency ablation for breast cancer liver metastases. *J Vasc Interv Radiol* 2018 Feb;29(2):262-7.
- [28] Camacho LH, Kurzrock R, Cheung A. Pilot study of regional, hepatic intra-arterial paclitaxel in patients with breast carcinoma metastatic to the liver. *Cancer* 2007;109:2190–6.
- [29] DUAN XF, DONG NN, ZHANG T, LI Q. Treatment outcome of patients with liver-only metastases from breast cancer after mastectomy: a retrospective analysis. *J Cancer Res Clin Oncol* 2011;137:1363–70.
- [30] GRUBER-ROUH T, LANGENBACH M, NAGUIB NNN, NOUR-ELDIN NM, VOGL TJ, ZANGOS S, BEERES M. Trans-arterial chemoperfusion for the treatment of liver metastases of breast cancer and colorectal cancer: Clinical results in palliative care patients. *World J Clin Oncol* 2017;10;8(4):343-50.

- [31] CORBIN KS, HELLMAN S, WEICHSELBAUM RR. Extra-cranial oligometastases: a subset of metastases curable with stereotactic radiotherapy. *J Clin Oncol* 2013;31:1384–90.
- [32] TREE AC, KHOO VS, EELES RA, et al. Stereotactic body radiotherapy for oligometastases. *Lancet Oncol* 2013;14:e28–37.
- [33] MILANO MT, KATZ AW, ZHANG H, OKUNIEFF P. Oligometastases treated with stereotactic body radiotherapy: long-term follow-up of prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83:878–86.
- [34] DELLAS K. Does radiotherapy have curative potential in metastatic patients? The concept of local therapy in oligometastatic breast cancer. *Breast Care* 2011;6:363–8.
- [35] WEISHELBAUM RR, LIANG H, DENG L, FU YX. Radiotherapy an immunotherapy: a beneficial liaison? *Nature Rev Clin Oncol* 2017; 14(6):365–79.
- [36] JUTZY JMS, LEMONS HM, LUKE JJ, CHMURA SJ. The evolution of radiation therapy in metastatic breast cancer: from local therapy to systemic agent. *Int J Breast Cancer* 2018 doi: 10.1155/2018/4786819
- [37] BERGHOFF AS, BAGO-HORVATH Z, ILHAN-MUTLU A, et al. Brain-only metastatic breast cancer is a distinct clinical entity characterised by favourable median overall survival time and a high rate of long-term survivors. *Br J Cancer* 2012;107:1454–8.
- [38] KOCHER M, MAAROUF M, BENDEL M, VOGES J, MULLER RP, STURM V. Linac radiosurgery versus whole brain radiotherapy for brain metastases. A survival comparison based on the RTOG recursive partitioning analysis. *Strahlenther Onkol* 2004;180:263–7.
- [39] NIIBE Y, KARASAWA K, NANKAMURA O, SHINOURA N, OKAMOTO K, YMADA R, et al. Survival benefit of stereotactic radiosurgery for metastatic brain tumors in patients with controlled primary lesions and no other distant metastases. *Anticancer Res* 2003;23:4157–60.
- [40] DOMCHEK SM, YOUNGER J, FINKELSTEIN DM, SEIDEN MV. Predictors of skeletal complications in patients with metastatic breast carcinoma. *Cancer* 2000;89:363–8.
- [41] WEGENER B, SCHLEMMER M, STEMMLER J, et al. Analysis of orthopedic surgery of bone metastases in breast cancer patients. *BMC Musculoskelet Disord* 2012;13:232.
- [42] LOPES JC, NAVARRO A, SOLE JM, MARTINEZ M, GUEDEA F. Stereotactic body radiation therapy for spinal metastases. *Clin Transl Oncol* 2010;12:639–42.
- [43] CUNHA MV, AL-OMAIR A, ATENAFU EG, MASUCCI GL, LETOURNEAU D, KOROL R, YU E, HOWARD P, LOCHRAY F, DA COSTA LB, FEHLINGS MG, SAHGAL A. Vertebral compression fracture (VCF) after spine stereotactic body radiation therapy (SBRT): analysis of predictive factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84:e343–9.
- [44] MILANO MT, ZHANG H, METCALFE SK, MUHS AG, OKUNIEFF P. Oligometastatic breast cancer treated with curative-intent stereotactic body radiation therapy. *Breast Cancer Res Treat* 2009;115:601–8.
- [45] TOMLINSON JS, JARNAGIN WR, DEMATTEO RP, FONG Y, KORNPRAT P, GONEN M, KEMENY N, BRENNAN MF, BLUMGART LH, D'ANGELICA M. Actual 10-year survival after resection of colorectal liver metastases defines cure. *J Clin Oncol* 2007;25:4575–80.
- [46] VAN WALSUM GA, DE RIDDER JA, VERHOEF C, et al. Resection of liver metastases in patients with breast cancer: survival and prognostic factors. *Eur J Surg Oncol* 2012;38:910–7.
- [47] ELIAS D, MAISONNETTE F, DRUET-CABANAC M, OUELLET JF, GUINEBRETIERE JM, SPIELMANN M, et al. An attempt to clarify indications for hepatectomy for liver metastases from breast cancer. *Am J Surg* 2003;185:158–64.

- [48] BERGENFELDT M, JENSEN BV, SKJOLDBYE B, NIELSEN D. Liver resection and local ablation of breast cancer liver metastases—a systematic review. *Eur J Surg Oncol* 2011;37:549–57.
- [49] SADOT E, LEE SY, SOFOCLEOUS CT, SOLOMON SB, et al. Hepatic resection or ablation for isolated breast cancer liver metastasis: a case-control study with comparison to medically treated patients. *Ann Surg* 2016;264(1):147-54.
- [50] RUIZ A, VAN HILLEGERSBERG R, SIESLING S, et al. Surgical resection versus systemic therapy for breast cancer liver metastases: Results of a European case matched comparison. *Eur J Cancer* 2018;95:1-10.
- [51] ERCOLANI G, ZANELLO M, SERENARI M, CESCON M, CUCCHETTI A, et al. Ten-Year Survival after Liver Resection for Breast Metastases: A Single-Center Experience. *Dig Surg* 2018;35:372–80.
- [52] Mendez Romero A, Hoyer M. Radiation therapy for liver metastases. *Curr Opin Support Palliat Care* 2012;6:97–102.
- [53] Lanciano R, Lamond J, Yang J, Feng J, Arrigo S, Good M, Brady L. Stereotactic body radiation therapy for patients with heavily pretreated liver metastases and liver tumors. *Front Oncol* 2012;2:23.
- [54] Long-term results of lung metastasectomy: prognostic analyses based on 5206 cases. The International Registry of Lung Metastases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997, 113:37–49.
- [55] Friedel G, PASTORINO U, GINSBERG RJ, GOLDSTRAW P, et al. Results of lung metastasectomy from breast cancer: prognostic criteria on the basis of 467 cases of the International Registry of Lung Metastases. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002;22(3):335-44.
- [56] YHIM HY, HAN SW, OH DY, et al. Prognostic factors for recurrent breast cancer patients with an isolated, limited number of lung metastases and implications for pulmonary metastasectomy. *Cancer* 2010;116:2890-901.
- [57] PLANCHARD D, SORIA JC, MICHIELS S, et al. Uncertain benefit from surgery in patients with lung metastases from breast carcinoma. *Cancer* 2004;100:28-35.
- [58] KYCLER W, LASKI P. Surgical approach to pulmonary metastases from breast cancer. *Breast J* 2012;18(1):52-7.
- [59] Yoshimoto M, TADA K, NISHIMURA S, MAKITA M, IWASE T, et al. Favourable long-term results after surgical removal of lung metastases of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2008;110(3):485-91.
- [60] NORIHISA Y, NAGATA Y, TAKAYAMA K, MATSUO Y, SAKAMOTO T, SAKAMOTO M, MIZOWAKI T, YANO S, HIRAOKA M. Stereotactic body radiotherapy for oligometastatic lung tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72:398–403.
- [61] TAKAHASHI W, YAMASHITA H, NIIBE Y, SHIRAISHI K, HAYAKAWA K, NAKAGAWA K. Stereotactic body radiotherapy for metastatic lung cancer as oligo-recurrence: an analysis of 42 cases. *Pulmonary medicine* 2012:454107.
- [62] HOF H, HOESS A, OETZEL D, DEBUS J, HERFARTH K. Stereotactic single-dose radiotherapy of lung metastases. *Strahlenther Onkol* 2007;183:673–8.
- [63] WIDDER J, KLINKENBERG TJ, UBBELS JF, WIEGMAN EM, GROEN HJ, LANGENDIJK JA. Pulmonary oligometastases: metastasectomy or stereotactic ablative radiotherapy? *Radiother Oncol* 2013;107:409–13.
- [64] SCORSETTI M, FRANCESCHINI D, DE ROSE F, COMITO T, VILLA E, IFTODE C, NAVARRIA P, D'AGOSTINO GR, MASCI G, et al. Stereotactic body radiation therapy: A promising chance for oligometastatic breast cancer. *Breast* 2016;26:11-7.

- [65] KANZAKI R, HIGASHIYAMA M, FUJIWARA A, et al. Long-term results of surgical resection for pulmonary metastasis from renal cell carcinoma: a 25-year single-institution experience. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011;39:167-72.
- [66] KOMMALAPATI A, TELLA SH, GOYAL G, et al. A prognostic scoring model for survival after locoregional therapy in de novo stage IV breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2018;170(3):677-85.

ADJUVANTNA ENDOKRINA TERAPIJA KOD PREDMENOPAUZALNIH ŽENA

Natalija Dedić Plavetić

Klinika za onkologiju Kliničkog bolničkog centra *Zagreb*,
Katedra za patofiziologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

Sažetak

Nakon više desetljeća dominacije tamoksifena kao zlatnog standarda u adjuvantnom endokrinom liječenju predmenopauzalnih bolesnica s hormonski ovisnim rakom dojke, u današnje vrijeme terapijske odluke u toj indikaciji postaju znatno kompleksnije no ranije. U odlučivanju koja je terapijska opcija najbolja za svaku pojedinu bolesnicu najteže je odlučiti što je uz supresiju funkcije jajnika bolja opcija, tamoksifen ili aromatazni inhibitor. Tijekom odlučivanja bolesnice treba adekvatno upoznati s prednostima i nedostacima pojedinih terapijskih opcija. Također je potrebno pažljivo ih pratiti tijekom cijelog perioda liječenja kako bi se, s jedne strane, povećala njihova adherencija prema liječenju te time poboljšao dugoročni klinički ishod bolesti, a s druge strane na vrijeme uočile i adekvatno uklonile ili ublažile nuspojave liječenja.

Ključne riječi: predmenopauzalne žene; adjuvantno liječenje; endokrino liječenje; ovarijska supresija.

Starija životna dob najznačajniji je čimbenik rizika za nastanak raka dojke. Učestalost raka dojke počinje zamjetnije rasti u dobi od 35 godina, pri čemu kontinuirano raste do 50. godine. Za razliku od ostalih malignih tumora epitelnog podrijetla kojima učestalost i nakon te dobi nastavlja stabilno rasti, kod karcinoma dojke opaženo je usporenje stope rasta u odnosu na dob. Otprilike 7% svih novootkrivenih slučajeva raka dojke čine žene ispod 40. godine života.

Iako kod mlađih žena s novodijagnosticiranim rakom dojke postoji veći rizik za razvoj agresivnijih podtipova bolesti u odnosu na starije bolesnice, većina ih ipak razvije hormonski ovisne (luminalne) tumore. Stoga su većina njih kandidati za adjuvantno endokrino liječenje. Mlađa dob smatra se čimbenikom rizika za povratak bolesti i smrtni ishod. Stoga je izbor adjuvantnog endokrinog liječenja od ključne važnosti u predmenopauzalnih bolesnica.

Osnova endokrinog liječenja karcinoma dojke odnosi se na onemogućavanje interakcije između estrogena i estrogenog receptora te posljedične aktivacije signalnog puta estrogenog receptora. Počeci endokrine terapije sežu još u vrijeme od kraja 19. stoljeća, kada je Sir George Thomas Beatson pokazao kako se ablacijom jajnika postiže inhibicija širenja metastatskog karcinoma dojke. Tri su ključna izvora estrogena u žena: estrogeni sintetizirani u jajnicima predmenopauzalnih žena, estrogeni proizvedeni u tkivima izvan spolnih žlijezda žena, kako u predmenopauzi tako i u poslijemenopauzi, te estrogeni sintetizirani u tkivu dojke. Prva dva dosežu ciljna tkiva endokrinim putem (lučenjem u krv), dočim estrogeni proizvedeni enzimom aromatazom djeluju na okolno tkivo parakrinim i intrakrinim mehanizmima.

Dugo se tamoksifen smatrao standardnim adjuvantnim liječenjem svih predmenopauzalnih žena s hormonski ovisnim tumorima. Zadnjih nekoliko godina znatno se proširio broj terapijskih opcija i za tu podskupinu bolesnica čineći tako izbor optimalnog pristupa mnogo složenijim nego što je to bilo do sada.

U međuvremenu smo iz kliničkih ispitivanja dobili nove dokaze o ulozi supresije funkcije jajnika (*ovarian function suppression* – OFS) kao dodatka liječenju tamoksifenom ili kao mogućoj kombinaciji s aromataznim inhibitorom (AI) u predmenopauzalnih bolesnica. Stoga je potrebno dobro poznavati sve mogućnosti i njihove potencijalne prednosti kako bi se s time upoznalo bolesnice prije samog izbora terapijske opcije, odnosno započinjanja adjuvantnog endokrinog liječenja. U ovom izlaganju pokušat ćemo odgovoriti na sljedeća pitanja: Je li potrebna supresija funkcije jajnika tijekom adjuvantnog endokrinog liječenja ili samo tamoksifen? Ako je primijenimo, je li bolje uz OFS primijeniti tamoksifen ili aromatazni inhibitor? Koliko dugo treba trajati adjuvantno endokrino liječenje? Kakve su nuspojave i je li rizik od njihova nastanka prihvatljiv za mlade žene? Kakvi su dugotrajni učinci deprivacije estrogena kod mladih žena?

Koja je najučinkovitija adjuvantna endokrina terapija kod predmenopauzalnih bolesnica?

Najvažnije nove spoznaje donijeli su nam rezultati kliničkih studija *Suppression of Ovarian Function Trial* (SOFT) i *Tamoxifen and Exemestane Trial* (TEXT). Predmenopauzalne žene slučajnim su odabirom randomizirane u grane za primanje 5 godina tamoksifena, tamoksifena sa supresijom funkcije jajnika (OFS) te egzemestana uz ovarijalnu supresiju u studiji SOFT, a u studiji TEXT na primanje tamoksifena uz ovarijalnu supresiju ili egzemestana uz ovarijalnu supresiju. Stratificirane su prema tome jesu li primale adjuvantnu kemoterapiju.

Primarna analiza nakon 5 godina pokazala je nižu stopu povrata bolesti kod predmenopauzalnih bolesnica koje su primale egzemestan uz OFS od onih koje su primale tamoksifen uz OFS. Dodatak OFS-a tamoksifenu nije pokazao bolji klinički ishod od onog sa samim tamoksifenom.

Potom su krajem 2017. na SABCS-u objavljeni ažurirani podatci osmogodišnjeg praćenja preživljenja bez povrata bolesti iz te dvije studije. U studiji SOFT osmogodišnje preživljenje bez povrata bolesti (*disease-free survival* – DFS) bilo je 78,9% u grani koja je primala samo tamoksifen, 83,2% kod onih koje su primale tamoksifen uz OFS te 85,9% kod onih na egzemestanu uz OFS ($p=0,009$ za sam tamoksifen vs. tamoksifen uz OFS).

Osmogodišnje ukupno preživljenje (*overall survival* – OS) bilo je 91,5% za liječenje tamoksifenom samim, 93,3% za tamoksifen uz OFS te 92,1% kod žena liječenih egzemestanom uz OFS ($p=0,01$ tamoksifen sam vs. tamoksifen plus OFS). Kod žena koje su ostale predmenopauzalne nakon kemoterapije stope su bile 85,1%; 89,4% i 87,2%. Kod žena čiji su tumori bili negativni na HER2 amplifikaciju, a koje su primile adjuvantnu kemoterapiju, osmogodišnja stopa udaljenog povrata s egzemestanom uz OFS bila je manja od stope s tamoksifenom uz OFS (razlika je bila 7 postotnih bodova u studiji SOFT, a 5 postotnih bodova u studiji TEXT).

Neželjeni učinci stupnja 3 ili višeg bili su prijavljeni kod 24,6% bolesnica u grupi s tamoksifenom prema 31,0% kod onih koje su uz tamoksifen primale OFS te 32,3% u grupi bolesnica koje su primale egzemestan uz OFS.

Zaključno se može reći da dodatak supresije funkcije jajnika kod predmenopauzalnih žena rezultira znatno višim stopama osmogodišnjeg preživljenja, kako onog bez povrata bolesti tako i ukupnog, u odnosu na adjuvantno liječenje samim tamoksifenom. Adjuvantno liječenje egzemestanom uz supresiju jajnika rezultira još višim stopama preživljenja bez povrata bolesti. Učestalost nuspojava veća je kod dodatka supresije jajnika nego kod liječenja samim tamoksifenom.

Prema mišljenju panelista St. Gallenskog konsenzusa iz 2017. godine, a slično prethodnom konsenzusu iz 2015., kliničke su situacije u kojima bi bilo indicirano dodavanje supresije funkcije jajnika (OFS): zahvaćenost četiri i više limfnih čvorova pazuha (84% panelista za, 12% protiv), dob < 35 godina (77% panelista glasalo je za, 19% protiv), dočim je za predmenopauzalne razine estrogena kao indicaciju za uvođenje OFS-a panel bio manje složan (za 60%, protiv 34%). Zaključno, panelisti su se složili da neke bolesnice, ali ne sve, trebaju primati OFS u kombinaciji s aromataznim inhibitorom (za 92%, protiv 6%).

Optimalno trajanje adjuvantnog endokrinog liječenja kod predmenopauzalnih bolesnica

Dobro nam je poznata činjenica da se otprilike polovina povrata bolesti kod bolesnica s hormonski ovisnim tumorima javlja više od 5 godina nakon inicijalne dijagnoze bolesti. Unatoč boljoj učinkovitosti modernih terapijskih opcija, prema oksfordskoj metaanalizi, rizik od povrata bolesti nakon 10 godina u bolesnica s hormonski ovisnim rakom dojke iznosi otprilike 25%. Stoga je produljeno adjuvantno liječenje nakon standardnih 5 godina bilo i jest predmet brojnih kliničkih ispitiva-

nja. Dokaza je više za poslijemenopauzalne bolesnice, s obzirom na to da su predmenopauzalne bile podzastupljene u tim kliničkim ispitivanjima.

U studiji ATLAS nastavak tamoksifena do ukupno 10 godina nosi daljnje smanjenje rizika od povrata i smrti od raka dojke u odnosu na prestanak nakon 5 godina adjuvantnog liječenja. Osim produljenog liječenja tamoksifenom, opcije su produljeno adjuvantno liječenje aromataznim inhibitorom 10 godina ili 5 godina liječenja tamoksifenom, a potom 5 godina aromataznim inhibitorom. Korist od produljenog adjuvantnog liječenja endokrinom terapijom jest smanjenje rizika lokalnog i udaljenog povrata bolesti, kao i razvoja raka dojke u suprotnoj dojci.

Iako multigenski paneli mogu predvidjeti rizik od kasnog povrata bolesti nakon pet godina od inicijalne dijagnoze, eksperti još uvijek ne preporučuju njihovo rutinsko korištenje u toj namjeni.

Za bolesnice koje su ostale predmenopauzalne tijekom 5 godina adjuvantnog liječenja tamoksifenom, produljenje tamoksifena do ukupno 10 godina, prema panelistima St. Gallenskog konsenzusa, trebalo bi se ograničiti na bolesnice s visokim rizikom od povrata kod inicijalne prezentacije bolesti (86% panelista glasalo je za takav stav, 10% bilo je protiv). Kod odlučivanja bi se trebalo uzeti u obzir postojanje zahvaćenosti limfnih čvorova pazuha tumorom kao prediktora koristi od produljenog adjuvantnog liječenja.

Također je važno napomenuti da mlađe bolesnice s rakom dojke imaju lošiju suradljivost prilikom uzimanja endokrine terapije. Glavni razlog za odbijanje, odnosno ranije prekidanje endokrinog adjuvantnog liječenja jest zabrinutost zbog utjecaja na mogućnost začeća. U kliničkim studijama SOFT i TEXT 20% bolesnica prekinulo je adjuvantno liječenje u sklopu kliničke studije prije isteka 5 godina, a stopa neadherencije bila je veća za žene s dijagnozom postavljenom prije 35. godine života. Tako je čak do 25% žena u toj dobnoj skupini prekinulo adjuvantno endokrino liječenje nakon 4 godine. Važno je napomenuti da se OFS može započeti paralelno s kemoterapijskim liječenjem ako je ono indicirano, s ciljem očuvanja plodnosti, a bez lošeg utjecaja na ishod bolesti. Sve predmenopauzalne bolesnice treba savjetovati o adekvatnim mjerama kontracepcije tijekom kemoterapije, endokrine terapije i ciljanog anti HER2 liječenja, s obzirom na to da je mogućnost trudnoće prisutna unatoč postojanju amenoreje.

Kasne nuspojave adjuvantnog endokrinog liječenja predmenopauzalnih bolesnica

Predmenopauzalne žene, općenito gledano, nemaju povećan rizik od osteoporoze i prijeloma u osteoporotički promijenjenoj kosti. Međutim, njihov se rizik mijenja uslijed utjecaja različitih modaliteta adjuvantnog liječenja. Rizik od gubitka koštane mase povećava se zbog kemoterapijom uvjetovane prijevremene menopauze, farmakološke supresije funkcije jajnika uz primjenu tamoksifena ili aromataznog

inhibitora. Pojedini stručnjaci podupiru primjenu antiresorptivne terapije i kod te podskupine bolesnica, i to ako su podvrgnute supresiji funkcije jajnika, ako primaju aromatazni inhibitor, ako imaju *T-score* manji od -1.0 , frakture kralježaka, unatoč ograničenim dokazima o njihovoj učinkovitosti u toj podskupini bolesnica.

Literatura

- [1] LAMBERTINI M, PINTO AC, AMEYE L, i sur. The prognostic performance of adjuvant! Online and Nottingham prognostic index in young breast cancer patients. *Br J Cancer* 2016;115:1471–8.
- [2] PARTRIDGE AH, HUGHES ME, WARNER ET, i sur. Subtype-dependent relationship between young age at diagnosis and breast cancer survival. *J Clin Oncol* 2016;34:3308–14.
- [3] FRANCIS PA, REGAN MM, FLEMING GF, i sur. Adjuvant ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 2015;372:436–46.
- [4] PAGANI O, REGAN MM, WALLEY BA, i sur. Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 2014;371:107–18.
- [5] FRANCIS PA, PAGANI O, FLEMING GF, i sur. Tailoring Adjuvant Endocrine Therapy for Premenopausal Breast Cancer. *N Engl J Med* 2018;379(2):122–37.
- [6] DAVIES C, PAN H, GODWIN J, i sur. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet* 2013;381(9869):805–16.
- [7] RIBNIKAR D, SOUSA B, CUFER T, CARDOSO F. Extended adjuvant endocrine therapy – a standard to all or some? *Breast* 2017;32:112–8.
- [8] CURIGLIANO G, BURSTEIN HJ, P WINER E, i sur. De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen international expert consensus conference on the primary therapy of early breast cancer 2017. *Ann Oncol* 2017;28:1700–12.
- [9] GOSS PE, INGLE JN, MARTINO S, i sur. Randomized trial of letrozole following tamoxifen as extended adjuvant therapy in receptor-positive breast cancer: updated findings from NCIC CTG MA.17. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1262–71.
- [10] SGROI DC, SESTAK I, CUZICK J, i sur. Prediction of late distant recurrence in patients with oestrogen-receptor positive breast cancer: a prospective comparison of the breast-cancer index (BCI) assay, 21-gene recurrence score, and IHC4 in the TransATAC study population. *Lancet Oncol* 2013;14:1067–76.
- [11] HE W, FANG F, VARNUM C, i sur. Predictors of discontinuation of adjuvant hormone therapy in patients with breast cancer. *J Clin Oncol* 2015;33:2262–9.
- [12] LLARENA NC, ESTEVEZ SL, TUCKER SL, i sur. Impact of fertility concerns on tamoxifen initiation and persistence. *J Natl Cancer Inst* 2015;107:djv202.
- [13] PAGANI O, RUGGERI M, MANUNTA S, i sur. Pregnancy after breast cancer: are young patients willing to participate in clinical studies? *Breast* 2015;24:201–7.
- [14] SAHA P, REGAN MM, PAGANI O, i sur. Treatment efficacy, adherence, and quality of life among women younger than 35 years in the international breast cancer study group TEXT and SOFT adjuvant endocrine therapy trials. *J Clin Oncol* 2017;35:3113–22.

VAŽNOST INHIBITORA KINAZA OVISNIH O CIKLINIMA U TERAPIJI HORMONSKI POZITIVNOG, HER2 NEGATIVNOG METASTATSKOG RAKA DOJKE

Branka Petrić Miše, Marija Ban, Ante Strikić, Eduard Vrdoljak*

*Klinika za onkologiju i radioterapiju, Klinički bolnički centar *Split*
Katedra za kliničku onkologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu

Sažetak

Karcinom dojke najčešće je dijagnosticirana zloćudna bolest žena i drugi po učestalosti razlog smrti od zloćudne bolesti. Danas poznajemo različite podtipove karcinoma dojke na temelju izraženosti hormonskih receptora i HER2 receptora. Navedena obilježja predstavljaju mete ciljane terapije, pa hormon-osjetljive tumore liječimo endokrinom terapijom, a HER2 pozitivne tumore anti-HER2 terapijom. Rezistencija na navedenu ciljanu terapiju česta je i dovodi do povrata i napredovanja bolesti. Primjena inhibitora kinaza ovisnih o ciklinima u liječenju metastatskog hormonski ovisnog HER2 negativnog raka dojke dovela je do znatnog poboljšanja kontrole bolesti kroz produljenje preživljenja bez napredovanja bolesti uz prihvatljiv profil toksičnosti. Osnovno djelovanje inhibitora kinaza ovisnih o ciklinima 4 i 6 (CDK4/6) jest odgađanje razvoja rezistencije na endokrinu terapiju (ET), odnosno nadilaženje već nastale rezistencije. Medijani preživljenja bez napredovanja bolesti kreću se oko 20 i više mjeseci u prvoj liniji i 10-ak i više mjeseci u drugoj liniji liječenja. U prvoj liniji liječenja kombinirani su s aromataznim inhibitorima, a u drugoj sa selektivnim estrogenskim deregulatorom. Produžavanjem vremena bez napredovanja bolesti odgađa se primjena kemoterapije te se bolesnicama osigurava bolja kvaliteta života. Na temelju navedenog, ti lijekovi u monoterapiji ili kombinaciji s endokrinom terapijom predstavljaju novu, visokovrijednu terapijsku opciju u liječenju metastatskog raka dojke. Međutim ostaju otvorena brojna pitanja za svakodnevnu kliničku praksu kao što su optimalan probir bolesnica za prvolinijsko i drugolinijsko liječenje, sekvencioniranje drugih lijekova nakon napredovanja bolesti na CDK4/6 inhibitore te dostupnost i cijena liječenja.

Ključne riječi: CDK4/6 inhibitori; palbociklib; ribociklib; abemaciclib; hormonski ovisan metastatski rak dojke.

Uvod

Rak dojke najčešća je zloćudna bolest žena od koje godišnje, gledajući u svjetskim okvirima, oboli 1,67 milijuna žena. U razvijenim zemljama rak dojke drugi je uzrok smrtnosti, odmah nakon raka pluća, pa je zbog toga važan medicinski i javnozdravstveni problem [1]. Na *de novo* metastatski rak dojke otpada 6 – 10% svih dijagnosticiranih bolesnica [2]. Unatoč značajnim iskoracima u adjuvantnom liječenju raka dojke, u 20 – 30% bolesnica dogodit će se povrat bolesti. Rak dojke nije jednosložan entitet te se, ovisno o izraženosti prediktivnih i prognostičkih čimbenika kao što su hormonski receptori (HR) (estrogenski (ER) i progesteronski (PR)), HER2 receptori i proliferacijski indeks (Ki 67), raščlanjuje u 4 imunofenotipa koja se različito liječe i koja imaju različitu prognozu [3]. Tako je medijan preživljenja bolesnica s HR+/HER2- tumorima 40-ak mjeseci, s HER2+ oko 60 mjeseci, a onih s trostruko negativnim tumorima oko 14 mjeseci [4]. S obzirom na činjenicu da je hormonski ovisan rak dojke najčešći, s udjelom od oko 70% svih karcinoma dojke, i mali pomaci u učinkovitosti liječenja imat će velik javnozdravstveni učinak [3]. Zadnjih godina, na podlozi našeg boljeg razumijevanja biologije tumora, svjedočimo pojavi znatnog broja inovativnih, ciljanih lijekova u liječenju gotovo svih vrsta tumora, pa tako i raka dojke. Nakon pojave i razvoja hormonskih lijekova u 20. stoljeću, prvi važan iskorak u liječenju HR+/HER2- tumora jest primjena inhibitora kinaza ovisnih o ciklinima (engl. *cyclin-dependent kinases* – CDK).

Liječenje hormonski ovisnog HER2 negativnog metastatskog raka dojke

Metastatski hormonski ovisan rak dojke liječimo endokrinom terapijom, i to sekvencijski (jedna vrsta hormonske terapije zamjenjuje se drugom nakon napredovanja bolesti ili neprihvatljive toksičnosti), a odabir ovisi o dobi bolesnice, menopauzalnom statusu, komorbiditetima, vrsti i podnošenju adjuvantne endokrine terapije te dostupnosti pojedinih lijekova [2]. Iznimka je metastatska bolest s visceralnom krizom koju liječimo kemoterapijom, a ona predstavlja terapiju izbora nakon napredovanja bolesti na sve linije hormonske terapije. Visceralnu krizu definiramo kao tešku disfunkciju organa koja se procjenjuje znakovima i simptomima te laboratorijskim nalazima, a karakterizira se brzim napredovanjem bolesti. Visceralna kriza nije samo prisutnost visceralnih presadnica već visceralna ugroženost koja zahtijeva brzu i učinkovitu terapiju jer druga mogućnost liječenja vjerojatno neće biti moguća [5]. Danas su u Hrvatskoj dostupne sve poznate prihvaćene opcije ET: selektivni modulatori estrogenskih receptora (SERM: tamoksifen), aromatazni inhibitori (AI; nesteroidni aromatazni inhibitori: letrozol i anastrozol te steroidni aromatazni inaktivator: egzemestan), progestini (megestrol-acetat) te selektivni de-regulator estrogenskih receptora (SERD: fulvestrant). Tu spada kirurška (obostrana adnektomija) i kemijska (LHRH agonisti) kastracija koju koristimo zajedno s AI

i SERM-om u liječenju predmenopauzalnih bolesnica s HR+/HER2- rakom dojke. Na temelju brojnih kliničkih studija koje su istraživale učinkovitost i podnošljivost endokrine terapije kao najstarije ciljane terapije u onkologiji možemo svjedočiti da je njezina primjena znatno poboljšala preživljenje bolesnica s hormonski pozitivnim rakom dojke te im osigurala dobru kvalitetu života zbog vrlo povoljnog profila toksičnosti [6,7].

Nažalost, u većine će bolesnica, prije ili kasnije, doći do progresije bolesti zbog *de novo* ili stečene rezistencije na ET [8]. Iako mehanizmi hormonske rezistencije nisu dokraja poznati i razjašnjeni, posljednjih godina otkriveni su ključni molekularni mehanizmi koji uzrokuju aktivaciju estrogenskih receptora neovisno o ligandu. Rezi-stencija je povezana s različitim molekularnim mehanizmima koji uključuju stečenu mutaciju ESR1 (estrogenski receptor 1) kao odgovor na endokrinu deprivaciju, konstitutivnu aktivaciju CDK4/6, interakciju estrogenskih receptora sa signalnim putovima potaknutim faktorima rasta, epigenetsku modifikaciju histon-deacetilaza, mutacije PI3K (fosfatidil-inozitol-3-kinaza)/Akt/mTOR (engl. *mammalian target of rapamycin*) puta i interakciju tumorskog mikrookoliša i imunog odgovora domaćina [9].

Prvi dokaz mogućeg nadilaženja stečene rezistencije na endokrinu terapiju bila je primjena everolimusa (mTOR inhibitora) u kombinaciji s egzemestanom ili tamoksifenom u postmenopauzalnih bolesnica s HR+/HER2- tumorima kojima je bolest napredovala na AI u prvoj liniji liječenja. Kombinacija mTOR inhibitora everolimusa i aromataznog inaktivatora egzemestana pokazala je statistički i klinički značajno produljenje medijana preživljenja bez napredovanja bolesti (engl. *Progression Free Survival* – PFS) (4,1 prema 10,4 mjeseci, HR:0.36, $P<0.001$), no bez učinka na produ-ljenje ukupnog preživljenja (engl., Overall Survival – OS) (31,1 prema 26,6 mjeseci, HR:0.89, $P=0.14$) [10]. Dodatak everolimusa tamoksifenu (TAMRAD studija, faza II) povećao je stopu kliničke koristi (42% prema 61%, $P=0.004$) i značajno produžio vrijeme do napredovanja bolesti (4,5 prema 8,6 mjeseci, $P=0.002$) [11]. Biološka podloga za navedeni terapijski iskorak počiva na ulozi mTOR puta, kao ključnog puta prijenosa signala za rast i preživljavanje stanica, u razvoju rezistencije na ET [12]. Zadnjih desetljeća istraživale su se kontrolne točke staničnog ciklusa u pokušaju njegova boljeg razumijevanja, mogućeg modificiranja u svrhu liječenja tumora općenito te svladavanja hormonske rezistencije. Danas se zna da je prelazak staničnog ciklusa iz faze u fazu, među ostalim, reguliran ciklinima i kinazama ovisnim o ciklinima [13, 14]. S patogeneom raka dojke jasno je povezano nekoliko ciklina i kinaza ovisnih o ciklinima, prije svega ciklin D1 te CDK4 i CDK6 [15]. Ciklin D1 pojačano je izražen u više od 50% stanica raka dojke, osobito kod luminalnog B imunofenotipa [15]. Isto tako, poznato je da prijenos signala preko estrogenskih receptora povećava izraženost D1-ciklina te aktivnost CDK4/6. Ciklin D1 može aktivirati prijenos signala estrogenskih receptora i bez estrogena [16,17]. Ciklin-ovisne kinaze 4 i 6 koje funkcioniraju u kompleksu s D-ciklinima iniciraju fosforilaciju retinoblastom proteina (Rb) i time

blokiraju njegovu inhibicijsku ulogu na poticanje staničnog ciklusa [15]. U hiperfosforiliranom stanju Rb protein, otpuštajući transkripcijski čimbenik E2F, stimulira prelazak G1 u S fazu i daljnje odvijanje staničnog ciklusa. To potvrđuje da kompleks ciklin D1 – CDK4/6 predstavlja ključni regulator Rb proteina te je moguće da je ekspresija ciklina D1 i fosforilacija Rb proteina povezana s hormonskom rezistencijom u hormon-pozitivnom raku dojke [18]. Inhibicija CDK4/6 sprječava fosforilaciju Rb proteina s posljedičnom blokadom staničnog ciklusa u G1 fazi, što u terapijske svrhe dovodi do „utišavanja stanice“ i prestanka njezina rasta i razmnožavanja [15].

Rana klinička iskustva s prvom generacijom inhibitora kinaza ovisnih o ciklinima bila su obeshrabrujuća, i to zbog širokog spektra inhibicije, odnosno nespecifičnosti, izražene toksičnosti i posljedično niske učinkovitosti [19]. U novije vrijeme razvila se nova generacija CDK inhibitora usmjerenih na određene kinaze, poglavito CDK4 i CDK6, sa znatno većom učinkovitosti i povoljnijim sigurnosnim profilom [15]. Danas su u kliničkoj primjeni palbociklib (Ibrance, PD 0332991, Pfizer, New York, SAD), ribociklib (Kisqali, LEE011, Novartis, Basel, Švicarska) i abemaciclib (Verzenio, LY2835219, Lilly, Indianapolis, SAD) [13]. Primjenjuju se peroralno kroz 3 tjedna, uz tjedan dana pauze. Izuzetak je abemaciclib, koji se primjenjuje kontinuirano [9]. Palbociklib i ribociklib po svojoj su kemijskoj strukturi slični, dok je struktura abemacicliba nešto drugačija [9]. Na temelju rezultata postojećih kliničkih studija, bez direktnih usporednih studija, možemo zaključiti da za sada ne postoji značajna razlika u mehanizmu djelovanja i protutumorskom učinku između spomenuta tri lijeka [13,19]. Abemaciclib nešto bolje prodire kroz krvno-moždanu barijeru u usporedbi s palbociklibom i ribociklibom [15].

Učinkovitost CDK4/6 inhibitora u liječenju hormonski ovisnog HER2 negativnog metastatskog raka dojke

U kliničkim studijama faze II i III istraživana je učinkovitost i podnošljivost kombinacije CDK4/6 inhibitora i ET u odnosu na samu endokrinu terapiju. Sve studije pokazale su jasnu statističku i kliničku dobit produljenjem PFS-a dodatkom CDK4/6 inhibitora endokrinu terapiju, uz prihvatljiv profil toksičnosti. Za sada nije potvrđena statistički značajna razlika u ukupnom preživljenju, što i nije bio primarni cilj nijedne od studija. Ipak, u PALOMA -1 studiji zabilježeno je duže ukupno preživljenje u istraživačkoj grani s palbociklibom i AI u odnosu na granu s placebom i AI (medijan ukupnog preživljenja 37,5 prema 33,3 mjeseca), ali navedena razlika nije statistički značajna [20].

Sva tri CDK4/6 inhibitora ispitivala su se u kombinaciji s različitim AI u prvoj liniji liječenja (ribociklib i s fulvestrantom), odnosno s fulvestrantom u drugoj liniji liječenja hormon-ovisnog HER2 negativnog metastatskog raka dojke. Kada se u prvoj liniji liječenja, u PALOMA-1 studiji faze II, u ispitivanoj grani letrozolu dodao palbociklib, medijan PFS-a gotovo se udvostručio (s 10,2 na 20,2 mjeseca), (HR:0.49,

$P=0.0004$) u odnosu na primjenu samog letrozola [20]. Na temelju navedenih rezultata, Agencija za hranu i lijekove u Sjedinjenim Američkim Državama izdala je ubrzano odobrenje za primjenu palbocikliba u kombinaciji s letrozolom u navedenoj indikaciji. U PALOMA-2 studiji faze III potvrdili su se navedeni rezultati. Naime, dodatkom palbocikliba povećao se medijan PFS-a, s 14,5 na 24,8 mjeseci (HR:0.58, $P<0.001$) [21]. U kliničkoj studiji faze III, MONALEESA-2 studiji, kombinacija ribocikliba i letrozola znatno je produžila PFS (HR:0.56, $P=3.29\times10^{-3}$ za superiornost) [22]. Druge dvije prvolinijske studije potvrdile su učinkovitost ribocikliba u prvoj liniji liječenja metastatskog HR+, HER2 negativnog raka dojke, MONALEESA-3 i MONALEESA-7 [26,27]. Specifičnost MONALEESA-7 studije jest da su u njoj prvi put uključene predmenopauzalne i perimenopauzalne bolesnice koje su primale LHRH agoniste zajedno s AI ili tamoksifenom [27]. Dodatak ribocikliba doveo je do statistički i klinički značajnog produljenja medijana PFS-a s 13 na 23,8 mjeseci (HR:0.53, $P=9.83\times10^{-8}$) [27]. S druge strane, specifičnost MONALEESA-3 studije jest uključenje bolesnica u prvoj i drugoj liniji liječenja u kombinaciji s fulvestrantom [26]. Rezultati te studije potvrdili su učinkovitost ribocikliba u prvoj liniji neovisno o hormonskom partneru (AI kod MONALEESA-2 i 7, fulvestrant kod MONALEESA-3) (PFS HR=0.577, CI 0.415 – 0.802) te podjednaku učinkovitost u prvoj i drugoj liniji liječenja s aspekta redukcije vjerojatnosti progresije bolesti (HR za PFS u prvoj liniji: 0.577, HR za PFS u drugoj liniji: 0.565) [26]. Nedavno su objavljeni i rezultati studije faze III, MONARCH-3, gdje se abemaciclib kombinirao s letrozolom ili anastrozolom. Medijan PFS-a u kontrolnoj grani s AI uz placebo iznosio je 14,7 mjeseci, dok za ispitivanu granu nije još dosegnut (HR:0.543, $P=0.000021$) [23].

U drugoj liniji liječenja, CDK4/6 inhibitori ispitivani su u kombinaciji s fulvestrantom. U PALOMA-3 studiji dodatak palbocikliba fulvestrantu kod 521 bolesnice s hormonski pozitivnim rakom dojke doveo je do značajnog produljenja PFS-a u usporedbi sa samim fulvestrantom (9,2 prema 3,8 mjeseci, HR:0.42, $P<0.001$) [24]. Abemaciclib se također ispitivao s fulvestrantom u drugoj liniji liječenja metastatske bolesti u MONARCH-2 studiji kod 668 bolesnica [25]. Dodatak abemacicliba fulvestrantu rezultirao je produljenjem razdoblja do napredovanja bolesti u medijanu od 16,4 prema 9,3 mjeseci (HR:0.553, $P=0.001$). Na ASCO sastanku ove godine prikazani su rezultati studije faze III, MONALEESA-3, u kojoj se istraživala učinkovitost i podnošljivost kombinacije ribocikliba i fulvestranta u usporedbi sa samim fulvestrantom kod postmenopauzalnih bolesnica i muškaraca koji nisu liječeni hormonskom terapijom (prva linija) ili im je bolest napredovala na prvu liniju hormonske terapije (druga linija) u jednakom omjeru. Kombinajska terapija rezultirala je statistički i klinički produženim preživljenjem do napredovanja bolesti (20,5 prema 12,8 mj, HR:0.593, $P=0.00000041$) te većom stopom objektivnog odgovora (32,4% prema 21,5%) [26]. Kad su se analizirali rezultati studija s drugolinijском terapijom, pokazala se podjednaka učinkovitost navedene kombinacije u usporedbi s drugim CDK

4/6 inhibitorima (medijan PFS 14,6 vs. 9,1 mjeseci, HR:0,556;95%CI 0,428-0,744) [26]. Dizajn i rezultati studija zbirno su prikazani u tablicama 1 i 2.

Tablica 1. Pregled kliničkih studija s CDK4/6 inhibitorima u prvoj liniji liječenja hormonski ovisnog metastatskog raka dojke

1. linija liječenja				
Autor	Klinička studija	Istraživana i kontrolna grana	Broj bolesnica	Medijan PFS
Finn [20]	PALOMA-1, II	Palbociklib/letrozol vs. placebo/letrozol	165	20.2 vs. 10.2 mj. (HR:0.488; 95% CI 0.319-0.748), $P=0.0004$
Finn [21]	PALOMA-2, III	Palbociklib/letrozol vs. placebo/letrozol	666	24.8 vs. 14.5 mj. (HR:0.58; 95% CI 0.46-0.72), $P<0.001$
Hortobagy [22]	MONALEESA-2, III	Ribociklib/letrozol vs. placebo/letrozol	668	25.3 vs. 16.0 mj (HR:0.56; 95% CI 0.43-0.72), $P=3.29\times10^{-3}$ za superiornost
Tripathy D [27]	MONALEESA-7, III	Ribociklib/LHRH+NSAI/ SERM vs. placebo/ LHRH +NSAI/SERM	672	23.8 vs. 13 mj (HR:0,553, 95% CI 0,441-0.694), $P=0,0000000983$
Di Leo [23]	MONARCH-3, III	Abemaciclib/letrozol ili anastrozol vs. placebo/ letrozol ili anastrozol	493	NR vs. 14.7 mj. (HR:0.543, 95% CI 0.409-0.723), $P=0.000021$
Slamon [26]	MONALEESA-3, III	Ribociklib/fulvestrant vs. placebo/fulvestrant	367	NR vs. 18.3 mj (HR:0,577; 95% CI 0,415-0,802)

U tijeku su i klinička ispitivanja CDK4/6 inhibitora u neoadjuvantnom i adjuvantnom liječenju hormonski osjetljivog raka dojke [13]. Neoadjuvantna primjena abemacicliba istraživana je u neoMONARCH studiji u kojoj su pacijentice bile randomizirane primiti: AI, abemaciclib, odnosno AI/abemaciclib [28]. Primarna mjera ishoda bila je redukcija ekspresije Ki67. Pokazana je znatno veća redukcija proliferacijskog indeksa u skupini koja je primila abemaciclib i skupini koja je primila abemaciclib/AI u odnosu na sam AI (93,1%, 93,3% i 7,1%, $P<0,001$) [28]. Inhibitori ciklin ovisnih kinaza 4 i 6 istražuju se i kod drugih imunofenotipova raka dojke te

Tablica 2. Pregled kliničkih studija s CDK4/6 inhibitorima u drugoj liniji liječenja hormonski ovisnog metastatskog raka dojke

2. linija liječenja				
Autor	Klinička studija	Istraživana i kontrolna grana	Broj bolesnica	Medijan PFS
Turner [24]	PALOMA-3, III	fulvestrant/palbociklib vs. fulvestrant/placebo	521	9.2 vs. 3.8 mj. (HR:0.42; 95% CI 0.32-0.56), $P<0.001$)
Sledge [25]	MONARCH-2, III	fulvestrant/abemaciclib vs. fulvestrant/placebo	669	16.4 vs. 9.3 mj. (HR:0.553; 95% CI 0.449-0.681), $P=0.001$)
Slamon [26]	MONALEESA-3, III	fulvestrant/ribociklib vs. fulvestrant/placebo	345	14.6 vs. 9.1 mj (HR:0,556; 95% CI 0,428-0,744)

u kombinaciji s anti-HER2 terapijom, mTOR inhibitorom i kemoterapijom [13,29]. Učinkovitost i moguće pozicioniranje CDK4/6 inhibitora u trećoj ili kasnijim linijama liječenja, nakon ordinirane kemoterapije i endokrine terapije, nije značajnije istraživana. S obzirom na povoljan profil toksičnosti te statistički i klinički značajnu učinkovitost u drugolinjskom liječenju, pretpostavlja se da će i pretretirane bolesnice, koje su uglavnom hormonski rezistentne, imati korist od liječenja CDK4/6 inhibitorima bilo u kombinaciji s endokrinom terapijom, bilo u monoterapiji. Danas raspolažemo s relativno malo podataka o rezultatima liječenja CDK4/6 inhibitorima u pretretiranih bolesnica [29,30]. Jedna od mogućnosti za stjecanje takvih spoznaja jest prikupljanje i objavljivanje rezultata i iskustava liječenja iz svakodnevne kliničke prakse. Tako je u Klinici za onkologiju i radioterapiju KBC-a *Split* provedena retrospektivna analiza na 24 bolesnice koje su liječene kombinacijom palbocikliba i endokrine terapije nakon progresije bolesti na minimalno četiri linije liječenja, a u sklopu programa milosrdne primjene lijeka [31]. U navedenoj skupini pretretiranih bolesnica stabilizacija bolesti postignuta je u 58,3%. Nijedna bolesnica nije ostvarila odgovor na liječenje. Medijan PFS-a iznosio je 4,8 mjeseci, a medijan OS-a 11 mjeseci, što je bolje od rezultata liječenja monokemoterapijom kao terapijom izbora za navedenu skupinu bolesnica [31]. Rezultati su usporedivi s ranije objavljenim studijama koje su kombinaciju CDK4/6 inhibitora i endokrine terapije primjenjivali u kasnijim linijama liječenja [29,30]. Kod 20% pretretiranih bolesnica (medijan linija liječenja bio je 5) vrijeme do progresije bolesti kretalo se u rasponu od 15 i 25 mjeseci. Takvi rezultati nameću potrebu za definiranjem pouzdanih biomarkera za odabir skupine bolesnica koje imaju najveću korist od CDK4/6 inhibitora, u monoterapiji ili u kombinaciji s endokrinom terapijom [32,33].

Profil toksičnosti CDK4/6 inhibitora u liječenju hormonski ovisnog HER2 negativnog metastatskog raka dojke

CDK 4/6 inhibitori imaju relativno prihvatljiv sigurnosni profil [34]. Toksičnost palbocikliba i ribocikliba predominantno je hematološka. Neutropenija uzrokovana CDK4/6 inhibitorima razlikuje se od one uzrokovane kemoterapijom. Posljedica je antiproliferativnog, a ne citotoksičnog djelovanja na prekursorske stanice u koštanoj srži [35]. Učestalost neutropenije visokog gradusa relativno je visoka, ali uz rijetku pojavnost febrilne neutropenije [34]. U PALOMA-1 studiji neutropenija gradusa 3 i 4 zabilježena je u gotovo polovine bolesnica koje su primale palbociklib i letrozol, u usporedbi sa svega 1% u skupini bolesnica s letrozolom [20]. Leukopenija je zabilježena u 19% bolesnica na palbociklibu/letrozolu, dok u skupini koja je primala samo letrozol nije zabilježena. Učestalost umora iznosila je 4% u grani s kombinacijskom terapijom prema 1% u kontrolnoj grani. Ozbiljne neželjene posljedice poput boli u leđima, plućne embolije i proljeva pojavile su se u 2%, 4% i 2% bolesnica koje su primile palbociklib. U toj studiji nije bilo slučajeva febrilne neutropenije. U PALOMA-3 studiji učestalost neželjenih posljedica bila je značajno veća u grani koja je primala kombinaciju palbocikliba i fulvestranta u odnosu na sam fulvestrant [21]. To se odnosi na neutropeniju (62% prema 0,6%), leukopeniju (25,2% prema 0,6%), anemiju (2,6% prema 1,7%), trombocitopeniju (2,3% prema 0%) te umor (2% prema 1,2%) [21]. U studiji MONALEESA-2 najčešće prijavljene neželjene posljedice svih stupnjeva u skupini koja je primala ribociklib bile su neutropenija, mučnina, infekcije, umor i proljev [22]. Nuspojave gradusa 3 i 4 koje su bile češće u ribociklibskoj grani u odnosu na placebo jesu neutropenija (59,3% prema 0,9%) i leukopenija (21% prema 0,6%) [22]. U bolesnica koje su primile ribociklib zabilježen je porast vrijednosti aspartat transaminaze i alanin transaminaze. U 9% bolesnica koje su primale ribociklib došlo je do asimptomatskog produljenja QTc intervala [22]. U MONALEESA-3 studiji hematološka toksičnost stupnja III i IV bila je izražena kroz neutropeniju u 53,4%, leukopeniju u 14,1%, anemiju u 3,1% i trombocitopeniju u 1% bolesnica. Nehematološka toksičnost bilo kojeg stupnja izrazila se kroz mučninu u 45,3%, umor u 31,5%, proljev u 29%, povraćanje u 26,7%, artralgijske u 24% te kardijalnu toksičnost kroz produženje QTc intervala > 480 mm u 5,6% bolesnica [26]. Za razliku od palbocikliba i ribocikliba, abemaciclib ima nešto veći afinitet za CDK4 i drugačiji sigurnosni profil [34]. Češće su gastrointestinalne neželjene posljedice, prije svega proljev. Pojava proljeva, uglavnom blažeg stupnja, prisutna je u 81,3% bolesnica na abemaciclibu [23]. Ozbiljne neželjene posljedice prijavljene su u 27,5% bolesnica koje su primile abemaciclib prema 14,9% kod bolesnica liječenih letrozolom i anastrozolom [23]. Navedene neželjene posljedice CDK4/6 inhibitora liječe se simptomatsko-suportivnom terapijom, privremenom pauzom u liječenju i eventualnim snižavanjem doze lijeka [34,35]. Najučestalije nuspojave i njihova pojavnost zbirno su prikazane u tablici 3.

Na temelju navedenog pregleda toksičnosti terapije CDK4/6 inhibitorima posloženi su algoritmi praćenja bolesnica koje se liječe tim lijekovima. Zbog mijelotoksičnosti, potrebno je učestalo raditi kontrole kompletne krvne slike, točnije na početku i sredinom 1. i 2. ciklusa terapije CDK4/6 inhibitorima, kao i na početku svakog sljedećeg ciklusa, posebno kod bolesnica koje su imale iskustvo jačeg stupnja neutropenije. Po istoj shemi potrebno je kontrolirati rad jetre (AST, ALT, GGT, bilirubin) za ribociklib i abemaciclib. U terapiji ribociklibom obavezne su kontrole elektrolita i EKG na početku i sredinom 1. i 2. ciklusa terapije, a kasnije ovisno o iskustvu produženja QTc intervala i kliničkoj slici. Za abemaciclib je neobično važno upoznati bolesnice s mogućim nuspojavama, osobito s proljevom i razvojem duboke venske tromboze, i educirati ih o tome [34].

Tablica 3. Najučestalije neželjene posljedice liječenja inhibitorima CDK4/6

	abemaciclib monoterapija (MONARCH-1)		palbociklib + letrozol (PALOMA-2)		ribociklib + letrozol (MONALEESA-2)		abemaciclib + fulvestrant (MONARCH-2)		palbociklib + fulvestrant (PALOMA-3)	
	N = 132		N = 444		N = 334		N = 441		N = 345	
Neželjene posljedice	Svi stupnjevi, %	Stupanj 3/4, %	Svi stupnjevi, %	Stupanj 3/4, %	Svi stupnjevi, %	Stupanj 3/4, %	Svi stupnjevi, %	Stupanj 3/4, %	Svi stupnjevi, %	Stupanj 3/4, %
Neutro- penija	87.7	26.9	79.5	66	74.3	59.3	42.1	31.6	78.8	62.0
Anemija	68.5	0	24	5	18.6	1.2	15.8	10.5	26.1	2.6
Tromboci- to-penija	41.4	2.3	16	1	NA	NA	15.8	0	19.4	2.3
Leukope- nija	90.8	27.7	39	25	32.9	21.0	36.8	26.3	45.5	25.2
Proljev	90.2	19.7	26	1	35.0	1.2	78.9	5.3	19.1	0
Mučnina	64.2	4.5	35	<1	51.5	2.4	63.2	0	29.0	0
Povraćanje	34.8	1.5	16	<1	29.3	3.6	42.1	5.3	14.5	0.3

Pozicioniranje CDK4/6 inhibitora kao terapijske opcije u liječenju hormonski ovisnog HER2 negativnog metastatskog raka dojke

Prilikom pozicioniranja dostupnih terapijskih opcija za liječenje hormonski ovisnog metastatskog raka dojke treba definirati ciljeve liječenja, a to su za metastatski rak dojke osiguranje maksimalne kvalitete života uz produženje preživljenja. Smjernicama se danas preporučuje sekvencijska hormonska terapija uz CDK4/6 inhibitore, izuzev u slučajevima visceralne krize [2]. Odluke o načinu liječenja trebale bi se donositi na sastancima multidisciplinarnih timova na temelju osobitosti bolesti,

s jedne strane, dobi i prateće komorbidnosti bolesnice, s druge, ali i brojnih drugih čimbenika poput dostupnosti i cijene pojedinih lijekova. Primjena CDK4/6 inhibitora otvorila je novu mogućnost u liječenju hormon-ovisnog HER2 negativnog metastatskog raka dojke. Kliničke studije potvrdile su njihovu učinkovitost u smislu odgode (studije u prvoj liniji liječenja), ali i nadilaženja već prisutne hormonske rezistencije (studije u drugoj liniji liječenja) [19-26,30]. U oba slučaja dodatak jednog od tri CDK4/6 inhibitora dovodi do statistički i klinički značajnog produljenja PFS-a uz dobru podnošljivost [19-26,30]. Produljenje PFS-a u prvoj i/ili drugoj liniji liječenja omogućuje bolesnicama dulji period bez napredovanja bolesti, a time i odgodu drugih terapijskih opcija, poglavito kemoterapije, koja svojim profilom toksičnosti narušava kvalitetu života. Za sada nema podataka o statistički značajnom produljenju ukupnog preživljenja dodatkom CDK4/6 inhibitora [35].

Ipak, unatoč kliničkim informacijama iz prije opisanih registracijskih studija, ostaju otvorena brojna pitanja o optimalnoj integraciji tih lijekova u standardnu kliničku praksu, poglavito u tranzicijskim zemljama poput Hrvatske. Pitamo se je li potrebno baš sve bolesnice liječiti kombinacijom CDK4/6 inhibitora i endokrine terapije, poglavito u prvolinijskoj terapiji. Možemo li dobrim odabirom bolesnica u prvolinijskom liječenju koristiti samo ET? Treba li bolesnica sa sporijim tijekom bolesti, dugim periodom bez bolesti nakon adjuvantne terapije, malim tumorskim opterećenjem i koštanom bolešću (gdje je učinkovita endokrina terapija), u starijoj životnoj dobi i sa značajnijim komorbiditetima liječenje započeti samo ET-om, a rezervirati CDK4/6 inhibitore za potencijalnu drugu liniju terapije [35]? Suprotno navedenom, primjenu CDK4/6 inhibitora mogli bismo preporučiti u prvoj liniji liječenja u kombinaciji s AI (i LHRH u predmenopauzi) u bolesnica s bržim tijekom bolesti, kraćim razdobljem bez bolesti, visceralnim presadnicama, simptomima bolesti te mlađom životnom dobi. Jedno od važnih pitanja na koje još uvijek nemamo siguran odgovor jest kako optimalno sekvencionirati ET ili kemoterapiju nakon progresije na CDK4/6 inhibitore u liječenju metastatskog hormonski ovisnog raka dojke. Kada u liječenje uvrstiti mTOR inhibitore kao nešto toksičniju, ali ipak učinkovitu opciju? Ono što bi nam pomoglo u donošenju odluke, a što nam još uvijek nedostaje, jesu kvalitetni prediktivni biomarkeri pomoću kojih bi se probirale bolesnice s potencijalnom dobiti od terapije CDK4/6 inhibitorima. Na samom kraju, ali ne i manje važno, jest dostupnost i cijena lijeka. Uvođenje novih lijekova znatno je opterećenje za zdravstveni sustav te je, za sada, a u svjetlu svih gore navedenih otvorenih pitanja, optimalno za svaku bolesnicu koja je potencijalni kandidat za liječenje navedenim lijekovima odluku donijeti nakon rasprave na sastanku multidisciplinarnog tima.

U zaključku, CDK4/6 inhibitori, palbociklib, ribociklib i abemaciclib, vrijedan su klinički i javnozdravstveni iskorak u liječenju bolesnica s metastatskim HR+ HER2-rakom dojke. Optimalni odabir bolesnica koje treba liječiti navedenim lijekovima u prvoj ili drugoj liniji ostaje na odluci multidisciplinarnih timova.

Literatura

- [1] FERLAY J, STELIAROVA-FOUCHER E, LORTET-TIEULENT J i sur. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer* 2013;49:1374-403.
- [2] CARDOSO F, COSTA A, NORTON L i sur. ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2)dagger. *Ann Oncol* 2014;25(10):1871-88.
- [3] ONITILLO AA, ENGEL JM, GREENLEE RT i sur. Breast cancer subtypes based on ER/PR and Her2 expression: comparison of clinicopathologic features and survival. *Clin Med Res* 2009;7(1-2):4-13.
- [4] DELALOGUE S, EZZALFANI M, DIERAS V i sur. Evolution of overall survival according to year of diagnosis (2008-2014) and subtypes, among 16703 metastatic breast cancer (MBC) patients included in the real-life "ESME" cohort. *J Clin Oncol* 2017;35:1078-80.
- [5] CARDOSO F, COSTA A, SENKUS E, i sur. 3rd ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 3) et al. *Ann Oncol* 2017;28(1):16-33.
- [6] COLE MP, JONES CT, TODD ID. A new anti-oestrogenic agent in late breast cancer. An early clinical appraisal of ICI46474. *Br J Cancer* 1971;25(2):270-5.
- [7] MAURI D, PAVLIDIS N, POLYZOS NP i sur. Survival with aromatase inhibitors and inactivators versus standard hormonal therapy in advanced breast cancer: meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2006;98(18):1285-91.
- [8] OSBORNE CK, SCHIFF R. Mechanisms of Endocrine Resistance in Breast Cancer. *Ann Rev Med* 2011;62(1):233-47.
- [9] RUGO HS, VIDULA N, MA C. Improving Response to Hormone Therapy in Breast Cancer: New Targets, New Therapeutic Options. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2016;35:e40-54.
- [10] BASELGA J, CAMPONE M, PICCART M, i sur. Everolimus in postmenopausal hormon-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2012; 366:520-9.
- [11] BACHELOT T, BOURGIER C, CROPET C, i sur. Randomized phase II trial of everolimus in combination with tamoxifen in patients with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer with prior exposure to aromatase inhibitors: a GINECO study. *Clin Oncol* 2012;30:2718-24.
- [12] FRIEND S, ROYCE M. The Changing Landscape of Breast Cancer: How Biology Drives Therapy. Medicines (Basel). 2016;3(1).
- [13] POLK A, KOLMOS IL, KUMLER I i sur. Specific CDK4/6 inhibition in breast cancer: a systematic review of current clinical evidence. *ESMO Open*.1(6):e000093.
- [14] DICKSON MA. Molecular pathways: CDK4 inhibitors for cancer therapy. *Clin Cancer Res* 2014;20:3379-83.
- [15] FINN RS, ALESHIN A, SLAMON DJ. Targeting the cyclin-dependent kinases (CDK) 4/6 in estrogen receptor-positive breast cancers. *Breast Cancer Res* 2016;18(1):17.
- [16] BUCKLEY MF, SWEENEY KJ, HAMILTON JA i sur. Expression and amplification of cyclin genes in human breast cancer. *Oncogene* 1993;8:2127-33.
- [17] ZWIJSEN RM, WIJNTJENS E, KLONPMMAKER R i sur. CDK-independent activation of estrogen receptor by cyclin D1. *Cell* 1997;88(3):405-15.
- [18] THANGAVEL C, DEAN JL, ERTEL A i sur. Therapeutically activating RB: reestablishing cell cycle control in endocrine therapy-resistant breast cancer. *Endocr Relat Cancer* 2011;18:333-45.
- [19] BARNES DM, GILLET CE. Cyclin D1 in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1998;52:1-15.

- [20] FINN RS, CROWN JP, LANG I i sur. The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study. *Lancet Oncol* 2014;16:25-35.
- [21] FINN RS, MARTIN M, RUGO HS i sur. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2016;375:1925-36.
- [22] HORTOBAGYI GN, STEMMER SM, BURRIS HA i sur. Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2016;375(18):1738-48.
- [23] DI LEO A TM, CAMPONE M, SOHN J i sur. MONARCH 3: Abemaciclib as initial therapy for patients with HR+/HER2- advanced breast cancer. *Ann Oncol* 2017;28 10.1093/annonc/mdx440((suppl_5)):v605-v49.
- [24] TURNER NC, RO J, ANDRE F i sur. Palbociclib in Hormone-Receptor Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2017;373:209-19.
- [25] GEORGE W. SLEDGE, JR., MASAKAZU T i sur. MONARCH 2: Abemaciclib in Combination With Fulvestrant in Women With HR+/HER2â Advanced Breast Cancer Who Had Progressed While Receiving Endocrine Therapy. *J Clin Oncol* 2017;0(0):JCO.2017.73.7585.
- [26] SLAMON DJ, NEVEN P, CHIA S i sur. Phase III Randomised study of Ribociclib and Fulvestrant in Hormon Recepto-Positive, Human Epidermal Growth Factor 2-Negative Advanced Breast Cancer: MONALEESA-3. *J Clin Oncol* 2018, DOI: 10.1200/JCO.2018.78.9909
- [27] TRIPATHY D, SOHN J. Ribociclib Extends Survival in HR+ Breast Cancer. *Cancer Discov* 2018;8(2):OF5.
- [28] MARTIN M, HURWITZ S, CHAN D i sur. Abstract PD5-01: Final results of NeoMonarch: A phase II neoadjuvant study of abemaciclib in postmenopausal women with hormone receptor positive breast cancer. *Cancer Discov* 2018;7:119-20.
- [29] DEMICHELE A, CLARK AS, TAN KS i sur. CDK 4/6 Inhibitor Palbociclib (PD0332991) in Advanced Breast Cancer: Phase II Activity, Safety, and Predictive Biomarker Assessment. *Clin Cancer Res* 2015;21(5):995.
- [30] DICKLER MN, TOLANEY SM, RUGO HS i sur. MONARCH 1, A Phase II Study of Abemaciclib, a CDK4 and CDK6 Inhibitor, as a Single Agent, in Patients with Refractory HR+/HER2- Metastatic Breast Cancer. *Clin Cancer Res* 2017;23(17):5218-24.
- [31] BAN M, MISE BP, MAJIC A i sur. Efficacy and safety of palbociclib in heavily pretreated patients with HR+/HER2- metastatic breast cancer. *Future Oncol* 2018;14:537-44.
- [32] BAKKER JL, WEVER K, VAN WAESBERGHE JH i sur. What is the benefit of treatment with multiple lines of chemotherapy for patients with metastatic breast cancer? A retrospective cohort study. *Cancer Epid* 2015;39:848-53.
- [33] XU H, YU S, LIU Q i sur. Recent advances of highly selective CDK4/6 inhibitors in breast cancer. *J Hematol Oncol* 2017;10:97.
- [34] SPRING LM, ZANGARDI ML, MOY B i sur. Clinical Management of Potential Toxicities and Drug Interactions Related to Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibitors in Breast Cancer: Practical Considerations and Recommendations. *Oncologist* 2017;22:1039-48.
- [35] ECHAVARRIA I, JEREZ Y, MARTIN M i sur. Incorporating CDK4/6 Inhibitors in the Treatment of Advanced Luminal Breast Cancer. *Breast Care* 2017;12:296-302.

TREBA LI LIJEČENJE KARCINOMA DOJKE KOD MUŠKARACA BITI RAZLIČITO OD LIJEČENJA KOD ŽENA?

Marijana Jazvić, Marija Miletić, Željko Soldić, Nina Dabelić, Ante Bolanča

Klinika za onkologiju i nuklearnu medicinu,
Klinički bolnički centar *Sestre milosrdnice*, Zagreb

Sažetak

Karcinom dojke (KD) u muškaraca relativno je rijetka bolest, a najčešće zahvaća muškarce starije životne dobi. Sve više studija potvrđuje razlike u biološkim, odnosno patohistološkim i molekularnim osobinama KD-a u muškaraca u usporedbi s karcinomom ženske dojke ukazujući na moguće značajne razlike u karcinogenezi. Većina do sada objavljenih rezultata sugerira manju biološku agresivnost karcinoma muške dojke (manji tumorski gradus, niži proliferacijski indeks, povećanu ekspresiju hormonskih receptora, manji postotak HER2 pozitivnih tumora) u odnosu na istu bolest u žena.

Limitirani smo brojem kliničkih studija koje bi dale odgovor na pitanje koje je optimalno liječenje tih bolesnika, a trenutačna strategija liječenja temelji se na rezultatima randomiziranih studija KD-a u žena. U liječenju se primjenjuju isti modaliteti kao i kod žena. Liječenje lokalizirane bolesti najčešće započinje modificiranom radikalnom mastektomijom s biopsijom limfnog čvora čuvara (SLNB) i/ili aksilarnom disekcijom, nakon čega, ovisno o nalazu, slijedi adjuvantna radioterapija i sustavna terapija. Indikacije za primjenu adjuvantne radioterapije, kemoterapije i imunoterapije istovjetne su kao i kod ranog KD-a u žena. Zlatni standard adjuvantne hormonske terapije KD-a u muškaraca jest tamoksifen. Primjena aromataznih inhibitora u liječenju tih bolesnika dvojbena je, no usprkos oprečnim rezultatima aromatazni inhibitori ostaju kao metoda izbora u kasnijim linijama liječenja, a najčešće se primjenjuju u kombinaciji s LHRH agonistom.

Iako je riječ o relativno rijetkoj bolesti, ne smijemo zanemariti činjenicu da je broj oboljelih muškaraca u porastu, a svijest muškaraca o toj bolesti puno je manja nego kod žena.

Ključne riječi: karcinom dojke u muškaraca; hormonska terapija; tamoksifen.

Uvod

Karcinom dojke (KD) u muškaraca relativno je rijetka bolest. Incidencija iznosi 1 na 100.000 stanovnika, što čini manje od 1% svih malignih tumora u muškaraca [1]. Prema najnovijim podacima Registra za rak Republike Hrvatske iz 2015. godine, od karcinoma dojke oboljele su 2.772 osobe (2.748 žena i 24 muškarca), a od KD-a je umrlo 1.038 žena [2]. Karcinom dojke se u muškaraca javlja uglavnom u starijoj životnoj dobi s prosječnom pojavnosti između 60. i 70. godine života.

Jasan uzrok nastanka nije poznat, no – kao i kod žena – mogu se identificirati određeni rizični čimbenici povezani s hormonskim promjenama kao što su: debljina, gladovanje, ginekomastija, testikularni poremećaji (nespušteni testisi, upalne bolesti testisa ili pak ozljede testisa) te bolesti jetre i bubrega. Klinefelterov sindrom povećava rizik za KD pedeset puta u odnosu na opću populaciju [3]. Između 15 i 20% oboljelih muškaraca ima pozitivnu obiteljsku anamnezu za karcinom dojke i karcinom jajnika. Među muškarcima nosiocima BRCA2 mutacije očekivani rizik za karcinom dojke iznosi 5 – 10%, dok među nosiocima BRCA1 mutacije rizik nije tako izražen i iznosi 1 – 5% [4].

Najčešći klinički simptom jest pojava unilateralne bezbolne kvržice ispod bradavice. Tumor nerijetko egzulcerira zbog manje količine tkiva dojke u muškaraca. Metode dijagnostičke obrade koje se koriste kod muškaraca istovjetne su onima koje se koriste i kod žena, a uključuju: klinički pregled, ultrazvuk, mamografiju, citološku punkciju i biopsiju.

Karcinom dojke u muškaraca moramo razlikovati od čestih i bezopasnih promjena koje daju sličnu kliničku sliku. Adolescentni tip benigne hipertrofije dojke, koji se javlja u pubertetu, pojavljuje se u obliku subareolarne diskoidne mase. Ginekomastija, koja se javlja u kasnim tinejdžerskim godinama, mekana je, simetrična, diskoidna, često obostrana infiltracija kože. U starijih bolesnika karcinom dojke treba razlikovati od sesilnog tipa benigne hipertrofije dojke, koja se često nakon nekoliko mjeseci povuče [5]. U diferencijalnoj dijagnozi dolazi u obzir i metastatski karcinom iz nekog drugog sjela (npr. prostate i pluća). Najčešći histopatološki tip jest duktalni karcinom, koji se javlja u više od 90% karcinoma dojke u muškaraca, dok se lobularni karcinom, zbog anatomske strukture dojke, u muškaraca javlja vrlo rijetko [6].

Sveukupno preživljenje lošije je nego u žena, a objašnjenje pronalazimo u nekoliko činjenica. Muška je dojka znatno manja od ženske i zloćudni tumor brže zahvati kožu i prsnu stijenku, što ga već u samom početku svrstava u uznapredovali tumor s neizvjesnijom prognozom [7]. Važno je primijetiti da je svijest muškaraca o toj bolesti puno manja nego kod žena, a muškarci se javljaju liječniku u kasnijoj fazi, kada je bolest najčešće već proširena.

Dosadašnje spoznaje

Napredovanjem molekularne onkologije omogućeno je genetičko profiliranje svakog pojedinog tumora, a u karcinomu dojke učinjeni su veliki klinički pomaci.

Za razliku od KD-a u žena, podaci o biološkim i molekularnim značajkama KD-a u muškaraca su manjkavi, a rezultati istraživanja oprečni [8,9]. Nameće se logično pitanje: Je li karcinom muške dojke različit od karcinoma ženske dojke i, ako je tako, mogu li trenutno dostupni modaliteti liječenja u žena s karcinomom dojke sigurno biti ekstrapolirani muškarcima s karcinomom dojke?

Sve je više studija koje potvrđuju razliku u biološkim, odnosno patohistološkim osobinama KD-a u muškaraca u usporedbi s karcinomom ženske dojke, ukazujući na moguće značajne razlike u karcinogenezi [10,11]. Velika SEER studija (engl. *The Surveillance, Epidemiology and End Results*) analizirala je podatke iz 17 registara za rak diljem Sjedinjenih Američkih Država. Registar daje podatke o tome da je u razdoblju 1973. – 2005. godine dijagnoza karcinoma dojke postavljena kod 835.000 žena i 5.494 muškarca. Rezultati deskriptivne analize SEER studije ukazuju na manju biološku agresivnost KD-a u muškaraca u odnosu na istu bolest u žena, iako je ta spoznaja kompromitirana višim stadijem bolesti u trenutku postavljanja dijagnoze. Biološke karakteristike karcinoma dojke u muškaraca pokazale su manji tumorski gradus, niži proliferacijski indeks uz povećanu ekspresiju estrogenskih receptora. Istovremeno, u trenutku dijagnoze tumor je bio većeg promjera i češće je lokalno uznapredovao ili metastazirao [12].

Na *Simpoziju raka dojke* u San Antoniju održanom 2014. godine predstavljeni su prvi rezultati međunarodnog programa raka dojke u muškaraca (EORTC10085/TBCRC/BIG/ NABCG), u koji su uključena 1.473 bolesnika iz 93 onkološka centra u devet zemalja, a koji su liječeni u razdoblju između 1990. i 2010. godine. Rezultati deskriptivne analize bioloških karakteristika tumora podudarni su s rezultatima istraživanja SEER studije. Rezultati su pokazali da je veći postotak hormonski pozitivnih karcinoma dojke u muškaraca u odnosu na karcinom ženske dojke (99% ER pozitivni; 81,9% PR pozitivni; 96,9% androgen-receptor pozitivni), dok je postotak HER2 pozitivnih tumora bio manji (8,7%). Samo 0,3% karcinoma dojke bilo je trostruko negativno [13]. U trenutku postavljanja dijagnoze 57 bolesnika (5,1%) imalo je metastatsku bolest, u 48,5% bolesnika verificirana je T1 veličina primarnog tumora, a usprkos velikom postotku T1 tumora, samo 4% njih liječeno je pošteđnim kirurškim zahvatom. Oko trećine bolesnika (29,8%) postoperacijski je liječeno adjuvantnom kemoterapijom, polovina je postoperacijski primila adjuvantnu radioterapiju, a 76,8% nastavilo je liječenje adjuvantnom hormonskom terapijom [14].

Liječenje

Budući da se radi o relativno rijetkoj bolesti, limitirani smo brojem kliničkih studija koje bi dale odgovor na pitanje koje je optimalno liječenje tih bolesnika. Spoznaje uglavnom proizlaze iz kliničkog iskustva svakog liječnika i rezultata randomiziranih studija karcinoma dojke u žena koje su uključile manji broj muških bolesnika. Modaliteti liječenja koji se primjenjuju istovjetni su onima koji se koriste

kod žena, a uključuju: kirurško liječenje, radioterapiju, kemoterapiju, imunoterapiju i hormonsku terapiju.

Liječenje lokaliziranog KD-a najčešće započinje **kirurškim zahvatom**, nakon kojega, ovisno o nalazu, slijedi adjuvantna radioterapija i sustavna terapija [15]. Ako uspoređujemo kirurške pristupe kod različitih spolova, u muškaraca se najčešće izvodi modificirana radikalna mastektomija s biopsijom limfnog čvora čuvara (SLNB) i/ili aksilarnom disekcijom, dok je rjeđa kirurška opcija pošteđni operacijski zahvat sa SLNB-om i/ili aksilarnom disekcijom. Razlog tome pristupu jest činjenica da muškarci imaju daleko manje tkiva dojke nego žene, a pošteđni kirurški zahvat moguće je u ranom stadiju bolesti, koji se rijetko otkriva [15,16].

Iako postoji limitirani broj studija o primjeni postoperacijske, adjuvantne **radio-terapije** u muškaraca s karcinomom dojke, indikacije za njezinu primjenu istovjetne su kao i kod ranog KD-a u žena. Adjuvantna radioterapija dojke indicirana je nakon pošteđne operacije, a nakon radikalnog kirurškog zahvata indiciranost radioterapije ovisi o procjeni rizika lokalnog recidiva bolesti (veličina primarnog tumora, broj zahvaćenih regionalnih limfnih čvorova, starost i popratni komorbiditeti bolesnika) [15]. Primjena adjuvantne radioterapije smanjuje vjerojatnost lokoregionalnog povrata bolesti (približno za 2/3), a poboljšava i preživljenje visokorizičnih bolesnika [17]. Kod muškaraca se bolest češće dijagnosticira u višim stadijima te se adjuvantna radioterapija primjenjuje češće nego kod žena.

Primjena adjuvantne **kemoterapije** kod muškaraca s karcinomom dojke slijedi smjernice kao kod žena, a donosi se nakon uvida u status hormonskih receptora, HER2 status, proliferacijski indeks Ki-67 i status limfnih čvorova. Indikacije za adjuvantnu kemoterapiju uključuju: tumore histološkog gradusa 3, visoke vrijednosti indeksa Ki-67, negativne hormonske receptore, prekomjernu ekspresiju HER2 receptora, tumore nalik bazalnim stanicama te zahvaćenost više od tri aksilarna limfna čvora [15,16]. Adjuvantna **imunoterapija** predstavlja upotrebu trastuzumaba, humaniziranog monoklalnog protutijela, koji se veže na humani epidermalni čimbenik rasta (HER2), a koristi se u svih bolesnika čiji tumori pokazuju prekomjernu ekspresiju HER2 proteina. Posebnu pozornost treba posvetiti liječenju bolesnika u kojih postoji povećan srčani rizik, npr. dokumentirana bolest koronarnih arterija, kongestivno zatajenje srca, smanjena ejekcijska frakcija lijeve klijetke (< 55%), starija dob [15,16,18].

Hormonska terapija (HT) zauzima važno mjesto u liječenju hormonski ovisnih tumora. Važnost hormonske terapije u liječenju karcinoma dojke u muškaraca prepoznata je još 1942., kada je primijenjena bilateralna orhidektomija kao prva opisana hormonska terapija u liječenju metastatskog karcinoma dojke s diseminacijom u kosti, uz pozitivan klinički i radiološki odgovor [19].

Hormonska terapija etablirana je u adjuvantnom i metastatskom liječenju KD-a u muškaraca na temelju više studija koje su uključile manji broj bolesnika [20-22].

Adjuvantna hormonska terapija indicirana je kod svih hormonski pozitivnih tumora, a **tamoksifen**, selektivni modulator estrogenskih receptora (SERM, od engl. *Selective Estrogen Receptor Modulators*), okosnica je liječenja hormonski ovisnog karcinoma muške dojke. Nuspojave prilikom liječenja tamoksifenom javljaju se češće nego prilikom liječenja žena, a pojavljuju se u oko 60% bolesnika. Najčešće su nuspojave u muškaraca: valovi vrućine, debljina, depresija, impotencija, smanjen libido, a rjeđe se javljaju tromboembolijski incidenti [20].

Fulvestrant, selektivni snižavatelj ER-a (SERD, od engl. *Selective Estrogen Receptor Down-regulator*), ima svojstva pravog antagonista ER-a, a svoj učinak ostvaruje kompetitivnim vezanjem za ER. Na temelju rezultata manje retrospektivne studije fulvestrant se može primijeniti nakon progresije na tamoksifen u drugoj ili trećoj liniji i kod hormonski ovisnog karcinoma dojke u muškaraca [23,24].

Primjena **aromataznih inhibitora** (AI) u liječenju karcinoma dojke u muškaraca dvojben je. Za razliku od adjuvantnog liječenja postmenopausalnih žena s hormonski pozitivnim karcinomom dojke kod kojih su AI terapija izbora, ne postoji studija koja bi potvrdila korist od adjuvantne primjene AI u muškaraca. Učinak estradiola na muški spolni sustav složen je. Većina cirkulirajućeg estradiola nastaje djelovanjem aromataza, uglavnom u Leydigovim stanicama testisa i nadbubrežnih žlijezda, ali 20% estrogena izlučuje se direktno iz testisa [25]. Aromatazni inhibitori blokiraju enzim aromatazu i konverziju androstendiona u estradiol te na taj način koče stvaranje perifernog estrogena. Budući da ne mogu blokirati testikularnu produkciju estrogena, njihova samostalna primjena nije dostatna te se najčešće koriste u kombinaciji s agonistom hormona koji stimulira izlučivanje luteinizirajućeg hormona (LHRH) [26]. Primjena LHRH agonista jedan je od oblika ablative terapije i alternativa je kirurškoj kastraciji. Najvažniji su predstavnici goserelin i leuprolid, a u najznačajnije neželjene nuspojave ubrajamo: napadaje vrućine, glavobolju, smanjenje libida i malaksalost [26,27]. Potrebno je istaknuti studiju Doyena i suradnika iz 2009. godine koja je ispitala učinkovitost primjene AI (anastrozol, letrozol, eksemestan) kod muškaraca s metastatskim karcinomom dojke, a nakon progresije na prethodno primijenjenu hormonsku terapiju ili kemoterapiju. U istraživanje je bilo uključeno svega 15 bolesnika, koji su liječeni u razdoblju 1999. – 2007. godine. U dva bolesnika (13%) postignut je kompletni odgovor, parcijalni odgovor postignut je u četiri bolesnika (27%), stabilna bolest u dvojice (13%), a progresija bolesti u sedam bolesnika (47%). Mjerene su razine estradiola u serumu ispitanika tijekom liječenja te je zabilježen njihov signifikantni pad [28]. Usprkos limitirajućim studijama i dvojbenim rezultatima, AI ostaju metoda izbora u kasnijim linijama liječenja, nakon progresije na tamoksifen, a najčešće se primjenjuju u kombinaciji s LHRH agonistom. Aromatazni inhibitori dobro se podnose, a najčešće su nuspojave: smanjenje libida, edemi ekstremiteta i depresija.

Hormonska terapija nezaobilazan je segment onkološkog liječenja hormonski ovisnog karcinoma dojke u muškaraca te ima velik potencijal u liječenju s ukupnom stopom odgovora od oko 50% [14].

Zaključak

Potrebna su daljnja istraživanja usmjerena prema boljem poznavanju bioloških i molekularnih značajki karcinoma dojke u muškaraca koja bi nam dala odgovor na pitanje koje je optimalno liječenje karcinoma muške dojke. Nadamo se da ćemo u budućnosti genskim profiliranjem raka dojke bolje upoznati tumore, tj. saznat ćemo koje osobine imaju, kako se ponašaju, na što reagiraju, a na što ne i koji su optimalni lijekovi koje trebamo primijeniti za koju vrstu tumora.

Muškarci se javljaju liječniku u kasnijoj fazi bolesti, kada je bolest najčešće već proširena. Potrebno je raditi na podizanju svijesti, kako o simptomima i čimbenicima rizika, tako i o potrebi korištenja adjuvantne terapije koja povećava stopu preživljenja bolesnika s karcinomom dojke.

Literatura

- [1] WEISS JR, i sur. Epidemiology of Male Breast Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14(1):20-6.
- [2] Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Registar za rak Republike Hrvatske. Incidencija raka u Hrvatskoj 2015., Bilten 40, Zagreb, 2018.
- [3] HULTBORN R, i sur. Prevalence of Klinefelter syndrome in male breast cancer patients. *Anticancer Res* 1997;17:4293-7.
- [4] TAI YC, i sur. Breast cancer risk among male BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:1811-4.
- [5] CARLSON HE. Approach to the patient with gynecomastia. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(1):15-21.
- [6] ANDERSON WF, i sur. Male breast cancer: a population based comparison with female breast cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:232-9.
- [7] SOLDIĆ Ž, PAPE E, BOLANČA A, KUŠIĆ Z. Male breast cancer. *Acta Clin Croat* 1999;38:125-8.
- [8] ANDERSON WF, JATOL I, TSE J, ROSENBERG PS. Male Breast Cancer: A Population-Based Comparison With Female Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2010;28(2):232-9.
- [9] PISCUOGLIO S, i sur. The genomic landscape of male breast cancers. *Clin Cancer Res* 2016;22:4045-56.
- [10] WHITE J, i sur. Male Breast Carcinoma: Increased Awareness Needed. *Breast Cancer Res* 2011;13 (5):219.
- [11] JOHANSSON I, i sur. High-resolution genomic profiling of male breast cancer reveals differences hidden behind the similarities with female breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2011;129:747-60.
- [12] ANDERSON WF, i sur. Comparison of age-specific incidence rate patterns for different histopathologic types of breast carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004;13:1128-35.

- [13] CARDOSO F, i sur. Abstract S6-05: characterization of male breast cancer: first results of the EORTC10085/TBCRC/BIG/NABCG International Male BC Program. *Cancer Res* 2015;75:S6-05.
- [14] CARDOSO F, i sur. Abstract: Characterization of male breast cancer: results of the EORTC10085/TBCRC/BIG/NABCG International Male Breast Cancer Program. *Ann Oncol* 2018;29(2):405–17.
- [15] National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practical Guidelines in Oncology: Breast Cancer (Version 1.2018)
- [16] KORDE LA, i sur. Multidisciplinary Meeting on Male Breast Cancer: Summary and Research Recommendations. *J Clin Oncol* 2010;28(12):2114-22.
- [17] RUTQVIST LE, ROSE C, CAVALLIN-STAHN E. A systematic overview of radiation therapy effects in breast cancer. *Acta Oncol* 2003;42:532-45.
- [18] MAXUMIANO S, i sur. Trastuzumab in the Treatment of Breast Cancer. *BioDrugs* 2016;30(2):75-862016.
- [19] KANTARJIAN H, YAP HY, HORTOBAGYI G, i sur. Hormonal therapy for metastatic male breast cancer. *Arch Intern Med* 1983;143:237-40.
- [20] RIBEIRO G, SWINDELL R. Adjuvant tamoxifen for male breast cancer (MBC). *Br J Cancer* 1992;65: 252-4.
- [21] GOSS PE, i sur. Male breast carcinoma: a review of 229 patients who presented to the Princess Margaret Hospital during 40 years: 1955-1996. *Cancer* 1999;85:629-39.
- [22] FOGH S, i sur. Use of tamoxifen with postsurgical irradiation may improve survival in estrogen and progesterone receptor-positive male breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2011;11:39-45.
- [23] MASCI G, i sur. Fulvestrant for advanced male breast cancer patients: a case series. *Ann Oncol* 2011;22:985.
- [24] ZAGOURI F, i sur. Fulvestrant and male breast cancer: a case series. *Ann Oncol* 2013;24(1):265-6.
- [25] MAURAS N, i sur. Estrogen suppression in males: Metabolic effects. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(7):2370-7.
- [26] ZAGOURI F, i sur. Aromatase inhibitors with or without gonadotropin-releasing hormone analogue in metastatic male breast cancer: a case series. *Br J Cancer* 2013;108(11):2259-63.
- [27] EGGEMANN H, i sur. Adjuvant therapy with tamoxifen compared to aromatase inhibitors for 257 male breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2013;137(2):465-70.
- [28] DOYEN J, i sur. Aromatase inhibition in male breast cancer patients: biological and clinical implications. *Ann Oncol* 2010;21(6):1243–5.

DUGOTRAJNE REMISIJE KOD METASTATSKOG RAKA DOJKE

Paula Podolski, Nera Šarić, Martina Bašić Koretić

Klinika za onkologiju, Klinički bolnički centar Zagreb

Sažetak

Metastatski rak dojke (*metastatic breast cancer* – MBC) heterogena je bolest koju karakterizira širok raspon različitih kliničkih scenarija, od solitarnih metastatskih lezija do difuznog zahvaćanja većeg broja organa. Na temelju pregleda epidemioloških izvješća iz cijeloga svijeta razvidno je kako se preživljenje oboljelih od MBC-a sporo, ali tijekom godina ipak uporno, poboljšava, a rizik za umiranje od MBC-a snižava se svake godine za 1 – 2%. Za navedeni pomak u preživljenju u najvećoj je mjeri odgovoran napredak u sustavnom liječenju. No treba napomenuti i kako suvremena dijagnostika omogućuje ranu detekciju metastatske bolesti za koju se pretpostavlja da je osjetljivija na liječenje od kasne, uznapredovale i široko proširene bolesti. U posljednjih desetak godina postizanje dugogodišnjih preživljenja u bolesnica s metastatskim rakom dojke ipak je rezultat postizanja dugotrajnih remisija negoli trajnog izlječenja. Time se ta bolest može smatrati i jednim vidom kronične bolesti koja u konačnici ipak utječe na preživljenje.

Cljučne riječi: rak dojke; metastatska bolest; izlječenje.

Uvod

Oko 20 – 30% bolesnica s ranim rakom dojke razvit će tijekom života diseminaciju maligne bolesti, a oko 5% svih bolesnica u času postavljanja dijagnoze ima proširenu, metastatsku bolest. U radu *Malmgren JA i sur.*, gledajući retrospektivno razdoblje 1990. – 2010. godine, ukazuje se na postojanje razlika u prezentaciji preživljenja *de novo* i recidivirajuće metastatske bolesti. Tijekom razdoblja 1990. – 1998., 1999. – 2004. i 2005. – 2010. godine incidencija *de novo* metastatske bolesti konstantna je (3%), a pojavnost metastatske bolesti nakon prethodnog liječenja zbog ranog raka dojke snizila se [18% – 7% ($p < 0.001$)] . U *de novo* metastatskoj bolesti nije došlo do promjene u pojavnosti podtipova prema HR i HER2 statusu. No, u *recidivirajućoj* bolesti bilježi se pad zastupljenosti HER2 pozitivne bolesti te porast učestalosti trostruko negativnog metastatskog raka dojke ($p = 0.049$).

Petogodišnje preživljenje u oboljelih od metastatskog raka dojke doseže 20 – 25% (uz medijan preživljenja 16 – 29 mjeseci), pri čemu ih 2 – 5% ima dugogodišnje preživljenje. Usprkos velikom broju bolesnica s metastatskim rakom dojke diljem svijeta, ne postoje sistematični i prospektivni podaci o njihovom preživljenju, a izvor svih informacija uglavnom su retrospektivne institucijske serije, te se rezultati višegodišnjeg praćenja oboljelih od metastatske bolesti iznad 3 ili 5 godina rijetko nalaze u literaturi.

Prema izvješću *MBC Decade Report*, objavljenom ove godine, a koje se odnosi na razdoblje 2005. – 2015. godine, vidljiv je progres u poboljšanju ishoda liječenja, kvaliteti života, ali i općenito u informiranju i prepoznavanju ukupne problematike metastatskog raka dojke. Bolji rezultati preživljenja prisutni su u uvjetima dostupnosti najboljih mogućih terapijskih mogućnosti, a kao i u prethodno spomenutom radu *Malmgren i sur.*, ističu se bolji rezultati kod *de novo* metastatske bolesti i HER2 pozitivne bolesti.

Cilj liječenja bolesnica s metastatskim rakom dojke jest produženje preživljenja uz postizanje najbolje moguće kvalitete života. Odluka o vrsti, početku i dužini liječenja donosi se individualno za svaku pojedinu bolesnicu. Čimbenici su pri odabiru liječenja: molekularni podtip tumora, dob i menopauzalni status, proširenost bolesti (broj i vrsta metastatskih sijela), dužina slobodnog intervala, pridružene bolesti (komorbiditet), prethodno liječenje (učinkovitost i nuspojave), želja bolesnice i dostupnost liječenja.

Je li metastatski rak dojke izlječiva bolest?

Metastatski rak dojke, prema svojoj definiciji, neizlječiva je bolest, što uglavnom i vrijedi za većinu bolesnica, ali uz rijetke i važne iznimke oboljelih s dugogodišnjim preživljenjem bez znakova bolesti. Premda je riječ o malom broju oboljelih (kako je prethodno navedeno, 2 – 5% od ukupne populacije), postavlja se pitanje: je li moguće u tih bolesnica govoriti o izlječenju? Ako odgovorimo potvrdno, otvara se i sljedeće pitanje: je li moguće stoga i u većem broju oboljelih s diseminiranim rakom dojke postići dugotrajne remisije i izlječenje?

Reći kako je metastatski rak dojke potencijalno izlječiva bolest može zvučati pretenciozno s obzirom na to da je riječ o bolesti koja je učestalo tvrdoglavo rezistentna na velik broj različitih terapijskih pokušaja. Prema *Sledgeu G.W.*, postoji nekoliko činjenica koje sugeriraju potencijalnu izlječivost raka dojke (tablica 1). Ako adjuvantno sustavno liječenje može izliječiti mikrometastatsku bolest, pitanje je zašto ista bolesnica koja se liječi istom terapijom za jasno metastatsku bolest nije izlječiva. Jesu li volumen bolesti ili/i njezina biologija granica izvan koje bolesnica postaje inkurabilna? Rezultati kliničke studije CALOR (*Chemotherapy as Adjuvant for locally Recurrent Breast Cancer*) pokazali su kako apliciranje kemoterapije nakon kirurškog zahvata zbog lokoregionalnog povrata bolesti snižava rizik od diseminacije i smrti

od metastatske bolesti, što sugerira kako je barem dio bolesnika izliječen tim pseudoadjuvantnim liječenjem. I ponovo, kao i kod adjuvantnog liječenja, opseg bolesti i biologija bolesti (ER negativne bolesnice imale su veću korist od ER pozitivnih) glavne su odrednice koristi i ishoda liječenja.

Postoji podskupina bolesnica koje su kroz niz godina liječene multiplim linijama liječenja, no podaci koji se osnivaju na kliničkom dokazu njihove učinkovitosti ograničeni su. Riječ je o ukupno malom broju bolesnica koje postižu višegodišnji odgovor na provedeno liječenje (standardno ili pak istraživačke, nove terapije). Terapijska korist koju postižu nedvosmisleno se objašnjava biologijom tumora. Pregledom literature nalazi se niz radova koji sugeriraju kako neke od bolesnica s malim volumenom bolesti (oligometastatska) mogu biti liječene s kurativnim ciljem. Tipičan primjer takve studije jest rad *Kobayashija i sur.* sa 75 bolesnica s oligometastatskom bolesti (definiranom zahvaćanjem 1 – 2 organa metastazama, do pet metastatskih lezija po organu i veličinom lezija do 5 cm) koje su liječene sustavnom terapijom do maksimalnog odgovora te potom i lokalnom terapijom (operacija ili radioterapija) ako je bila moguća i primjerena. Bolesnice s metastatskom bolesti u jednom organu imale su nakon 20 godina praćenja ukupno preživljenje 52%. Dugogodišnje su preživljenje očekivano imale bolesnice koje su postigle kompletan odgovor na kombinirano sustavno i lokalno liječenje. Ti literaturni podaci ipak su međutim manjkavi zbog nedostatka prospektivnog dogovora o kriterijima za lokalnu terapiju i učestaloz izostanka dugogodišnjeg praćenja. Stoga ne znamo sa sigurnošću koji će postotak bolesnica liječen takvim pristupom imati dugogodišnje preživljenje. Ono što je u osnovi svim bolesnicama ipak bilo zajedničko jest mali volumen bolesti koji može predstavljati biologiju bolesti ili pak jednostavno samo njezinu „količinu“ – veliki tumori imaju veću šansu za veći broj letalnih mutacija (što znači konstantan broj mutacija po svakom staničnom ciklusu) i više vremena za stvaranje sekundarnih metastatskih mjesta.

Tablica 1.

Potencijalna izlječivost metastatskog raka dojke (G.W. Sledge jr, 2016.)
Adjuvantno sustavno liječenje eliminira mikrometastatsku bolest
Adjuvantno liječenje nakon izoliranog lokoregionalnog povrata bolesti poboljšava preživljenje
Sustavnim liječenjem (kemoterapija, hormonska terapija i biološka terapija) u dijela bolesnika postiže se dugogodišnje preživljenje
Liječenjem oligometastatske bolesti kombinacijom sustavne terapije i lokalnog liječenja (kirurgija i radioterapija) postiže se dugogodišnje preživljenje

Mogući načini postizanja izlječenja u oboljelih s metastatskim rakom dojke

Postoji nekoliko mogućnosti za koje se pretpostavlja kako bi mogle biti načini postizanja dugogodišnjih remisija, te zajedno predstavljaju područja za buduća istraživanja u svrhu ostvarenja mogućeg izlječenja oboljelih s diseminiranim rakom dojke. Uzimajući u obzir sva dosadašnja znanja o biologiji karcinoma dojke, ne očekuje se da bi se samo izoliranim, pojedinačnim pristupom mogao postići uspjeh u više od jedino malog dijela bolesnika (tablica 2).

Ranije otkrivanje metastatske bolesti poboljšanjem dijagnostike ponovo se razmatra kao jedna od mogućnosti, nakon što su 90-ih godina prošlog stoljeća dvije randomizirane studije pokazale kako rana detekcija povrata bolesti nije pokazala korist za preživljenje (*Rosselli i sur. 1994., GIVIO Investigators 1994.*). Od tada nije provedena nijedna randomizirana studija s ciljem evaluacije učinka bliskog praćenja na preživljenje, a ASCO primjerice od 1997. godine nije promijenio preporuke za praćenje oboljelih s ranim rakom dojke. U osnovi su načini, tehnike i kvaliteta „tehnologije“ praćenja prije dvadeset godina neusporedivi s današnjima, a posebice s onima koje će biti na raspolaganju u sljedećih desetak godina. Ovdje se ponovo mogu spomenuti rezultati *CALOR* studije (u kojoj je postojanje lokoregionalnog povrata bilo uzeto kao surogat postojanja metastatske bolesti), koji su pokazali kako primjena „pseudoadjuvantne – kasne adjuvantne“ ili „rane metastatske“ kemoterapije ima potencijalno kurativni učinak (*Aebi i sur. 2014.*). Dijagnostičke mogućnosti otkrivanja submilimetarske bolesti u budućnosti neće međutim biti od koristi ako se istodobno kliničkim studijama ne potvrdi utjecaj na preživljenje oboljelih s ranom metastatskom bolesti.

Rano otkrivanje ne samo mikrometastatske bolesti već i ranih mutacija koje vode rezistenciji na liječenje omogućit će razvoj novih lijekova koji će zaobilaziti mehanizme rezistencije. Mjerenje tumorske cirkulirajuće DNA (ct DNA) već je moguće, no izolirano samo njezino određivanje nije dostatno. *Garcia – Murillas i sur.* u svojem su radu prikazali kako je vrijeme od detekcije ctDNA u cirkulaciji i pojave jasno metastatske bolesti relativno kratko i iznosi oko 8 mjeseci, no ono ključno za ctDNA jest potencijal za određivanje učinkovite terapije metastatske bolesti, a ne vremensko određivanje jasne progresije bolesti. Za sada određivanje ctDNA nije dio standardne kliničke prakse i ne savjetuje se pri ocjeni progresije bolesti i odabira ciljanog liječenja kod uznapredovalog raka dojke.

Bolesnici s izvanredno dobrim odgovorom na liječenje, uglavnom kemoterapijom, koji se u literaturi susreću pod engleskim nazivom *exceptional responders*, a – kako ih definira *National Cancer Institute* (NCI) u SAD-u – iznimno su rijetki. Riječ je o bolesnicima s proširenom malignom bolesti koji imaju izvanredno dobar i dug odgovor na liječenje na koje većina sličnih bolesnika nije odgovorila. Vjeruje se kako bi se analizama tumorskoga tkiva moglo utvrditi postojanje genetičkih i molekularnih promjena koje su u podlozi postignutog terapijskog uspjeha. Odgovor na tu

pretpostavku pokušat će dati istraživačka studija NCI-a *Exceptional Responder Study* (NCT02243592), koja je aktivirana 2014., a uključivanje je završila u studenom 2017. Prikupljeno je više od 100 uzoraka tumorskoga tkiva s ciljem identifikacije novih ili poznatih molekularnih abnormalnosti koje imaju prediktivni značaj za liječenje. Studija ima i neobavezni dio prikupljanja podataka o bolesnicima s obzirom na istodobnu primjenu komplementarnog i alternativnog liječenja, promjene načina života i dodatnog komorbiditeta, što bi sve moglo pomoći u razjašnjavanju izvanrednog terapijskog uspjeha. Rak dojke pokazuje značajan stupanj genomičke heterogenosti. *Stephens PJ i sur.* u svojem su radu prikazali rezultate genomičke analize 100 primarnih tumora dojke te su pokazali kako je u samo 28% tumora bila prisutna pojedinačna mutacija, a u nekih tumora bila je riječ o šest ili više mutacija, pri čemu su dodatno i metastaze raka dojke genetički različite od primarnih tumora. U pokušajima rane detekcije genomičkih lezija i generiranju većeg broja *exceptional responders* među oboljelima od metastatskog raka dojke, otegotna je okolnost činjenica kako je metastatski rak dojke genomički „mudar tumor“ (engl. *smart tumor*) koji je tijekom razvoja akumulirao velik broj mutacija, što ga čini predodređenim za rezistenciju na lijekove (MDR).

Imunoterapija je moguć način liječenja i postizanja dugogodišnjeg preživljenja u genomički mudrih tumora kao što je rak dojke. Primjena inhibitora tzv. kontrolnih točaka imunološkog sustava (engl. *checkpoint inhibitors*), kao što su anti PD-1/PD-L1 (engl. *programmed cell death protein-1*) i anti CTLA4 (engl. *cytotoxic T-lymphocyte antigen 4*) antitijela u oboljelih s uznapredovalim trostruko negativnim rakom dojke koje imaju obilan kronični limfocitni infiltrat u stromi pokazuje obećavajuće rezultate. Prognostički značaj prisutnosti tumor-infiltrirajućih limfocita u patohistološkom nalazu ranog raka dojke snažan je pokazatelj ishoda, što sugerira kako se mi već oslanjamo na imunološki sustav u procjeni terapijskog učinka čak i u odsutnosti liječenja koje se temelji na imunoterapiji.

Tablica 2.

Područja istraživanja postizanja <i>izlječivosti</i> metastatskog raka dojke
Ranije otkrivanje metastatske bolesti novim tehnologijama
Rano otkrivanje tumorske ctDNA
Bolesnici s iznimno dobrim odgovorom na liječenje (engl. <i>exceptional responders</i>)
Imunoterapijski pristup

Dužina liječenja oboljelih s metastatskim rakom dojke

Ishodi liječenja oboljelih s metastatskim rakom dojke tijekom godina su se poboljšali, što je u najvećoj mjeri posljedica razvoja, dostupnosti i široke primjene mo-

dernog sustavnog liječenja. U oboljelih u kojih se postižu dobri odgovori na liječenje, kompletne remisije, zasada još uvijek nije poznato niti jasno definirano koliko je optimalno trajanje terapije „održavanja“. Liječenje se preporučuje dokle je god terapijski indeks pozitivan: do progresije bolesti ili postizanja najboljeg odgovora, a prekid liječenja kod razvoja neprihvatljive toksičnosti ili progresije bolesti.

Odluka o dužini liječenja mora biti uravnotežena između postignutog učinka, razvoja toksičnosti, ev. logističkih problema i cijene koštanja. S druge strane, nakon razvoja progresije na liječenje tzv. prve, druge ili treće linije, odluka o nastavku liječenja postaje složenijom, individualizira se i prilikom odluke u obzir se uzima niz osobitosti bolesti i oboljele osobe. Za sada „optimalno“ liječenje metastatskog raka dojke, shvaćenog kao kronična bolest, označava primjenu svih mogućih učinkovitih terapijskih linija, ordiniranih sekvencijalno ili konkomitantno.

HER2 pozitivna bolest

Uvođenjem ciljane anti HER2 terapije prognoza oboljelih s metastatskim HER2 pozitivnim rakom dojke radikalno se promijenila. Medijan preživljenja udvostručio se, od kraće od 2 godine u 2001. godini (prije uvođenja trastuzumaba) do duže od 4 godine u 2017. godini. Sadašnji konsenzus liječenja uključuje tzv. horizontalnu dualnu blokadu (trastuzumab + pertuzumab) uz taksane u prvoj liniji (postižu preživljenje od 56,5 mjeseci), primjenu T-DM1 u drugoj liniji (u usporedbi s lapatinibom i kapecitabinom postiže ukupno preživljenje od 30,9 mjeseci) i dodavanje lapatiniba u kasnijim linijama liječenja, moguće u kombinaciji s drugom anti HER2 terapijom (kombinacija trastuzumaba i lapatiniba poboljšava preživljenje za 4,5 mjeseci). Još uvijek ne postoji suglasje o optimalnom trajanju terapije održavanja trastuzumabom u prvoj liniji liječenja u odabranoj podskupini bolesnika nakon postizanja vremenski duge kompletne remisije. U dijela bolesnika može se razmotriti indikacija za prekid anti HER2 liječenja nakon održavanja višegodišnje remisije, pogotovo ako je moguće u slučaju progresije bolesti ponovno uključiti anti HER2 liječenje. Ne postoje rezultati randomiziranih kliničkih studija koji bi opravdali prekidanje terapije, a osim toga reindukcija lijeka nosi rizik za razvoj rezistencije, te reindukcija istog anti-HER2 liječenja u dijelu zemalja nije moguća. Što se tiče dužine primjene pertuzumaba uz trastuzumab, savjetuje se primjena također do progresije bolesti, što je duže moguće, do barem 3 godine ili do pojave toksičnosti (proljevi).

Hormonski ovisna bolest

Hormonsko liječenje glavno je uporište učinkovitog i minimalno toksičnog liječenja bolesnica s hormon-receptor (HR) pozitivnim metastatskim rakom dojke, osim u slučajevima hormonske rezistencije ili izrazito progresivne bolesti. Ako bolest nije opsežna i/ili simptomatska na način da ugrožava život bolesnice te nije potreban brz

terapijski učinak, potrebno je najprije iskoristiti mogućnosti hormonskog liječenja, a tek potom eventualno indicirati kemoterapijsko liječenje. Bolesnice se mogu liječiti u prvoj liniji nesteroidnim ili steroidnim aromataznim inhibitorima (AI) treće generacije ili fulvestrantom. Nakon progresije na prvu liniju liječenja, u drugoj i trećoj liniji mogu se sekvencijski primijeniti ostali lijekovi koji nisu prethodno primijenjeni. Do sada su rezultati medijana preživljenja HR poz. i HER2 neg. metastatskog raka dojke iznosili između 16 i 26 mjeseci. Uvođenje nove skupine lijekove, CDK4-6 inhibitora u kombinaciji s AI i fulvestrantom u prvoj (PFS = 25 mjeseci) i drugoj (PFS = 9 mjeseci) liniji liječenja, donijelo je statistički značajnu korist za poboljšanje preživljenja bez znakova progresije (u prvoj liniji za 10 mjeseci; u drugoj liniji za 6 – 7 mjeseci), dok rezultate ukupnog preživljenja još uvijek nemamo. Nakon što se primjenom hormonskog liječenja metastatskog raka dojke postigne remisija, odnosno stabilizacija bolesti, daljnja primjena hormonskog liječenja savjetuje se do progresije bolesti. Iako je riječ o ukupno niskotoksičnoj terapiji, s obzirom na moguć razvoj nuspojava, bolesnicama se mogu ponuditi (kao i u adjuvantnom liječenju) kraća razdoblja prekida liječenja (engl. *drug holidays*).

Kod dijela bolesnica s HR pozitivnom bolešću, nakon provedenog kemoterapijskog liječenja, liječenje se može nastaviti hormonskom terapijom kao terapijom „održavanja“, koja dodatno produžuje razdoblje bez znakova bolesti, a za što postoji osnova u rezultatima retrospektivnih studija *Bertelija i sur.* (2005.) i *Lim i sur.* (2013.). Medijan preživljenja do progresije iznosio je 14,4 – 18,5 mjeseci nakon prethodne kemoterapije (prve ili druge linije). *Chen i sur.* (2016.) objavili su rezultate svoje retrospektivne analize liječenja bolesnica s hormonski ovisnom metastatskom bolesti, koje su, nakon inicijalnog liječenja monokemoterapijom kapecitabinom i stabilizacije bolesti, nastavljale liječenje kapecitabinom ili hormonskom terapijom (jedan od AI ili fulvestrant). Nakon medijana praćenja od 43 mjeseca, podskupina koja je uzimala hormonsku terapiju imala je statistički značajno dulje razdoblje do progresije bolesti (13 vs. 8 mjeseci) neovisno o dobi, općem stanju, ekstenzivnosti diseminacije, uz održanu, bolju kvalitetu života.

Tek ćemo u budućnosti dobiti odgovore na pitanje optimalne sekvencije hormonskog liječenja, njezine kombinacije s kemoterapijom i liječenja nakon progresije na CDK4-6 inhibitore.

Kemoterapijsko liječenje

Zbog kemosenzitivnosti raka dojke, većina bolesnica s diseminiranom bolesti bit će liječena kemoterapijom, inicijalno u slučaju hormonski neovisne bolesti ili nakon progresije bolesti na hormonsko liječenje u slučaju HR pozitivne bolesti. Sekvencijalna monokemoterapija i kombinacijska, konkomitantna polikemoterapija razumne su terapijske mogućnosti u liječenju oboljelih, ali – prema dosadašnjim iskustvima – prednost ipak treba dati monokemoterapijskom liječenju, dok kombinacijsku ke-

moterapiju treba ordinirati u bolesnica s brzom kliničkom progresijom, visceralnom krizom ili u situacijama gdje treba postići brzu kontrolu simptoma i bolesti. Primjena metronomne kemoterapije može se razmotriti u bolesnica u kojih nije potreban brz klinički odgovor. Uobičajeno je apliciranje pojedinih kemoterapijskih režima do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti. Što definirati kao neprihvatljivo, može se samo uz dobru komunikaciju s bolesnicom. Ne postoje adekvatni podaci o optimalnom trajanju i broju kemoterapijskih ciklusa već odluku treba osnivati na individualnom odgovoru na liječenje, podnošljivosti i izboru liječnika. Zbog nepostojanja dokaza za razliku u ukupnom preživljenju, NCCN u svojim smjernicama navodi kako odluku o ordiniranju dužeg ili kraćeg kemoterapijskog liječenja treba uskladiti sa štetnim učincima kemoterapije na ukupnu kvalitetu života. *Gennari A. i sur.* (2011.) objavljuju sistematski pregled i metaanalizu postojećih randomiziranih kliničkih studija kako bi se evaluirao učinak trajanja kemoterapijskog liječenja prve linije na ukupno preživljenje (OS) i preživljenje bez znakova progresije bolesti (PFS). Duže kemoterapijsko liječenje povezano je sa statistički značajnim sniženjem šanse za umiranje za 9% i 36%-tnom redukcijom rizika za progresiju bolesti u usporedbi s kraćim kemoterapijskim protokolima (liječenje do progresije bolesti vs. liječenje do postizanja stabilizacije bolesti). Očekivano bolji učinak na PFS negoli na OS može se pripisati selekciji kemoterapijski rezistentnih klonova stanica dužom administracijom kemoterapije i sniženom osjetljivosti na drugolinjsko liječenje, s posljedično kraćim preživljenjem nakon progresije. Ti su rezultati potvrdili izvješće *Stocklera i sur.* (2003.) prema kojem duže kemoterapijsko liječenje dovodi do produženja medijana preživljenja za 23%.

Iz pregleda literature vidljivo je da za sada ne postoji usporedba rezultata ukupnog preživljenja u slučaju nastavka kemoterapijskog liječenja (drugom ili trećom linijom) s neliječenjem. Stoga ne postoji znanstveni dokaz da je kemoterapijsko liječenje u trećoj, četvrtoj ili petoj liniji poboljšalo preživljenje u usporedbi s palijativnim liječenjem. Odgovor na pitanje o broju linija liječenja traži daljnja istraživanja kroz prospektivne, visokokvalitetne kliničke studije, koje će iznjedrati nove prognostičke i prediktivne pokazatelje osjetljivosti na kemoterapijsko liječenje.

Zaključak

Ukupni scenarij liječenja oboljelih s metastatskim rakom dojke mijenja se, od nastojanja za poboljšanje preživljenja prema stabilizaciji bolesti i potencijalnom izliječenju. Multidisciplinarnim pristupom u planiranju dijagnostičkih postupaka i liječenja bolesnici s proširenom bolesti dobivaju najvišu moguću razinu zbrinjavanja i postižu najbolje ishode liječenja. Takav pristup s kurativnom namjerom primjeren je za dio oboljelih s ograničenom metastatskom bolesti, a koji čine samo 1 – 3% od ukupne populacije oboljelih.

Usprkos postojanju nekoliko uspješnih linija liječenja u metastatskoj hormonski ovisnoj i HER2 pozitivnoj bolesti, neminovni su razvoj rezistencije i progresija. Želja za prevođenje hormonski ovisne i HER2 pozitivne metastatske bolesti u kroničnu bolest otvara i pitanja o podnošljivosti liječenja te spremnosti bolesnika na dugogodišnje liječenje uz, naravno, i cijenu koštanja. Preživljenje bolesnica s TNBC-om među najnižima je unutar svih podtipova, tako da je potreba za novim terapijskim mogućnostima i inicijativama za tu podskupinu bolesnica jedan od prioriteta u zbrinjavanju oboljelih od metastatskog raka dojke.

Zaključno možemo reći kako je u budućnosti cilj prevesti metastatski rak dojke u kroničnu bolest s kojom se umire, a ne od koje se umire. Buduća istraživanja metastatskog raka dojke imaju pred sobom niz izazova. Trebaju biti usmjerena na daljnje razumijevanje nastanka metastatske bolesti (genomika, molekularna testiranja, imunološko profiliranje), istraživanja specifičnih podtipova MBC populacije (kao što su oboljeli s oligometastatskom bolesti, starije žene, muškarci, TNBC), razvoj novih ciljanih terapija i načina optimalnog sekvencioniranja terapije te uvođenje inovacija u načine vođenja kliničkih studija.

Literatura

- [1] CARDOSO F, SENKUS E, COSTA A, i sur. 4th ESO-ESMO International consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 4) *Ann Oncol* 2018;29:1634-57.
- [2] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Breast Cancer, Version 1.2018. Dostupno na: http://www.nccn.org/professionls/physician_gls/PDF/breast.pdf. Datum pristupa podacima 18.8.2018.
- [3] PAGANI O, SENKUS E, WOOD W, i sur. International guidelines for management of metastatic breast cancer: can metastatic breast cancer be cured? *J Natl Cancer Inst* 2010;102(7):456-63.
- [4] LU J, STEEG PS, PRICE JE, i sur. Breast cancer metastasis: challenges and opportunities. *Cancer Res* 2009; 69:4951-3.
- [5] DOGAN S, DIECI MV, GOUBAR A, ARNEDOS M, DELALOGUE S, ANDRE F. Landscape and evolution of therapeutic research for breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2013;138:319-24.
- [6] RAPHAEL J, VERMA S. Overall survival (OS) endpoint: an incomplete evaluation of metastatic breast cancer (MBC) treatment outcome. *Breast Cancer Res Treat* 2015;150:473-8.
- [7] DI LASCIO S, PAGANI O. Oligometastatic breast cancer: a shift from palliative to potentially curative treatment? *Breast Care* 2014; 9:7-14.
- [8] DI LASCIO S, PAGANI O. Is it time to address survivorship in advanced breast cancer? A review article. *Breast* 2017;31:167-72.
- ww[9] AEBI S, GELBER S, ANDERSON SJ, i sur. Chemotherapy for isolated locoregional recurrence of breast cancer (CALOR): A randomised trial. *Lancet Oncol* 2014;15:156 – 63.
- [10] TOBIN NP, HARRELL JC, LOVROT J, i sur. for the TEX Trialists Group. Molecular subtype and tumor characteristics of breast cancer metastases as assessed by gene expression significantly influence patient post-relapse survival. *Ann Oncol* 2015;26:81-8.

- 11) DOGAN S, ANDRE F, ARNELOS M. Issues in clinical research for metastatic breast cancer. *Curr Opin Oncol* 2013;25:625-9.
- 12) LOBBEZOO DJA, VAN KAMPEN RJW, VOOGD AC, i sur. Prognosis of metastatic breast cancer subtypes: the hormone receptor/HER2-positive subtype is associated with the most favorable outcome. *Breast Cancer Res Treat* 2013;141:507-14.
- 13) SANTA-MARIA CA, GRADISHAR WJ. Changing treatment paradigms in metastatic breast cancer: Lessons learned. *JAMA Oncol* 2015;1:528- 34.
- 14) ZARDAVAS D, MAETENS M, IRRTHUM A, i sur. The AURORA initiative for metastatic breast cancer. *Br J Cancer* 2014;111: 1881-7.
- 15) VERMA S, MCLEOD D, BATIST G, ROBIDOUX A, MARTINS IRS, MACKEY JR. In the end what matters most? A review of clinical endpoints in advanced breast cancer. *Oncologist* 2011;16:25-35.
- 16) MALMGREN JA, MAYER M, ATWOOD MK, KAPLAN HG. Differential presentation and survival of de novo and recurrent metastatic breast cancer over time: 1990-2010. *Breast Cancer Res Treat* 2018;167:579-90.
- 17) WITZEL I, MULLER W, ABENHARDT W, i sur. Long-term tumor remission under trastuzumab treatment for HER2 positive metastatic breast cancer – results from the HER-OS patient registry. *BMC Cancer* 2014;14:806- 13.
- 18) CANTINI L, PISTELLI M, SAVINI A, i sur. Long-responders to anti-HER2 therapies: A case report and review of the literature. *Molecular and Clinical Oncology*. 2018;8:147-52.
- 19) GENNARI A, STOCKLER M, PUNTONI M, i sur. Duration of chemotherapy for metastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Clin Oncol* 2011;29:2144–9.
- 20) PALUMBO R, SOTTOTETTI F, RICCARDI A, i sur. Which patients with metastatic breast cancer benefit from subsequent lines of treatment? An update for clinicians. *Ther Adv Med Oncol* 2013;5:334 – 50.

Nakladnik
HRVATSKA AKADEMIJA ZNANOSTI I UMJETNOSTI
Trg Nikole Šubića Zrinskog 11, 10000 Zagreb

Za nakladnika
Akademik Pavao Rudan, glavni tajnik

Grafički urednik
Ranko Muhek

Lektura
Maja Silov Tovernić

UDK kategorizacija
Nataša Daničić

Digitalni identifikator objekta (DOI)
Kristina Polak Bobić

Naklada
300 primjeraka

Tisak
Tiskara Zelina d.d.

Zagreb, rujan 2018.

Zbornik radova uračunat u cijenu kotizacije.

ISSN 1849-5591

ISSN 1849 5591



9 771849 559004

Cijena 100,00 kn