

UDK 618.19-006(05)

ISSN 1849 5591
<https://doi.org/10.21857/yrvgtpp89>

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

ZBORNIK RADOVA
XXIX. ZNANSTVENOG SASTANKA "BOLESTI DOJKE"
ODRŽANOG 19. 9. 2019. U ZAGREBU
U HRVATSKOJ AKADEMIJI ZNANOSTI I UMJETNOSTI



Z A G R E B , 2 0 1 9 .

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.: 48-95-171, Fax.: 48-95.147

Znanstveni odbor

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

Predsjednik organizacijskog odbora

Ivan Prpić

Organizacijski odbor

Nina Dabelić, Marijana Jazvić, Kristina Urch,
Željko Reiner, Josip Unušić, Zvonko Kusić
Tihana Pavičić Mlinar – admin. tajnica

ISSN 1849-5591

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
XXIX. ZNANSTVENOG SASTANKA "BOLESTI DOJKE"
ODRŽANOG 19. 9. 2019.
U HRVATSKOJ AKADEMIJI ZNANOSTI I UMJETNOSTI



ZAGREB
rujan 2019.



In memoriam

akademik Ivan Prpić
1927. - 2019.

SADRŽAJ

<i>Ivo Darko Gabrić:</i> Kardiološke nuspojave u liječenju raka dojke – kako ih izbjeći, prepoznati, zbrinuti	1
<i>Mario Šekerija, Karmen Korda, Gordan Sarajlić:</i> Izloženost egzogenim čimbenicima i rizik od raka dojke – novi podaci o utjecaju okoliša, alkohola, pušenja i hormona	17
<i>Katarina Antunac:</i> Parcijalna radioterapija raka dojke – učinkovitost i izbor bolesnika	27
<i>Snježana Tomić:</i> Spektar patohistoloških dijagnoza benignih bolesti dojke	39
<i>Maja Prutki, Lucija Kovačević:</i> Spektar radioloških dijagnoza benignih bolesti dojke	49
<i>Ivan Milas, Zvonimir Zore, Andrej Roth, Tomislav Orešić, Mirko Gulan, Ilija Guteša, Dejan Kečkeš, Mladen Stanec:</i> Je li kirurško liječenje pravi izbor za bolesnice s DCIS-om?	61
<i>Martina Bašić Koretić, Paula Podolski, Nera Šarić, Marko Bebek, Majana Soče, Sanja Šandrk, Maja Baučić, Antonio Juretić:</i> Produljeno endokrino adjuvantno liječenje kod raka dojke – kada, kome i zašto	67
<i>Marijana Jazvić, Marija Miletić, Nina Dabelić, Željko Soldić, Jasna Radić, Ante Bolanča:</i> Imunoterapija kod trostruko-negativnog raka dojke	77
<i>Natalija Dedić Plavetić:</i> Sustavi stupnjevanja rizika pri odluci o liječenju ranog raka dojke – svjetska iskustva i hrvatske mogućnosti.....	87
<i>Marija Ban, Eduard Vrdoljak:</i> Uznapredovali HER-2 pozitivni rak dojke: prevladavanje rezistencije na liječenje	93
<i>Josipa Jović Zlatović:</i> Prekomjerno liječenje kod raka dojke – <i>Primum nil nocere</i>	105
<i>Paula Podolski, Nera Šarić, Martina Bašić Koretić:</i> Rak dojke kao kronična bolest – očuvanje kvalitete života.....	119

KARDIOLOŠKE NUSPOJAVE U LIJEČENJU RAKA DOJKE – KAKO IH IZBJEĆI, PREPOZNATI, ZBRINUTI

Ivo Darko Gabrić

Klinika za bolesti srca i krvnih žila,
Klinički bolnički centar *Sestre milosrdnice*, Zagreb

Sažetak

Kardiotoksičnost je sve češća nuspojava onkološkog liječenja raka dojke. Konvencionalnom kemoterapijom i ciljanom biološkom terapijom povećava se rizik od srčanog oštećenja, disfunkcije lijeve klijetke i simptomatskog zatajivanja srca. Neki su od tih štetnih učinaka ireverzibilni i uzrokuju progresivnu kardiovaskularnu bolest (tip I kardiotoksičnosti), a neki izazivaju samo privremenu disfunkciju bez dugoročnih posljedica (tip II). Obje skupine lijekova godinama se upotrebljavaju u liječenju raka dojke (najčešće antraciklini i trastuzumab) i upravo je liječenje raka dojke najčešće povezano s pojavom kardiotoksičnosti. Ranim prepoznavanjem i liječenjem bolesnika kod kojih je došlo do razvoja kardiotoksičnosti postiže se poboljšanje kliničkih ishoda i kvalitete života, a time je često moguće nastaviti specifično liječenje raka. Pri tome je ključan multidisciplinarni pristup kardiologa i onkologa te redovito kardiološko praćenje.

Ključne riječi: kardiotoksičnost; kardioonkologija; rak dojke; biološka terapija tumora.

Uvod

Mortalitet od raka dojke smanjen je u posljednjih 20 godina, između ostalog i zbog napretka kemoterapijskih protokola. Poboljšanje preživljenja međutim često je nauštrb oštećenja drugih organa, uključujući i kardiovaskularni (KV) sustav, i danas su kardiovaskularne bolesti drugi vodeći uzrok dugoročnog pobola i smrtnosti među bolesnicima liječenima zbog karcinoma. Konvencionalnom kemoterapijom i ciljanom biološkom terapijom povećava se rizik od srčanog oštećenja, disfunkcije lijeve klijetke (LV) i simptomatskog zatajivanja srca (ZS). Također može doći do razvoja hipertenzivne reakcije, vazospastičke i/ili trombotske ishemijske miokarda, poremećaja ritma i provođenja. Neki su od tih štetnih učinaka ireverzibilni i uzrokuju progresivnu kardiovaskularnu bolest, a neki izazivaju samo privremenu disfunkciju bez dugoročnih posljedica. Najčešća klinička prezentacija kardiotoksičnosti jest

sistolička disfunkcija s dilatacijom lijeve klijetke ili bez dilatacije, koja može, ali i ne mora, dovesti do simptomatskog zatajivanja srca. Razvoj kardiotoksičnosti, čak i asimptomatske, ne samo da negativno utječe na kardiovaskularnu prognozu bolesnika već i znatno ograničava terapijske mogućnosti onkološkog liječenja, posebice u metastatskoj bolesti, kada je liječenje nužno za kontrolu onkološke bolesti. Kardiotoksičnost se može manifestirati tijekom ili neposredno nakon završetka antitumorske terapije, ali se može pojaviti i nakon više mjeseci ili čak godina nakon terapije.

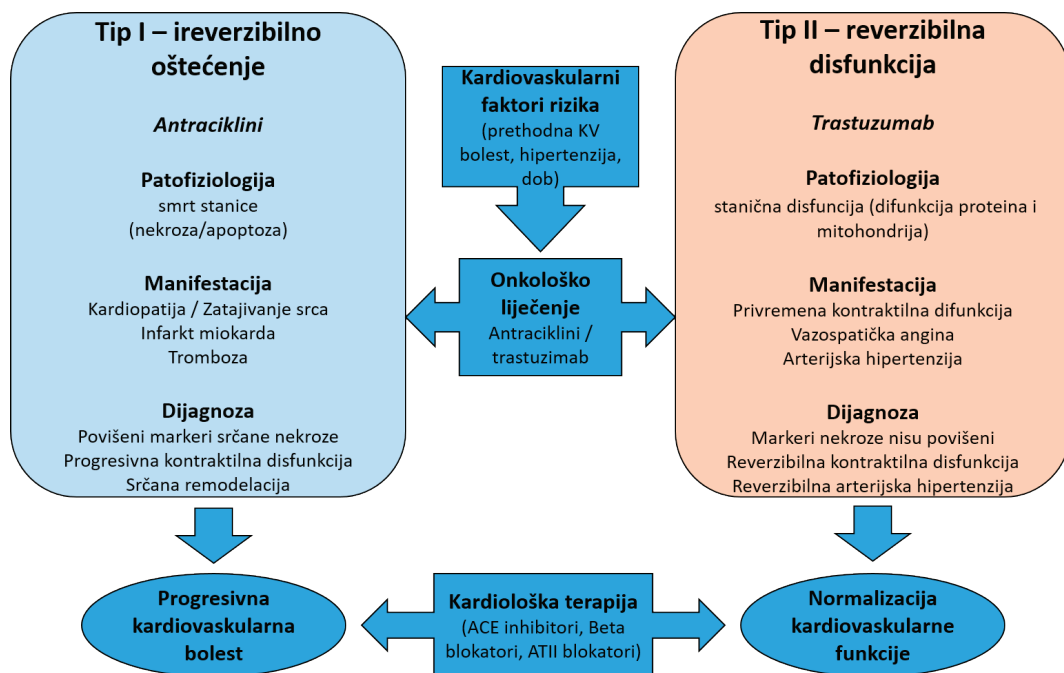
Definicija kardiotoksičnosti

Kao i onkološka terapija, tako se i definicija kardiotoksičnosti mijenjala kroz godine. Prvu definiciju iznio je Američki nacionalni institut za rak, koji je definira jednostavno kao „toksičnost koja pogađa srce“. Međutim uvođenjem biološke terapije bila je potrebna i preciznija klinička definicija kardiotoksičnosti i uglavnom se koristi ona koju je iznio Odbor za procjenu srčane funkcije odgovoran za nadzor kliničkih ispitivanja trastuzumaba (Cardiac Review and Evaluation Committee responsible for supervising trastuzumab – CREC). On je definirao kardiotoksičnost kao jedno ili više od sljedećeg: smanjenje istisne frakcije lijeve klijetke (EFLV) veće od 15% bodova u odnosu na početnu vrijednost ili za 10% bodova ispod donje granice normale bez simptoma i znakova zatajivanja srca; ili pojavu simptoma i/ili znakova zatajivanja srca s padom globalne istisne frakcije lijeve klijetke ili zahvaćanjem samo i.v. septuma bez obzira na vrijednost istisne frakcije lijeve klijetke. Kardiotoksičnost se po toj definiciji definira samo u kontekstu disfunkcije lijeve klijetke ili kongestivnog zatajivanja srca, čime ne uključuje čitav niz kardiovaskularnih nuspojava uzrokovanih kemoterapijom poput ishemijskih događaja, hipertenzije, tromboza, elektrokardiografskih promjena, aritmija, miokarditisa i perikarditisa – tako da sveobuhvatna ispravna definicija kardiotoksičnosti još uvijek ne postoji.

Podjela kardiotoksičnosti

Postoje dva osnovna tipa kardiotoksičnosti koja imaju potpuno različit patohistološki mehanizam te, posljedično, različitu kliničku prezentaciju i prognozu (slika 1). Kardiotoksičnost tipa I, uzrokovana standardnim kemoterapeutima, najčešće antraciklinima (AC), uzrokuje nepovratno oštećenje miocita koje je ovisno o kumulativnoj dozi. Za razliku od nje, kardiotoksičnost tipa II uzrokovana je biološkom terapijom tumora monoklonskim protutijelima ili inhibitorima tirozin – kinaze (TKI) usmjerenim na receptore humanog epidermalnog faktora rasta 2 (HER2) (npr. trastuzumab, pertuzumab itd) ili na vaskularni endotelni faktor rasta (VEGF) (npr. bevacizumab, sunitinib, sorafenib itd). Međutim, time se ometaju i molekularni mehanizmi ključni za kardiovaskularno zdravlje te dolazi do razvoja najčešće re-

verzibilne disfunkcije lijeve klijetke bez oštećenja miocita s mehanizmom sličnom ošamućenosti (eng, *stunning*) (slika 1).



Slika 1. Tipovi kardiotoksičnosti, modificirano iz Suter TM i Ewer S, Eur Heart J 2013; 34(15): 1102-1111

Čimbenici rizika za razvoj kardiotoksičnosti

Čimbenici rizika za razvoj kardiotoksičnosti kod liječenja raka dojke mogu se svrstati u dvije kategorije: individualni čimbenici rizika povezani s bolesnikom i oni povezani s liječenjem.

Predispozicija bolesnika za razvoj kardiotoksičnosti multifaktorska je i određena interakcijom genetskih i okolišnih čimbenika te komorbiditeta. Neki su od definiranih faktora rizika ranija bolest srčanih zalistaka, koronarna bolest, na koronarnu bolest ili kongestivno zatajivanje srca pozitivna obiteljska anamneza, dob, spol, arterijska hipertenzija i dislipidemija. Utvrđeno je i da je povećan rizik za razvoj kardiotoksičnosti kod bolesnika sa smanjenom istisnom funkcijom lijeve klijetke te izraženim aritmijama. Dob je također jedan od važnih čimbenika, a kako je rak dojke češći kod starijih bolesnika, oni imaju i istodobne čimbenike rizika za srčanu bolest u trenutku postavljanja dijagnoze, osobito u menopauzi. Životni stil također može imati ulogu u razvoju kardiotoksičnosti, a povećanog su rizika pretile bolesni-

ce i pušači. U prosjeku, bolesnice s ranim karcinomom dojke smanjuju svoju fizičku aktivnost do 2 h na tjedan u usporedbi s vremenom prije postavljanja dijagnoze. Nadalje, više od 70% bolesnica s rakom dojke dobije 2,5 – 6,2 kg na tjelesnoj težini tijekom adjuvantne terapije. Iako su fizička neaktivnost i debljanje jaki nezavisni prediktori kardiovaskularnog mortaliteta, njihovo značenje u predviđanju povišenja specifičnog kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta kod bolesnica s terapijom raka dojke treba još istražiti.

Faktori rizika za razvoj kardiotsičnosti vezani za liječenje bolesnica s rakom dojke uključuju primjenu kemoterapije i radioterapije. Kardiotsičnost povezana s radioterapijom najčešće se manifestira kao ishemična ili valvularna bolest srca koja se češće javlja uslijed zračenja lijeve dojke i učestalija je s povećanjem doze zračenja. Novije radioterapijske tehnike znatno su smanjile prevalenciju kardiotsičnosti uzrokovane zračenjem.

Rizik od razvoja kardiotsičnosti bitno se mijenja ovisno o izboru kemoterapije, kumulativne i dnevne doze, kao i načina primjene lijeka (dulje infuzije antraciklina umjesto primjene u bolusu). Korištenje protokola s manjom dozom antraciklina, primjena polusintetičkih antraciklina, kao što je epirubicin, te korištenje liposomskog doksorubicina smanjuje incidenciju oštećenja srca. Izbjegavanjem istodobne primjene antraciklina i trastuzumaba također se znatno smanjila incidencija kardiotsičnosti. Promjenom protokola primjene trastuzumaba s intravenske na fiksnu dozu primijenjenu supkutano također se smanjila incidencija kardiotsičnih nuspojava. Nadalje, dulje vrijeme između kraja ciklusa kemoterapije i početka drugog povećava vrijeme oporavka miocita i smanjuje rizik od razvoja kardiotsičnosti.

Antraciklini

Antraciklini, kao što su doksorubicin i epirubicin i dalje čine osnovu liječenja raka dojke i koriste se u adjuvantnim i neoadjuvantnim protokolima kao i u liječenju metastatske bolesti. Njihova je primjena prvenstveno ograničena kardiotsičnošću za koju se zna da ovisi o kumulativnoj dozi tih kemoterapeutika. Toksični učinak antraciklina dovodi do strukturne promjene miocita i njegova propadanja (tip I kardiotsičnosti). Taj oblik kardiotsičnosti uglavnom nije reverzibilan i uzrokovan je najvećim dijelom oksidativnim stresom putem vezanja antraciklina za željezo i oslobađanja slobodnih kisikovih radikala koji dovode do peroksidacije membrana miocita s posljedičnim ulaskom kalcija u unutarstanični prostor te time oštećenja i smrti stanice. Nadalje, identificirani su drugi mehanizmi, uključujući poremećaje u funkciji topoizomerase, koja je enzim uključen u transkripciju i replikaciju DNA. Antraciklini se vežu za DNA i topoizomerazu 2-b, što rezultira dijeljenjem DNA i staničnom smrću, a posljedično i oštećenjem srca. Rizik od razvoja kardiotsičnosti izazvane antraciklinima ovisan je o dozi i proporcionalno se povećava s ku-

mulativnom dozom. Naprimjer, kumulativna doza doksorubicina od 400 mg/m² povezana je s učestalošću kongestivnog zatajivanja srca 3 – 5%, doza od 550 mg/m² s učestalošću 7 – 26%, a s dozom od 700 mg/m² incidencija zatajivanja srca doseže čak 18 – 48%.

S obzirom na vrijeme nastanka, antraciklinska kardiotoksičnost može biti akutna, rana ili kasna. Akutna kardiotoksičnost prilično je rijetka (manje od 1% slučajeva) i prolazna nuspojava, a javlja se obično unutar jednog ili dva tjedna nakon liječenja neovisno o dozi antraciklina. Klinički se manifestira najčešće kao supraventrikulska aritmija, perikarditis ili miokarditis s porastom kardioselektivnog troponina. Često su prisutne nespecifične promjene u EKG-u, kao što su abnormalnosti ST-segmenta i T-vala, smanjenje amplitude QRS kompleksa ili produljeni QT interval, a rijetko se javlja i zatajivanje srca. Rana kardiotoksičnost koja se javlja unutar prve godine liječenja češća je, a klinički se manifestira kao supklinička disfunkcija lijeve klijetke. Nasuprot tome, kasni učinci javljaju se općenito nekoliko godina (u prosjeku sedam godina) nakon završetka kemoterapije, i to u težem klinički simptomatskom obliku dilatacijske kardiomiopatije sa sistoličkom i dijastoličkom disfunkcijom lijeve klijetke. Njezina se pojava ne može predvidjeti, a prognoza takve toksične kardiomiopatije izrazito je loša.

Trastuzumab

Trastuzumab je humanizirano monoklonsko protutitijelo na HER2 receptor stanične površine koje inhibira prijenos signala induciranog aktivacijom humanog epidermalnog faktora rasta. Najvažnija nuspojava terapije trastuzumabom jest pojava kardiotoksičnosti koja je neovisna o kumulativnoj dozi lijeka i najčešće se očituje u asimptomatskom smanjenju istisne frakcije lijeve klijetke, a manje često u klinički simptomatskom zatajivanju srca. Uslijed liječenja trastuzumabom dolazi u većini slučajeva do kardiotoksičnosti tipa II, odnosno do reverzibilne ošamućenosti (eng. stunninga) srca, od koje se 65 – 70% bolesnika oporavi unutar 30 dana. Ipak, moguća je i progresija do razvoja ireverzibilne dilatacijske kardiomiopatije. Čini se da je kardiotoksičnost većim dijelom uzrokovana direktnom blokadom HER2 proteina u srcu. Nizom ispitivanja na životinjskim modelima potvrđena je važna uloga članova HER obitelji receptora kako u razvoju srca tako i u funkciji srca u odraslih, gdje je HER2 signalizacija važna za održavanje kontraktilne funkcije. Čini se da bi HER2, koji se prvenstveno nalazi u poprečnim kanalčićima T-tubula kardiomiocita, mogao biti zaštitni faktor srca izloženog stresu. Incidencija kardiotoksičnosti kreće se po velikim studijama 8 – 13% a slične podatke pokazuju i metaanalize randomiziranih kontroliranih studija u kojima je učestalost kardiotoksičnosti oko 10%. U HERA studiji, koja je imala stroga pravila za obustavu terapije trastuzumabom na najraniji znak kardiotoksičnosti, asimptomatski pad istisne frakcije lijeve klijetke utvrđen je

u 7,1% bolesnica liječenih trastuzumabom, a simptomatsko zatajivanje srca u samo 1,7% bolesnica.

Incidencija, kao i oblik kardiotsičnosti drugih anti-HER2 bioloških lijekova (pertuzumab i trastuzumab-emtanzin), u pravilu je slična trastuzumabu. U novijim protokolima neoadjuvantne terapije raka dojke kao i pri liječenju metastatskog raka želuca trastuzumab se kombinira s drugim anti HER2 lijekovima. Te kombinacije po dosadašnjim podacima nisu dovele do dodatnog pogoršanja kardiovaskularnih nuspojava. Treba nakraju napomenuti da je korist trastuzumaba u smislu smanjenja rizika od osnovne maligne bolesti veća od povećanog rizika od razvoja kardiotsičnosti.

Taksani

Taksani imaju minimalan utjecaj na kardiovaskularni sustav i s obzirom na visoku učestalost antraciklinske kardiotsičnosti sve se više koriste u kemoterapijskim protokolima. Ipak, u manjem dijelu i oni mogu izazvati poremećaje provođenja kao što su bradiaritmije, produljenje QT intervala, atrioventrikulske blokove te hipotenziju. Molekularni mehanizam učinka taksana na miocite nije poznat, a učinci mogu biti pojačani kada se kombiniraju s drugim kemoterapeutima.

Alkilirajući agensi

Iz ove klase najčešće se koristi ciklofosamid, koji dovodi do izravnog oštećenja miocita u prisutnosti toksičnih metabolita. To oštećenje rezultira ekstravazacijom proteina, što dovodi do edema i intersticijskog krvarenja, što nadalje oštećuje endotelne kapilare i dovodi do stvaranja mikrotromba. Klinički, bolesnici mogu imati različite prezentacije u rasponu od perikardnog izljeva ili mioperikarditisa do zatajivanja srca. Slično antimetabolitima, kardiotsičnost je povezana s dozom, ali – za razliku od njih – može biti reverzibilna kada se prekine terapija.

Bevacizumab

Bevacizumab je humanizirano protutijelo na vaskularni endotelni faktor rasta (VEGF) koje se koristi u liječenju bolesnika s metastatskim karcinomom. Kardiotsičnost se najčešće očituje u obliku nekontrolirane arterijske hipertenzije. Najteži, 3. i 4. stupanj arterijske hipertenzije javljaju se u 9,2% bolesnika, a rijetki su slučajevi hipertenzivnih kriza, uključujući encefalopatije ili intrakranijska krvarenja. Hipertenzija se razvija u bilo koje vrijeme tijekom terapije, a neki podaci ukazuju na postojanje veze između veličine pojedine doze i nepovoljnih ishoda. Zatajivanje srca javlja se u 1,7 – 3% slučajeva, a mehanizam može biti povezan s nekontroliranom hipertenzijom i inhibicijom VEGF signalizacije. Prilikom terapije bevacizumabom kod oko

3,8% bolesnika moguća je pojava fatalnih tromboembolijskih incidenata, kao što su infarkt miokarda, ishemijski cerebrovaskularni inzult i plućna embolija. Tromboembolijski incidenti mogu se javiti u bilo koje vrijeme od početka terapije, mehanizam njihova nastanka nejasan je i nije povezan s pojedinačnom kao ni s kumulativnom dozom. Rizik je veći kod starijih bolesnika (≥ 65 godina) te kod onih s anamnezom prethodnog arterijskog tromboembolijskog događaja. Čini se da nastaju zbog utjecaja antitumorske terapije na koagulacijsku kaskadu uz oštećenje intime krvnih žila i kontinuiteta endotelnih stanica, a anti VEGF terapija dovodi do smanjenja razina dušičnog monoksida (NO) i prostaciklina, što pogoduje nastanku tromboembolija.

Inhibitori tirozin kinaze

Inhibitori tirozin kinaze (TKI) također se mogu podijeliti na blokatore HER2 puta, poput lapatiniba, te bilo specifične, poput aksitiniba, bilo nespecifične (sunitinib, sorafenib, vandetanib i pazopanib) blokatore VEGF puta.

Lapatinib je inhibitor tirozin kinaze koji je učinkovit u liječenju HER2p95 (okrnjeni oblik HER2) pozitivnog raka dojke. Čini se da liječenje lapatinibom ima nisku učestalost zatajivanja srca ili drugih štetnih kardiovaskularnih učinaka. U kliničkim studijama tek je kod oko 1,6% bolesnika istisna frakcija lijeve klijetke smanjena za najmanje 20%, a oko 0,2% bolesnika imalo je simptomatsko zatajivanje srca. Nadalje, učestalost kardiotoksičnih komplikacija povećana je kod bolesnika koji su prethodno primali antracikline ili trastuzumab. Kod dijela bolesnika zabilježeno je i reverzibilno produljenje QT intervala. Preporučuje se redovito praćenje EKG-a, kao i prilagodba doze ili prekid liječenja kod bolesnika s produljenjem QT intervala.

Noviji kemoterapeutici

Vinorelbin je aktivni vinka-alkaloid koji blokira mikrotubule tijekom stanične diobe, a koristi se kao monoterapija ili u protokolima za liječenje metastatskog raka dojke. U manjem broju slučajeva (oko 1%) može uzrokovati poremećaje repolarizacije, srčanu insuficijenciju, koronarnu bolest, ishemiju i infarkt miokarda.

Mitoksantron, derivat antrakinona, može uzrokovati akutni miokarditis i aritmije tijekom infuzije, ali i čak do godinu dana nakon primjene. Približno 3 – 4% bolesnika može imati smanjenje istisne funkcije lijeve klijetke. Unatoč tom riziku, pokazano je da je mitoksantron manje kardiotoksičan od doksorubicina.

Praćenje bolesnika koji se liječe biološkom antitumorskom terapijom

Kod svih onkoloških bolesnika kojima se planira terapija potencijalno kardiotoksičnim lijekovima potrebno je učiniti detaljnu kardiovaskularnu procjenu. Kako će se samo kod manjeg dijela bolesnika razviti kardiovaskularne komplikacije, po-

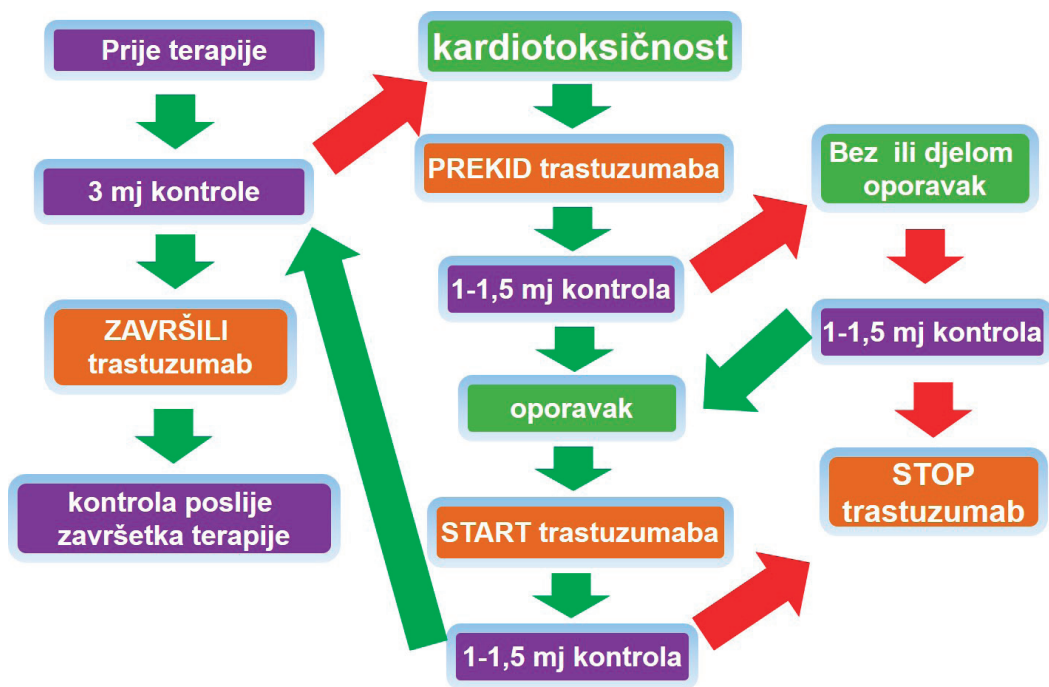
trebno je rano prepoznati i pratiti bolesnike s visokim rizikom. Svim je bolesnicima prije i tijekom liječenja potrebno učiniti klinički pregled i elektrokardiogram (EKG). Otkrivanje bilo kakvih abnormalnosti u EKG-u poput tahikardije u mirovanju, promjena ST-T segmenta, smetnji provođenja, produljenja QT intervala ili aritmije može ukazati na potencijalnu kardiotsičnost. Ako je moguće, uvijek treba pokušati otkriti i korigirati promjenjive kardiovaskularne čimbenike rizika, kao što su hipertenzija, dijabetes, pušenje ili prekomjerna tjelesna težina bolesnika.

Transtorakalna ehokardiografija osnovna je dijagnostička metoda za procjenu funkcije lijeve klijetke i preporučuje se da se ehokardiografija učini prije početka liječenja, u tromjesečnim intervalima tijekom liječenja te po završetku liječenja kardiotsičnom terapijom. Procjena funkcije lijeve klijetke posebno je bitna kod anti HER terapije (posebice trastuzumabom) jer je većina bolesnika ranije primala antracikline. Funkcija lijeve klijetke procjenjuje se dvodimenzijском (Simsonovom) metodom, a ako je dostupna 3D ehokardiografija, može i njome. Potrebno je obratiti posebnu pažnju na smanjenje subjektivne varijabilnosti promatrača kao i između promatrača tijekom serijskih mjerenja istisne funkcije lijeve klijetke. Ostale novije ehokardiografske tehnike poput kontrastne ehokardiografije i stres ehokardiografije indicirane su za procjenu graničnih standardnih ehokardiografskih nalaza. Tkivni doppler i analize deformacije korisne su za rano otkrivanje disfunkcije lijeve klijetke i treba ih koristiti kada je god moguće, a posebno je korisna procjena globalne uzdužne sistoličke deformacije (eng. Global Longitudinal Strain – GLS), čije je smanjenje za 15% rani znak sistoličke disfunkcije.

Biokemijski biljezi poput troponina i natriuretičkih peptida potencijalno imaju ulogu u ranom otkrivanju i praćenju srčane disfunkcije. Razine plazmatskog Nt-proBNP-a (N-terminalnog dijela prohormona natriuretskog peptida) prije terapije bile su gotovo pet puta veće kod bolesnika koji su razvili zatajivanje srca tijekom liječenja trastuzumabom u usporedbi s onima koji nisu imali simptomatsku disfunkciju lijeve klijetke. Nt-proBNP može biti koristan u otkrivanju ranog rizika kod bolesnika koji imaju veću vjerojatnost da razviju kardiotsičnost. Međutim, povišene vrijednosti biokemijskih biljega samo detektiraju bolesnike visokog rizika za razvoj kardiotsičnosti i za sada ne postoje jasni dokazi da je kod patološkog nalaza potrebno prekinuti ili obustaviti onkološku terapiju.

Kod primjene trastuzumaba u adjuvantnim i neoadjuvantnim protokolima liječenje treba započeti samo kod bolesnica s normalnom početnom istisnom funkcijom lijeve klijetke i bez znakova ili simptoma zatajivanja srca. Iako nije apsolutna kontraindikacija za terapiju, potreban je poseban oprez pri liječenju bolesnika s anamnezom hipertenzije, dokumentirane bolesti koronarnih arterija i značajne bolesti srčanih zalistaka. Istisnu funkciju lijeve klijetke potrebno je procijeniti u periodičnim tromjesečnim intervalima tijekom terapije trastuzumabom kod pojave simptoma koji upućuju na zatajivanje srca, povećanja tjelesne težine ≥ 2 kg u tjedan dana i kod

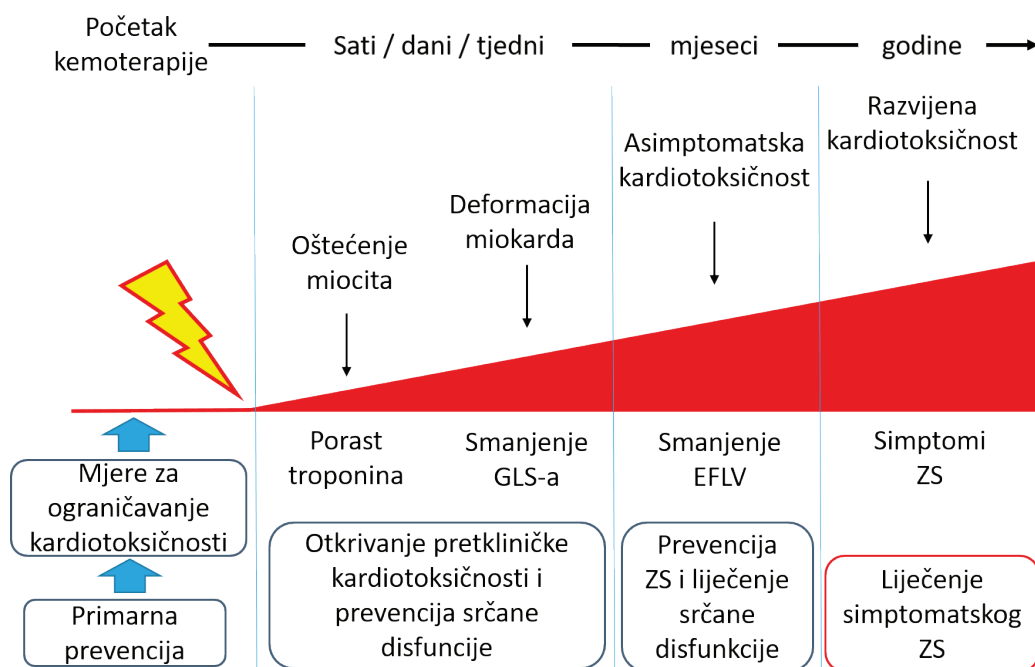
neobjašnjivih tahikardija. Terapija se prekida ili privremeno obustavlja ako se istisna funkcija lijeve klijetke smanji za 15 – 16% od početne ili za 10 – 15% od normale. Ako se istisna funkcija lijeve klijetke poboljšala do normalnih vrijednosti, odnosno do potpuno reverzibilne kardiotoksičnosti, nastavlja se terapija trastuzumabom. Ako nije došlo do poboljšanja istisne funkcije lijeve klijetke ili je došlo do njezina djelomičnog poboljšanja no koje je još ispod donje granice normale, trastuzumab se trajno prekida (slika 2).



Slika 2. Protokol ehokardiografskih kontrola bolesnica oboljelih od raka dojke koje primaju trastuzumab u adjuvantnom ili neoadjuvantnom protokolu u KBC-u Sestre milosrdnice. Ljubičastom bojom označene su ehokardiografske kontrole, kojih je potrebno minimalno pet tijekom terapije.

Za žene s metastatskim karcinomom dojke (MKD) liječenje antraciklinima, a ako imaju prekomjerno izražen HER2 receptor i trastuzumabom, važna je terapijska opcija. U metaanalizi s ukupno 1.219 žena s metastatskim karcinomom dojke koje su primale trastuzumab u monoterapiji, ili u kombinaciji s citotoksičnom kemoterapijom, učestalost bilo kojeg oblika srčane disfunkcije tijekom terapije bila je između 3 i 7% uz monoterapiju trastuzumabom. Pri istodobnom davanju trastuzumaba s antraciklinima srčana disfunkcija znatno je češća i iznosi čak do 27% prema 8% kod davanja samo antraciklina. Kombinacija paklitaksela i trastuzumaba u odnosu na sam paklitaksel također je češće dovođila do kardiotoksičnosti (13 prema 1%).

Također je i incidencija teškog simptomatskog zatajivanja srca (NYHA III i IV) bila najviša kod bolesnica liječenih kombinacijom antraciklina i trastuzumaba te iznosi čak do 16%, za razliku od monoterapije trastuzumabom (2 – 4%) i kombinacije paklitaksela s trastuzumabom (4%). Preporučeno je stoga da se izbjegava i istovremeno liječenje metastatskog karcinoma dojke doksorubicinom i trastuzumabom, jer se znatno povećava rizik od razvoja kardiotoksičnosti. Mehanizam sinergijske kardiotoksičnosti antraciklina i trastuzumaba nije sasvim jasan, a čini se da antraciklini mogu pridonijeti povećanoj ekspresiji HER2. Međutim, kako se radi o metastatskoj bolesti, gotovo je uvijek potreban individualizirani pristup te procjena rizika osnovne maligne bolesti u usporedbi s rizikom kardiotoksičnosti.



Slika 3. Tijek tipa I kardiotoksičnosti uzrokovane najčešće antraciklinima, modificirano iz Cardinale i sur., 2006. g.

Ako se pri liječenju terapijskim protokolima koji sadrže antracikline utvrdi disfunkcija lijeve klijetke, bolesnicu je potrebno uputiti pred multidisciplinarni konzilij kako bi se utvrdila potreba za kardioprotekcijom i optimalnim režimom kemoterapije. Kako bi se smanjio rizik od razvoja kardiotoksičnosti, kritična je procjena optimalnog načina liječenja. Naprimjer, na temelju podataka iz više studija kumulativnu dozu antraciklina potrebno je ograničiti na $< 550 \text{ mg/m}^2$, a kemoterapiju je

bolje primijeniti u obliku spore infuzije tijekom perioda od šest ili više sati. Praćenje kardiotsičnosti treba provoditi tijekom cijelog života, jer se kardiotsičnost može pojaviti desetljećima nakon izlaganja kemoterapiji. Europsko društvo za medicinsku onkologiju u svojim kliničkim smjernicama preporučuje ehokardiografsko praćenje srčane funkcije nakon četiri i deset mjeseci kod bolesnika liječenih kumulativnom dozom doksorubicina većom od 240 mg/m² ili epirubicina većom od 360 mg/m². Kako se kasna kardiotsičnost kod tih bolesnika može pojaviti nakon više godina, kasnije pojavljivanje i komorbiditeta kao što su hipertenzija, dijabetes i pretilost također može povećati rizik od razvoja kardiotsičnosti. U nedavnoj kohortnoj studiji žena izloženih kemoterapiji zabilježena je nakon gotovo cijelog desetljeća od terapije povećana učestalost srčanih bolesti uključujući kongestivno zatajivanje srca i srčane aritmije.

Prevenција kardiotsičnosti

U prevenciji kardiotsičnosti naglasak treba staviti na nefarmakološki pristup i korekciju rizičnih čimbenika. Maksimalno treba kontrolirati bolesnikove čimbenike rizika kao što su hipertenzija, šećerna bolest, dislipidemija, kontrola tjelesne težine i pušenje.

Ako postoje dokazi jednake učinkovitosti, može se primijeniti kemoterapija bez antraciklina. S druge strane, može se primijeniti nekoliko strategija kako bi se smanjio kardiotsični učinak antraciklina:

Ograničiti kumulativnu dozu – i to kod doksorubicina na 450 – 550 mg/m², a kod epirubicina na 900 mg/m². Iako se kardiotsičnost može pojaviti i bez obzira na dozu, ona je izravno proporcionalna količini antraciklina koja se koristi i povećava se kada doza prelazi 550 mg/m².

Način primjene – Metaanaliza šest randomiziranih studija pokazala je nižu kardiotsičnost s infuzijom antraciklina tijekom šest sati ili duže u usporedbi s bolusom.

Polusintetički analozi – uporaba antraciklinskog derivata epirubicina ima manju toksičnost od doksorubicina, ali je ipak toksičniji nego kada se doksorubicin daje u liposomskom obliku.

Način isporuke – utvrđeno je da liposomski inkapsulirani antraciklini koji su molekule visoke gustoće ne mogu ekstravazirati kroz uske kapilarne spojeve u srčanom mišiću, ali lako prodiru u područja nezrelog vaskularnog tkiva tumora. Na taj način postiže se bolja učinkovitost i podnošljivost, a s manjom incidencijom kardiotsičnosti. Pegilirani liposomski inkapsulirani doksorubicin sporije se resorbira zbog sloja polietilen glikola, hidrofilne barijere između liposoma i imunološkog sustava domaćina.

Interakcije lijekova – inhibitori CYP3A4, CYP2D6 kao što je verapamil uzrokuju povećanu koncentraciju doksorubicina, a time i veću učestalost nuspojava.

Kardioprotektivni agensi – deksrazoksan, derivat etilendiamintetraoctene kiseline (EDTA), dan intravenski manje od 30 minuta prije primjene antraciklina, ostvaruje kardioprotektivni učinak kelacijom intracelularnog željeza kojeg oslobađaju antraciklini. Iako se pokazalo da deksrazoksan smanjuje rizik od razvoja kardiotoksičnosti, njegova je uporaba ograničena zbog smanjenja antitumorske aktivnosti antraciklina i njegova suprimirajućeg učinka na koštanu srž.

Terapijske mogućnosti u prevenciji kardiotoksičnosti ispitivane su u studijama OVERCOME i PRADA. Utvrđen je profilaktički učinak inhibitora angiotenzin-konvertirajućeg enzima (ACEI) i β -blokatora (BB). U studiju PRADA (Prevention of cardiac Dysfunction during Adjuvant breast cancer therapy) bilo je uključeno 130 žena s ranim rakom dojke liječenih adjuvantnim protokolima koji sadrže antracikline s trastuzumabom i radioterapijom ili bez njih. Sve bolesnice bile su bez značajnih kardiovaskularnih bolesti, a nasumično su liječene kandesartanom (blokatorima angiotenzinskih receptora) i/ili metoprololom, u kombinaciji ili u monoterapiji, u usporedbi s placebom. Nakon tri godine praćenja, u skupinama liječenih kandesartanom uočeno je znatno smanjenje disfunkcije lijeve klijetke, u usporedbi s placebom, dok nije zabilježen zaštitni učinak metoprolola. Međutim, u nedavnom, randomiziranom, placebom kontroliranom ispitivanju, Boekhout i suradnici nisu dokazali znatno smanjenje disfunkcije lijeve klijetke preventivnom primjenom kandesartana kod bolesnica liječenih trastuzumabom, u usporedbi s placebom. Rezultati studije OVERCOME (prevention of left Ventricular dysfunction with Enalapril and carvedilol in patients submitted to intensive Chemotherapy for the treatment of Malignant hemopathies) ukazuju na to da kombinacija enalapрила i karvedilola u usporedbi s placebom može imati dodatni zaštitni učinak protiv kardiotoksičnosti uzrokovane kemoterapijom. Slično i rezultati studije MANTICORE pokazuju da bisoprolol u usporedbi s perindoprilom ili placebom znatno sprečava smanjenje istisne funkcije lijeve klijetke i prekide liječenja trastuzumabom. I nekoliko drugih studija ukazalo je na moguću zaštitnu ulogu beta-blokatora (BB) u prevenciji antraciklinom izazvane kardiotoksičnosti. Beta-blokatori poput karvedilola i nebivolola istovremeno su antioksidansi i kelati koji mogu dodatno spriječiti oštećenje srca i smanjiti rizik od razvoja kardiotoksičnosti uzrokovane antraciklinima. Osim toga, smatra se da antioksidanti kao što su N-acetilcistein, amifostin i L-karnitin imaju određenu profilaktičku ulogu štiteći miocite od reaktivnih oksidanata. Međutim, nedostaju klinički dokazi iz randomiziranih studija koji bi poduprli tu hipotezu.

Iako su rezultati navedenih randomiziranih ispitivanja zanimljivi, vrlo je važno napomenuti da su ispitivanja rađena na malom broju ispitanika i s relativno kratkim praćenjem. Prema tome, na temelju najnovijih dokaza, preporučuje se profilaktičko kardioprotektivno liječenje inhibitorima angiotenzin-konvertirajućeg enzima (ACEI) i beta-blokatorima kada je bolesnik izložen visokom riziku od razvoja kardiotoksičnosti (npr. prethodni kardiovaskularni incident ili slabo kontrolirani

kardiovaskularni faktori rizika), a može se razmotriti i kod bolesnika s niskim kardiovaskularnim rizikom kada se primjenjuje visoka doza antraciklina.

Liječenje

Prva linija liječenja u utvrđenim slučajevima kardiotsičnosti jest zaustaviti kemoterapiju i spriječiti izlaganje drugim kardiotsičnim agensima. Ako se ehokardiografski nađu dokazi o sistoličkoj disfunkciji lijeve klijetke, a bolesnik nije hipotenzivan, liječenje treba započeti inhibitorima angiotenzin-konvertirajućeg enzima i beta-blokatorima. Ti su lijekovi presudni za revitalizaciju srca u supkliničkoj fazi kardiotsičnosti. Tako je vjerojatnost oporavka srčane funkcije veća što se terapija ranije uvede, a smanjuje se nakon šest mjeseci trajanja supkliničke kardiotsičnosti. Kod bolesnika s kliničkim dokazima preopterećenja tekućinom potrebno je uvesti diuretik radi ponovnog uspostavljanja i održavanja normalnog volumnog statusa. Ako bolesnica ne tolerira inhibitore angiotenzin-konvertirajućeg enzima, oni se mogu zamijeniti blokatorima angiotenzinskih receptora. Postojane ili rekurentne srčane aritmije treba tretirati odgovarajućim antiaritmicima.

Agresivnije mogućnosti liječenja uključuju implantaciju sinkronizacijskih elektrostimulatora te u terminalnoj fazi zatajivanja srca i implantaciju mehaničkih pumpi ili transplantaciju srca.

Kod bolesnika liječenih blokatorima VEGF signalnog puta potrebna je pažljiva procjena kardiovaskularnih faktora rizika na početku, redovita kontrola krvnog tlaka i rano uvođenje antihipertenzivne terapije. Kod većine bolesnika nakon regulacije krvnog tlaka bilo je moguće nastaviti anti VEGF terapiju.

Potreba za prekidanjem terapije i liječenjem kardiotsičnosti kod bolesnica s metastatskom bolesti često se bazira na individualnoj procjeni, a ovisi i o pojavi simptoma.

Zaključak

Bolesnice s rakom dojke koje primaju potencijalno kardiotsičnu terapiju zahtijevaju multidisciplinarni pristup i redovito kardiološko praćenje kako bi se na vrijeme prepoznale i adekvatno liječile kardiovaskularne nuspojave. Opseg problema još je veći jer dio bolesnika mora uzimati kombinaciju više kardiotsičnih lijekova. Odgovarajuća preliminarna stratifikacija rizika kardiotsičnosti te rana identifikacija i liječenje supkliničkih oštećenja srca poboljšava prognozu i smanjuje progresiju bolesti do ireverzibilne srčane disfunkcije. Na taj način postiže se poboljšanje kliničkih ishoda i kvalitete života, a ako je moguće i optimalan nastavak specifičnog onkološkog liječenja. Zbog niza specifičnosti kardiotsične terapije, uvidjelo se da je potreban multidisciplinarni pristup te da postoji potreba za formiranjem kardio-onkoloških timova. U zadnje vrijeme definirano je i više smjernica za praćenje i liječenje takvih bolesnika, poput onih Europskog kardiološkog društva iz 2016. godine.

Literatura

- [1] Gabrić ID. Kardiotsičnost kao posljedica biološke terapije tumora. *Cardiotoxicity due to biological cancer therapy*. *Cardiol Croat*. 2017;12(1-2): 16-22.
- [2] Ibraheem A, Stankowski-Drengler TJ, Gbolahan OB, Engel JM, Ontilo AA. Chemotherapy-induced cardiotoxicity in breast cancer patients. *Breast Cancer Manag*. 2016;5(1), 31-41.
- [3] Gabrić ID, Vazdar LJ, Pintarić H, Planinc D, Štefanović M, Trbušić M, Vinter O, Jazvić M, Soldić Ž, Šeparović R. Risk factors for the occurrence and irreversibility of cardiotoxicity caused by trastuzumab therapy. *Eur J Heart Fail*. 2015;17(Suppl. 1)26.
- [4] Zamorano JL, Lancellotti P, Muñoz DR, i sur. ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016;Sep 21;37(36):2768-801.
- [5] Ewer MS, Vooletich MT, Durand JB, Woods ML, Davis JR, Valero V, Lenihan DJ. Reversibility of trastuzumab-related cardiotoxicity: new insights based on clinical course and response to medical treatment. *J Clin Oncol*. 2005;23:7820-6.
- [6] Cardinale D, Colombo A, Sandri MT, Lamantia G, Maurizio Civelli M, Martinelli G, Veglia F, Fiorentini C, Cipolla. Prevention of High-Dose Chemotherapy-Induced Cardiotoxicity in High-Risk Patients by Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition. *Circulation*. 2006;114:2474-81.
- [7] Smith IE. Efficacy and safety of Herceptins in women with metastatic breast cancer: results from pivotal clinical studies. *Anticancer Drugs*; 2001;12:3-10.
- [8] Gabrić ID, Pintarić H, Vazdar LJ, Štefanović M, Jazvić M, Soldić Ž, Tomek R, Vukelić N, Vrkić N, Planinc D. Influence of Angiotensin Conversion Enzyme Gene Polymorphism on Cardiotoxicity Caused by Immunotherapy with Trastuzumab (2012). *Circulation*, Volume 126, Issue 21 Supplement; November 20, 2012, Abstract No16961.
- [9] Bowles EJ, Wellman R, Feigelson HS, i sur. Risk of heart failure in breast cancer patients after anthracycline and trastuzumab treatment: a retrospective cohort study. *J Natl Cancer Inst*. 2012;104:1293-305.
- [10] Anderson CD, Heydarkhan-Hagvall S, Schenke-Layland K, Yang JQ, Jordan MC, Kim JK, Brown DA, Zuk PA, Laks H, Roos KP, Maclellan WR, Beygui RE. The role of cytoprotective cytokines in cardiac ischemia/reperfusion injury. *J Surg Res*. 2008;148(2): 164-71.
- [11] Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, Gianni L, Baselga J, Bell R, Jackisch C, Cameron D, Dowsett M, Barrios CH, Steger G, Huang CS, Andersson M, Inbar M, Lichinitser M, Láng I, Nitz U, Iwata H, Thomssen C, Lohrisch C, Suter TM, Rüschoff J, Suto T, Greatorex V, Ward C, Straehle C, McFadden E, Dolci MS, Gelber RD. Herceptin Adjuvant (HERA) Trial Study Team. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *Engl J Med*. 2005; 353(16): 1659-72.
- [12] Hudis CA. Trastuzumab--mechanism of action and use in clinical practice. *N Engl J Med*. 2007;357(1):39-51.
- [13] Suter TM, Procter M, van Veldhuisen DJ, Muscholl M, Bergh J, Carlomagno C, Perren T, Passalacqua R, Bighin C, Klijn JG, Ageev FT, Hitre E, Groetz J, Iwata H, Knap M, Gnant M, Muehlbauer S, Spence A, Gelber RD, Piccart-Gebhart MJ. Trastuzumab-associated cardiac adverse effects in the herceptin adjuvant trial. *J Clin Oncol*. 2007;25(25):3859-65.

- [14] Heck SL, Gulati G, Ree AH, i sur. Rationale and design of the prevention of cardiac dysfunction during an Adjuvant Breast Cancer Therapy (PRADA) trial. *Cardiology*. 2012;123(4):240–7.
- [15] Gabrić ID, Vazdar LJ, Pintarić H, Planinc D, Trbušić M, Jazvić M, Vinter O, Soldić Ž, Delić-Brkljačić D. Prediction of reversibility of cardiotoxicity caused by immunotherapy with trastuzumab. *GHeart*. 2014;Vol9, 1S: O146. E40.
- [16] Ammon M, Arenja N, Leibundgut G, i sur. Cardiovascular management of cancer patients with chemotherapy-associated left ventricular systolic dysfunction in real-world clinical practice. *J Card Fail*. 2013;19(9):629–34.
- [17] Gabrić ID, Vazdar Lj, Planinc D, Vinter O, Trbušić M, Bulj N, Pintarić H. Standard parameters on initial echocardiography cannot predict cardiotoxicity caused by trastuzumab. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2013;14(Suppl 2):P1022.
- [18] Ewer MS, Ewer SM. Troponin I provides insight into cardiotoxicity and the anthracycline-trastuzumab interaction. *J Clin Oncol*. 2010; 28(25): 3901.
- [19] Verma S, Ewer MS. Is cardiotoxicity being adequately assessed in current trials of cytotoxic and targeted agents in breast cancer? *Ann Oncol*. 2011;22(5):1011–8.
- [20] Volkova M, Russell R III. Anthracycline cardiotoxicity: prevalence, pathogenesis and treatment. *Curr Cardiol Rev*. 2015;7(4), 214–20.
- [21] Bird BR, Swain SM. (2008) Cardiac toxicity in breast cancer survivors: review of potential cardiac problems. *Clin Cancer Res*. 2008;14(1), 14–24.
- [22] Ragaz J, Olivotto IA, Spinelli JJ, i sur. Locoregional radiation therapy in patients with high-risk breast cancer receiving adjuvant chemotherapy: 20-year results of the British Columbia randomized trial. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97(2), 116–26.
- [23] Geisberg CA, Sawyer DB. Mechanisms of anthracycline cardiotoxicity and strategies to decrease cardiac damage. *Curr Hypertens Rep*. 2010;12(6):404–10.
- [24] Nicolazzi MA, Carnicelli A, Fuorlo A, Scaldaferrri A, Masetti R, Landolfi R, Favuzzi AMR. Anthracycline and trastuzumab-induced cardiotoxicity in breast cancer. *Eur Rev for Med Pharmacol Sci*. 2018;22:2175-85.
- [25] Orphanos GS, Ioannidis GN, Ardavanis AG. Cardiotoxicity induced by tyrosine kinase inhibitors. *Acta Oncol*. 2009;48:964–70.
- [26] Chu TF, Rupnick MA, Kerkela R, i sur. Cardiotoxicity associated with tyrosine kinase inhibitor sunitinib. *Lancet*. 2007;370:2011–9.
- [27] Dincer M, Altundag K. Angiotensin-converting enzyme inhibitors for bevacizumab-induced hypertension. *Ann Pharmacother*. 2006;40(12):2278–9.
- [28] Gianni L, Pienkowski T, Im YH i sur. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2 positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2012;13:25-32.
- [29] Piccart-Gebhart M, Holmes E, Baselga J, i sur. Adjuvant lapatinib and trastuzumab for early human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: results from the randomized phase III Adjuvant Lapatinib and/or Trastuzumab Treatment Optimization trial. *J Clin Oncol*. 2016;34:1034–42.

IZLOŽENOST EGZOGENIM ČIMBENICIMA I RIZIK OD RAKA DOJKE – NOVI PODACI O UTJECAJU OKOLIŠA, ALKOHOLA, PUŠENJA I HORMONA

Mario Šekerija, Karmen Korda, Gordan Sarajlić

Hrvatski zavod za javno zdravstvo

Sažetak

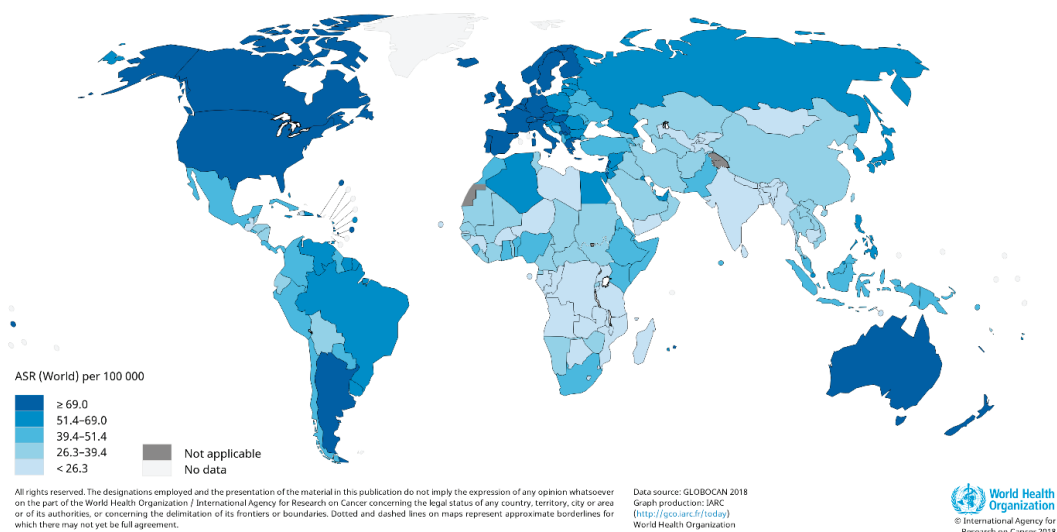
Istraživanja rizičnih čimbenika za nastanak raka dojke konstantno se revidiraju kako bi se što učinkovitije djelovalo na području prevencije, ranog otkrivanja i liječenja. Poznati i najčešće spominjani rizični čimbenici, oni endogeni, poput obiteljske anamneze, menopauzalnog statusa, pariteta i drugih, dokazani su brojnim istraživanjima i prikazani su u mnogim relevantnim studijama. Ipak, osim na njih, potrebno je obratiti pozornost i na neke novije otkrivene i recentnije proučavane rizične čimbenike. To su mahom egzogeni čimbenici, od rizičnog utjecaja konzumacije alkohola preko pušenja i hormonske terapije do vrlo opširnih i specifičnih utjecaja okoliša. Ovaj rad sadrži prikaz upravo tih egzogenih čimbenika te sumira dosadašnje spoznaje o procijenjenom stupnju rizika koji oni imaju na razvoj raka dojke.

Cljučne riječi: rak dojke; egzogeni čimbenici; okoliš; alkohol; pušenje; hormoni.

UVOD

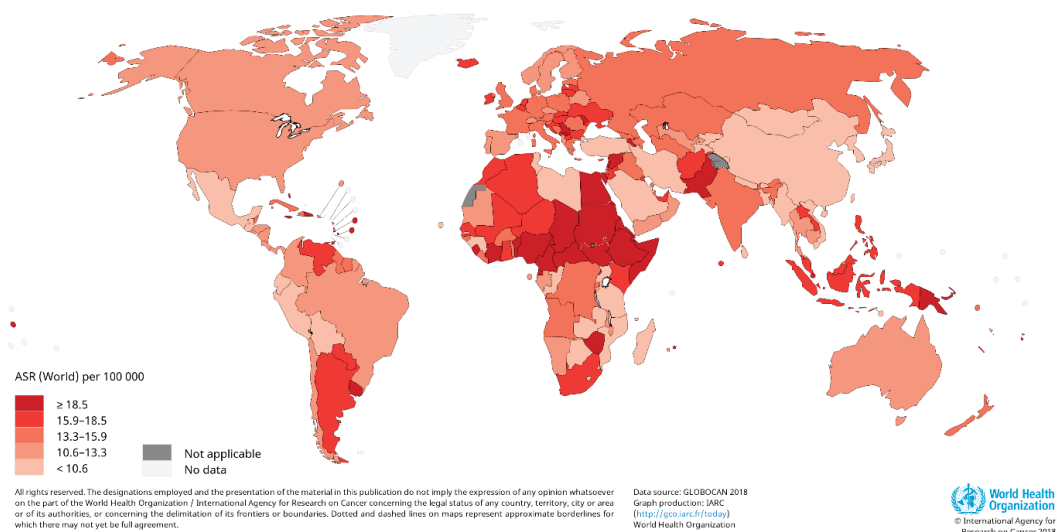
Rak dojke heterogena je skupina tumora s više različitih podtipova te je ujedno i najrasprostranjenije sijelo raka među ženskom populacijom diljem svijeta. Procjene Međunarodne agencije za istraživanje raka (IARC) govore o gotovo 2,1 milijunu novootkrivenih slučajeva u žena u 2018. godini na svjetskoj razini te o više od 620.000 smrti uzrokovanih rakom dojke u 2018. godini. Distribucija dobnostandardiziranih stopa incidencije i mortaliteta prikazana je na slikama 1 i 2.

Estimated age-standardized incidence rates (World) in 2018, breast, all ages



Slika 1. Procijenjene dobnostandardizirane stope incidencije raka dojke u žena, svijet, 2018.

Estimated age-standardized mortality rates (World) in 2018, breast, all ages



Slika 2. Procijenjene dobnostandardizirane stope mortaliteta od raka dojke u žena, svijet, 2018.

Rano otkrivanje raka dojke iznimno je važno jer se bolest u ranom stadiju može izliječiti kod više od 90% oboljelih. Osim redovitih pregleda, za rano otkrivanje ključno je što preciznije definiranje rizičnih čimbenika nastanka i razvoja raka dojke, kako onih endogenih, tako i egzogenih, koje je moguće sustavno pratiti i analizirati te se, u konačnici, može efikasnije i ranije ciljati pojedince i skupine u povećanom riziku.

Najčešće spominjani egzogeni rizici za razvoj raka dojke čimbenici su koji proizlaze iz okoliša, alkohol, pušenje i hormoni.

Većinu općepoznatih čimbenika rizika za razvoj raka dojke možemo pripisati luminalnom A podtipu, koji je i najčešći podtip. Pojedini rizični čimbenici u različitim su korelacijama s različitim podtipovima. Napredak u programima probira i terapijskim postupcima generalno su smanjili stopu mortaliteta za luminalne podtipove kao i za rak dojke s prekomjernom ekspresijom HER2 (eng. *Human Epidermal Growth Factor Receptor 2*), ali i dalje svjedočimo visokim stopama mortaliteta za trostruko negativni tip raka dojke.

Unapređenje prevencije, dijagnostike i liječenja, a samim time i smanjenje stope mortaliteta, specifičnih za podtip trenutni je prioritet i kliničkih i epidemioloških istraživanja u ovom polju. Prema recentnijim podacima izdvojeni su i novi čimbenici rizika kao dodatak općepoznatim i najčešće izdvajanim rizicima, dok Međunarodna agencija za istraživanje raka rizične čimbenike za rak dojke po razini dokaza klasificira kao što je navedeno u tablici 1.

Tablica 1. Lista kancerogenih čimbenika za rak dojke, prema: <https://monographs.iarc.fr/agents-classified-by-the-iarc/>

Kancerogeni čimbenici s dovoljnom razinom dokaza kod ljudi	Kancerogeni čimbenici s ograničenom razinom dokaza kod ljudi
Alkoholna pića	Dieldrin
Dietilstilbestrol	Digoksin
Kontracepcijska sredstva na bazi kombinacije estrogena i progesterona	Estrogenska (post)menopauzalna terapija
(Post)menopauzalna terapija na bazi kombinacije estrogena i progesterona	Etilen-oksid
X-radijacija, gama-radijacija	Poliklorirani bifenioli
	Rad u noćnim smjenama
	Konsumacija duhanskih proizvoda

1. OKOLIŠNI ČIMBENICI

Samo definiranje okolišnih čimbenika u kontekstu rizika za rak dojke kompleksno je. Neki autori sve egzogene čimbenike, odnosno sve one čimbenike koji nisu genetski ili hormonski, nazivaju okolišnim čimbenicima (engl. *environmental risk factors*). Ipak, egzogeni rizični čimbenici bolje se mogu opisati kada se podijele u više kategorija među kojima okolišni čimbenici imaju veliku, a često i zanemarenu ulogu te predstavljaju one čimbenike kojima pojedinac nije svojevolumno izložen.

Najčešće spominjan okolišni rizični čimbenik jest zračenje. Prijašnja izloženost zračenju prilikom liječenja nekog drugog oblika raka, kao i ostala zračenja, povećava vjerojatnost obolijevanja od raka dojke i dovodi je na iznadprosječnu razinu. Što je izloženost zračenju bila u ranijoj životnoj dobi, to je rizik od obolijevanja od raka dojke veći, sukladno stupnju razvoja u kojem je pojedinac bio prilikom radijacije. Žene koje su bile izložene radijaciji prije svoje tridesete godine života u povećanom su riziku. Korištenje zračenja u dijagnostičke i terapijske svrhe kod djevojaka i mladih žena u kojih se žljezdano tkivo dojki još uvijek razvija trebalo bi biti ograničeno. S druge strane, mamografija kod odraslih žena smatra se sigurnom, kao i radioterapija raka dojke. Za sada nema dokaza da ti oblici zračenja kod odraslih žena uzrokuju razvoj novog raka dojke.

Izloženost različitim kemikalijama koje se nalaze u kozmetici, uključujući i kreme sa zaštitnim faktorom, hrani, vodi, plastici, kao i onim kemikalijama koje se koriste u sredstvima za održavanje vrtova i travnjaka, sve su značajniji okolišni rizični čimbenici za nastanak raka dojke. Što se kemikalija koje se nalaze u kozmetici tiče, teško je izdvojiti koja točno kemikalija „ometa“ rad hormona i utječe na djelovanje estrogena i ostalih hormona u tijelu. Dvije su izdvojene kategorije kemikalija u kozmetičkim proizvodima koje se povezuju s povećanim rizikom od raka dojke: parabeni, čije se djelovanje u tijelu može opisati kao ono slično vrlo slabom estrogenskom djelovanju, što potencijalno može uzrokovati razvoj hormon-receptor-pozitivnih tipova raka dojke, te ftalati, koji su također hormonski disruptori, odnosno mogu uzrokovati hormonski disbalans. Ipak, obje navedene kategorije kemikalija izuzetno su široko rasprostranjene te njihov utjecaj na razvoj raka dojke nije čvrsto dokazan.

Od kemikalija koje se nalaze u hrani, najvažnije je spomenuti pesticide te različite antibiotike koji se koriste u samoj proizvodnji hrane. Iako još nije dokazana neposredna korelacija između navedenih kemikalija i višeg stupnja rizika od raka dojke, realna je pretpostavka i zabrinutost stručnjaka kako iste mogu uzrokovati različite zdravstvene teškoće, a samim time i povećati rizik od obolijevanja od raka dojke. Tu su i kemikalije koje nastaju toplinskom obradom hrane, posebice mesa, a najznačajnijim za razvoj raka dojke pokazali su se policiklički aromatski ugljikovodici kojih u velikim količinama ima u dimu koji nastaje prilikom izgaranja masnoća.

Osim navedenih, brojne su se supstance, njih više od 60, pokazale rizičnima za razvoj raka dojke, a nalaze se u lijekovima, kemijskim otapalima, industrijskim kemikalijama i slično. Važno je spomenuti i izloženost smjenskom radnom vremenu, odnosno noćnom radu, što uzrokuje promjene cirkadijanog ritma i što se također smatra rizičnim čimbenikom za rak dojke, iako spada u skupinu čimbenika s ograničenom razinom dokaza kod ljudi.

2. PUŠENJE

Pušenje je jedan od najopasnijih i najčešćih rizičnih čimbenika za nastanak raka općenito.

Do danas je objavljen niz radova u kojima su rezultati za taj specifični čimbenik rizika različiti. Rezultati različitih radova pokazali su kako pušenje može povećati ili smanjiti razvoj raka dojke ili uopće ne utjecati na njega. Međutim, velike kohortne studije i metaanalize daju snažne dokaze koji ukazuju na to da pušenje povećava incidenciju raka dojke. Konzistentnost i niska heterogenost rezultata pronađena u prospektivnim studijama, kao i odsutnost utjecaja potencijalnih čimbenika zabune ukazuju na uzročno-posljedičnu povezanost konzumiranja duhanskih proizvoda i pojavnosti raka dojke. Također, podaci ukazuju i na to da pušenje povećava rizik od obolijevanja od raka dojke kod mlađih žena, odnosno u premenopauzalnom razdoblju. Prema recentnoj metaanalizi iz 2015. godine, izloženost pušenju (bilo aktivnom bilo pasivnom) povećava rizik od raka dojke za 10%, s tim da je ukupni relativni rizik viši kod žena koje su bile izložene pušenju prije 20. godine života (11%) nego nakon 20. godine života (7%).

Pušenje ima dokazane antiestrogenske učinke kroz promjene u jetrenom metaboliziranju estrogena ili inhibicijom aromatizacije androgena u estrogene; estrogeni su, pak, snažne odrednice rizika za nastanak raka dojke. S druge strane, duhan je snažan kancerogen čiji bi učinci trebali biti izraženiji među mlađim ženama, odnosno ženama čiji mamarni epitel još uvijek nije konačno diferenciran.

Isto vrijedi i za pasivno pušenje. Sve više prikupljenih podataka ukazuje na povezanost veće izloženosti duhanskom dimu zahvaljujući pasivnom pušenju i raka dojke. Za pasivno pušenje teže je interpretirati rezultate zbog nekonzistentnog pristupa definiranju i mjerenju izloženosti u različitim studijama, međutim jasno je da se u kontekstu javnozdravstvenih intervencija mora naglasiti rizik i kod aktivnog i kod pasivnog pušenja. Kao i kod drugih egzogenih rizičnih čimbenika, trenutak i trajanje izloženosti imaju ulogu u etiologiji raka dojke. Rana dob početka pušenja prepoznata je kao čimbenik rizika, kao i trajanje pušenja prije i poslije prve trudnoće, ali treba obratiti pozornost na činjenicu da su te dvije varijable u korelaciji te interpretaciji pristupiti s oprezom. Štoviše, trajanje pušenja prije prve trudnoće povezano je s dobi prve trudnoće, koja je sama po sebi rizičan čimbenik za rak dojke.

Trajanje pušenja prije prve trudnoće pokazalo se značajnije povezanom s nastankom raka dojke. Tkivo dojke najpodložnije je karcinogenezi prije konačne diferencijacije, a koja se događa po završetku prve iznesene trudnoće.

Konačno, treba spomenuti i istraživanja o povezanosti pušenja sa stupnjem preživljenja pacijentica koje boluju od raka dojke. Rezultati metaanalize objavljeni 2017. godine pokazali su da je pušenje povezano s povećanom ukupnom smrtnošću nakon dijagnoze raka dojke. Značajna povezanost pušenja sa smrtnošću od raka dojke kod žena koje trenutno puše također je dokazana u ovoj studiji. Rezultati ukazuju i na činjenicu da prestanak pušenja po dijagnozi raka dojke može smanjiti smrtnost.

3. ALKOHOL

Konzumacija alkohola, odnosno alkoholnih pića široko je rasprostranjen javnozdravstveni problem te je također povezana s nastankom brojnih zdravstvenih teškoća i kroničnih bolesti i sa smrtnošću. Najnovije smjernice Međunarodne agencije za istraživanje raka navode da je konzumacija alkohola povezana s povećanim rizikom od nastanka raka dojke, debelog crijeva, grkljana, jetre, jednjaka, usne šupljine i ždrijela te vjerojatno (ograničena razina dokaza) raka gušterače. To je još jedan od dokazanih i konzistentno poduprtih rizičnih čimbenika za razvoj raka dojke, koji su prethodno navedeni u tablici 1.

Budući da alkohol može podići razine estrogena i drugih hormona, povezuje se s hormon-receptor-pozitivnim tipovima raka dojke. Estrogeni i androgeni dobro su poznati aktivatori stanične proliferacije, što je povezano s povećanim rizikom od karcinogeneze u dojkama. Konzumacija alkoholnih pića kod žena uzrokuje povećanje razine endogenih estrogena, za što se pretpostavlja da pridonosi razvoju raka dojke. Jedno istraživanje pokazalo je da se oko 5% svih slučajeva raka dojke kod žena u osam europskih zemalja može pripisati izloženosti alkoholu (95% CI = 2 – 8%).

Još jedan mehanizam kojim alkohol može djelovati na razvoj raka dojke jest oštećenje DNA u stanicama. Dokazana je moguća povezanost konzumacije alkohola s razvojem podtipa raka dojke s prekomjernom ekspresijom HER2, ali ne i trostruko negativnog raka dojke. Također, ER/PR+HER2- rak dojke učestaliji je kod žena koje konzumiraju alkohol.

Postoji mnogo čimbenika vezanih uz konzumaciju alkoholnih pića i njegovu povezanost s nastankom raka dojke koje je potrebno uzeti u obzir prilikom donošenja zaključaka. Tu su čimbenici poput postotka alkohola koje pojedino alkoholno piće sadrži, vrste alkoholnog pića, dobi početka konzumacije, učestalosti opijanja, odnosno prekomjernog konzumiranja alkohola i dobi osobe koju je važno uzeti u obzir zbog različite količine hormona koju osoba u pojedinom životnom razdoblju ima. Također, prekomjerno opijanje (engl. *binge drinking*) bilo je u *Nurses' Health Study*

povezano s 33% povećanjem relativnog rizika (95% CI = 1,11 – 1,59) za nastanak raka dojke. Međutim, kod prekomjernog je opijanja mogućnost pogreške prisjećanja ili prijavljivanja puno veća, jer je veća šansa da će ispitanice podcijeniti svoju izloženost. Neka istraživanja pokazuju i da je rizik od nastanka raka dojke viši ako se prekomjerna izloženost alkoholu događa za vrijeme adolescencije i rane odrasle dobi.

Etanol se i dalje smatra glavnim uzročnikom raka dojke povezanim s konzumacijom alkohola, bez obzira na to o kojoj je vrsti alkoholnog pića riječ, što proizlazi iz podataka koji pokazuju da rizik od raka dojke ne varira u ovisnosti o izloženosti različitim vrstama alkoholnih pića, ako je sadržaj etanola jednak.

Istraživanje utjecaja alkohola na nastanak raka dojke i dalje je predmet istraživanja te je potrebna bolja standardizacija eksperimentalnih i epidemioloških nacрта u procjenama unosa alkohola i perioda konzumacije kako bi se razjasnile heterogenosti uočene u studijama. Tako bi moglo biti moguće uočiti kakav učinak ima prekomjerno opijanje i definirati one najznačajnije rizike koji proizlaze iz konzumacije alkohola. Razumijevanjem individualnih stavova, znanja i ponašanja povezanih s pijenjem te utjecajem društvenih i kulturoloških čimbenika poboljšat ćemo procjenu učinka pijenja alkohola kako bismo prilagodili poruke i javnozdravstvene akcije usmjerene rizičnim skupinama.

4. HORMONI / HORMONSKE TERAPIJE

Mnogi rizični čimbenici za nastanak raka dojke svoje učinke vjerojatno iskazuju kroz hormonski ovisna zbivanja u organizmu, s obzirom na to da su čak i endogeni rizični čimbenici u svojoj osnovi povezani s različitim razinama pojedinih hormona. Smatra se da su estrogen, progesteron i čimbenik rasta nalik inzulinu-1 (eng. *Insulin-like growth factor-1*; IGF-1) najvažniji hormoni u etiologiji raka dojke. Budući da će svoje djelovanje iskazivati preko specifičnih receptora, o izražaju tih receptora u tkivu dojke ovisit će odgovor na podražaj navedenim hormonima. Mnoge studije sugerirale su da postoji povišen rizik od nastanka raka dojke kod prolongiranog izlaganja višim koncentracijama endogenog estrogena. Takva stanja uključuju neke reproduktivne čimbenike (dob menarhe, dob kod prvog poroda, dob pri menopauzi, dojenje), mineralnu gustoću kosti (kao surogatni marker izlaganja estrogenu) te povišenu tjelesnu masu i indeks tjelesne mase (viša razina estrogena zbog periferne konverzije estrogena u masnom tkivu) i sva su povezana s višim rizikom od raka dojke.

Jedan od najčešće navedenih rizičnih čimbenika za rak dojke jest dietilstilbestrol (DES), oblik estrogena koji se davao trudnicama sredinom prošlog stoljeća. DES predstavlja rizik za nastanak raka dojke kod tih žena, kao i za nastanak raka rodnice i vrata maternice kod kćeri žena koje su uzimale DES te se smatra endokrinim disruptorom.

Hormonska terapija danas se daje u dvije glavne indikacije koje su u uporabi već dulje vrijeme: zamjenska hormonska terapija i kontraceptivi. Zamjensku hormonsku terapiju najčešće koriste žene kako bi reducirale simptome menopauze, a upravo je ta dobna skupina u najvećem riziku od obolijevanja od raka dojke. Dvije su glavne vrste zamjenske hormonske terapije – ona koja sadrži samo estrogen i ona koja je sastavljena od kombinacije estrogena i progesterona. Brojna opažajna istraživanja pokazala su povišen rizik od nastanka raka dojke prilikom uzimanja nadomjesne hormonske terapije, i estrogenske i kombinacijske. Međutim, opažajne studije imaju svoja ograničenja koja se tiču alociranja ispitanika u skupine i raznih pogrešaka i iskrivljenja (engl. *bias*) koja mogu nastati prilikom analize podataka. Dodatno, u vrijeme kad su napravljena ta istraživanja praktički su sve žene koristile konjugirane estrogene i medroksiprogesteron-acetat, dok se današnje terapije sastoje od nižih doza estrogena i mikroniziranog progesterona (koji bi mogao biti povezan s nižim rizikom od razvoja raka dojke).

Zbog navedenih ograničenja, nužno je bilo provesti randomizirano kontrolirano ispitivanje te je napravljena WHI studija (*Women's Health Initiative*), koja je, doduše, napravljena na nešto starijim ispitanicama od onih kojima se tipično propisuje hormonska nadomjesna terapija.

U istraživanju je pokazano da je kombinacijska terapija bila povezana s povišenim rizikom od nastanka raka dojke nakon tri godine (kod žena koje su i ranije uzimale nadomjesnu terapiju), odnosno četiri godine (kod žena koje su započele s uzimanjem u istraživanju). Apsolutni rizik za razvoj raka dojke kod žena na kombinacijskoj terapiji iznosio je dodatnih osam slučajeva na 10.000 osoba godišnje. Nakon što je istraživanje zaustavljeno, kasnija praćenja pokazala su da se većina rizika i benefita iznivelirala, ali ostao je određeni viši rizik za rak dojke u žena koje su prvobitno bile raspodijeljene u skupinu s kombinacijskom terapijom. U smjernicama Američkog endokrinološkog društva navodi se da procijenjeni dodatni rizik za rak dojke na temelju podataka iz WHI studije iznosi tri dodatna slučaja na 1.000 žena koje pet godina uzimaju kombinacijsku terapiju estrogena i medroksiprogesteron-acetata.

Kod žena koje su uzimale čistu estrogensku terapiju, za vrijeme WHI istraživanja (medijan praćenja gotovo šest godina) postojao je statistički neznačajan niži rizik od nastanka raka dojke, dok je nakon 13 godina taj rizik bio statistički značajan (HR 0,79, 95% CI = 0,65 – 0,97). U smjernicama Američkog endokrinološkog društva navodi se da procijenjeni broj izbjegnutih slučajeva raka dojke, na temelju podataka iz WHI studije, iznosi 2,5 slučaja na 1.000 žena u pedesetim godinama koje uzimaju konjugirani estrogen pet godina. Međutim, ne preporučuje se uporaba estrogenskih pripravaka za smanjenje rizika od raka dojke jer postoji obilje dokaza iz opažajnih istraživanja da je sumarno nakon dugotrajnijeg uzimanja estrogen povezan s višim rizikom.

S obzirom na to da je estrogen povezan i s višim rizikom od nastanka raka endometrija, po rezultatima opservacijskih studija, hormonsku terapiju koja sadrži samo estrogen koristit će žene koje su imale histerektomiju, dok se kod žena koje imaju maternicu koristi kombinacijska terapija. Smatra se da povišeni rizik od raka dojke kod uzimanja kombinacijske terapije naglo opada nakon prestanka uzimanja terapije, te se vraća na početnu razinu oko dvije godine nakon prestanka uzimanja. Također, oba tipa terapije dovode do povećane mamografske gustoće dojki.

U sustavnom pregledu objavljenom 2015. godine prikazano je kako se zamjenska hormonska terapija povezuje s porastom rizika za razvoj raka dojke luminalnog tipa A. Dvije studije govore u prilog tomu da je povećan i rizik od razvoja raka dojke luminalnog tipa B.

5. ZAKLJUČAK

Rak dojke, kao najrasprostranjenije sjelo raka među ženskom populacijom, pozicionirao se na mjesto jednog od najznačajnijih javnozdravstvenih problema s kojima se stručnjaci moraju nositi na svim razinama – od prevencije preko dijagnostike pa sve do samog liječenja. Činjenica da se ranim otkrivanjem raka dojke, odnosno otkrivanjem te bolesti u ranom stadiju, može izliječiti više od 95% oboljelih, iznimno je važna i ukazuje na nužnost pridavanja posebne pozornosti rizičnim čimbenicima kako bi se što efikasnije i ranije detektirale rizične skupine.

Egzogeni ili vanjski rizični čimbenici posebno su važni u ovom kontekstu jer na njih pojedinac uglavnom može utjecati i tako ublažiti rizik od nastanka tog sjela raka.

Okolišni čimbenici, u ovom kontekstu, odnose se na zračenja, štetne tvari koje se nalaze u hrani, kozmetičkim preparatima i vodi te noćni rad. Konzumacija alkohola i duhanskih proizvoda također su rizični čimbenici koji se svrstavaju u domenu egzogenih čimbenika i općenito su javnozdravstveni problem kojemu se sustavno pristupa već desetljećima. Naposljetku, tu je i hormonska terapija, mahom na bazi progesterona i estrogena, kao kontroverzan rizični čimbenik za razvoj raka dojke.

Svi navedeni rizični čimbenici mahom djeluju kao pojačivači učinka estrogena čiji višak utječe na razvoj tog specifičnog sjela raka.

Kontinuirano proučavanje i definiranje rizičnih čimbenika stvara podlogu učinkovitom sveobuhvatnom pristupu identifikacije i tretmana raka dojke te je nužno ulagati velike napore u tom području djelovanja.

LITERATURA

- [1] Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, i sur. Global and Regional Estimates of the Incidence and Mortality for 38 Cancers: GLOBOCAN 2018. Lyon: International Agency for Research on Cancer/World Health Organization; 2018.
- [2] Chen WY. Exogenous and endogenous hormones and breast cancer. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2008;22:573–85.
- [3] Barnard ME, Boeke CE, Tamimi RM. Established breast cancer risk factors and risk of intrinsic tumor subtypes. *Biochim Biophys Acta.* 2015;1856:73-85.
- [4] Trivers KF, Lund MJ, Porter PL, Liff JM, Flagg EW, Coates RJ, Eley JW. The epidemiology of triple-negative breast cancer, including race. *Cancer Causes Control.* 2009;20:1071–82.
- [5] Scoccianti, C., Lauby-Secretan, B., Bello, P.Y., Chajes, V., Romieu, I. Female Breast Cancer and Alcohol Consumption: A Review of the Literature. *Am J Prev Med.* 2014;46(3 Suppl 1):S16-25.
- [6] Lagiou A. Tobacco smoking and breast cancer: a life course approach. *Eur J Epidemiol.* 2017;32:631-4.
- [7] Duan W, Li S, Meng X, Sun Y, Jia C. Smoking and survival of breast cancer patients: A meta-analysis of cohort studies. *Breast.* 2017;33:117-24.
- [8] Macacu A, Autier P, Boniol M, Boyle P. Active and passive smoking and risk of breast cancer: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2015;154:213-24.
- [9] Catsburg C, Miller AB, Rohan TE. Active cigarette smoking and risk of breast cancer. *Int J Cancer.* 2015;136:2204-9.
- [10] Schütze M, Boeing H, Pischon T, i sur. Alcohol attributable burden of incidence of cancer in eight European countries based on results from prospective cohort study. *BMJ.* 2011;342:d1584. Published 2011 Apr 7. doi:10.1136/bmj.d1584
- [11] Oh H, Eliassen AH, Beck AH, i sur. Breast cancer risk factors in relation to estrogen receptor, progesterone receptor, insulin-like growth factor-1 receptor, and Ki67 expression in normal breast tissue. *NPJ Breast Cancer.* 2017;3:39. Published 2017 Oct 2. doi:10.1038/s41523-017-0041-7
- [12] National Institute of Environmental Health Sciences (2018): Breast Cancer Risk and Environmental Factors. Dostupno na: https://www.niehs.nih.gov/health/materials/environmental_factors_and_breast_cancer_risk_508.pdf
- [13] <https://www.uptodate.com/contents/menopausal-hormone-therapy-and-the-risk-of-breast-cancer>

PARCIJALNA RADIOTERAPIJA RAKA DOJKE – UČINKOVITOST I IZBOR BOLESNIKA

Katarina Antunac

Klinika za tumore Kliničkog bolničkog centra *Sestre milosrdnice*, Zagreb

Sažetak

Parcijalno zračenje raka dojke može se provesti intraoperativno fotonima ili elektronima ili postoperativno brahiterapijom ili vanjskim zračenjem. Prednost parcijalnog zračenja dojke jest u prvom redu kraće trajanje, što je svakako prikladnije za bolesnice, te potencijalno manja toksičnost. U nastavku je opisano nekoliko većih randomiziranih kliničkih studija u kojima se uspoređivalo parcijalno zračenje dojke različitim tehnikama sa zračenjem cijele dojke po pitanju lokalne kontrole bolesti. Rezultati studija nisu konzistentni ni po pitanju lokalne kontrole ni po pitanju kozmetičkog efekta, ali se načelno oba pristupa ne razlikuju po pitanju ukupnog preživljenja bolesnica. Zaključno, parcijalno zračenje raka dojke jest opcija za selekcioniranu skupinu bolesnica.

Cljučne riječi: rak dojke; radioterapija raka dojke; parcijalna radioterapija raka dojke; intraoperativno zračenje raka dojke.

UVOD

Adjuvantno zračenje raka dojke provedeno nakon poštednog zahvata značajno smanjuje rizik od lokalnog povrata bolesti i nastanka udaljenih metastaza te poboljšava ukupno preživljenje bolesnica (1). Uobičajeno trajanje radioterapije jest 3 – 7 tjedana, a koriste se fotonski i elektronski snopovi linearnog akceleratora. To produljuje ukupno trajanje liječenja bolesnica, a u područjima koja se suočavaju s kroničnim nedostatkom linearnih akceleratora smanjuje se i dostupnost radioterapije. Iz navedenih razloga često nije moguće započeti s liječenjem na vrijeme: 4 – 6 tjedana po učinjenom operacijskom zahvatu, odnosno oko 3 tjedna po završetku kemoterapije. Lokalni se recidivi međutim najčešće javljaju upravo u području ležišta tumora te unutar polja zračenja (2-4). Kod primjene parcijalnog zračenja dojke, dakle zračenja samo ležišta tumora, ukupna doza zračenja primijeni se u jednoj ili nekoliko frakcija, čime je bitno skraćeno vrijeme liječenja. Također, s obzirom na manji ciljni volumen, može se očekivati i manja toksičnost zračenja.

Parcijalno zračenje dojke nije novost, počelo je još 80-ih godina prošlog stoljeća, međutim bilo je povezano s višom incidencijom lokalnog recidiva. Mogući su uzroci loša selekcija bolesnica, neadekvatan resekcijski rub ili neadekvatne tehnike zračenja. Parcijalno zračenje dojke može se provesti preoperativno (fotonima), intraoperativno (fotoni, elektroni) ili postoperativno, bilo kao vanjsko zračenje fotonima ili protonima bilo kao intersticijska ili intrakavitarna brahiterapija (5).

REZULTATI RANDOMIZIRANIH STUDIJA

Parcijalno zračenje dojke u više randomiziranih studija uspoređivano je sa zračenjem cijele dojke po pitanju učestalosti lokalnog recidiva.

INTRAOPERATIVNO PARCIJALNO ZRAČENJE DOJKE

ELIOT

U razdoblju 2000. – 2007. godine u navedenu studiju uključeno je 1.305 bolesnica starih 48 – 75 godina s ranim rakom dojke maksimalne veličine 25 mm. Kod 645 bolesnica provedeno je vanjsko zračenje cijele dojke u dozi od 50 Gy u 25 frakcija, nakon čega je slijedila dodatna doza od 10 Gy u 5 frakcija na ležište tumora. Kod 651 bolesnice intraoperativno zračene sustavom ELIOT propisana doza iznosila je 21 Gy na ležište tumora. Sustav koristi elektrone linearnog akceleratora energije 3 – 10 MeV. Bolesnice su stratificirane u tri skupine s obzirom na veličinu tumora: manji od 10 mm, 10 – 14 mm te 15 mm i veći. Kod više od četvrtine bolesnica u obje skupine bili su pozitivni limfni čvorovi aksile.

Primarna mjera ishoda bila je pojava recidiva tumora u dojci. Očekivana incidencija recidiva iznosila je 7,5%. Sekundarna mjera ishoda bilo je ukupno preživljenje.

Nakon medijana praćenja od 5,8 godina do recidiva tumora u dojci došlo je kod 35 bolesnica zračenih intraoperativno (4,4%) te kod četiriju bolesnica kod kojih je provedeno vanjsko zračenje (0,4%), ($p < 0,0001$). Petogodišnje preživljenje iznosilo je 96,8% kod intraoperativno zračenih bolesnica te 96,9% u kontrolnoj skupini. Kod bolesnica zračenih intraoperativno zabilježeno je manje kožnih nuspojava ($p = 0,0002$). Multivarijatna analiza pokazala je da je rizik lokalnog recidiva gotovo dvostruko veći kod bolesnica s tumorima većim od 2 cm, slabo diferenciranim, trostruko negativnim tumorima te u slučaju zahvaćanja četiriju ili više limfnih čvorova tumorom (6).

TARGIT-A

U studiju TARGIT-A u razdoblju 2000. – 2012. godine uključena je 3.451 bolesnica starija od 45 godina s invazivnim duktalnim karcinomom dojke. Kod 1.730 bole-

snica provedeno je vanjsko zračenje cijele dojke u dozi od 45 – 50 Gy u 25 frakcija +/- *boost* doza na ležište tumora, a kod 1.721 bolesnice intraoperativno zračenje sustavom TARGIT. Kod dijela bolesnica zračenje je provedeno odmah po lumpektomiji, a kod dijela bolesnica rana je naknadno otvarana kako bi se provelo zračenje. Kod 15% bolesnica u TARGIT skupini kod kojih je konačan patohistološki nalaz pokazao dodatne čimbenike rizika provedeno je i vanjsko zračenje bez *boost* doze; doza aplicirana TARGIT-om smatrana je *boost* dozom. To su, prema protokolu, bile bolesnice kod kojih je resekcijski rub bio manji od 1 mm, kod kojih se radilo o lobularnom invazivnom karcinomu ili je postojala ekstenzivna *in situ* komponenta. Kod 87% bolesnica tumori su bili veličine 2 cm ili manji, 84% imalo je negativne limfne čvorove pazuha, 85% bilo ih je gradusa 1 ili 2, a kod 93% bolesnica bili su pozitivni estrogeni receptori.

Primarna mjera ishoda bila je apsolutna razlika u pojavi lokalnog recidiva u dojci. Sekundarne mjere ishoda bile su pojava komplikacija te mortalitet.

TARGIT je sferični aplikator promjera 1,5 – 5 cm s točkastim izvorom X-zraka energije 50 kV. Aplikator se stavlja u tumorsku šupljinu i učvršćuje šavovima kako bi tkivo dojke koje je pod rizikom od povrata bolesti primilo propisanu dozu uz istodobnu zaštitu kože i dubljih struktura. Površina ležišta tumora primi dozu od 20 Gy koja pada na 5 – 7 Gy već na dubini od 1 cm. Zračenje traje 20 – 45 minuta.

Rezultati su objavljeni nakon medijana praćenja od dvije godine i pet mjeseci. 611 bolesnica praćeno je pet godina ili dulje. Petogodišnji rizik od lokalnog recidiva u dojci iznosio je 3,3% u TARGIT skupini te 1,3% u kontrolnoj skupini ($p = 0,042$). Kod bolesnica kod kojih je primijenjen TARGIT u istom aktu s lumpektomijom rizik recidiva iznosio je 2,1% te nije bio statistički značajno viši u odnosu na kontrolnu skupinu ($p = 0,31$). Kad je TARGIT primijenjen naknadno, razlika rizika lokalnog recidiva među skupinama bila je veća od 2,5%. Nije bilo razlike u stopi udaljenog ili regionalnog povrata bolesti među skupinama.

Nije pokazana razlika ni u mortalitetu od raka dojke među skupinama; iznosila je 2,6% u TARGIT skupini te 1,9% u kontrolnoj skupini. U TARGIT skupini bilo je statistički značajno manje smrti od drugih uzroka: 1,4% vs. 3,5%, što se može pripisati manjem broju smrtnih ishoda od kardiovaskularnih uzroka i drugih malignih tumora. U skupini kod koje je provedeno vanjsko zračenje osam bolesnica umrlo je od srca, a 16 od drugih malignih tumora. Za TARGIT skupinu te brojke iznose 2 i 8. Ukupni mortalitet iznosio je 3,9% u TARGIT skupini te 5,3% u kontrolnoj skupini. Komplikacije s ranama bile su jednako učestale među skupinama, ali kožne komplikacije gradusa 3 ili 4 bile su statistički značajno rjeđe u TARGIT skupini ($p = 0,029$) (7).

Prema NICE smjernicama, tom studijom nije dokazana neinferiornost TARGIT-a u odnosu na vanjsko zračenje. Autori međutim tvrde da se radi o učinkovitoj metodi s manje nuspojava u odnosu na vanjsko zračenje. Metoda je i puno prikladnija za bolesnice ako se ima u vidu njezino provođenje u istom aktu s lumpektomijom, a

upravo kod tih bolesnica nije pokazana statistički značajna razlika u stopi lokalnog recidiva u odnosu na bolesnice kod kojih je provedeno vanjsko zračenje (8).

POSTOPERATIVNO PARCIJALNO ZRAČENJE DOJKE GEC-ESTRO

U studiju su između 2004. i 2009. godine uključene 1.184 bolesnice starije od 40 godina koje su imale invazivni ili intraduktalni karcinom veličine do 3 cm, kojima su limfni čvorovi pazuha bili negativni ili su u njima nađene mikrometastaze, a učinjen je poštadni zahvat. Resekcijski rub morao je biti 2 mm ili veći, nije bilo dozvoljeno postojanje limfovaskularne invazije ili ekstenzivne intraduktalne komponente. Uzorak je stratificiran s obzirom na ustanovu, menopauzalni status te tip tumora: invazivni ili intraduktalni. Kod 551 bolesnice provedeno je vanjsko zračenje cijele dojke dozom od 50 Gy u 25 frakcija uz *boost* od 10 Gy na ležište tumora. Kod 663 bolesnice provedeno je ubrzano parcijalno zračenje dojke (APBI) intersticijskom brahiterapijom; kod 178 bolesnica HDR (*high dose rate*) u dozama 8 x 4 Gy ili 7 x 4,3 Gy, a kod preostale 451 bolesnice PDR (*puls dose rate*) – doza od 50 Gy (0,6 – 0,8 Gy/h).

Više od 80% bolesnica bilo je postmenopauzalno. Kod 84% bolesnica u svakoj skupini učinjena je biopsija sentinel limfnog čvora, a kod 1% bolesnica nađene su mikrometastaze u limfnom čvoru. 92% te 91% bolesnica u svakoj skupini bilo je ER pozitivno, a kod 72% i 77% bolesnica radilo se o duktalnom karcinomu. 87% bolesnica u svakoj skupini primalo je hormonsku terapiju, a 10% i 12% kemoterapiju.

Nakon pet godina praćenja do lokalnog recidiva došlo je kod pet bolesnica kod kojih je zračena cijela dojka te kod devet bolesnica kod kojih je provedeno parcijalno zračenje dojke; kumulativna incidencija lokalnog recidiva iznosila je 0,92% za vanjsko zračenje te 1,44% za brahiterapiju ($p = 0,42$). Time je dokazana neinferiornost ubrzanog parcijalnog zračenja dojke u odnosu na vanjsko zračenje cijele dojke za tu skupinu bolesnica. To se odnosi na petogodišnju lokalnu kontrolu, preživljenje bez znakova bolesti te ukupno preživljenje.

Po pitanju toksičnosti, kod 3,2% bolesnica kod kojih je provedena brahiterapija zabilježene su kasne kožne nuspojave gradusa 2 – 3 u odnosu na 5,7% bolesnica u kontrolnoj skupini ($p = 0,08$). Petogodišnji rizik nastanka kasnih nuspojava potkožnog tkiva gradusa 2 – 3 iznosio je 7,6% vs. 6,3% ($p = 0,53$). Rizik teške fibroze gradusa 3 na 5 godina bio je 0,2% kod zračenja cijele dojke te 0% kod APBI-ja (9).

Zaključno, metoda se pokazala učinkovitom po pitanju smanjenja rizika nastanka lokalnog recidiva, međutim upitna je njezina prikladnost za bolesnice unatoč sveukupno kraćem trajanju u odnosu na vanjsko zračenje cijele dojke.

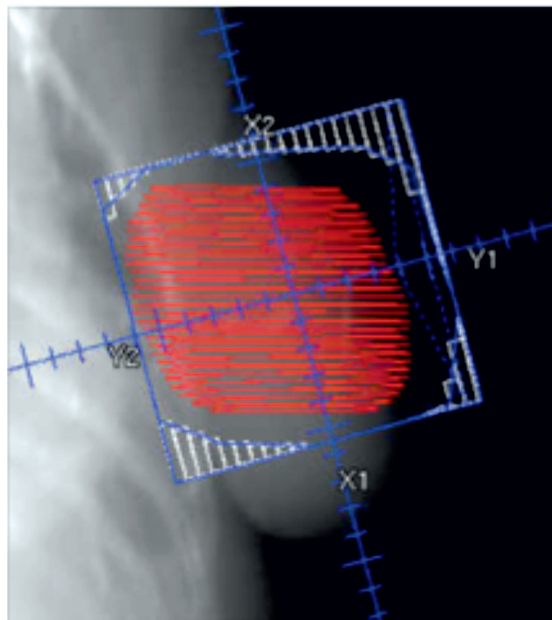
UK IMPORT LOW

U razdoblju 2007. – 2010. godine u navedenu studiju uključeno je 2.018 bolesnica starih 50 godina ili više s invazivnim karcinomom dojke veličine do 3 cm gradusa 1 – 3, s negativnim limfnim čvorom ili s do 3 pozitivna limfna čvora u pazuhu te s minimalnim resekcijским rubom od 2 mm, a kod kojih je učinjen pošteđeni zahvat. Bolesnice su randomizirane u tri skupine. U kontrolnoj skupini provedeno je zračenje cijele dojke dozom od 40 Gy u 15 frakcija (647 bolesnica). U skupini kod koje je primijenjena smanjena doza 673 bolesnice primile su 36 Gy na cijelu dojku, a 40 Gy na ležište tumora (u 15 frakcija, simultani integrirani *boost*), a 669 bolesnica u skupini kod koje je provedeno parcijalno zračenje dojke primilo je 40 Gy u 15 frakcija samo na ležište tumora.

Tablica 1. IMPORT LOW studija – karakteristike bolesnica

		Zračenje cijele dojke (674)	Zračenje smanjenom dozom (673)	Parcijalno zračenje dojke (669)
Dob bolesnice		62 (57 – 67)	63 (57 – 67)	62 (57 – 67)
Strana tumora	L/D	50% / 50%	51% / 49%	52% / 48%
Veličina tumora (cm)		1,2 (0,8 – 1,5)	1,1 (0,8 – 1,6)	1,2 (0,8 – 1,6)
Zahvat u pazuhu		> 99%	100%	> 99%
Limfni čvorovi	pN0	96%	97%	98%
Histološki tip	CDI	86%	86%	85%
ER status	ER+	95%	95%	95%
Her2 status	Her2-	96%	96%	96%
Adjuvantna terapija	kemoterapija	4%	6%	5%
	endokrina	91%	92%	91%
	trastuzumab	1%	2%	2%

Za parcijalno zračenje korištena je *field-in-field* tehnika zračenja snopovima promjenjivog intenziteta (IMRT) standardnim tangencijskim poljima. Tangencijska polja u skupini su parcijalnog zračenja smanjena po duljini, ali ne i po širini. Na taj je način tkivo dojke lateralno i medijalno od ciljnog volumena bilo uključeno u zonu visoke doze. Kod većine bolesnica tumor je bio smješten u gornjim kvadrantima dojke, dakle iznad srca. Korištenjem takvih skraćenih polja omogućena je dobra zaštita srca bez potrebe za korištenjem tehnika zadržavanja daha. Radi točne lokalizacije tumora, tijekom operacije u ležište tumora postavljene su klipse. Ako to nije provedeno, ležište tumora definirano je prema CT-u ili MR-u. U slučaju da ni to nije bilo dostupno, bolesnice su smjele biti uključene u studiju samo ako je kliničar bio siguran u točan smještaj tumora, npr. kad je postojao jasan defekt tkiva.



Slika 1. Tehnika zračenja u skupini parcijalno zračenih bolesnica – planirani ciljni volumen te polja zračenja oblikovana višestrukim kolimatorom (10)

Primarna mjera ishoda bio je lokalni relaps definiran kao pojava invazivnog ili neinvazivnog tumora dojke bilo gdje u tkivu ili na koži operirane i zračene dojke. Sekundarne mjere ishoda bile su lokalizacija relapsa, vrijeme do regionalnog relapsa (limfni čvorovi aksile, supraklavikularne jame ili uz unutarnju mamarnu arteriju), vrijeme do udaljenog relapsa, preživljenje bez znakova bolesti (definirano kao lokalni, regionalni ili udaljeni relaps, rak druge dojke, smrt od raka dojke), ukupno preživljenje, rak druge dojke te nastanak drugog primarnog tumora.

Praćeni su i kasni učinci na zdrava tkiva. Tijekom prvih pet godina praćenja bolesnice su jednom godišnje napravile mamografiju, a potom svake tri godine. Praćen je i kozmetički učinak kliničkim pregledom: skvrčavanje dojke, distorzija, otvrdnuće, oteklina, teleangiektazije – usporedba s drugom dojkom. Bolesnice su praćene i fotografski: nakon operacije te 2 i 5 godina po provedenom zračenju. Bolesnice su se i same izjašnjavale o kozmetičkom učinku ispunjavanjem upitnika.

Nakon medijana praćenja od 72,2 mjeseca petogodišnja kumulativna incidenција lokalnog relapsa po skupinama iznosila je 1,1% za kontrolnu skupinu, 0,2% za skupinu zračenu smanjenom dozom te 0,5% za skupinu kod koje je provedeno parcijalno zračenje. Dokazana je neinferiornost i za zračenje smanjenom dozom i za parcijalno zračenje u odnosu na kontrolnu skupinu. U skupini u kojoj je provedeno zračenje smanjenom dozom od tri lokalna relapsa jedan je bio unutar polja zračenja,

a za preostala dva nema podataka o lokalizaciji. Po parcijalnom zračenju dojke lokalni relaps nastupio je kod šest bolesnica, kod četiriju je relaps bio smješten u polju zračenja, kod jedne izvan polja zračenja, a za preostalu bolesnicu nedostaju podaci o smještaju.

Po pitanju toksičnosti prijavljeno je statistički značajno manje promjena u izgledu dojke kod parcijalnog zračenja ($p = 0,007$) kao i statistički značajno manje otvrdnuća dojke kod zračenja dojke smanjenom dozom te kod parcijalnog zračenja dojke u odnosu na kontrolnu skupinu ($p = 0,002$ te $p < 0,0001$). Prednost ovog pristupa jest u tome što se radi o jednostavnoj i dostupnoj tehnici koju nije teško implementirati (10).

RAPID

U RAPID studiju uključeno je između 2006. i 2011. godine 2.135 bolesnica s rakom dojke kod kojih je učinjen pošteđni zahvat. Kriteriji uključivanja bili su sljedeći: dob bolesnica 40 godina ili više, negativni limfni čvorovi pazuha, duktalni invazivni karcinom ili karcinom *in situ* veličine do 30 mm te R0 resekcija. Provedena je stratifikacija s obzirom na dob ($<$ ili \geq 50 godina), histologiju (DCIS ili invazivni karcinom), veličinu tumora ($<$ ili \geq 15 mm) te, u slučaju invazivnog tumora, ER status (+ vs. -). U eksperimentalnoj skupini provedeno je konformalno trodimenzionalno parcijalno zračenje dojke dozom od 38,5 Gy u 10 frakcija dvaput na dan, razmak između frakcija iznosio je \geq 6 sati. Ciljni volumen definiran je kao reseksijska šupljina plus 1 cm okolnog tkiva dojke. Kod 10% bolesnica korišten je IMRT. U kontrolnim skupinama provedeno je zračenje cijele dojke dozama od 42,56 Gy u 16 frakcija (83% bolesnica) ili 50 Gy u 25 frakcija, s *boost* dozom na ležište tumora ili bez nje (*boost* kod 21% bolesnica, 10 Gy u četiri ili pet frakcija).

Primarna mjera ishoda bio je povrat bolesti u zračevoj dojci. Sekundarne mjere ishoda bile su toksičnost zračenja te kozmetički učinak. Cilj studije bio je dokazati neinferiornost parcijalnog zračenja dojke po pitanju lokalnog recidiva.

Nakon medijana praćenja od 8,6 godina opaženo je ukupno 65 lokalnih povrata bolesti. Za bolesnice kod kojih je provedeno parcijalno zračenje dojke, petogodišnje i osmogodišnje kumulativne stope lokalnog recidiva iznosile su 2,3% i 3%, a kod bolesnica kod kojih je zračena cijela dojka 1,7% i 2,8%. Nije pokazana razlika u preživljenju bez znakova bolesti ni u ukupnom preživljenju među skupinama.

Akutne reakcije na zračenje – unutar tri mjeseca od njegova početka (npr. radijacijski dermatitis ili otekline dojke) – bile su rjeđe kod parcijalnog zračenja (\geq gradus 2, 28% vs. 45%, $p < 0,001$). Međutim, kasne nuspojave zračenja kao što su teleangiektazije ili induracija dojke bile su znatno češće u skupini bolesnica kod kojih je provedeno parcijalno zračenje dojke: \geq gradus 2, 32% vs. 13% ($p < 0,001$), a za gradus 3, 4,5% vs. 1% ($p < 0,001$).

Zaključno, dokazana je neinferiornost parcijalnog zračenja dojke po pitanju rizika od nastanka lokalnog recidiva u odnosu na zračenje cijele dojke uz manje ranih, ali više kasnih nuspojava zračenja. Na temelju iznesenih rezultata, autori ipak ne preporučuju parcijalno zračenje dojke dvjema frakcijama na dan. U tijeku je ispitivanje iste doze, ali jednom frakcijom na dan s ciljem izbjegavanja opaženog lošijeg kozmetičkog efekta (11).

NSABP B-39/RTOG 0413 (NRG Oncology)

Primarni cilj i ove studije bio je ustanoviti pruža li parcijalno zračenje dojke nakon lumpektomije jednaku lokalnu kontrolu kao i zračenje cijele dojke kod bolesnica s ranim rakom dojke. Primarna mjera ishoda bio je povrat tumora u ipsilateralnu dojku – invazivnog ili DCIS-a. Sekundarne mjere ishoda bile su ukupno preživljenje, razdoblje bez recidiva, razdoblje bez udaljene bolesti te toksičnost liječenja. U razdoblju 2005. – 2013. u studiju je uključeno 4.216 bolesnica nakon poštenog zahvata sa slobodnim resekcijskim rubovima te 0 – 3 pozitivna limfna čvora u pazuhu. Bolesnice su stratificirane s obzirom na stadij bolesti, menopauzalni status, status hormonskih receptora te namjeru primjene kemoterapije. 61% bolesnica bilo je postmenopauzalno, 81% tumora imalo je pozitivne hormonske receptore, a kod 29% bolesnica planirana je primjena kemoterapije. U 24% bolesnica radilo se o DCIS-u, 65% bolesnica imalo je invazivni tumor s negativnim limfnim čvorovima pazuha, a 10% pN1 bolest.

Parcijalno zračenje dojke (PBI) provedeno je u 10 frakcija u dozama 3,4 – 3,85 Gy, po dvije frakcije na dan. Korištena je brahiterapija (kod 29% bolesnica) ili vanjsko zračenje dojke (3D CRT, 71% bolesnica). U kontrolnoj skupini provedeno je zračenje cijele dojke dozom od 50 Gy u 25 frakcija, jedna frakcija na dan (WBI). Kod 80% bolesnica sekvencijski je primijenjena i *boost* doza na ležište tumora. Bolesnice su praćene svakih šest mjeseci tijekom pet godina, a potom jednom godišnje.

Nakon medijana praćenja od 10,2 godine do lokalnog recidiva došlo je kod 90 bolesnica kod kojih je provedeno parcijalno zračenje dojke te kod 71 bolesnice u kontrolnoj skupini. Udio bolesnica bez recidiva u dojci bio je 95,2% u PBI skupini te 95,9% u kontrolnoj skupini. Pokazana je statistički značajna razlika u korist zračenja cijele dojke za razdoblje bez recidiva: 91,9% PBI vs. 93,4% WBI ($p = 0,02$). Nakon parcijalnog zračenja dojke recidivi su se češće javljali izvan ležišta tumora. Nije pokazana statistički značajna razlika među skupinama po pitanju razdoblja bez udaljene bolesti, preživljenja bez bolesti ili ukupnog preživljenja. Toksičnost gradusa 3 opažena je kod 9,6% bolesnica u PBI skupini te 7,1% u WBI skupini, a gradusa 4 i 5 kod 0,5%, odnosno 0,3% bolesnica.

Ti rezultati ne podupiru ekvivalentnost parcijalnog zračenja dojke zračenju cijele dojke po pitanju smanjenja stope recidiva u dojci, iako je apsolutna razlika 10-go-

dišnje stope manja od 1% (4,8% PBI vs. 4,1% WBI). Treba napomenuti i da je nakon medijana praćenja od 10,2 godine stopa događaja povezanih s rakom dojke u ispitivanoj populaciji jako niska: stopa lokalnog recidiva iznosila je oko 4,5%, udaljene bolesti oko 3%, a smrti od raka dojke oko 2% (12).

Tablica 2. Prikaz studija

Studija	Broj bolesnica	Vrsta parcijalnog zračenja	Trajanje	Lokalna kontrola	Kozmetički učinak
ELIOT	1.305	Intraoperativno elektronima	1 dan	lošija	bolji
TARGIT A	3.451	Intraoperativno fotonima	1 dan	lošija	bolji
GEC- ESTRO	1.184	Postoperativno brahiterapija	3,5 – 4 dana	jednaka	bez razlike
IMPORT LOW	2.018	Postoperativno IMRT	3 tjedna	jednaka	bolji
RAPID	2.135	Postoperativno 3D CRT	5 dana	jednaka	lošiji
NSABP B-39/ RTOG 0413	4.216	Postoperativno brahiterapija ili 3D CRT	5 dana	lošija	bez razlike

IZBOR BOLESNIKA

U navedenim studijama parcijalno zračenje dojke uglavnom je ispitivano kod bolesnica s niskim rizikom od povrata bolesti: DCIS, tumori do 3 cm veličine, pN0-pN1 bolest, ER+ tumori.

Prema UK NICE smjernicama za zračenje raka dojke, parcijalno zračenje može se uzeti u obzir kao opcija za bolesnice od 50 godina ili starije s tumorima veličine do 30 mm, gradusa 1 – 2, s negativnim limfnim čvorovima pazuha, pozitivnih estrogenskih receptora, Her2 negativnih te jasnih rubova. Lobularni tumori nisu prikladni za parcijalno zračenje (5).

Prema ASTRO smjernicama, u kontekstu parcijalnog zračenja dojke, bolesnice se dijele u tri skupine: prikladne, neprikladne te u skupinu *cautionary*, koja je po pitanju rizika od povrata bolesti između navedene dvije skupine.

Bolesnice prikladne za parcijalno zračenje bile bi sljedeće:

1. Stare 50 godina ili više
2. Invazivni tumor: T1, negativni reseksijski rubovi tumora, rub barem 2 mm
3. DCIS: dijagnosticiran probirom, niskog do srednjeg nuklearnog gradusa, veličine do 25 mm, negativni reseksijski rubovi tumora, rub barem 2 mm.

Bolesnice koje nisu prikladne za parcijalno zračenje sljedećih su karakteristika:

1. Mlađe od 40 godina
2. Dob 40 – 49 godina ako ne zadovoljavaju kriterije za skupinu *cautionary*
3. Pozitivan resekcijski rub
4. DCIS > 3 cm

U skupinu *cautionary* svrstavaju se sljedeće bolesnice:

1. Dob 40 – 49 godina ako su prema svim drugim kriterijima svrstane u skupinu prikladnih
2. Stare 50 godina ili više ako imaju barem jedan od sljedećih patoloških čimbenika, a nijedan „neprikladan“ čimbenik:
 - tumor 21 – 30 mm
 - resekcijski rub < 2 mm
 - ograničena/fokalna limfovaskularna invazija
 - ER –
 - klinički unifokalni ukupne veličine 21 – 30 mm
 - invazivni lobularni karcinom
 - DCIS 30 mm ili manji ako ne zadovoljava kriterije za prikladne
 - ekstenzivna intraduktalna komponenta manja od ili jednaka 30 mm (13).

ZAKLJUČAK

U kliničkim studijama evaluirane su različite tehnike zračenja, doze, frakcioniranje, trajanje liječenja te ciljni volumeni. Korištene su i različite definicije lokalnog recidiva po pitanju lokalizacije te histologije. Navedeno otežava interpretaciju rezultata. Neke su studije dokazale neinferiornost parcijalnog zračenja dojke u odnosu na zračenje cijele dojke po pitanju učestalosti lokalnog recidiva, a kod nekih je učestalost lokalnog recidiva ipak bila veća uz parcijalno zračenje. Otvoreno je i pitanje molekularne klasifikacije tumora u zračevoj dojci s ciljem razlikovanja pravog recidiva od drugog primarnog tumora (npr. RNA profiliranje). Razlike u ukupnom preživljenju nema. Međutim, opaženi su različiti učinci parcijalnog zračenja na kozmetički efekt; kod vanjskog zračenja načelno je bolji, međutim kod korištenja brahiterapije ili vanjskog zračenja dvaput na dan kozmetički je učinak lošiji. Jedino je vanjsko parcijalno zračenje dojke korištenjem IMRT-a pokazalo jednaku učinkovitost i bolji kozmetički efekt u usporedbi sa zračenjem cijele dojke, međutim ukupno trajanje takvog zračenja jest tri tjedna, čime se gubi na prikladnosti. Čekaju se rezultati studija s duljim periodom praćenja.

Ključnim se, zapravo, čini odabir bolesnica. Ako se provede parcijalno zračenje dojke, nužno je pažljivo pratiti bolesnice u adekvatnim vremenskim razmacima imajući u vidu potencijalno veći rizik od nastanka povrata bolesti u zračenu dojku.

Literatura

- [1] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet*. 2011;378:1707-16.
- [2] Kurtz JM, Amalric R, Brandone H, Ayme Y, Jacquemier J, Pietra J-c, Hans D, Pollet J-F, Bressac C, Spitalier J-M. Local recurrence after breast-conserving surgery and radiotherapy. Frequency, time course, and prognosis. *Cancer*.1989;63(10):1912-7.
- [3] Nielsen HM, Offersen. Regional recurrence after adjuvant breast cancer radiotherapy is not due to insufficient target coverage. *Radiother Oncol*. 2015;114(1):1-2.
- [4] Salvadori B, Marubini E, Miceli R, Conti AR, Cusumano F, Andreola S, Zucali R et Veronesi U. Reoperation for locally recurrent breast cancer in patients previously treated with conservative surgery. *BJS*.1999;86(1):84-7.
- [5] Coles C. Partial breast irradiation: Efficacy and patient selection [abstract]. In: Proceedings of the 2018 San Antonio Breast Cancer Symposium; 2018 Dec 4-8; San Antonio, TX. Philadelphia (PA): AACR; *Cancer Res* 2019;79(4 Suppl):Abstract nr ES4-1.
- [6] Veronesi U, Orrechia R, Maisonneuve P, Viale G, Rotmensz N, Sangalli C, Luini A, Veronesi P, Galimberti V, Zurrada S, Leonardi MC, Lazzari R, Cattani F, Gentilini O, Intra M, Caldarella P, Ballardini B. Intraoperative radiotherapy versus external radiotherapy for early breast cancer (ELIOT): a randomised controlled equivalence trial. *Lancet Oncol*. 2013;14(13):1269-77.
- [7] Vaidya J, Wenz F, Bulsara M, Tobias JS, Joseph DJ, Kresthgar M, Flyger HL, Massarut S, Alvarado M, Saunders C, Eiermann W, Metaxas M, Sperk E, Sutterlin M, Brown D, Esserman L, Roncadin M, Thompson A, Dewar JA, Holtveg HMR, Pigorsch S, Falzon M, Harris E, Matthews A, Brew-Graves C, Potyka I, Corica T, Williams NR, Baum M on behalf of the TARGIT trialists' group. Risk-adapted targeted intraoperative radiotherapy versus whole- breast radiotherapy for breast cancer: 5-year results for local control and overall survival from the TARGIT-A randomised trial. *Lancet*. 2014;383:603-13.
- [8] Vaidya J, Bulsara M, Wenz F, Joseph DJ, Saunders C, Massarut S, Flyger HL, Eiermann W, Alvarado M, Esserman L, Falzon M, Brew-Graves C, Potyka I, Tobias JS and Baum M on behalf of the TARGIT trialists' group. Pride, prejudice or science: attitudes towards the results of the TARGIT-A trial of targeted intraoperative radiation therapy for breast cancer. *Int J Radiation Oncol Biol Phys*. 2015;92(3):491-7.
- [9] Strnad V, Ott OJ, Hildebrandt G, Kauer-Dorner D, Knauerhase H, Major T, Lyczek J, Guinot JL, Dunst J, Gutierrez Miguelez C, Slampa P, Allgäuer M, Lössl K, Polat B, Kovács G, Fishedick AR, Wendt TG, Fietkau R, Hindemith M, Resch A, Kulik A, Arribas L, Niehoff P, Guedea F, Schlamann A, Pötter R, Gall C, Malzer M, Uter W, Polgár C; Groupe Européen de Curiothérapie of European Society for Radiotherapy and Oncology (GEC-ESTRO). 5-year results of accelerated partial breast irradiation using sole interstitial multicatheter brachytherapy versus whole-breast irradiation with boost after breast-conserving surgery for low-risk invasive and in-situ carcinoma of the female breast: a randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet*. 2016;387:229-38.

- [10] Coles CE, Griffin CL, Kirby AM, Titley J, Agrawal RK, Alhasso A, Bhattacharya IS, Brunt AM, Ciurlionis L, Chan C, Donovan EM, Emson MA, Harnett AN, Haviland JS, Hopwood P, Jefford ML, Kaggwa R, Sawyer EJ, Syndikus I, Tsang YM, Wheatley DA, Wilcox M, Yarnold JR, Bliss JM; IMPORT Trialists. Partial-breast radiotherapy after breast conservation surgery for patients with early breast cancer (UK IMPORT LOW trial): 5-year results from a multicentre, randomised, controlled, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet*. 2017;930:1048-60.
- [11] Whelan T, Julian J, Levine M, Berrang T, Kim D-H, Gu CS, Germain I, Nichol A, Akra M, Lavertu S, Germain F, Fyles A, Trotter T, Perera F, Balkwill S, Chafe S, McGowan T, Muanza T, Beckham W, Chua B, Olivotto I. RAPID: A randomized trial of accelerated partial breast irradiation using 3-dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT) [abstract]. In: Proceedings of the 2018 San Antonio Breast Cancer Symposium; 2018 Dec 4-8; San Antonio, TX. Philadelphia (PA): AACR; Cancer Res 2019;79(4 Suppl):Abstract nr GS4-03.
- [12] Vicini FA, Cecchini RS, White JR, Julian TB, Arthur DW, Rabinovitch RA, Kuske RR, Parda DS, Ganz PA, Scheier MF, Winter KA, Paik S, Kuerer HM, Vallow LA, Pierce LJ, Mamounas EP, Costantino JP, Bear HD, Germaine I, Gustafson G, Grossheim L, Petersen IA, Hudes RS, Curran, Jr. WJ, Wolmark N. Primary results of NSABP B-39/RTOG 0413 (NRG Oncology): A randomized phase III study of conventional whole breast irradiation (WBI) versus partial breast irradiation (PBI) for women with stage 0, I, or II breast cancer [abstract]. In: Proceedings of the 2018 San Antonio Breast Cancer Symposium; 2018 Dec 4-8; San Antonio, TX. Philadelphia (PA): AACR; Cancer Res 2019;79(4 Suppl):Abstract nr GS4-04.
- [13] Correa C, Harris EE, Leonardi MC, Smith BD, Taghian AG, Thompson AM, White J et Harris JR. Accelerated partial breast irradiation: executive summary for the update of an ASTRO evidence- based consensus statement. *Pract Radiat Oncol* 2017;7:73-9.

SPEKTAR PATOHISTOLOŠKIH DIJAGNOZA BENIGNIH BOLESTI DOJKE

Snježana Tomić

Klinički zavod za patologiju, sudsku medicinu i citologiju,
Klinički bolnički centar *Split*
Medicinski fakultet u Splitu

Sažetak

Benigne promjene dojke uključuju širok dijapazon lezija: reaktivne, upalne i neproliferativne promjene, intraduktalne proliferativne promjene, metaplaziju i hiperplaziju cilindričnih stanica, fibroepitelne promjene, različite tipove adenoze i adenoma, papilarne promjene, dobroćudne lezije građene od vretenastih stanica, dobroćudne mezenhimne tumore, dobroćudne mioepitelne i epitelno-mioepitelne tumore i dobroćudne lezije bradavice.

Većina benignih promjena dojke nema specifičan smještaj unutar dojke, a kao i karcinomi, benigne promjene uglavnom nastaju unutar terminalnih duktalno-lobularnih jedinica (TDLU) s rijetkim iznimkama poput solitarnog duktalnog papiloma, koji u 90% slučajeva nastaje unutar velikog subareolarnog duktusa i dobroćudnih lezija vezanih uz kompleks areole i bradavice (adenom bradavice i siringomatozni tumor). Učestalost specifičnih benignih promjena u dojci vezana je uz dob bolesnice. Primjerice, fibroadenomi su najčešći u mladih žena, dok se ciste i druge dobroćudne promjene dojke javljaju najčešće u žena između 30. i 50. godine života, za razliku od karcinoma, koji su rijetki kod žena mlađih od 40 godina.

Mamografski izgled dobroćudnih promjena dojke varira. Primjerice, fibroadenomi se vide kao jasno ograničene okruglaste ili lobulirane lezije. Uz promjene po tipu cilindričnog epitela i sklerozirajuću adenozu, često se nalaze mikrokalcifikati. Radijalni ožiljak, kompleksna sklerozirajuća lezija i katkada nekroza masnog tkiva mogu stvarati slabo definirane mase infiltrativnih rubova koje je teško razlikovati od nekih tipova invazivnog karcinoma.

U ovom članku detaljnije će se obraditi benigne epitelne promjene: različiti tipovi adenozu i adenoma, njihove histološke i kliničke osobitosti, diferencijalna dijagnoza i odnos prema malignim tumorima dojke.

Ključne riječi: dojka; benigne promjene; adenozu; adenom.

Uvod

Benigne promjene dojke uključuju širok dijapazon lezija:

- reaktivne, upalne i neproliferativne promjene,
- intraduktalne proliferativne promjene,
- metaplaziju i hiperplaziju cilindričnih stanica,
- fibroepitelne promjene,
- različite tipove adenoze i adenoma,
- papilarne promjene,
- dobroćudne lezije građene od vretenastih stanica,
- dobroćudne mezenhimne tumore,
- dobroćudne mioepitelne i epitelno-mioepitelne tumore i
- dobroćudne lezije bradavice.

Većina benignih promjena dojke nema specifičan smještaj unutar dojke, a – kao i karcinomi – benigne promjene uglavnom nastaju unutar terminalnih duktalno-lobularnih jedinica (TDLU) s rijetkim iznimkama poput solitarnog duktalnog papiloma, koji u 90% slučajeva nastaje unutar velikog subareolarnog duktusa i dobroćudnih lezija vezanih uz kompleks areole i bradavice (adenom bradavice i siringomatozni tumor). Učestalost specifičnih benignih promjena u dojci vezana je uz dob bolesnice. Primjerice, fibroadenomi su najčešći kod mladih žena, dok se ciste i druge dobroćudne promjene dojke javljaju najčešće kod žena između 30. i 50. godine života, za razliku od karcinoma, koji su rijetki kod žena mlađih od 40 godina.

Mamografski izgled dobroćudnih promjena dojke varira. Primjerice, fibroadenomi se vide kao jasno ograničene okruglaste ili lobulirane lezije. Uz promjene po tipu cilindričnog epitela i sklerozirajuću adenozu, često se nalaze mikrokalifikati. Radijalni ožiljak, kompleksna sklerozirajuća lezija i katkada nekroza masnog tkiva mogu stvarati slabo definirane mase infiltrativnih rubova koje je teško razlikovati od nekih tipova invazivnog karcinoma.

U ovom poglavlju detaljnije će se obraditi benigne epitelne promjene: različiti tipovi adenoza i adenoma, njihove histološke i kliničke osobitosti, diferencijalna dijagnoza i odnos prema malignim tumorima dojke.

Adenoza

Termin adenoza koristi se za grupu benignih lezija dojke kojima je zajednička proliferacija žljezdanih struktura koje su uglavnom obložene epitelnim i mioepitelnim stanicama. Postoje različiti histološki tipovi adenoza, a njihova je osnovna klinička važnost u razlikovanju od invazivnog karcinoma, posebice tubularnog karcinoma, i infiltrirajućih, dobro diferenciranih NOS karcinoma.

Najčešće se javljaju u žena u trećem i četvrtom desetljeću života i obično su incidentalni mikroskopski nalazi. Rijetko mogu stvarati čvrste, palpabilne i/ili makro-

skopski vidljive nodularne lezije koje nalikuju na tumor (nodularna adenoza) ili se otkrivati mamografski zbog popratnih mikrokalifikata.

U svojem najjednostavnijem obliku adenoza je karakterizirana lobulocentričnom proliferacijom acinarnih struktura obloženih epitelnim i mioepitelnim slojem koje su okružene bazalnom membranom (jednostavna adenoza).

Sklerozirajuća adenoza

Sklerozirajuća adenoza (SA) najčešći je oblik adenoze. Karakterizirana je lobulocentričnom zamjenom rahlog intralobularnog veziva čvršćim fibroznim vezivom koje komprimira tubularne strukture obložene često niskim epitelnim stanicama bez citoloških atipija okruženim mioepitelnim slojem i bazalnom membranom. Mioepitelne su stanice uglavnom lako uočljive, no katkada je potrebno primijeniti dodatna imunohistokemijska bojenja za njihovu detekciju (calponin, p63, CD10). Acinusi su izduženi i žarišno paralelno orijentirani. Glandularna je kompresija i distorzija najizraženija u centru lezija i često može u potpunosti obliterirati lumen, pa se acinusi vide kao solidni tračci u vezivnoj stromi. Katkada se u sklerozirajućoj adenozi nalazi perineuralna invazija, koja se ne smije interpretirati kao znak malignosti. Često se nalaze mikrokalifikati nalik na psamomska tjelešca koji se mogu mamografski uočiti. Promjena može biti solitarna, iako je češće multipla. Termin nodularna adenoza ili adenozni tumor primjenjuje se na oblike floridne sklerozirajuće adenoze koji rezultiraju mamografski vidljivim promjenama ili palpabilnim lezijama. Takve su promjene karakterizirane mikroskopski grupiranim i dijelom spojenim fokusima tipične sklerozirajuće adenoze.

Sklerozirajuća adenoza može biti kolonizirana atipičnom epitelnom proliferacijom poput atipične lobularne hiperplazije (ALH) te lobularnog karcinoma *in situ* (LCIS) i duktalnog karcinoma *in situ* (DCIS), što može dovesti do postavljanja pogrešne dijagnoze invazivnog karcinoma. Lobulocentričnost promjene koja je mikroskopski vidljiva pod malim povećanjem i primjena imunohistokemijskih markera za mioepitelne stanice pomažu u razlikovanju sklerozirajuće adenoze kolonizirane ALH, LCIS-om ili DCIS-om od invazivnog lobularnog ili NOS karcinoma.

Do danas nema dostupnih podataka o potencijalnim genetskim promjenama koje prate tu leziju.

Kliničke studije praćenja pokazuju da je sklerozirajuća adenoza vezana uz vrlo nizak rizik od razvoja karcinoma dojke, slično drugim proliferativnim lezijama bez atipija, kao što je uobičajena duktalna hiperplazija (UDH). Nalaz sklerozirajuće adenoze u iglenoj biopsiji ne zahtijeva kiruršku eksciziju.

Apokrina adenoza i atipična apokrina adenoza

Termin apokrina adenoza koristi se za promjene koje arhitekturno odgovaraju sklerozirajućoj adenozi, ali epitel pokazuje metaplastične apokrine promjene koje su karakterizirane povećanjem veličine stanica, obilnom, granuliranom, eozinofilnom citoplazmom i velikim jezgrama s izraženim nukleolima. Povećanje veličine jezgri i prominentni nukleoli karakteristični su za apokrinu metaplaziju i ne smiju se interpretirati kao citološka atipija.

Atipična apokrina adenoza karakterizirana je najmanje trostrukim povećanjem veličine stanica i jezgara. Potrebno je napomenuti da je razlikovanje atipične apokrine adenoze od kolonizacije sklerozirajuće adenoze apokrinim podtipom DCIS-a teško, posebno kada se u drugim dijelovima uzorka nalazi apokrini DCIS. U dvojbama se slučajevima preporučuje uporaba termina „atipična apokrina proliferacija koja zahvaća sklerozirajuću adenzu“. Ako se takva lezija nalazi na rubu koji je patološki označio bojom ili na udaljenosti manjoj od 2 mm od ruba, potrebna je reekscizija.

Kod nalaza atipične apokrine adenoze u iglenoj biopsiji potrebna je kirurška ekscizija.

Mikroglandularna adenoza

Mikroglandularna adenoza (MGA) rijedak je tip žljezdane proliferacije, karakteriziran infiltrativnom, nelobulocentričnom proliferacijom malih okruglih žlijezda u vezivu i masnom tkivu dojke.

Može se prezentirati kao incidentalan mikroskopski nalaz, kao palpabilna masa ili mamografskom detekcijom mikrokalkifikata.

Mikroskopski male okrugle žlijezde obložene su jednim slojem niskih, citološki uniformnih kubičnih stanica s apikalnim pupoljcima, svijetle do amfofilne citoplazme bez mioepitelnih stanica, koje su okružene bazalnom membranom. Unutar lumena nalazi se karakteristični eozinofilni, PAS pozitivni, dijastaza rezistentni sekret. Katkada se može naći onkocitna diferencijacija ili hrskavična metaplazija.

Imunohistokemijski, mikroglandularna adenoza karakterizirana je jakom imunoreaktivnošću na S100 protein i cathepsin D. Negativno je bojenje na epitelni membranski antigen (EMA) te estrogenske i progesteronske receptore.

Mikroglandularna adenoza dugo je interpretirana kao benigna lezija, bez obzira na infiltrativan način rasta i odsutnost mioepitelnih stanica. U novije su vrijeme opisani atipični oblici te promjene (atipična MGA) i njezina povezanost s karcinomom, što otvara mogućnost klasifikacije te promjene kao neobvezujuće prekursorske lezije.

U atipičnoj mikroglandularnoj adenozi žlijezde poprimaju kompleksniji izgled, međusobno se spajaju, formiraju luminalne mostove i mikrokribriformne otočice. Epitel ima znakove nuklearne atipije s mitozama, a gubi se luminalni sekret. Zbog

nedostatka mioepitelnih stanica, katkada je teško razlikovati invazivni karcinom od mikroglandularne adenoze i atipične mikroglandularne adenoze. Invazivni karcinomi uz mikroglandularnu adenozu često zadržavaju imunofenotipski profil istovjetan MGA: S100+, cathepsin D +, ER -, PgR -. Karcinomi nastali uz mikroglandularnu adenozu i atipičnu mikroglandularnu adenozu uključuju i rijetke histološke tipove kao što su adenoid cistični karcinom i karcinomi s bazaloidnim, sekretornim, pločastim i hondroidnim ili hondromiksoidnim karakteristikama.

U diferencijalnoj dijagnozi mikroglandularna adenozu može se zamijeniti s tubularnim karcinomom, *acinic cell* karcinomom i drugim tipovima adenoze.

U slučaju mikroglandularne adenoze žlijezde su okrugle i infiltrativno raspoređene u žljezdanom parenhimu i masnom tkivu dojke, dok su u tubularnom karcinomu stielatno distribuirane i na jednom kraju šiljaste (nalik na plamen svijeće). Tubularni je karcinom karakteriziran visokim vrijednostima estrogenskih i progesteronskih receptora, dok je mikroglandularna adenozu tipično negativna na estrogenske i progesteronske receptore. Za razliku od mikroglandularne adenoze, uz tubularni se karcinom može naći DCIS, bojenje na S100 protein negativno je, kao i bojenje na laminin i kolagen IV (komponente bazalne membrane).

Citogenetski, mikroglandularna adenozu karakterizirana je rekurirajućim delecijama na kromosomu 5q i insercijama na kromosomu 8q. Istovjetne se genetske promjene, koje uključuju i specifične promjene p53 gena, nalaze u lezijama koje imaju komponente mikroglandularne adenoze, atipične mikroglandularne adenoze i pratećeg invazivnog karcinoma, što potvrđuje ulogu mikroglandularne adenoze kao potencijalno neobligatornog prekursora karcinoma, posebice trostruko negativnih invazivnih karcinoma.

Do danas nisu identificirani prediktori biološkog ponašanja te promjene. Sukladno tome, preporuke o potrebi potpunog kirurškog odstranjenja mikroglandularne adenoze kod bolesnica s tom dijagnozom proturječne su. Ako se mikroglandularna adenozu nađe u iglenoj biopsiji, potrebna je šira kirurška ekscizija. Kod nalaza atipične mikroglandularne adenoze potrebna je ekscizija s negativnim kirurškim rubovima i pažljivo kliničko praćenje.

Radijalni ožiljak i kompleksna sklerozirajuća lezija

Radijalni ožiljak (RS) i kompleksna sklerozirajuća lezija (CSL) benigne su promjene koje na slikovnoj dijagnostici i makroskopskom pregledu mogu odgovarati invazivnom karcinomu.

U osnovi je riječ o istovjetnim lezijama, ali terminom radijalni ožiljak koristimo se za male zvjezdolike promjene, dok se veće promjene s makroskopski kompleksnijim izgledom označavaju terminom kompleksna sklerozirajuća lezija.

U prošlosti su se za te promjene upotrebljavali različiti termini: sklerozirajuća papilarna lezija, radijalna sklerozirajuća lezija, skleroelastični ožiljak, stelatni ožiljak, benigna sklerozirajuća duktalna proliferacija, neinkapsulirana sklerozirajuća lezija i infiltrirajuća epiteloza.

Takve se promjene u svakodnevnoj praksi mogu otkriti kao incidentan nalaz ili se detektiraju mamografski. Zbog nepravilnog zvjezdolikog izgleda, na slikovnoj dijagnostici imitiraju invazivni tumor. Radijalni ožiljak može biti solitarni, ali su česte i multiple lezije i može biti bilateralan.

Na makroskopskom pregledu radijalni ožiljak i kompleksna sklerozirajuća lezija nalikuju na invazivni karcinom jer su čvrsti i nepravilna oblika.

Mikroskopski, u centralnom se dijelu radijalnog ožiljka nalazi stromalna skleroza i elastoza s malim, nepravilnim, komprimiranim žlijezdama obloženim dvo-slojnim epitelom s održanim mioepitelnim stanicama. Mioepitelni sloj može biti stanjen i ponekad je za njegovu detekciju potrebna primjena imunohistokemijskih metoda. Centralna je zona okružena vanjskim rubom koji je zvjezdolika izgleda s izdancima koji se pružaju u okolno tkivo dojke, s dilatiranim duktusima u kojima se često nalazi uobičajena duktalna hiperplazija i/ili apokrina metaplazija.

U kompleksnoj sklerozirajućoj leziji opisane komponente pomiješane su s područjima sklerozirajuće adenoze i često sa skleroziranim mikropapilomima. I unutar radijalnog ožiljka i kompleksne sklerozirajuće lezije mogu se naći mikrokalcifikati.

Unutar radijalnog ožiljka i kompleksne sklerozirajuće lezije, uz uobičajenu duktalnu hiperplaziju, može se naći i atipična duktalna hiperplazija, atipična lobularna hiperplazija i lobularni ili duktalni karcinom *in situ*. Razlikuju se od invazivnog karcinoma na temelju nalaza mioepitelnih stanica i bazalne membrane, nalaza elastoze i guste, kolagenizirane vezivne strome, za razliku od reaktivne fibroblastične strome koju nalazimo u karcinomima.

Radijalni ožiljak i kompleksna sklerozirajuća lezija nisu vezani uz specifične genetske promjene.

Nema sigurnih dokaza da su te lezije povezane s povećanim rizikom za nastanak karcinoma, iako je u većim lezijama (veće od 0,6 cm) i kod žena starijih od 50 godina nešto češći nalaz karcinoma. Iako se tradicionalno nalaz lezije koja odgovara radijalnom ožiljku na iglenoj biopsiji smatrao indikacijom za kiruršku eksciziju, pogotovo za lezije otkrivene slikovnom dijagnostikom, novije studije sugeriraju da je praćenje prihvatljiva opcija. Lezije s pridruženom epitelnom atipijom na iglenoj biopsiji zahtijevaju kiruršku eksciziju.

Adenomi

Adenomi su skupina dobroćudnih tumora dojke od koji su neki, primjerice tubularni i duktalni adenom, vjerojatno varijante fibroadenoma.

Tubularni adenom

Tubularni je adenom benigni, obično okrugli tumor koji nastaje kompaktnom proliferacijom tubularnih struktura obloženih pravilnim dvorednim epitelom s održanim mioepitelnim slojem.

Javlja se uglavnom u mladih žena i rijedak je prije menarhe ili nakon menopauze.

Klinički se manifestira kao bezbolan, palpabilan, oštro ograničen nodul. Na slikovnim se metodama prezentira kao okruglasta, oštro ograničena masa, katkada s pridruženim mikrokalcifikatima.

Na prerezu je tubularni adenom čvrst, dobro ograničen i homogen, žute ili žuto-smeđe boje. Mikroskopski je u cijelosti građen od malih okruglih tubula obloženih pravilnim dvoslojnim epitelom s očuvanim mioepitelnim stanicama, razdvojenim oskudnom vezivnom stromom, u kojoj se može naći oskudni limfocitni upalni infiltrat. Mitoze su rijetke.

U tim lezijama nisu nađene specifične genetske promjene.

Tubularni adenomi benigne su lezije koje nakon kompletne kirurške ekscizije ne rekuriraju. Nije povećan rizik za nastanak karcinoma.

Laktacijski adenom

Tijekom trudnoće ili laktacije u fibroadenom i tubularnom adenomu epitel pokazuje ekstenzivne sekretorne promjene koje zaslužuju naziv sekretornog adenoma, iako u svakodnevnoj praksi većinu laktacijskih adenoma predstavljaju nodularna područja hiperplastičnih lobula sa sekretornim ili laktacijskim promjenama, za koje bi primjereniji naziv bio žarišna nodularna laktacijska hiperplazija.

Mikroskopski se vide nakupine lobula s epitelom koji pokazuje naznačene laktacijske promjene. U promjeni se često nalaze područja nekroze i krvarenja.

U tim lezijama nisu nađene specifične genetske promjene.

Laktacijski adenomi benigne su lezije koje nakon kompletne kirurške ekscizije ne rekuriraju. Nije povećan rizik za nastanak karcinoma.

Apokrini adenom

Apokrini je adenom nodularna nakupina žlijezda, dijelom cistično dilatiranih, obloženih apokrinim metaplastičnim epitelom.

Sinonim za tu leziju jest nodularna adenoza s apokrinom metaplazijom.

Lezija je rijetka, može nastati kod oba spola i u širokom dobnom rasponu. Klinički, riječ je o bezbolnom nodulu koji mamografski odgovara fibroadenom. Rubovi su oštro ograničeni, a veličina varira unutar raspona 0,3 – 1,7 cm. Apokrini epitel koji oblaže žlijezde i ciste žarišno stvara resičaste strukture. Ne nalaze se citološke atipije.

U tim lezijama nisu nađene specifične genetske promjene.

Apokrini adenomi benigne su lezije koje nakon kompletne kirurške ekscizije ne rekuriraju. Nije povećan rizik za nastanak karcinoma.

Duktalni adenom

Duktalni je adenom (skleroizirajući papilom) dobro ograničena, benigna glandularna proliferacija koja je smještena, barem dijelom, unutar proširenog duktusa.

Iako može nastati u bilo kojoj životnoj dobi, najčešći je kod žena starijih od 40 godina.

Promjena se može prezentirati kao čvrsta nodularna lezija, a katkada može biti praćena krvavim iscjetkom iz bradavice. Mamografski se vidi oštro ograničena okruglasta promjena, katkada s mikrokalcifikatima. Veličina varira 0,5 – 4 cm, a multiple se lezije nalaze u bolesnica s Carneyevim sindromom.

Mikroskopski, promjena je građena od glandularnih struktura obloženih pravilnim dvorednim epitelom s održanim mioepitelnim slojem, uklopljenih u centralno područje guste, ožiljku nalik vezivne strome. Na periferiji je debela vezivna stijenka. Kada je mioepitelni sloj izražen, promjena nalikuje adenomioepiteliomu. Proliferirane žlijezde mogu biti komprimirane vezivom i poprimiti pseudoinfiltrativnu sliku. Apokrina je metaplazija česta, a katkada se unutar promjene vide nekrotična područja. Stroma može biti miksomatozno promijenjena.

Duktalni adenom vjerojatno predstavlja naznačeno sklerotičnu varijantu intraduktalnog papiloma u kojem je preegzistirajuća papilarna arhitektura u cijelosti obliterirana.

U tim lezijama nisu nađene specifične genetske promjene.

Duktalni adenomi benigne su lezije koje nakon kompletne kirurške ekscizije ne rekuriraju. Nije povećan rizik za nastanak karcinoma.

Pleomorfni adenom

Pleomorfni je adenom (benigni miješani tumor) tumor dojke koji je morfološki sličan pleomorfnom adenomu žlijezda slinovnica.

Rijedak je i može se javiti u bilo kojoj životnoj dobi i u oba spola. Najčešće nastaju u periareolarnoj regiji. Makroskopski se vide čvrsti oštro ograničeni, solitarni ili multipli noduli.

Mikroskopski, pleomorfni je adenom građen od žlijezda, manjih otočića i pojedinačnih epitelnih i mioepitelnih stanica uklopljenih u mikso-hondroidnu stromu. Imunohistokemijski, sve su stanice pozitivne na CK14, luminalne stanice na CK7, a p63 bojenje nalazi se na rubovima otočića. Ponekad se nalazi pozitivna obojenost na aktin.

Pleomorfni adenom treba se razlikovati od adenomioepitelioma, papiloma s hrskavičnom metaplazijom, matrix producirajućeg karcinoma i pločastog karcinoma s miksoidnom stromom.

U ovim lezijama nisu nađene specifične genetske promjene.

Pleomorfni adenomi dojke benigne su promjene, a rekurencija nastaje kao posljedica multifokalnih lezija. Vrlo rijetko, kao i u istovjetnim tumorima žlijezda sli-
novnica, može nastati zloćudna transformacija.

Literatura

- [1] Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt S, Puay HT, van de Vijver MJ. WHO Classification of Tumors of the Breast. 4th ed. Lyon: IARC; 2012.
- [2] Visscher DJ, Nassar A, Degnim AC, i sur. Sclerosing adenosis and risk of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2014;144:205-12.
- [3] Wen YH, Weigelt B, Reis Filho JS. Microglandular adenosis: a non-obligate precursor of triple negative breast cancer? *Histol Histopatol* 2013; 28:1099-108.
- [4] Conlon N, D'Arcy C, Kaplan JB, i sur.. Radial scar at image guided needle biopsy: is excision necessary? *Am J Surg Pathol* 2015;39:779-85.
- [5] O'Malley FP. Non-invasive apocrine lesions of the breast. *Current Diag Pathol* 2004;10:211-9.
- [6] Chen KT. Pleomorphic adenoma of the breast. *Am J Clin Pathol* 1990; 93:792-4.
- [7] Schnitt SJ, Collins LS. *Biopsy Interpretation of the Breast*. 3rd ed., Philadelphia: Wolters Cluver; 2018.

SPEKTAR RADIOLOŠKIH DIJAGNOZA BENIGNIH BOLESTI DOJKE

Maja Prutki^{1,2}, Lucija Kovačević¹

¹ Klinički zavod za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju, Klinički bolnički centar *Zagreb*, Zagreb

² Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb

Sažetak

Benigne bolesti dojke čine najveći dio lezija u dojka. Štoviše, osam od deset palpabilnih tvorbi dojke benigne je etiologije. Prethodno spomenuti termin benigne bolesti dojke odnosi se na spektar poremećaja koji zahvaćaju tkivo dojke, a klinički se prezentiraju kao abnormalnosti pronađene prilikom fizikalnog pregleda ili slikovne obrade. Benigne bolesti dojke čine heterogenu skupinu bolesti s različitom kliničkom prezentacijom, a – ovisno o svojem malignom potencijalu i patohistološkim karakteristikama – dijele se u različite kategorije. Incidencija benignih bolesti dojke raste od drugog desetljeća života, a najveća je u četvrtom i petom desetljeću. U svrhu otkrivanja benignih bolesti dojke koriste se radiološka dijagnostika te klinički pregled, koji predstavlja nezaobilazan dio dijagnostičkog algoritma u pristupu bolesnicama s benignim bolestima dojki. U svakodnevnoj kliničkoj praksi koriste se mamografija, digitalna tomosinteza dojki, ultrazvuk dojki i magnetska rezonancija dojki, a odabir metode ili kombinacije metoda ovisi o dobi pacijentice te očekivanoj dijagnostičkoj koristi. Nadalje, kako bi se standardizirali medicinski podaci dobiveni slikovnim metodama korištenim u dijagnostici bolesti dojke na globalnoj razini, koristi se Standardizirani sustav tumačenja i kategorizacije nalaza (BI-RADS, engl. *Breast Imaging and Reporting Data System*). BI-RADS sustav sadrži sedam kategorija, od kojih se jedna navodi u zaključku nalaza ovisno o stupnju vjerojatnosti malignosti, što u konačnici ima reperkusije na daljnju dijagnostičku obradu bolesnice. U današnje vrijeme, s obzirom na dostupnost različitih slikovnih metoda, nameće se važnost optimalnog izbora slikovnih metoda za detekciju benignih bolesti dojke sa svrhom smanjenja broja invazivnih postupaka.

Ključne riječi: benigne bolesti dojke; UZV dojke; MR dojke; mamografija; DTD; BI-RADS.

SPEKTAR RADIOLOŠKIH DIJAGNOZA BENIGNIH BOLESTI DOJKE

1. Uvod

Iako je karcinom dojke najčešće dijagnosticiran rak kod ženske populacije u svijetu, benigne bolesti dojke imaju znatno veću prevalenciju. Većina benignih bolesti dojke otkrije se tijekom redovitih mamografskih pregleda ili prilikom javljanja liječniku uslijed pojave simptoma otkrivenih samopregledom dojki. Nakon probirne mamografije 10% žena bit će pozvano na dodatnu dijagnostičku obradu, a otprilike desetina njih bit će podvrgnuta biopsiji. Karcinom dojke dijagnosticira se u otprilike 4 na 1.000 žena koje su učinile probirnu mamografiju. Slijedom navedenog, većina abnormalnosti koja se otkrije probirnom mamografijom odnosi se na benigne bolesti dojke, stoga su edukacija medicinskog osoblja uključenog u radiološku dijagnostiku bolesti dojki i izbor optimalnih slikovnih metoda za detekciju benignih bolesti dojke iznimno važni kako bi se smanjio broj nepotrebnih invazivnih procedura.

2. Radiološka dijagnostika bolesti dojke

2.1. Slikovne metode

U slikovnoj dijagnostici bolesti dojke u rutinskoj primjeni koriste se mamografija, digitalna tomosinteza dojki, ultrazvuk i magnetska rezonancija dojki. Probirna mamografija koristi se kao metoda ranog otkrivanja raka dojke u asimptomatskih bolesnica sa svrhom prevencije i otkrivanja raka dojke u ranoj fazi, što poboljšava izgleda za izlječenje i preživljavanje. Dijagnostička mamografija indicirana je kod bolesnica koje su simptomatske ili kod kojih je postavljena potreba za dodatnom dijagnostičkom obradom nakon učinjene probirne mamografije. Digitalna tomosinteza dojki točnija je metoda od digitalne mamografije za evaluaciju veličine tumora, arhitekturne distorzije, multifokalnih i multicentričnih lezija te gustog parenhima. Ultrazvučna dijagnostika bolesti dojke koristi se kao inicijalna metoda u evaluaciji simptomatskih bolesnica koje su mlađe od 30 godina te kao komplementarna metoda mamografiji u slučaju gustih dojki i nemogućnosti evaluacije palpabilne mase mamografijom, u diferencijaciji cističnih od solidnih masa te u procjeni proširenosti bolesti kod pacijentica sa suspektim ili dokazanim karcinomom. Magnetska rezonancija dojki preporučuje se kao metoda izbora za probir visokorizičnih bolesnica, evaluaciju tumora nepoznatog primarnog sijela, lokalnu procjenu proširenosti bolesti, praćenje odgovora na neoadjuvantnu terapiju, diferencijaciju postoperativnog ožiljka i lokalnog recidiva u bolesnica u kojih je provedena poštedna operacija dojki, evaluaciju implantata te u slučaju nekonkluzivnog nalaza ostalih slikovnih metoda i nepodudaranja nalaza s patohistološkom analizom. Važno je istaknuti da se magnetska rezonancija ne može koristiti kao zamjena za mamografiju te da se ne bi smjela koristiti za eliminaciju biopsije u slučaju suspektnog nalaza drugih slikovnih metoda.

2.2. Standardizirani sustav tumačenja i kategorizacije nalaza (BI-RADS)

Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS) leksikon je razvijen s ciljem standardiziranja i osiguravanja kvalitete izvješća analize slikovnih pregleda dojke te unaprjeđenja komunikacije između stručnjaka uključenih u dijagnosticiranje i liječenje bolesti dojki. Prilikom svakog slikovnog pregleda dojki dodjeljuje se jedna od sedam BI-RADS kategorija. BI-RADS 0 jest kategorija koja se odnosi na nejasan nalaz pregleda te zahtijeva daljnju obradu uključujući dodatni pregled slikovnim metodama ili usporedbu s ranijim slikovnim pregledima. Kategorije BI-RADS 1 (negativan, uredan nalaz) i BI-RADS 2 (benigne promjene) ne zahtijevaju daljnju evaluaciju te je potrebno nastaviti rutinske probirne preglede (skrining). Kategorija BI-RADS 3 ukazuje na vjerojatno benigni nalaz (vjerojatnost malignosti manja ili jednaka 2%), a preporučuje kontrolu u kraćem vremenskom razdoblju (šest mjeseci), ako je lezija u tijeku dvije godine stabilna bolesnica dalje se prati na rutinskim probirnim pregledima. Kategorije BI-RADS 4 i BI-RADS 5 odnose se na sumnjive lezije koje zahtijevaju patohistološku verifikaciju. Kategorija BI-RADS 5 odnosi se na visokosuspektne lezije čija je vjerojatnost malignosti veća ili jednaka 95%. Kategorija BI-RADS 6 dodjeljuje se dokazano malignim lezijama u sklopu pregleda prije operativnog zahvata sa svrhom procjene proširenosti bolesti, odluke o neoadjuvantnoj terapiji te opsegu i vrsti konačnog operativnog liječenja.

Neke od benignih bolesti dojke prezentiraju se kao palpabilne mase, no lezije su vrlo često (posebno one s većim prognostičkim značajem) klinički okultne. Štoviše, često ih je teško detektirati korištenjem najsuvremenije slikovne dijagnostike. Često postoji preklapanje radioloških značajki različitih benignih i malignih bolesti dojke. Patognomične značajke nekih benignih lezija pri ultrazvučnom pregledu uvelike olakšavaju postavljanje dijagnoze i dodjelu konačne kategorije BI-RADS 2. Za razliku od njih, kod većine drugih lezija ultrazvučna dijagnostika vjerojatno benigne lezije temelji se na isključivanju sumnjivih znakova i potvrdi benignih karakteristika lezije poput eliptoidnog oblika horizontalne orijentacije, gotovo u potpunosti hiperehogene ehoteksture, dobro oštro ograničenih rubova te prisutnosti kompletne tanke ehogene kapsule. Ako ne postoje sumnjivi znakovi prilikom ultrazvučnog pregleda, ali nisu prisutni ni znakovi karakteristični za benigne lezije, takve lezije potrebno je biopzirati te im se dodjeljuje kategorija BI-RADS 4a. Upotreba *Dopplera* za diferencijaciju benignih od malignih lezija još je uvijek nejasna jer postoji znatno preklapanje obrazaca vaskularizacije benignih i malignih lezija. Usprkos navedenom, solidne lezije kod kojih postoji vaskularizacija unutar lezije zahtijevaju adekvatnu radiološku obradu. Još jedna od prednosti ultrazvučne dijagnostike jest i sonoelastografija kojom se na osnovi elastičnih svojstava tkiva mogu razlikovati normalno tkivo dojke od benignih i malignih tvorbi, pri čemu su benigne lezije elastičnije od malignih.

2.3. Uzorkovanje tkiva

Bolesnice kojima je prilikom pregleda slikovnim metodama dodijeljena kategorija BI-RADS 4 ili BI-RADS 5 podvrgavaju se procedurama za uzorkovanje tkiva te daljnjoj patohistološkoj tkivnoj dijagnostici. Minimalno invazivne procedure za uzorkovanje tkiva uključuju iglenu biopsiju širokom iglom, vakuumom asistiranu iglenu biopsiju i citološku punkciju tankom iglom. Biopsija širokom iglom pokazala se superiornija u odnosu na citološku punkciju tankom iglom kod uzorkovanja tkiva dojke i aksilarnih limfnih čvorova. Prilikom biopsije u ležište lezije postavlja se tkivni marker kako bi se olakšala kirurška ekscizija ili praćenje lezije ako se bolesnica ne podvrgne kirurškom zahvatu. Vakuumom potpomognuta iglena biopsija koristi se za uzimanje uzoraka malih lezija (< 5 mm), sumnjivih kalcifikacija te verifikaciju nekonkluzivnih nalaza drugih metoda uzorkovanja tkiva. Radiološko-patološka korelacija iznimno je važna za postavljanje točne dijagnoze.

3. Benigne bolesti dojke

Benigne bolesti dojke heterogena su skupina lezija koje uključuju razvojne anomalije, upalne lezije, epitelne proliferativne lezije, stromalne proliferativne lezije i neoplazme.

3.1. Razvojne anomalije

Ektopično tkivo dojke najčešća je kongenitalna anomalija dojke, a uključuje pojavu prekobrajnih dojki i abnormalno tkivo dojke. Ostale rijetke razvojne anomalije jesu makromastija (prekomjeran rast dojki koji se uglavnom pojavljuje u adolescenciji i u trudnoći), hipoplazija (nepotpun razvoj dojki), amastija (nepostojanje dojke), amazija (postojanje bradavice bez tkiva dojke). Radiološki se razvojne anomalije prikazuju kao normalno tkivo dojke na svim modalitetima, te se dijagnoza postavlja usporedno s kliničkom slikom i ne zahtijeva daljnju obradu.

3.2. Upalne bolesti

Upala dojke, odnosno mastitis, prezentira se različitim upalnim i reaktivnim promjenama u dojci koje su uglavnom posljedica infekcije, sistemske bolesti, a mogu biti i idiopatske. Akutni mastitis bakterijska je upala dojke koja se najčešće razvija kao rezultat dojenja tijekom prva tri postpartalna mjeseca, a može se komplicirati razvojem apscesa. Akutni mastitis ultrazvučno se prezentira supkutanim edemom sa zadebljanjem kože i povećanjem ehogenosti supkutano tkiva. Formirana kolekcija pri ultrazvučnom se pregledu vidi kao neoštro ograničena, hipoehogena tvorba heterogenog sadržaja s okolnom pojačanom vaskularizacijom. Mastitis bez formirane kolekcije liječi se antibiotskom terapijom, a u slučaju postojanja apscesa, potrebna je aspiracija pod kontrolom ultrazvuka, eventualno kirurška ekscizija i drenaža.

Ako se radi o starijim bolesnicama ili se klinička slika upale ne mijenja unatoč provedenoj antibiotskoj terapiji, potrebno je učiniti mamografiju i daljnju radiološku obradu kako bi se isključio inflamatorni karcinom.

Granulomatozni mastitis nastaje kao granulomatozna reakcija na infektivne uzročnike, autoimune bolesti (sarkoidoza, Wegenerova granulomatoza) ili kao reakcija na strane materijale. Granulomatozni mastitis najčešće se mamografski prezentira nespecifičnim znakovima poput fokalne asimetrije, neoštro ograničenih rubova, efektom mase ili kao iregularna tvorba nejasnih rubova. Ultrazvučno se nalazi najčešće heterogena hipoehogena neoštro ograničena tvorba s tubularnim izdancima. Za određivanje etiologije potrebni su patohistološka, mikrobiološka i imunološka testiranja. Ako se uzročnik ne utvrdi nakon navedenih testiranja, postavlja se dijagnoza idiopatskog granulomatoznog mastitisa čije liječenje uključuje kiruršku eksciziju i kortikosteroidnu terapiju.

Duktalna ektazija ili periduktalni mastitis bolest je koja uglavnom zahvaća starije žene te je karakterizirana proširenjem kanalića u subareolarnoj regiji (palpabilna masa), pojačanom sekrecijom iz dojke, izraženom kroničnom periduktalnom upalom te inverzijom ili retrakcijom bradavice. Duktalna ektazija mamografski se detektira zbog štapićastih kalcifikata koji konvergiraju prema bradavici. Ultrazvučno se vide dilatirani tekućinom ispunjeni subareolarni duktusi u kojima se pomiče ehogeni debrisi. Histološki se izdvajaju prošireni kanalići u subareolarnoj regiji ispunjeni granuliranim nekrotičnim acidofilnim staničnim sadržajem s pjenušavim makrofagima. Liječenje je konzervativno.

Nekroza masnog tkiva benignan je nesupurativan upalni proces masnog tkiva koji se klinički prezentira kao lokalizirana palpabilna promjena nastala zbog oštećenja lipocita. Najčešće do nje dolazi nakon traume u području dojke. Klinički može imitirati karcinom dojke jer se prezentira kao neoštro ograničena ili spikulirana tvorba povezana sa zadebljanjem i retrakcijom kože te eritemom. Na mamografiji se nekroza masnog tkiva prikazuje kao lucentna tvorba ili tvorba miješane gustoće masti i mekog tkiva koja je oštro ograničena kalcificiranim ili nekalcificiranim rubom. Ultrazvučno se inicijalno prezentira kao pseudonodularna hiperehogena zona s cističnim prostorima. Tijekom cijeljenja nastaje fibroza zida uz rubne kalcifikacije. U završnoj fazi vidi se dobro ograničena hiperehogena tvorba iregularnih i anguliranih rubova s potiskivanjem i deformacijom okolnih tkiva te ju nije moguće razlikovati od karcinoma, zbog čega je potrebno učiniti biopsiju širokom iglom radi konačne patohistološke dijagnoze. Osim pri MR pregledu, lezija prati intenzitet signala masnog tkiva. Liječenje se sastoji od kirurške ekscizije ako se sa sigurnošću preoperativno ne može isključiti karcinom.

Magnetska rezonancija najosjetljivija je i najspecifičnija metoda koja omogućuje detekciju i procjenu proširenosti upalnog zbivanja, a koristi se kao komplementarna metoda ultrazvuku i mamografiji kako bi se isključilo postojanje inflamatornog

karcinoma. Magnetska rezonancija omogućuje pouzdaniju klasifikaciju lezija u BI-RADS 3 kategoriju, no – usprkos navedenom – dijagnoza se uglavnom postavlja biopsijom.

3.3. Fibrocistične promjene

Fibrocistične promjene najčešća su skupina benignih lezija dojke koje se uglavnom nalaze kod premenopausalnih žena između 20. i 50. godine života. Promjene su obično multifokalne i bilateralne, a najčešći su simptomi bolne i osjetljive dojke. U fibrocistične promjene ubrajaju se neproliferativne lezije, proliferativne lezije bez atipije te proliferativne lezije s atipijom. Neproliferativne lezije nisu povezane s povišenim rizikom za nastanak karcinoma dojke, dok proliferativne lezije bez atipije i s atipijom nose povišen rizik za nastanak karcinoma. U bolesnica s fibrocističnim promjenama pri mamografskom pregledu prikazuje se heterogen i gust parenhim dojki s djelomično ograničenim tvorbama koje odgovaraju cistama. Pri ultrazvučnom pregledu nalazi se prominentno fibroglandularno tkivo u zoni palpabilne tvorbe bez vidljive lezije. Također, mogu se vidjeti multiple sitne ciste.

Ciste su okrugle ili ovalne tvorbe ispunjene tekućinom koje mogu biti uočljive makroskopski ili samo mikroskopski. Radiološki se ciste dijele na jednostavne, komplicirane i kompleksne. Jednostavne se ciste pri ultrazvučnom pregledu prezentiraju kao oštro ograničene, okrugle ili ovalne anehogene tvorbe, s tankom ehogenom kapsulom i posteriornim pojačanjem. U slučaju postojanja svih navedenih karakteristika može se postaviti dijagnoza jednostavne ciste za koju se preporučuje rutinsko praćenje jer ne postoji povećan rizik za razvoj karcinoma. Komplicirane ciste, za razliku od jednostavnih, nisu ispunjene anehogenim sadržajem. Kompleksne ciste mogu upućivati na prisutnost infekcije ili maligne lezije. Morfološke značajke poput zadebljanih izoehogenih intracističnih septa, muralnih nodusa, fibrovaskularne petlje u solidnim komponentama, mikrocističan izgled i mikrolobulirani rubovi suspektni su za malignost lezije. Konačna dijagnoza postavlja se biopsijom. Galaktokela je retencijska cista do koje dolazi zbog okluzije laktifernog duktusa u trudnica i dojilja. Mamografski se prikazuje oštroograničena masa koja sadržava mast i nivo između masti i vode.

Adenoza je proliferativna lezija koju karakterizira povećanje broja i veličine žljezdane komponente, a najčešće zahvaća lobularne jedinice. Sklerozirajuću adenoza karakterizira dezorganizacija acinarnog, mioepitelnog i vezivnog tkiva, što može imitirati infiltrativni karcinom. Radijalni ožiljak i kompleksna sklerozirajuća lezija benigne su pseudoinfiltrativne lezije koje karakteriziraju centralna fibroza i elastoza unutar kojih se nalaze kanalići, a navedeno je okruženo tračcima kanalića i lobula koji pokazuju znakove epitelnog hiperplazije, adenoze, duktalne ektazije i papilomatoze. Termin radijalni ožiljak odnosi se na lezije manje od 1 cm, dok se za lezije koje su veće ili jednake 1 cm koristi termin kompleksne sklerozirajuće lezije.

Navedene lezije povezane su s povišenim rizikom od nastanka karcinoma dojke. Pri mamografskom pregledu radijalni se ožiljak manifestira kao arhitekturna distorzija sa spikulacijama koje se radijalno šire od radiolucentnog središta. Ultrazvučno se radijalni ožiljak manifestira kao hipoehogena tvorba iregularnog oblika i nejasnih rubova bez posteriornog akustičkog pojačanja ili mukline i kalcifikacija. Radiološke značajke radijalnog ožiljka i kompleksne sklerozirajuće lezije mogu imitirati karcinom, stoga se preporučuje učiniti biopsiju i tkivnu dijagnostiku za postavljanje konačne dijagnoze.

Intraduktalni papilom jest benigni tumor koji raste iz epitela kanalića dojke. Centralni papilom većinom je solitarni i smješten je u terminalnim duktulima ili laktiferom sinus. U većine žena klinički se prezentira seroznim ili sukrvavim iscjetkom iz dojke. Mikroskopski su građeni od fibrovaskularne strome obložene sekretornim i mioepitelnim stanicama te nije povezan s povišenim rizikom od karcinoma dojke. Papilomatoza (multipli papilomi) definirana je kao skupina od minimalno pet odvojenih papiloma unutar lokaliziranog segmenta dojke koji su obično periferno ili subareolarno smješteni. Mogu se pojaviti bilateralno, a vjerojatnost nastanka *in situ* ili invazivnog karcinoma veća je nego kod centralnog papiloma. Intraduktalni papilom ultrazvučno se prezentira kao ektatičan izvodni kanal s ehogenim sadržajem u lumenu. U ranim stadijima vidi se mikrobulirani ili lobulirani izoehogeni ili blago hipoehogeni nodul s vaskulariziranom fibrovaskularnom petljom. Ultrazvukom nije moguće razlikovati papilom od dukalnog karcinoma *in situ* i papilarnog karcinoma. Papilomi perifernih duktusa rijetko dovode do ektazije duktusa i iscjetka iz dojke, a nekada se ne mogu prikazati ultrazvukom. Mamografski nalaz uglavnom je uredan, a u rijetkim slučajevima mogu se vidjeti solitarni ili multipli dilatirani duktusi, oštro ograničena tvorba ili nakupina kalcifikata. Preporučuje se kod bolesnica s papilomatozom radiološki pregledati i drugu dojku kako bi se isključila malignost. Papilarna lezija dijagnostificirana biopsijom širokom iglom patohistološki se svrstava u lezije nesigurnog malignog potencijala. Preporučuje se redovno daljnje praćenje slučajno otkrivenih malih papilarnih lezija. Za veće i multiple papilarne lezije savjetuje se da se učini kirurška ekscizija.

3.4. Proliferativne stromalne lezije

Dijabetička fibrozna mastopatija uključuje limfocitni mastitis i stromalnu fibrozu te se pojavljuje kod premenopausalnih žena i muškaraca oboljelih od dijabetesa tipa 1 u obliku razvijenih mikrovaskularnih dijabetičkih komplikacija. Može se prezentirati kao solitarne ili multiple neoštro ograničene, nepomične i bezbolne lezije koje klinički imitiraju karcinom. Dijabetička se mastopatija nespecifično prezentira mamografski kao asimetrija gustoće bez fokalne tvorbe. Ultrazvučno se vidi neoštro ograničena hipoehogena sa značajnom posteriornom akustičkom muklinom, što nije moguće razlikovati od malignih lezija. Pri MR pregledu prikazuje se mrljasto

i difuzno nakupljanje kontrasta u stromi bez prisutnosti fokalnih masa. Usprkos benignom obrascu nakupljanja kontrasta, pri dinamičkom pregledu magnetskom rezonancijom ne može se isključiti karcinom dojke, stoga se definitivna dijagnoza postavlja biopsijom, a nakon postavljene dijagnoze preporučuje se rutinsko godišnje praćenje.

Pseudoangiomatozna stromalna hiperplazija (PASH) benigna je miofibroblastična proliferacija strome. PASH se prezentira nespecifičnim mamografskim i ultrazvučnim značajkama te je biopsija nužna kako bi se isključila malignost. Ultrazvučno se manifestira tvorbama koje imaju iregularne i mikrolobulirane rubove, heterogenu ehostrukturu s nekoliko mikrocista. Preporučuje se široka kirurška ekscizija, a bolesnice imaju dobru prognozu unatoč mogućnosti recidiva.

3.5. Neoplazme

Fibroadenom je najčešći dobroćudni tumor dojke s najvećom pojavnosti tijekom reproduktivne dobi, odnosno između 15. i 35. godine života. Postoji cijeli spektar mamografskih značajki fibroadenoma, od kojih se neki prezentiraju kao oštro ograničene ovalne tvorbe koje su hipodenzne ili izodenzne u odnosu na žljezdano tkivo dojki, a neki kao makrolobulirana tvorba s tek djelomično vidljivim rubovima. Involutivni fibroadenomi postmenopauzalnih žena mogu sadržavati grube kalcifikate. Fibroadenomi se ultrazvučno prezentiraju kao izoehogene ili blago hipoehogene eliptoidne tvorbe, horizontalne orijentacije, oštroograničene od okolnog tkiva s kompletnom tankom ehogenom kapsulom. Ako je lezija mikrolobulirana, umjesto kategorije BI-RADS2 dodjeljuje se kategorija BI-RADS4a te se podvrgava tkivnoj dijagnostici. Kompleksni fibroadenomi također se podvrgavaju tkivnoj analizi zbog prisutnosti mikrokalcifikata (povezanost s duktalnom hiperplazijom), heterogene ehostrukture (povezanost s apokrinom metaplazijom) ili sitnih hiperehogenih zona (povezanost sa sklerozirajućom adenozom).

Filodes je fibroepitelni tumor koji se najčešće pojavljuje prije 20. godine te u perimenopauzalnoj dobi. Mamografski se prezentira kao oštro ograničena hiperdenzna tvorba lobuliranih rubova koja rijetko može imati nekoliko grubih kalcifikata. Ultrazvučno se prezentira kao hipoehogena masa sa pseudokapsulom i bez posteriorne akustičke mukline. Unutar mase pseudocistične tvorbe mogu biti komprimirane te imati karakterističan izgled hiperehogenih žljebova. Za razliku od kompleksnih fibroadenoma, cistični su prostori u filodes tumorima tanji i horizontalnije orijentirani. U slučaju maligne alteracije, lezija ima heterogeniju strukturu. Patohistološka dijagnoza postavlja se biopsijom širokom iglom, a liječenje se sastoji od široke kirurške ekscizije s čistim rubovima zbog mogućnosti recidiviranja.

Lipom je benigni, solitarni tumor koji se sastoji od zrelih masnih stanica. Mamografski se prezentiraju kao lucentne tvorbe bez kalcifikacija, osim u slučajevima masne nekroze, kada mogu imati kalcifikacije. Lipomi se ultrazvučno prezentiraju

kao kompresibilne ovalne lezije koje su izoehogene ili blago hiperehogene u odnosu na okolno masno tkivo, premda u nekim slučajevima mogu biti i hipoehogeni. Multiple tanke septe paralelne s površinom kože mogu se vidjeti u leziji. U slučaju sitnijih lezija, mamografski i ultrazvučni nalaz najčešće su negativni. Radiološki jasan nalaz lipoma zahtijeva daljnje praćenje bez potrebe za tkivnom dijagnostikom.

Adenom je epitelna neoplazma dojke, a dijeli se na tubularni, laktirajući, apokrini, duktalni i pleomorfni. Najčešći su tubularni i laktirajući adenom, tijekom reproduktivne dobi. Laktirajući adenom prezentira se kao solitarna ili multipla, palpabilna, pomična masa manja od 3 cm, najčešće tijekom trudnoće i puerperija. Pri ultrazvučnom pregledu ovalnog su oblika miješane ehogenosti mikrolobuliranih kontura zbog prisutnosti multiplih mikrolobula i mikrocista koji sadržavaju mlijeko. Pri pregledu *Dopplerom* vidi se pojačana vaskularizacija. Ako spontano ne involuira, liječenje uključuje kiruršku eksciziju. Tubularni adenom klinički se prezentira kao solitarna, dobro ograničena i čvrsta masa. Tubularni adenom pri mamografskom pregledu pokazuje nespecifične karakteristike, prezentira se kao ovalna nekalcificirana tvorba. S obzirom na to da se tipično javlja u mladih žena, inicijalna slikovna metoda za dijagnostiku jest ultrazvuk. Prema morfološkim ultrazvučnim karakteristikama gotovo je nemoguće razlučiti tubularni adenom od fibroadenoma, a prezentira se kao relativno oštro ograničena hipoehogena lezija koja može imati posteriorno akustičko pojačanje.

Hamartom je benigna tumorska masa koja se sastoji od žljezdanog, masnog i fibroznog tkiva. Klinički se prezentira kao diskretna, inkapsulirana bezbolna tvorba. Na mamografiji se prikazuje kao ovalna, oštro ograničena tvorba heterogene strukture, građena od masnog i mekog tkiva. Ultrazvučno se prezentiraju kao ovalne mase s tankom pseudokapsulom, heterogene ehogenosti, a ponekad mogu biti višeslojni, što je za njih patognomično. U slučaju jasnih radioloških karakteristika nije potrebna daljnja obrada već samo redovito praćenje. Postavljanje dijagnoze može biti otežano u slučajevima sitnih lezija s manjom količinom masti te inkompletnom pseudokapsulom, kada je za postavljanje konačne patohistološke dijagnoze potrebno učiniti biopsiju širokom iglom.

Tumor zrnatih stanica, *Granular cell tumor*, rijetka je benigna neoplazma koja potječe od Schwannovih stanica perifernog živčanog sustava. Svojim mamografskim i ultrazvučnim značajkama imitira maligne lezije dojke te je uvijek indicirana biopsija. Mamografski se prezentira neoštro ograničenim ili spikuliranim rubovima. Ultrazvučno se izdvaja hipoehogena, neoštro ograničena tvorba s posteriornom muklinom ili kao dobro ograničena ovalna tvorba s posteriornim pojačanjem, ovisno o stupnju reaktivne fibroze. Uglavnom je benignan, no može imati i maligni potencijal. Liječenje je široka kirurška ekscizija.

ZAKLJUČAK

Benigne bolesti dojke čine širok spektar različitih abnormalnosti koje se otkriju slučajno prilikom kliničkog pregleda ili u sklopu probirne mamografije. Većina benignih promjena ima karakteristične radiološke značajke te ne zahtijeva daljnju obradu. Ako je radiološki nalaz dvojbena, potrebno je učiniti biopsiju širokom iglom radi patohistološke analize. Sustavna edukacija medicinskog osoblja uključenog u dijagnostičku obradu bolesti dojki iznimno je važna kako bi se smanjio broj nepotrebnih invazivnih procedura, izbjeglo nepotrebno odgađanje postavljanja dijagnoze te optimalno odredio plan praćenja kod lezija s malignim potencijalom. Patognomične značajke nekih benignih lezija omogućuju njihovu inicijalnu kategorizaciju u BI-RADS 2 lezije, a posljedično se smanjuju anksioznost i nelagoda kod bolesnica te reduciraju troškovi daljnje dijagnostičke obrade i invazivnih procedura.

Literatura:

- [1] D'Orsi CJ, Sickles EA, Mendelson EB, Morris EA, i sur. ACR BI-RADS Atlas, Breast Imaging Reporting and Data System. Reston, VA, American College of Radiology; 2013
- [2] Neal L, Tortorelli CL, Nassar A. Clinician's guide to imaging and pathologic findings in benign breast disease. *Mayo Clin Proc.* 2010;85:274-9.
- [3] Radhakrishna S, Agarwal S, Parikh PM, i sur. Role of magnetic resonance imaging in breast cancer management. *South Asian J Cancer.* 2018;7:69-71.
- [4] Rautiainen S, Masarwah A, Sudah M, i sur. Axillary Lymph Node Biopsy in Newly Diagnosed Invasive Breast Cancer: Comparative Accuracy of Fine-Needle Aspiration Biopsy versus Core-Needle Biopsy. *Radiology.* 2013;269:54-60.
- [5] Balasubramanian I, Fleming CA, Corrigan MA, Redmond HP, Kerin MJ, Lowery AJ. Meta-analysis of the diagnostic accuracy of ultrasound-guided fine-needle aspiration and core needle biopsy in diagnosing axillary lymph node metastasis. *Br J Surg.* 2018;105:1244-53.
- [6] Masciadri N, Ferranti C. Benign breast lesions: Ultrasound. *J Ultrasound.* 2011;14(2):55-65.
- [7] Mesurolle B, Sygal V, Lalonde L, Lisbona A, Dufresne MP, Gagnon JH, Kao E. Sonographic and Mammographic Appearances of Breast Hemangioma. *Am J Roentgenol.* 2008;191:17-22.
- [8] Farrokh D, Hashemi J, Ansaripour E. Breast hamartoma: mammographic findings. *Iran J Radiol.* 2011;8:258-60.
- [9] Meyer JE, Ferraro FA, Frenna TH, DiPiro PJ, Denison CM. Mammographic appearance of normal intramammary lymph nodes in an atypical location. *Am J Roentgenol.* 1993;161:779-80.
- [10] Jagannathan DM. Benign granular-cell tumor of the breast: Case report and literature review. *Radiol Case Rep.* 2015;10:1116.

- [11] Carr-Hoefer C. Granular Cell Tumor: A Benign Mimicker of Breast Carcinoma. *J Diagn Med Sonogr.* 2003;19:95-100.
- [12] Youk JH, Ojeda-Fournier H. Imaging of Pathognomonic Findings of Benign Breast Lesions: *Contemp Diagn Radiol.* 2017;40:1-7.
- [13] Caskey CI, Berg WA, Hamper UM, Sheth S, Chang BW, Anderson ND. Imaging Spectrum of Extracapsular Silicone: Correlation of US, MR Imaging, Mammographic, and Histopathologic Findings. *RadioGraphics.* 1999;19:S39-S51.
- [14] Oztekin PS, Durhan G, Nercis Kosar P, Erel S, Hucumenoglu S. Imaging Findings in Patients with Granulomatous Mastitis. *Iran J Radiol.* 2016;13:e33900.
- [15] Thorncroft K, Forsyth L, Desmond S, Audisio RA. The Diagnosis and Management of Diabetic Mastopathy. *Breast J.* 2007;13:607-13.
- [16] Leong PW, Chotai NC, Kulkarni S. Imaging Features of Inflammatory Breast Disorders: A Pictorial Essay. *Korean J Radiol.* 2018;19:5-14.
- [17] Ha SM, Cha JH, Shin HJ, i sur. Radial scars/complex sclerosing lesions of the breast: radiologic and clinicopathologic correlation. *BMC Med Imaging.* 2018;18:39.

JE LI KIRURŠKO LIJEČENJE PRAVI IZBOR ZA BOLESNICE S DCIS-OM?

Ivan Milas, Zvonimir Zore, Andrej Roth, Tomislav Orešić, Mirko Gulan,
Ilija Guteša, Dejan Kečkeš, Mladen Stanec

Klinika za tumore, Klinički bolnički centar *Sestre milosrdnice*, Zagreb

Sažetak

Duktalni karcinom *in situ* (DCIS) najčešće se otkriva rutinskom mamografijom u asimptomatskih žena. Nakon učinjene širokoiglene biopsije i postavljene dijagnoze, liječenje obično započinje poštednom operacijom dojke. Iako se rade i radikalni zahvati kod DCIS-a, mastektomija i mastektomija s rekonstrukcijom manje su zastupljene. S obzirom na to da se radi o nepalpabilnim tumorima bez jasnog ruba, pred cijelim je onkološkim timom problem markacije, vađenja cijele lezije te patohistološke procjene rubova materijala. Nastavak liječenja kod većine je žena lokalno zračenje cijele dojke koje znatno smanjuje broj lokalnih recidiva te se, ako je indicirana, uvodi i adjuvantna hormonska terapija, koja dovodi do daljnjeg smanjenja lokalnih recidiva u operiranoj dojci te do smanjivanja novih slučajeva u kontralateralnoj dojci. Dodatak adjuvantne terapije, nakon kirurškog zahvata, bez utjecaja je na preživljenje DCIS-a. Danas je trend da se na osnovi procjene rizičnih patohistoloških značajki DCIS-a te molekularnog profiliranja tumora donosi odluka o manje agresivnom pristupu u liječenju DCIS-a, bilo da se radi o kirurškom zahvatu, bilo o adjuvantnoj terapiji. Nekoliko prospektivnih kliničkih studija u SAD-u i Europi usmjereno je na izdvajanje bolesnica u skupini s DCIS-om niskog rizika kod kojih bi se moglo izbjeći kirurško liječenje.

Cljučne riječi: DCIS; širokoiglena biopsija; poštedna operacija.

Incidencija duktalnog karcinoma *in situ* (DCIS-a) u porastu je. Nekada je DCIS činio 1 – 2% u pojavnosti karcinoma dojke. Danas postotak DCIS-a čini 20 – 25% u ukupnoj pojavnosti karcinoma dojke i taj je postotak u porastu. Smatra se kako je porast pojavnosti u direktnoj vezi s porastom programa probira (tzv. *screening* programa) i sve boljom dijagnostikom. Slučajni nalaz DCIS-a uglavnom je povezan s nalazom mikrokalcifikata na mamografiji ili na tomosintezi. Smatra se kako se 40% DCIS-a, uglavnom niskoga gradusa, javlja bez prisutnosti mikrokalcifikata. Također se smatra kako sve forme DCIS-a nemaju potencijal prijeći u invazivne forme

karcinoma dojke. Upravo ta činjenica ostavlja dosta kontroverzi u području rane dijagnostike, liječenja i prognoze DCIS-a.

Danas je najčešći pristup liječenju DCIS-a pošteno kirurško liječenje, postizanje zdravih rubova te, u adjuvantnom liječenju, uvođenje zračenja s hormonskom terapijom ili bez nje. Nažalost, dio žena u startu se još uvijek liječi mastektomijom ili mastektomijom koja se indicira nakon reekscizije s pozitivnim rubom. Za razliku od invazivnog karcinoma dojke, za koji je, kako se smatra, kirurški zahvat dovoljno radikalna ako se na rubu ne nađe tumor (*no ink on tumour*), za DCIS je, po zadnjim smjernicama, potrebno minimalno 2 mm zdravog tkiva. Do prije 10-ak godina prihvatljiva granica zdravog tkiva u kirurškom liječenju DCIS-a bila je minimalno 1 cm. Iako su i danas prihvatljivi rizični čimbenici, mlađa dob, veličina tumora, udaljenost od ruba te diferenciranost tumora, prognostički su faktori, kao što je *Van Nuys prognostic index* (VNPI), napušteni. Danas su prihvatljivije procjene rizika na osnovi kliničkih i patohistoloških kriterija, s jedne strane, te procjena rizika na osnovi genetskog testiranja, s druge. U brojnim studijama uspoređivale su se različite metode za procjenu rizika od lokalnog recidiva nakon kirurške ekscizije. Nijedna od tih metoda nije naišla na širu prihvaćenost.

Tako *Memorial Sloan Kettering Cancer Center* (MSKCC) mamogram koristi deset kliničkih, histopatoloških i terapijskih opcija za petogodišnju i desetogodišnju procjenu rizika od lokalnog recidiva. Molekularni markeri za procjenu lokalnog recidiva kao što je DCIS skor koriste 12 gena (*Oncotype DX DCIS Score*). DCIS skor molekularni je marker koji daje procjenu desetogodišnjeg rizika za lokalni recidiv (*in situ* ili invazivni) nakon poštodne operacije DCIS-a bez zračenja. Dalje imamo molekularni marker *Decision Score*, koji je baziran na procjeni rizika od lokalnog recidiva nakon kirurške ekscizije DCIS-a. *Decision Score* određuje se iz analize sedam gena koji se kombiniraju s četiri kliničkopatološka kriterija (dob, veličina tumora, udaljenost od ruba, palpabilnost tumora). Tako dobiveni rezultat zatim se dijeli u binarni izgled s grupom niskog i grupom povišenog rizika.

Sve navedene činjenice i brojni rizični faktori upućuju na nedovoljno poznavanje biologije i mehanizma relapsa DCIS-a.

Najčešće radiološke metode koje se koriste u preoperativnoj obradi bolesnica sa sumnjom na DCIS jesu standardna mamografija, 3D digitalna mamografija (digitalna tomositeza), MRI dojki i UZV dojki. U dijagnostici DCIS-a digitalna tomosinteza smatra se metodom koja ima veću preciznost u određivanju veličine tumora, dok ona nema prednosti u odnosu na standardnu mamografiju u pogledu otkrivanja multifokalnosti, multicentričnosti ili prisutnosti invazivne komponente. Za planiranje operativnog zahvata kod mamografski verificiranih mikrokalcifikata i sumnje na DCIS za kirurga može biti koristan MRI dojki (*magnetic resonance imaging*). MRI dojki može verificirati bolest i izvan prisutnosti mikrokalcifikata, precizniji je u otkrivanju multifokalnosti ili eventualno prisutnosti bolesti u kontralateralnoj

dojci. Posebno ima prednost kod moguće prisutnosti invazivne komponente zbog mogućnosti otkrivanja pojačane prokrvljenosti invazivnih lezija. Neke su studije (Pilewskie *et al.*) pokazale kako MRI može imati više lažno pozitivnih rezultata u procjeni veličine DCIS-a nad mamografijom, a time i bolesnice koje su preoperativno imale učinjen MRI dojki i više radikalnih zahvata (mastektomija). Također preoperativna upotreba MRI-ja u dijagnostici DCIS-a može rezultirati time da se kod više od 20% bolesnica mijenja operativni plan u smislu veće radikalnosti, s tim da je kod polovice bolesnica kod kojih je plan promijenjen to i opravdano, a kod druge polovice nije. Primjena ultrazvuka u preoperativnoj dijagnostici DCIS-a ostaje diskutabilna. Ovisi o iskustvu radiologa, kvaliteti aparata te o prisutnosti mikrokalcifikata u samom tumoru, odnosno o prisutnosti tumorske mase i abnormalnostima u mliječnim kanalićima.

Za adekvatan kirurški zahvat, kirurg mora imati dobru preoperativnu procjenu i samu intraoperativnu procjenu veličine lezije te markaciju lezije. Studije upućuju na to da su inkompletne resekcije znatno češće kod DCIS-a nego kod invazivnog karcinoma. S obzirom na to da se najčešće radi o nepalpabilnoj leziji, potrebno je označiti leziju. Jedan od najraširenijih načina markacije jest da se u područje širokoiglene biopsije (pod kontrolom ultrazvuka, vakuumski asistirane biopsije ili stereotaksijske biopsije) postavi titanska klipsa. Dodatno se kod operacijskog zahvata može uvesti i markacijska žica u područje DCIS-a. Kao novija alternativa, moguće je tumorsko područje označiti i ^{99}Tc *radioguided occult lesion localization* (ROLL) ili radioaktivnim ^{125}I *seed implants*. Kod DCIS-a s mikrokalcifikatima i kod DCIS-a gdje je postavljena titanska klipsa obavezno se nakon kirurške ekscizije radi i rendgenološka provjera nalaze li se u odstranjenom materijalu mikrokalcifikati ili klipsa. Kod većih lezija (3 cm i više) preporučuje se postavljanje više titanskih markera na rubove lezije ili uvođenje više markacijskih žica. Trenutno ne postoji precizniji način procjene rubova odstranjenog materijala od njegove radiološke provjere. Intraoperativna patohistološka procjena rubova (tzv. *frozen section*) nije šire prihvaćena. Konačna patohistološka dijagnoza još uvijek u velikom postotku (i preko 40%) za radiološki izvađene kompletne lezije ima u konačnici pozitivan rub. Prihvaćena udaljenost od 2 mm nakon pošteđenih operacija na dojci upotpunjuje se u liječenju adjuvantnom radioterapijom. Trenutno se lokalni relaps opisuje kod 20 – 30% bolesnica koje su liječene samo kirurškom ekscizijom, a 10 – 15% ako je kirurška ekscizija DCIS-a s prihvatljivim zdravim rubom upotpunjena zračenjem. Obilježje lokalnih recidiva nakon pošteđenih operacija DCIS-a i zračenja jest da se u 50% slučajeva recidivi javljaju u formi DCIS-a, a u 50% slučajeva u formi invazivnog karcinoma. Dodatni oprez potreban je i kod multifokalnog DCIS-a, gdje imamo i zdrav rub do 2 mm, jer se u takvim slučajevima u visokom postotku (do 85%) opisuje rast tumora s razmacima i do 5 mm.

Pri operacijama DCIS-a ostaje i pitanje potrebe biopsije limfnog čvora čuvara (sentinela). Uglavnom se preporučuje da se kod DCIS-a ne radi biopsija limfnog čvora čuvara. Retrospektivne studije u kojima je rađena biopsija limfnog čvora čuvara, zbog malog postotka verificiranih metastatskih čvorova, također ne opravdavaju takav zahvat. S obzirom na invazivnu komponentu koja se nađe u definitivnom patohistološkom nalazu u otprilike 10 – 20% slučajeva, u određenim situacijama (veći tumori, određene lokacije DCIS-a – vanjski gornji kvadrant, aksilarni dio dojke) neke studije ipak opravdavaju izvođenje biopsije čvora čuvara. U takvim slučajevima nalaz invazivne komponente otežava naknadno izvođenje biopsije limfnog čvora čuvara. U preporukama Američkog društva za kliničku onkologiju (*American Society of Clinical Oncology – ASCO*) odobrava se da se za DCIS veći od 5 cm napravi biopsija limfnog čvora čuvara. Isto je tako kod bolesnica kod kojih se zbog većeg DCIS-a radi mastektomija opravdano napraviti biopsiju limfnog čvora čuvara zbog nemogućnosti naknadnog određivanja čvora čuvara.

Smrtnost od DCIS-a vrlo je mala bez obzira na vrstu tretmana. U analizi 108.196 žena liječenih od DCIS-a (iz baze SEER – *The Surveillance, Epidemiology and End Results*), dvadesetogodišnja smrtnost (*cancer-specific mortality*) iznosi 3,3%. Ako se doda adjuvantno zračenje kod bolesnica koje su zbog DCIS-a imale pošteđnu operaciju na dojci, u desetogodišnjem praćenju dolazi do znatnog smanjenja recidiva (invazivnog karcinoma i DCIS-a) u dojci, ali adjuvantno zračenje nakon pošteđenih operacija kod DCIS-a nije dovelo do znatnijeg smanjenja u smrtnosti. Iako, ako se u istoj skupini bolesnica gledaju samo one mlađe od 50 godina i s estrogen-negativnim receptorma, bolesnice koje su primile adjuvantnu radioterapiju imaju bolje preživljenje. Tako je jedno od pitanja kod DCIS-a i potreba adjuvantnog zračenja nakon pošteđne operacije DCIS-a. Uvođenje adjuvantne hormonske terapije dovodi i do manjeg broja recidiva DCIS-a i invazivnog karcinoma u ipsilateralnoj dojci te do manje pojavnosti novih slučajeva DCIS-a u kontralateralnoj dojci, ali dugoročno praćenje bolesnica ne dovodi do razlika u ukupnom preživljenju.

Uzimajući u obzir različitosti u biološkoj agresivnosti DCIS-a, činjenica da adjuvantna radioterapija te adjuvantna hormonska terapija, osim poboljšanja u lokalnoj kontroli bolesti, ne dovode do značajnijeg smanjenja u smrtnosti od DCIS-a, danas je trend smanjivanja agresivnosti pristupa u liječenju DCIS-a (deeskalacije), posebno u subgroupi bolesnica niskog i srednjeg rizika. Smatra se da dobar dio bolesnica, posebice onih kod kojih je širokoiglenom biopsijom dijagnosticiran DCIS niskog ili srednjeg gradusa, tijekom svojeg života neće razviti invazivni karcinom. Zadnjih godina u procjeni rizika koriste se i *Oncotype DX DCIS Score* i *Decision Score* multi-geniski testovi za bolesnice operirane pošteđnom operacijom zbog DCIS-a, kojim se procjenjuje desetogodišnji rizik za lokalni recidiv, *in situ* recidiv ili invazivni recidiv. Trenutno su u SAD-u i u Europi u tijeku kliničke studije koje su usmjerene na bolesnice s DCIS-om niskog rizika, koje se randomiziraju na one koje se samo nakon

širokoiglene biopsije prate (*watch and wait*) i na one kod kojih se napravi poštedna operacija s adjuvantnim zračenjem ili hormonskom terapijom. U SAD-u, klinička prospektivna studija COMET (*Comparison of Operative to Monitoring and Endocrine Therapy*) trenutno je otvorena za DCIS niskog rizika. Ta studija randomizira bolesnice u dvije skupine. Jednu skupinu kod kojih se radi standardna terapija (poštedna ili radikalna operacija dojke sa zračenjem ili bez njega) nasuprot skupini kod koje se nakon širokoiglene biopsije ili inkompletne ekscizije rade samo kontrole. U obje skupine hormonska je terapija opcija. U Europi su dva otvorena randomizirana klinička ispitivanja s niskim rizikom, klinička studija LORD (*Low Risk DCIS*) i klinička studija LORIS (*Low Risk DCIS; Cancer Research United Kingdom*). Ulazni kriteriji za obje studije različiti su uz sličnost da obje studije imaju dvije skupine, skupinu liječenu na standardni način i skupinu koja se aktivno prati. U skupini sa standardnom terapijom, kirurška opcija liječenja jest poštedna operacija ili mastektomija, sa zračenjem ili bez njega, uz opciju hormonske terapije, dok je u skupini bolesnica za praćenje učinjena samo širokoiglena biopsija koja je pokazala DCIS. Te tri randomizirane studije trebale bi nam dati odgovor na razumijevanje i moguće smanjenje agresivnosti onkološke terapije (deeskalaciju) kod novodijagnosticiranih DCIS-ova niskog rizika. Procjena potencijalnih rizika i otkrivanje podgrupe bolesnica kod kojih je moguće izbjeći agresivnije pristupe uvelike će nam pomoći kod određivanja opcije liječenja kod DCIS-a.

Za bolesnice s DCIS-om, do rezultata navedenih kliničkih studija, ostaje kirurška ekscizija kompletne lezije kao najsigurnija opcija liječenja. Opcija kliničkog praćenja DCIS-a niskog rizika, dijagnosticiranog na širokoiglenoj biopsiji, ostaje kao opcija za bolesnice koje se mogu uključiti u kliničku studiju.

Literatura

- [1] Barrio AV, Van Zee KJ. Controversies in the treatment of ductal carcinoma in situ. *Annu Rev Med.* 2017;68:197-211.
- [2] Kuerer HM. Navigating treatment controversies for DCIS in the era of genomic profiling and active surveillance trials. *Eur J Surg Oncol.* 2018;44:386-7.
- [3] Levinsohn E, Altman M, Chagpar AB. Controversies Regarding the Diagnosis and Management of Ductal Carcinoma In Situ. *Am Surg.* 2018;84:1-6.
- [4] Hong YK, McMasters KM, Egger ME, Ajkay N. Ductal carcinoma in situ current trends, controversies, and review of literature. *Am J Surg.* 2018;216:998-1003.
- [5] De Lorenzi F, Di Bella J, Maisonneuve P, i sur. Oncoplastic breast surgery for the management of ductal carcinoma in situ (DCIS): is it oncologically safe? A retrospective cohort analysis. *Eur J Surg Oncol.* 2018;44:957-62.
- [6] Mathew J, Karia R, Morgan DAK, i sur. Factors influencing local control in patients undergoing breast conservation surgery for ductal carcinoma in situ. *Breast.* 2017;31:181-5.

- [7] Youngwirth LM, Boughey JC, Hwang ES. Surgery versus monitoring and endocrine therapy for low-risk DCIS: the COMET trial. *Bull Am Coll Surg.* 2017;102.1:62-3.
- [8] Hassett MJ, i sur. Characteristics of second breast events among women treated with breast-conserving surgery for DCIS in the community. *Breast Cancer Res Treat.* 2016;155:541-9.
- [9] Toss M, Miligy I, Thompson AM, i sur. Current trials to reduce surgical intervention in ductal carcinoma in situ of the breast: Critical review. *Breast.* 2017;35:151-6.
- [10] Solin LJ. Management of Ductal Carcinoma In Situ (DCIS) of the Breast: Present Approaches and Future Directions. *Curr Oncol Rep.* 2019;21.4:33.
- [11] Pilewskie M, Kennedy C, Shappell C, i sur. Effect of MRI on the Management of Ductal Carcinoma In Situ of the Breast. *Ann Surg Oncol.* 2013;20:1522-9.
- [12] Rakovitch E, i sur. A population-based validation study of the DCIS Score predicting recurrence risk in individuals treated by breast-conserving surgery alone. *Breast Cancer Res Treat.* 2015;152:389-98.

PRODULJENO ENDOKRINO ADJUVANTNO LIJEČENJE KOD RAKA DOJKE – KADA, KOME I ZAŠTO

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

Klinika za onkologiju, Klinički bolnički centar *Zagreb*

Sažetak

Hormonski ovisni karcinomi dojke čine dvije trećine ukupnog broja karcinoma dojke. Hormonska terapija prva je ciljana terapija, a dodana adjuvantno u liječenje ranog karcinoma dojke značajno smanjuje rizik od povrata bolesti i ukupno preživljenje. Kod hormonski ovisnih karcinoma dojke, iako povoljnijeg inicijalnog tijeka bolesti, rizik od povrata bolesti ostaje godinama nakon postavljene dijagnoze. Produženo hormonsko liječenje dodatno smanjuje rizik od povrata bolesti, no – s obzirom na nuspojave – važno je odrediti koje su pacijentice pod rizikom od kasnog povrata bolesti i koje će imati najviše koristi od produženog endokrinog liječenja.

Ključne riječi: hormonska terapija; rizik od kasnog povrata bolesti; produženo liječenje.

Hormonski ovisan karcinom dojke čini 70 – 75% svih karcinoma dojke, a hormonska je terapija okosnica liječenja tog podtipa bolesti. Adjuvantna endokrini terapija tijekom pet godina pokazala je značajan učinak u smanjenju rizika od povrata bolesti i poboljšanju preživljenja.

Hormonski neovisni karcinomi imaju u prve 2 – 3 godine tri puta veći rizik od povrata bolesti od onih hormonski ovisnih (6,5% vs. 2%). Rani povrati bolesti, kako je poznato, rezultat su kontinuiranog rasta, proliferacije i diseminacije malignih stanica. Studija na 1.173 pacijentice kod kojih je učinjena mastektomija i nije provedena adjuvantna terapija, neovisno o hormonskom statusu i HER2 statusu, pokazala je da postoje dva vršna vremena povrata bolesti. Prvi je nakon 18 mjeseci i drugi okvirno 60 mjeseci nakon operativnog zahvata, bilo da se radilo o lokalnom bilo pak o udaljenom povratu bolesti. Kasni povrati bolesti mogli bi biti rezultat tzv. tumorske „uspavanosti“, mirovanja (od engl. *dormancy*). Kod „uspavanosti“ tumorske mase u ravnoteži su stanice koje proliferiraju i one koje umiru, a do diseminacije ne dolazi zbog ograničene opskrbe krvlju tumora ili je tumor pod kontinuiranom kontrolom

imunološkog sustava. U staničnoj „uspavanosti“ solitarna tumorska stanica koja je diseminirala ulazi u stanje mirovanja zaustavljajući se u G0G1 fazi staničnog ciklusa. Našavši se u okolišu koji je isprva nepovoljan, miruje sve dok ne razvije adaptivne mehanizme koji će joj u tom novom okolišu omogućiti rast, umnožavanje i daljnju diseminaciju. Signali koji mogu aktivirati tumorsku stanicu mogu doći iz mikrookoliša, izvanstanične tvari, angiogenih čimbenika.

Obilježje hormonski ovisnih tumora jest da rizik od povrata bolesti ostaje i daleko nakon adjuvantnog liječenja, 1,5 – 2% godišnje. Velika metaanaliza EBCTCG (od engl. *Early Breast Trialist Collaborative Group*) iz 2017. godine pokazala je da postoji stalni rizik od povrata bolesti, i nakon dvadeset godina, čak i kod malih tumora s negativnom aksilom. U toj analizi rizik je bio povezan s veličinom tumora i statusom limfnih čvorova aksile, no ne sa statusom progesteronskih receptora, proliferacijskim indeksom ili gradusom tumora.

Rizik prema stadiju bolesti 20 godina nakon postavljene dijagnoze

T1N0	13%
T1N 1-3	20%
T1N 4-9	34%
T2N0	19%
T2N 1-3	26%
T2N 4-9	41%

Desetljećima jedina hormonska terapija adjuvantno bio je tamoksifen za premenopauzalne i postmenopauzalne pacijentice, s nedvojbenim povoljnim učinkom na prognozu u odnosu na placebo. Godine 2011. objavljeni su rezultati analize učinka tamoksifena na više od 21.000 pacijentica, koji su pokazali smanjenje rizika od povrata bolesti za gotovo polovicu tijekom prvih 10 godina, neovisno o dobi, statusu limfnih čvorova ili apliciranoj kemoterapiji. Specifični mortalitet bio je smanjen za gotovo trećinu tijekom 15 godina od postavljanja dijagnoze. Uzevši u obzir činjenice da je tamoksifen efikasan lijek i rizik od kasnog povrata bolesti hormonski ovisnog karcinoma dojke, bilo je logično postaviti pitanje: hoće li duža adjuvantna hormonska terapija dodatno poboljšati prognozu i tijek bolesti? Pet studija istraživalo je tu temu. NSABP B-14 studija na 1.152 pacijentice nije našla razlike u učinku standardnog ili produženog liječenja tamoksifenom nakon sedam godina praćenja, s većim rizikom od razvoja karcinoma endometrija. Iste rezultate dale su i studija *Scottish Adjuvant Tamoxifen Trial* i ECOG studija. Dvije velike studije koje su, suprotno prethodnim, pokazale nedvojbeno povoljan učinak produženog liječenja tamoksifenom tijekom ukupno deset godina bile su studije ATLAS i aTTOM, koje su provedene na ukupno gotovo 20.000 pacijentica. Kod pacijentica koje su nastavile uzimati tamoksifen tijekom dodatnih pet godina bio je smanjen rizik od povrata bolesti ($p = 0,002$),

specifični mortalitet ($p = 0,01$) i ukupni mortalitet ($p = 0,01$). Kumulativni rizik od povrata bolesti nakon 5 – 14 godina bio je 21,4% u odnosu na 25,1% kod pacijentica na placebo, a specifični mortalitet smanjen s 15,0% na 12,2% (apsolutna razlika od 2,8%). Kada se u obzir uzme i učinak tijekom prvih pet adjuvantnih godina, autori su zaključili da produženo liječenje tamoksifenom smanjuje specifični mortalitet za polovicu u drugom desetljeću nakon postavljanja dijagnoze.

Poznato je da kod postmenopauzalnih pacijentica, u usporedbi s tamoksifenom, inhibitori aromataze imaju još bolji učinak na prognozu i tijek bolesti. Inhibitori aromataze stoga su standardna terapija postmenopauzalnih pacijentica bilo kao jedina terapija tijekom svih pet adjuvantnih godina bilo sekvencijski s tamoksifenom tijekom ukupno pet godina. U nekoliko je kliničkih ispitivanja faze 3 uspoređen učinak produljene endokrine terapije inhibitorima aromataze nakon inicijalnih pet godina tamoksifena. Studija MA.17 usporedila je s placebo učinkom dodatnih pet godina letrozola; ABCSG 6A učinak anastrozola, a NSABP-B-33 i ATENA studije učinak egzemestana. Studija MA.17 ranije je završena zbog jasnog učinka letrozola na preživljenje bez povrata bolesti, uz prelazak dijela pacijentica iz kontrolne skupine na letrozol. Nakon usklađivanja rezultata zbog prijelaza pacijentica, s medijanom praćenja od 30 mjeseci, letrozol je doveo do redukcije rizika od povrata bolesti od 42% neovisno o statusu limfnih čvorova te do poboljšanja ukupnog preživljenja za 39%. U ABCSG-6a studiji, nakon medijana praćenja od 62,3 mjeseca, tri godine produžene terapije anastrozolom značajno su smanjile rizik od povrata bolesti, incidenciju kontralateralnog karcinoma dojke i specifični mortalitet za 36%. Metaanaliza svih studija pokazala je smanjenje stope povrata bolesti za 2,9% i specifičnog mortaliteta za 0,5%, no bez značajnijeg učinka na ukupno preživljenje (možda i zbog kratkog vremena praćenja, u prosjeku 6,5 godina).

U postmenopauzalnih pacijentica standardna su adjuvantna terapija inhibitori aromataze. Više je kliničkih studija istraživalo može li se produženo liječenje inhibitorima aromataze nakon pet godina povezati s boljim učinkom. Studija MA.17R provedena je na 1.918 pacijentica koje su primale pet godina letrozol te kod 80% pacijentica koje su prethodno pet godina primale još i tamoksifen. Nakon praćenja medijana od 6,3 godine, 95% pacijentica koje su primale letrozol bilo je bez povrata bolesti u odnosu na 91% pacijentica na placebo. No razlika je bila prvenstveno u manjem broju pacijentica koje su razvile karcinom kontralateralne dojke. DATA studija na 1.912 pacijentica usporedila je učinak 2 – 3 godine tamoksifena nakon čega je uslijedilo 3 – 6 godina anastrozola. Učinka nakon medijana praćenja od 4,2 godine na DFS nije bilo, no ipak naknadna analiza pokazala je da u pacijentica s ER i PR pozitivnim karcinomom dojke i pozitivnim limfnim čvorovima aksile postoji razlika u preživljenju bez povrata bolesti, posebno kod većih tumora dojke. IDEAL studija istraživala je učinak 2,5 – 5 godina letrozola nakon pet godina bilo koje endokrine terapije. Rezultati su, nakon 6,6 godina praćenja, bili bez učinka na preživljenje bez

znakova bolesti. No, produžena primjena letrozola dovela je do redukcije incidencije drugog primarnog tumora u dojci. Studija ABCSG-16 na gotovo 3.500 pacijentica nakon pet godina bilo koje terapije uvela je 2 – 5 godina anastrozol, s medijanom praćenja od 8,9 godina i nije pokazala razliku u učinku na preživljenje bez znakova bolesti ili ukupno preživljenje. SOLE studija istraživala je učinak na pacijentice s pozitivnim limfnim čvorovima aksile, produženim liječenjem kontinuiranim ili intermitentnim letrozolom, s jednakim rezultatima na ukupno preživljenje i preživljenje bez znakova bolesti.

Hormonska terapija smatra se terapijom koja se dobro podnosi, s rijetkim opasnim nuspojavama i dobrom tolerancijom. Međutim uz nju se veže niz nuspojava koje otežavaju obavljanje svakodnevnih aktivnosti i utječu na kvalitetu života. Posebno su važne te nuspojave uzmemo li u obzir činjenicu da liječenje traje od pet do deset godina. Tamoksifen je, kako su pokazali podaci na pacijenticama izvan kliničkih studija, bio povezan s lošim uzimanjem u čak 50% pacijentica tijekom adjuvantnog liječenja, a anastrozol kod trećine pacijentica. Moguće je da, uz intrinzičnu ili primarnu rezistenciju, u podlozi lošije prognoze može biti nesuradljivost, bar kod dijela pacijentica. Optimalno zbrinjavanje i rješavanje nuspojava stoga je važno kako bi se planirano adjuvantno liječenje provelo potpuno, te možda dovelo do još boljih rezultata u smislu preživljenja. Najčešći uzrok prekida terapije bile su nuspojave, u 82,7% slučajeva. Prema podacima, terapiju su češće prekidale starije žene, pušačice, one s negativnim limfnim čvorovima aksile i one koje su ranije imale duboku vensku trombozu ili plućnu emboliju.

Vazomotorni simptomi, valovi vrućine, vežu se kao nuspojava uz tamoksifen posebno te kod sva tri inhibitora aromataze i u okviru studija javili su se kod 30 – 40% pacijentica. Pravi mehanizam nastanka valova vrućine nije poznat, ali se zna da se blokadom serotoninskih receptora lijekovima poput fluoksetina, paroksetina ili antidepresiva poput venlafaksina smanjuje incidencija valova vrućine. Kao moguća terapija spominje se i gamapentin, antiepileptik koji blokira ponovnu pohranu norpinefrina, ovisno o dozi. Mora se međutim spomenuti da navedeni lijekovi imaju niz nuspojava koje se također moraju uzeti u obzir kod odluke o njihovoj primjeni. U više je studija istraživana i učinak akupunkture, koja je pokazala određenu aktivnost u smanjivanju nuspojava.

Kod produženog liječenja tamoksifenom bila je u kliničkim studijama uočena veća incidencija karcinoma endometrija, kumulativno s 1,5% na 3,1% u 5 – 14 godina nakon početka terapije. Inhibitori aromataze imaju bolji sigurnosni ginekološki profil i ne povezuju se s razvojem karcinoma endometrija, no povezani su s većom incidencijom vaginalne suhoće, promjenama libida i dispareunijom.

Česta su nuspojava koja se, prema kliničkim studijama, javlja kod 20 – 30% pacijentica mišićno-koštane tegobe, puno češće uz inhibitore aromataze nego uz tamok-

sifen. U općoj populaciji postoje podaci da je učestalost i puno veća i da se javlja gotovo kod svake druge pacijentice: artritis, osteoartritis, artralgijske, sindrom karalnog kanala i mišićno-zglobne boli. Etiologija tih nuspojava nije poznata, češće se javlja na početku uzimanja lijeka i može se smanjiti s vremenom. U ATAC studiji incidenciju bolova u zglobovima povezali su s manjim rizikom od povrata bolesti, ali to nije potvrđeno u drugim studijama. Zbrinjavanje tih nuspojava do sada nije optimalno riješeno i nema pravog lijeka. Nekim pacijenticama pomažu protuupalni lijekovi, dok druge ne uzimaju nikakvu terapiju, posebno ako primijete da se tegobe spontano povlače. Promjena je na drugi inhibitor aromataze moguća i pojedine pacijentice zaista na drugi inhibitor aromataze nemaju nuspojave. Također je moguće pacijentice prebaciti na tamoksifen s manjim rizikom od nastavka te nuspojave. Dodatak vitamina D uobičajen je uz inhibitore aromataze kako bi se spriječio ili usporio gubitak koštane mase (manjak vitamina D opisuje se kod dvije trećine pacijentica), no postoje podaci da smanjuje i opseg artralgijske. Produženo liječenje letrozolom u MA.17R studiji povezano je s 5% većom stopom osteoporozne, dok u drugim studijama razlike nije bilo (DATA, NSABP B42).

U odnosu na tamoksifen, postojala je uz inhibitore aromataze statistički neznajno veća incidencija krvožilnih bolesti. Za tamoksifen je poznato da ima povoljan učinak na lipidogram smanjujući razinu LDL kolesterola, no ne smanjuje kardiovaskularne incidente. U kontrastu, inhibitori aromataze imaju negativan učinak na lipidogram i potencijalno mogu dovesti do većeg broja krvožilnih incidenata. U kliničkim studijama statistički značajne razlike nije bilo, no potrebno je pacijentice pažljivo pratiti, pratiti lipidogram, imati u vidu druge rizične čimbenike za krvožilne bolesti, posebno one s već otprije poznatim tegobama ili pozitivnom obiteljskom anamnezom.

Estrogen ima važnu ulogu u održavanju kognitivnih funkcija i memorije, no učinak inhibitora aromataze nije potpuno poznat, kliničkih je podataka za sada malo, no postoji niz pretkliničkih studija koje su potvrdile učinak manjka estrogena. U kliničkim studijama izraženijih nuspojava tog tipa nije bilo, no potrebna su daljnja ispitivanja i duže praćenje. Postoje podaci da su se funkcije, kod onih pacijentica kod kojih su zabilježene tegobe, oporavile godinu dana nakon prestanka hormonske terapije. Treba ih imati u vidu, pitati pacijentice o smetnjama memorije, depresiji te drugim psihičkim tegobama.

Adekvatno zbrinjavanje nuspojava i uredno i redovito uzimanje hormonske terapije do kraja liječenja u nizu je analiza pokazalo povezanost s boljom prognozom i smanjenjem rizika od povrata bolesti. U studiji BIG1-98, dvostruko slijepoj studiji provedenoj na 6.144 postmenopauzalne pacijentice s hormonski ovisnim karcinomom dojke, ispitivan je učinak letrozola ili tamoksifena u adjuvantnom liječenju tijekom pet godina te sekvencijske kombinacije letrozola 2 – 3 godine, potom tamoksifen tijekom 2 – 3 godine ili u zadnjoj skupini tamoksifen 2 – 3 godine, potom letrozol 2 – 3

godine. Sekvencijske terapije bile su češće povezane s prekidom terapije: TAM-LET 20,8%, LET-TAM: 20,3%, TAM 16,9% i LET 17,6%. Smanjena suradljivost u uzimanju terapije (raniji prekid ili suradljivost manja od 90%) bila je povezana spogoršanjem preživljenja bez znakova bolesti ($p = 0,01$).

Kada se svi podaci o hormonskoj terapiji uzmu u obzir (korist od liječenja, nuspojave liječenja i njihovo zbrinjavanje, suradljivost pacijentica i trajanje liječenja), važno je odrediti koje su to pacijentice koje su pod većim rizikom te kako ih prepoznati i izdvojiti.

Metaanaliza provedena na 62.923 pacijentice pokazala je da su najsnažniji čimbenici za kasni povrat bolesti veličina tumora i status limfnih čvorova. Razvijen je i niz alata kojima se nastoji točno izdvojiti pacijentice s visokim rizikom od kasnog povrata bolesti. Kao biomarkeri (PAM50, BCI, Oncotype DX, Endopredict) svi su pokazali kliničku vrijednost, no nijedan potpuno, u smislu kasnih relapsa i u donošenju odluke o produženoj hormonskoj terapiji. Oncotype DX koji analizira ekspresiju 21 gena pokazao je koji bi bio benefit od adjuvantne kemoterapije kod pacijentica s negativnim limfnim čvorovima aksile. Prosigna test na 50 gena uključujući PAM50 gene omogućuje određivanje intrinzičnog podtipa tumora. BCI (od engl. *breast cancer index*) kombinira dva neovisna biomarkera (mRNA HOXB13/IL17BR i MGI (od engl. *molecular grade index*) kako bi izračunao rizik od udaljenog povrata bolesti u N0 pacijentica. Korišten je u okviru MA.17R studije i u kohorti pacijentica s visokim H/I tumorima stopa relapsa bila je 16,5% manja ako su primale letrozol u odnosu na one na placebo. Endopredict je 11-genski test baziran na RNA, analizira ekspresiju proliferacijskih gena i gena vezanih za estrogenski receptor koji se kombiniraju s podacima o veličini tumora i statusom limfnih čvorova, i rezultiraju Epclin sustavom bodovanja. Sve to ipak ne znači da će pacijentice imati korist od produženog liječenja, s obzirom na to da su to prvenstveno prognostički testovi, no ne i prediktivni.

Upravo radi određivanja rizika od kasnog povrata bolesti razvijen je jednostavan alat CTS5 (od engl. *clinical treatment score post-5 years*). Uključuje podatke o statusu limfnih čvorova, veličini i gradusu tumora i dobi pacijentice koji se stavljaju u sustav bodovanja. Razvijen je u okviru ATAC studije i validiran u BIG1-98 studiji. Kada su se podaci analizirali, pacijentice su bile podijeljene u tri podskupine ovisno o riziku udaljenog relapsa: nakon 5 – 10 godina on je bio 3,0% kod pacijentica niskog rizika, do 7,8% s intermedijarnim rizikom i 18,9% s visokim rizikom. Jednostavnim unosom histopatoloških parametara i karakteristika pacijentice može se dobiti podatak o riziku od udaljenog povrata bolesti te, ovisno o tome, produžiti hormonsku terapiju kod visokorizičnih, a niskorizične pacijentice poštedjeti nuspojava terapije. U analizi 12 kliničkih studija na uzorku od 30.484 pacijentice istraživao se učinak produžene hormonske terapije ovisno o nekoliko kliničkih i histoloških parametara. Na heterogenoj populaciji analiza je pokazala da produženo endokrino liječenje bilo nakon tamoksifena bilo nakon inhibitora aromataze značajno poboljšava preživlje-

nje bez progresije bolesti (HR 0,84), što je najizraženije vidljivo kada se inhibitor aromataze uvede nakon tamoksifena, a statistički neznačajno kada se tamoksifen produži na ukupno deset godina. Granično trajanje hormonske terapije više ili manje od osam godina imalo je učinak na preživljenje bez progresije bolesti (HR = 0,78). Kod pacijentica s pozitivnim limfnim čvorovima deset godina terapije također značajno poboljšava preživljenje bez progresije bolesti (HR 0,58), što je u MA.17 studiji vidljivo i kod pacijentica s negativnim limfnim čvorovima.

Kod postmenopausalnih pacijentica produženom terapijom reducirane su stope povrata bolesti (trajanje terapije više ili manje od osam godina):

	Stopa povrata bolesti (%)	
ATLAS	17,7	20,5
MA.17	3,6	6,0
NSABP B-33	4,6	6,5
NSABP B-42	14,9	17,3
MA.17R	7,0	10,2
ABCSG 6a	7,8	12,2
DATA	14	17,4

Optimalna kombinacija lijekova i trajanja hormonske terapije i dalje nije potpuno određena. Iako postoji puno podataka o povoljnom učinku produžene terapije, još je uvijek teško točno izdvojiti pacijentice koje bi od nje imale najviše koristi. Odluke treba donositi individualno u dogovoru s pacijenticom, ovisno o rizicima od povrata bolesti, o karakteristikama tumora, karakteristikama pacijentice i komorbiditetima, nuspojavama te ovisno o podacima koje nam mogu dati alati dostupni u ovom času.

Literatura

- [1] Torre LA, Bray F, Siegel RL, i sur. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 2015;65:87–108.
- [2] Davies C, Godwin J, i sur. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: Patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet.* 2011;378:771–84.
- [3] 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 randomized trial. *Lancet.* 2013;381:805–16.
- [4] Gray RG, Rea DW, Handley K, i sur. Randomized trial of 10 versus 5 years of adjuvant tamoxifen among 6,934 women with estrogen receptor-positive (ER+) or ER untested breast cancer—Preliminary results. *J Clin Oncol.* 26, 2008 (suppl; abstr 513).

- [5] BIG 1-98 Collaborative Group. Mouridsen H, Giobbie-Hurder A, i sur. Letrozole therapy alone or in sequence with tamoxifen in women with breast cancer. *N Engl J Med.* 2009;361:766–76.
- [6] Regan MM, Price KN, Giobbie-Hurder A, i sur. Interpreting Breast International Group (BIG) 1-98: A randomized, double-blind, phase III trial comparing letrozole and tamoxifen as adjuvant endocrine therapy for postmenopausal women with hormone receptor-positive, early breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2011;13:209.
- [7] Regan MM, Neven P, Giobbie-Hurder A, i sur. Assessment of letrozole and tamoxifen alone and in sequence for postmenopausal women with steroid hormone receptor-positive breast cancer: The BIG 1-98 randomised clinical trial at 8.1 years median follow-up. *Lancet Oncol.* 2011;12:1101–8.
- [8] Swedish Breast Cancer Cooperative Group Randomized trial of two versus five years of adjuvant tamoxifen for postmenopausal early stage breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1996;88:1543–9.
- [9] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) 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.
- [10] Hershman DL, Shao T, Kushi LH, i sur. Early discontinuation and non-adherence to adjuvant hormonal therapy are associated with increased mortality in women with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2011;126:529–37.
- [11] McCowan C, Wang S, Thompson AM, i sur. The value of high adherence to tamoxifen in women with breast cancer: A community-based cohort study. *Br J Cancer.* 2013;109:1172–80.
- [12] Barron TI, Cahir C, Sharp L, i sur. A nested case-control study of adjuvant hormonal therapy persistence and compliance, and early breast cancer recurrence in women with stage I-III breast cancer. *Br J Cancer.* 2013;109:1513–21.
- [13] Makubate B, Donnan PT, Dewar JA, i sur. Cohort study of adherence to adjuvant endocrine therapy, breast cancer recurrence and mortality. *Br J Cancer.* 2013;108:1515–24.
- [14] Giobbie-Hurder A, Price KN, Gelber RD. Design, conduct, and analyses of Breast International Group (BIG) 1-98: A randomized, double-blind, phase-III study comparing letrozole and tamoxifen as adjuvant endocrine therapy for postmenopausal women with receptor-positive, early breast cancer. *Clin Trials.* 2009;6:272–87.
- [15] Anderson JR, Cain KC, Gelber RD. Analysis of survival by tumor response. *J Clin Oncol.* 1983;1:710–9.
- [16] Chlebowski RT, Kim J, Haque R. Adherence to endocrine therapy in breast cancer adjuvant and prevention settings. *Cancer Prev Res (Phila).* 2014;7:378–87.
- [17] Murphy CC, Bartholomew LK, Carpentier MY, i sur. Adherence to adjuvant hormonal therapy among breast cancer survivors in clinical practice: A systematic review. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;134:459–78.
- [18] Baum M, Budzar AU, Cuzick J, i sur. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: First results of the ATAC randomised trial. *Lancet.* 2002;359:2131–9.

- [19] Coombes RC, Kilburn LS, Snowdon CF, i sur. Survival and safety of exemestane versus tamoxifen after 2-3 years' tamoxifen treatment (Intergroup Exemestane Study): A randomised controlled trial. *Lancet*. 2007;369:559–70.
- [20] Ziller V, Kalder M, Albert U-S, i sur. Adherence to adjuvant endocrine therapy in postmenopausal women with breast cancer. *Ann Oncol*. 2009;20:431–6.
- [21] Hershman DL, Kushi LH, Shao T, i sur. Early discontinuation and nonadherence to adjuvant hormonal therapy in a cohort of 8,769 early-stage breast cancer patients. *J Clin Oncol*. 2010;28:4120–8.
- [22] Wigertz A, Ahlgren J, Holmqvist M, i sur. Adherence and discontinuation of adjuvant hormonal therapy in breast cancer patients: A population-based study. *Breast Cancer Res Treat*. 2012;133:367–73.
- [23] Simon R, Latreille J, Matte C, i sur. Adherence to adjuvant endocrine therapy in estrogen receptor-positive breast cancer patients with regular follow-up. *Can J Surg*. 2014;57:26–32.
- [24] Jakesz R, Jonat W, Gnant M, i sur. Switching of postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer to anastrozole after 2 years' adjuvant tamoxifen: Combined results of ABCSG trial 8 and ARNO 95 trial. *Lancet*. 2005;366:455–62.
- [25] Viale G, Regan MM, Dell'Orto P, i sur. Which patients benefit most from adjuvant aromatase inhibitors? Results using a composite measure of prognostic risk in the BIG 1-98 randomized trial. *Ann Oncol*. 2011;22:2201–7.
- [26] Aiello Bowles EJ, Boudreau DM, Chubak J, i sur. Patient-reported discontinuation of endocrine therapy and related adverse effects among women with early-stage breast cancer. *J Oncol Pract*. 2012;8:e149–e157.
- [27] Chirgwin JH, Giobbie-Hurder A, Coates AS i sur. *Treatment Adherence and Its Impact on Disease-Free Survival in the Breast International Group 1-98 Trial of Tamoxifen and Letrozole, Alone and in Sequence*. *J Clin Oncol*. 2016;34(21):2452-9.
- [28] Ting B, Ling C, Snyder C, i sur. Patient-reported outcomes in women with breast cancer enrolled in a dual-center, double-blind, randomized controlled trial assessing the effect of acupuncture in reducing aromatase inhibitor-induced musculoskeletal symptoms. *Cancer*. 2014;120:381-9.
- [29] Li L, Chang B, Jiang X, i sur. Clinical outcomes comparison of 10 years versus 5 years of adjuvant endocrine therapy in patients with early breast cancer. *BMC Cancer*. 2018;18:977-87.
- [30] Goss PE, Ingle JN, Pritchard KI, i sur. Extending aromatase-inhibitor adjuvant therapy to 10 years. *N Engl J Med*. 2016;375:209-19.
- [31] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2011;378:771-84.
- [32] Dowsett M, Sestak I, Regan MM, i sur. Integration of clinical variables for the prediction of late distant recurrence in patients with estrogen receptor-positive breast cancer treated with 5 years of endocrine therapy: CTS5. *J Clin Oncol*. 2018;36:1941-8.

IMUNOTERAPIJA TROSTRUKO NEGATIVNOG KARCINOMA DOJKE

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

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

Sažetak

Trostruko negativni karcinom dojke biološki je najagresivniji, odlikuje ga pojava češćih i ranih visceralnih presadnica te znatno kraći medijan ukupnog preživljenja u odnosu na ostale karcinome dojke. Oko 15 – 20% svih karcinoma dojke klasificira se kao trostruko negativni tumori, a današnji standard sustavnog liječenja temelji se na primjeni kemoterapije.

Bolje poznavanje biologije tumora i njegova mikrookoliša stavili su imunoterapiju u centar kliničkih ispitivanja s naglaskom na novi imunoterapijski pristup koji se temelji na reaktivaciji imunosnog sustava. Imunoterapija primjenom imunosnih inhibitora kontrolnih točaka, poput pembrolizumaba i atezolizumaba, pokazala je produljenje trajanja terapijskog odgovora i preživljenja u bolesnica s proširenim trostruko negativnim karcinomom dojke.

U tijeku su kliničke studije koje ispituju učinkovitost i sigurnost kombinacijskog pristupa liječenju korištenjem imunoterapije kao partnera za (poli) kemoterapijske protokole i radioterapiju. Cilj tog terapijskog pristupa jest povećanje imunosnog odgovora na tumor kroz sinergijski učinak lijekova.

Treba imati na umu da uz takav terapijski pristup vežemo ozbiljnije i učestalije nuspojave, koje su zbog svoje specifičnosti i vremenske odgode u pojavljivanju često kasno prepoznate ili neprepoznate. Ključna je edukacija kliničara i razmjena iskustava o primjeni imunoterapije u svrhu njihova boljeg prepoznavanja i zbrinjavanja. Potrebne su daljnje studije koje će razjasniti međureakciju između imunosnih i tumorskih stanica i utvrditi pouzdane prediktivne biomarkere radi poboljšanja selekcije odgovarajućih bolesnika i ukupne terapijske učinkovitosti.

Ključne riječi: trostruko negativni karcinom dojke; imunoterapija.

UVOD

Karcinomi dojke izuzetno su heterogena skupina tumora, međutim u kliničkoj praksi posebnu važnost ima podjela koja se bazira na izraženosti tri proteinska re-

ceptora: estrogenskog (ER), progesteronskog (PR) i receptora za humani epidermalni faktor rasta 2 (engl. *human epidermal growth factor receptor 2*, HER2).¹ Na temelju hormonskog statusa i HER2 izraženosti definirana su tri glavna podtipa karcinoma dojke: hormonski ovisni, HER2 pozitivni i trostruko negativni (hormon-receptor i HER2 negativni) tumori dojke.¹ Na hormonski ovisne tumore otpada oko 60% svih karcinoma dojke, a 15 – 20% klasificira se kao trostruko negativni tumori dojke (engl. *Triple negative breast cancer – TNBC*).²

Trostruko negativni tumor dojke biološki je najagresivniji, odlikuje ga pojava češćih i ranih visceralnih presadnica, veća učestalost moždanih presadnica, tendencija pojavljivanja kod mlađih bolesnika (< 50 godina) te znatno kraći medijan ukupnog preživljenja (engl. *Overall survival – OS*) u odnosu na ostale karcinome dojke.³ Primijećeno je kako unutar TNBC-a postoje tzv. „posebni“ oblici tumora (npr. medularni, metaplastični, sekretorni, adenoid-cistični, histiocitni, invazivni lobularni), koje povezujemo sa specifičnim kromosomskim translokacijama, indolentnijim tijekom i boljom prognozom.⁴ Na temelju transkripcijske aktivnosti TNBC smo podijelili u šest intrizičnih podtipova: dva tzv. *basal-like* oblika (engl. *basal-like 1 and 2*, BL1 and 2), mezenhimalni tip (engl. *mesenchymal – M*), imunomodulirajući (engl. *immunomodulatory – IM*), mezenhimalni tip nalik na tzv. zametne stanice (engl. *mesenchymal stem-like – MSL*) te luminalni androgen pozitivni (engl. *luminal AR – LAR*).⁵

LIJEČENJE TNBC-a

Standard sustavnog liječenja TNBC-a temelji se na primjeni kemoterapije. Ne postoje posebne smjernice ni jasno definirani kemoterapijski protokoli ni za (neo) adjuvantno liječenje ni za liječenje metastatskog TNBC-a (mTNBC). U metastatskoj bolesti uobičajena je primjena sekvencijske kemoterapije, a u bolesnica s visceralnom krizom ili očekivanim agresivnijim tijekom bolesti mogu se primjenjivati i polikemoterapijski protokoli.⁶ Kontinuirano se istražuju potencijalno nove terapijske mete i testiraju novi terapijski modaliteti (npr. anti-VEGF, anti-EGFR lijekovi, PARP inhibitori, antiandrogena terapija, tirozin – kinazni inhibitori), a rezultati do sada objavljenih studija relativno su skromni.⁷

Bolje poznavanje biologije tumora i njegova mikrookoliša te razumijevanje imunoloških mehanizama kojima tumor izbjegava imunološku reakciju stavili su imunoterapiju u centar kliničkih ispitivanja i unijeli novu dozu entuzijazma u tumorsku imunologiju. Odgovor imunološkog sustava na tumor istražuje se na nekoliko razina. Biološka podloga imunoterapije bazirana je na inhibiciji negativne regulacije imunološkog odgovora i pojačavanja imunološkog odgovora usmjerenog na borbu protiv stanica tumora.

Poznato je da TNBC pokazuje veću učestalost somatskih mutacija, a najčešće su mutacije na tumor supresorskim genima BRCA-1, BRCA-2 i Tp53.^{8,9} Genomska

nestabilnost i prisutnost većeg broja antigena na tumorskim stanicama uzrokuje obilniji kronični upalni infiltrat unutar tumorske strome i veći udio tumor – infiltrirajućih limfocita (TIL) nego kod drugih podtipova karcinoma dojke.¹⁰ Limfociti koji su u kontaktu s tumorskim epitelom klasificirani su kao intratumorski (iTIL), a limfociti koji se nalaze u intersticijskom prostoru kao stromalni (sTIL).¹¹ Većina TIL-ova u tumorima dojke pripada CD3+ T limfocitima (CD4+ i CD8+), dok su prirodne T-„stanice ubojice“ (engl. „*Natural killer*“ – NK cells) i B-limfociti zastupljeni u manjem postotku. Limfociti T (CD8+) prepoznaju antigen ako je vezan uz molekulu glavnog kompleksa tkivne podudarnosti klase I (engl. *Major histocompatibility complex I* – MHC I), a djelovanje CD8+ limfocita T potaknuto je interleukinom-2 (IL-2) koji stimuliraju CD4+ limfociti T.¹²

Posebni fiziološki regulatorni mehanizmi negativne povratne sprege ili tzv. molekule sustava kontrolnih točaka (engl. *Checkpoint*) omogućavaju fiziološku regulaciju aktivacije stanica imunološkog sustava i odgovorne su za održavanje normalne tolerancije na vlastita tkiva te ograničavanje opsega imunološke reakcije.¹³ Dva su najproučavanija receptora kontrolnih točaka citotoksični T-limfocitni antigen 4 (engl. *Cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4* – CTLA-4) i receptor za protein programirane stanične smrti-1 (engl. *Programmed cell death protein 1* – PD-1) koji suprimiraju aktivaciju, proliferaciju i funkciju limfocita T.¹⁴ Kod TNBC-a tumorska izraženost liganda programirane stanične smrti-1 (engl. *Programmed death-ligand 1* – PD-L1) u korelaciji je s CD8+ limfocitnim infiltratom.¹⁰ Prisutnost TIL-a (preko PD-1 proteina) u mikrookolišu tumora uzrokuje prekomjernu regulaciju PD-L1 liganda na tumorskoj stanici, a koja vodi do iscrpljivanja T-limfocita i neuspješne imunološke obrane organizma od tumora. Nametnulo se logično pitanje potencijalne terapijske koristi koja se može očekivati primjenom inhibitora kontrolnih imunomodulacijskih točaka (*checkpoint* inhibitora).

NOVI IMUNOTERAPIJSKI PRINCIPI – inhibitori kontrolnih imunomodulacijskih točaka

U fokusu su istraživanja lijekovi u obliku monoklonskih protutijela koji mogu djelovati protiv PD-1 ili PD-L1 te na taj način ponovno uspostaviti ili pojačati imunološki odgovor.

U svibnju 2016. godine objavljeni su rezultati multicentrične, nerandomizirane, kliničke studije faze Ib (KEYNOTE-012) u koju su bile uključene 32 bolesnice (PD-L1 pozitivne) s metastatskim karcinomom dojke u progresiji nakon više linija prethodnih standardnih terapija.¹⁵ Bolesnice su liječene pembrolizumabom (10 mg/kg svaka dva tjedna), humaniziranim monoklonskim protutijelom usmjerenim protiv PD-1 molekule na T-limfocitima. Cilj studije bila je procjena učinkovitosti i sigurnosti pembrolizumaba. Objektivna stopa odgovora (engl. *Objective response rate* – ORR)

bila je 18,5% (5/27), a kod jedne bolesnice zabilježen je kompletni odgovor. Prosječno trajanje odgovora bilo je 15,0 tjedana. Nuspojave su bile komparabilne onima iz drugih studija na sličnim kohortama bolesnica (kod šest bolesnica došlo je do razvoja toksičnosti stupnja ≥ 3 , a zabilježen je jedan smrtni ishod).¹⁵

Multicentričnom randomiziranom kliničkom studijom faze II (KEYNOTE-086) ispitivala se sigurnost i djelotvornost primjene pembrolizumaba (200 mg svaka tri tjedna do ukupno dvije godine) u 254 bolesnice s mTNBC-om.¹⁶ Definirane su dvije kohorte, prva (kohorta A) uključivala je bolesnice (n = 170) koje su prethodno liječene barem jednom standardnom terapijskom linijom za mTNBC, a druga (kohorta B) bolesnice (n = 84) koje prethodno nisu primile terapiju za mTNBC. U kohorti A više od polovice bolesnica (61,8%) imalo je PD-L1 pozitivan tumor. Objektivna stopa odgovora bila je 5,3% (5,7% kod PD-L1 pozitivnih bolesnica). Medijan preživljenja bez progresije bolesti (engl. *Progression free survival* – PFS) bio je 2,0 mjeseci (95% CI:1,9-2,0), dok je medijan OS-a iznosio 9,0 mjeseci (95% CI:7,6-11,2). Analiza podgrupa pokazala je da odgovor na monoterapiju pembrolizumabom dobro korelira s prisutnošću metastaza u limfnim čvorovima, dok kod bolesnica s jetrenim metastazama korist nije zabilježena. Kod ukupno 22 bolesnice (12,9%) razvila se toksičnost stupnja ≥ 3 . U kohorti B sve uključene bolesnice imale su PD-L1 pozitivan tumor, a 86,9% bolesnica prethodno je primilo (neo)adjuvantnu terapiju. Samo osam bolesnica (9,5%) razvilo je nuspojave 3. stupnja, dok nuspojave 4. stupnja nisu zabilježene. ORR se kretao u rasponu 13,9 – 31,4% (21,4%), dok je kod četiri bolesnice zabilježen potpun odgovor na liječenje. Medijan PFS-a iznosio je 2,1 mjesec (95% CI:2,0-2,2), dok je medijan OS bio 18,0 mjeseci (95% CI:12,9-23,0). Retrospektivna analiza pokazala je znatno dulji OS kod onih bolesnica koje su uključene u studiju > 12 mjeseci od završetka (neo)adjuvantne terapije.

Trenutačno se provodi više od 200 kliničkih studija u kojima se ispituju kombinacijski pristupi liječenja korištenjem imunoterapije kao partnera za (poli)kemoterapiju u svrhu jačanja antitumorskog imunološkog odgovora. Rezultati sigurnosti i učinkovitosti takvih kombinacija još su uvijek preliminarni i nedovoljno istraženi.

Studija Adamsa i suradnika istraživala je sigurnost i učinkovitost kombinacijske primjene atezolizumaba (humanizirano IgG1 monoklonsko protutijelo na ligand PD-L1 receptora) s nab-paklitakselom (paklitaksel u obliku nanočestica vezanih na albumin) u TNBC-u.¹⁷ Ta multicentrična studija faze Ib uključila je 33 bolesnice s lokalnim recidivom ili metastatskom bolešću koje prethodno nisu liječene ili su primile samo jednu od standardnih terapijskih linija za mTNBC. ORR je kod svih bolesnica bio 39,4%, medijan PFS-a 5,5 mjeseci (95% CI:5,1-7,7), a medijan OS-a iznosio je 14,7 mjeseci (95% CI:10,1 – nije dosegnut). Sve bolesnice razvile su neki oblik nuspojava, dok je toksičnost 3. i 4. stupnja iznosila 73%.

U listopadu 2018. godine u časopisu *New England Journal of Medicine* objavljeni su rezultati IMpassion130, međunarodnog, multicentričnog, randomiziranog klinič-

kog ispitivanja faze III u koje su uključene bolesnice (n = 902) s lokalno uznapredovalim ili mTNBC-om, a koje prethodno nisu primile terapiju za metastatsku bolest.¹⁸ Primarni ciljevi studije bili su OS i PFS uspoređeni između tretiranih skupina unutar populacije s namjerom liječenja (eng. *Intention to treat* – ITT) i populacije s PD-L1 pozitivnom ekspresijom (PD-L1 ekspresija na $\geq 1\%$ tumorskih stanica, 41%). Sekundarni ciljevi obuhvaćali su ORR, trajanje odgovora (engl. *Duration of response* – DOR) i sigurnost primjene atezolizumaba. Bolesnice su bile randomizirane za primanje atezolizumaba uz nab-paklitaksel ili nab-paklitaksela uz placebo. Nab-paklitaksel je bio primijenjen kao intravenska infuzija u dozi od 100 mg/m² tijekom 1., 8. i 15. dana svakog 28-dnevnog ciklusa, bez premedikacije steroidima. Doza atezolizumaba iznosila je 840 mg primijenjena intravenski 1. i 15. dana svakog 28-dnevnog ciklusa. Prema objavljenim rezultatima, dodatak atezolizumaba nab-paklitakselu pokazao je statistički značajnu korist u PFS-u u obje ispitivane skupine (ITT i PD-L1 pozitivnoj). Na ukupnoj studijskoj populaciji pokazalo se da je dodatak atezolizumaba donio numerički, ali ne i statistički značajno veću dobit u OS-u (17,6 vs. 21,3 mjeseci), dok je PD-L1 pozitivna podskupina bolesnica imala i statistički značajno veću dobit u OS-u (15,5 vs. 25 mjeseci; HR = 0,62). Studija je pokazala da kombinirana terapija smanjuje rizik smrtnosti za 20% u ITT populaciji, a za 38% u podskupini PD-L1 pozitivnih bolesnica. Na temelju rezultata te studije, američka Agencija za hranu i lijekove (engl. *Food and Drug Administration* – FDA) odobrila je primjenu atezolizumaba u kombinaciji s nab-paklitakselom, u liječenju lokalno uznapredovalog, inoperabilnog ili mTNBC-a čije stanice sadrže protein PD-L1 ($\geq 1\%$).

Rezultati studije *IMpassion130* učinili su velik pomak u prvolinijskom liječenju mTNBC-a i potiču daljnja ispitivanja kombinacijskih pristupa liječenja sa sinergističnom antitumorskom aktivnošću, korištenjem imunoterapije kao partnera za razne (poli)kemoterapijske protokole ili radioterapiju. Rezultati sigurnosti i učinkovitosti takvih kombinacija još su uvijek uglavnom zasnovani na kliničkim ispitivanjima rane faze.

U tom kontekstu vrijedno je spomenuti studiju *TONIC*, čiji su rezultati prezentirani 2018. godine na kongresu Američkog društva za kliničku onkologiju (engl. *American Society of Clinical Oncology* – ASCO).¹⁹ Radi se o studiji faze II koja je uključila ukupno 70 bolesnica s mTNBC-om (77% prethodno ih je primilo terapiju za metastatsku bolest; 86% bilo je PD-L1 pozitivnih). Bolesnice su randomizirane u skupine koje su u indukcijskoj terapiji (dva tjedna) liječene radioterapijom (n = 12), ciklofosfamidom (n = 12), cisplatinom (n = 13), doksorubicinom (n = 13), a jedna skupina (n = 12) nije primila indukcijsku terapiju. Nakon dva tjedna indukcijske terapije liječenje je nastavljeno monoterapijom nivolumabom (ljudsko monoklonsko anti-PD-1 protutijelo). Liječenje se nastavilo sve dok je bila primjetna klinička korist. Klinički se odgovor na imunoterapiju nivolumabom u svim ispitivanim podskupinama razlikovao. U svakom slučaju ti rezultati ukazuju da je kombinacija kemoterapije ili

radioterapije s terapijom blokade kontrolnih imunomodulacijskih točaka sinergijska i postoji mogućnost da će u budućnosti biti klinički primjenjiva.

NUSPOJAVE LIJEČENJA

Unatoč velikom uspjehu primjene imunoterapije i kombinacijske terapije treba imati na umu da ona nosi ozbiljne i učestalije nuspojave. Sigurnost primjene atezolizumaba temelji se na objedinjenim podacima prikupljenima kod 886 liječenih bolesnika s TNBC-om.²⁰

Najčešće zabilježene imunosno posredovane nuspojave (engl. *Immune-mediated Adverse Events* – imAE) jesu gastrointestinalne u obliku dijareje i kolitisa te dermatološke u obliku crvenila i svrbeža, a manifestiraju se vrlo rano na početku liječenja. Nešto kasnije dolazi do endokrinih nuspojava (npr. tireoiditis, hipofizitis) i autoimunog hepatitisa.²⁰ Incidencija imAE 3. i 4. stupnja kod bolesnika koji su liječeni atezolizumabom u monoterapiji bila je 10 – 16%, a kod onih koji su primili kombinacijsku terapiju (imunoterapija i kemoterapija) zabilježena je znatno češća toksičnost 3. i 4. stupnja (40 – 73%). Od ostalih nuspojava potrebno je istaknuti plućnu toksičnost. U analiziranim podacima zabilježeni su slučajevi pneumonitisa, uključujući šest slučajeva sa smrtnim ishodom (0,7%).²⁰ Nema izravne usporedbe između atezolizumaba i drugih PD-1/PD-L1 inhibitora. Ovisno o težini nuspojava, potrebno je odgoditi primjenu atezolizumaba i primijeniti sistemski kortikosteroid ili druge imunosupresive (npr. infliksimab). Liječenje atezolizumabom trajno se prekida u slučaju razvoja imAE 4. stupnja, izuzev endokrinopatija kontroliranih hormonskom nadomjesnom terapijom.^{21,22} Treba imati na umu da su imAE specifične, mogu nastupiti s vremenskom odgodom te zbog toga obično nisu kontinuirano prepoznate. Nužna je edukacija kliničara i razmjena iskustava o primjeni imunoterapije između onkoloških centara u svrhu boljeg prepoznavanja i zbrinjavanja imAE. Potrebno je kontinuirano raditi i na povećanju svjesnosti bolesnika i njihovih obitelji o znakovima i simptomima koji su važni za rano prepoznavanje tih nuspojava.

PREDIKTIVNI BIOMARKERI

Predviđanje odgovora na pojedino liječenje postala je osnova personaliziranog liječenja tumora. Liječenje protutijelima protiv inhibicijskih molekula na T-limfocitima (anti-PD-1/PD-L1 protutijela), s dodatkom kemoterapije ili bez nje, zahtijeva pažljivu procjenu značajki pojedinog bolesnika i tumora uzimajući u obzir korist i toksičnost takve terapije, ali i njezinu cijenu.

Zanimljivo je spomenuti kako PD-1/PD-L1 izraženost na tumorskim i imunim stanicama kod nekih tumora znači bolji odgovor na *checkpoint* inhibiciju (karcinom pluća, karcinom bubrega, planocelularni karcinom glave i vrata, karcinom mokraćnog mjehura), dok kod nekih nije važna.²³ Rezultati dobiveni naknadnom analizom

IMpassion130 studije upućuju na vrijednost nalaza kvantifikacije i karakterizacije PD-L1 statusa bolesnica s mTNBC-om kao važnog prediktivnog biomarkera odgovora na anti-PD-L1 terapiju.¹⁸ S obzirom na jednostavnost i praktičnost imunohistokemijskog određivanja izraženosti PD-L1 molekule, određene vrijednosti pozitivnosti PD-L1 izraženosti često se uzimaju kao kriteriji uključivanja bolesnika u kliničke studije. Ipak, izražaj PD-1/PD-L1 receptora na tumorskim i imunološkim stanicama nije konstantan i može se s vremenom mijenjati te ga svakako ne možemo smatrati idealnim prediktivnim pokazateljem uspješnosti liječenja.²⁴

Klinički i prediktivni značaj **tumor – infiltrirajućih limfocita** još uvijek nije dovoljno jasan. Pozitivna korelacija između prisutnosti limfocita u tumoru i dužeg preživljavanja dokazana je kod različitih tipova tumora (npr. kolorektalni karcinom, tumori pluća, melanom), a s druge strane kod tumora bubrega, prostate i jetre povezujemo ga s lošom prognozom bolesti.²⁵⁻³⁰ Tumor – infiltrirajući limfociti nisu prisutni u svim tumorima dojke, a poznato je da su HER2 pozitivni i TNBC-ovi imunogeniji nego hormonski pozitivni tumori, a to se djelomično može objasniti i većim udjelom limfocitne infiltracije.³¹ Ne postoje definirani zaključci u pogledu korelacije opsega i tipa limfocitnog infiltrata s progresijom bolesti i odgovorom na određenu terapiju, a patohistološka evaluacija TIL-a kod karcinoma dojke još se uvijek ne radi rutinski. U studiji Loia i suradnika iz 2014. godine ustanovljena je pozitivna povezanost između infiltracije limfocita i prisutnosti presadnica u regionalnim limfnim čvorovima, a dokazali su i pozitivnu korelaciju između veličine limfocitnog infiltrata i veličine tumora.³¹

Nekoliko studija dokazalo je veću korist imunoterapije usmjerene na anti-PD-1/PD-L1 kod bolesnica s visokim udjelom TIL-a u smislu pozitivne korelacije s OS-om i trajanjem odgovora na terapiju.^{32,33} Nesklad u rezultatima djelomično se može objasniti i velikom heterogenošću tumora dojke, koji pokazuju različite molekularne karakteristike i biološko ponašanje. S druge strane, razlike su dijelom uvjetovane i upotrebom različitih kriterija i tehnika za kvantitativnu analizu broja tumorskih limfocita (npr. protočna citometrija, imunohistokemija, metoda hemalaun-eozin) i različitih tehnika interpretacije stupnja odgovora na terapiju.³³

S obzirom na to da se u tumorskom mikrokolišu događaju dinamičke interakcije između stanica imunološkog sustava i tumorskih stanica, koje uzrokuju heterogeničnost i izraženost potencijalno novih tumorskih neoantigena, ne iznenađuje činjenica da još uvijek nemamo primjenjive i reproducibilne prediktivne biomarkere koji bi nam pomogli odabrati najbolji lijek za pojedinu bolesnicu.

ZAKLJUČAK

Zaključno se može reći da je TNBC biološki najagresivniji podtip karcinoma dojke te predstavlja izazov u smislu liječenja, ali i istraživanja biologije samog tumora.

Sustavno liječenje TNBC-a i dalje se temelji na primjeni kemoterapije, ali opravdano je očekivati da će primjena imunoterapije putem inhibitora kontrolnih imunomodulacijskih točaka uskoro postati sastavni dio terapijskog protokola u liječenju bolesnika s TNBC-om. Isto tako obećavajući su rezultati pretkliničkih i ranih kliničkih studija u kojima se ispituju kombinacijski pristupi liječenju korištenjem imunoterapije kao partnera (poli)kemoterapiji ili radioterapiji u svrhu jačanja antitumorskog imunosnog odgovora. Potrebne su daljnje studije koje će razjasniti međureakciju između imunosnih i tumorskih stanica i utvrditi pouzdane prediktivne biomarkere radi poboljšanja selekcije odgovarajućih bolesnika i ukupne terapijske učinkovitosti.

Literatura:

- [1] Perou CM, Sorlie T, Eiesen MB, i sur. Molecular portraits of human breast tumors. *Nature*. 2000;406:747-52.
- [2] Dent R, Trudeau M, Pritchard KI, i sur. Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. *Clin Cancer Res*. 2007;13:4429-34.
- [3] Kassam F, Enright K, Dent R, i sur. Survival outcomes for patients with metastatic triple negative breast cancers: implications for clinical practice and trial design. *Clin Breast Cancer*. 2009;9:29-33.
- [4] Brouckaert O, Wildiers H, Floris G, Neven P. Update on triple-negative breast cancer: prognosis and management strategies. *Int J Womens Health*. 2012;4:511–20.
- [5] Mayer IA, Vandana GA, Lehmann BD, Pietersen JA. New strategies for triple negative breast cancer – deciphering the heterogeneity. *Clin Cancer Res*. 2014;20(4):782-90.
- [6] www.nccn.org: NCCN guidelines Version 2.2019. Breast cancer.
- [7] Tomato F, Papa A, Zaccarelli E, i sur. Triple negative breast cancer: new perspectives for targeted therapies. *Dovepress*. 2015;8:177-93.
- [8] Ford D, Easton DF, Stratton M, i sur. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. The Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet*. 1998;62:676–89.
- [9] Nigro JM, Baker SJ, Preisinger AC, i sur. Mutations in the p53 gene occur in diverse human tumour types. *Nature*. 1989;342:705-8.
- [10] Cimino-Mathews A, Foote JB, Emens LA. Immune Targeting in Breast Cancer. *Oncology (Williston Park)*. 2015;29:375-85.
- [11] Salgado R, Denkert C, Demaria S, i sur. The evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer: recommendations by an International TILs Working Group 2014. *Ann Oncol*. 2015;26(2):259-71.
- [12] Jiang H, Chess L. Regulation of immune responses by T cells. *N Engl J Med*. 2006;354:1166-76.
- [13] La-Beck NM, Jean GW, Huynh C, i sur. Immune checkpoint inhibitors: New insights and current place in cancer therapy. *Pharmacotherapy*. 2015;35(10):963-76.
- [14] Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer*. 2012;12:255-64.

- [15] Nanda R, Chow LQ, Dees EC, i sur. Pembrolizumab in Patients With Advanced Triple-Negative Breast Cancer: Phase Ib KEYNOTE-012 Study. *J Clin Oncol.* 2016;34(21):2460-7.
- [16] Adams S, Schmid P, Rugo HS, i sur. Pembrolizumab monotherapy for previously treated metastatic triple-negative breast cancer: cohort A of the phase II KEYNOTE-086 study. *Ann Oncol.* 2019;30(3):397-404.
- [17] Adams S, Diamond JR, Hamilton E, i sur. Atezolizumab Plus nab-Paclitaxel in the Treatment of Metastatic Triple-Negative Breast Cancer With 2-Year Survival Follow-up: A Phase 1b Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2019;5(3):334-42.
- [18] Schmid P, Adams S, Rugo HS, i sur. Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2018;379(22):2108-21.
- [19] Kok M, Voorwerk L, Hurlings H, i sur. Adaptive phase II randomized trial of nivolumab after induction treatment in triple negative breast cancer (TONIC trial): Final response data stage I and first translational data. *J Clin Oncol.* 2018;36(15):1012–1012.
- [20] K. Eigentler T, C. Hassel J, Berking C, i sur. Diagnosis, monitoring and management of immune-related adverse drug reactions of anti-PD-1 antibody therapy. *Cancer Treatment Reviews.* 2016;45,7–18.
- [21] R. Brahmer J, Lacchetti C, J. Schneider B, i sur. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol.* 2018;36(17):1714–68.
- [22] A. Postow M, Sidlow R, D. Hellmann M. Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade. *N Engl J Med.* 2018;378:158-68.
- [23] Thallinger C, Füreder T, Preusser M, i sur. Review of cancer treatment with immune checkpoint inhibitors: Current concepts, expectations, limitations and pitfalls. *Wien Klin Wochenschr.* 2017;17:1285-9.
- [24] Sharma P. Immune checkpoint therapy and the search for predictive biomarkers. *Cancer J.* 2016; 22(2):68–72.
- [25] Pagès F, Kirilovsky A, Mlecnik B, i sur. In situ cytotoxic and memory T cells predict outcome in patients with early-stage colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2009;27(35):5944–51.
- [26] Hiraoka K, Miyamoto M, Cho Y, i sur. Concurrent 143 infiltration by CD8+ T cells and CD4+ T cells is a favourable prognostic factor in nonsmall-cell lung cancer. *Br J Cancer.* 2006;94(2):275–80.
- [27] Oble DA, Loewe R, Yu P, Mihm MC Jr. Focus on TILs: prognostic significance of tumor infiltrating lymphocytes in human melanoma. *Cancer Immun.* 2009;9:3.
- [28] Bromwich J, McArdle A, Canna K, i sur. The relationship between T-lymphocyte infiltration, stage, tumour grade and survival in patients undergoing curative surgery for renal cell cancer. *Br J Cancer.* 2003;89(10):1906–8.
- [29] MacLennan T, Eisenberg R, Fleshman L, i sur. The influence of chronic inflammation in prostatic carcinogenesis: a 5-year follow-up study. *J Urol.* 2006;176:1012-6.
- [30] Fu J, Xu D, Liu Z, i sur. Increased regulatory T cells correlate with CD8 T-cell impairment and poor survival in hepatocellular carcinoma patients. *Gastroenterology.* 2007;132(7):2328–39.

- [31] Loi S, Michiels S, Salgado R, i sur. Tumor infiltrating lymphocytes are prognostic in triple negative breast cancer and predictive for trastuzumab benefit in early breast cancer: results from the FinHER trial. *Ann Oncol.* 2014;25(8):1544-50.
- [32] De la Cruz-Merino L, Barco-Sánchez A, Henao Carrasco F, i sur. New insights into the role of the immune microenvironment in breast carcinoma. *Clin Dev Immunol.* 2013;2013:785317.
- [33] Mohammed Z, Going J, Edwards J, McMillan C. The role of the tumour inflammatory cell infiltrate in predicting recurrence and survival in patients with primary operable breast cancer. *Cancer Treat Rev.* 2012;38(8):943-55.

SUSTAVI STUPNJEVANJA RIZIKA PRI ODLUCI O LIJEČENJU RANOG RAKA DOJKE – SVJETSKA ISKUSTVA I HRVATSKE MOGUĆNOSTI

Natalija Dedić Plavetić

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

Sažetak

Adjuvantno liječenje ranog raka dojke razvija se u smjeru prilagođavanja intenziteta sistemske terapije karakteristikama samog tumora. Tako se bolesnice s tumorima niskog rizika od povrata bolesti nastoji poštediti kemoterapije, odnosno pribjegava se tzv. deescalaciji adjuvantnog sistemskog liječenja. Nasuprot tome, kod agresivnijih podtipova sistemsko će liječenje biti intenzivnije (tzv. *dose dense* pristup). Agresivnost tumora procjenjuje se na temelju kliničkog rizika ovisno o stadiju bolesti te karakteristikama tumora na osnovi njegova imunohistokemijskog profila, a u posljednje nam vrijeme u tome pomaže i „genski potpis“ tumora. Trenutno je komercijalno dostupno nekoliko testova temeljenih na genskom profiliranju tumora.

Međutim, takvi testovi nisu još uvijek širokodostupni, prvenstveno zbog svoje cijene, iako mogu velik broj bolesnica poštediti toksičnih učinaka kemoterapijskog liječenja. Iako se testovi razlikuju prema genima uključenima u analizu genskog potpisa, njima se dobro probiru bolesnice visokog rizika. Neovisno o tome, još je uvijek potrebno prikupiti što više klasičnih parametara kako bi se što bolje definirala populacija visokog rizika.

Ključne riječi: hormonski ovisni tumori; adjuvantno liječenje; kemoterapijsko liječenje; gensko profiliranje; endokrino liječenje; multigenski potpis.

Procjena rizika od povrata i metastaziranja u raku dojke te procjena dobiti primjene sistemskog liječenja

Najvažniji klasični čimbenici rizika od povrata i udaljene diseminacije u raku dojke jesu dob bolesnice, komorbiditet, veličina tumora, tumorski gradus, broj zahvaćenih limfnih čvorova te HER2 status. Razvijen je cijeli niz prognostičkih alata za procjenu rizika od povrata bolesti, kao i udaljene diseminacije u ranom raku dojke. Jedan je od poznatijih mrežnih alata i adjuvantonline.com. Kako bismo se još

bolje približili karakteristikama samog tumora, razvijeni su multigeniski testovi koji nam preciznije otkrivaju pravu narav pojedinog tumora.

Multigeniski testovi kao prognostički i prediktivni čimbenici u raku dojke

Uporaba DNA mikropostroja (eng. *microarray*) omogućila je molekularnu klasifikaciju raka dojke temeljenu na genskom izražaju. Pet je glavnih podtipova raka dojke prema profilu ekspresije gena dobivenom korištenjem DNA mikropostroja: ER pozitivni / HER2 negativni luminalni A i luminalni B, bazalni podtip (ER negativan i HER2 negativan) HER2 pozitivan te tumori slični normalnom tkivu dojke. Prema retrospektivnim analizama, svaki od navedenih intrinzičkih podtipova raka dojke povezan je s drugačijim preživljenjem bez povrata bolesti te ukupnim preživljenjem.

Nekoliko je ovakvih testova u kliničkoj primjeni. NCCN ih dijeli prema tome imaju li samo prognostičku ili i prediktivnu vrijednost te ovisno o tome koliko i kakve dokaze imaju iz prospektivnih ispitivanja.

Oncotype Dx[®] je test koji koristi polimeraznu lančanu reakciju uz reverznu transkriptazu na RNA izoliranoj iz tumorskog tkiva uklopljenog u parafin, a analizira 21 gen. Spada u najbolje validirane prognostičke testove, a uz prognostičku ima i prediktivnu vrijednost jer predviđa vjerojatnost odgovora na sistemsko liječenje adjuvantnom kemoterapijom u žena koje se liječe bilo tamoksifenom bilo aromataznim inhibitorom kao adjuvantnom endokrinom terapijom. Prognostički nam daje informaciju o riziku lokoregionalnog i udaljenog povrata bolesti u postmenopauzalnih žena. Bolesnice svrstava u niski, umjereni i visoki rizik na temelju bodovanja rizika od povrata bolesti (eng. *recurrence score – RS*).

MammaPrint[®] je test genskog „potpisa“ temeljen na analizi 70 gena koji koristi tehnologiju mikropostroja za analizu ekspresijskog profila tumorskog tkiva raka dojke. Pomaže nam otkriti bolesnice s ranim rakom dojke kod kojih postoji veća vjerojatnost za razvoj udaljene diseminacije bolesti. Američka agencija za hranu i lijekove (FDA) odobrila ga je za uporabu u žena koje imaju bilo hormonski ovisne bilo hormonski neovisne tumore za procjenu rizika od povrata bolesti, ali ne i za predviđanje odgovora na adjuvantnu sustavnu terapiju.

Prosigna[®] (ranije zvan PAM50) jest test s 50 gena koji identificira intrinzičke podtipove raka dojke (luminalni A, luminalni B, HER obogaćeni te bazalnom sličan). Osim toga, taj test generira zbir bodova za rizik od povrata (eng. *risk of recurrence – ROR*) koji je u stanju predvidjeti prognozu postmenopauzalnih žena s hormonski ovisnim rakom dojke. Retrospektivna analiza pokazala je da Prosigna[®] i Oncotype Dx[®] identificiraju sličan postotak bolesnica s niskim rizikom kad se usporedi ROR zbir dobiven analizom 50 gena sa zbirom povrata RS dobivenim analizom 21 gena.

Osim tri gore navedena, u kliničkoj su primjeni još i **Endopredict[®]** i **Breast Cancer Index[®]**, koji su validirani retrospektivno, ali im nedostaju dokazi iz randomiziranih prospektivnih studija.

Mišljenje je panelista NCCN-a da su brojni testovi dobro klinički validirani kao prognostički u smislu procjene lokoregionalnog i udaljenog povrata bolesti. Prema dosadašnjim dokazima, njihovo je mišljenje da je 21-genski test najbolje validiran i kao prognostički i kao prediktivni u smislu procjene tko će najvjerojatnije odgovoriti na sistemsku adjuvantnu kemoterapiju.

Dokazi iz kliničkih studija o prognostičkoj i prediktivnoj vrijednosti multigenskih testova

Studije su pokazale da test baziran na zbiru povrata (*recurrence score* – RS) temeljenom na analizi ekspresije 21 gena može predvidjeti rizik lokoregionalnog i udaljenog povrata kod žena u postmenopauzi liječenih tamoksifenom i onih liječenih aromataznim inhibitorom. Također je pokazano da taj test može biti neovisni prediktor odgovora na adjuvantnu kemoterapiju. Bolesnice s visokim zbirom, tzv. RS-om, u studiji su imale korist od dodatka kemoterapije tamoksifenu, dočim oni s niskim zbirom nemaju benefit od kemoterapije, neovisno o broju pozitivnih limfnih čvorova.

MINDACT je ispitivanje treće faze u kojem se uspoređivao genski potpis temeljen na 70 gena s korištenjem kliničkopatoloških kriterija kod probira bolesnica s rakom dojke bez zahvaćenih limfnih čvorova pazuha ili onih s 1 – 3 pozitivna limfna čvora. Raniji rezultati te studije pokazali su da se analizom 70 gena može probrati bolesnice koje su niskog rizika na temelju genskog potpisa, iako su imale veće tumore ili zahvaćene limfne čvorove pazuha, te se izbjegavanjem kemoterapije kod takvih bolesnica neće kompromitirati krajnji ishod liječenja. Ako bismo takve bolesnice probirali samo na temelju kliničkih karakteristika (veličina tumora i zahvaćenost limfnih čvorova), 50% njih dobilo bi adjuvantnu kemoterapiju, dočim je njih 36% primilo kemoterapiju ako su probirane na temelju genskog potpisa. To znači 14% apsolutnog smanjenja u primjeni adjuvantne kemoterapije.

Prospektivna studija RASTER pokazala je da bolesnice s rakom dojke klasificirane kao niskorizične na temelju analize genskog potpisa 70 gena (od čega njih 85% nije primilo adjuvantnu kemoterapiju) imaju preko 97% vjerojatnosti da su pet godina nakon dijagnoze bez udaljenog povrata bolesti.

Retrospektivna analiza studije ATAC pokazala je da ROR zbroj određen analizom 50 gena testom PROSIGNA u postmenopauzalnih bolesnica liječenih adjuvantno tamoksifenom ili anastrozolom pokazuje kontinuiranu povezanost s rizikom udaljenog povrata nakon 10 godina u bolesnica kako s negativnim, tako i kod onih s pozitivnim limfnim čvorovima pazuha. Austrijska studija ABCSG-8 pokazala je da ROR zbir predviđa rizik od udaljenog povrata bolesti u postmenopauzalnih žena s ranim, hormonski ovisnim rakom dojke.

Nedavno provedena kombinirana analiza studija ATAC i ABCSG-8 pokazala je da je ROR zbir čvrsti prediktor kasnog udaljenog povrata (nakon pet godina) za bolesnice s HR+HER2- rakom dojke s negativnim limfnim čvorovima.

U tijeku je studija RxPONDER koja ispituje donosi li dodatak adjuvantne kemoterapije dobit za bolesnice s hormonski ovisnim HER2 negativnim karcinomima dojke s pozitivnim limfnim čvorovima pazuha i zbirom za povrat bolesti (*recurrence score*) koji iznosi 25 i manje. Rezultate te, ali i ostalih kliničkih studija koje su u tijeku, očekujemo s velikim nestrpljenjem.

Što smo naučili iz rezultata TAILORx studije prezentirane na godišnjem skupu ASCO-a 2018. godine?

TAILORx je druga u nizu nekoliko velikih studija treće faze koja je pokazala vrijednost multigenog profila tumora u hormonski ovisnom HER2 negativnom raku dojke kod kojeg nisu zahvaćeni limfni čvorovi pazuha. U studiji je korišten Oncotype DX test baziran na bodovanju rizika od povrata bolesti (eng. *recurrence score* – RS) temeljenom na izražaju 21 gena. Biološki se rizik prema RS-u klasificira u niski, srednji te visoki rizik. Bolesnice iz skupine niskog rizika karakterizira RS 10, liječene su samo endokrinim liječenjem, imaju odličnu prognozu s preživljenjem bez invazivnog povrata bolesti (eng. *invasive disease-free survival* – iDFS) od čak 93,8% nakon pet godina. Na godišnjem skupu ASCO-a 2018. godine objavljeni su rezultati koji se odnose na najzanimljiviju skupinu srednjeg rizika (RS 11-25). U toj su skupini bolesnice randomizirane, neovisno o njihovu kliničkom riziku, bilo za liječenje endokrinom terapijom bilo za liječenje kemoterapijom, pa potom tek endokrinom terapijom. Ova skupina u cijelosti nije imala dobit od primjene kemoterapijskog liječenja (HR za iDFS iznosio je 1,08, uz 95%-tni interval pouzdanosti (CI) 0,94 – 1,24; P = 0,26). Međutim, dobit od kemoterapije varirala je ovisno o dobi bolesnica te je dobit imala skupina bolesnica starosti 50 godina ili manje koje su imale RS između 16 i 25. Kod njih je zabilježena apsolutna razlika od 6,5 postotnih bodova u učestalosti udaljenog povrata nakon devet godina praćenja po dijagnozi, gdje je manje povrata bilo kod onih koje su osim endokrine terapije primile i adjuvantnu kemoterapiju. Napominjemo da je ovdje većina premenopausalnih bolesnica primala tamoksifen kao adjuvantnu endokrinu terapiju, bez dodatne ovarijske supresije.

Koji su nedostaci studije TAILORx i koja pitanja ostaju bez odgovora?

Podatke za skupinu umjerenog rizika prema RS-u treba gledati u svjetlu činjenice da je unutar te podskupine 74% bolesnica spadalo u grupu klinički niskog rizika, definirano prema veličini tumora i histološkom gradusu. U studiji MINDACT pokazalo se da bolesnice s niskim kliničkim rizikom nemaju korist od uporabe multigenog testa jer nema dobiti od dodatka kemoterapije čak ni kada je rezultat

MammaPrint® testa pokazao visoki rizik. Rezultati analize podskupina niskog i visokog kliničkog rizika nisu još predstavljani, tako da ne možemo direktno komparirati studije MINDACT i TAILORx.

Drugi je nedostatak te studije što se za populaciju žena u perimenopauzi kao i onih priemenopauzalnih koristio tamoksifen kao endokrina terapija, bez dodatne ovarijske supresije. Prema združenim rezultatima kliničkih studija *Suppression of Ovarian Function Trial* (SOFT) i *Tamoxifen and Exemestane Trial* (TEXT), dodatak supresije funkcije jajnika kod predmenopauzalnih žena rezultira značajno višim stopama osmogodišnjeg kako preživljenja bez povrata bolesti tako i ukupnog preživljenja u odnosu na adjuvantno liječenje samim tamoksifenom. Ako bismo primijenili dodatnu ovarijsku supresiju, bi li se pokazala dobrobit od dodatka kemoterapije u podskupini žena starih 50 godina ili manje, a koje su imale RS između 16 i 25, kao u slučaju kad smo dodatak adjuvantne kemoterapije uspoređivali s tamoksifenom samim? Stoga rezultate TAILORx studije treba promatrati i u svjetlu te činjenice.

Kakva je situacija u Hrvatskoj i imamo li iskustava iz kliničke prakse s testovima genskog profiliranja ranog raka dojke?

Gore navedeni testovi nisu na pozitivnoj listi hrvatskog zdravstvenog osiguravatelja HZZO-a. Oni su još uvijek u sporadičnoj primjeni za bolesnice koje same sebi financiraju takvo testiranje. Onkolozi koji se bave rakom dojke dužni su informirati svoje bolesnice i o onim dijagnostičkim i terapijskim mogućnostima koje u Republici Hrvatskoj nisu na teret HZZO-a, ali se time dovode u neugodnu situaciju jer preporučuju nešto što si većina bolesnica ne može financijski priuštiti. U ovom trenutku imamo sporadična testiranja testom OncotypeDx, dočim smo Prosigna test radili na jednoj manjoj grupi bolesnica kada nam je određen broj tih testova bio dostupan pod posebnim uvjetima, čime smo stekli prva značajnija iskustva.

Multigenski testovi nisu još uvijek široko dostupni, prvenstveno zbog svoje cijene, a mogu značajan broj bolesnica poštedjeti toksičnih učinaka kemoterapijskog liječenja. Iako se testovi razlikuju prema genima uključenima u analizu genskog potpisa, oni ipak, unatoč tim razlikama, dobro probiru bolesnice visokog rizika. Neovisno o tome, još je uvijek potrebno prikupiti što više klasičnih prognostičkih parametara kako bi se što bolje definirala populacija visokog rizika.

Literatura:

- [1] Drukker CA, Bueno-de-Mesquita JM, Retel VP i sur. A prospective evaluation of a breast cancer prognosis signature in the observational RASTER study. *Int J Cancer*. 2013;133:929-36.
- [2] Dowsett M, Sestak I, Lopez-Knowles E i sur. Comparison of PAM50 risk of recurrence score with Oncotype Dx and IHC4 for predicting risk of distant recurrence after endocrine therapy. *J Clin Oncol*. 2013;31:2783-90.

- [3] Piccart M, Rutgers E, van' t Veer L i sur. Primary analysis of the EORTC 10041/BIG 3-04 MINDACT study: a prospective, randomized study evaluating the clinical utility of the 70-gene signature (MammaPrint) combined with common clinical-pathological criteria for selection of patients for adjuvant chemotherapy in breast cancer with 0 to 3 positive nodes [abstract]. In: Proceedings of the 107th Annual Meeting of the American Association for Cancer Research; 2016 Apr 16-20; New Orleans, Louisiana: AACR; 2016. Abstract CT039
- [4] Gnant M, Filipits M, Greil R i sur. Predicting distant recurrence in receptor-positive breast cancer patients with limited clinicopathological risk: using the PAM50 Risk of Recurrence score in 1478 postmenopausal patients of the ABCSG-8 trial treated with adjuvant endocrine therapy alone. *Ann Oncol.* 2014;25:339-45.
- [5] Sestak I, Cuzick J, Dowsett M i sur. Prediction of late distant recurrence after 5 years of endocrine treatment: a combined analysis of patients from the Austrian breast and colorectal cancer study group 8 and arimidex, tamoxifen alone or in combination randomized trials using the PAM50 risk of recurrence score. *J Clin Oncol.* 2015;33:916- 22.
- [6] Sparano JA, Gray RJ, Makower DF i sur. Prospective validation of a 21-gene expression assay in breast cancer. *N Engl J Med.* 2015;373:2005-14.
- [7] A phase III, randomized clinical trial of standard adjuvant endocrine therapy +/-chemotherapy in patients with 1-3 positive nodes, hormone receptor-positive and HER2-negative breast cancer with recurrence score (RS) of 25 or less. RXPONDER: A clinical trial RX for positive node, endocrine responsive breast cancer. Clinical Trial ID NCT01272037. Dostupno na: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01272037>.
- [8] Sparano JA, Gray R. TAILORx: Questions Answered, Lessons Learned, and Remaining Knowledge Gaps. *J Clin Oncol.* 2019 Jun 7, doi: 10.1200/JCO.19.00828.
- [9] Sparano JA, Gray RJ, Makower DF i sur. Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2018;379(2):111-121.
- [10] NCCN Breast Cancer Version 2.2019.

UZNAPREDOVALI HER2 POZITIVNI RAK DOJKE: PREVLADAVANJE REZISTENCIJE NA LIJEČENJE

Marija Ban, Eduard Vrdoljak

Klinika za onkologiju, Klinički bolnički centar *Split*

Sažetak

Razvoj i primjena anti HER2 lijekova u liječenju uznapredovalog HER2 pozitivnog raka dojke doveli su do značajnog poboljšanja ishoda liječenja, u smislu produljenja preživljenja bez progresije bolesti i ukupnog preživljenja. Unatoč navedenom, većina bolesnica nažalost, prije ili kasnije razvije progresiju bolesti kao posljedicu stečene ili *de novo* rezistencije. Bolje razumijevanje mehanizama rezistencije te heterogenosti samog tumora i mikrookoliša u kojem se nalazi može dovesti do daljnjeg poboljšanja ishoda liječenja. Postoji više strategija u razvoju lijekova poput dualne blokade receptora, upotrebe konjugata citostatika i protutijela, te primjene tirozin - kinaznih inhibitora. U novije vrijeme istraživanja se usmjeravaju na kombinaciju anti HER2 terapije i drugih molekula poput CDK4/6 inhibitora, inhibitora kontrolnih točaka i mTOR inhibitora. Ti noviji pristupi potencijalno bi mogli dodatno poboljšati ishode liječenja bolesnica s uznapredovalim HER2 pozitivnim rakom dojke.

Cljučne riječi: uznapredovali, HER2 pozitivni rak dojke, rezistencija

1. Uvod

Danas je poznato da rak dojke predstavlja heterogenu skupinu tumora, raznoliku po svojim biološkim obilježjima, odgovoru na liječenje te prognozi. U pokušaju što boljeg definiranja navedenih parametara napravljena je klasifikacija kojom je definirano nekoliko molekularnih podtipova raka dojke, a na temelju izraženosti hormonskih receptora (HR), proliferacijskog biljega Ki 67 i izraženosti HER2 receptora (engl. *human epidermal growth factor receptor*). Unutar navedene klasifikacije opisuju se dva podtipa koja uključuju HER2 pozitivnost, a koji su tema ovog članka: luminalni podtip B, koji je ujedno i HR osjetljiv, i HER2 pozitivni rak dojke koji nema izražene hormonske receptore (1).

HER2 pozitivnost označava prekomjernu ekspresiju HER2 (ErbB2) protoonkogeno koja je prisutna u 20 – 30% slučajeva bolesnica s rakom dojke (2). Označava agresivniji fenotip i, povijesno gledano, lošiju prognozu (3).

Uznappedovali rak dojke još je uvijek, nažalost, uglavnom neizlječiva bolest s medijanom ukupnog preživljenja od tri godine i petogodišnjim preživljenjem od 25% (4). Liječenje navedenih bolesnica ovisi o dobi, općem stanju, komorbiditetima te preferencijama bolesnice, biološkim obilježjima tumora te, što nije manje važno, o činjenici radi li se o *de novo* uznappedovalom raku dojke ili o povratu bolesti (4). Prvi značajniji napredak u liječenju metastatskog HER2 pozitivnog raka dojke bio je dodatak trastuzumaba kemoterapiji temeljenoj na taksanima na temelju Martyjeve i Slamonove studije, koje su pokazale dobit u preživljenju dodatkom trastuzumaba (5, 6). Jasno, kod većine bolesnica razvila se rezistencija na trastuzumab te je bilo nužno istražiti mehanizme rezistencije i razviti nove lijekove koji je potencijalno mogu nadići i posljedično poboljšati ishode liječenja bolesnica s uznappedovalim HER2 pozitivnim rakom dojke. Danas se u liječenju HER2 pozitivnog podtipa metastatskog raka dojke primjenjuje ciljano biološko liječenje koje uključuje monoklonalna protutijela (trastuzumab i pertuzumab), tirozinkinazni inhibitor lapatinib te konjugat citostatika i protutijela (trastuzumab-emtansin, T-DM-1) (7). U ovom radu bit će opisani poznatiji mehanizmi HER2 rezistencije i njihov utjecaj na razvoj novih anti HER2 lijekova.

2. HER2 signalni put

Receptor HER2 pripada obitelji humanog epidermalnog čimbenika rasta koja se sastoji od četiri transmembranska tirozinkinazna receptora (HER1-HER4) (8). Svi imaju sličnu strukturu koja se sastoji od izvanstaničnog dijela na kojem je vezno mjesto za ligand, transmembranskog dijela, intracelularne tirozinkinazne domene (osim HER3) i intracelularnog C-terminalnog kraja s brojnim reziduama tirozina. Vezanjem liganda za izvanstaničnu domenu inducira se dimerizacija dvaju receptora, čime se aktivira tirozinkinazna domena i fosforilacija tirozinskih ostataka. HER2 receptor nema poznati ligand koji se na njega veže, ali je jako važan dimerizacijski partner ostalim receptorima iz HER2 obitelji zbog svoje jako izražene katalitičke aktivnosti (8). Nadalje, njegova izvanstanična domena poprima otvorenu konformaciju koja je nalik ligandom aktiviranom stanju receptora. Ako je HER2 receptor pojačano izražen, on može aktivirati ostale članove HER2 obitelji bez prisutnosti liganda. Takva aktivacija dovodi do kaskadne aktivacije signalnog puta koji potiče proliferaciju stanica preko Ras-mitogen aktivirajućeg protein-kinaznog puta (MAPK) i inhibira staničnu smrt preko fosfatidil-inozitol-3-kinaznog (PI3K)/protein-kinaza B (Akt)/mTOR (engl. *mammalian target of rapamycin*) puta (8, 9).

Trastuzumab u liječenju HER2 pozitivnog raka dojke

Uvođenje najprije trastuzumaba, a kasnije i drugih lijekova poput lapatiniba, pertuzumaba i trastuzumab – emtanzina (T-DM1) u liječenje HER2 pozitivnog raka

dojke znatno je promijenilo ishode liječenja navedene skupine bolesnica (9). Mehanizmi djelovanja trastuzumaba su:

- sprečavanje HER2 dimerizacije,
- smanjivanje izraženosti HER2 receptora preko endocitičke destrukcije receptora,
- akumulacija kinaza ovisnih o ciklinima (engl. *cyclin dependent kinases* – CDK) i inhibitora p27 te posljedični arest staničnog ciklusa,
- indukcija stanične citotoksičnosti ovisne o protutijelima,
- inhibicija konstitutivne HER2 aktivnosti posredovane metaloproteinazama (8).

Kao što je već navedeno, u kombinaciji s kemoterapijom trastuzumab je donio povećanje ukupnog preživljenja i u ranom i u uznapredovalom raku dojke (9). Ipak, dio bolesnica s ranim rakom dojke ipak razvije diseminaciju bolesti, a dio se inicijalno prezentira kao metastatska bolest. Istraživanja su pokazala da se *de novo* metastatska bolest i bolest koja se povratu nakon adjuvantnog liječenja mogu ponašati različito i u smislu odgovora na liječenje i u smislu duljine preživljenja (10, 11). Moglo bi se pretpostaviti da su te razlike barem nekim dijelom uvjetovane prethodnim adjuvantnim liječenjem i potencijalnim razvojem rezistencije. Sama rezistencija na lijek može se definirati kao izostanak pozitivnog odgovora na terapiju (intrinzična rezistencija) ili kao progresija na liječenje nakon inicijalne kliničke koristi (stečena rezistencija) (12).

3. Mehanizmi rezistencije na trastuzumab

S obzirom na činjenicu da je trastuzumab najstariji i najbolje ispitan anti HER2 lijek, najbolje su proučeni mehanizmi rezistencije koji su poslužili i potencijalno će poslužiti za razvoj novih lijekova. U pretkliničkim istraživanjima opisano je nekoliko mehanizama rezistencije. Neki od njih evaluirani su i unutar kliničkih studija u ranom i u uznapredovalom raku dojke bilo kao prognostički bilo kao prediktivni čimbenici. Rezultati tih studija imaju ograničenja koja su posljedica slabije statističke snage za multivarijantne analize, teškoća s dobivanjem adekvatnih uzoraka tumora od svih bolesnica te mogućih promjena u ekspresiji i mutacijskom profilu koje tumor prođe tijekom svoje evolucije (13).

Mehanizmi intrinzične rezistencije na trastuzumab većinom su povezani s inicijalno promijenjenim receptorima bilo da se radi o tzv. krnjim receptorima kojima nedostaje izvanstanično vezno mjesto bilo da postoji poremećaj u nizvodnim dijelovima PI3K/Akt/mTOR signalnog puta (12, 13). Stečena rezistencija najčešće je posljedica alteracija u aktivaciji receptora, primjerice pojačane izraženosti ostalih tirozinkinaznih receptora ili njihovih liganda (12, 13). Ipak neki mehanizmi pojavljuju se u oba oblika rezistencije.

a) *Izbjegavanje stanične citotoksičnosti ovisne o protutijelima*

Devedesetih godina prošlog stoljeća uočena je korelacija između limfocitnih infiltrata i preživljenja u ranom raku dojke (14). U prilog važnosti imunološkog odgovora govore, među ostalim, rezultati studija neoadjuvantnog liječenja u kojima je pokazano da je prisutnost tumorinfiltrirajućih limfocita neovisni prediktor odgovora na kemoterapiju temeljenu na antraciklinima i taksanima (15). Isto tako, podanaliza GepatQuatro studije u kojoj je analiziran dodatak trastuzumaba neoadjuvantnoj kemoterapiji pokazala je znatno veću stopu potpunog patološkog odgovora u skupini bolesnica koje su uz kemoterapiju primile trastuzumab, a da su pri tome imale izraženije tumorinfiltrirajuće limfocite (16). Za svakih 10% povećanja tumorinfiltrirajućih limfocita znatno je rasla stopa potpunog patološkog odgovora (OR: 1,14, 95% CI (1,01 – 1,29), $p = 0,0037$). Imunološki odgovor ima i važnu ulogu u samom terapijskom učinku monoklonalnih protutijela. Trastuzumab se veže za HER2 receptore, svojim Fc fragmentom veže se za Fc receptore izražene na „stanicama ubojicama“ (engl. *natural killer*), antigenprezentirajućim stanicama ili efektorskim imunološkim stanicama koje se posljedično aktiviraju i unište tumorsku stanicu obloženu protutijelom (17). Smatra se da je razina odgovora modulirana vezivanjem protutijela, polimorfizmom receptora na imunostimuliranim stanicama, razinom ekspresije tumorskih antigena na tumorskoj stanici, koncentracijom protutijela i reaktivnosti samih imunoloških stanica u tumorskom mikrookolišu (17). Istraživana je povezanost triju tipova polimorfizma receptora sa stopom odgovora u nekoliko manjih studija, od kojih su neke pozitivne, a neke negativne (16, 18-21). Istraživana je i korelacija ekspresije receptora programirane stanične smrti 1 (engl. *programmed death-1 receptor PD-1*) i njegova liganda PD-L1 koji negativno reguliraju aktivaciju T-stanica u neoadjuvantnom liječenju unutar NeoSphera studije te je pokazano da je ekspresija PD-1 i PDL-1 povezana s nižom stopom potpunog patološkog odgovora (22). Nadalje, analizom tumorskog tkiva adjuvantno liječenih bolesnica u N9831 studiji kreiran je model koji identificira tumore bogate imunogenima. Tumori kod kojih je izraženo više od devet gena iz modela imali su dulji period preživljenja bez povrata bolesti, ali samo skupina koja je primila trastuzumab uz kemoterapiju, za razliku od skupine koja je primala samo kemoterapiju (23). Slijedom navedenog, u tijeku su ispitivanja kombinacije anti HER2 terapije i lijekova koji mogu povećati imunološki odgovor poput anti-PD-1/PD-L1 ili monoklonalnih anti CTLA-4 (engl. *T-lymphocyte-associated protein 4*) protutijela (9).

b) *Ekspresija ostalih tirozinkinaznih receptora i proteina na staničnoj membrani*

Kod pojačane izraženosti ostalih tirozinkinaznih receptora, prije svega ostalih članova HER obitelji, trastuzumab ne može potpuno inhibirati signalni put zbog prisutnosti ostalih liganda i receptora posredovanjem kojih se aktiviraju alternativ-

ni dimerizacijski obrasci (9). Važnu ulogu u nastajanju rezistencije na trastuzumab imaju receptor za epidermalni čimbenik rasta (engl. *epidermal growth factor* – EGFR) i HER3 receptor. Koekspresija EGFR-a kod HER2 pozitivnih tumora dojke povezana je s lošijom prognozom (24, 25). Inhibicija oba receptora u *in vitro* uvjetima pokazala je sinergijski učinak te je, radi postizanja dualne blokade, razvijen lapatinib (26, 27). Lapatinib je mala molekula koja reverzibilno inhibira i ErbB1 i ErbB2 (HER2) tirozinkinaze te blokira MAPK i PI3K signalni put (27). *In vitro*, a kasnije i u kliničkim studijama na bolesnicama s uznapredovalim HER2 pozitivnim rakom dojke koje su progredirale tijekom liječenja trastuzumabom, pokazana je aktivnost i učinkovitost lapatiniba (27, 28). U studiji faze III u kojoj su uspoređeni lapatinib i kapecitabin s kapecitabinom, a nakon progresije na taksane i trastuzumab za uznapredovali HER2 pozitivni rak dojke, dodatak lapatiniba donio je značajno produljenje vremena do progresije bolesti (HR: 0,57 95% CI: 0,43 – 0,77), $p < 0,001$) (29). Kombinacija lapatiniba i trastuzumaba poboljšava ishode liječenja za pacijentice s uznapredovalim rakom dojke koje su progredirale nakon liječenja koje uključuje trastuzumab, što može sugerirati da potencijalna dualna blokada HER2 inhibira aktivaciju signalnog puta i u navedenoj skupini bolesnica (30). U neoadjuvantnoj primjeni kombinacije lapatiniba i trastuzumaba uz kemoterapiju u odnosu na kemoterapiju uz trastuzumab, pokazano je da dualna blokada ima višu stopu potpunog patološkog odgovora (51,3% prema 29%, $p < 0,0001$). Razlike između skupine lapatinib/kemoterapija i trastuzumab/kemoterapija nije bilo (31). Mehanizmi rezistencije na lapatinib nastaju kao posljedica lapatinibom inducirane pojačane regulacije HER3 posredovane kompenzatornom aktivnošću PI3K/akt i FoxO3A puta (32). Ligand za HER3 poput heregulina/neuregulina beta1 igra važnu ulogu u rezistenciji na trastuzumab potičući stvaranje heterodimera HER2 : HER3 koji se ne može potpuno blokirati trastuzumabom (32, 33).

Pertuzumab, monoklonalno protutijelo, veže se na poddomenu II (dimerizacijsko mjesto) izvanstanične domene HER2 receptora sprečavajući HER2 heterodimerizaciju s HER1, HER3 ili HER4 (34). Razvoj pertuzumaba kroz pretkliničke, rane kliničke i kliničke studije donio je velik iskorak u liječenju HER2 pozitivnih bolesnica. Dodatak pertuzumaba prvolinijskom liječenju koje je uključivalo taksan i trastuzumab dovodi do produljenja medijana preživljenja bez progresije bolesti (12,4 prema 18,5 mjeseci, HR: 0,62; 95% CI (0,51 – 0,75%, $P < 0,001$) (35) i ukupnog preživljenja za klinički i statistički značajnih 15,7 mjeseci (40,8 prema 56,6 mjeseci, HR: 0,64, $P = 0,0002$) te se danas kombinacija taksan/trastuzumab/pertuzumab smatra optimalnim prvolinijskim protokolom (7, 36).

c) Izraženost ostalih membranskih receptora

Od ostalih receptora koji bi potencijalno mogli biti povezani s rezistencijom na anti HER2 lijekove, najviše su proučavani transmembranski receptori iz skupine čimbenika rasta nalik inzulinu 1 (engl. *insulin like growth factor 1* – IGR1R) (9). Kada

se na receptore iz navedene skupine veže ligand, aktiviraju se isti oni signalni putevi koji aktiviraju i obitelj HER receptora, primjerice PI3K/Akt/mTOR i MAPK signalni put (37). U pretkliničkim se ispitivanjima rezistencija na trastuzumab povezuje i s Met tirozinkinaznim receptorom; povišenom razinom katekolamina u mikrookolišu tumora i slično, ali to je sve u ranim fazama pretkliničkih ispitivanja (9).

d) Međuodnos signalnih putova posredovanih estrogenskim receptorima i HER2 receptorima

Pojačana ekspresija HER2 receptora povezana je s rezistencijom na tamoksifen u *in vitro* uvjetima (38). Na temelju kliničkih studija poznato je da bolesnice s hormonski ovisnim HER2 pozitivnim rakom dojke imaju nižu stopu odgovora na endokrinu terapiju u odnosu na hormonski ovisne HER2 negativne bolesnice (39). Pretklinički podaci pokazali su da aktivnost estrogenskog receptora može služiti kao zaobilazni put u ER+/HER2+ stanica izloženih lapatinibu i kapecitabinu (39). Nadalje, bolesnice s ER+/HER2+ rakom dojke uključene u neoadjuvantne studije s kemoterapijom i anti-HER2 terapijom imale su nižu stopu potpunog patološkog odgovora u odnosu na HER2+/ER- bolesnice (40). Navedeno oslikava postojanje međuodnosa između HER2 i ER posredovanih signalnih putova te da ciljana terapija usmjerena na jedan put može biti praćena rastom tumora posredovanog aktivacijom drugog signalnog puta (9, 40). Poznato je da su estrogenski receptori zapravo jezgrični receptori koji reguliraju ekspresiju različitih gena poput IGF1R, bcl2, VEGF-R, receptore HER obitelji ili ligande kao što su amfiregulin i TGF α (tzv. estrogenski genomski aktivacijski put) (41). Manja količina estrogenskih receptora nalazi se u citoplazmi, gdje povećavaju aktivnost cikličkog adenozin monofosfata i ostalih drugih glasnika, što aktivira tirozinkinazne receptore poput IGF, EGFR i HER2 (tzv. estrogenski negenomski aktivacijski put) (41). Simultana inhibicija i HER2 i estrogenskih receptora u liječenju metastatskog HER2 pozitivnog hormonski osjetljivog raka dojke pokazala se učinkovitijom u odnosu na samu endokrinu terapiju, iako nijedna studija nije pokazala produljenje ukupnog preživljenja (42-44).

e) Intrinzični poremećaji u HER2 receptoru

Proučavajući mehanizme rezistencije, spoznalo se da postoje tzv. „krnji receptori“ kojima na njihovu karboksi-terminalnom kraju nedostaje ekstracelularna domena, koja je ujedno i vezno mjesto za trastuzumab (45). Nazivaju se p95HER2. Takvi fragmenti mogu nastati kao posljedica djelovanja metaloproteinaza koje su dovele do „otkidanja“ ekstracelularne domene ili zbog drugačije translacije mRNA koja kodira HER2 receptor (46). Ta je hipoteza analizirana u nekoliko retrospektivnih studija u kojima su takvi receptori bili povezani s rezistencijom na trastuzumab, dok u drugima i nisu (9, 46). Retrospektivnom analizom EGF2009 i EGF100151 studija nije pokazana povezanost prisutnosti krnjih HER2 receptora s rezistencijom na lapatinib (29, 46). U CHER LOB studiji 121 bolesnica s lokalno uznapredovalim HER2

pozitivnim rakom dojke randomizirana je primati neoadjuvantnu kemoterapiju uz trastuzumab ili lapatinib ili kombinaciju trastuzumab/lapatinib (47). Tijekom analize ekspresije p95 u toj studiji nije uočena povezanost sa stopom potpunog patološkog odgovora ni u jednoj grani, jasno, uz ograničavajuću činjenicu da je uzorak bio malen te da je nedostajao standardizirani esej za određivanje p95-HER2 (47).

Nadalje, opisana je varijanta HER2 receptora nazvana HER2delta16 u kojoj je na ekstracelularnoj domeni neuravnotežen broj cisteina te je receptor konstitucijski aktivan stvarajući HER2 homodimera, što se isto tako povezuje s rezistencijom na trastuzumab (48).

Za konformacijski oblik i stabilnost HER2 receptora te za njihovu aktivaciju važan je i Hsp90 šaperon kompleks (49). Inhibicija Hsp90 inducira antitumorsku aktivnost i u trastuzumabrezistentnih i u trastuzumabsenzitivnih ksenografta te bi mogli predstavljati potencijalno noviji terapijski put u liječenju HER2 pozitivnog raka dojke (50).

f) Aberantna aktivacija PI3K/Akt/mTOR signalnog puta

PI3K/Akt signalni put može se aktivirati preko HER2 ili nekog drugog tirozin-kinaznog receptora. Može biti i konstitucijski aktivan kao posljedica amplifikacije ili mutacije katalitičke podjedinice PI3KCA ili zbog mutacije ili gubitka ekspresije tumor supresora poput PTEN-a koji inhibiraju signalni put (9, 51, 52). Konstitucijska aktivnost bilo kojeg od navedenih mehanizama nije jednoznačno povezana s rezistencijom na trastuzumab. Metaanaliza u kojoj je istraživana prediktivna uloga PI3KCA mutacije, gubitka PTEN-a i aktivacije PI3K puta pokazala je značajnu povezanost samo između gubitka PTEN-a i rezistencije na trastuzumab u uznapredovaloj bolesti (53). Zbunjujući rezultati vjerojatno su povezani s korištenjem različitih eseja i evaluacije rezultata istih.

Podaci iz kliničkih studija u kojima je neoadjuvantno primjenjivana dualna blokada, a koje su uključivale, uz kemoterapiju, kombinaciju trastuzumab/pertuzumab ili jedan od navedenih lijekova pokazale su veću stopu potpunog patološkog odgovora kod bolesnica kod kojih nije bilo PI3KCA mutacija (47). U CLEOPATRA studiji pacijentice s tumorima koje su imale PI3KCA mutaciju imale su lošiju prognozu neovisno o studijskoj grani (54).

U daljnjem pokušaju poboljšanja ishoda liječenja uznapredovalog HER2 pozitivnog raka dojke razvijen je trastuzumab-emptanzin T-DM1, konjugat protutijela i citostatika povezan stabilnom vezom koji inhibira diobu stanica i inducira staničnu smrt. Koristi se u drugolinijskom liječenju metastatskog HER2 pozitivnog raka dojke, u bolesnica koje su razvile progresiju na prvolinijsko anti HER2 liječenje koje je uključivalo trastuzumab i pertuzumab te kod bolesnica kod kojih se bolest razvila unutar godinu dana od završetka liječenja adjuvantnim trastuzumabom. Učinkovitost navedenog lijeka pokazana je u EMILIA studiji u kojoj je T-DM1 uspoređivan

s dotadašnjom terapijom izbora (kombinacija lapatinib/kapecitabin) donio poboljšanje preživljenja bez progresije bolesti (9,6 mjeseci prema 6,4 mjeseci; HR: 0,65; 95% CI (0,55 – 0,77; $P < 0,001$) i ukupnog preživljenja (30,9 mjeseci prema 25,1 mjesec, HR: 0,68; 95% CI (0,55 – 0,85; $P < 0,001$)) (55). Analizom PI3KCA mutacija u studijskoj populaciji pokazano je da bolesnice s navedenom mutacijom imaju lošiji ishod liječenja u odnosu na bolesnice s divljim tipom u kontrolnoj grani koja je primala lapatinib/kapecitabin, dok u skupini koja je primala T-DM1 nije pokazana razlika u ishodu liječenja s obzirom na navedenu mutaciju (56). Učinak PI3KCA mutacije na lapatinib u suglasju je s neoALTTO studijom, ali ne i ostalim malim neodjuvantnim studijama u kojima nije zabilježena razlika (57). Štoviše, gubitak PTEN-a bio je povezan s višom stopom potpunog odgovora u bolesnica koje su primale lapatinib (58).

U pokušaju reverzije rezistencije na anti HER2 terapiju ispitivan je i mTOR inhibitor everolimus. U BOLERO 1 studiji u prvolinijskom liječenju uznapredovalog HER2 pozitivnog, hormonski ovisnog raka dojke uz tratuzumab i paklitaksel primjenjivao se everolimus u dozi od 10 mg ili placebo (59). U BOLERO 3 studiju uključene su bolesnice s HER2 pozitivnim metastatskim rakom dojke koje su već razvile progresiju bolesti na liječenje koje je uključivalo trastuzumab/paklitaksel (60). Studijsko liječenje uključilo je kombinaciju vinorelbin/trastuzumab uz everolimus u dozi od 5 mg ili placebo. Analizom ukupne populacije BOLERO 1 studije pokazano je da nema razlike u medijanu preživljenja bez progresije bolesti (HR: 0,89, $p = 0,1166$). Nasuprot tome, BOLERO 3 studija pokazala je značajno produljenje preživljenja bez progresije bolesti u skupini koja je primala everolimus, iako je razlika mala (7 vs. 5,78 mjeseci, $P = 0,0067$, HR: 0,78, 95%CI (0,65 – 0,95)). U BOLERO 3 studiju uključena je populacija koja je rezistentna na trastuzumab. Doza everolimusa bila je niža. BOLERO 3 studija pokazala je da bolesnice kod kojih je izražena aktivacija PI3K/Akt/mTOR puta, poznatog mehanizma rezistencije na trastuzumab, imaju veću korist od everolimusa u odnosu na bolesnice kod kojih je aktivnost navedenog puta niska. Analizom subpopulacije hormon-receptor negativnih bolesnica iz BOLERO 1 studije zabilježena je značajna dobit u preživljenju bez progresije bolesti u skupini bolesnica koje su primale everolimus (20,27 vs. 13,08 mjeseci; HR 0,66 (95% CI, 0,48 – 0,91); $P = 0,0049$). I u BOLERO 3 studiji, iako to nije bio jedan od definiranih ciljeva studije, pokazana je veća korist dodatka everolimusa u skupini s hormon-receptor negativnim bolesnicama. Međuigra signalnih putova posredovanih preko HER2 i hormonskih receptora može služiti kao potencijalni mehanizam bijega u bolesnica s hormonski ovisnim tumorima.

U zaključku možemo reći da je introdukcija prije svega trastuzumaba, a potom i ostalih anti HER2 lijekova dovela do značajnog poboljšanja ishoda kod bolesnica s uznapredovalim HER2 pozitivnim rakom dojke. Ipak, bolesnice i nadalje razvijaju progresiju bolesti tijekom liječenja, najprije na trastuzumab, a onda i na ostale lijekove koji su se razvijali u pokušaju nadilaženja rezistencije na trastuzumab. Znanje

o mehanizmima rezistencije dolazi uglavnom iz *in vitro* i iz pretkliničkih studija. Poznavanje mehanizama rezistencije pomoglo je u razvoju novijih anti HER2 lijekova. Za sada, nažalost, nemamo potvrdu nijednog prediktivnog ili prognostičkog biomarkera koji bi bio standardan u svakodnevnom radu te su svakako potrebna daljnja istraživanja.

Literatura

- [1] Hortobagi G, Connlloy JL, D'Orsi CJ, Edge SB, Mittendorf EA, Rugo HS, Solin LJ, Weaver DL, Winchester DJ, Giuliano A. Breast. u.: Amin MB et al AJCC Cancer staging manual, Eighth edition 2017:589-636.
- [2] Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* 1987;235:177-82.
- [3] Yarden Y. The EGFR family and its ligands in human cancer. signalling mechanisms and therapeutic opportunities. *Eur J Cancer* 2001;37 Suppl 4:S3-8.
- [4] Cardoso F, Bergh J, Biganzoli L, i sur. 4th ESO“ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4)“ Annals of Oncology 2018;29:1634-57.
- [5] Marty M, Cognetti F, Maraninchi D, i sur. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group. *J Clin Oncol* 2005;23:4265-74.
- [6] Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, i sur. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001;344:783-92.
- [7] Cardoso F, Costa A, Senkus E, i sur. 3rd ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 3). *Ann Oncol* 2016;28:16-33.
- [8] Hudis CA. Trastuzumab--mechanism of action and use in clinical practice. *N Engl J Med* 2007;357:39-51.
- [9] Luque-Cabal M, Garcia-Tejjido P, Fernandez-Perez Y, Sanchez-Lorenzo L, Palacio-Vazquez I. Mechanisms Behind the Resistance to Trastuzumab in HER2-Amplified Breast Cancer and Strategies to Overcome It. *Clin Med Insights Oncol* 2016;10:21-30.
- [10] Lobbezoo D, Kampen R, Voogd AC, i sur. Prognosis of metastatic breast cancer: Are there differences between patients with *de novo* and recurrent metastatic breast cancer?2014. 1445-51 p.
- [11] Kitagawa D, Horiguchi S-i, Yamashita T, Kuroi K, Shimizu K. Comparison of Outcomes between Women with *de novo* Stage IV and Relapsed Breast Cancer. *Journal of Nippon Medical School*;81:139-47.
- [12] Asic K. Dominant mechanisms of primary resistance differ from dominant mechanisms of secondary resistance to targeted therapies. *Crit Rev Oncol Hematol*;97:178-96.
- [13] Sato F, Saji S, Toi M. Genomic tumor evolution of breast cancer. *Breast Cancer* 2015;23:4-11.
- [14] Aaltomaa S, Lipponen P, Eskelinen M, i sur. Lymphocyte infiltrates as a prognostic variable in female breast cancer. *Eur J Cancer* 1992;28A:859-64.

- [15] Denkert C, Loibl S, Noske A, i sur. Tumor-associated lymphocytes as an independent predictor of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:105-13.
- [16] Loi S, Michiels S, Salgado R, i sur. Abstract S1-05: Tumor infiltrating lymphocytes (TILs) indicate trastuzumab benefit in early-stage HER2-positive breast cancer (HER2+ BC). *Cancer Res* 2013;73(24 Suppl):S1-05.
- [17] Alderson KL, Sondel PM. Clinical cancer therapy by NK cells via antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity. *J Biomed Biotechnol* 2011:379123.
- [18] Musolino A, Naldi N, Bortesi B, i sur. Immunoglobulin G fragment C receptor polymorphisms and clinical efficacy of trastuzumab-based therapy in patients with HER-2/neu-positive metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:1789-96.
- [19] Norton N, Olson RM, Pegram M, i sur. Association studies of Fcγ receptor polymorphisms with outcome in HER2+ breast cancer patients treated with trastuzumab in NCCTG (Alliance) Trial N9831. *Cancer Immunol Res* 2010;2:962-9.
- [20] Hurvitz SA, Betting DJ, Stern HM, i sur. Analysis of Fcγ receptor IIIa and IIa polymorphisms: lack of correlation with outcome in trastuzumab-treated breast cancer patients. *Clin Cancer Res* 2012;18:3478-86.
- [21] Ferris RL, Jaffee EM, Ferrone S. Tumor antigen-targeted, monoclonal antibody-based immunotherapy: clinical response, cellular immunity, and immunoescape. *J Clin Oncol* 2010;28:4390-9.
- [22] Gianni L, Pienkowski T, Im YH, i sur. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012;13:25-32.
- [23] Perez EA, Thompson EA, Ballman KV, i sur. Genomic analysis reveals that immune function genes are strongly linked to clinical outcome in the North Central Cancer Treatment Group n9831 Adjuvant Trastuzumab Trial. *J Clin Oncol* 2015;33:701-8.
- [24] Gallardo A, Lerma E, Escuin D, i sur. Increased signalling of EGFR and IGF1R, and deregulation of PTEN/PI3K/Akt pathway are related with trastuzumab resistance in HER2 breast carcinomas. *Br J Cancer* 2012;106:1367-73.
- [25] Cheng H, Ballman K, Vassilakopoulou M, i sur. EGFR expression is associated with decreased benefit from trastuzumab in the NCCTG N9831 (Alliance) trial. *Br J Cancer* 2014;111:1065-71.
- [26] Moulder SL, Yakes FM, Muthuswamy SK, Bianco R, Simpson JF, Arteaga CL. Epidermal growth factor receptor (HER1) tyrosine kinase inhibitor ZD1839 (Iressa) inhibits HER2/neu (erbB2)-overexpressing breast cancer cells in vitro and in vivo. *Cancer Res* 2001;61:8887-95.
- [27] Xia W, Mullin RJ, Keith BR, i sur. Anti-tumor activity of GW572016: a dual tyrosine kinase inhibitor blocks EGF activation of EGFR/erbB2 and downstream Erk1/2 and AKT pathways. *Oncogene* 2002;21:6255-63.
- [28] Rusnak DW, Affleck K, Cockerill SG, i sur. The characterization of novel, dual ErbB-2/EGFR, tyrosine kinase inhibitors: potential therapy for cancer. *Cancer Res* 2001;61:7196-203.
- [29] Cameron D, Casey M, Press M, i sur. A phase III randomized comparison of lapatinib plus capecitabine versus capecitabine alone in women with advanced breast cancer that has progressed on trastuzumab: updated efficacy and biomarker analyses. *Breast Cancer Res Treat* 2008;112:533-43.

- [30] Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM, i sur. Randomized study of Lapatinib alone or in combination with trastuzumab in women with ErbB2-positive, trastuzumab-refractory metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:1124-30.
- [31] de Azambuja E, Holmes AP, Piccart-Gebhart M, i sur. Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTTO): survival outcomes of a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial and their association with pathological complete response. *Lancet Oncol*;15:1137-46.
- [32] Garrett JT, Olivares MG, Rinehart C, i sur. Transcriptional and posttranslational up-regulation of HER3 (ErbB3) compensates for inhibition of the HER2 tyrosine kinase. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;108:5021-6.
- [33] Hellyer NJ, Kim MS, Koland JG. Heregulin-dependent activation of phosphoinositide 3-kinase and Akt via the ErbB2/ErbB3 co-receptor. *J Biol Chem* 2001;276:42153-61.
- [34] O'Sullivan CC, Connolly RM. Pertuzumab and its accelerated approval: evolving treatment paradigms and new challenges in the management of HER2-positive breast cancer. *Oncology (Williston Park)* 2014;28:186-94, 96.
- [35] Baselga J, Cortes J, Kim SB, i sur. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2012;366:109-19.
- [36] Swain SM, Baselga J, Kim SB, i sur. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med*;372:724-34.
- [37] Hartog H, Wesseling J, Boezen HM, van der Graaf WT. The insulin-like growth factor 1 receptor in cancer: old focus, new future. *Eur J Cancer* 2007;43:1895-904.
- [38] Benz CC, Scott GK, Sarup JC, i sur. Estrogen-dependent, tamoxifen-resistant tumorigenic growth of MCF-7 cells transfected with HER2/neu. *Breast Cancer Res Treat* 1992;24:85-95.
- [39] Wang YC, Morrison G, Gillihan R, i sur. Different mechanisms for resistance to trastuzumab versus lapatinib in HER2-positive breast cancers--role of estrogen receptor and HER2 reactivation. *Breast Cancer Res* 2011;13:R121.
- [40] Baselga J, Bradbury I, Eidtmann H, i sur. Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTTO): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet* 2012;379:633-40.
- [41] Lee AV, Cui X, Oesterreich S. Cross-talk among estrogen receptor, epidermal growth factor, and insulin-like growth factor signaling in breast cancer. *Clin Cancer Res* 2001;7:4429s-35s; discussion 11s-12s.
- [42] Kaufman B, Mackey JR, Clemens MR, i sur. Trastuzumab plus anastrozole versus anastrozole alone for the treatment of postmenopausal women with human epidermal growth factor receptor 2-positive, hormone receptor-positive metastatic breast cancer: results from the randomized phase III TAnDEM study. *J Clin Oncol* 2009;27:5529-37.
- [43] Johnston S, Pippen J, Jr., Pivot X, i sur. Lapatinib combined with letrozole versus letrozole and placebo as first-line therapy for postmenopausal hormone receptor-positive metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:5538-46.
- [44] Huober J, Fasching PA, Barsoum M, i sur. Higher efficacy of letrozole in combination with trastuzumab compared to letrozole monotherapy as first-line treatment in patients with HER2-positive, hormone-receptor-positive metastatic breast cancer - results of the eLEcTRA trial. *Breast* 2009;21:27-33.

- [45] Arribas J, Baselga J, Pedersen K, Parra-Palau JL. p95HER2 and breast cancer. *Cancer Res* 2011;71:1515-9.
- [46] Scaltriti M, Rojo F, Ocana A, i sur. Expression of p95HER2, a truncated form of the HER2 receptor, and response to anti-HER2 therapies in breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:628-38.
- [47] Guarneri V, Dieci MV, Frassoldati A, i sur. Prospective Biomarker Analysis of the Randomized CHER-LOB Study Evaluating the Dual Anti-HER2 Treatment With Trastuzumab and Lapatinib Plus Chemotherapy as Neoadjuvant Therapy for HER2-Positive Breast Cancer. *Oncologist* 2015;20:1001-10.
- [48] Castiglioni F, Tagliabue E, Campiglio M, Pupa SM, Balsari A, Menard S. Role of exon-16-deleted HER2 in breast carcinomas. *Endocr Relat Cancer* 2006;13:221-32.
- [49] Scaltriti M, Serra V, Normant E, i sur. Antitumor activity of the Hsp90 inhibitor IPI-504 in HER2-positive trastuzumab-resistant breast cancer. *Mol Cancer Ther* 2011;10:817-24.
- [50] Chandarlapaty S, Scaltriti M, Angelini P, i sur. Inhibitors of HSP90 block p95-HER2 signaling in Trastuzumab-resistant tumors and suppress their growth. *Oncogene* 2013;29:325-34.
- [51] Miller TW, Rexer BN, Garrett JT, Arteaga CL. Mutations in the phosphatidylinositol 3-kinase pathway: role in tumor progression and therapeutic implications in breast cancer. *Breast Cancer Res* 2011;13:224.
- [52] Wu RC, Li X, Schonthal AH. Transcriptional activation of p21WAF1 by PTEN/MMAC1 tumor suppressor. *Mol Cell Biochem* 2000;203:59-71.
- [53] Majewski IJ, Nuciforo P, Mittempergher L, i sur. PIK3CA mutations are associated with decreased benefit to neoadjuvant human epidermal growth factor receptor 2-targeted therapies in breast cancer. *J Clin Oncol* 2015;33:1334-9.
- [54] Baselga J, Cortes J, Im SA, i sur. Biomarker analyses in CLEOPATRA: a phase III, placebo-controlled study of pertuzumab in human epidermal growth factor receptor 2-positive, first-line metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2016;32:3753-61.
- [55] Verma S, Miles D, Gianni L, i sur. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2012;367:1783-91.
- [56] Baselga J, Lewis Phillips GD, Verma S, i sur. Relationship between Tumor Biomarkers and Efficacy in EMILIA, a Phase III Study of Trastuzumab Emtansine in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. *Clin Cancer Res* 2016;22:3755-63.
- [57] Dave B, Migliaccio I, Gutierrez MC, i sur. Loss of phosphatase and tensin homolog or phosphoinositol-3 kinase activation and response to trastuzumab or lapatinib in human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing locally advanced breast cancers. *J Clin Oncol* 2013;29:166-73.
- [58] Majewski IJ, Nuciforo P, Mittempergher L, i sur. PIK3CA mutations are associated with decreased benefit to neoadjuvant human epidermal growth factor receptor 2-targeted therapies in breast cancer. *J Clin Oncol* 2013;33:1334-9.
- [59] Hurvitz SA, Andre F, Jiang Z, i sur. Combination of everolimus with trastuzumab plus paclitaxel as first-line treatment for patients with HER2-positive advanced breast cancer (BOLERO-1): a phase 3, randomised, double-blind, multicentre trial. *Lancet Oncol* 2015;16:816-29.
- [60] Andre F, O'Regan R, Ozguroglu M, i sur. Everolimus for women with trastuzumab-resistant, HER2-positive, advanced breast cancer (BOLERO-3): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:580-91.

PREKOMJERNO LIJEČENJE KOD RAKA DOJKE – *PRIMUM NIL NOCERE*

Josipa Jović Zlatović

Odjel interne medicine, Odsjek onkologije i hematologije
Opća bolnica Šibensko-kninske županije

Sažetak

Povijesno gledano, još od Hipokrata klinički pristup *primum nil nocere* ostaje glavno načelo u medicini. Izbjegavanje nepotrebnog ili neučinkovitog liječenja danas bi trebalo biti jedan od glavnih ciljeva u onkologiji. Više nego za bilo koju drugu vrstu raka, liječenje raka dojke podržano je stalnim kliničkim istraživanjima koja su otkrila načine za sigurno „deeskalacijsko liječenje“ kako u kirurgiji, tako i u radioterapijskom i sustavnom liječenju raka dojke, uz optimalno selekcioniranje bolesnica kod kojih se sa sigurnošću može odustati od potencijalno toksičnog liječenja. Usprkos kliničkim dokazima, stavlajući fokus na toksičnost i troškove koji mogu rezultirati prekomjernim liječenjem, danas se brojne bolesnice s ranim rakom dojke liječe znatno agresivnijom terapijom nego što je potrebno za postizanje značajnih rezultata, u smislu preživljenja bez znakova bolesti i ukupnog preživljenja. Prekomjerno liječenje može dovesti do čitavog spektra nuspojava, koje su vrlo često prisutne i godinama nakon završetka liječenja te nerijetko dovode do značajnih fizičkih i psihosocijalnih morbiditeta. U budućnosti će trebati poticati „deeskalacijska“ istraživanja kako bi se dobilo više relevantnih rezultata odnosa učinkovitosti i toksičnosti u liječenju raka dojke, poboljšavati komunikaciju i informiranost bolesnica te poticati njihovu aktivniju ulogu u odlukama o liječenju.

Ključne riječi: rak dojke; prekomjerno liječenje; deeskalacija; trastuzumab, toksičnost.

Uvod

Rak dojke izrazito je heterogena bolest. Ekspresija estrogenih (ER), iprogesteronskih (PgR) receptora, receptora za humani epidermalni čimbenik rasta 2 (HER2) te indeksa proliferacije Ki67 danas predstavljaju najvažnije čimbenike na temelju kojih se definira liječenje raka dojke. S obzirom na genska obilježja u kojima se pri klasifikaciji u obzir uzimaju i ER, PgR, HER2 receptor, Ki67, rak dojke klasificiran je kao luminalni A, luminalni B, HER2 pozitivni, bazalnima nalik (*basal like*) te podtip

nalik normalnom tkivu dojke (*normal breast like*). Navedeni podtipovi razlikuju se po biološkom ponašanju i odgovoru na lokoregionalno i sustavno liječenje. Korelacijom s kliničkim ishodom dokazano je da najmanji rizik od lokoregionalnih recidiva (LRR) i udaljene bolesti imaju tumori luminalne podskupine A, dok najlošiji imaju HER2 pozitivni i *basal like*, od kojih je najzastupljenija podskupina tzv. trostruko negativni rak dojke [1,2]. Napretkom u molekularnom profiliranju danas se selekcioniraju bolesnice kod kojih bi deeskalacijski pristup u kirurgiji, radioterapiji i sustavnom liječenju ranog raka dojke mogao biti sigurna opcija liječenja, uz istodobno smanjenje nuspojava i povećavanje troškova liječenja [3]. Poštedno kirurško liječenje dojke (*Breast Conserving Surgery – BCS*), u usporedbi s mastektomijom, dovelo je do smanjenja psihosocijalnih morbiditeta, pozitivnijeg stava prema vlastitom tijelu i bolje kvalitete života, dok je, prema rezultatima ALMANAC studije, veća pojavnost limfedema i utrnulosti ruke kod bolesnica koje su podvrgnute disekciji limfnih čvorova pazušne jame u odnosu na biopsiju limfnog čvora čuvara (14% vs. 7% $p = 0,002$ te 19% vs. 8,7% $p < 0,001$) [4,5]. Napredak u liječenju ranog raka dojke doveo je do znatnog povećanja broja izliječenih bolesnica s dugogodišnjim preživljenjem bez znakova bolesti (*disease-free survival – DFS*), ali i povećao broj neželjenih posljedica liječenja, koje se mogu osjećati i godinama nakon završetka liječenja. Adjuvantna radioterapija, kao dio standardnog liječenja ranog raka dojke nakon BCS-a povećala je rizik od nastanka koronarne bolesti srca kao važnog uzroka morbiditeta i mortaliteta bolesnica izliječenih od raka dojke. Mortalitet od kardijalne toksičnosti u pozitivnoj je korelaciji s dobi pri postavljanju dijagnoze. Analiza podataka 2.168 bolesnica s ranim rakom dojke liječenih u razdoblju 1958. – 2011. u Švedskoj i Danskoj pokazala je da se rizik od nastanka velikog koronarnog događaja (infarkt miokarda, koronarna revaskularizacija, smrt od ishemijske bolesti srca) povećava za 74% s porastom srednje doze na srce od 1 Gy ($p < 0,001$), rizik raste unutar nekoliko godina od provedenog zračenja i nastavlja se tijekom desetljeća, neovisno o ranije prisutnim srčanim čimbenicima rizika [6,7]. Primjena adjuvantne kemoterapije i biološke terapije kod starijih bolesnica s ranim rakom dojke dodatno povećava rizik od kongestivnog srčanog zatajavanja i kardiomiopatije u odnosu na starije bolesnice koje nisu liječene adjuvantnom sustavnom terapijom. Prema podacima iz literature, fibrozni iradijacijski pneumonitis i nastanak sekundarnih tumora češći su kod starijih bolesnica. Prema rezultatima analize *Chen i sur.* iz 2012. kojom je obuhvaćeno 45.537 starijih žena s ranim rakom dojke nakon perioda praćenja od 3 godine pokazano je da je omjer rizika od nastanka kardijalnih događanja primjenom trastuzumaba 1,78 ($p < 0,001$), antraciklina i trastuzumaba 2,32 ($p < 0,001$) te antraciklina 1,12 ($p = 0,021$). *Jeanne i sur.* 2018. godine objavljuju rad u kojem nalaze da starije bolesnice s ranim rakom dojke u dobi ≥ 60 godina koje su inicijalno liječene adjuvantnom kemoterapijom imaju značajne poremećaje kognitivnih funkcija s porastom dobi ($p < 0,001$). U tom istraživanju ispitivana je i genetska predispozicija za kognitivna ošte-

ćenja utvrđivanjem povezanosti između alela ApoE ϵ 4 genotipa (apolipoprotein E) i adjuvantne terapije te je ustanovljeno da je ϵ 4+ genotip povezan sa značajnom deterioracijom kognitivnih sposobnosti kod bolesnica koje su liječene kemoterapijom. O tome kakav je učinak adjuvantne kemoterapije na radni status i zaposlenost bolesnica, izvijestilo je istraživanje *Reshme i sur.* Analiza podataka 1.026 bolesnica s ranim rakom dojke starosti < 65 godina, koje su završile liječenje i bile bez bolesti, u SAD-u pokazala je sljedeće: 76% bolesnica bilo je u radnom odnosu prije dijagnoze raka dojke, nakon medijana praćenja od 4 godine njih 30% i dalje je bilo nezaposleno, a od toga veća nezaposlenost uočena je kod bolesnica koje su liječene kemoterapijom (38% vs. 27%, $p = 0,003$). Njih 50% izjavilo je da želi raditi, a 31% da aktivno traži posao. I o tim bi rezultatima trebalo razmišljati prilikom odluke o primjeni adjuvantne kemoterapije [8-10].

Prekomjerno kirurško liječenje raka dojke

Gledano kroz povijest, smjernice kirurškog pristupa u kirurgiji dojke mijenjale su se od vrlo radikalnog, mutilirajućeg operativnog zahvata po *Halstedu* preko manje radikalnog zahvata po *Maddenu* do BCS-a kao danas najčešće terapijske opcije u liječenju ranog invazivnog raka dojke (*Early Invasive Breast Cancer – EIBC*). Osim poštudne operacije, kod ranog invazivnog raka BCS se sastoji i od biopsije limfnog čvora čuvara (*Sentinel Lymph Node Biopsy – SLNB*) i/ili rjeđe disekcije limfnih čvorova prve dvije etaže istostrane pazušne jame (*Axillary Lymph Node Dissection – ALND*). Unatoč činjenici da je kombinacija poštudnog kirurškog zahvata i postoperativne radioterapije (RT) jednakovrijedna radikalnom zahvatu, i dalje su u kliničkoj praksi učestali radikalni zahvati [11,12]. SLNB se smatra standardnim postupkom kod većine bolesnica s ranim rakom dojke, osim onih s cT3-T4 stadijem bolesti te inflamatornim rakom dojke, dok se danas o ALND-u govori u smislu prekomjernog kirurškog liječenja. Promjene u razumijevanju biologije raka dojke te razvoj učinkovitog radioterapijskog i sustavnog liječenja doveli su do snažnog utjecaja na lokalnu kontrolu bolesti, dok se rizik od LRR-a vezuje s biološkom agresivnošću tumora, a ne ranije prihvaćenom veličinom operativnog zahvata [13,14]. Rezultati studije ACOSOG Z0011 (*The American College of Surgeons Oncology Group*) pokazali su da ALNB kod bolesnica s cT1-T2N0 te 1 – 2 metastatska sentinel limfna čvora nakon SLNB-a i BCS-a nije donijela značajnu razliku u 10-godišnjem ukupnom preživljenju (86,3% vs. 83,6%), preživljenju bez pogoršanja bolesti (80,2 vs. 83,6%) te lokoregionalnom recidivu u usporedbi s bolesnicama kojima nije urađen ALND. Kod svih bolesnica nakon BCS-a provedena je postoperativna radioterapija te adjuvantna sustavna terapija ako je bila indicirana. To istraživanje promijenilo je dotadašnju paradigmu kirurškog pristupa kod kojeg su sve bolesnice s pozitivnim sentinel limfnim čvorom bile obvezno podvrgnute ALND-u. *Morrow i sur.* objavili su rad o stavu kirurga

o ALND-u nakon SLNB pozitivnog 1 – 2 limfna čvora te implementiranju rezultata ACOSOG Z0011 u svakodnevnu kliničku praksu. Rezultati su pokazali da od 488 anketiranih kirurga njih 49% i dalje preferira ALND nakon jednog metastatskog sentinel limfnog čvora i BCS-a, a nakon dva čak njih 62,6%, što ukazuje na velike varijacije u prihvaćanju ograničene kirurgije dojke [15,16]. Prema konsenzusu St Gallen 2019, 56,5% mišljenja je da se kod bolesnica starijih od 70 godina, s tumorom (cT1N0, luminal A) može izostaviti SLNB. Nekada se prekomjernost kirurškog zahvata očitovala i u kirurškim stavovima prema veličini sigurnosnih margina od „što šireg reznog ruba“ do današnjeg stava o adekvatnom kirurškom resekcijском rubu koji je definiran nepostojanjem tumora na rubu preparata kod invazivnog te kod duktalnog karcinoma *in situ* (DCIS) ≥ 2 mm [17,18].

U SAD-u i nekim dijelovima Europe bilježi se kontinuiran porast kontralateralne profilaktičke mastektomije (*contralateral prophylactic mastectomy* – CPM) kod unilateralnog raka dojke i bez genetske predispozicije i opterećenja obiteljskom anamnezom. Operacija kontralateralne zdrave dojke nije potvrdila jasnu dobit u OS-u osim kod mladih žena s trostruko negativnim ranim rakom dojke koje su nositeljice mutacija tumor supresor gena BRCA1 i BRCA2 (*Breast Cancer 1-2*). Bilateralnoj mastektomiji pogoduje složeno djelovanje mnogih čimbenika od psiholoških aspekata bolesnice do kirurške preporuke o postizanju rekonstruktivnih simetrija, no malo se zna o interakciji liječnika i bolesnica u donošenju odluke. To je motiviralo *Jagsi i sur.* da 2014. istraže motiviranost i znanje bolesnice o CPM-u te utjecaj kirurga na odluku o CPM-u uključivši u istraživanje 3.631 ženu s novodijagnosticiranim ranim rakom dojke. Njih 61,6% liječeno je BCS-om, 21,2% mastektomijom, a 17,3% podvrgnuto je CPM-u. Većina anketiranih bolesnica mišljenja je da CPM jako utječe na preživljenje, a čimbenici povezani s CPM-om uključivali su bijelu rasu, mlađu životnu dob, višu razinu obrazovanja te privatno zdravstveno osiguranje. Od 65% bolesnica bez genetskog rizika, 40% dobilo ih je kiruršku preporuku protiv CPM-a, od kojih je 1,9% imalo CPM, za razliku od 19% koje su liječene CPM-om, a nisu imale nikakvu preporuku kirurga. Navedeno istraživanje ukazuje na važnost učinkovitije komunikacije liječnik – pacijent kako bi se smanjilo potencijalno prekomjerno kirurško liječenje ranog raka dojke [19-23].

Prekomjerno liječenje radioterapijom kod raka dojke

Rezultati EBCTCG (*Early Breast Cancer Trialist's Collaborative Group*) metaanalize iz 2011. u kojoj su evaluirani podaci 10.801 bolesnice iz 17 randomiziranih studija pokazuju da je postoperativnaradioterapija nakon BCS-a kod pN0 prepоловила 10-godišnji rizik od povrata bolesti s 31% na 15,6% ($p < 0,00001$) te smanjila 15-godišnji rizik od smrti na 1/6, s 20,5% na 17,2% (apsolutno smanjenje 3,3%; 95% CI: 0,8 – 5,8, 2P = 0,005). Smanjenje rizika varira s obzirom na dob, ER status, liječenje hormon-

skom terapijom (HT) i opsežnost kirurškog zahvata. Indolentnija priroda bolesti starijih bolesnica i njihova ograničena zastupljenost u kliničkim istraživanjima dovodi u pitanje rutinsku primjenu postoperativne radioterapije u starijoj životnoj dobi [24]. Tom problematikom bavilo se nekoliko kliničkih istraživanja. PRIME II studija *Kunklera i sur.* obuhvatila je 1.326 bolesnica s ranim rakom dojke niskog rizika, dobi ≥ 65 godina (T1-T2 < 3 cm, N0, M0, gr I/II, ER+), od kojih je liječenje jedne podskupine nakon BCS-a obuhvaćalo radioterapiju u kombinaciji s hormonskom terapijom (RT + HT), a druge samo hormonsku terapiju (HT). Rezultati publicirani 2015. u *Lancetu* pokazali su nakon 5-godišnjeg praćenja statistički značajno smanjenje lokalnog povrata bolesti dodatkom radioterapije (4,1% vs. 1,3%, $p = 0,0002$), bez statističke značajnosti u OS-u ($p = 0,34$), i drugim ciljevima. Ti autori zaključili su da je 5-godišnja stopa lokalnog povrata bolesti dovoljno niska, te se može razmotriti izostavljanje postoperativne radioterapije u toj podskupini bolesnica [25]. U starijoj CALGB 9343 studiji *Hughes i sur.* analizirano je 636 bolesnica liječenih u razdoblju 1994. – 1999. s ranim rakom dojke ≥ 70 godina (T1, N0, M0, ER+) koje su nakon BCS-a liječene radioterapijom u kombinaciji s tamoksifenom ili samo tamoksifenom. Nakon prosječnog perioda praćenja od 12,6 godina 10-godišnja stopa lokalnog povrata bolesti u podskupini koja je liječena hormonskom terapijom prema skupini u kojoj je liječena i radioterapijom iznosila je 10% vs. 2% ($p < 0,001$). Nije bilo statističke značajnosti u OS-u (66% vs. 67%). Iako su razlike u lokalnom recidivu bile statistički značajne, dodavanje radioterapije nije rezultiralo statističkim značajnostima u aksilarnom recidivu, udaljenoj bolesti te specifičnom preživljenju od raka dojke [26]. Studija *Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group* (ABCSCG) pokazala je da je dodatak RT +/- boost nakon BCS-a kod žena ≥ 65 godina (T1,T2 < 3 cm, N0, M0, gr I/II, HR+) koje su liječene hormonskom terapijom (tamoksifenom ili anastrozolom), nakon perioda praćenja od 53,8 mjeseci rezultirao nižom 5-godišnjom stopom lokalnog recidiva nego kod bolesnica koje nisu liječene radioterapijom (0,4 vs. 5,1%, $p = 0,002$, HR 10,2), bez razlike u OS-u i udaljenoj bolesti [27]. Slične rezultate polučila je i BASO-2 studija *Blamey i sur.*, koja je uključila mlađe bolesnice nego u ranijim studijama, prosječne dobi 57 godina, s dijagnosticiranim ranim rakom dojke niskog rizika, dizajna 2 x 2 (s radioterapijom ili bez nje i s tamoksifenom ili bez njega). Nakon 10-godišnjeg prosječnog perioda praćenja dobiveni rezultati pokazuju da radioterapija i tamoksifen imaju sličnu stopu lokalnog povrata bolesti (HR 0,37, CI 0,22 – 0,61, $p < 0,001$ i HR 0,33, CI 0,15 – 0,7, $p < 0,004$). Godišnja stopa povrata bolesti nakon BCS-a bez radioterapije u odnosu na BCS s radioterapijom bila je 1,9% vs. 0,7%, iznosila je 0,8% s tamoksifenom i 0,0% s radioterapijom i tamoksifenom. Autori te studije zaključili su kako je i u niskorizičnih bolesnica stopa lokalnog povrata bolesti i dalje velika, iako nije ustanovljena značajna razlika u OS-u. Treba napomenuti kako je većina bolesnica u tim istraživanjima liječena tamoksifenom, dok su standard liječenja postmenopausalnih bolesnica aromatazni inhibitori (AI), čija bi primjena trebala dove-

sti do daljnjeg smanjenja lokalnog povrata bolesti. Svi podatci upućuju na to kako se u odabranim podskupinama bolesnica ≥ 70 godina (T1, N0, M0, HR+) koje se nakon BCS-a liječe hormonskom terapijom (tamoksifenom ili aromataznim inhibitorima) može izostaviti radioterapija, što se preporučuje i u smjernicama NCCN-a (*National Comprehensive Cancer Network*). *Chu i sur.* 2017. publicirali su rezultate istraživanja o izostavljanju radioterapije u kliničkoj praksi u populaciji kod niskorizičnih bolesnica ≥ 70 godina, stadija I, ER+, u periodu 2000. – 2004. godine (prije CALGB 9343) u odnosu na 2005. – 2009. (poslije CALGB 9343). Ti autori zaključili su da je, nakon objave rezultata studije CALGB, korištenje radioterapije smanjeno za svega 4,1% (sa 71,6% prije CALGB-a na 67,5% nakon CALGB-a, $p < 0,001$) te minimalno utječu na promjenu kliničke prakse [28-31].

Prekomjerno liječenje sustavnom adjuvantnom kemoterapijom kod ranog raka dojke

Rezultati EBCTCG metaanalize pokazuju da adjuvantna kemoterapija (KT) smanjuje relativni rizik od povratka bolesti i smrti, a taj je učinak proporcionalno veći kod mlađih žena te se povezuje sa statusom limfnih čvorova, stupnjem zloćudnosti tumora, odnosno adjuvantnom hormonskom terapijom [32]. Luminalni tumori čine više od 50% svih karcinoma dojke. Radi se o skupini vrlo heterogenih tumora s velikom varijabilnošću u genskoj ekspresiji i odgovoru na onkološko liječenje. Luminalni tumori (A i B) uz ekspresiju gena za ER ekspimiraju gene karakteristične za luminalne epitelne stanice (CK8/18). Luminalni A tumori obilježeni su visokom ekspresijom ER, niskom ekspresijom HER2 gena, niskim Ki67. Luminalni B tumori povezani su s ekspresijom ER, niskom ili odsutnom PgR ekspresijom, varijabilnom HER2 ekspresijom i visokim Ki67, te su prognostički lošiji od luminalnih A tumora. Luminalni B podtip ima veću korist od primjene adjuvantne kemoterapije od luminalnih A tumora. Jedno od najizazovnijih pitanja jest koje bolesnice s luminalnim tumorima mogu biti pošteđene adjuvantne kemoterapije. U tom kontekstu važna su inovativna istraživanja koja su pokušala riješiti to pitanje korištenjem prognostičkih multigenskih testova. Kod bolesnica s ranim rakom dojke MammaPrint test, koji koristi tehnologiju DNA mikropostroja za analizu ekspresije 70 gena, ima prognostički značaj.

Prospektivna randomizirana studija MINDACT (*Microarray in Node negative and 1-3 positive lymph node Disease may Avoid Chemotherapy*) Cardoso i sur. osmišljena je kako bi ponudila potencijalne dokaze kliničke koristi upotrebom MammaPrint testa uz standardne kliničke i patološke kriterije u odabiru bolesnica koje bi imale koristi od liječenja adjuvantnom kemoterapijom. U to istraživanje uključene su 6.693 žene s ranim rakom dojke (ER+, N0 i N1, HER2 negativni) kod kojih je procijenjen genomski rizik upotrebom MammaPrint testa i kliničko-patološki rizik (koristeći

modificiranu verziju Adjuvant! Online). Glavni cilj bio je procijeniti 5-godišnju stopu preživljenja bez distalnih metastaza kod bolesnica koje su imale visok klinički i nizak genomski rizik, a nisu liječene kemoterapijom u odnosu na bolesnice liječene kemoterapijom. Kod bolesnica s visokim kliničkim i niskim genomskim rizikom koje su bile pošteđene kemoterapije, temeljeno na MammaPrint testu, u 5-godišnjem razdoblju stopa preživljenja bez udaljenih distalnih metastaza iznosila je 94,7% (95% CI 92,5 – 96,2), apsolutna razlika u omjeru preživljenja između tih bolesnica i onih koje su primile kemoterapiju iznosila je 1,5%. Izneseni rezultati sugeriraju da oko 46% žena s visokim kliničkim rizikom ne treba kemoterapiju. Prospektivna randomizirana TAILORx studija (*The Trial Assigning Individualized Options for Treatment Rx*) inkorporirala je test genomskog molekularnog profiliranja (*test 21-gena -Oncotype DX*) u donošenje kliničkih odluka kako bi se žene selekcionirale i poštedjele neželjenih, nepotrebnih nuspojava kemoterapije. Ta prospektivna randomizirana studija evaluirala je podatke 10.235 bolesnica s ranim rakom dojke (T1c-T2, N0, M0, ER+, HER-2 neg.) koje su prema kliničko-patološkom riziku procijenjene za primjenu adjuvantne kemoterapije. Bolesnice su kategorizirane u tri podskupine prema *recurrence score (RS)* Oncotype DX testu. Bolesnice u skupini s najnižim RS-om (< 11) primale su hormonsku terapiju, one sa srednjim RS-om (11 – 25) liječene su hormonskom terapijom (HT) ili hormonskom terapijom u kombinaciji s kemoterapijom (KT + HT), a one s visokim RS-om (26 – 100) primale su adjuvantnu kemoterapiju i hormonsku terapiju (KT + HT). *Sparano i sur.* 2015. pokazali su da je kod bolesnica s RS-om < 11 u petogodišnjem razdoblju stopa povrata bolesti vrlo niska (93,8% DFS i DRFS 99,3%), stopa OS-a 98%, te je u tih bolesnica hormonska terapija bila dovoljna. Nakon 9-godišnjeg praćenja, 2018. godine objavljeni su rezultati bolesnica s RS-om (11 – 25), kojih je u studiji bilo 69%, a čija je stopa povrata bolesti bila slična u obje skupine, DFS (HT 83,3% vs. KT + HT 83,3%), DRFS (HT 94,5% vs. KT + HT 95%), OS (93,0% vs. 93,8%). Ta studija pokazala je kako adjuvantna hormonska terapija i kemoterapija u kombinaciji s hormonskom terapijom imaju sličan učinak kod bolesnica sa srednjim RS-om (11 – 25) te da dodatak kemoterapije nije polučio korist u toj skupini, što čini 2/3 bolesnica. Potrebno je napomenuti da je to istraživanje identificiralo skupinu bolesnica < 50 godina s RS-om (16 – 26) koje su imale koristi od liječenja kemoterapijom. Ta studija ima značajan utjecaj na kliničku praksu jer pokazuje da se kod 70% bolesnica kemoterapija može izbjeći primjenom *Oncotype DX* testa. Prema konsenzusu St Gallen iz 2019, podržava se provođenje multigenog testa za bolesnice s ranim rakom dojke (T1/2 N0 ER +/-HER2 neg.), ali je većina predložila da se on provede kod T3N0 te kod N1 tumora neovisno o T-stadiju. *Oncotype DX* test preporučen je u smjernicama NCCN, ESMO [33-36].

Studije deeskalacije trastuzumaba

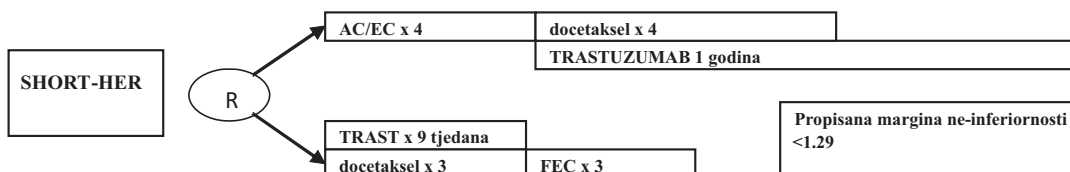
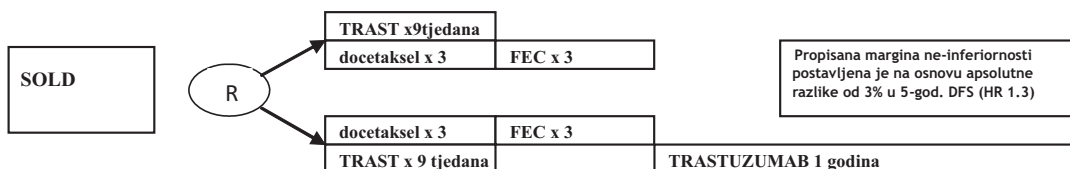
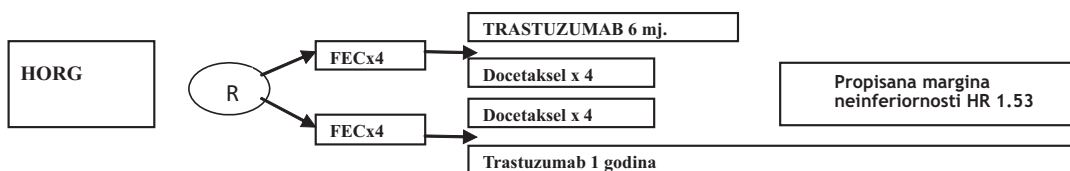
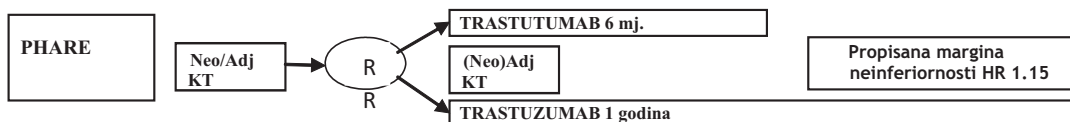
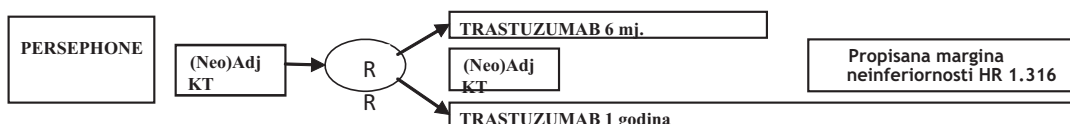
Trastuzumab je rekombinantno monoklonsko protutijelo usmjereno protiv HER2 (*human epidermal growth factor receptor-2*) proteinu na membrani stanica raka dojke. Od 2005., temeljeno na rezultatima nekoliko velikih randomiziranih studija - *National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP B-31)*, *North Central Cancer Treatment Group (NCCTC -N9831)*, *Breast cancer International Research Group (BCIRG-006)*, HERA studije, adjuvantno liječenje trastuzumabom uz kemoterapiju postaje standard liječenja HER2 pozitivnog ranog raka dojke u trajanju od jedne godine. Dodatak trastuzumaba uz kemoterapiju rezultirao je 40%-tnim smanjenjem rizika od povrata bolesti i 38%-tnim smanjenjem rizika od smrti. HERA studija pokazala je da liječenje trastuzumabom u trajanju od dvije godine u odnosu na jednu godinu dodatno ne poboljšava DFS i OS (HR 1,02, 95% CI 0,89 – 1,17), ali dovodi do porasta kardijalne toksičnosti (7,3 vs. 4,4%). Optimalno trajanje liječenja trastuzumabom ostaje i dalje kontroverza, jer je trajanje od jedne godine u adjuvantnoj primjeni utvrđeno empirijski, a rezultati FinHER studije pokazali su da i kraća primjena trastuzumaba može biti učinkovita. FinHer studija smatra se prvom „deeskalacijskom studijom“ koja je u podskupini 232 bolesnice s HER2 pozitivnim ranim rakom dojke pokazala da 9 tjednih aplikacija trastuzumaba s docetakselom ili vinorelbinom smanjuje rizik od povrata bolesti (HR 0,42, 95% CI 0,21 – 0,83), što je usporedivo s rezultatima registracijskih studija. Pronaći duljinu liječenja trastuzumabom koja bi osigurala optimalnu ravnotežu između učinkovitosti, kardijalne toksičnosti i troškova liječenja ostaje i dalje u interesu istraživača. Studije koje su se bavile usporedbom kraće primjene trastuzumaba od 12 mjeseci jesu PHARE, HORG i PERSEPHONE studija u kojoj se htjela dokazati jednaka učinkovitost 6-mjesečne aplikacije trastuzumaba u odnosu na 12 mjeseci. U FinHer, ShortHER i SOLD studiji komparirana je konkomitantna primjena trastuzumaba i kemoterapije u trajanju od 9 tjedana sa standardom od 12 mjeseci (slika 1). ShortHER i SOLD studije nisu pokazale korist od kraće primjene trastuzumaba. Dvije velike studije koje su se bavile dokazivanjem „neinferiornosti“ 6 mjeseci prema 12 mjeseci trastuzumaba bile su francuska studija PHARE i britanska PERSEPHONE.

PHARE studija uključila je 3.384 bolesnice s HER2 pozitivnim ranim rakom dojke (59% N0, 69% ER+, srednja dob 55 godina), koje su nakon liječenja adjuvantnom kemoterapijom i nakon što su 6 mjeseci primale trastuzumab randomizirane u dvije dobro izbalansirane skupine. Eksperimentalna skupina nije se nastavila liječiti trastuzumabom, dok je kontrolna nastavila liječenje u standardnoj duljini u trajanju od jedne godine. Primarni cilj studije bio je DFS. Propisana margina neinferiornosti HR 1,15 postavljena je na osnovi apsolutne razlike od 2% u 2-godišnjem očekivanom DFS-u od 85%. Finalni rezultati publicirani na SABCS 2018. (*San Antonio Breast Cancer Symposium*) nakon 7,5 godina praćenja pokazali su da je procijenjeni omjer

rizika od DFS-a 1,08 (95% CI, 0,93 – 1,25; $P = 0,39$), što uključuje propisanu marginu neinferiornosti 1,15, na temelju čega se nije uspjela potvrditi neinferiornost od kraće primjene trastuzumaba. Kardijalna toksičnost bila je značajno veća kod bolesnica koje su liječene 12 mjeseci u odnosu na 6 mjeseci (5,7% vs. 1,9%, $p < 0.0001$).

Iako su slično dizajnirane, PERSEPHONE studija dokazala je neinferiornost 6 prema 12 mjeseci trastuzumaba. Nakon četiri godine praćenja DFS je iznosio 89% nakon 12-mjesečne terapije vs. 89,4% nakon 6-mjesečne terapije, pokazujući apsolutnu razliku od 0,4% u DFS-u. Propisana margina neinferiornosti HR 1,32 postavljena je na osnovi apsolutne razlike od 3% u 4-godišnjem očekivanom DFS-u. Procijenjeni HR iznosio je 1,05 (95% CI 0,88 – 1,25), čime je dokazana neinferiornost ($HR < 1,29$) kraće primjene trastuzumaba. Različiti rezultati tih dviju studija mogu se objasniti u velikoj mjeri različito propisanim marginama neinferiornosti. Metaanaliza *Chena i sur.* iz 2019. koja je evaluirala podatke o 11.496 bolesnica iz šest deeskalacijskih studija ispitala je učinkovitost i kardiotoksičnost kraće primjene trastuzumaba u odnosu na standardno liječenje u trajanju od 12 mjeseci. Rezultati su pokazali sljedeće: DFS ($HR = 1,13$; 95% [CI] = 1,03 – 1,25; $p = 0,01$) i OS ($HR = 1,16$; 95% CI = 1,01 – 1,32; $p = 0,03$) značajno su bolji u standardnoj grani, a posebno kod bolesnica s N+ i negativnim hormonskim receptorima, 1-godišnja primjena trastuzumaba rezultirala je značajnom koristi u DFS-u kada se primjenjuje konkomitantno s kemoterapijom ($HR = 1,22$; 95% CI = 1,09 – 1,38; $p = 0,0008$) u usporedbi s kraćom primjenom. Bolesnice koje su primale trastuzumab u kraćem trajanju doživjele su značajno manje srčanih događaja ($p < 0,00001$). Iako korelira s povećanim rizikom od kardiotoksičnosti, standardna duljina liječenja od jedne godine pokazala je značajnu korist u preživljenju i trebala bi ostati standard u kliničkoj praksi. Kraća duljina liječenja može poslužiti kao alternativni izbor za bolesnice s kardiološkim komorbiditetom i kod onih s manjim rizikom od recidiva. Za niskorizični HER2 pozitivni rani rak dojke stadija I prihvatljiva je terapijska opcija paklitaksel uz izostanak antraciklina.

1. Zbirni prikaz studija deeskalacije trastuzumaba



Zaključak

Usprkos kliničkim dokazima koji nesumnjivo podupiru „deeskalacijski“ pristup u kirurgiji, radioterapiji i sustavnom liječenju ranog raka dojke, činjenica je da se i danas brojne žene s ranim rakom dojke liječe znatno agresivnije nego što je to klinički potrebno. Takav pristup dovodi do cijelog niza negativnih implikacija, odnosno do značajnih fizičkih i psihosocijalnih morbiditeta, nepotrebnog porasta troškova liječenja onkološkog bolesnika te opterećenja zdravstvenog sustava. Danas se onkolozi susreću s brojnim izazovima u svojem poslu nastojeći, s jedne strane, ispuniti svoje dužnosti prema društvu te, s druge, prema bolesniku pružajući mu najbolje, što često dovodi do nepotrebnog maksimiziranja liječenja, nasuprot optimiziranju, a često i poželjnijem minimiziranju liječenja. Ono što danas predstavlja izazov u konceptu prekomjernog liječenja kod raka dojke jest potreba za većim brojem „deeskalacijskih“ studija i pronalaženjem molekularnih prediktivnih biomarkera, što bi pomoglo u identifikaciji bolesnica koje bi imale korist od primjene adjuvantne kemoterapije. Nadalje, nužno je educiranje bolesnica o mogućnostima liječenja i kliničkim prioritetima uz poticanje njihove aktivnije uloge u odlukama o liječenju te poticanje multidisciplinarnih odluka. Moramo razviti kulturu financijskog upravljanja u svojoj struci, prenijeti bolesnicima zašto su određeni testovi ili tretmani neprikladni i pokazuju ograničenost te tražiti razlog prekomjernog liječenja uključujući i psihološke aspekte bolesnika i liječnika.

Reference

- [1] Al-Ghazal Fallowfield L, Blamey RW. Comparison of psychological aspects and patient satisfaction following breast conserving surgery, simple mastectomy and breast reconstruction. *Eur J Cancer*. 2000;36:1938-43.
- [2] Alvarado M, Ozanne E, Esserman L. Overdiagnosis and overtreatment of breast cancer. In: American Society of Clinical Oncology educational book. American Society of Clinical Oncology. Annual Meeting 2012, e40-5.
- [3] Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2019;30(8):1194-220. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz173>
- [4] Cardoso F, van't Veer LJ, Bogaerts J, i sur. 70-gene signature as an aid to treatment decisions in early-stage breast cancer. *N Engl J Med*. 2016;375(8):717-29.
- [5] Chehade HE, Wazir U, Mokbel K, i sur. Do online prognostication tools represent a valid alternative to genomic profiling in the context of adjuvant treatment of early breast cancer? A systematic review of the literature. *Am J Surg*. 2018;215:171-8.
- [6] Chen J, Long JB, Hurria A, i sur. Incidence of heart failure or cardiomyopathy after adjuvant trastuzumab therapy for breast cancer. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:2504-12.
- [7] Chen L, Zhou W, Hu X, i sur. Short-duration versus 1-year adjuvant trastuzumab in early HER2 positive breast cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Cancer Treat Rev*. 2019;75:12-9.

- [8] Chu QD, Zhou M, Medeiros KL, i sur. Impact of CALGB 9343 trial and sociodemographic variation on patterns of adjuvant radiation therapy practice for elderly women (≥ 70 Years) with Stage I, estrogen receptor-positive breast cancer: analysis of the national cancer data base. *Anticancer Res.* 2017;37:5585-94.
- [9] Curigliano G, Criscitiello C, Esposito A, i sur. Over-using chemotherapy in the adjuvant setting. *Breast.* 2017;31:303-8.
- [10] Darby S, McGale P, Correa C, i sur. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet.* 2011;378:1707-16.
- [11] Darby SC, Ewertz M, McGale P, i sur. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med.* 2013;368:987-98.
- [12] Dieci MV, Vernaci G, Guarneri V. Escalation and de-escalation in HER2 positive early breast cancer. *Curr Opin Oncol.* 2019;31:35-42.
- [13] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effect 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.
- [14] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: Meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomized trials. *Obstet Gynecol Surv.* 2012;67:92-4.
- [15] Galimberti V, Corso G, Monti S, i sur. Overexploring and overtreating the axilla. *Breast.* 2017;31:290-4.
- [16] Gnant M, Harbeck N, Thomssen C. St. Gallen/Vienna 2017: a brief summary of the consensus discussion about escalation and de-escalation of primary breast cancer treatment. *Breast Care (Basel).* 2017;12:102-7.
- [17] Guliano AE, Ballman KV, McCall L, i sur. Effect of Axillary Dissection vs No Axillary Dissection on 1-Year Overall Survival Among Women With Invasive Breast Cancer and Sentinel Node Metastasis: The ACOSOG Z0011 (Alliance) Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2017;318:918-26.
- [18] Hawley ST, Li Y, An LC, i sur. Improving Breast Cancer Surgical Treatment Decision Making: The iCanDecide Randomized Clinical Trial. *J Clin Oncol.* 2018;36:659-66.
- [19] Hughes KS, Schnaper LA, Bellon JR, i sur. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women age 70 years or older with early breast cancer: long-term follow-up of CALGB 9343. *J Clin Oncol.* 2013;31:2382-7.
- [20] Jagsi R, Hawley ST, Abrahamse P, i sur. Impact of adjuvant chemotherapy on long-term employment of survivors of early-stage breast cancer. *Cancer.* 2014;120:1854-62.
- [21] Jagsi R, Hawley ST, Griffith KA, i sur. Contralateral prophylactic mastectomy decisions in a population-based sample of patients with early-stage breast cancer. *JAMA Surg.* 2017;152:274-82.
- [22] Jagsi R. Overtreatment: First, do no harm [abstract]. In: Proceedings of the 2018 San Antonio Breast Cancer Symposium; 2018 Dec 4-8; San Antonio, TX. Philadelphia (PA): AACR; *Cancer Res* 2019;79(4 Suppl):Abstract nr MS2-1.

- [23] Joensuu H. Escalating and de-escalating treatment in HER2-positive early breast cancer. *Cancer Treat Rev.* 2017;52:1-11.
- [24] Katz SJ, Jagsi R, Morrow M. Reducing overtreatment of cancer with precision medicine: just what the doctor ordered. *JAMA.* 2018;319:1091-2.
- [25] Kunkler IH, Williams LJ, Jack WJ, i sur. Breast-conserving surgery with or without irradiation in women aged 65 years or older with early breast cancer (PRIME II): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2015;16:266-73.
- [26] MacNeill F, Karakatsanis A. Over surgery in breast cancer. *Breast.* 2017;31:284-9.
- [27] Mahtani R, Sandoval A, Jahanzeb M. Update on HER2-Positive Adjuvant Therapy. *AJHO.* 2017;13:11-8.
- [28] Mandelblatt JS, Small BJ, Luta G, i sur. Cancer-related cognitive outcomes among older breast cancer survivors in the thinking and living with cancer study. *J Clin Oncol.* 2018;36:3211-22.
- [29] Mansel RE, Fallowfield, Kissin M, i sur. Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: the ALMANAC Trial. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98:599-609.
- [30] Matuschek C, Bölke E, Haussmann J, i sur. The benefit of adjuvant radiotherapy after breast conserving surgery in older patients with low risk breast cancer-a meta-analysis of randomized trials. *Radiat Oncol.* 2017;12:60.
- [31] Morrow M, Jagsi R, McLeod MC, i sur. Surgeon attitudes toward the omission of axillary dissection in early breast cancer. *JAMA Oncol.* 2018;4:1511-6.
- [32] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Breast Cancer, Version 2.2019., July 2, 2019., www.nccn.org/patients
- [33] Parker PA, Peterson SK, Shen Y, i sur. Prospective study of psychosocial outcomes of having contralateral prophylactic mastectomy among women with nonhereditary breast cancer. *J Clin Oncol.* 2018;36:2630-8.
- [34] Poortmans PM, Arenas M, Livi L. Over-irradiation. *Breast.* 2017;31:295-302.
- [35] Potter R, Gnant M, Kwasny W, i sur. Lumpectomy plus tamoxifen or anastrozole with or without whole breast irradiation in women with favorable early breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;68:334-40.
- [36] Pusztai L, Mazouni C, Anderson K, Wu Y, Symmans WF. Molecular classification of breast cancer: limitations and potential. *Oncologist.* 2006;11:868-77.
- [37] Darby SC, Ewertz M, McGale P, i sur. Risk of Ischemic Heart Disease in Women after Radiotherapy for Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2013;368:987-98.
- [38] Sieuwerts AM, Kraan J, Bolt J, Van der Spoel P, Elstrodt F, Schutte M, i sur. Anti-epithelial cell adhesion molecule antibodies and the detection of circulating normal-like breast tumor cells. *J Natl Cancer Inst.* 2009;101:61-6.
- [39] Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, i sur. Adjuvant chemotherapy guided by a 21-gene expression assay in breast cancer. *N Engl J Med.* 2018;379:111-21.
- [40] Sulmasy D, Moy B. Debating the oncologist's role in defining the value of cancer care: Our duty is to our patients. *J Clin Oncol.* 2014;32:4039-41.
- [41] Tang L, Matsushita H, Jingu K. Controversial issues in radiotherapy after breast-conserving surgery for early breast cancer in older patients: a systematic review. *J Radiat Res.* 2018;59:789-93.

- [42] Untch M, Thomssen C, Bauerfeind I, i sur. Primary Therapy of Early Breast Cancer: Evidence, Controversies, Consensus. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2019;79:591-604.
- [43] Joensuu H. Escalating and de-escalating treatment in HER2-positive early breast cancer. *Cancer Treat Rev.* 2017;52:1-11.
- [44] Tolaney SM, Barry WT, Dang CT, i sur. Adjuvant paclitaxel and trastuzumab for node-negative, HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2015;372:134-41.

RAK DOJKE KAO KRONIČNA BOLEST – OČUVANJE KVALITETE ŽIVOTA

Paula Podolski, Nera Šarić, Martina Bašić Koretić

Klinika za onkologiju, Klinički bolnički centar *Zagreb*

Sažetak

Nove terapijske mogućnosti i preventivne strategije dovele su kod nekih zloćudnih bolesti do značajnog poboljšanja rezultata preživljenja te promjene paradigme u njihovu definiranju. Smatraju se kroničnim bolestima, a dobivanjem tzv. kroničnog „okvira“ nedvosmisleno se mijenjaju stavovi liječnika, bolesnika i cjelokupnog zdravstvenog sustava na razini liječenja i praćenja.

Žene liječene od raka dojke jedinstvena su i kompleksna skupina bolesnika. Sve bolji rezultati liječenja s posljedično velikim brojem žena s višegodišnjim preživljenjem novi su izazovi za cijeli zdravstveni sustav. Uloga zdravstvenih radnika pri tome nije nimalo jednostavna. Nastojanja su usmjerena na stvaranje postupnog prijelaza od skupina žena kod kojih je liječenje u tijeku prema prethodno liječenima koje su preživjele rak dojke i kod kojih je praćenje u tijeku, a uz prisutne posljedice liječenja koje im mijenjaju kvalitetu života, odnosno utječu na nju. A kvaliteta života oboljelih i prethodno liječenih jedan je od indikatora uspješnosti liječenja i rehabilitacije.

Ključne riječi: zloćudne bolesti; rak dojke; kronična bolest; kvaliteta života.

Zloćudne bolesti kao kronična bolest

Poboljšanje u otkrivanju rizičnih čimbenika za obolijevanje od malignih bolesti, ranija dijagnostika i novi modaliteti liječenja rezultirali su produženjem života oboljelih od raka. Čak i kada je riječ o inkurabilnim stadijima bolesti, dostupnim terapijskim mogućnostima zloćudna se bolest u današnje vrijeme može kontrolirati, a bolesnici žive godinama nakon postavljanja dijagnoze. Transformacija maligne bolesti iz brzo progredirajuće i neminovno fatalne bolesti u bolest koja se može uspješno liječiti godinama dovela je do definicije raka kao kronične bolesti (Schmidt, 2016; Ward, Schiller, & Goodman, 2014; WHO, 2015). U medicini se analogija s takvim vidom promjene stava prema nekoj bolesti može vidjeti na primjerima kronične bubrežne insuficijencije, kroničnih respiratornih i kardiovaskularnih bolesti, dijabetesa, koje su, kao i dio zloćudnih bolesti, neizlječive, ali se tijekom dužih raz-

doblja mogu kontrolirati. Ta promjena nije prisutna samo u lingvističkoj definiciji već u nizu aspekata: komunikaciji, ulozi bolesnika i članova obitelji u zdravstvenom sustavu te promjeni u stavu liječnika, osiguravatelja i svih osoba uključenih u višegodišnji proces zbrinjavanja oboljelih. Time je pred sve članove timova koji provode liječenje tijekom godina brojnim linijama različitih terapijskih modaliteta stavljena teška zadaća – istodobno liječenje i praćenje bolesnika i održavanje nade u preživljenje. U dijelu kliničkih situacija upotreba riječi „kroničan“ tijekom liječenja maligne bolesti može biti više rezultat afektivnog stava u svrhu davanja nade negoli rezultat koji se osniva na dokazu.

Rak dojke kao kronična bolest

Napredovanjem medicine (razvojem novih sustavnih terapija, napredovanjem tehnologije radioterapije, poboljšanjem u ranom otkrivanju raka dojke) i boljom dostupnošću terapijskih mogućnosti, unatoč progresivnom povećanju incidencije, uspjelo se povećati preživljenje od raka dojke. Oboljele i liječene od svih stadija raka dojke duže žive, pri čemu cilj liječenja bolesnica ne bi trebao biti samo kvantitativno produženje života (vrijeme do progresije, dužina preživljenja bez znakova bolesti, ukupno preživljenje) već istodobno postizanje najbolje moguće kvalitete života kako aktivno bolesnih tako i oboljelih žena koje su završile s liječenjem. U posljednjih desetak godina dugodišnja preživljenja kod bolesnica s metastatskim rakom dojke ipak su ponajprije rezultat postizanja dugotrajnih remisija negoli trajnog izlječenja, te se time ta bolest može smatrati i jednim oblikom kronične bolesti koja u konačnici ipak utječe na preživljenje. U razdoblju 1994. – 2012. godine petogodišnje preživljenje oboljelih s metastatskim rakom dojke udvostručilo se – poraslo je s 18 na 36%.

Kolika je veličina problema, mogu nam reći brojevi – procjenjuje se kako u SAD-u trenutno živi oko 3,4 milijuna žena liječenih zbog raka dojke, a brojevi koji se odnose na cijeli svijet podcijenjeni su zbog neadekvatnog sustava izvještavanja i odsutnosti pouzdanih registara za rak u zemljama tzv. trećeg svijeta. Procjenjuje se kako žene liječene zbog raka dojke čine gotovo četvrtinu oboljelih od zloćudnih bolesti s dugogodišnjim preživljenjem.

Kvaliteta života liječenih zbog raka dojke

Kvaliteta života (engl. *quality of life* – QoL) oboljelih i prethodno liječenih jedan je od indikatora uspješnosti liječenja i rehabilitacije. Kvaliteta života subjektivni je fenomen i ne postoji univerzalna zajednički općeprihvaćena definicija. Schipper je opisuje kao bolesnikov fizički, psihološki i socijalni odgovor na bolest i liječenje, a Svjetska zdravstvena organizacija (1999.) definira je kao pojedinčevu percepciju pozicije u specifičnom kulturološkom, društvenom i okolišnom kontekstu.

Kvaliteta života povezana sa zdravljem (engl. *health related quality of life* – HRQOL) multidimenzionalna je kategorija: bolesnikova subjektivna percepcija fizičkih, emocionalnih, socijalnih i kognitivnih funkcija, ali i simptomi bolesti i nuspojave liječenja. Pri objektivnom ocjenjivanju kvalitete života postoje poteškoće jer ona ovisi o čimbenicima vezanim uz liječenje, ali i o čimbenicima vezanim uz oboljele. Čimbenici vezani uz liječenje jesu: odabir pravilnog protokola liječenja, uspješnost liječenja, prevencija i suzbijanje nuspojava; čimbenici vezani uz bolesnice: dob, obrazovni status, opće stanje bolesnice, stadij i agresivnost bolesti, bračni status. Postoje brojni upitnici nastali radi dobivanja što objektivnije ocjene kvalitete života, pri čemu se kod oboljelih od raka dojke najčešće koriste: EORTC QLQ-C30 (*European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30*) i EORTC QLQ-BR23 (*European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Breast Cancer Questionnaire*). EORTC QLQ-C30 upitnik dizajniran je za oboljele od malignih bolesti, a u sebi sadrži različite domene (fizičku, kognitivnu, emocionalnu, socijalnu, umor, bol, mučnina, povraćanje). Upitnik dizajniran specifično za oboljele s rakom dojke jest EORTC QLQ-BR23, a mjeri kvalitetu života u različitim stadijima bolesti i uzima u obzir različite modalitete liječenja. Ocjena kvalitete života preko upitnika kod oboljelih od raka dojke izuzetno je korisna jer daje uvid u područja kojima u svakodnevnom kliničkom radu nije poklonjena pažnja, kao na primjer mentalno zdravlje oboljelih, emocionalno stanje, obiteljski i socijalni odnosi, mogućnost nastavka karijere. Dobivene informacije vrijedne su jer velik broj oboljelih od raka dojke ističe kako im je kvaliteta života tijekom i nakon liječenja jednako važna, ako ne važnija od „kvantitete“ života.

Kod oboljelih od raka dojke dva su glavna uzroka pogoršanja kvalitete života bolesnica: sama maligna bolest i nuspojave liječenja. Oni se najčešće izražavaju kao fizičke poteškoće koje se dalje prenose na područje psihičkih i socijalnih poteškoća bolesnica. Najčešće fizičke poteškoće jesu: bol (postoperativna, zbog bolesti, zbog lijekova npr. IA...), alopecija, gubitak dijela ili cijele dojke operacijom, hormonske promjene, periferna neuropatija, kemomozak (*chemobrain*), mukozitis, tromboza, kardiotoksičnost, mučnina i povraćanje (uzrokovani kemoterapijskim liječenjem), limfedem ruke, kožne promjene nakon radioterapije, umor, opća slabost zbog loše prehrane... Zbog navedenog, bolesnice često imaju promijenjen doživljaj vlastitog tijela, osjećaj umora, zaboravljivost, otežanu pokretljivost, tjeskobu zbog smanjene samostalnosti, financijske probleme zbog bolovanja i povećanih troškova, strah od povrata/progresije bolesti, brigu za djecu ako je imaju ili zabrinutost u vezi s mogućnošću ostvarivanja trudnoće u budućnosti kod mlađih žena. Sve to dovodi do pada samopouzdanja i ima utjecaj na njihove odnose kako unutar obitelji, tako i prema prijateljima i poslovnim suradnicima, i ukupno može dovesti do depresije, socijalne izolacije, smanjene tjelesne aktivnosti, poremećaja spavanja, prehrane i u konačnici ponovno se izraziti na dodatnom fizičkom pogoršanju.

Stoga, kako bi se taj začarani krug na vrijeme prekinuo, potreban je pravovremeni stručni pristup bolesnici već od trenutka postavljanja dijagnoze. Pristup mora biti multidisciplinarni i usmjeren ne samo prema bolesnici već i prema članovima njezine obitelji. Osnovni su smjerovi djelovanja sljedeći:

1) stručno objašnjavanje prirode bolesti, prognoze, plana liječenja, mogućih nuspojava i načina njihove prevencije i tretiranja (liječnici, sestre i drugo medicinsko osoblje),

2) psihološka podrška onkološkog psihologa bolesnici i obitelji bolesnice radi svladavanja stresa, pružanja međusobne podrške i reorganizacije obiteljskog života u novim uvjetima te preventive socijalne izolacije bolesnice,

3) socijalna podrška nadležnih službi radi realizacije financijske pomoći, pomoći oko brige za djecu, njege i pomoći u kući i dr.,

4) nutricionistička podrška – upute o pravilnoj prehrani i kontroli tjelesne težine,

5) podrška udruga bolesnika zbog druženja sa sličnim bolesnicima, stjecanja pozitivnih iskustava i jačanja samopouzdanja te posebnih oblika pomoći (npr. korištenje stambenog prostora udruge za vrijeme liječenja bolesnica iz drugih gradova, mogućnosti povlaštenog prijevoza na liječenje, pomoć u kućanskim poslovima i sl.),

6) uključivanje bolesnica u druge oblike socijalizacije i fizičke aktivnosti (npr. hobi, vježbanje, plivanje i sl.),

7) duhovna pomoć.

Uz to postoje i drugi načini na koje medicinsko osoblje može pomoći bolesnicima: trijaža na prijamnom šalteru (kako bi nove bolesnice te one kod kojih je bolest u progresiji što prije došle na pregled ili dijagnostičku obradu); pomoć u organizacijskim „preprekama“ – timovi (kako bi se skratilo lutanje i gubitak bolesnica unutar zdravstvenog sustava); korekcija smjernica HZZO-a preko stručnih društava u skladu sa znanstvenim otkrićima; protokoli/algoritmi preventivnih postupaka (npr. koji antiemetik ide uz koju kemoterapiju; postupak kod metastatske bolesti u kostima = primarno liječenje + bisfosfonati + radioterapija + ortoza/kolica; redovne denzitometrijske kontrole kod IA; redovite ginekološke kontrole kod tamoksifena itd.); usmjerenje bolesnice psihologu u timu; suradnja sa socijalnom službom (npr. zahtjev za naknadu zbog tjelesnog oštećenja, briga za djecu nakon smrti samohranih roditelja); preporuka za primjenu enteralnih pripravaka, analgetika (flasteri), grudnjaka, proteza, ortoza, pelena, pomoći i njege u kući, patronažnih posjeta te drugih lijekova i postupaka koji se mogu ostvariti u okviru primarne zdravstvene zaštite; informativni letci i priručnici; predavanja u udrugama, članci u časopisima, informiranje preko javnih medija.

Utjecaj promjene načina života na kvalitetu života (QoL)

Prihvaćanjem raka dojke kao kroničnog stanja a ne kao za život opasne bolesti susrećemo se s potrebom prepoznavanja i zbrinjavanja dugogodišnjih posljedica, nuspojava liječenja. U obzir pritom treba uzeti i prethodno postojeće komorbiditete koji utječu na odabir i modifikaciju liječenja te imaju utjecaj na nastanak nuspojava te na ukupnu kvalitetu života. U toj situaciji iznimno je važna uloga zdravstvenih djelatnika koji trebaju omogućiti postupan prijelaz od skupina žena kod kojih je liječenje u tijeku prema prethodno liječenima koje su preživjele rak dojke, kod kojih je u tijeku praćenje, a imaju prisutne posljedice liječenja koje im mijenjaju kvalitetu života. Stoga žene treba upoznati s dugogodišnjim učincima i nuspojavama provedenog liječenja i savjetovati o proaktivnom pristupu za očuvanje ukupnog zdravlja. Iako većina oboljelih od ranog raka dojke neće i umrijeti od raka dojke, njihov komorbiditet (npr. debljina, hipertenzija, hiperlipidemija, dijabetes) sigurno utječu na preživljenje bez znakova bolesti (engl. *disease free survival* – DFS) i posljedično na ukupno preživljenje (engl. *overall survival* – OS).

Promjena načina života radi postizanja ukupnog zdravlja odnosi se na dijetetske mjere, tjelesnu aktivnost i emocionalnu stabilnost/otpornost (engl. *Healthy Eating, Active Living, and Emotional Resilience Goals* – HEALER). Osobe koje su preživjele rak dojke promjenom načina života i prelaskom u tzv. zdravu (HEALER) zonu osnažuju svoje mogućnosti liječenja i sprječavanja kroničnih bolesti (pretilost, hipertenzija, dijabetes, korištenje alkohola, pušenje...) te poboljšavaju rezultate ukupnog preživljenja. Jednako tako iznimno je važno u tijeku praćenja dati preporuke koje se odnose na očuvanje kardiovaskularnog i koštanog zdravlja, povišen rizik od obolijevanja od drugih zloćudnih bolesti, razvoja limfedema i tromboembolizma te prodiskutirati moguću nesuradljivost u višegodišnjoj primjeni endokrinog liječenja.

Zaključak

Dugogodišnja preživljenja oboljelih i liječenih zbog raka dojke dovode do prihvaćanja raka dojke kao kronične bolesti, iako bi možda bilo pravilnije reći kako je riječ o bolesti koja ima kronične karakteristike.

Kvaliteta života kod žena s rakom dojke teško je mjerljiva i ovisi o nizu objektivnih vanjskih čimbenika (npr. uspješnost liječenja, odsutnost nuspojava, stadij bolesti), ali i o subjektivnim čimbenicima koji znatno variraju među bolesnicama. Međutim, uvijek postoje mogućnosti njezina poboljšanja u različitim oblicima, za što je potreban individualan pristup za svaku od bolesnica. Napori liječnika usmjereni na dobivanje podataka o kvaliteti života oboljelih i liječenih od raka dojke daju oboljelim poruku o aktivnoj zainteresiranosti za njihovo opće dobro i značajno pridonose poboljšanju komunikacije s bolesnicama.

Literatura

- [1] Sharma N, Purkayastha A. Factors Affecting Quality of life in Breast Cancer Patients: A Descriptive and Cross-sectional Study with Review of Literature. *J Midlife Health* 2017;8:75–83.
- [2] Stagl JM, Bouchard LC, Lechner SC, Blomberg BB, Gudenkauf LM, Jutagir DR, Glück S, Derhagopian RP, Carver CS, Antoni MH. Long-term psychological benefits of cognitive-behavioral stress management for women with breast cancer: 11-year follow-up of a randomized controlled trial. *Cancer*. 2015;121:1873-81. doi: 10.1002/cncr.29076. Epub 2015 Mar 23.
- [3] Lu Q, Gallagher MW, Loh A, Young L3. Expressive Writing Intervention Improves Quality of Life Among Chinese-American Breast Cancer Survivors: A Randomized Controlled Trial. *Ann Behav Med*. 2018;52(11):952-62. doi: 10.1093/abm/kax067.
- [4] Dominici L, Hu J, King T, i sur. Local therapy and quality of life outcomes in young women with breast cancer. Presented at: 2018 San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS); Dec. 4–8, 2018; San Antonio, Texas.
- [5] Hong F, Ye W, Kuo CH, Zhang Y, Qian Y, Korivi M. Exercise Intervention Improves Clinical Outcomes, but the “Time of Session” is Crucial for Better Quality of Life in Breast Cancer Survivors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers (Basel)*. 2019;11(5). pii: E706. doi: 10.3390/cancers11050706.
- [6] Zhu G, Zhang X, Wang Y, Xiong H, Zhao Y, Sun F. Effects of exercise intervention in breast cancer survivors: a meta-analysis of 33 randomized controlled trails. *Onco Targets Ther*. 2016;9:2153-68. doi: 10.2147/OTT.S97864. eCollection 2016.
- [7] McNeely ML, Campbell KL, Rowe BH, Klassen TP, Mackey JR, Courneya KS. Effects of exercise on breast cancer patients and survivors: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ*. 2006;175:34-41.
- [8] Kwiatkowski F, Mouret-Reynier MA, Duclos M, Bridon F, Hanh T, Van Praagh-Doreau I, Travade A, Vasson MP, Jouveny S, Roques C, Bignon YJ. A 2-week intervention in hydrothermal centres performed shortly after chemotherapy can durably improve breast cancer patients’ QoL and reduce weight. Long-term improvement of breast cancer survivors’ quality of life by a 2-week group physical and educational intervention: 5-year update of the ‘PACThe’ trial. *Br J Cancer*. 2017;116:1389-93. doi: 10.1038/bjc.2017.112. Epub 2017 Apr 20.
- [9] Khankari NK, Bradshaw PT, Steck SE, i sur. Dietary intake of fish, polyunsaturated fatty acids, and survival after breast cancer: A population-based follow-up study on Long Island, New York. *Cancer*. 2015;121:2244-52. doi: 10.1002/cncr.29329. Epub 2015 Mar 24.
- [10] Xing L, Guo X, Bai L, Qian J, Chen J. Are spiritual interventions beneficial to patients with cancer?: A meta-analysis of randomized controlled trials following PRISMA. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Aug;97(35):e11948. doi: 10.1097/MD.00000000000011948
- [11] Prigerson HG, Bao Y, Shah MA, Paulk ME, LeBlanc TW, Schneider BJ, Garrido MM, Reid MC, Berlin DA, Adelson KB, Neugut AI, Maciejewski PK. Chemotherapy Use, Performance Status, and Quality of Life at the End of Life. *JAMA Oncol*. 2015;1(6):778-84. doi: 10.1001/jamaoncol.2015.2378.

- [12] Pizzoli SFM, Renzi C, Arnabodi P, i sur. From life-threatening to chronic disease: Is this the case of cancers? A systematic review. *Cogent Psychol.* 2019;6:1-17.
- [13] Bodai, B. I., Tuso, P. Breast cancer survivorship: A comprehensive review of long-term medical issues and lifestyle recommendations. *Perm J.* 2015;19:48–79.
- [14] Shockney LD. Perspectives on surveillance and survivorship: when to make the transition. *J Natl Compr Canc Netw.* 2013;11:1298–302.
- [15] Perry S, Kowalski TL, Chang CH. Quality of life assessment in women with breast cancer: benefits, acceptability and utilization. *Health Qual Life Outcomes.* 2007;5:24.

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

Za nakladnika
Akademik Dario Vretenar, glavni tajnik

Tehnički urednik
Aco Zrnić

Lektorica
Maja Silov Tovernić

Naklada
300 primjeraka

Tisak
Tiskara Zelina d.d.

Zagreb, rujan 2019.

ISSN 1849-5591

ISSN 1849 5591



9 771849 559004

Cijena 100,00 kn