

**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
XXVI. ZNANSTVENOG SASTANKA "BOLESTI DOJKE"
ODRŽANOG 15. 9. 2016. U ZAGREBU
U HRVATSKOJ AKADEMIJI ZNANOSTI I UMJETNOSTI**



Z A G R E B , 2 0 1 6 .

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

Recenzenti
Mirko ŠAMIJA
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,
Vladimir Goldner, Vjekoslav Jerolimov, Ivica Kostović, Zvonko Kusić, Josip Madić,
Davor Miličić, Marko Pećina, Ivan Prpić, Željko Reiner, Daniel Rukavina,
Miroslav Samaržija, Marko Šarić, Slobodan Vukičević, Teodor Wikerhauser

Predsjednik organizacijskog odbora
Ivan Prpić

Organizacijski odbor
Nina Dabelić, Marijana Jazvić, Davor Kust,
Željko Reiner, Mirko Šamija, Josip Unušić, Zvonko Kusić
Tihana Pavičić Mlinar – adm. 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

ZBORNIK RADOVA

XXVI. ZNANSTVENOG SASTANKA "BOLESTI DOJKE"

ODRŽANOG 15. 9. 2016.

U HRVATSKOJ AKADEMIJI ZNANOSTI I UMJETNOSTI



ZAGREB
rujan 2016.

SADRŽAJ

<i>Vesna Ramljak:</i> Uloga citologije u dijagnostici bolesti dojke	1
<i>Sanja Kožaj, Ivan Šamija:</i> Tekuća biopsija u probiru, stratifikaciji i praćenju bolesnica s rakom dojke	11
<i>Antonija Balenović:</i> Uloga PET/CT-a u algoritmima dijagnostike i praćenja bolesnica s rakom dojke .	21
<i>Marija Punda, Maja Franceschi, Josip Staničić, Zvonko Kusić:</i> Limfadenektomija limfnog čvora čuvara kod raka dojke – pogled specijalista nuklearne medicine	33
<i>Ivan Milas, Mladen Stanec, Andrej Roth, Tomislav Orešić, Zvonimir Zore, Domagoj Eljuga, Mirko Gulan, Ilija Guteša:</i> Limfadenektomija limfnog čvora čuvara kod raka dojke – pogled kirurga	45
<i>Eduard Vrdoljak, Marija Ban:</i> Liječenje trostruko negativnog raka dojke – trenutni standard liječenja i nadolazeći lijekovi.....	53
<i>Paula Podolski, Nera Šarić:</i> Neoadjuvantno sustavno liječenje bolesnica s ranim rakom dojke	67
<i>Antonio Juretić, Martina Bašić-Koretić:</i> Imunoterapija u liječenju raka dojke	79
<i>Ingrid Belac-Lovasić, Franjo Lovasić, Marija Petković, Ira Pavlović-Ružić, Gordan Golčić, Sanja Pavlović, Ana Marija Bukovica, Jana Perić, Arnela Redžović, Renata Dobrila-Dintinjana, Ivana Šutić, Damir Grebić, Aleksandra Bila, Danijel Trčak:</i> Karcinom dojke <i>in situ</i> – terapijske dvojbe.....	89
<i>Fedor Šantek:</i> Radioterapija karcinoma dojke	107
<i>Križo Katinić, Lidija Kostanjšak, Anita Čavrag, Mirna Peco, Zvonko Kusić:</i> Psihoonkološko zbrinjavanje žena oboljelih od raka dojke	117
<i>Marijana Jazvić, Željko Soldić, Marija Miletić, Jasna Radić, Nina Dabelić, Ante Bolanča, Zvonko Kusić:</i> Zbrinjavanje simptoma i potporno liječenje bolesnica s rakom dojke	121

ULOGA CITOLOGIJE U DIJAGNOSTICI BOLESTI DOJKE

Vesna Ramljak

Zavod za kliničku citologiju, Klinika za tumore, KBC Sestre milosrdnice, Zagreb

Sažetak

Aspiracijska citologija tankom iglom (*Fine needle aspiration cytology, FNAC*) utemeljena je, visokopouzdana i jeftina metoda u dijagnostici lezija dojke. Metoda je minimalno invazivna i bez neželjenih nuspojava. Sastavni je dio tzv. trojnog pristupa u dijagnostičkoj obradi lezija dojke, te u specijaliziranim centrima ima visoku pouzdanost i senzitivnost, pri čemu se postiže i najviša razina pouzdanosti. Dijagnostički učinak ovisi o iskustvu liječnika koji izvodi postupak, kvaliteti obrade materijala te dijagnostičkim vještinama citopatologa. Neadekvatni uzorak najčešće se susreće u kolagenoznim lezijama, kompleks sklerozirajućim promjenama te u oskudnosti primljenih materijala od liječnika koji izvode punkciju, a nemaju dovoljno iskustva s procedurom. Većina europskih zemalja koristi se istim sustavom pisanja citoloških nalaza vezanih za dijagnostiku dojke (C1-C5) držeći se pritom smjernica za osiguravanje kvalitete u probiru i dijagnostici karcinoma dojke. Jasni sustav pisanja nalaza time osigurava pouzdanost nedvojbene citološke dijagnoze malignosti te – u slučajevima kada je ona u skladu s radiološkim nalazima (mamografijom/ultrazvukom) – kao dio trojnog pristupa nije potrebna hitna, intraoperativna patohistološka dijagnostika. Multidisciplinarni pristup nuždan je za povećanje kvalitete metode te za reduciranje njezinih dijagnostičkih ograničenja. Samo u slučajevima kada takav model pristupa nije dostupan, uloga citologije (FNA) manje je učinkovita te se treba uzeti u obzir biopsija širokom iglom (CB). CB je alternativni dijagnostički modalitet te se treba primjenjivati ciljano, u situacijama kada je izvjesnije da će omogućiti bolju dijagnostičku informaciju, npr. u slučajevima kada se radi o nepalpabilnim promjenama, mikrokalcifikatima, te u slučajevima klinički jasnog malignog procesa gdje se planira preoperativna kemoterapija. CB se ne treba primjenjivati kao alternativa slabo izvedenoj citološkoj punkciji, te se navedene dvije metode međusobno ne isključuju.

Ključne riječi: dojka; aspiracijska citologija; tumori dojke; dijagnoza.

U Hrvatskoj se aspiracijska citologija dojke rabi kao prva dijagnostička metoda, a izvješće o citologiji dojke, prema preporuci Radne grupe Hrvatskog društva za kliničku citologiju, uključuje primjerenost materijala, mikroskopski opis i citološko

mišljenje, koje, ako je moguće, uključuje konačnu dijagnozu, nakon čega slijedi patohistološka verifikacija nejasnih, suspektih i svih malignih dijagnoza. Citološko bi izvješće trebalo sadržavati što je moguće više parametara, uključujući i gradus tumora, koji bi služio kao prediktor histološkog gradusa, ali i biološkog ponašanja tumora, a radi što kvalitetnijeg planiranja terapijskog pristupa [1].

Optimalno prikupljanje materijala radi dobivanja adekvatno celularnog uzorka ključno je za pouzdanost aspiracijske citologije (FNA). Razina neadekvatnog materijala najniža je kada postupak izvodi citopatolog, a najveća kada ga izvode liječnici drugih specijalnosti.

Postoji nekoliko različitih citoloških sustava gradiranja koji se temelje na različitim citološkim obilježjima poput kohezivnosti stanica, staničnog pleomorfizma, prisutnosti, odnosno odsutnosti mioepitelnih stanica i mitoza, pleomorfizma jezgre, prisutnosti nukleola te izgledu kromatina. Primjenom različitih sustava citološkoga gradiranja prikazanih u tablici 1 i njihovom usporedbom sa zlatnim standardom, odnosno histološkim gradusom, pokazalo se da je Robinsonova metoda citološkoga gradiranja jednostavna za primjenu a pokazuje izvrsnu korelaciju s histološkim gradusom te je kao takva najčešće primjenjivana metoda za određivanje citološkoga gradusa invazivnog karcinoma dojke [2-5].

Robinsonova metoda uključuje šest kriterija detaljnije prikazanih u tablici 1. Svakom od navedenih kriterija pridružen je broj od 1 do 3, a zbroj brojeva pridodanih svakom pojedinom kriteriju čini gradus tumora, gradus I: zbroj 6-11, gradus II: zbroj 12-14 i gradus III: zbroj 15-18. Razlika u odnosu na većinu drugih sustava jest u tome što Robinsonova metoda uključuje veći broj parametara, a isključuje nekrozu i mitoze kao kriterij koji se teško identificira u citološkom uzorku i kao takav nije pouzdan parametar [3].

Tablica 1. Robinsonova metoda citološkog gradiranja

	Zbroj 1	Zbroj 2	Zbroj 3
Kohezivnost	Stanice uglavnom u nakupinama	Miješano	Stanice uglavnom izolirane
Veličina stanice	1 – 2 x E	3 – 4 x E	≥ 5 x E
Uniformnost stanica	Monomorfna	Umjerena	Pleomorfizam
Nukleoli	Nevidljivi	Jedva vidljivi	Prominentni
Rubovi jezgre	Glatki	Naborani	Ispupčeni, iregularni
Kromatin	Vezikularan	Granularan	Grudast

Punkcija promjena u dojci tankom iglom primjenjuje se isključivo pod kontrolom UZV-a bez obzira na činjenicu je li promjena palpabilna ili ne. Prednosti su punkcije tankom iglom što je to jeftina, pouzdana i brza dijagnostička metoda bez

potrebe za dodatnom anestezijom, što sama pretraga ima minimalne komplikacije, a dijagnoza je vrlo brza, što je vrlo važno u psihičkom aspektu svake punktirane pacijentice jer je fizička i psihološka trauma minimalna [6].

Citološko mišljenje obuhvaća konačnu dijagnozu ako je moguće: ciste, upalne promjene, fibroadenom, fibrocističnu bolest s proliferacijskim epitelnim promjenama ili bez njih (s atipičnom hiperplazijom ili bez nje) ili zloćudne promjene te se u slučaju benignih nalaza izbjegavaju dodatne invazivnije metode. Ako konačnu dijagnozu nije moguće postaviti, postupa se prema obveznim preporukama za daljnju obradu. Nedostaci punkcije tankom iglom ponajprije su mogućnost dobivanja neadekvatnih uzoraka te lažno negativnih nalaza kod malih promjena, prisutne fibroze ili dezmodoplazije, histološkog tipa samog tumora te stupnja diferenciranosti, tehničkih čimbenika u samom dobivanju i obradi materijala te nemogućnost uočavanja malignih stanica, što je prije svega povezano s citologovim iskustvom [7].

SPECIFIČNOST I OSJETLJIVOST

Punkcija tankom iglom ima dva osnovna cilja: prvi kako bi se potvrdila radiološki i klinički benigna lezija te kako bi se izbjegao nepotreban kirurški zahvat, a drugi kako bi se potvrdila maligna dijagnoza i kako bi se na taj način omogućilo planiranje daljnjeg tretmana. Dijagnostička osjetljivost, specifičnost, sveukupna točnost te lažno negativni i lažno pozitivni rezultati aspiracijske citologije u dijagnostici karcinoma dojke variraju.

U većini studija citološka točnost i senzitivnost variraju 83 – 92%, a specifičnost 92 – 98% [8]. Punkcija tankom iglom obično je prvi morfološki dijagnostički test u institucijama s velikim brojem pacijenata. Ghimire iznosi senzitivnost 100%, specifičnost 95,2% i pozitivnu prediktivnu vrijednost od 96,7% ako se punkcija izvodi kao dio „triple“ dijagnostičkog testa, a prema He i sur., osjetljivost, specifičnost, točnost te lažno negativni i lažno pozitivni nalazi iznose 97,2%, 99,4%, 97,94%, 2,28%, odnosno 0,6% [1,9].

Takvi rezultati potvrđeni su u nekoliko institucija gdje se u sklopu „triple“ testa rutinski primjenjuje citološka punkcija [10,11].

Citološka punkcija u širokoj je uporabi u potvrdi benignih lezija, detekciji povratka bolesti, analizi aksilarnih limfnih čvorova te intraoperativnoj analizi sentinel limfnog čvora. Kako bi se postigli izvrsni rezultati i visoka točnost citološke dijagnostike, nužno je imati iskusan tim s visokim volumenom tumorske patologije.

Pitanje optimalnog uzorkovanja kako bi se dobio odgovarajući stanični materijal u dovoljnoj količini iznimno je važno kad se procjenjuje točnost aspiracijske citologije. Singh i sur. utvrdili su kako su stope neprimjerenosti kod aspiracijske citologije iz različitih izvora bile najniže kad je aspiracijsku punkciju provodio citopatolog (12%), a najviše kad ju je provodio necitopatolog (32%) [12].

Najveći su problem dvosmislene/granične citološke dijagnoze jer takve dijagnoze zahtijevaju biopsiju. O dobroj, zadovoljavajućoj aspiracijskoj citologiji dojke tankom iglom govori se kada je manje od 10% nezadovoljavajućih/nedijagnostičkih nalaza te kada je mali postotak (10 – 15%) dvosmislenih/graničnih dijagnoza [13].

INDIKACIJE ZA PUNKCIJU TANKOM IGLOM

- Palpabilne tvorbe u dojci koje zabrinjavaju liječnike obiteljske medicine
- Žene mlađe životne dobi s tvorbama koje perzistiraju nakon dva menstruacijska ciklusa
- Tvorbe u dojci kod pacijentica koje su operirale karcinom dojke
- Radiološki detektirane, visokosuspektne palpabilne tvorbe
- Lezije suspektne za lokalni recidiv

CITOLOŠKA IZVJEŠĆA O PROMJENAMA U DOJCI

Većina europskih zemalja rabi slične sustave izvješćivanja za aspiracijsku citologiju dojke (C1-C5), u skladu s Europskim smjernicama za osiguranje kvalitete u probiru i dijagnostici raka dojke [14].

C1 – nezadovoljavajući (insuficijentan materijal/nema dijagnoze)

C2 – benigni

C3 – atipični/neodređeni/najvjerojatnije benigni nalazi

Uključuju: hiperplaziju cilindričnih stanica bez atipije, intraduktalnu hiperplaziju, adenozu, sklerozirajuću adenozu, papilarne lezije

C4 – suspektni, vjerojatno maligni

C5 – maligni

Jasan sustav izvješćivanja osigurava pouzdanost nesumnjive citološke dijagnoze malignosti, a pretraga smrznutog reza nije potrebna u slučajevima kad se mamografija/ultrazvuk i klinički pregled podudaraju s aspiracijskom citologijom. Međutim, u slučajevima sa sumnjivom ili nejasnom aspiracijskom citologijom treba uzeti u obzir *core* biopsiju ili analizu smrznutog reza [15].

OGRANIČENJA I GREŠKE U INTERPRETACIJI CITOLOŠKIH NALAZA

Tehnička ograničenja

Lažno negativan nalaz može biti posljedica netočne lokalizacije same promjene i loše tehnike uzimanja materijala te kao posljedicu može imati nereprezentativan materijal. Kontaminacija krvlju i nedostatna fiksiranost materijala te loše bojenje također mogu uzrokovati poteškoće u interpretaciji nalaza.

Ograničenja povezana sa samom lezijom

Nevezano za tehničke poteškoće, ponekad priroda same lezije može uzrokovati dijagnostičke pogreške. Neke lezije u citološkim razmazima imaju vrlo sličan morfološki izgled i teško ih je razlikovati. Stanična atipija može biti prisutna u nekim benignim lezijama i u *in situ* karcinomima, dok neki dobro diferencirani karcinomi nemaju citomorfološki izgled stanica koji bi upućivao na malignost. U mnogim je institucijama osnovna prepreka i glavni uzrok dijagnostičke pogreške nedostatak iskustva [16].

Ponekad je manju promjenu teško fiksirati i lako se može dogoditi da promjena bude promašena. Također, teško je aspirirati fibrozne lezije, a razmazi su obično hipocelularni i hemoragični. U nekim karcinomima može biti više naglašena fibrozna stroma i u takvim slučajevima nužno je pažljivo traženje malignih stanica. Najčešći uzrok lažno pozitivnih nalaza jest sklerozirajuća adenozna. Sklerozirajuća adenozna i radijarni ožiljak dobro se uočavaju na mamografiji. Razmazi tih promjena obično su srednje do jako celularni s naglašenom polimorfijom. S obzirom na suspektan radiološki i citološki nalaz, takve promjene mogu biti pogreškom proglašene karcinomom. Benignu prirodu promjene može potvrditi prisutnost golih jezgara. Kod nekrotičnih i jače vaskulariziranih lezija može se dogoditi da se maligne stanice uopće ne nađu. Proliferativne promjene (adenozna, fibroadenom, sklerozirajuća adenozna) i granične lezije dojke poput intraduktalne i intralobularne proliferacije ponekad je teško razlikovati od *low grade* karcinoma. Fibroadenomi su dobro poznati kao moguć uzrok i lažno pozitivnih i lažno negativnih nalaza. Masna nekroza, nastala kao posljedica traume, kirurškog zahvata ili radioterapije, također može biti uzrokom i lažno pozitivnih i lažno negativnih nalaza. Razmazi lobularnog karcinoma mogu biti hipocelularni i ne pokazivati značajan stanični pleomorfizam. Izgled stanica može podsjećati na limfocite i uzrokovati lažno negativnu dijagnozu. Citološki izgled tubularnog karcinoma može podsjećati na brojne benigne promjene uključujući adenome, mikroglandularnu adenozu i fibroadenome [16,17].

Postoje određeni tipovi lezija koje se mogu interpretirati kao lažno pozitivni nalazi. Kod epitelne hiperplazije ponekad je teško razlikovati običan tip hiperplazije, hiperplaziju s atipijom i *low grade* intraduktalni karcinom. Trodimenzionalne nakupine stanica s prisutnom atipijom također mogu biti dijagnostički problem. Fibroadenomi s prisutnom mikroidnom degeneracijom mogu biti zamijenjeni mucinoznim karcinomom [18].

Unutarnja ograničenja

Identifikacija benignog fibroadenoma i malignog filodes tumora nije teška, no razlikovanje celularnog fibroadenoma i filodes tumora može biti problem. U takvim slučajevima stromalna celularnost i prisutnost brojnih vretenastih stanica ponekad

mogu biti korisne [19]. Citološki izgled papilarnih lezija, od benignih papiloma pa do papilarnih karcinoma, može biti vrlo sličan. Benigni papilomi mogu sadržavati područja duktalnog karcinoma *in situ*. Sve papilarne lezije zahtijevaju kiruršku eksciziju, a citološka dijagnoza treba biti: papilarna neoplazma [20]. Također, ponekad je teško razlikovati mukokela-like leziju i mucinozni karcinom. Prisutnost jake celularnosti, pojedinačnih ili manjih trodimenzionalnih nakupina tumorskih stanica te prisutna citološka atipija parametri su koji mogu upućivati na karcinom [21]. Naravno, zbog odsutnosti arhitektonskih informacija, razlika između *in situ* i invazivnog karcinoma gotovo je nemoguća. Masna nekroza može biti prisutna u brojnim dobnim skupinama i može perzistirati dugi niz godina. Zračenje uzrokuje značajne promjene i na stromalnim i na epitelnim stanicama koje mogu pokazivati morfološke promjene što imitiraju izgled malignih stanica. Također, laktacijske promjene u benignim lezijama mogu se krivo interpretirati kao maligni tumor. Metastaziranje u dojku rijetko je, no i o tome treba promišljati bez obzira na radiološki vrlo sličan, odnosno isti izgled promjene u dojci [22].

DIJAGNOSTIKA NA JEDNOME MJESTU U JEDNOM DANU – ONE DAY DIAGNOSIS

Aspiracijska citologija izvrsna je metoda za neposrednu analizu nakon punkcije uz bolesnika (*on-site*) i za dijagnozu na jednome mjestu (*one-stop diagnosis*). Većina bolesnica koje dolaze u ambulantu za bolesti dojke imaju dobroćudnu bolest, pa im brzo dijagnosticiranje i otpuštanje iz ambulate itekako koristi. Psihosocijalni i ekonomski učinci takve službe teško su izmjerljivi, ali su svakako znatni. Većina žena posjećuje takvu ambulantu nakon što otkrije kvržicu u dojci, pa sa zabrinutošću očekuje dijagnozu istog dana. Olakšanje što ga tim bolesnicama donosi dobivanje dijagnoze istog dana golemo je i to znaju samo one koje su ga same iskusile. Kako ih većina (> 85%) ima dobroćudnu bolest, brzo razrješavanje zabrinutosti koristi ne samo njima nego i njihovim obiteljima i široj društvenoj zajednici [23].

Indikacija za navedeni način dijagnostike jest suspektan mamografski ili UZV nalaz te promjena u dojci koju je pacijentica napipala, a izaziva zabrinutost i kod njezina liječnika obiteljske medicine. Citološki nalaz gotov je u 30-ak minuta i na osnovi njega baziraju se indikacije za daljnje, dodatne pretrage. U slučaju nejasnog citološkog nalaza daljnji postupak uključuje *core* biopsiju, a u nekim slučajevima dodatnu punkciju, pri čemu se neki od razmaza mogu iskoristiti za dodatnu, imunocitokemijsku analizu. Svaki korak jednodnevne dijagnostike koji se provodi detaljno je opisan u pomno razrađenom službenom kliničkom protokolu [23].

ASPIRACIJSKA PUNKCIJA AKSILARNIH LIMFNIH ČVOROVA ZA PRIJEOPERACIJSKO ODREĐIVANJE STADIJA RAKA DOJKE

Broj i nivo aksilarnih metastaza kod pacijentica s karcinomom dojke važan je prognostički faktor u odabiru optimalne adjuvantne terapije. Disekcija aksile izvodila se rutinski u liječenju karcinoma dojke jer je preoperativni *staging* aksile u ranijim godinama imao manju važnost nego patohistološki. Kad je pokazano da disekcija aksile ima više dijagnostičko-prognostičko nego terapijsko značenje, da je povezana s postoperativnim morbiditetom, da je zbog sve raširenijeg *screeninga* broj negativnih aksila u porastu te da su na raspolaganju i brojni drugi prognostički indikatori, njezina je potreba postala sve upitnija. Raslo je značenje preoperativne dijagnostike i mnoge su se dijagnostičke metode, uključujući i punkciju pod kontrolom UZV-a, emancipirale u tom području [24].

Aдекватnost uzorka dobivenog punkcijom aksilarnih limfnih čvorova usko je povezana s iskustvom i edukacijom osobe koja punktira, a senzitivnost i specifičnost u objavljenim studijama i našem osobnom iskustvu visoke su (87%, 78%, 93% i 100%). Punkcija aksilarnih limfnih čvorova pod kontrolom UZV-a kao dijagnostička metoda u pacijentica s karcinomom dojke primjenjuje se u mnogim centrima i u početku je ta metoda služila za potvrdu zahvaćenosti suspektih limfnih čvorova malignim stanicama. Zadnjih godina metoda je uvedena u praksu kao vodič u početnoj proceduri procjene statusa limfnih čvorova. Ustanove koje imaju velik broj dijagnosticiranih i operiranih karcinoma dojke i iskusnu citologiju preferiraju punkciju pod kontrolom UZV-a u odnosu na UZV-om vođenu *core* biopsiju aksilarnih limfnih čvorova [25].

METASTATSKI KARCINOM NEPOZNATOG PRIMARNOG SIJELA

Razlikovanje između metastatskog i primarnog tumora dojke vrlo je važno jer su njihovo liječenje i prognoza bitno drugačiji. Metastaziranje u dojkama ponekad je prvi znak maligne bolesti, a točnim i pravodobnim dijagnosticiranjem izbjegavaju se nepotreban kirurški zahvat (mastektomija). Tumori koji najčešće metastaziraju u dojkama jesu melanom, limfom, karcinom pluća, karcinom ovarija, sarkomi mekih tkiva te kod muškaraca karcinom prostate. Pravilnim dijagnostičkim, postupnim postupkom uz dodatnu imunocitokemijsku analizu može se doći do ispravne dijagnoze te spriječiti nepotrebne mutilacijske postupke [8].

ZAKLJUČAK

Uporaba minimalno invazivnih i neinvazivnih metoda u citološkoj dijagnostici karcinoma dojke integralna je komponenta trojnog pristupa koja je nužna u kvalitetnom dijagnostičkom procesu.

Razumijevanje ograničenja metoda te njihove specifičnosti i senzitivnosti važan je preduvjet za optimiziranje njihove uporabe pri multidisciplinarnom dijagnostičkom pristupu.

Multidisciplinarni pristup nuždan je za postizanje maksimalne kvalitete citološke punkcije (FNAC) te reduciranje njezinih dijagnostičkih limita. U slučajevima kada takav modalitet aktivnosti nije dostupan, uloga citološke dijagnostike manje je efektivna te treba razmotriti izvođenje biopsije širokom iglom (CB).

CB kao alternativni dijagnostički modalitet treba biti korišten svrhovito, u situacijama kada je izvjesno da će pružiti bolju i potpuniju dijagnostičku informaciju, što je slučaj kod dijagnostike nepalpabilnih masa, mikrokalciifikata te klinički jasne maligne promjene kod koje se planira preoperativna kemoterapija. CB se ne bi trebao primjenjivati kao zamjena za loše izveden FNAC, a metode se ne isključuju potpuno.

U ustanovama u kojima su dostupniiskusni citopatolozi, FNAC i CB mogu se nadopunjavati te tako osigurati visokopouzdanost, brzo i isplativo sredstvo u obradi i trijaži pacijenata.

Literatura

- [1] GHIMIRE B, KHAN MI, BIBHUSAL T, SINGH Y, SAYAMI P. Accuracy of triple test score in the diagnosis of palpable breast lump. *JNMA J Nepal Med Assoc.* 2008;47:189-92.
- [2] SKRBNIC B, BABIC A, CUFER T, US-KRASOVEC M. Cytological grading of breast cancer in Giemsa-stained fine needle aspiration smears. *Cytopathology.* 2001; 12:15-25
- [3] ROBINSON IA, MCKEE G. Prognostic value of cytological grading of fine-needle aspirates from breast carcinoma. *Lancet.* 1994;334:947-50.
- [4] REKHA TS, NANDINI NM, MURALI DHAR. Validity of different cytological grading systems of breast carcinoma - a hospital-based study in south India. *Asian Pacific J Cancer Prev.* 2011;12:3013-6.
- [5] FAROOG AW, SUBHASH B, DINESH K, PERVEZ K. Cytological grading of breast cancers and comparative evaluation of two grading systems. *J Cytol.* 2010; 27:55-8.
- [6] RIMM DL, STASTNY JF, AYER S, FRABLE WJ. Comparison of the costs of fine needle aspiration and open surgical biopsy as methods for obtaining a pathologic diagnosis. *Cancer.* 1997;25; 81:51-6.
- [7] LAYFIELD LJ, DODD LG. Cytologically low grade malignancies: an important interpretative pitfall responsible for false negative diagnosis in fine needle aspiration of the breast. *Diagn Cytopathol.* 1996. Sep;15:250-9.
- [8] KOCJAN G. Aspiracijska citologija u liječenju bolesti dojke: europske perspektive danas. *Acta Med Croat.* 2011;65:391-402.
- [9] HE Q, FAN X, YUAN T i sur. Eleven years of experience reveal that fine-needle aspiration cytology is still a useful method for preoperative diagnosis of breast carcinoma. *Breast* 2007;16:303-6.
- [10] MORRIS KT, POMMIER RF, MORRIS A, SCHMIDT WA, BEAGLE G, ALEXANDER PW et al. Usefulness of the Triple Test Score for Palpable Breast Masses. *Arch Surg.* 2001;136(9):1008-13.

- [11] MOKRI M, GUITY M, SHARIAT TORBAGHAN S, ARAB KHERADMAND A, ARBABAI E, BAGHERZADE M, ATRI M. Usefulness of Triple Test Score for Breast Lesions Iranian Journal of Cancer Prevention Vol.1 No.1,23-25 2008,Jan
- [12] SINGH N, RYAN D, BERNEY D, CALAMINICI M, SHEAF MT, WELLS CA. Inadequate rates are lower when FNAC samples are taken by cytopathologist. *Cytopathology* 2003;14:327-31
- [13] KOCJAN G. Fine needle aspiration cytology. Inadequate rates compromise success. *Cytopathology*.2003;14:307-8.
- [14] PERRY N, BROEDERS M, DE WOLF C, TORNBORG S, HOLLAND R, VON KARSA L. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. Fourth edition-summary document. *Ann Oncol* 2008;19:614-22.
- [15] BOFFIN AM, LYDERSEN S, ISAKSEN C, HAGMAR BM. Interpretation of fine needle aspiration cytology of the breast: a comparison of cytological, frozen section, and final histological diagnoses. *Cytopathology* 2004;15:297-304
- [16] RAMLJAK V, SUČIĆ M, VRDOLJAK DV. Expression of Ki-67 and p27Kip1 in fine-needle aspirates from breast carcinoma and benign breast diseases. *Diagnostic Cytopathology* 2011;39(5):333-40.
- [17] EVANS AT, HUSSEIN KA: A microglandular adenosis-like lesion simulating tubular carcinoma of the breast. A case report with cytological and histological appearances. *Cytopathology*. 1990;1311-6.
- [18] NERURKAR A, OSIN P. The diagnosis and management of pre-invasive breast disease. The role of new diagnostic technique. *Breast Cancer Res.* 2003;5:305-8.
- [19] BHATARI S, KAPILA K, VERMA K. Phyllodes tumour of the breast. A cytopathologic study of 80 cases. *Acta cytol* 2000;44:790-6.
- [20] JAYARAM G, ELSAYED EM, et al. Papillary breast lesions diagnosed on cytology: profile of 65 cases. *Acta Cytol.* 2007;51:3-8.
- [21] WONG NL, WAN SK. Comparative cytology of mucocoelelike lesion and mucinous carcinoma of the breast in fine needle aspiration. *Acta Cytol.* 2000;44:765-70.
- [22] BERNER A, SAUER T. Fine-needle aspiration cytology of the breast. *Ultrastruct Pathol* 2011; 35(4):162-7.
- [23] RAMLJAK V, VIELH P. One day diagnosis. *Libri Oncol* 2014;1-3:83-5
- [24] MANIERO MB. Regional lymph node staging in breast cancer: The increasing role in imaging and ultrasound-guided axillary lymph node fine needle aspiration. *Radiol Clinin N Am* 2010;48:989-97.
- [25] RATTAY T, MUTTALIB M, KHALIFA E, DUNCAN A, PARKER SJ. Clinical utility of routine preoperative axillary ultrasound and fine needle aspiration cytology in patient selection for sentinel lymph node biopsy. *The breast* 2012;21:210-4

TEKUĆA BIOPSIJA U PROBIRU, STRATIFIKACIJI I PRAĆENJU BOLESNICA S RAKOM DOJKE

Sanja Kožaj, Ivan Šamija

Klinika za onkologiju i nuklearnu medicinu, KBC Sestre milosrdnice, Zagreb

Sažetak

Novi biomarkeri koji pomažu kliničarima u otkrivanju raka dojke, stratifikaciji rizika i predviđanju odgovora na terapiju još uvijek zahtijevaju izvođenje biopsije koja omogućuje samo jednokratnu analizu dijela tumora, a primarni tumor i metastaze kod istog bolesnika često pokazuju heterogenost. Razvojem tehnologija otvorila se mogućnost dobivanja informacija o karakteristikama tumora jednostavnim uzorkovanjem venske krvi, tzv. *tekućom biopsijom*, što omogućuje analizu u različitim vremenskim točkama bez rizika i invazivnosti klasične biopsije. Dosadašnja istraživanja različitih markera za tekuću biopsiju u bolesnica s rakom dojke (cirkulirajućih tumorskih stanica, slobodne cirkulirajuće DNA, mikroRNA, egzosoma) pokazala su obećavajuće rezultate u određivanju prognoze, praćenju tijeka bolesti i odabiru terapije te praćenju njezina učinka. Tekuća biopsija može nam pružiti informaciju o tumoru i poboljšati naše razumijevanje biologije raka dojke i molekularnih podtipova te omogućiti istraživanje i razvoj novih ciljanih terapija. Iako je zasad jedina standardizirana metoda tekuće biopsije odobrena za rutinsku primjenu u bolesnica s rakom dojke *CellSearch*, s obzirom na brz razvoj metoda i brojna klinička istraživanja, možemo očekivati daljnji prodor tekuće biopsije u rutinske protokole praćenja i liječenja raka dojke.

Ključne riječi: tekuća biopsija; rak dojke; cirkulirajuće tumorske stanice; cirkulirajuća izvanstanična DNA; cirkulirajuća tumorska DNA.

UVOD

Rak dojke najčešći je rak kod žena te je povezan sa znatnim udjelom u ukupnom broju smrti od raka. Rak dojke u 2015. godini odnio je 90.800 života na području Europske unije i 40.290 u SAD-u, što je puno s obzirom na velik napredak u dijagnostici i terapiji raka dojke koji je postignut u posljednjih nekoliko desetljeća. Napredak u tehnologiji polučio je uspjeh kod probira i u molekularnoj karakterizaciji različitih

podtipova karcinoma dojke te je time omogućeno bolje preživljavanje bolesnica kod rano otkrivenih karcinoma. Dijagnostika, odabir terapije te predviđanje i praćenje tijeka bolesti još uvijek zahtijevaju izvođenje biopsije. Biopsija omogućuje histološki pregled bolesti i otkriva detalje genetike tumora koji potom omogućuju prognozu tijeka bolesti i odabir liječenja. Mana biopsije jest što omogućuje jednokratnu analizu samo dijela tumora, a različiti dijelovi iste tumorske lezije i različite tumorske lezije (primarni tumor i metastaze) u istog bolesnika razlikuju se po svojoj genetici i biologiji. Tumor također mijenja svoje karakteristike tijekom rasta i progresije. Heterogenost tumora ukazuje na to da je teško predvidjeti tijek liječenja na temelju jedne biopsije i često se podcijeni kompleksnost tumora. Za pouzdanije predviđanje tijeka bolesti i odabir terapije trebalo bi analizirati uzorke različitih tumorskih lezija dobivene biopsijom u različitim vremenskim točkama, što je teško opravdati s obzirom na invazivnost biopsije, a često je i neizvedivo zbog nepristupačnosti pojedinih metastatskih lezija. S obzirom na sve to, stanice i biljezi koji bi se mogli dobiti jednostavnim vađenjem periferne krvi, tzv. tekućom biopsijom (*liquid biopsy*), omogućili bi velik napredak u tom području.

Trenutno su dostupni tumorskih markeri koji se određuju iz uzoraka periferne krvi pacijentica s rakom dojke, kao što su CEA, CA 15-3, CA 72-4, ali ako se uzmu pojedinačno, nisu potpuno pouzdani jer im nedostaje specifičnosti. Drugi biološki markeri iz krvi, visokih prediktivnih vrijednosti, ali samo u posebnim uvjetima, jesu cirkulirajuće tumorske stanice (*circulating tumor cells*, CTC) za metastatske karcinome. Nedavno se pažnja usmjerila na dijagnostičku, prognostičku i prediktivnu ulogu cirkulirajućih i egzosomalnih nukleinskih kiselina, kao što je cirkulirajuća izvanstanična DNA (*circulating cell-free DNA*, cf-DNA) i mikroRNA (miRNA), za koje se prethodno mislilo da nemaju biološku važnost. Pokazalo se da te molekule mogu pružiti informacije o malignosti tumora, pa bi njihova kvantitativna i kvalitativna evaluacija mogla omogućiti lako praćenje primarnog tumora i metastaza.

Cirkulirajuće tumorske stanice

Sam izraz *tekuća biopsija* pomalo je neprecizan jer trenutno uključuje dva suštinski različita pristupa i metode, analizu cirkulirajućih tumorskih stanica (CTS-ova) i cirkulirajuće izvanstanične DNA (cf-DNA). Oba pristupa imaju svoje prednosti i nedostatke, ali trenutno nije moguće reći koji je superioran ni koji će prevagnuti u budućnosti.

Tumorske stanice otpuštaju se u krvotok bilo iz primarnog tumora bilo iz metastaza. CTS-ovi su važni u metastatskom širenju karcinoma. Još se uvijek raspravlja o tome jesu li te stanice došle u krvotok slučajnim procesom ili unaprijed određenim biološkim procesom. CTS-ovi mogu ući u krvotok preko krvožilja tumora vrlo rano u procesu karcinogeneze. Mogu biti prisutni u malom broju, svega 1 stanica na 10^8

mononukleara, te mogu preživjeti u perifernoj krvi u latentnom obliku nekoliko godina. Od oko 10^6 CTS-ova koji dnevno uđu u krvotok, 85% nestane nakon pet minuta. Svega 2,5% CTS-ova uzrokuje mikroskopske metastaze, a 0,01% makroskopske metastaze. Određivanje stupnja bolesti za početno liječenje radi se na temelju TNM klasifikacije, te bi CTS-ovi mogli biti dodatni biljeg za procjenu progresije bolesti kod pacijentica s negativnim limfnim čvorovima, kao pomoć pri odluci o vrsti terapije te za praćenje učinka terapije. Određivanje broja i analiza genske ekspresije CTS-ova mogla bi razlikovati pacijentice niskog i visokog rizika za progresiju i smrt od raka.

CTS-ovi se mogu dobiti uzorkovanjem venske krvi, koje je manje invazivno i time ugodnije i bolje za pacijente od uzimanja biopsije, pa bi se pacijenti na taj način mogli češće kontrolirati. Ponavljanjem vađenja krvi, cirkulirajuće tumorske stanice omogućuju tzv. tekuću biopsiju u stvarnom vremenu (*real time „liquid biopsy“*) koja može pomoći kod prilagodbe terapije. Prediktivna vrijednost CTS-ova neovisna je o vremenu i mjestu (visceralno ili avisceralno) pojavljivanja metastaza i statusu hormonskih receptora. Nole i suradnici pokazali su da prisutnost 5 ili više CTS-ova (*cut-off* vrijednost) na 7,5 mL periferne krvi govori u prilog lošijoj prognozi kod pacijentica s rakom dojke. Broj CTS-ova relativan je i ovisan o volumenu obrađene krvi. Kod karcinoma dojke analiza CTS-ova može se upotrijebiti nakon prve primljene kemoterapije za praćenje učinka terapije kod pacijentica te se na taj način može promijeniti ili prilagoditi terapija.

Tijekom zadnjih 10 godina najčešće su se primjenjivale metode koje su detektirale CTS-ove pomoću ekspresije epitelnih biljega kao što je adhezijska molekula epitelnih stanica (*epithelial cell adhesion molecule*, EpCAM) i citokeratini, koji nisu prisutni na mezenhimnim krvnim žilama koje ih okružuju. Međutim, tumorske stanice mogu se početi širiti i prijeći iz epitelnog u mezenhimni fenotip te reducirati ekspresiju epitelnih markera i povećati plastičnost i kapacitet za širenjem i invazijom kao i rezistencijom na anoikozu.

Cirkulirajuće tumorske stanice mogu se odrediti genomikom koja može biti fokusirana na broj kopija, amplifikaciju HER2 gena (*human epidermal growth factor receptor 2*), točkaste mutacije ili na DNA metilaciju, transkriptomikom i proteomikom. Proteini koji su potencijalni biomarkeri i koji se istražuju jesu estrogenski i progesteronski receptori, HER2, Ki67, PIK3CA (alfa izoforma katalitičke podjedinice fosfatidilinozitol-4,5-bisfosfat-3 kinaze), proteini povezani s apoptozom i popravkom DNA, PDL1 (*programmed death ligand 1*) i drugi.

Metode dokazivanja CTS-ova obično se sastoje od tehnika obogaćivanja stanica (*cell enrichment techniques*), koje se mogu podijeliti na morfološke ili imunološke, i tehnika same detekcije citometrijski ili analizom nukleinskih kiselina. Metode obogaćivanja stanica bazirane na morfologiji jesu centrifugiranje u gradijentu gustoće i filtracija prema veličini, a najčešća imunološka metoda jest imunomagnetska izola-

cija s protutijelima za EpCAM ili citokeratin za pozitivnu selekciju CTS-a ili s protutijelima za CD45 za negativnu selekciju. Smatra se da je bolje primjenjivati metodu s negativnom selekcijom jer je ta metoda neovisna o ekspresiji površinskih biljega na cirkulirajućim tumorskim stanicama s obzirom na to da je površinski biljeg CD45 biljeg leukocita, koji se tim postupkom uklanjaju iz uzorka. Nadalje, razdvajanje po gradijentu gustoće najjednostavnije je za izvođenje, dok se filtracija po veličini može primjenjivati za širok raspon tumora, no objema metodama nedostatak je što mogu izgubiti dio tumorskih stanica tijekom procesa izolacije. Imunomagnetska izolacija CTS-ova dobro je razvijena metoda, ali se dio stanica može izgubiti zbog smanjene ekspresije EpCAM-a.

Kvalitetna detekcija CTS-ova prijeko je potrebna s obzirom na činjenicu da nijedna metoda obogaćivanja ne daje „čistu“ populaciju CTS-ova. Metode detekcije, neovisno o odabranoj metodi obogaćivanja, mogu biti citometrijske ili temeljene na analizi nukleinskih kiselina. Klasična imunocitokemija smatra se zlatnim standardom za detekciju CTS-ova, dok je metoda izbora kombinacija imunobojenja (anti-CK antitijelom) i FISH-a (fluorescencijske *in situ* hibridizacije). Platforma koja se koristi nanočesticama sa željezovim oksidom obilježenima anti-EpCAM antitijelom za obogaćivanje te anti-CK i anti-CD45 antitijelima za detekciju cirkulirajućih tumorskih stanica jest *CellSearch system* (Janssen Diagnostics). Američka Agencija za hranu i lijekove (*Food and Drug Administration*, FDA) odobrila ju je kao prvu, referentnu i standardiziranu poluautomatsku metodu za obogaćivanje, detekciju i kvantifikaciju cirkulirajućih tumorskih stanica s minimalnom mogućnošću za predanalitičke pogreške. Klinička upotreba te tehnologije jest predviđanje preživljenja bez progresije bolesti i ukupnog preživljenja te praćenje odgovora na terapiju kod pacijentica s metastatskim rakom dojke s dokazanim CTS-ovima epitelnog podrijetla.

Cristofanili i kolege, koristeći se spomenutom platformom za detekciju CTS-ova uz graničnu (*cut-off*) vrijednost od 5CTS/7,5 mL krvi, prikazali su rezultate koji govore da su CTS-ovi neovisan prognostički faktor za preživljenje bez progresije i za ukupno preživljenje kod bolesnica s metastatskim rakom dojke. Druga studija, u kojoj se proučavala klinička vrijednost kvantifikacije CTS-ova za procjenu progresije bolesnica s metastatskim rakom dojke, uzela je 1.944 pojedinačna podatka o pacijenticama u više različitih centara. Autori su izvijestili da je povećan broj CTS-ova 3 – 5 tjedana nakon početka liječenja bio povezan s kraćim preživljenjem bez progresije bolesti i s kraćim ukupnim preživljenjem. Predviđanje preživljenja znatno se poboljšalo ako se broj CTS-ova dodao drugim kliničko-patološkim modelima za računanje preživljenja bez progresije i ukupnog preživljenja. CTS-ovi bi mogli poslužiti i kao prognostički marker kod kliničkih istraživanja za stratifikaciju pacijenata, iako nisu primarno indicirani za donošenje odluke o promjeni terapije kod bolesnica. Prisutnost CTS-ova govori i o djelotvornosti liječenja i o imunološkom statusu pacijentica s metastatskim karcinomom dojke. Green i suradnici pokazali su da je u pacijentica

s više od 5 CTS-ova po 7,5 ml krvi znatno smanjen imunološki odgovor u usporedbi s pacijenticama koje su imale 5 CTS-ova ili manje. Peeters i suradnici istraživali su kako detekcija i prognostička važnost CTS-ova utječu na različite podtipove metastatskog raka dojke. Njihovi podaci ukazuju na manju prognostičku važnost CTS-ova kod pacijentica s HER-2 pozitivnim u usporedbi s pacijenticama s drugim tipovima metastatskog raka dojke. Kod rano otkrivenog karcinoma dojke detekcija CTS-ova prije adjuvantne kemoterapije govori u prilog lošem kliničkom ishodu, posebno kod bolesnica s ER-negativnim, trostruko negativnim i HER2-pozitivnim statusom. Većina pacijentica s HER2-pozitivnim tumorom dojke prvotno odgovara na anti-HER2 terapiju (npr. trastuzumab), no s vremenom postane neosjetljiva na takvu vrstu terapije. Postoji nekoliko mogućih mehanizama rezistencije na trastuzumab, koji uključuju gubitak sposobnosti vezanja antitijela uslijed promjene u samom HER-2 receptoru, aktivaciju signalnog puta nizvodno od HER2 te pojačanu ekspresiju i aktivaciju drugih tirozin-kinaznih receptora (npr. IGF-1R, c-MET). Cirkulirajuće tumorske stanice mogu dati uvid u ciljanu terapiju i mehanizme rezistencije na proteinskoj i genskoj razini. Estrogenski receptori ključan su podatak kod tumora dojke te se primarni tumori klasificiraju kao ER-pozitivni i ER-negativni s *cut-off* vrijednosti od 1% imunoobojenih stanica u rezu bioptata. Prema statusu estrogenskih receptora radi se stratifikacija pacijentica i donosi se odluka o terapiji. Nedavno su Paoletti i kolege razvili multiparametarski indeks koji može predvidjeti rezistenciju na endokrinu terapiju kod bolesnica s metastatskim rakom dojke s pozitivnim hormonskim receptorima. Oni su taj indeks nazvali indeks cirkulirajućih tumorskih stanica i endokrine terapije (*circulating tumor cells-endocrine therapy index*, CTC-ETI). Taj indeks kombinira broj CTS-ova i njihovu ekspresiju četiri markera: ER, BCL2, HER2 i Ki67. Klinička primjena CTC-ETI indeksa evaluira se u prospektivnom istraživanju koje je još uvijek u tijeku.

Studije ukazuju na to da bi se trebalo otići korak dalje od određivanja broja CTS-ova prema njihovoj genetskoj i molekularnoj analizi, koja može dati uvid u metastatski proces i učinkovitost terapije te poslužiti za karakterizaciju tumorskih matičnih stanica, koje su najvažniji uzrok nastanka metastaza u karcinomu dojke.

Slobodna cirkulirajuća DNA

Još 1948. godine opisana je cirkulirajuća izvanstanična DNA (cfDNA) i RNA u krvi. Povećana količina cfDNA prisutna je u bolesnih ljudi te je ukazala na mogućnost probira bolesti jednostavnim testom iz krvi. Pokazalo se da cfDNA korelira s veličinom i brojem tumorskih stanica i promjenom u odgovoru na terapiju ili operaciju te indicira da subpopulacije rezistentnih tumorskih stanica mogu proliferirati kao odgovor na terapiju. Kada se govori o cfDNA i njezinoj upotrebi, govori se o probiru, odnosno ranoj dijagnozi raka i njezinoj implementaciji u rutinskoj kliničkoj praksi.

Postoje dva mehanizma ulaska DNA u cirkulaciju, aktivni i pasivni. Pasivni mehanizam uključuje da apoptotične i nekrotične stanice otpuštaju nuklearnu i mitohondrijsku DNA u cirkulaciju. U fiziološkim uvjetima fagociti „čiste“ ostatke nakon apoptoze i nekroze stanica, stoga kod zdravih ljudi ima malo cfDNA. Kod prisutnosti tumora ili kod upale „čišćenje“ se ne događa toliko učinkovito, što dovodi do nakupljanja staničnog smeća, uključujući i DNA, koja se zatim otpušta u krvotok. Aktivni mehanizam otpuštanja DNA spominjao se u studijama koje su se koristile staničnim linijama različitog podrijetla te se spekulira o spontanom otpuštanju DNA fragmenata u krvotok. Postoji nekoliko hipoteza koje nude odgovor na pitanje zašto bi žive tumorske stanice aktivno otpuštale DNA. Po jednoj hipotezi, iz živih stanica raka otpušta se onkogen DNA, koja može utjecati na transformaciju osjetljivih stanica na udaljenim mjestima u organizmu, dok se po drugoj hipotezi cfDNA otpušta iz cirkulirajućih tumorskih stanica. Još uvijek ne postoji definitivna potvrda nijedne hipoteze, ponajviše zbog nedosljednosti između broja CTS-ova i količine cfDNA u krvi. Jedna ljudska stanica sadrži 6 pg DNA, a prosječna količina DNA u 1 mL plazme kod pacijenata s uznapredovalim tumorom iznosi 17 ng. Da su CTS-ovi primarni izvor cfDNA, to bi zahtijevalo više od 2.000 stanica po mL plazme, dok se u stvarnosti javlja manje od 10 CTS-ova na 7,5 mL krvi.

Analiza cfDNA iz krvi, ponajviše usmjerena na tumor-specifične genetske aberacije, nudi različitu kliničku primjenu za pacijentice, ali je tehnički zahtjevno dobivanje dovoljne količine cfDNA i razlikovanje tumorske cfDNA od DNA drugog podrijetla, npr. iz upalnih infiltrata. cfDNA se može pronaći i u nemalignim stanjima kao što su artritis i upalne bolesti te poslije intenzivne fizičke aktivnosti. Za detekciju cfDNA potrebne su visokoosjetljive analitičke metode jer količina cfDNA može znatno varirati od pacijenta do pacijenta, iako korelira sa stadijem bolesti. Metode detekcije cfDNA, nakon što je izolirana iz krvi, koje se baziraju na otkrivanju najčešćih mutacija koje bi govorele u prilog heterogenosti i rezistenciji na terapiju, jesu digitalni PCR i *droplet digital PCR*. Trenutno postoji nekoliko eksperimentalnih kitova za PCR na tržištu, koji mogu detektirati cfDNA koristeći se ponavljajućim dijelovima LINE1 i ALU za detekciju veličine fragmenta. Certificirana metoda s oznakom IVD (*for in vitro diagnostic*) još uvijek nije dostupna. Kako bi se odredilo potječe li cfDNA iz cirkulirajuće tumorske DNA, potrebno je dokazati mutacije prisutne u tumoru ili metilacije gena karakteristične za tumor. Metode koje su dostupne mogu pratiti tumorske aberacije, uključujući i somatske mutacije, gubitak heterozigotnosti te kromosomske aberacije u krvi. cfDNA može dati uvid u dinamiku tumora, ali se ne može primjenjivati za probir jer je rani stadij bolesti s obzirom na dostupnu količinu cfDNA i mogućnost istraživanja mutacija u njoj ispod analitičke osjetljivosti dostupnih metoda. Nadalje, nedostaje informacija o tome kako različite tumorske subpopulacije utječu na cfDNA. Postavlja se pitanje odražava li cfDNA primarni tumor ili promijenjene tumorske stanice metastaza ili je cfDNA porijeklom od oba

ta tipa tumorskih stanica. Kod pacijenata s operabilnim tumorom upotreba tekuće biopsije ograničena je s obzirom na to da su dostupne klasične histološke, imunohistokemijske i molekularne analize tumorskog tkiva, ali bi eventualno mogla pružiti dodatnu informaciju o prognozi bolesti. Paneli genetskih mutacija koji bi se analizirali iz cfDNA i koji bi uspješno stratificirali pacijente s obzirom na prognozu trenutno nisu dostupni te je malo vjerojatno da će kod operabilnih pacijenata tekuća biopsija naći svrhu. Svrha bi se mogla naći kod bolesnica s uznapredovalom bolešću, za ranu detekciju relapsa nakon primijenjene terapije ili kod bolesnica kod kojih nije moguće ponovno napraviti biopsiju iz bilo kojeg drugog razloga.

MikroRNA

MikroRNA (miRNA) su kratke, nekodirajuće, jednolančane nukleinske kiseline koje posttranskripcijski negativno reguliraju gensku ekspresiju u mnogobrojnim biološkim i patološkim procesima, uključujući i rak. MikroRNA regulira gensku ekspresiju tako da se veže na specifična vezna mjesta na mRNA i cijepa je, što dovodi do „utišavanja“ translacije mRNA u proteine. Nedavno je dokazano da miRNA u određenim uvjetima može pojačati mRNA translaciju i gensku ekspresiju. MikroRNA ima ulogu u gotovo svakom fiziološkom procesu, od staničnog ciklusa i kontrole apoptoze pa do kontrole imunološkog sustava, razvoja neurona i regulacije proteina toplinskog šoka. MikroRNA je važna i u etiopatogenezi nekoliko bolesti, uključujući i rak, s obzirom na to da miRNA može direktno utjecati na ekspresiju onkogeni i tumorskih supresorskih gena. Neoplazme sadrže različite profile miRNA u tkivima, što može biti korisno za karakterizaciju tumora. Neke tumorspecifične miRNA mogu se naći u serumu i plazmi kao posljedica otpuštanja iz tumorskih stanica te mogu varirati ovisno o tipu tumora. Zbog toga predstavljaju potencijal da postanu neinvazivni tumorski biomarkeri. Ne zna se, kao ni za cfDNA, otpuštaju li se pasivno ili aktivno iz tumorskih stanica, no neke miRNA mogu se pronaći samo na mjestu primarnog tumora. MikroRNA često djeluju i kao „molekularni štitovi“ koji onemogućuju degradaciju nukleinskih kiselina s relativno visokom rezistencijom na propadanje.

U specifičnim slučajevima karcinoma dojke, miRNA se mogu pronaći u krvi, mokraći, mlijeku i nekim drugim tjelesnim tekućinama. U prvim studijama o miRNA pokušali su se razlikovati bolesni i zdravi pacijenti, te je otkriveno da je ekspresija cirkulirajuće miRNA-29a i miRNA-21 povećana samo u malignim stanjima. Druga studija potvrdila je navedeno te je predložila i miRNA-146a kao treći potencijalni dijagnostički marker vezan uz malignost. U kohortnoj studiji s 132 pacijentice s karcinomom dojke i 101 kontrolom (zdrave žene) pokazano je da su miRNA-1, miRNA-92a, miRNA-133a i miRNA-133b opravdani dijagnostički biljezi s prikazima na ROC krivulji (*Receiver Operating Characteristic Curve*) i s površinom ispod krivulje (*Area under curve*, AUC) 0,90 – 0,91.

Nadalje, nekoliko studija pokazalo je strogu povezanost ekspresije određenih miRNA s kliničkopatološkim karakteristikama raka dojke. Rezultati studije koja je uključivala 68 bolesnica s određenim cirkulirajućim miRNA pokazali su proporcionalno povećanje količine miRNA s povećanjem histološkog gradusa tumora. Snižene količine miRNA vjerojatno su povezane s odsutnošću hormonskih receptora (ER- i PR-), dok su povišene vrijednosti prisutne kod bolesnica s metastazama u limfnim čvorovima.

Kod trostruko-negativnog raka dojke istraživale su se četiri miRNA (miRNA-18b, miRNA-103, miRNA-107 i miRNA-652) i rezultati su pokazali pojačanu ekspresiju sve četiri miRNA koja je bila neovisno povezana s vjerojatnošću povratka bolesti i kraćim ukupnim preživljavanjem.

Kod upalnog raka dojke, koji je odlikovan povećanom agresivnosti i metastaziranjem, pokazalo se da određivanje serumskih miRNA može pomoći za predviđanje ishoda i procjene učinkovitosti terapije trastuzumabom kod pacijentica s HER2 pozitivnim karcinomom dojke koje su bile na terapiji trastuzumabom.

MikroRNA omogućuje dobivanje informacija o tumoru u stvarnom vremenu. S obzirom na to da je otkriven veći broj molekula miRNA, to je velik pomak u odnosu na druge tumorske biljege jer se različite kombinacije miRNA mogu primjenjivati kod ispitivanja heterogenosti tumora. MikroRNA tekuća biopsija zahtijeva daljnja istraživanja i validaciju kako bi postala klinički dostupna i primjenjiva.

Egzosomi

Mikrookoliš tumora igra ulogu u nastanku tumora, koči i potiče rast i progresiju tumora, oblikuje imunosni odgovor i sudjeluje u rezistenciji na terapiju. Specifični mehanizmi koji omogućuju tumorskim stanicama komunikaciju jesu: kontakt stanica – stanica, parakrina signalizacija pomoću citokina te mikrovezikule i egzosomi. Biosinteza egzosoma uključuje stvaranje tijela vezikula uvlačenjem plazmatske membrane te stvaranje mikrovezikula uvlačenjem endosomske membrane. Egzosomi se otpuštaju u izvanstanični prostor i krvotok te posreduju u komunikaciji između međusobno udaljenih stanica. S obzirom na to da su bili dio tumorskih stanica, egzosomi su odraz tumora i molekule koje se nalaze unutar njih (proteini i nukleinske kiseline (DNA, mRNA i miRNA)) daju uvid u molekularni uzorak membrane tumora te mogu biti izvor informacija i za istraživače i za kliničare. Mogu se dobiti iz različitih tjelesnih tekućina, iz krvi, mokraće, sline i mlijeka te na taj način ulaze u definiciju tekuće biopsije. Međutim, još se uvijek čeka objektivna klinička validacija egzosoma kao biljega koji bi mogli biti najpraktičniji topljivi markeri do sada.

ZAKLJUČAK

Cirkulirajuće tumorske stanice i slobodna cirkulirajuća DNA utrli su put novim dijagnostičkim mogućnostima i postali su uporište za dijagnostiku tekućom biopsijom. Teško je predvidjeti u kojoj će mjeri one s vremenom zamijeniti klasičnu biopsiju, iako prva istraživanja daju obećavajuće rezultate. Dijagnostičke razvojne kompanije, a i istraživački i klinički centri, pokazali su veliko zanimanje za dijagnozu karcinoma iz „jedna kapljice krvi“, pri čemu je posebno primamljiva mogućnost za ranu detekciju i otkrivanje tumora. Problemi koji se javljaju s novim tehnologijama uključuju pitanje dovoljne osjetljivosti i specifičnosti, reproducibilnosti i primjene u laboratorijima i klinici. Trenutno je za rutinsku primjenu odobrena samo jedna standardizirana metoda za dokazivanje cirkulirajućih tumorskih stanica, dok su ostale metode u različitim fazama pretkliničkih i kliničkih istraživanja. Uzrok tome leži u nedosljednosti istraživanja i oprečnim mišljenjima o upotrebi cirkulirajućih tumorskih stanica, slobodne cirkulirajuće DNA i mikroRNA u probiru, stratifikaciji, rezistenciji i praćenju odgovora na terapiju.

Literatura

- [1] ALIX-PANABIERS C i PANTEL K. Clinical applications of circulating tumor cells and circulating tumor DNA as liquid biopsy. *Cancer Discov.* 2016;6(5):1-13.
- [2] BIDARD FC, PEETERS DJ i sur. Clinical validity of circulating tumour cells in patients with metastatic breast cancer: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet Oncol.* 2014;15(4):406-14.
- [3] BIDARD FC, PROUDHON C, PIERGA JY. Circulating tumor cells in breast cancer. *Mol Oncol.* 2016; 10:418-30.
- [4] BROERSEN LHA, VAN PELT GW i sur. Clinical application of circulating tumor cells in breast cancer. *Cell Oncol.* 2014; 37:9-15.
- [5] CHINEN LT, DE CARVALHO FM i sur. Cytokeratin- based CTC counting unrelated to clinical follow up. *Thorac Dis.* 2013;5(5):593-9.
- [6] CRISTOFANILLI M, BUDD GT i sur. Circulating tumor cells, disease progression, and survival in metastatic breast cancer. *N Engl J Med.* 2004;351:781-91.
- [7] CROWLEY E i sur. Liquid biopsy: monitoring cancer-genetics in the blood. *Nat. Rev. Clin. Onco.* 2013; 10:472-84.
- [8] DE MATTOS-ARRUDA L, CALDAS C. Cell-free circulating tumour DNA as a liquid biopsy in breast cancer. *Mol Oncol.* 2016;10(3):464-74.
- [9] DE MATTOS-ARRUDA L, CORTES J i sur. Circulating tumour cells and cell-free DNA as tools for managing breast cancer. *Nat Rev Clin Oncol.* 2013;10(7):377-89.
- [10] EPOSITO A, BARDELLI, CRISCITELLO i sur. Monitoring tumor-derived cell-free DNA in patients with solid tumors: clinical perspectives and research opportunities. *Cancer Treat Rev.* 2014;40(5):648-55.
- [11] GREEN TL, CRUSE JM i sur. Circulating tumor cells (CTCs) from metastatic breast cancer patients linked to decreased immune function and response to treatment. *Exp Mol Pathol.* 2013;95(2):174-9.

- [12] HONG B i ZU Y. Detecting circulating tumor cells: current challenges and new trends. *Theranostics*. 2013;3(6):377-94.
- [13] IGNATIADIS M, XENIDIS N i sur. Different prognostic value of cytokeratin-19 mRNA positive circulating tumor cells according to estrogen receptor and HER2 status in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol*. 2007;25:5194-202.
- [14] KHOO BL, WARKIANI ME i sur. Clinical validation of an ultra high-throughput spiral microfluidics for the detection and enrichment of viable circulating tumor cells. *PLoS One*. 2014;9(7):e99409.
- [15] LIANIDOU ES, MARKOU A i STRATI A. The role of CTCs as tumor biomarkers. *Adv Exp Med Biol*. 2015;867:341-67.
- [16] LIU MC, SHIELDS PG i sur. Circulating tumor cells: a useful predictor of treatment efficacy in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27(31):5153-9.
- [17] NISHIMURA R, AOGI K, YAMAMOTO T i sur. Usefulness of liquid-based cytology in hormone receptor analysis of breast cancer specimens. *Virchows Arch* 2011; 458:453-8.
- [18] NOLÉ F, MUNZONE L i sur. Variation of circulating tumor cell levels during treatment of metastatic breast cancer: prognostic and therapeutic implications. *Ann Oncol*. 2008;19:891-7.
- [19] OLSSON E, WINTER C i sur. Serial monitoring of circulating tumor DNA in patients with primary breast cancer for detection of occult metastatic disease. *EMBO Mol Med*. 2015;7(8):1034-47.
- [20] ONSTENK W, SIEUWERTS AM, WEEKHOUT M i sur. Gene expression profiles of circulating tumor cells versus primary tumor in metastatic breast cancer. *Cancer Lett*. 2015; 362(1):36-44.
- [21] PARSONS HA, BEAVER JA, PARK BH. Circulating Plasma Tumor DNA. *Adv Exp Med Biol*. 2016;882:259-76.
- [22] RAVELLI A, REUBEN JM, LANZA F i sur. Breast cancer circulating biomarkers: advantages, drawbacks and new insights. *Tumor Biol*. 2015; 36:6653-5
- [23] RYŠKA A. Molecular pathology in real time. *Cancer Metastasis Rev*. 2016;35(1):129-40
- [24] SATO F, SAJI S, TOI M. Genomic tumor evolution of breast cancer. *Breast Cancer*. 2016;23(1):4-11.
- [25] ZHAO S i YANG H. Circulating tumor cells (CTCs) detected by triple-marker EpCAM, CK19, and hMAM RT-PCR and their relation to clinical outcome in metastatic breast cancer patients. *Cell Biochem Biophys*. 2013;65(2):263-73.

ULOGA PET/CT-A U ALGORITMIMA DIJAGNOSTIKE I PRAĆENJA BOLESNICA S RAKOM DOJKE

Antonija Balenović

Dom zdravlja Zagreb – Centar
Katedra za nuklearnu medicinu, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci

Sažetak

Glavni cilj dijagnostičkih slikovnih metoda jest utvrditi točan stupanj proširenosti bolesti i prepoznati neučinkovito liječenje, po mogućnosti u samom početku, kako bi se na temelju nalaza mogle donositi pouzdane kliničke odluke o daljnjem obliku liječenja. PET/CT omogućuje pouzdanu procjenu proširenosti bolesti i praćenje učinka liječenja u različitim tkivima u bolesnika s rakom dojke. Uloga PET/CT-a u većini algoritama koji se preporučuju u različitim nacionalnim društvima ili internacionalnim kolaboracijama koje se bave rakom dojke nije ujednačena, a često ni jasno definirana. Najčešće je u službenim smjernicama ograničena na utvrđivanje stupnja proširenosti bolesti u podgrupi bolesnika s višim stadijem bolesti i sumnjom na metastatsku bolest, o čemu postoji konsenzus, ali ne i o tome treba li PET/CT biti prvi izbor ili dopunski slikovni postupak.

Razlozi za neusklađenost smjernica i relativno ograničen opći konsenzus za primjenu u odnosu na brojne studije koje dokazuju korist i pouzdanost PET/CT-a i u drugim kliničkim okolnostima, kao što je praćenje učinka liječenja te proširenost bolesti u inicijalnoj obradi bolesnika u nižim stadijima bolesti, mogu se tražiti u nedostupnosti metode i u nedostatnim mogućnostima financiranja toga skupog dijagnostičkog postupka, ali i u činjenici da specijalisti nuklearne medicine obično nisu dio standardnoga multidisciplinarnog tima za rak dojke, a ostalim specijalistima koji se bave rakom dojke relevantnost PET/CT dijagnostičkog postupka nije u fokusu interesa.

Ključne riječi: PET/CT; smjernice; rak dojke; slikovne metode.

1. UVOD

Uvođenje novih biokemijsko-laboratorijskih i slikovnih dijagnostičkih metoda omogućuje ranije registriranje zloćudnih bolesti i preciznije praćenje učinka liječenja bolesnika nego što je to prije bilo moguće. Poznato je da PET/CT korisno

pridonosi pouzdanoj i točnoj procjeni proširenosti kod raka dojke, ali – s obzirom na tek petnaestogodišnje iskustvo i slabiju dostupnost pretrage zbog visoke cijene postupka – pravo mjesto te pretrage u bolesnica u različitim stadijima raka dojke još se uvijek utvrđuje.

Napredak u liječenju korištenjem novih generacija tzv. „pametnih“ i često vrlo skupih lijekova koji ciljano djeluju na bolest doveo je do potrebe za preciznijim praćenjem učinka tih lijekova. U tom smislu povećala su se i očekivanja od dijagnostičkih metoda. Potrebne su dugogodišnje studije kako bi se utvrdili kriteriji za procjenu terapijskog odgovora kod pojedinih slikovnih metoda (PET/CT-a) nakon različitih oblika liječenja te učinak PET/CT-a na preživljenje i na konačni ishod liječenja bolesnica s rakom dojke, što je nužno poznavati ako se postupak želi službeno preporučiti u algoritmima za dijagnostiku i praćenje bolesnica. Osim toga, ako nakon precizne dijagnostičke metode nema adekvatne terapijske mogućnosti, tada ni sama dijagnostička metoda ne donosi znatnu dodanu vrijednost.

Stoga novim dijagnostičkim postupcima, osobito skupim i kompleksnim kao što je PET/CT, nije jednostavno naći pravo mjesto u terapijskim algoritmima jer oni zaista mijenjaju pristup liječenju. Imajući u vidu činjenice da je PET/CT relativno nova dijagnostička metoda te da se sveukupna tehnologija te pretrage iz godine u godinu mijenja i znatno usavršava, opravdano je očekivati da će indikacije za PET/CT pretragu biti podložne čestim izmjenama te adaptacijama u praksi u pojedinoj zemlji.

Nadalje, poznato je da je FDG-PET/CT vrlo osjetljiv i nespecifičan dijagnostički postupak, što može biti dodatni, ali drugačiji, rizik i u bolesnica s rakom dojke, a to je problem prekomjernog dijagnosticiranja i liječenja (tzv. *Overdiagnosis and Overtreatment*).

Upravo zbog svih tih razloga korist od neke pretrage teško se može trenutno i objektivno sagledati, a kako njezina primjena ovisi i o ekonomskim mogućnostima u pojedinoj zemlji, prikupljanje pouzdanih informacija o pojedinoj pretrazi trajna je zajednička zadaća specijalista različitih područja medicine, u ovom slučaju osobito specijalista onkologije i nuklearne medicine. Prospektivne multicentrične studije najbolji su put kojim se mogu potvrditi vrijednosti pojedinih metoda i odrediti vremenski slijed usporednog korištenja različitih metoda. Nove studije koje su u tijeku imaju za cilj utvrditi poboljšava li primjena PET/CT-a zdravstvene ishode s obzirom na preživljenje, kvalitetu života bolesnika, pa čak i u odnosu na efikasniju palijativnu skrb u bolesnika s malignom bolešću.

2. KOMPARATIVNA UČINKOVITOST PET/CT-a, CT-a I MR-a TE NJIHOVO MJESTO U KLINIČKIM SMJERNICAMA

Učestalost primjene PET/CT-a u odnosu na CT, MR i primjerice scintigrafiju ko-

dovoljnog broja uređaja (liste čekanja itd.), ali i na financijsku dostupnost (cijena pretrage i pitanje je li pretraga plaćena osiguranjem ili je dostupna samo kao privatna usluga). Studije su pokazale da će onog trenutka kad se PET/CT uvede na listu pretraga plaćenih u sklopu zdravstvenog osiguranja njegova upotreba za pojedine indikacije porasti i do 18%, bilo kao zamjena za druge pretrage (npr. za scintigrafiju kosti) bilo kao dodatna pretraga uz CT ili MR (Hillner, 2012.).

Dosadašnjim je brojnim kliničkim studijama utvrđeno da FDG-PET/CT izravno usmjerava bolesnika i onkologa na najbolju od svih raspoloživih terapija ili kombinaciju terapija (operacija, citostatska terapija, terapija zračenjem, biološka terapija i njihove kombinacije). Time se ubrzava dolazak bolesnika na najučinkovitiji terapijski put, sprečava se dodatno nepotrebno ugrožavanje zdravlja zbog korištenja nepotrebnih i uzaludnih terapijskih pristupa i racionalizira se potrošnja na području raka, gdje svaki pogrešan terapijski pristup može generirati velike dodatne troškove.

Postoje studije o troškovnoj učinkovitosti iz kojih je vidljivo da PET/CT racionalizira potrošnju u bolesnica s rakom dojke zbog smanjenja broja nepotrebnih i skupih hospitalizacija, nepotrebnih operativnih zahvata, nepotrebne primjene biološke terapije, radioterapije i njihovih kombinacija. Osim toga navodi se i niz prednosti u skrbi oko bolesnika koje proizlaze iz bolje dijagnostike i terapije, što u konačnici pridonosi poboljšanju kvalitete života.

Nadalje, evidentirane su velike promjene u planiranoj terapiji s dostupnom i provedenom pretragom PET/CT u odnosu na terapijski plan bez PET/CT-a (zbog nedostupnosti ili jer nije financiran za određenu indikaciju). Autor Hillner prikazao je slučajeve iz kliničke prakse (oko 23.000 podataka iz 1.500 bolnica, prikupljenih u Nacionalnom onkološkom PET registru), kod kojih je odluka o nastavku terapije nakon PET/CT-a bila drugačija. Odluka „liječiti“ ili „ne liječiti“ prije i poslije dostupnosti PET/CT-a bila je promijenjena u 36,5% slučajeva. Najveće odstupanje bilo je kod bolesnika koji su imali kao Pre-PET/CT terapijski plan samo promatranje, a Post-PET/CT plan sugerirao je aktivniji pristup i određenu terapiju. Sličan rezultat (promjena plana liječenja u 20 – 45% bolesnika) pokazale su i brojne druge studije na različitom broju ispitanika.

Ukupna učinkovitost učinjenog dijagnostičkog postupka treba se sagledavati, odnosno integrirati tijekom čitavog života pojedinog bolesnika, što je zahtjevan i dugotrajan proces. Svakako se treba osvrnuti na analizu primarnog zdravstvenog ishoda, koji je u onkološkim studijama najčešće povezan s preživljenjem, dakle očekivanim trajanjem života, kao vrlo važnom zajedničkom mjerom. Ishod treba odabrati ovisno o vremenskom horizontu koji je na raspolaganju, pa se tako ne može očekivati da će u kraćem vremenu primjena PET/CT-a poboljšati preživljenje u bolesnica s rakom dojke. S obzirom na to da je ovdje riječ o dijagnostičkom postupku koji samo usmjerava daljnje liječenje, može se očekivati da će PET/CT zasigurno utjecati na povećanje kvalitete života i da omogućuje izbjegavanje nepotrebnih pretraga i postupaka.

Konkretna učinak na preživljenje bilo kojeg izoliranog dijagnostičkog postupka nije jednostavno kvantificirati. Stoga ne možemo očekivati ni da će stupanj preporuke u službenim onkološkim smjernicama za dijagnostički postupak kao što je PET/CT biti najviše razine A (*strongly recommended, strong evidence for efficacy with a substantial clinical benefit*), jer je postići učinak „značajne kliničke koristi“ nakon samo provedenog dijagnostičkog postupka teško izvedivo.

Obično je u smjernicama za PET/CT riječ o stupnju preporuke niže razine (B), ali ne najniže (C, D). Važno je napomenuti da to znači da se postupak PET/CT u određenim kliničkim okolnostima kod bolesnika s rakom dojke generalno preporučuje jer postoje snažni i pozitivni dokazi (randomizirane i kontrolirane studije, a ne samo *case reports* ili *experts opinions*), međutim očekuje se ograničen klinički benefit (*generally recommended, strong or moderate evidence for efficacy but with a limited clinical benefit*).

Pretraga literature ukazuje na ekonomske dokaze određenih indikacija kada se primjenjuje PET/CT, ilustrira poteškoće u procjeni troškovne učinkovitosti inovativnih tehnologija kao što je PET/CT te ukazuje na važnost i potrebu za budućim prospektivnim zdravstveno-ekonomskim istraživanjima toga tipa. U tom smislu komparativna učinkovitost PET/CT-a, CT-a i MR-a te prateća ekonomska i zdravstveno-politička pitanja trebala bi utvrditi jasne preporuke kada se, koliko često te kojim redoslijedom napredne dijagnostičke metode trebaju primjenjivati kod bolesnika s različitim vrstama karcinoma.

3. PET/CT SMJERNICE ZA RAK DOJKE U SVIJETU

Najčešće korištene smjernice za liječenje i praćenje bolesnika s rakom dojke izradila su onkološka društva kao što su europsko (**ESMO**, *European Society of Medical Oncology*) i američko onkološko društvo (**NCCN**, *National Comprehensive Cancer Network*), ali i druga specifična stručna društva (kirurška, radiološka i nuklearna). Smjernice mogu biti rezultat zajedničkog rada različitih multidisciplinarnih udruženja koja se bave problematikom raka dojke, kao što su europsko udruženje **EUSOMA** (*European Society of Breast Cancer Specialists*), **SIS** (*Senologic International Society*), **UICC** (*Union Internationale Contre Le Cancer*), **OECI** (*Organization of European Cancer Institutes*), **BCRF** (*Breast Cancer Research Foundation*) i ostale organizacije, primjerice **ESO** (*European School of Oncology*) ili **NICE** (*National Institute for Health and Care Excellence*). U svim navedenim smjernicama analizirana je uloga PET/CT-a kod bolesnika s rakom dojke.

Smjernice NICE, iako ne toliko popularne u onkološkim krugovima, zanimljive su za osvrt jer ta organizacija provodi multidisciplinarni pristup u objedinjavanju znanja u izradi smjernica između različitih stručnih društava i ostalih sudionika u zdravstvenom sustavu te se bavi osiguranjem provođenja smjernica u praksi tako da

one predstavljaju službenu preporuku onih koji financiraju provođenje zdravstvene zaštite i onih koji organiziraju dostupnost medicinske skrbi. NICE je ustrojen tako da koordinira suradnju medicinskih stručnih društava s nacionalnim osiguravajućim društvom (NHS) i ministarstvom zdravlja Velike Britanije, a cilj mu je osigurati objavu i provođenje nacionalnih kliničkih smjernica kako bi se poboljšalo ukupno zdravlje nacije i socijalna skrb stanovništva u Velikoj Britaniji. NICE smjernice često su korištene i u drugim zemljama EU. U poglavlju koje se odnosi na bolesnice s rakom dojke PET/CT se preporučuje kao dopunska metoda, i to u bolesnica s uznapredovalim rakom dojke u slučaju sumnje na metastatsku bolest nakon učinjenog CT-a, MR-a ili scintigrafije kostiju za procjenu proširenosti bolesti. Izričita je uputa NICE smjernica da se PET/CT ne preporučuje za praćenje uznapredovale bolesti, a u bolesnica s ranim ili samo lokalno uznapredovalim rakom dojke PET/CT uopće se ne spominje. NICE smjernice posljednji put revidirane su u studenome 2015. g., a nova revizija najavljena je za 2017. g.

U SAD-u, vezano uz PET/CT smjernice, godinama postoji posebna organizacija **PET PROS** (*PET Professional Resources and Outreach Source*), koja publicira smjernice nuklearnog, onkološkog i kirurškog društva za sve indikacije malignih bolesti za koje je PET preporučen. U bolesnica s rakom dojke **SNM** (*Society of Nuclear Medicine*) preporučuje rutinsku upotrebu PET/CT-a u inicijalnoj obradi bolesnica za detekciju metastatske bolesti ili lokalnog recidiva.

Američko društvo za kirurgiju dojke (*American Society of Breast Surgeons*) u svojim smjernicama ima preporuke za korištenje UZV-a i MR-a, ali ne i PET/CT-a.

NCCN smjernice najdetaljnije opisuju kliničke okolnosti vezane uz primjenu PET/CT-a kod raka dojke, a posljednje revidirane objavljene su u ožujku 2016. g. NCCN smjernice preporučuju PET/CT za tri kliničke okolnosti: 1. inicijalni stupanj proširenosti bolesti (prije odluke o kirurškom liječenju), ali samo u bolesnica s lokalno uznapredovalom bolesti (stadij III.a i viši) u kojih se očekuje moguća udaljena diseminacija bolesti zbog odluke o operabilnosti i potencijalnom neoadjuvantnom liječenju; 2. utvrđivanje stupnja proširenosti bolesti u bolesnica s kliničkim ili konvencionalnim metodama suspektom ili dokazanom metastatskom bolesti (stadij IV.), a radi utvrđivanja operabilnosti i odluke o daljnjem liječenju; 3. praćenje metastatske bolesti, ali samo iznimno nakon završenoga sistemskog liječenja radi procjene učinka terapije i pitanja nastavka sistemske terapije ili potrebe za radioterapijom. NCCN smjernice revidiraju se svake godine prema službeno propisanoj proceduri. Zahtjev za reviziju smjernica na točno propisanom obrascu, uz prilaganje dokaza za zahtjev, mogu uputiti svi zainteresirani dionici zdravstvenog sustava, ne samo liječnička stručna društva nego i udruge bolesnika ili industrija (farmaceutске i druge kompanije), nakon čega se sastaju ekspertni multidisciplinarni timovi te se pokreće postupak analize, konsenzusa ekspertne skupine i objave smjernica.

U europskim **ESMO** smjernicama (2015.) PET/CT se preporučuje za procjenu proširenosti bolesti u slučaju kada su rezultati ostalih slikovnih metoda nejasni, uz napomenu da u bolesnica višeg stadija (III. i IV.) PET/CT može potpuno zamijeniti sve ostale slikovne metode i ne treba se raditi samo nakon nejasnih rezultata drugih metoda. Nadalje, jasno se navodi da se PET/CT ne preporučuje raditi za procjenu proširenosti bolesti u limfne čvorove aksile. Ne preporučuje se ni za praćenje asimptomatskih bolesnica, ali uz napomenu da se isto tako u tih bolesnica ne preporučuje ni laboratorijska obrada, obični UZV abdomena ili RTG pluća. Laboratorijske pretrage koje se u njih ipak provode tiču se samo praćenja potencijalnih nuspojava terapije koja je u tijeku. S obzirom na to da se strategija praćenja asimptomatskih bolesnica, osim evaluacije mogućih nuspojava terapije, odnosi i na detekciju lokoregionalnog recidiva, na poticanje motivacije bolesnika za uzimanje hormonske terapije i na psihosocijalnu podršku, slikovna obrada odnosi se isključivo na lokalnu regiju.

Vezano uz podskupinu bolesnica s uznapredovalom bolesti (*Advanced Brest Cancer*, ABC) ESMO je 2014. g., zajedno s Europskom onkološkom školom (ESO), izdao smjernice **ABC2** kao rezultat 2. *međunarodne konsenzus konferencije* održane u Portugalu 2013. g. na kojoj su sudjelovali članovi udruženja ESO, ESMO, EUSOMA, SIS, Flam, UICC, OECI i BCRF. U navedenim smjernicama navedena je metodologija i stupanj dokaza za svaku preporuku te točan stupanj konsenzusa između svih navedenih stručnih društava. Jasno je definirana uloga PET/CT-a, koji se preporučuje raditi ako je dostupan, i to za procjenu proširenosti bolesti umjesto svih ostalih slikovnih metoda, dakle kao prva slikovna metoda, a ne nakon već učinjenog CT-a, MR-a ili scintigrafije kostiju.

Potrebno je spomenuti i **EUSOMA** smjernice za specifičnu podskupinu mlađih bolesnica s rakom dojke (mlađe od 40 godina), objavljene 2012. g. Poznato je da je u tih bolesnica rizik za metastatsku bolest veći i češće imaju negativne prognostičke čimbenike. Za inicijalnu procjenu proširenosti bolesti, unatoč poznatoj činjenici da te bolesnice imaju lošije kliničke ishode, ne preporučuje se nikakva dodatna slikovna obrada za inicijalnu detekciju metastatske bolesti ni kasnije tijekom praćenja tih bolesnica. Kao preporuku navode obavezan multidisciplinarni pristup, liječenje u okviru službenih smjernica radi povećanog rizika *overtreatmenta* te uvažavanje mišljenja civilnih udruga koje zastupaju prava te osjetljive skupine bolesnica (*Europa Donna*).

Vezano uz tu skupinu bolesnica mlađe životne dobi, 2014. g. u Americi je objavljena studija u kojoj je pokazana učinkovitost PET/CT-a za detekciju metastatske bolesti i u ranim stadijima (20% bolesnica iz I. i II. stadija prešlo je u IV. stadij bolesti), zbog čega se razmatra da se PET/CT preporuči u NCCN smjernicama za inicijalnu procjenu proširenosti bolesti u svim stadijima bolesti kod bolesnica mlađe dobne skupine.

Najnovije PET/CT smjernice Engleskoga kraljevskog radiološkog društva (*The Royal College of Radiologists, RCR*) objavljene ove godine (*Evidence-based indications for the use of PET-CT in the United Kingdom 2016*) zanimljive su jer su svojedobno smjernice tog društva iz 2010. g. prevedene i korištene kao službena preporuka Hrvatskog onkološkog, radiološkog i nuklearnog stručnog društva (HZZO, 2011.). RCR radi reviziju svojih smjernica svake tri godine, a sljedeća revizija PET/CT indikacija za UK najavljena je za 2019., uz napomenu da su te smjernice rezultat rada pet engleskih stručnih liječničkih društava (uključujući radiološko, nuklearno i kirurško) te administracije koja nadzire primjenu radiofarmaka u medicini. U odnosu na zadnje smjernice iz 2013. g., za rak dojke nije bilo promjena indikacija u 2016. g. I nadalje se FDG-PET/CT preporučuje za čak četiri kliničke okolnosti: 1. utvrđivanje multifokalne bolesti ili lokalnog recidiva u bolesnica s vrlo gustim žljezdanim parenhimom dojki; 2. pitanje tumorske infiltracije plexus brahijalis kod simptomatskih bolesnica s nejasnim ili urednim nalazom MR-a; 3. procjena proširenosti bolesti u bolesnica s utvrđenim metastazama, a prije odluke o daljnjem liječenju; 4. utvrđivanje odgovora na kemoterapiju u bolesnica s metastatskom bolesti i nejasnim nalazima ostalih metoda. To su najšire službene preporuke za pretragu PET/CT opisane u službenim smjernicama.

4. FDG-PET/CT SMJERNICE ZA RAK DOJKE OBJAVLJENE U HRVATSKOJ

PET/CT pretraga u Hrvatskoj primjenjuje se od kraja 2007. g., a HZZO je tada izdao uputu o načinu korištenja dijagnostičkog postupka, popis indikacija (dijagnoza), među kojima je bila i dijagnoza „rak dojke“, ali bez opisa detaljnih kliničkih okolnosti za koje se FDG-PET preporučuje. Indikacije su bile usuglašene s Hrvatskim društvom za nuklearnu medicinu i vrijedile su do 2011. g. Nakon toga 2011. g. izdana je nova HZZO-ova preporuka u kojoj je primjena FDG-PET/CT-a kod raka dojke definirana za tri okolnosti: 1. u pacijentica s izrazito gustim parenhimom dojki kod kojih postoji sumnja na recidiv karcinoma; 2. procjena proširenosti bolesti prije planirane resekcije karcinoma; 3. u skupini pacijentica s visokim rizikom može biti koristan za procjenu odgovora na kemoterapiju. Navedene indikacije bile su najslabije tadašnjim aktualnim engleskim „RCR smjernicama“, a u Hrvatskoj ih je odobrilo Hrvatsko onkološko društvo, Hrvatsko društvo za radiologiju i Hrvatsko društvo za nuklearnu medicinu.

U Hrvatskoj je objavljeno više smjernica različitih stručnih društava koja se bave dijagnostikom, liječenjem i praćenjem bolesnica s rakom dojke, a u njima se spominje i PET/CT pretraga. U ime Hrvatskog onkološkog društva (**HOD**) smjernice su objavili Tomek i sur. 2012. g. te Šeparović i sur. 2015. g., a u ime Hrvatskog društva za plastičnu, rekonstrukcijsku i estetsku kirurgiju (**HDPREK**) i Multidisciplinarnog tima za dojku KBC-a Dubrava Vlajčić i sur. 2013. g.

U **HOD smjernicama** preporučuje se da inicijalni plan liječenja bolesnice s rakom dojke donese multidisciplinarni tim, koji se mora sastojati od kirurga, radiologa, patologa i onkologa. Slikovna dijagnostička obrada, radi određivanja stadija bolesti, radi se u klinički uznapređovalijim stadijima (III. i IV. stadij), kada treba razmotriti dodatne metode (scintigrafija kostiju, RTG patološki promijenjenih i/ili bolnih četiriju kostiju, UZV/CT trbuha, RTG/CT pluća) u slučaju postojanja kliničkih simptoma ili abnormalnih vrijednosti standardnih testova kako bi se definiralo postoji li rasap bolesti. Preporuke za kontrolu i praćenje odnose se na RTG/CT pluća, UZV/CT abdomena i scintigrafiju skeleta isključivo kod pojave simptoma i/ili patoloških laboratorijskih nalaza, a za PET/CT navodi se: „PET ili PET/CT preporučuje se napraviti samo u slučajevima kada ostale dijagnostičke pretrage ne pokažu jasne rezultate.“

U **HDPREK smjernicama** objavljenim 2013. g., nakon simpozija Tima za dojku održanog u KBC-u *Dubrava* u prosincu 2012. g., navode se tri kliničke okolnosti za primjenu PET/CT-a: 1. inicijalni stupanj proširenosti bolesti u bolesnica s lokalno uznapređovalom bolesti viših stadija (III.a i viši) radi odluke o operabilnosti i potencijalnom neoadjuvantnom liječenju; 2. stupanj proširenosti bolesti u bolesnica s klinički ili konvencionalnim metodama suspektom metastatskom bolesti (IV. stadij) radi utvrđivanja operabilnosti i odluke o daljnjem liječenju; 3. praćenje metastatske bolesti, ali samo iznimno po završenom sistemskom liječenju radi procjene učinka terapije i pitanja nastavka sistemske terapije ili potrebe za radioterapijom. Navedene preporuke za PET/CT kod raka dojke preciznije opisuju kliničke okolnosti koje pretihode pretrazi, a preporuka su specijalista nuklearne medicine, koji su tada bili dio multidisciplinarnog tima za izradu smjernica, i sukladne su tada važećim NCCN smjernicama.

Drugih posebnih publikacija o primjeni PET/CT dijagnostičkog postupka u bolesnica s rakom dojke u Hrvatskoj nema.

Napominjem da postoje smjernice, odnosno brošure, koje se publiciraju za bolesnice oboljele od raka dojke u suradnji različitih stručnih društava (ESMO) i udruga bolesnica (*Europa Donna*), a koje se tiču i promicanja prava bolesnica, koje je potrebno poznavati jer se na taj način, uz prava, nameću i obaveze zdravstvenog sustava. U Hrvatskoj je objavljeno više takvih publikacija i brošura u organizaciji društva *Euro-pa Donna*, ESMO i Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo, čiji je fokus rano otkrivanje raka dojke, a PET/CT se kao dijagnostički postupak ne spominje.

5. ZAKLJUČAK

Točno mjesto neke dijagnostičke pretrage teško može biti trenutno i objektivno sagledano, jer njezina primjena ovisi i o ekonomskim mogućnostima u pojedinoj zemlji. Analiza položaja PET/CT dijagnostičkog postupka u onkološkim smjernicama za bolesnice s rakom dojke ukazuje na neujednačenost stavova i izostanak stvarnog

multidisciplinarnog pristupa pojedinih radnih skupina. S obzirom na isprepletenost različitih slikovnih metoda te na uobičajenu primjenu radioloških pretraga kao što je CT i MR, PET/CT obično je u drugom planu kao metoda izbora nakon što ostale metode ne daju jasne rezultate. Jasna uloga i mjesto PET/CT-a u temeljnim onkološkim smjernicama (ESMO i NCCN) ukazuje ne samo na dokazane bolje zdravstvene ishode nego i na ekonomske dokaze određenih indikacija u odnosu na primjenu PET/CT-a. Postignut je konsenzus za primjenu PET/CT-a u inicijalnoj obradi bolesnica višeg stadija, a u brojnim smjernicama proširena je uloga pretrage i za praćenje učinka liječenja. Komparativna učinkovitost PET/CT-a, CT-a i MR-a te prateća ekonomska i zdravstvena politička pitanja trebala bi utvrditi jasne preporuke koje se odnose na to kada se, koliko često te kojim redoslijedom napredne dijagnostičke metode trebaju primjenjivati kod različitih kliničkih okolnosti u bolesnica s rakom dojke. Osobito u svjetlu činjenice da bolesnici sve više brinu o svojem zdravlju i poznaju problematiku i mogućnosti koje su im na raspolaganju te sve više ističu i svoja prava preko udruga koje ih zastupaju, pa su konsenzus svih i jasnije smjernice prepoznate kao nužnost.

Literatura

- [1] BENKOVIĆ V, STEVANOVIĆ R, BALENOVIĆ A, ŠAMIJA M. Ekonomski i ostali aspekti u primjeni PET/CT dijagnostike. U: „PET/CT – klinička primjena“. Urednici: Balenović A, Šamija M, Dobrila-Dintinjana R, Grbac-Ivanković S. Izdavači: HAZU, Zaklada onkologija i MEF Rijeka, 2014.
- [2] PHILIPS Z, BOJKE L, SCULPHER M, CLAXTON K, GOLDER S. Good practice guidelines for decision-analytic modelling in health technology assessment: a review and consolidation of quality assessment. *Pharmacoeconomics*. 2006;24(4):355-71.
- [3] BUCK AK, HERRMANN K, STARGARDT T, DECHOW T, KRAUSE BJ, SCHREYÖGG J. Economic evaluation of PET and PET/CT in oncology: evidence and methodologic approaches. *Nucl Med Technol*. 2010 Mar;38(1):6-17. doi: 10.2967/jnmt.108.059584.
- [4] HILLNER BE, TOSTESON TD, TOSTESON AN, WANG Q, SONG Y, ONEGA T, HANNA LG, SIEGEL BA. Intended versus inferred management after PET for cancer restaging: analysis of Medicare claims linked to a coverage with evidence development registry. *Med Care*. 2013 Apr;51(4):361-7.
- [5] BALENOVIĆ A, KUSIĆ Z, KOVAČIĆ K. „Uloga pozitronske emisijske tomografije (PET) kod raka dojke“. Zbornik radova XV. znanstvenog sastanka „Bolesti dojke“. Prpić I. (ur.). HAZU, Zagreb, 2005; 9-17. ISBN 953-154-682-7.
- [6] BALENOVIĆ A, KUSIĆ Z. Pozitronska emisijska tomografija kod raka dojke-dostignuća i kliničke perspektive. Zbornik radova XVIII. znanstvenog sastanka „Bolesti dojke“. Prpić I. (ur.). HAZU, Zagreb 2008;3-9. ISBN 978-953-154-825-0.
- [7] SMOKVINA A, BALENOVIĆ A, MILETIĆ D. Uloga pozitronske emisijske tomografije i kompjutorizirane tomografije u određivanju stadija raka dojke i otkrivanju recidiva i metastaza. Zbornik radova XIII. znanstvenog sastanka „Bolesti dojke“. Prpić I. (ur.). HAZU, Zagreb 2008;11-17. ISBN 978-953-154-825-0.

- [8] BALENOVIĆ A, DIVOŠEVIĆ S, ROGAN S, RADOVIĆ D. Molekularne slikovne pretrage radionuklidima u bolesnica s rakom dojke - dostignuća i perspektive. Zbornik radova XXII. znanstvenog sastanka „Bolesti dojke“. Prpić I. (ur.). HAZU, Zagreb 2012; 83-89. ISBN 978-953-154-144-2.
- [9] TOMEK R, ORESKOVIĆ LB, VRDOLJAK E, SOLDIĆ Z, PODOLSKI P, PLESTINA S, et al. [Clinical recommendations for diagnosis, treatment and monitoring of patients with invasive breast cancer]. Croatian Oncologic Society HLZ-a. Lijec Vjesn. 2012 Jan-Feb;134(1-2):1-5. <http://hrvatsko-onkolosko-drustvo.com/hr/Smjernice.php>
- [10] BALENOVIĆ A. Primjena PET/CT-a u bolesnica s rakom dojke – kliničke smjernice. U: Vlajčić Z, Stanec Zdenko. Kliničke smjernice za onkoplastično liječenje raka dojke. Tim za dojku, KB „Dubrava“, Zagreb, Klinika za plastičnu, rekonstrukcijsku i estetsku kirurgiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu. Hrvatski liječnički zbor, Hrvatsko društvo za plastičnu, rekonstrukcijsku i estetsku kirurgiju, rujan 2013. ISBN 978-953-7959-03-6.
- [11] ŠEPAROVIĆ R, BAN M, SILOVSKA T, ORESKOVIĆ LB, SOLDIĆ Ž, PODOLSKI P, et al. [CLINICAL GUIDELINES FOR DIAGNOSIS, TREATMENT AND MONITORING OF PATIENTS WITH INVASIVE BREAST CANCER--CROATIAN ONCOLOGY SOCIETY]. CROATIAN ONCOLOGY SOCIETY. Lijec Vjesn. 2015 May-Jun;137(5-6):143-9. Pliva med.net. Smjernice za invazivni karcinom dojke. Srpanj 2015. <http://www.plivamed.net/vijesti/clanak/10393/Smjernice-za-invazivni-karcinom-dojke.html>
- [12] ESMO, Sve za nju. Rak dojke: vodič za bolesnice – Informacije na temelju ESMO smjernica kliničke prakse - v.2013.1 (ESMO/Anticancer Fund odobrio je prava prijevoda Udruzi žena oboljelih i liječenih od raka SVE za NJU), svibanj 2015.
- [13] ESMO. Prijevod europskih smjernica za osiguranje kvalitete probira i dijagnostike raka dojke Četvrto izdanje Urednici N. Perry i drugi. (2006), Izdavač Hrvatski zavod za javno zdravstvo 2015. ISBN: 978-953-7031-55-8.
- [14] EUROPA DONNA. Metastatic Breast Cancer: Focus for Advocacy. Advocacy Leader Conference September 2014. http://www.europadonna.org/wp-content/uploads/01-MBC-brochure-2015_FN.pdf
- [15] BRNIĆ Z, BRKLJAČIĆ B, DRINKOVIĆ I, JAKIĆ RAZUMOVIĆ J, KARDUM-SKELIN I, KRAJINA Z, et al. Kliničke smjernice za dijagnostiku, liječenje i praćenje bolesnika s neinvazivnim rakom dojke [Clinical guidelines for diagnosis, treatment and monitoring of patients with non-invasive breast cancer]. Liječnički vjesnik, 2012. 134 (9-10). pp. 259-65. ISSN 0024-3477.
- [16] STANEC Z, ŽIĆ R, BUDI S, STANEC S, MILANOVIĆ R, VLAJČIĆ Z, et al. Skin and nipple-areola complex sparing mastectomy in breast cancer patients: 15-year experience. Ann Plast Surg. 2014 Nov;73(5):485-91. doi: 10.1097/SAP.0b013e31827a30e6. PMID:24378808
- [17] VRDOLJAK E, TORDAY L, SELLA A, LEYMAN S, BAVBEK S, KHARKEVICH G et al. Insights into cancer surveillance in Central and Eastern Europe, Israel and Turkey. Eur J Cancer Care (Engl). 2015;24(1):99-110. doi: 10.1111/ecc.12149. Epub 2013 Nov 8.
- [18] ŽITNJAK D, SOLDIĆ Ž, KUST D, BOLANČA A, KUSIĆ Z. DEMOGRAPHIC AND CLINICOPATHOLOGIC FEATURES OF PATIENTS WITH PRIMARY BREAST CANCER TREATED BETWEEN 1997 AND 2010: A SINGLE INSTITUTION EXPERIENCE. Acta Clin Croat. 2015 Sep;54(3):295-302.

- [19] BOŠKOVIĆ L, GAŠPARIĆ M, PETRIĆ MIŠE B, PETKOVIĆ M, GUGIĆ D, BAN M, et al. Optimisation of breast cancer patients' follow-up - potential way to improve cancer care in transitional countries. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2016 May 5. doi: 10.1111/ecc.12514. (Epub ahead of print)
- [20] NICE Pathway – Advanced breast cancer. Guidelines, November 2015 Update. <https://www.nice.org.uk/Guidance/CG81>
- [21] National Comprehensive Cancer Network, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer Guidelines Version 1.2013.; Breast Cancer Version 3.2015; Breast Cancer Version 2.2016. (<http://www.nccn.org/professionals/physician>)
- [22] PET Professional Resources and Outreach Source. [Accessed May 20, 2016];Part I: NCCN practice guidelines tabular summary (DD 3/20/13)—PET and PET/CT. Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. [http://snmmi.files.cms-plus.com / FileDownloads/ Centers/NCCNPracticeGuidelinesI.pdf](http://snmmi.files.cms-plus.com/FileDownloads/Centers/NCCNPracticeGuidelinesI.pdf).
- [23] CARDOSO F, HARBECK N, FALLOWFIELD L. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 23 (7): vii11–vii19, 2012.
- [24] CARDOSO F, LOIBL S, PAGANI O, et al. The European Society of Breast Cancer Specialists recommendations for the management of young women with breast cancer. European Society of Breast Cancer Specialists. *Eur J Cancer*. 2012 Dec;48(18):3355-77.
- [25] CARDOSO F, COSTA A, NORTON L, et al. ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2). European School of Oncology; European Society of Medical Oncology. *Breast*. 2014 Oct;23(5):489-502.
- [26] SENKUS E, KYRIAKIDES S, OHNO S, et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. ESMO Guidelines Committee. *Ann Oncol*. 2015 Sep;26 Suppl 5:v8-30.
- [27] Evidence-based indications for the use of PET-CT in the United Kingdom 2016. The Royal College Of Radiologists, Royal College Of Physicians Of London. Royal College Of Physicians And Surgeons Of Glasgow, Royal College Of Physicians Of Edinburgh, British Nuclear Medicine Society, Administration Of Radioactive Substances Advisory Committee. *Clin Radiol*. 2016 Jul;71(7):e171-88. doi: 10.1016/j.crad.2016.05.001. Epub 2016 May 17.

LIMFADENEKTOMIJA LIMFNOG ČVORA ČUVARA KOD RAKA DOJKE – POGLED SPECIJALISTA NUKLEARNE MEDICINE

Marija Punda, Maja Franceschi, Josip Staničić, Zvonko Kusić

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

Sažetak

Limfoscintigrafija s biopsijom limfnog čvora čuvara ili tzv. sentinel biopsija vrlo je pouzdana metoda probira i identifikacije metastatske i mikro-metastatske bolesti u regionalnim limfnim čvorovima te je danas standard u stupnjevanju aksilarnih limfnih čvorova kod raka dojke. Prema preporukama EANM/SNMMI-ja i ASCO-a, izvođenje sentinel biopsije indicirano je u bolesnica s citološki ili biopsijom dokazanim ranim stadijem raka dojke (T1 – T2) u kojih su klinički i citološki isključene metastaze u aksilarne limfne čvorove. Radi postizanja veće uspješnosti u detekciji sentinel čvorova, preporučuje se dvojni način primjene radiofarmaka: površinskom (periareolarno, subareolarno, subdermalno ili intradermalno) i dubokom tehnikom injiciranja (peritumorski, intratumorski). Prijeoperativna limfoscintigrafija primjenom ^{99m}Tc-nanokoloida, osim aksilarnih, omogućuje prikaz i ekstraaksilarnih sentinel čvorova smještenih u skupinama internih mamarnih, intramamarnih, infra-klavikularnih i supraklavikularnih limfnih čvorova koji također mogu biti sijelo metastaza. Stoga je limfoscintigrafska detekcija sentinel čvorova mapa vodilja kirurgu te omogućuje ciljano i individualno planiranje postoperativne radioterapije i sistemske terapije. Zahvaljujući trodimenzionalnom prikazu s anatomskim predloškom, primjenom SPECT-CT-a moguća je detekcija sentinel čvorova i na anatomske zahtjevnijim lokalizacijama te kod izostanka prikaza ili otežane interpretacije na konvencionalnim snimkama.

Ključne riječi: limfoscintigrafija; limfni čvor čuvar; karcinom dojke; gama-sonda; gama-kamera.

1. UVOD

Precizno stupnjevanje statusa aksilarnih limfnih čvorova temelj je prognoze i liječenja u bolesnica s rakom dojke. Limfni čvor čuvar (LČČ) ili tzv. sentinel limfni

čvor regionalni je limfni čvor koji izravno drenira limfu iz primarnog tumora. Intraoperativnu detekciju sentinel čvora kao minimalno invazivni postupak u bolesnika s melanomom primjenom limfotropne boje (*blue-dye*) opisao je Morton sa suradnicima 1992. godine. Godinu dana kasnije prvi je put opisana limfoscintigrafska detekcija limfnog čvora čuvara uz pomoć gama-sonde kod melanoma (Alex, 1993.) i raka dojke (Krag, 1993.).

Limfoscintigrafija s biopsijom sentinel limfnog čvora (sentinel biopsija, skr. SLNB) vrlo je pouzdana metoda probira i identifikacije metastatske i mikrometastatske bolesti u regionalnim limfnim čvorovima te je danas standard u stupnjevanju aksilarnih limfnih čvorova kod raka dojke. Uloga SLNB-a jest omogućiti detaljan histopatološki pregled usmjeren na samo nekoliko odabranih limfnih čvorova, smanjiti opseg operacije i postoperativnog morbiditeta te, na temelju histopatološkog nalaza sentinel čvorova, predvidjeti prognozu, odnosno poboljšati planiranje terapije i stopu preživljenja. Rak dojke u muškaraca čini <1% svih karcinoma dojke i <1% svih karcinoma muškog spola, a SLNB je kao metoda primjenjiv i u toj skupini bolesnika.

2. INDIKACIJE

Prema objavljenim preporukama EANM/SNMMI-ja (*The European Association of Nuclear Medicine / The Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*), izvođenje SLNB-a indicirano je u bolesnica s citološki ili biopsijom dokazanim ranim stadijem raka dojke (T1 –T2) u kojih su klinički i citološki isključene metastaze u aksilarne limfne čvorove. Prethodno rutinsko izvođenje disekcije aksilarnih limfnih čvorova (engl. *Axillary Lymph Node Dissection – ALND*), radi stupnjevanja bolesti, danas je zamijenjeno izvođenjem SLNB-a u bolesnica s ranim rakom dojke. ALND se izvodi ako je prijeoperativno utvrđena diseminacija u aksilarne limfne čvorove, ako je limfni čvor čuvar pozitivan (patohistološki dokazane metastatske stanice) te ako se limfni čvor čuvar limfoscintigrafski nije prikazao. Prema preporukama St. Gallena i ASCO-a (*The American Society of Clinical Oncology*), kod pozitivnih izoliranih tumorskih stanica u limfnim čvorovima čuvarima ne preporučuje se izvođenje ALND-a.

3. KONTRAINDIKACIJE I KONTROVERZE

U aktualnim preporukama o izvođenju SLNB-a kod raka dojke pojedini klinički slučajevi još su uvijek predmet rasprave te donošenje odluke kliničar treba temeljiti na individualnom pristupu svakoj bolesnici. Podudarnosti i različitosti u preporukama EANM/SNMMI-ja i ASCO-a prikazane su u tablici 1. ASCO ne preporučuje primjenu SLNB-a kod inflamatornog raka dojke, kod uznapredovalog tumora (T3 –T4) ni kod dukalnog karcinoma *in situ* (DTIS) u kojeg je predviđena poštena operacija dojke. Preporuke EANM/SNMMI-ja ne isključuju mogućnost primjene SLNB-a

kod T3 – T4 tumora jer je registrirana slična učestalost lažno negativnih rezultata kao i kod manjih tumora, no potrebne su daljnje studije kako bi potvrdile opravdanost i uspješnost primjene te metode. ASCO ne preporučuje postupak SLNB-a u trudnica, međutim – prema preporukama EANM/SNMMI-ja – trudnoća nije apsolutna kontraindikacija za SLNB uz primjenu jednodnevnog protokola (isti dan injiciranje radiofarmaka i isti dan operacija) i injiciranje radiofarmaka manje aktivnosti, do 10 MBq. Kod multifokalnih (u istom kvadrantu) i multicentričnih tumora (u različitim kvadrantima dojke) može se učiniti SLNB, no zabilježena je visoka prevalencija

Tablica 1. Preporuke za primjenu biopsije limfnog čvora čuvara kod raka dojke

Klinički status	Preporuke	
	ASCO	EANM/SNMMI
Tumor T1 ili T2	Utvrđeno	Utvrđeno
Starija dob	Utvrđeno	Utvrđeno
Debljina	Utvrđeno	Utvrđeno
Rak dojke u muškaraca	Utvrđeno	Utvrđeno
Prije prijeoperativne sistemske terapije	Utvrđeno	Utvrđeno
Tumor T3 ili T4	Ne preporuča se	Kontroverzno *
Inflamatorni rak dojke	Ne preporuča se	Ne preporuča se
DCIS bez mastektomije	Ne preporuča se	Kontroverzno, osim za DCIS sa suspektom ili dokazanom mikroinvazijom*
Trudnoća	Ne preporuča se	Kontroverzno *
DCIS s mastektomijom	Može se učiniti	Utvrđeno
Multicentrični ili multifokalni tumor	Može se učiniti	Kontroverzno *
Prethodna dijagnostička ili ekscizijska biopsija dojke	Može se učiniti	Kontroverzno *
Prethodna operacija aksile	Može se učiniti	Kontroverzno *
Prethodna neonkološka operacija dojke	Može se učiniti	Kontroverzno *
Nakon prijeoperativne sistemske terapije	Može se učiniti	Kontroverzno *

Modificirano prema:

- Giammarile F. s koautorima: The EANM and SNMMI practice guideline for lymphoscintigraphy and sentinel node localization in breast cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2013 Dec;40(12):1932-47.
- Lyman GH. s koautorima: Sentinel lymph node biopsy for patients with early-stage breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. J Clin Oncol. 2014 May 1;32(13):1365-83.

DCIS- duktalni karcinom in situ

* kontroverzne indikacije su one kod kojih SLNB nije univerzalno prihvaćena ili još nedostaju dokazi o praktičnoj primjeni (detalji navedeni u odjeljku "Kontraindikacije i kontroverze")

aksilarnih metastaza i visok postotak lažno negativnih nalaza. Nalaz duktalnog karcinoma *in situ* poseban je predmet rasprave. Naime, smatra se da je kod DCIS-a čak u do 40% slučajeva patohistološki propuštena detekcija duktalne invazije te se iz tog razloga čini racionalnim učiniti SLNB prije inicijalne operacije, odnosno prije potencijalne promjene limfodrenažnog tijeka uslijed operativnog zahvata. Stoga je u bolesnica s DCIS-om, prema aktualnim preporukama, SLNB indiciran ako je predviđena mastektomija, ali ne i ako je predviđena pošteđna operacija dojke.

Palpabilni aksilarni limfni čvorovi mogu biti negativni u do 40% slučajeva, te je prije operacije potrebno učiniti ultrazvučnu i citološku obradu radi isključivanja diseminacije u limfne čvorove. Ako se intraoperativno nađu suspekti palpabilni limfni čvorovi koji se nisu prikazali limfoscintigrafski ni primjenom limfotropne boje, njih je potrebno kirurški ukloniti. Uspješnost detekcije internih mamarnih sentinel čvorova (IMS) veća je primjenom peritumoralnog i intratumoralnog injiciranja radiofarmaka. Prema rezultatima objavljenih studija, interne mamarne sentinel čvorove moguće je detektirati u trećine bolesnica s rakom dojke, a 11 – 27% uklonjenih limfnih čvorova zahvaćeno je metastazama. Interni mamarni sentinel čvorovi trebaju biti opisani u scintigrafskom nalazu radi planiranja operacije, postoperativne radioterapije i sistemske terapije. Detekcija supraklavikularnih i infraklavikularnih limfnih čvorova čuvara tijekom limfoscintigrafije može omogućiti planiranje optimalnog terapijskog postupka s obzirom na potencijalni rizik od recidiva ili metastaza raka dojke.

Nakon prethodne operacije dojke, ekscizije tumora, lokalnog recidiva, rekonstrukcije dojke, provedene radioterapije i operacije aksile može doći do izostanka prikaza ili se limfni čvorovi čuvari mogu prikazati na netipičnim lokalizacijama s većom učestalošću lažno negativnih rezultata. Međutim, unatoč navedenim ograničenjima metode nakon prethodnih terapijskih postupaka, SLNB se može ponuditi i toj skupini bolesnica. Navedeni pristup odnosi se i na bolesnice u kojih je provedena prijeoperativna neoadjuvantna sistemska terapija i u kojih je nakon postterapijskog ponovnog stupnjevanja bolesti (engl. *re-staging*) moguće primijeniti postupak SLNB.

4. IZVOĐENJE LIMFOSCINTIGRAFIJE S PRIKAZOM LIMFNOG ČVORA ČUVARA

4.1. Karakteristike radiofarmaka

Za izvođenje limfoscintigrafije najčešće se primjenjuju koloidne čestice obilježene ^{99m}Tc -tehnecijem (^{99m}Tc). Nakon injiciranja radiofarmaka, radiokoloidi u intersticiju fagocitiraju makrofazi u limfnim čvorovima. Radiokoloidima izbora smatraju se oni koji zadovoljavaju sljedeći kompromis: imaju brzu limfatičnu drenažu u limfne čvorove, a ujedno i optimalnu retenciju u limfnim čvorovima čuvarima. Idealno je

ako se primjenom odabranog radiofarmaka mogu prikazati i limfni putevi, što je važno zbog razlikovanja prvih od sekundarnih limfnih čvorova.

U Europi se primjenjuje ^{99m}Tc -humani serumski albumin s veličinom čestica 5 – 100 nm (Nanocoll), oko 200 nm (Sentiscint) ili oko 100 nm (^{99m}Tc -renij sulfid koloid-Nanocis). FDA (engl. *Food and Drug Administration*) odobrila je 2013. godine primjenu ^{99m}Tc -tilmanocept (Lymphoseek) u protokolu detekcije sentinel čvora kod melanoma i karcinoma dojke. ^{99m}Tc -tilmanocept jest manozil dietilen-triamin-pentaacetat (DTPA) dekstran, koji se kao radioobilježivač veže na receptorski protein CD-206, koji se u visokim koncentracijama nalazi na površinama makrofaga i dendritičkih stanica. U usporedbi s ^{99m}Tc -radiokoloidom, ^{99m}Tc -tilmanocept pokazuje brži klirens nakon injiciranja i odgovarajuću akumulaciju u sentinel čvoru. Nedavno objavljena studija o prvoj primjeni ^{99m}Tc -Rituximaba, novog radioobilježivača koji se veže na CD 20 antigen u limfnim čvorovima, pokazala je dobru učinkovitost u detekciji limfnih čvorova čuvara kod raka dojke.

4.2. Primjena radiofarmaka

Iako postoji opći konsenzus oko protokola za izvođenje SLNB-a kod raka dojke, još uvijek nije utvrđen konsenzus oko svih detalja. Detalji se odnose na veličinu čestica radiokoloida i optimalni način injiciranja radiofarmaka, vrijeme snimanja i intraoperativnu detekciju te na činjenicu trebaju li se uzeti u obzir i ekstraaksilarni limfni čvorovi. Injiciranje radiofarmaka i limfoscintigrafsko snimanje provodi se u klinici za nuklearnu medicinu. Prije izvođenja SLNB-a specijalistu nuklearne medicine potrebno je dati na uvid svježe nalaze i slike mamografije, ultrazvuka i magnetske rezonance. Prije injiciranja i tijekom snimanja potrebno je skinuti svu odjeću i nakit iznad struka bolesnice. Važna je dobra komunikacija s kirurgom prije i nakon izvođenja limfoscintigrafije. Primjenu žice za obilježavanje tumora također treba naznačiti prije dolaska na SLNB.

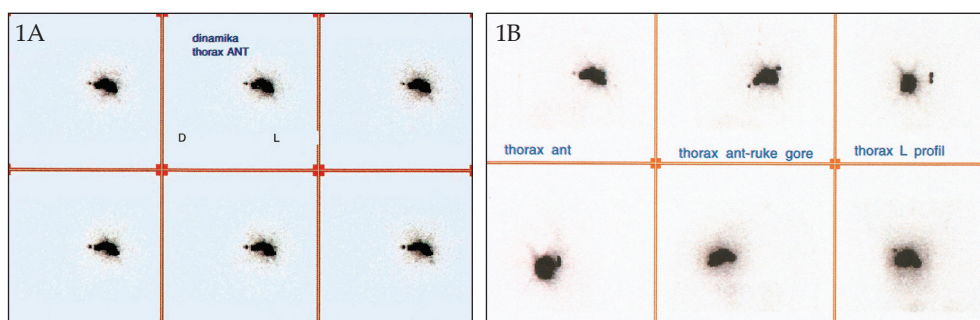
Iako su rezultati brojnih studija utvrdili da način injiciranja radiofarmaka ne utječe značajno na identifikaciju aksilarnih limfnih čvorova čuvara, radi postizanja veće uspješnosti preporučuje se dvojni način primjene radiofarmaka: površinskom (periareolarno, subareolarno, subdermalno, intradermalno) i dubokom tehnikom injiciranja (peritumorski, intratumorski). Peritumorsko i intratumorsko injiciranje može se izvršiti pod kontrolom ultrazvuka ili bez nje ako je tumor palpabilan. Nakon primjene radiofarmaka, limfni čvorovi čuvari obično se prikazuju unutar 1 – 2 sata, a operaciju je potrebno izvršiti unutar 18 sati do najviše 30 sati nakon injiciranja radiofarmaka.

Preporučena doza radiofarmaka za injiciranje jest 5 – 30 MBq ako je operacija predviđena istoga dana (jednodnevni protokol), odnosno 150 MBq ako je snimanje poslijepodne, a operacija idućega dana (dvodnevni protokol). Kod površinskog injiciranja radiofarmaka (periareolarno, subdermalno, intradermalno ili subareolar-

no) predviđena aktivnost daje se u volumenu 0,05 – 0,5 mL, a kod peritumoralnog injiciranja daje se veći volumen, 0,5 – 1,0 mL. Bolnost prilikom injiciranja može se ublažiti primjenom 1%-tnog lidokaina. Kod tumora smještenog u gornjem vanjskom kvadrantu način injiciranja treba prilagoditi tako da se izbjegne prekrivanje aktivnosti limfnih čvorova čuvara u aksili, te se preporučuje injiciranje radiofarmaka periareolarno u kvadrantu dojke s tumorom. Nakon primjene radiofarmaka, potrebno je nježno masirati mjesto injiciranja tijekom pet minuta kako bi se potaknula limfna drenaža. Masažu injiciranog područja treba primijeniti i onda kad je odgođen ili kad izostane prikaz limfne drenaže i pripadajućeg limfnog čvora čuvara.

4.3. Limfoscintigrafsko snimanje

Limfoscintigrafija u svrhu detekcije limfnih čvorova čuvara obuhvaća dinamičko snimanje, statičke snimke te u određenim indikacijama i jednofotonsku emisijsku tomografiju s CT-om (engl. *Single Photon Emission Computer Tomography*, skr. SPECT-CT) (slika 1A i B). Dinamičko snimanje može dati korisne podatke o putu nanokoloida, a treba ga započeti neposredno nakon injiciranja radiofarmaka. Statičko snimanje provodi se 15 – 30 minuta, 1 sat i 2 – 4 sata nakon injiciranja radiofarmaka te, prema potrebi, do najviše 24 sata. Snimanje se obavlja u prednjoj, prednjoj polukosoj (45°) i lateralnoj projekciji (90°), a akvizicija u svakoj projekciji traje 3 – 5 minuta. Ako se limfni čvor čuvar prikaže u području aksile, navedene projekcije treba snimati s ekstenziranom rukom bolesnice na strani tumora, istovjetno položaju tijekom kirurškog zahvata. Kod prikaza internih mamarnih i intramamarnih limfnih čvorova čuvara potrebno je snimanje i obilježavanje limfnih čvorova čuvara u položaju s rukama položenim uz tijelo. Za snimanje u prednjoj polukosoj projekciji



Slika 1. Limfoscintigrafija učinjena u bolesnice s tumorom u području gornjeg medijalnog kvadranta lijeve dojke: 1A. Dinamička studija na anteriornim snimkama prikazuje jedan sentinel limfni čvor u skupini internih mamarnih limfnih čvorova. 1B. Na statičkim planarnim snimkama u iste bolesnice uz opisani interni mamarni sentinel čvor, prikazuju se i dva sentinel čvora u lijevoj aksili, jasno vidljivo na lijevoj profilnoj snimci, u položaju bolesnice s rukama iznad glave

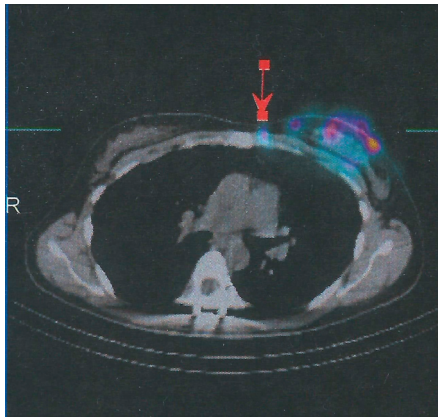
rotira se bolesnica (a ne kamera) iz položaja na leđima u polukosi položaj pod kutem od 45° , a ruka bolesnice na strani tumora položena je iznad glave. Postavljanjem u taj položaj postiže se odmak dojke medijalno kako bi se izbjeglo prekrivanje prikaza limfnih čvorova čuvara u aksili mjestom injiciranja u dojci. Za lateralne projekcije tijelo bolesnice se iz položaja na leđima rotira za 90° , tako da leži na boku suprotnom od strane na kojoj se nalazi rak dojke.

SPECT-CT snimanje provodi se nakon statičkog snimanja, postavljanjem regije od interesa u vidno polje gama-kamere (slika 2). Ako se na statičkim snimkama prikazao limfni čvor čuvar u području aksile, SPECT snimanje provodi se u ležećem položaju na leđima s rukama iznad glave bolesnice i aksilom u vidnom polju kamere. Snimanje se nastavlja u istom položaju (bez pomicanja bolesnice!) CT-om koji daje trodimenzionalni anatomske predložak za scintigrafski prikazan limfni čvor čuvar. Prednosti SPECT-CT-a jesu trodimenzionalan prikaz s boljim kontrastom i prostornom rezolucijom, mogućnost korekcije učinaka atenuacije i raspršenja, precizniji prikaz lokalizacije limfnog čvora čuvara kao mapa vodilja kirurgu (slika 3A i B). SPECT-CT je indicirano učiniti kod izostanka prikaza limfnih čvorova čuvara na konvencionalnim snimkama, adipoznih bolesnica, kod prikaza ekstraaksilarnih limfnih čvorova čuvara, neuobičajene limfne drenaže (npr. multipla mjesta drenaže, vizualizacija lanca internih mamarnih i intramamarnih limfnih čvorova, limfnih čvorova čuvara u kontralateralnoj aksili, prethodna operacija dojke), a može se primijeniti i kod nejasne ili otežane interpretacije (npr. suspektne kontaminacije ili limfni čvor čuvar blizu mjesta injiciranja).

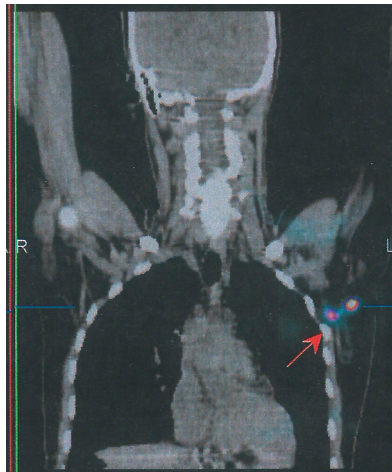


Slika 2. Dvoglava gama-kamera s integriranim SPECT-CT sustavom (Siemens Symbia *true-point*) i intraoperacijska ručna gama-sonda (Navigator) u Klinici za onkologiju i nuklearnu medicinu KBC „Sestre milosrdnice“ u Zagrebu

3.A



3.B



Slika 3. SPECT-CT učinjen u iste bolesnice prikazuje anatomsku lokalizaciju internog mamarnog sentinel čvora (3.A) i sentinel- čvorova u lijevoj aksili (3.B) (označeno strelicom)

4.4. Obilježavanje i kirurško odstranjenje limfnog čvora čuvara

Za točan prikaz lokalizacije limfnog čvora čuvara potrebno je snimanje u barem dvije projekcije. Obilježavanje na koži obavlja se neizbrisivom bojom, a treba naznačiti i dubinu na kojoj je smješten čvor. Preporučuje se da se bolesnica prilikom snimanja i obilježavanja limfnih čvorova čuvara namjesti u položaj u kojem će biti tijekom operacije. Kod prikaza većeg broja limfnih čvorova u istoj regiji obično se obilježi prvi i najintenzivniji, dok se ostali prikazu na snimkama i opiše njihov redoslijed u pisanom nalazu. Kod upućivanja bolesnica na operaciju uz obilježavanje limfnih čvorova čuvara na koži kirurgu je potrebno priložiti snimke i pisani nalaz, a u slučaju nejasnoća i potrebnih pojašnjenja, kontaktirati kirurga. U svrhu prijeoperativne lokalizacije s obilježavanjem limfnih čvorova čuvara na koži te tijekom operacije primjenjuje se gama-sonda. Intraoperacijska gama-sonda jest uređaj oblika olovke napravljen od olova koji sadrži scintilacijski kristal detektora (Na(Tl) ili CsI(Tl)) namijenjen detekciji gama-zraka, odnosno limfnog čvora čuvara koji ih emitira. Prema scintigrafskim slikama obilježava se lokalizacija sentinel čvora na mjestu najintenzivnijeg zvučnog i brojčanog signala gama-sonde. Tijekom operacije kirurg rabi gama-sondu prekrivenu sterilnom presvlakom tako da inciziju na koži učini na mjestu koje je obilježeno neizbrisivim markerom, a gama-sondom provjerava intenzitet zvučnog i brojčanog signala prije i nakon ekscizije sentinel čvorova. Iako je uspješnost detekcije sentinel čvora visoka, zasebnom primjenom limfotropne boje ili gama-sonde – zbog veće uspješnosti u detekciji – preporučuje se kombinirana primjena obje tehnike. Kao i prilikom obilježavanja na koži, tako je i tijekom operacije potrebno okrenuti gama-sondu suprotno od mjesta injiciranja kako bi signalom

bila obuhvaćena isključivo aktivnost u području limfnog čvora čuvara. Postupak histološke verifikacije limfnog čvora čuvara jest „zlatni standard” u procjeni daljnjeg kirurškog postupka u bolesnica s rakom dojke. U mnogim ustanovama moguće je učiniti intraoperativnu procjenu limfnog čvora čuvara primjenom *imprint* citologije, pregledom smrznutih rezova ili oboje, ili detaljnije nakon operacije. Osjetljivost intraoperativne dijagnoze varijabilna je te ta metoda nije prihvaćena u većini jedinica. Nove molekularne metode intraoperativne dijagnoze temeljene su na tzv. OSNA (*One-Step Nucleic Acid*) metodi, koja je u nekim klinikama u postupku validacije, a u drugima već u rutinskoj primjeni.

4.5. Atipična lokalizacija i izostanak prikaza limfnog čvora čuvara

Nakon prethodne operacije ili provedene radioterapije na područje dojke može doći do prikaza limfnog čvora čuvara u atipičnim lokalizacijama. Kao posljedica toga izvorni limfni put do pravog limfnog čvora čuvara može biti opstruiran rastom tumora ili limfni čvor čuvar može biti potpuno ispunjen tumorskim stanicama te će izostati prikaz pravog uz mogućnost prikaza nekog drugog, nelimfnog čvora čuvara. Kako bi se smanjila vjerojatnost lažno negativnih rezultata, preporučuje se kombinirana primjena radiofarmaka i limfotropne boje, a u slučaju izostanka vizualizacije tijekom operacije, kirurg treba palpirati te ukloniti suspektne limfne čvorove iz aksile.

U oko 1 – 2% bolesnica može izostati prikaz limfnog čvora čuvara prijeoperativno ili intraoperativno. Predisponirajući čimbenici za izostanak prikaza limfnog čvora čuvara jesu starija dob i adipoznost bolesnica te lokalizacija tumora izvan gornjeg vanjskog kvadranta dojke. U slučaju izostanka prikaza limfnog čvora čuvara tijekom limfoscintigrafskog snimanja, potrebno je reinjicirati radiofarmak, ako je moguće na drugo mjesto injiciranja, učiniti odgođene statičke snimke ili SPECT-CT. Rezultati nekih studija ukazuju na to da je izostanak prikaza aksilarnih limfnih čvorova čuvara povezan s većim rizikom da su navedeni limfni čvorovi pozitivni. Iako nema potpunog konsenzusa oko toga – prema današnjim preporukama – u slučaju izostanka prikaza limfnog čvora čuvara potrebno je učiniti ALND.

5. LIMFOSCINTIGRAFSKA DETEKCIJA LIMFNOG ČVORA ČUVARA – ULOGA DANAS

Prijeoperativna limfoscintigrafija primjenom radioobilježivača danas je standard i mapa vodilja kirurgu u detekciji limfnog čvora čuvara te zahtijeva usku suradnju specijalista nuklearne medicine i kirurga. Primjenom kombinirane tehnike prijeoperativne limfoscintigrafije i injiciranja limfotropne plave boje u operacijskoj dvorani postiže se znatno veća uspješnost u detekciji limfnog čvora čuvara nego izoliranom primjenom modrila. Zbog težnje za praktičnijim izvođenjem me-

tode i neovisnosti o raspoloživosti nuklearno-medicinske opreme, intraoperativno se provode alternativni načini obilježavanja limfnog čvora čuvara. Novije tehnike obilježavanja limfnog čvora čuvara u operacijskoj dvorani primjenom fluorescentnog indocijanid zelenila (engl. *Indocyanine green* – ICG) i supermagnetnog željezo-oksida (SPIO) pokazale su veću uspješnost nego izolirana primjena modrila, dok je, prema rezultatima objavljenih studija, uspješnost slična ili nešto manja u usporedbi s kombiniranom tehnikom (^{99m}Tc -modrilo). Jedno od kompromisnih rješenja jest upotreba prenosive gama-kamere uz intraoperativan prikaz limfnog čvora čuvara *in vivo* (uređaj *Sentinella*), osobito u slučajevima teže intraoperativne detekcije limfnog čvora čuvara uz pomoć gama-sonde. Za razliku od intraoperativnih tehnika obilježavanja, koje su usmjerene ponajprije na detekciju aksilarnih limfnih čvorova čuvara, prijeoperativna limfoscintigrafija primjenom ^{99m}Tc -nanokoloida omogućuje prikaz aksilarnih i ekstraaksilarnih limfnih čvorova čuvara smještenih u skupinama internih mamarnih, intramamarnih, infraklavikularnih i supraklavikularnih limfnih čvorova, koji također mogu biti sijelo metastaza. Zahvaljujući trodimenzionalnom prikazu s anatomskim predloškom, primjenom SPECT-CT-a moguća je detekcija limfnog čvora čuvara i u anatomske zahtjevnijim lokalizacijama te kod izostanka prikaza ili otežane interpretacije limfnog čvora čuvara na konvencionalnim snimkama. Primjena SLNB-a u usporedbi s ALND-om tijekom dugotrajnog praćenja pokazala se sigurnim postupkom sa zadovoljavajućim rezultatima u lokoregionalnoj kontroli bolesti i preživljenju kod ranog stadija raka dojke.

Literatura

- [1] MORTON DL, WEN DR, WONG JH, ECONOMOW J, CAGLE L, STORM F: Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992; 127:392-9.
- [2] ALEX JC, KRAG DN. Gamma probe guided lymph node localisation in malignant melanoma. *Surg Oncol* 1993; 2:137-43.
- [3] KRAG DN, WEAVER DL, ALEX JC, FAIRBANK JT. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. *Surg Oncol*. 1993 Dec;2(6):335-9; discussion 340.
- [4] SANGUINETTI A, POLISTENA A, LUCCHINI R, MONACELLI M, GALASSE S, AVENIA S i sur. Male breast cancer, clinical presentation, diagnosis and treatment: Twenty years of experience in our Breast Unit. *Int J Surg Case Rep*. 2016;20S:8-11. doi: 10.1016/j.ijscr.2016.02.004. Epub 2016 Feb 26.
- [5] GIAMMARILE F, ALAZRAKI N, AARSVOLD JN, AUDISIO RA, GLASS E, GRANT SF i sur. The EANM and SNMMI practice guideline for lymphoscintigraphy and sentinel node localization in breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013 Dec;40(12):1932-47.
- [6] LYMAN GH, GIULIANO AE, SOMERFIELD MR, BENSON AB 3RD, BODURKA DC, BURSTEIN HJ i sur. American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol*. 2005 Oct 20;23(30):7703-20.

- [7] GOLDBIRSC A, INGLE JN, GELBER RD, COATES AS, THÜRLIMANN B, SENN HJ; Panel members. Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2009. *Ann Oncol.* 2009 Aug;20(8):1319-29.
- [8] LYMAN GH, TEMIN S, EDGE SB, NEWMAN LA, TURNER RR, WEAVER DL i sur. Sentinel lymph node biopsy for patients with early-stage breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol.* 2014 May 1;32(13):1365-83.
- [9] GENTILINI O, CREMONESI M, TRIFIRÒ G, FERRARI M, BAIO SM, CARACCILO M i sur. Safety of sentinel node biopsy in pregnant patients with breast cancer. *Ann Oncol.* 2004;15:1348-51.
- [10] INTRA M, ROTMENSZ N, VERONESI P, COLLEONI M, IODICE S, PAGANELLI G i sur. Sentinel node biopsy is not a standard procedure in ductal carcinoma in situ of the breast: the experience of the European Institute of Oncology on 854 patients in 10 years. *Ann Surg.* 2008;247:315-9.
- [11] NOUSHI F, SPILLANE AJ, UREN RF, GEBSKI V. Internal mammary lymph node metastasis in breast cancer: predictive models to assist with prognostic influence. *Breast.* 2011 Jun;20(3):278-83.
- [12] TANAKA T, SATO S, TADA A, INAI R, TAIRA N, DOIHARA H, KANAZAWA S. Prevalence and clinical significance of supra- or infraclavicular drainage on preoperative lymphoscintigraphy in women with breast cancer. *Diagn Interv Imaging.* 2016 Apr 1. pii: S2211-5684(16)30058-4. doi: 10.1016/j.diii.2016.03.005. [Epub ahead of print]
- [13] VUGTS G, MAASKANT-BRAAT AJ, DE ROOS WK, VOOGD AC, NIEUWENHUIJZEN GA. Management of the axilla after neoadjuvant chemotherapy for clinically node positive breast cancer: A nationwide survey study in The Netherlands. *Eur J Surg Oncol.* 2016 Apr 12. pii: S0748-7983(16)30037-3. doi: 10.1016/j.ejso.2016.03.023. [Epub ahead of print]
- [14] VERA DR, WALLACE AM, HOH CK. A synthetic macromolecule for sentinel node detection: (99m)Tc-DTPA-mannosyl-dextran. *J Nucl Med.* 2001;42:951-9.
- [15] LI N, WANG X, LIN B, ZHU H, LIU C, XU X i sur. Clinical Evaluation of 99mTc-Rituximab for Sentinel Lymph Node Mapping in Breast Cancer Patients. *J Nucl Med.* 2016 Mar 16. pii: jnumed.115.160572. [Epub ahead of print]
- [16] JIMENEZ-HEFFERNAN A, ELLMANN A, SADO H, HUIĆ D, BAL C, PARAMESWARAN R i sur. Results of a Prospective Multicenter International Atomic Energy Agency Sentinel Node Trial on the Value of SPECT/CT Over Planar Imaging in Various Malignancies. *Nucl Med.* 2015 Sep;56(9):1338-44. doi: 10.2967/jnumed.114.153643. Epub 2015 Jul 30.
- [17] BERNET L, CANO R, MARTINEZ M, DUEÑAS B, MATIAS-GUIU X, MORELL L, et al. Diagnosis of the sentinel lymph node in breast cancer: a reproducible molecular method: a multicentric Spanish study. *Histopathology.* 2011;58:863-9.
- [18] BRENOT-ROSSI I, HOUVENAEGHEL G, JACQUEMIER J, BARDOU VJ, MARTINO M, HASSAN-SEBBAG N i sur. Nonvisualization of axillary sentinel node during lymphoscintigraphy: is there a pathologic significance in breast cancer? *J Nucl Med.* 2003;44:1232-7.
- [19] STOFFELS I, POEPEL T, BOY C, MUELLER S, WICHMANN F, DISSEMOND J i sur. Radio-guided surgery: advantages of a new portable γ -camera (Sentinella) for intraoperative

real time imaging and detection of sentinel lymph nodes in cutaneous malignancies. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012 Mar;26(3):308-13.

- [20] CANAVESE G, BRUZZI P, CATTURICH A, TOMEI D, CARLI F, GARRONE E i sur. Sentinel Lymph Node Biopsy Versus Axillary Dissection in Node-Negative Early-Stage Breast Cancer: 15-Year Follow-Up Update of a Randomized Clinical Trial. *Ann Surg Oncol*. 2016 Mar 14. [Epub ahead of print].

LIMFADENEKTOMIJA LIMFNOG ČVORA ČUVARA KOD RAKA DOJKE – POGLED KIRURGA

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

Klinika za tumore, KBC Sestre milosrdnice, Zagreb

Sažetak

Biopsija limfnog čvora čuvara (*sentinel lymph node biopsy*, SLNB) postala je standardna terapija aksile u liječenju invazivnog karcinoma dojke. Disekcija aksilarnih limfnih čvorova (*axillary lymph node dissection*, ALND) bila je dugi niz godina terapija izbora kod invazivnog karcinoma dojke. Izvodila se kod pozitivne aksile kao terapijska metoda, a isto tako i kod negativne aksile kao metoda za određivanje statusa aksile i kao prevencija širenja metastaza. Disekcija aksilarnih limfnih čvorova povezana je s relativno visokim postotkom komplikacija kao što su edem ruke, problemi s pokretljivošću ramenog obruča, parestezije i bol u pazušnoj regiji. Koncept biopsije limfnog čvora čuvara prvi je put upotrijebljen kod melanoma (1992.). Od tada su objavljene brojne studije biopsije čvora čuvara kod karcinoma dojke. Karcinom dojke koji nema kliničkih ili radioloških znakova širenja na limfne čvorove indikacija je za biopsiju limfnog čvora čuvara. Ako se izvodi poštediti operativni zahvat i imamo jedan do dva pozitivna limfna čvora čuvara, nije potrebno raditi disekciju aksile. Danas prevladava stav da je disekcija aksile rezervirana samo za aksile s dokazanih više pozitivnih limfnih čvorova. Kod pozitivne aksile uvodi se koncept neoadjuvantne kemoterapije kako bi se pozitivna aksila prevela u negativnu, s ponovnom mogućnošću odstranjenja samo limfnog čvora čuvara.

Ključne riječi: karcinom dojke; biopsija limfnog čvora čuvara; disekcija aksilarnih limfnih čvorova; neoadjuvantna kemoterapija; iradijacija aksile.

Povijesno gledano, već se nekoliko zadnjih stoljeća proučava povezanost širenja tumora limfnim putovima i limfnim čvorovima. Bartholin je (1643.) zabilježio postojanje limfnih putova. Virchow (1848.) opisuje povećani supraklavikularni limfni čvor povezan s uznapredovalim karcinomom želuca. Gould (1960.) objavljuje rad o sentinel čvoru kod karcinoma parotidne žlijezde, a kasnije (1977.) Cabanas objavljuje rad o sentinel limfnom čvoru kod karcinoma penisa. Prvi rad u kojem je opisana

tehnika limfoscintigrafije i biopsije limfnog čvora čuvara kod bolesnika oboljelih od melanoma objavio je 1992. D. Morton sa suradnicima. Radovi Mortona i A. Cohrana jedan su od važnijih iskoraka u kirurškoj onkologiji i temelj su koncepta odstranjenja limfnog čvora čuvara, koji je direktni drenažni put primarnog tumora. Sve do tada disekcija aksilarnih limfnih čvorova bila je dio standardne terapije za sve bolesnice oboljele od invazivnog karcinoma dojke.

Od 1991. godine javljaju se i prve studije kojima je cilj izvedivost i sigurnost biopsije limfnog čvora čuvara kod raka dojke. Hipoteza je bila da biopsija limfnog čvora čuvara kod raka dojke u svrhu određivanja statusa aksile može biti precizan operativni zahvat i zahvat s manje morbiditeta nego disekcija aksile. Prospektivna studija Guliana i suradnika pokazala je da je biopsija limfnog čvora čuvara tehnički izvediva, sigurna, te, kad je čvor čuvar identificiran, prognostički pouzdana. Cilj prvih studija bio je dokazivanje da se kod negativnog čvora čuvara može sigurno izbjeći disekcija aksile. Tehničko izvođenje biopsije limfnog čvora čuvara postalo je sigurno i reproducibilno. U to vrijeme bilo je dosta neodgovorenih pitanja kao što su: koji tip boje te koju vrstu izotopa upotrebljavati, koje je optimalno vrijeme operacije nakon injekcije izotopa te koje mjesto injekcije izotopa odabrati (peritumorski, subdermalno, intradermalno, subareolarno). Kako je bilo više korištenih sredstava za obilježavanje limfnog čvora čuvara, studija Z0010 uključila je 5.237 bolesnica kod kojih je međusobno uspoređena točnost različitih sredstava. Tako je u 79,4% žena primijenjena kombinacija metilenskog modrila i radiokoloida, samo metilensko modrilo (14,8%) i samo radiokoloid (5,7%). Identifikacija limfnog čvora čuvara bila je u 98,7% slučajeva uspješna. Postotak neprepoznavanja limfnog čvora čuvara bio je kod korištenja metilenskog modrila 1,4%, kod radiokoloida 2,3%, a kod kombinacije radiokoloida i boje samo 1,2%. Idućih godina provedene su brojne studije kojima je napravljen bitan napredak u detektiranju i tehničkom izvođenju biopsije limfnog čvora čuvara. I randomizirane prospektivne multiinstitucionalne studije dokazale su da se kod bolesnica s negativnom biopsijom limfnog čvora čuvara može izbjeći disekcija aksile. Među prvim je studija Veronesija i suradnika. Nešto kasnije provedena je veća studija NSABP 32, koja je uključivala 5.611 žena. Obje studije imale su isti dizajn. Bolesnice koje su imale klinički negativnu aksilu i biopsijom čvora čuvara dokazanu negativnu aksilu randomizirane su u dvije grupe, u grupu kod koje je rađena disekcija i u grupu koja je bila samo praćena. U obje studije nije bilo razlike u postotku identifikacije limfnog čvora čuvara (u 98% slučajeva). Nije bilo razlike ni u ukupnom preživljenju (*overall survival*, OS), periodu do relapsa bolesti (*disease-free survival*, DFS) ili u lokoregionalnom relapsu bolesti.

Tako je nakon praktički 15-ak godina tehničkog usavršavanja biopsije limfnog čvora čuvara i provedenih više prospektivnih multicentričnih randomiziranih studija za bolesnice I. i II. stadija bolesti koje su imale klinički negativnu aksilu i negativnu biopsiju čvora čuvara napuštena disekcija aksile kao terapijska metoda i metoda kojom se određivao status aksilarnih limfnih čvorova u liječenju karcinoma dojke.

I dalje je ostalo više neodgovorenih pitanja. Što je s tumorima veličine 5 i više cm koji imaju negativnu aksilu? Što je s multicentričnim i multifokalnim tumorima i kolika je kod njih točnost izvođenja biopsije sentinel limfnog čvora? Podaci u literaturi za takve tumore još su uvijek nekonzistentni. Što se tiče veličine tumora, današnji su stavovi da se kod bolesnica s tumorima većim od 3 cm treba započeti liječenje neoadjuvantnom kemoterapijom. Kod većih i multicentričnih tumora, gdje imamo negativnu aksilu, preporučuje se da se prije započinjanja neoadjuvantne terapije napravi biopsija limfnog čvora čuvara. Rezultati studije SENTINA, koja je uključila 1.737 bolesnica liječenih neoadjuvantnom kemoterapijom, upućuju na izvođenje biopsije sentinela prije neoadjuvantne kemoterapije, jer je nakon neoadjuvantne kemoterapije manji postotak detekcije limfnog čvora čuvara te raste broj lažno negativnih rezultata. U istoj studiji disekcija aksile rezervirana je za bolesnice s pozitivnim sentinelom nakon neoadjuvantne kemoterapije i one s pozitivnim aksilarnim čvorovima prije i poslije provedene neoadjuvantne kemoterapije.

Očekuje se da će se kod trećine bolesnica s malim tumorima dojke koje su kandidati za biopsiju limfnog čvora čuvara pronaći pozitivan limfni čvor. Nadalje, kod pozitivnih čvorova, između 25 i 46% bit će mikrometastatski depozit (veličine do 0,2 mm), drugim riječima mikrometastatski depoziti čine oko 10 – 15% pozitivnih limfnih čvorova čuvara. Značenje mikrometastaze ili pronalazak izoliranih tumorskih stanica u odstranjenom sentinelu kod ranog karcinoma dojke više su godina izazivali kontroverze. Iako se danas zna da pronalazak mikrometastaze u limfnom čvoru znači lošiju prognozu, terapijski je stav da nije potrebna daljnja kirurgija aksile. U studiji koju su proveli Bilimoria, KY i suradnici, opisano je praćenje 2.203 bolesnice koje su liječene između 1998. i 2000., kod kojih je učinjena samo biopsija limfnog čvora čuvara (njih 530) te kod kojih je u limfnom čvoru čuvaru verificirana mikrometastatska bolest. Medijan praćenja bio je 63 mjeseca i među bolesnicama nije bilo razlike u recidivu aksile ni u preživljenju onih koje su imale samo biopsiju limfnog čvora čuvara i onih koje su imale kompletnu disekciju aksile. Iako studija ima nedostatke u smislu retrospektivnosti i nerandomiziranosti, ipak je na većem broju bolesnica dokazano da se kod mikrometastatske zahvaćenosti limfnog čvora čuvara ne treba raditi disekcija aksile. Slični rezultati proizlaze iz studije MIRROR, provedene u Nizozemskoj između 1997. i 2005. godine. Bolesnice kod kojih su nađene izolirane tumorske stanice ili mikrometastaze u limfnom čvoru čuvaru podijeljene su u grupe kod kojih nije rađena daljnja kirurgija aksile, one kod kojih je napravljena disekcija aksile i one kod kojih je provedena iradijacija. Bolesnice koje su imale disekciju aksile imale su i lošiju prognozu, što je bilo povezano s time da su češće imale napravljenu mastektomiju i nije provedena lokalna iradijacija.

Nadalje, studije koje su proučavale bolesnice s pozitivnim limfnim čvorom čuvarom također su pokazale da kod jednog ili dva pozitivna limfna čvora nije potrebno raditi kompletnu disekciju aksile. Studija ACOSOG Z0011 bila je dizajnirana kako bi

se odredila korist kompletne disekcije aksile u bolesnica s pozitivnim jednim ili dva limfna čvora čuvara. U studiju su uključivane bolesnice koje su imale T1-2 tumore, biopsijom limfnog čvora čuvara dokazane metastaze u jednom ili dva limfna čvora, operativni zahvat završavao je poštenom operacijom dojke. Bolesnice s pozitivnim jednim do dva limfna čvora čuvara dalje su randomizirane u skupinu gdje je rađena disekcija i tom disekcijom trebalo je biti odstranjeno barem 10 limfnih čvorova, a druga skupina bolesnica bila je samo praćena. Bolesnicama iz obje skupine zraćena je cijela dojka s tangencijalnim zahvaćanjem aksile te su primale sistemnu terapiju po osobinama primarnog tumora, odnosno prema kriterijima za sistemno lijećenje. U studiji su praćeni ukupno preživljenje i vrijeme do povratka bolesti. U studiju su uključivane žene od svibnja 1995. do prosinca 2004. Neke od zamjerki i kontroverzi te studije jesu to što nije provedena dokraja, zatim pitanje zahvaćenosti aksile zraćenjem te to što je dio bolesnica izgubljen u praćenju. Krajnji cilj studije bio je uključivanje u nju 1.900 žena, ali studija je ranije prekinuta s ukupno 891 bolesnicom. Rezultati su pokazali izrazito nizak postotak recidiva u aksili s jednim do dva pozitivna čvora čuvara. Zaključak studije bio je da bolesnice lijećene poštenom operacijom dojke, s jednim ili dva pozitivna limfna čvora čuvara, uz provedenu iradijaciju cijele dojke i tangencijalnu iradijaciju aksile te provedenu sistemnu terapiju nemaju koristi od kompletne disekcije aksile. Iako su rezultati studije bili impresivni, u vrijeme kad su bili objavljeni, zbog samih nedostataka studije, nisu odmah prihvaćeni u kliničkoj praksi. Kritičari su najviše zamjerali što se u studiji nalazi previše postmenopauzalnih bolesnica, s malim (T1) estrogen-pozitivnim tumorima, i što će rezultati biti teško primjenjivi na sve bolesnice s lošijim podtipovima tumora. No studija je ostavila jasnu poruku o upitnosti daljnje kirurgije aksile u bolesnica s pozitivnim jednim do dva limfna čvora čuvara, kod kojih će biti provedeno daljnje lokalno zraćenje i sistemna terapija.

Studija AMAROS dalje daje odgovor na pitanje što nakon biopsije limfnog čvora čuvara, odnosno pozitivnog jednog do dva limfna čvora čuvara. Studija je dizajnirana kao prospektivna, randomizirana, multicentrićna studija kojoj je cilj usporedba zraćenja aksile s disekcijom aksile u postizanju lokalne kontrole. U razdoblju 2001. – 2010. u studiju je uključeno 4.806 bolesnica s T1-2 tumorima koje su zadovoljavale kriterije. Nakon petogodišnjeg praćenja, u grupi gdje je provedeno zraćenje aksile bilo je 1,2% recidiva, prema 0,43% recidiva u grupi u kojoj je provedena disekcija aksile.

Nasuprot studijama ACOSOG Z0011 i AMAROS, koje sugeriraju korištenje sistemske terapije i radioterapije kao zamjenu za disekciju aksile kod pozitivnog jednog do dva limfna čvora čuvara, studije MA.20 i EORTC 22922/10925 (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer*) pokazuju benefit u periodu bez povratka bolesti (DFS) ako se kod pozitivnog jednog do dva čvora čuvara napravi disekcija aksile i provede sistemna terapija i zraćenje aksile. Uz benefit u lokalnoj kontroli

bolesti, nakon 10-godišnjeg praćenja, studije MA.20 i EORTC 22922/10925 pokazuju znatno više limfedema kao posljedice aksilarne disekcije i zračenja cijele aksile.

Uz navedene dileme više studija proučavalo je povezanost veličine tumorskog depozita u limfnom čvoru čuvaru s brojem pozitivnih tzv. nonsentinel limfnih čvorova. Postotak pozitivnih limfnih čvorova koji se odstrane uz sentinel varira u rasponu 40 – 50%. Uz pozitivan limfni čvor čuvar, u ostalim odstranjenim limfnim čvorovima mogu se naći u 50% makrometastaze, u 16% slučajeva riječ je o mikrometastazama, a u 11% slučajeva to su izolirane tumorske stanice.

Nameće se zaključno potreba za personaliziranim pristupom bolesnicama koje imaju više rizičnih faktora u histologiji primarnog tumora i pozitivne limfne čvorove čuvar te koje bi mogle imati korist od disekcije aksile uz sistemnu terapiju i radioterapiju aksile.

Trenutno je kod bolesnica s rakom dojke te klinički i radiološki negativnom aksilom prihvaćena kao standard za identifikaciju limfnog čvora čuvara dvostruka tehnika, tj. kombinacija radioizotopa i plave boje (*patent blue*). Tehnički, radioizotop (radioaktivni tehnecij) daje se preoperativno na odjelu nuklearne medicine, pod kontrolom ultrazvuka, peritumorski u intersticij tkiva dojke. Nakon toga provjerava se limfoscintigrafski prikaz limfnih čvorova čuvara pod SPET CT aparatom. Dalje se u operacijskoj dvorani, neposredno prije početka operacije (obično nakon što se bolesnica uvede u opću anesteziju), daje retromamilarno limfotropna plava boja (*patent blue*). Nakon kirurške incizije u aksili plava boja pomaže u direktnoj vizualizaciji limfnih putova i limfnih čvorova čuvara, koji poprime plavu boju, a samu potvrdu čvora čuvara izvodimo gamakamerom, prije i nakon vađenja iz aksile. Limfni čvor identificiramo ako ima znatno veću količinu radioaktivnosti od ostalih limfnih čvorova (10 puta). Metaanalizom u više od 8.000 bolesnica postotak identifikacije limfnog čvora čuvara bio je 96% sa stopom lažno negativnih rezultata od 7,3%. Unatoč velikoj točnosti te dvostruke tehnike, ona ima i nekoliko zamjerki. To je potreba usklađenosti odjela nuklearne medicine s operacijskim programima, relativno kratko vrijeme poluraspada radioaktivnog tehnecija te nedostupnost te tehnike u manjim centrima. Iz tih razloga zadnjih nekoliko godina uvode se nove tehnike identifikacije limfnog čvora čuvara.

Danas se u kliničkoj praksi, na osnovi već napravljenih studija, primjenjuju i druge metode u otkrivanju limfnog čvora čuvara. Tako su svoje mjesto u praksi već našli fluorescentno indocijanin zelenilo (*indocyanine green*, ICG), kontrastni ultrazvuk koji se koristi mikrobulama (CEUS) te supermagnetni željezov oksid (SPIO). Studije su se provodile između 2005. i 2013., a bilo je 15 studija s ICG-om, tri studije s CEUS-om te dvije studije sa SPIO-om. Glavne su zamjerke tim studijama to što nisu provedene multicentrično nego svaka u zasebnom centru te kriteriji uključivanja i praćenja bolesnica. Većina studija koje su rađene s fluorescentnim ICG-om imala je praktički 100-postotnu vizualizaciju limfnog čvora čuvara, a uz dobru vizualizaciju

limfnih putova te limfnih čvorova čuvara – čak i prostim okom. Uz ostale nedostatke studija, zamjerka je da s porastom količine dodanog ICG-a (2,5 ml vs. 5 ml) raste u prosjeku i broj odstranjenih limfnih čvorova čuvara.

CEUS se koristi kontrastnim sredstvom u 25-postotnoj otopini albumina koje se daje potkožno iznad tumora ili subareolarno, te se dodatno napravi masaža. Ultrazvučno se zatim vizualizira limfni čvor koji primi kontrastno sredstvo i može se sa sigurnošću odstraniti. Studija pokazuje točnost metode oko 87 – 89%. Uz nedostatak senzitivnosti, metoda ima prednost zbog jednostavnosti izvođenja.

Tehnika izvođenja biopsije sentinel limfnog čvora sa supermagnetnim željezovim oksidom (SPIO) ima prednost zbog jednostavnosti izvođenja. Sredstvo se daje u retromamilaru regiju, provodi se masaža centralnog dijela dojke i praktički već nakon 20-ak minuta može se sondom (koja je zapravo ručni magnetometar) detektirati limfni čvor čuvar. Studija Shiozawe i sur. pokazuje veću osjetljivost SPIO-a u odnosu na samo modriilo, dok je manje senzitivnosti u odnosu na dvostruku tehniku (radioaktivni tehnećij i *patent blue*). Postoji i dvostruko veći broj lažno negativnih rezultata (8% vs. 4% kod dvostruke tehnike), dok studija Doueka i suradnika provedena kod 160 žena (SentiMag multicentrična studija) pokazuje da supermagnetni željezov oksid nije inferioran u odnosu na dvostruku tehniku. Glavne prednosti tehnike koja se koristi supermagnetnim željezovim oksidom jesu laka primjena kontrastnog sredstva, njegov transport i čuvanje te, po prvim studijama, visoka senzitivnost. Glavni su mu nedostaci još uvijek visoka cijena (Sienna+ tracara koji se koristi), nemogućnost uporabe metalnih instrumenata kod detekcije čvora čuvara, relativno dug period tamnije koloracije oko područja areola te za sada relativno dug period ispada na MR-u pri kontrolama i praćenju kod bolesnica.

Naša vlastita iskustva u jednogodišnjem korištenju Sienna+ tracara te SentiMag magnetometra navode na oprez i potrebu upozoravanja bolesnica na moguću dugotrajnu tamniju pigmentaciju područja oko areole i poteškoće u očitavanju MR-a u praćenju.

Literatura

- [1] GOULD EA, WINSHIP T, PHILBIN PH, KERR HH. Observations on a 'sentinel node' in cancer of the parotid. *Cancer* 1960;13:77–8.
- [2] CABANAS RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer* 1977;39:456–66.
- [3] MORTON, DONALD L., et al. "Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma." *Archives of surgery* 127.4 (1992): 392-9.
- [4] GIULIANO AE, KIRGAN DM, GUENTHER JM, MORTON DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg* 1994;220:391–401.
- [5] LEITCH AM, BEITSCH PD, MCCALL LM, et al. Patterns of participation and successful patient recruitment to American College of Surgeons Oncology Group Z0010, a phase II trial for patients with early-stage breast cancer. *Am J Surg* 2005;190:539–42.
- [6] KELLEY, MARK C., NORA HANSEN, and KELLEY M. McMASTERS. "Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer." *The American journal of surgery* 188.1 (2004): 49-61.
- [7] VERONESI U, PAGANELLI G, VIALE G, et al. Sentinel-lymph-node biopsy as a staging procedure in breast cancer: update of a randomised controlled study. *Lancet Oncol.* 2006;7:983–90.
- [8] KRAG DN, ANDERSON SJ, JULIAN TB, et al. Technical outcomes of sentinel-lymph-node resection and conventional axillary-lymph-node dissection in patients with clinically node-negative breast cancer: results from the NSABP B-32 randomised phase III trial. *Lancet Oncol* 2007;8:881–8.
- [9] KUEHN, THORSTEN, et al. "Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospective, multicentre cohort study." *The lancet oncology* 14.7 (2013): 609-18.
- [10] HOUVENAEGHEL, GILLES, et al. "Prognostic value of isolated tumor cells and micro-metastases of lymph nodes in early-stage breast cancer: a French sentinel node multicenter cohort study." *The Breast* 23.5 (2014): 561-6.
- [11] BILIMORIA KY, BENTREM DJ, HANSEN NM, BETHKE KP, RADEMAKER AW, Ko CY, et al. Comparison of sentinel lymph node biopsy alone and completion axillary lymph node dissection for node-positive breast cancer. *J Clin Oncol.* 2009;27(18):2946–53.
- [12] DE BOER M, VAN DEURZEN CHM, VAN DIJCK JAAM, BORM GF, VAN DIEST PJ, ADANG EMM, et al. The prognostic role of micrometastases and isolated tumor cells in axillary lymph nodes in early stage breast cancer: the Dutch MIRROR study. *N Engl J Med* 2009;361:653e63
- [13] GIULIANO, ARMANDO E., et al. "Locoregional recurrence after sentinel lymph node dissection with or without axillary dissection in patients with sentinel lymph node metastases: the American College of Surgeons Oncology Group Z0011 randomized trial." *Annals of surgery* 252.3 (2010): 426-33.
- [14] DONKER M, VAN TIENHOVEN G, STRAVER ME, MEIJNEN P, VAN DE VELDE CJ, MANSSEL RE, et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(12):1303–10.
- [15] WHELAN TJ, OLIVOTTO I, PARULEKAR W, ACKERMAN I, CHUA B, NABID A, et al. Regional nodal irradiation in early stage breast cancer. *N Engl J Med.* 2015;373(4):307-16.

- [16] POORTMANS PSH, COLLETTE S, KIRKOVE C, VAN LIMBERGEN E, STRUIKMAS H, MAINGON P, et al. Internal mammary and medial supraclavicular irradiation in breast cancer. *N Engl J Med.* 2015;373(4):317-27.
- [17] TALLET, AGNÈS, et al. Locoregional treatment of early breast cancer with isolated tumor cells or micrometastases on sentinel lymph node biopsy. *World J Clin Oncol* 2016;7(2):243-52.
- [18] KIM T, GIULIANO AE, LYMAN GH. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in early-stage breast carcinoma: a meta-analysis. *Cancer* 2006; 106: 4–16.
- [19] AHMED, MUNEER, ARNIE D. PURUSHOTHAM, and MICHAEL DOUEK. Novel techniques for sentinel lymph node biopsy in breast cancer: a systematic review. *Lancet Oncol* 2014;15(8):e351-62.
- [20] COX K, SEVER A, JONES S, et al. Validation of a technique using microbubbles and contrast enhanced ultrasound (CEUS) to biopsy sentinel lymph nodes (SLN) in pre-operative breast cancer patients with a normal grey-scale axillary ultrasound. *Eur J Surg Oncol* 2013; 39: 760–65.
- [21] SHIOZAWA M, LEFOR AT, HOZUMI Y, et al. Sentinel lymph node biopsy in patients with breast cancer using superparamagnetic iron oxide and a magnetometer. *Breast Cancer* 2013; 20: 223–29.
- [22] DOUEK MKJ, MONNYPENNY I, KOTHARI A, et al, on behalf of the SentiMAG Trialists Group. Sentinel node biopsy using a magnetic tracer versus standard technique: the SentiMAG multicentre trial. *Ann Surg Oncol* 2014;21(4):1237-45.

LIJEČENJE TROSTRUKO NEGATIVNOG RAKA DOJKE – TRENUTNI STANDARD LIJEČENJA I NADOLAZEĆI LIJEKOVI

Eduard Vrdoljak*, Marija Ban*

*Klinika za onkologiju i radioterapiju, KBC Split
Katedra za kliničku onkologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu

Sažetak

Na trostruko negativni rak dojke otpada oko 15% raka dojke. Karakterizira ga agresivna biologija bolesti i posljedično lošija prognoza. S druge strane, jedini standardni modalitet sistemskog liječenja jest kemoterapija. Kao takav, trostruko negativni rak dojke izazov je u smislu trenutnog liječenja i daljnjih istraživanja. U ovom radu prikazani su standardi liječenja te rezultati kliničkih studija lijekova koji će se u budućnosti potencijalno primjenjivati u liječenju trostruko negativnog raka dojke.

Ključne riječi: trostruko negativni rak dojke; kemoterapija; biološki lijekovi.

UVOD

Rak dojke najčešći je rak u žena u svijetu. Posljednjih nekoliko desetljeća stopa smrtnosti od raka dojke općenito se smanjuje, a sve zbog različitih mjera poput probira, rane dijagnostike i, što je najvažnije, napretka u onkološkom liječenju, prije svega napretka u hormonskom i anti HER2 ciljnom liječenju [1].

Brojni patohistološki i klinički parametri utječu na prognozu i predikciju ishoda liječenja. To su primjerice dob bolesnice, veličina tumora, zahvaćenost limfnih čvorova pazuha, limfovaskularna invazija, histološki gradus, status hormonskih receptora (estrogenskih i progesteronskih) i HER 2 status tumora [2].

Skupina tumora u kojih nisu eksprimirani estrogenski i progesteronski receptori ni HER2 definiraju se kao tzv. trostruko negativni tumori dojke (engl. *triple negative breast cancer*, TNBC) [3]. Na TNBC tumore otpada oko 15% svih zloćudnih tumora dojke [4]. Uglavnom se radi o tumorima visokog gradusa, češće pojavnosti u mladim

bolesnica i u populaciji afroameričkih žena. Biološka agresivnost tih tumora očituje se u znatno češćoj pojavi udaljenih presadnica, poglavito visceralnih presadnica, te u znatno kraćem ukupnom preživljenju u odnosu na ostale bolesnice s rakom dojke [4]. Medijan preživljenja u metastatskom TNBC-u znatno je kraći u odnosu na ostale podskupine [5]. Osnova liječenja TNBC-a jest kemoterapija [6-9].

Zbog svega navedenog te zbog činjenice da još uvijek nedostaju prave biološke mete i ciljani biološki lijekovi u TNBC-u, liječenje navedene bolesti izazov je u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Isto tako, veoma je važno područje istraživanja.

U ovom radu prikazat će se standardi u liječenju TNBC-a s osvrtom na novija klinička ispitivanja i novije nadolazeće lijekove.

BIOLOGIJA TROSTRUKO NEGATIVNOG RAKA DOJKE

Kao što je navedeno, TNBC je imunohistokemijska dijagnoza: odsutnost estrogenskih (ER) i progesteronskih receptora (PR) te HER 2 receptora i izražena ekspresija gena koji se otkriju u bazalnim i mioepitelnim stanicama normalne dojke [3,9]. Tumori u BRCA1 nositelja imaju sličnosti s tim tumorima. Prema ekspresiji gena, na temelju genskog profiliranja mikrotehnologijom DNA, TNBC je jedan od pet intrinzičnih tipova, tzv. *basal-like tumor* (odsutnost ER, PR i HER2 receptora). Međutim, dokazano je da je TNBC heterogena skupina tumora, koja se samo djelomično preklapa s tzv. *basal-like* tumorima dojke. Može se reći da svi TNBC-ovi nisu tzv. *basal-like* tumori ni obrnuto. Za 80% TNBC-ova možemo reći da su tzv. *basal-like* tumori [9,10]. Daljnja analiza ekspresije gena dovela je do potklasifikacije TNBC-a, koja se sastoji od šest oblika TNBC-a, a to su: dva tzv. *basal-like* oblika (BL1 i BL2), imunomodulirajući tip, mezenhimalni tip i mezenhimalni tip nalik na tzv. *stem cell* (klaudin niski tumori, izraženi biljezi epitelno-mezenhimne diferencijacije) te luminalni androgen pozitivni [8,9].

Oblici tzv. *basal-like* tipa, kojemu je to i glavni fenotip, često se ponašaju sličnije ER pozitivnim tumorima u smislu sklonosti lokalnom recidivu (10). S druge strane, i TNBC i *basal-like*, za razliku od ostalih podskupina raka dojke, skloniji su metastaziranju u parenhimne organe, prije svega u pluća i mozak, ali su zato znatno manje skloni metastaziranju u kosti [9-11].

Ti tumori često se dijagnosticiraju kao veći u odnosu na ostale podskupine, češće su visokog gradusa i uglavnom pripadaju nespecificiranom invazivnom raku dojke. Veličina samog tumora manje je povezana s prognozom bolesti. Zbog svojeg brzog rasta, najučestaliji su oblik tzv. intervalnih karcinoma (tumori nastali između dva redovita mamografska pregleda) [9].

Međutim, unutar TNBC-a postoje posebni oblici poput medularnog, metaplastičnog, sekretornog, adenoid cističnog, invazivnog lobularnog karcinoma, apokrinog/histiocitnog karcinoma i karcinoma koji izrasta iz mikroglandularne adeno-

ze [6]. Prepoznavanje tih posebnih oblika važno je jer su neki od njih povezani sa znatno boljom prognozom i indolentnim kliničkim tijekom. Takvi su indolentniji TNBC-ovi primjerice adenoid cistični i sekretorni karcinom. Za njih je karakteristično da imaju relativno jednostavan genom i specifične kromosomske translokacije koje rezultiraju nastajanjem kimeričkih fuzijskih gena [12]. Primjerice, u adenoid cističnih karcinoma opisani su fuzijski geni ETV6-NTRK3 i MYB-NFIB. Medularni TNBC, unatoč svojim histološkim obilježjima (visoka proliferativna aktivnost, slabo diferencirani tumori), često ima dobru prognozu. Primjerice metaplastični TNBC visokog gradusa rezistentan je na kemoterapiju i ima lošu prognozu, dok metaplastični TNBC niskog gradusa ima znatno bolju prognozu [12].

TNBC ima općenito lošiju prognozu u odnosu na ostale podtipove raka dojke. Krivulje preživljenja TNBC-a pokazuju znatan pad tijekom prvih 3 – 5 godina nakon dijagnoze, ali vjerojatnost povrata bolesti nakon tog vremena znatno je manja [10].

LIJEČENJE TROSTRUKO NEGATIVNOG RAKA DOJKE

Liječenje TNBC-a izazov je – s jedne strane zbog agresivnosti same bolesti i lošije prognoze, a s druge zbog manjka terapijskih opcija; neučinkovitosti hormonske i anti HER terapije te nedostataka novijih bioloških lijekova. Osim toga, danas većina bolesnica s TNBC-om adjuvantno dobije kemoterapiju koja uključuje kombinaciju antraciklina i taksana, što dodatno sužuje izbor citostatika u liječenju metastatske bolesti, poglavito ako se diseminacija bolesti dogodila unutar godine dana od završetka adjuvantnog liječenja. Kao što je već navedeno, osnova sustavnog liječenja TNBC-a jest kemoterapija. Nažalost, za sada ne postoje posebno definirani kemoterapijski protokoli za liječenje baš navedene podskupine nego se primjenjuju standardni protokoli.

Neoadjuvantno liječenje TNBC-a

U novije vrijeme sve se više pozornosti pridaje neoadjuvantnoj kemoterapiji raka dojke općenito, pa tako i u slučaju TNBC-a. Jedna od važnijih prednosti jest direktno ispitivanje osjetljivosti *in vivo* u svake bolesnice individualno. Potpun patološki odgovor (engl. *pathologic complete response* – pCR) izravno je povezan s ishodom bolesti, te bolesnice u kojih se postigne imaju znatno bolju prognozu u odnosu na one u kojih se ne postigne. Određeni udio TNBC-a jako je kemosenzitivn. Stope pCR-a u TNBC-u u odnosu na ostale podskupine prikazane su u tablici 1. Stope pCR-a se, prema rezultatima različitih neoadjuvantnih studija, kreću od 12% pri primjeni monokemoterapije, a za polikemoterapiju kreću se 27 – 65% [13-19].

Tablica 1. Patološki potpuni odgovor (pCR) u TNBC-u u odnosu na ostale podtipove raka dojke

Referenca	Godina	N	Kemoterapijski protokol	pCR (%)	
				TNBC	Ne-TNBC
Liedetke i sur (13)	2008.	255	FAC-P	22	11
Chappuis i sur (14)	2002.	9	FEC q3 tj.x3-4	44	4
Skryptova i sur (16)	2011.	15	ACC*	29,4	0
Rouzier i sur (17)	2005.	82	P-FAC	45	6
Von Minkwitz (19)	2012.	542	Antraciklin/taksan	34	24
Silver R (20)	2011.	28	Cisplatina	21	/
Sikov (21)	2010.	12	Taksan/karboplatina	67	12
Chen (22)	2009.	24	Taksan/karboplatina	33	/
Kern (23)	2010.	13	Taksan/karboplatina	77	/
Roy (24)	2010.	9	Taksan/karboplatina	44	/
Chang (25)	2008.	11	Taksan/karboplatina	55	/
Von Minkwitz (26)	2014.	352	Antraciklin/taksan +/-bevacizumab +/- karboplatina	38 bez karbo vs 58 s karbo, Bevacizumab nije značajno	
Sikov VM (27)	2014.	433	Antraciklin/taksan +/-bevacizumab +/- karboplatina	41 bez karbo vs 54 s karbo, bevacizumab nije značajno	

* ACC (adriamicin, ciklofosamid, kapecitabin)

Danas većina bolesnica s TNBC-om neoadjuvantno primi kemoterapiju koja uključuje kombinaciju antraciklina i taksana. Preporučuje se da se cijela predviđena kemoterapija ordinira prije operacije. Zbog fenotipske i molekularne sličnosti TNBC-a s BRCA 1 povezanim karcinomima, za koje se zna da su osjetljivi na platinu, navedeni lijekovi najviše su istraživani [2,9]. Spojevi platine uzrokuju unutarlančane i međulančane lomove u lancima DNA, sprečavaju formiranje replikacijskih rašlji i uzrokuju dvostruke lomove DNA te onemogućuju replikaciju DNA. Poznato je da disfunkcija BRCA 1 gena i proteina koje taj gen kodira dovodi do poremećaja popravljavanja DNA i na takav način, kombinacijom djelovanja platine i intrinzičnog poremećaja popravljavanja DNA u BRCA 1 mutiranih tumora, dolazi do smrti tumorskih stanica [2,9]. Provedene su brojne studije koje ispituju neoadjuvantno djelovanje platine u TNBC-u s pCR-om 21 – 83% [9]. Osvrnut ćemo se na njemačku studiju faze II, GeparSixto (GBG 66), unutar koje je podskupina od 315 bolesnica s lokalno uznapredovalim TNBC-om primala neoadjuvantnu kemoterapiju [26]. Primale su paklitaksel, pegilirani liposomalni doksorubicin i bevacizumab te su u jednoj grani studije bolesnice primile i karboplatinu. Dodatak karboplatine povećao je stopu

pCR-a s 38% na 59% [26]. Nedavno su objavljeni i rezultati preživljenja bez pojave bolesti (engl. *disease free survival* – DFS) koji su pokazali da dodatak karboplatine u bolesnica s TNBC-om donosi značajnu dobit u trogodišnjem DFS-u (76,1% vs 85,8%, $P = 0,0350$, HR:0.56 (95%CI:0.33-0.56) [26].

U randomiziranoj studiji faze II, CALGB 40603, 443 bolesnice sa stadijem II i III TNBC-a primale su standardnu neoadjuvantnu kemoterapiju s antraciklinima i taksanima s bevacizumabom ili bez njega te s karboplatinom ili bez nje [27]. U usporedbi sa standardnom kemoterapijom, primjena karboplatine donijela je povećanje stope pCR-a (s 41% na 54%, OR:1.71, $P = 0,00029$). Dodatak bevacizumaba donio je numerički, ali ne i statistički značajno veću stopu pCR-a (44% vs 52%, $P = 0,057$) [27]. U toj studiji te u GeparSixto studiji dodatak karboplatine i/ili bevacizumaba donio je povećanu učestalost neželjenih posljedica. Neutropenija i trombocitopenija bile su učestalije u skupini koja je primila karboplatinu. Hipertenzija i postoperativne komplikacije bile su učestalije u skupini s bevacizumabom [26,27].

Iako su rezultati randomiziranih studija pokazali da dodatak karboplatine standardnoj neoadjuvantnoj kemoterapiji antraciklinima i taksanima znatno povećava stopu pCR-a, dobit u smislu dugotrajnijih mjera ishoda poput DFS-a i ukupnog preživljenja (engl. *overall survival* – OS) još nisu dovoljno poznate [6]. Stoga važeće stručne smjernice za sada još uvijek dodatak karboplatine neoadjuvantnoj kemoterapiji u TNBC-u ne preporučuju izvan kliničkih studija [6]. Sada se u neoadjuvantnom liječenju istražuje dodatak i PARP inhibitora (veliparib) kemoterapiji koja uključuje AC-T i karboplatinu. Očekuju se rezultati NSABP B56 studije.

Sve dublje poznavanje molekularne biologije TNBC-a omogućilo je i razvoj novih meta u liječenju. Tako je u studiji I-SPY2, među ostalim biološkim lijekovima, ispitivan i oralni inhibitor AKT, koji posljedično blokira PI3 kinazni put, koji je inače prekomjerno aktivan u TNBC-u. Radi se o molekuli MK-2206. TNBC bolesnice bile su randomizirane za primanje AC-T kemoterapije +/-MK-2206. Devedeset i tri bolesnice primile su MK-2206+paklitaksel/AC, a 59 samo paklitaksel/AC. Pokazalo se da dodatak MK-2206 povećava stopu pCR-a s 22% na 40% [28].

Adjuvantno liječenje TNBC-a

Kao što je već navedeno, ne postoje posebne smjernice ni za adjuvantno liječenje TNBC kemoterapijom [6,29]. Kao što je ranije u ovom radu navedeno, pCR je najvažnija prognostička mjera ishoda u neoadjuvantnom liječenju. Poznato je da je prognoza za bolesnice koje nisu dosegle pCR te koje nakon operacije imaju rezidualnu bolest bitno lošija. Radi poboljšanja ishoda takvih bolesnica, proučava se dodatak adjuvantne kemoterapije. U tom kontekstu vrijedno je spomenuti CREATE X studiju [30]. Radi se o studiji faze III kojoj je cilj bio utvrditi pridonosi li dodatak adjuvantno primijenjenog kapecitabina poboljšanju DFS-a i OS-a u HER2 negativnih tumora. Pacijentice ($n = 910$) bile su nakon operativnog zahvata randomizirane za primanje

kapecitabina ili za opservaciju. Ako su bile hormon ovisne, primale su hormonsku terapiju. Na ukupnoj studijskoj populaciji pokazalo se da dodatak kapecitabina donosi dobit u petogodišnjem DFS-u (67,7% vs 74,1%, $p = 0,0243$, HR:0,70, 95%CI(0,53 – 0,93)) i petogodišnjem OS-u (93,9% vs 89,2%, $p < 0,01$, HR:0,69, 95%CI(0,40 – 0,92)). Dodatak kapecitabina u podskupini bolesnica s TNBC-om rizik od povrata bolesti smanjuje za 42% (HR:0,58, 95%CI(0,39 – 0,87)) [30]. Jasno, da bi rezultati te kliničke studije našli svoju primjenu u svakodnevnom radu, potrebne su daljnje analize.

Ove je godine na kongresu Američkog društva za kliničku onkologiju (engl. *American Society of Clinical Oncology*, ASCO) prezentirana analiza ABC (engl. *adjuvant breast cancer*) studija u kojima se pokušalo odgovoriti na pitanje mogu li se kod HER 2 negativnih visokorizičnih bolesnica izostaviti antraciklini s obzirom na njihovu toksičnost. Analiza je obuhvatila 4.156 bolesnica, od kojih je 41% imalo negativne limfne čvorove aksile. Docetaksel/ciklofosfamid (TC) nije bio učinkovit kao AC/T, HR za DFS bio je 1,23 ($P = 0,04$ za superiornost). Dakle za 23% povećao se rizik povrata pri adjuvantnoj primjeni TC protokola. Kao što je i očekivano, najveću korist od antraciklina imale su TNBC bolesnice i one s više pozitivnih limfnih čvorova. Za sada se ne može reći da se antraciklini mogu zaobići u adjuvantnom liječenju TNBC-a [31].

Liječenje metastatskog TNBC-a

Poznato je da je metastatski TNBC sklon agresivnijem tijeku bolesti i pojavi visceralnih presadnica. Osnova sustavnog liječenja jest kemoterapija. Kao i kod ostalih oblika raka dojke, kemoterapija se može primijeniti kao polikemoterapija, osobito u bolesnica s agresivnim tijekom, visceralnom krizom ili ako to njihovo opće stanje dozvoljava. Inače preferencijalno se primjenjuje sekvencijska kemoterapija, vodeći računa o dobi, općem stanju bolesnice, komorbiditetima, količini i brzini progresije same bolesti, o tome je li se bolest inicijalno prezentirala kao metastatska; o vremenu proteklom od završetka adjuvantnog liječenja te o lijekovima koji su tada primijenjeni [6]. Primjenjuju se taksani (paklitaksel i docetaksel te albumin vezani paklitaksel), antraciklini (epirubicin, doksorubicin), kapecitabin, gemcitabin, vinorelbin te stariji protokoli poput 2M i 3M. U novije vrijeme tu su epotilon i eribulin [6]. Stope odgovora te vrijeme do progresije bolesti u principu su nešto veći kod polikemoterapije u odnosu na monokemoterapiju, ali se ti rezultati, nažalost, ne preslikavaju na OS [6]. Isto tako toksičnost je izraženija kod polikemoterapije [4,32,33].

Od novijih citostatika vrijedno je spomenuti epotilon, koji je ispitivan u bolesnica s metastatskim HER2 negativnim rakom dojke koje su razvile progresiju bolesti tijekom liječenja antraciklinima i taksanima [32]. Ukupno 1.221 bolesnica randomizirana je u omjeru 1 : 1 na kapecitabin ili kapecitabin u kombinaciji s epotilonom. Nije bilo razlike u OS-u (mOS 16,4 vs 15,6 mjeseci; HR:0,9; 95% CI (0,78 – 1,03); $P =$

0,1162). Dodatak epotilona donio je dva mjeseca dobiti u PFS-u (6,2 vs 4,2 mjeseca; HR:0,79; $P = 0,0005$). Analizom podskupine TNBC-a pokazana je dobit u PFS-u (HR:0,64, 95%CI (0,48 – 0,84) [32].

Isto tako eribulin je ispitivan u uznapredovalom raku dojke nakon progresije bolesti na antracikline i taksane u studiji faze III koja je randomizirala 1.002 bolesnice na primanje kapecitabina, odnosno eribulina [33]. Nije pokazana razlika u učinkovitosti na OS (15,9 vs 14,5 mjeseci, HR:0,88, 95%CI (0,77 – 1,00), $P = 0,056$) kao ni na PFS (4,1 vs 4,2 mjeseca, HR:1,07, 95%CI (0,93 – 1,25), $P = 0,30$). Međutim u podskupini TNBC bolesnica zabilježen je dodatak u OS-u od tri mjeseca (15,9 vs 13,5 mjeseci, HR:0.838; 95% CI:0,717 – 0,983, $P = 0,03$) [33].

U liječenju metastatskog TNBC-a spojevi platine pokazali su stope objektivnog odgovora (engl. *objective response rates* – ORR) u rasponu 20 – 40% [2]. U jednoj od studija koja je randomizirala pacijentice na primanje paklitaksela i epirubicina u odnosu na kombinaciju paklitaksela i karboplatina pokazano je da potonja kombinacija ima ORR 41%. Međutim, nije bilo razlike u OS-u [34]. Spojevi platine kombinirali su se i s gemcitabinom zbog sinergističkog učinka koji rezultira unutarlančanim i međulančanim lomovima DNA sa stopama odgovora 26 – 50% [2,35-37]. Slijedom navedenog preparati platine mogu se razmotriti u bolesnica u kojih su kontraindicirani drugi citostatici, poput antraciklina, ili ako su ih već ranije primile [2,4].

Noviji lijekovi u liječenju TNBC-a

Sve do sada navedene studije i u neoadjuvantnom i adjuvantnom liječenju te u liječenju metastatskog TNBC-a još jednom naglašavaju kemoterapiju kao jedini standard sistemskog liječenja te podskupine raka dojke. Rezultati tih studija te biologija i agresivnost same bolesti svakodnevni su izazov u daljnjem istraživanju. Za neke od njih, poput primjerice bevacizumaba kao anti VEGF lijeka, imamo i rezultate studija faze III koje su donijele samo dobit u DFS-u bez učinka na OS. Korak dalje otišlo se i s tzv. PARP inhibitorima. Potencijalna meta za liječenje može biti i antiandrogena terapija, jer dio TNBC-a ima pojačano eksprimirane androgene receptore. Istraživan je i učinak tirozinkinaznih inhibitora (sorafeniba i sunitiniba) te anti EGFR lijekova u liječenju metastatskog TNBC-a [7]. Uglavnom, većina je rezultata negativna. U studijama faza I i II istražuju se novije molekule koje djeluju na različite signalne putove:

- Noviji TKI: apatinib i cediranib u kombinaciji s olaparibom
- CDK inhibitori poput UCN-01, dinaciclib
- Inhibitori proteasoma: bortezomib
- Inhibitori histon-deacetilaze: panobinostat
- Inhibitori src kinaza: dasatinib
- Tzv. *check point* inhibitori [6,7]

Bevacizumab u liječenju TNBC-a

Bevacizumab je monoklonsko protutijelo koje se veže na VEGF u cirkulaciji, čime nastane kompleks bevacizumab-VEGF, koji se onda ne može vezati na VEGF receptor na površini endotelinih stanica te ne može doći do aktivacije signalnih putova [6]. Lijekovi koji djeluju na VEGF hipotetski će smanjiti vaskularizaciju tumora i tako inhibirati tumorski rast i proces presađivanja tumora. Mogu smanjiti mikrovaskularnu permeabilnost, smanjiti intersticijski tlak tumora i pomoći u normaliziranju morfologije i funkcije tumorskih žila te tako omogućiti bolji učinak kemoterapije [6]. Danas je bevacizumab u upotrebi u kombinaciji s kemoterapijom u liječenju metastatskog HER 2 negativnog raka dojke [6]. Metaanaliza tri randomizirane studije faze III (E2100, AVADO i RIBBON-1) pokazala je da dodatak bevacizumaba kemoterapiji u prvoj liniji liječenja lokalno recidivirajućeg ili metastatskog TNBC-a smanjuje rizik za progresiju bolesti za 33% (HR:0.67 95%CI (0,57 – 0,78)) bez prednosti u OS-u [38].

Slični su rezultati postignuti u RIBBON-2 studiji, koja je pokazala da dodatak bevacizumaba kemoterapiji u drugoj liniji liječenja metastatskog raka dojke povećava ukupnu stopu odgovora (s 29% na 39% ($P = 0,019$)) u odnosu na samu kemoterapiju te povećava srednje vrijeme do progresije bolesti s 5,1 na 7,2 mjeseci ($P = 0,007$). U podgrupi TNBC-a vrijeme do progresije povećalo se s 2,8 na 6,5 mjeseci (HR:0.53, 95%CI (0,37 – 7,5)) [39]. Daljnji razvoj bevacizumaba u liječenju metastatskog HER2 negativnog raka dojke išao je u smjeru ispitivanja kao terapije održavanja nakon inicijalnog liječenja kombinacijom bevacizumab/docetaksel. Provedena je IMELDA studija faze III u kojoj je potonja grupa bolesnica randomizirana za primanje monoterapije bevacizumabom, odnosno kombinacijom bevacizumab/kapecitabin [40]. PFS je za kombinacijsku granu iznosio 9,9 mjeseci prema 4,3 mjeseca (HR:0.38, $p < 0,0001$), kao i ukupno preživljenje (39 prema 23,7 mjeseci u medijanu, HR:0.43, $p < 0,0003$). I u TANIA studiji, koja je uključila 494 bolesnice s metastatskim HER 2 negativnim rakom dojke, ispitivan je učinak bevacizumaba tako da su sve bolesnice u prvoj liniji primile i kemoterapiju i bevacizumab [41]. Nakon progresije randomizirane su na nastavak liječenja kemoterapijom, odnosno kombinacijom bevacizumab/kemoterapija. Bolesnice koje su u drugoj liniji primile bevacizumab nastavile su ga primati i u trećoj liniji. Cilj je bio ispitati učinak bevacizumaba kroz više linija liječenja. PFS je bio znatno dulji u skupini koja je primala bevacizumab (6,3 vs 4,2 mjeseca, HR:0,75, $P = 0,0068$). Bevacizumab je pridonio produljenju PFS-a u HER2 negativnih, ali i TNBC bolesnica s metastatskom bolešću, nažalost, bez utjecaja na OS [38-41].

PARP inhibitori

Poli-adenozin-difosfat-riboza-polimeraza (PARP) jest enzim ključan za popravljavanje oštećenja DNA, baš kao i BRCA. Za razliku od BRCA, PARP prepoznaje lomove u lancu jednostruke DNA i popravlja ih metodom ekscizije baza [2]. PARP

inhibitori su učinkoviti u TNBC-u jer se lomovi jednostrukog lanca ne mogu popraviti pomoću homologne rekombinacije, a insuficijencija homologne rekombinacije izražena je kod trostruko negativnih tumora. PARP inhibitori potenciraju učinak spojeva platine te inhibitora topoizomerase i DNA metilirajućih spojeva [42]. Studija faze II, koja je uključila 122 bolesnice u prvoj liniji TNBC-a i randomizirala ih na primanje gemcitabin/karboplatin +/- iniparib, pokazala je da dodatak inipariba povećava ORR (32% vs 52%), PFS (3,6 vs 5,9 mj.) i OS (7,7 vs 12 mj.) [43]. Isti su autori kasnije proveli i studiju faze III čiji su rezultati bili negativni [44]. Drugi lijek, veliparib, PARP 1 i PARP 2 inhibitor pokazao je sinergistički učinak s temozolomidom u studiji faze II na 41 bolesnici. U nositeljica BRCA 1 i 2 mutacija ORR je bio 37,5%, PFS je 5,5 mjeseci [45]. Inicijalno obećavajući rezultati PARP inhibitora kroz studije se nisu nedvojbeno potvrdili te je potrebna bolja selekcija bolesnica i daljnje molekularne analize.

Inhibitori receptora epidermalnog činitelja rasta (EGFR)

Jedna od osobitosti TNBC-a jest pojačana ekspresija EGFR-a te je blokada EGFR-a jedan od ciljeva liječenja. U studiji faze II 125 bolesnica s metastatskim TNBC-om u prvoj liniji liječenja randomizirano je za primanje cetuximaba +/- karboplatine [46]. Dodatak karboplatine povećao je ORR. Nažalost, bolesnice su u obje skupine progredirale jako brzo, za oko dva mjeseca. U drugoj studiji faze II pretretirane bolesnice s metastatskim TNBC-om (n = 78) randomizirane su za primanje karboplatine/irinotekana +/- cetuximaba. Postignuta je samo nešto bolja stopa odgovora (30% vs 49%) bez razlike u PFS-u i OS-u [47]. Dakle, može se reći da ni EGFR inhibitori nisu pokazali značajan učinak u liječenju TNBC-a.

Antiandrogena terapija

Poznato je da su u gotovo 80% TNBC-ova izraženi androgeni receptori (AR), a da su jako izraženi čak u 30% takvih tumora. Androgena blokada stoga je logičan cilj liječenja. Tako je u studiji faze II, u pretretiranih žena s metastatskim TNBC-om u liječenju ispitivan enzalutamid. Primarni cilj bila je stopa kliničke koristi nakon 16 tjedana [48]. Čak 42% bolesnica imalo je kliničku korist. Medijan PFS-a dijela bolesnica s visokom ekspresijom AR-a bio je 40,4 tjedna [48].

Noviji imunoterapijski principi u TNBC-u

Imunoterapija je u fokusu kliničkih ispitivanja u gotovo svih tumora, pa tako i TNBC-a, gdje je važan cilj i potencijalni način liječenja. Opisan je Trop-2/EGP-1 panepitelni tumorski antigen, koji je eksprimiran u 90% TNBC-ova. On se biološki ponaša kao pravi onkogen, inicira signalne mehanizme koji rezultiraju povećanom tumorigenezom, agresivnošću i metastaziranjem. Razvijen je konjugat protutijela sacituzu-

mab-govitekan (IMMU-132), koji je pokazao impresivne početne rezultate. Princip je da protutijelo prepozna zloćudne stanice i „dopremi“ irinotekan do njih. Na 17 pretretiranih metastatskih TNBC-ova, koji su ranije primili minimalno 4 linije liječenja, postignuta je stopa odgovora od 29% i stabilizacija bolesti u 71% bolesnica. U studiji faze II u 60 pretretiranih bolesnica postignut je mOS od 14,3 mjeseca i mPFS od 5,6 mjeseci, što je, u usporedbi s povijesnim kontrolama, zaista značajno [49].

Drugo protutijelo konjugirano s drugim lijekom, glemabatumumab vedotin, koje se veže na glikoprotein NMB koji je eksprimiran u 40,7% TNBC-a, pokazalo je dvostruko produljenje OS-a s 5,5 na 10 mjeseci ($P = 0,003$) [50].

Check point inhibitori (inhibitori kontrolnih imunomodulacijskih točaka)

Atezolizumab je PD-L1 inhibitor koji sprečava tumor da se sakrije od imunološkog sustava organizma. T-stanice imaju PD1 receptore, koji, kad se aktiviraju, isključuje ubilačku aktivnost T-stanica. Atezolizumab blokira PD1 receptore da na sebe vežu PD-L1 i tako omoguće T-stanicama da ubijaju tumorske stanice. Atezolizumab se ispitivao kao monoterapija u odnosu na kombinaciju s nab-paklitakselom u 1. liniji liječenja metastatskog TNBC-a. Stopa odgovora bila je 19%, a u kombinaciji nab-paklitaksel/atezolizumab 70% [51].

Drugi anti PD-1 inhibitor, pembrolizumab, u studiji faze II pokazao je stopu odgovora od 19% u pretretiranih bolesnica s metastatskim TNBC-om [52]. Inače, u tijeku su brojne kliničke studije s *check point* inhibitorima u TNBC-u.

Zaključak

U zaključku, sistemsko liječenje TNBC-a i dalje se oslanja na kemoterapiju, ali u novije vrijeme i na ciljanu biološku terapiju s različitim mehanizmima djelovanja uključujući indukciju sintetske letalnosti i inhibiciju angiogeneze, rasta i proliferacije stanica. TNBC je tumor osjetljiv na taksane i antracikline. Spojevi platine učinkoviti su u TNBC-u u bolesnica s BRCA 1 mutacijom, bilo kao monoterapija bilo u kombinaciji s PARP inhibitorima. Kombinacija ixabepilona i kapecitabina donijela je dobit u PFS-u, ali ne i u OS-u u liječenju metastatskog TNBC-a. Antiangiogeni lijekovi, tirozin kinazni inhibitori i druge novije molekule u kombinaciji s kemoterapijom donijeli su samo malu korist u PFS-u i gotovo nikakvu na OS-u. Podskupine TNBC-a odgovaraju različito na različite ciljane biološke lijekove. U budućnosti, liječenje bi trebalo biti prilagođeno pojedinoj bolesnici u ovisnosti o molekularnim karakteristikama njezina tumora.

Literatura

- [1] JEMAL A, SIEGEL R, XU J, WARD E. Cancer statistics 2010. *Ca Cancer J Clin* 2010;60:277-300.
- [2] YADAV SB, SHARMA SC, PRIYANKA C, JHAMB S. Systemic treatment strategies for triple negative breast cancer. *WJCO* 2014;5(2):125-133.
- [3] PEROU CM, SORLIE T, EISEN MB i sur. Molecular portraits of human breast tumors. *Nature* 2000;406:747-752.
- [4] DENT R, TRUDEAU M, PRITCHARD KI, HANNA WM i sur. Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. *Clin Cancer Res* 2007;13:4429-4434.
- [5] 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.
- [6] www.nccn.org: NCCN guidelines Version 1 2016. Breast cancer. (datum pristupa podacima 13.5.2016.)
- [7] TOMATO F, PAPA A, ZACCARELLI E i sur. Triple negative breast cancer: new perspectives for targeted therapies. *Dovepress* 2015;8:177-193.
- [8] MAYER IA, VANDANA GA, LEHMANN BD i PIETENPOL JA. New strategies for triple negative breast cancer – deciphering the heterogeneity. *Clin Cancer Res* 2014; 20(4):782-790.
- [9] FOULKES WD, SMITH IE, REIS-FILHO JS. Triple negative breast cancer. *N Engl J Med* 2010;363:1938-1948.
- [10] WEIGELT B, BAEHER FL, REIS-FILHO JH. The contribution of gene expression profiling to breast cancer classification, prognostication and prediction: a retrospective of the last decade. *J Pathol* 2010;220:263-280.
- [11] DENT R, HANNA WM, TRUDEAU M i sur. Pattern of metastatic spread in triple negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2009;115:423-428.
- [12] BROUCKAERT O, WILDIERS H, FLORIS G, NEVEN P. Update on triple-negative breast cancer: prognosis and management strategies. *Int J Womens Health*. 2012;4:511–520.
- [13] LIEDTKE C, MAZOUNI C, HESS KR i sur. Response to neoadjuvant chemotherapy and long-term survival in patients with triple negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:1275-1281.
- [14] CHAPPIUS PO, GOFFIN J, WONG N i sur. A significant response to neoadjuvant chemotherapy in BRCA1/2 related breast cancer. *J Med Genet* 2002; 39:608-610.
- [15] CAREY LA, DOES EC, SAWYER L i sur. The triple negative paradox: primary tumor chemosensitivity of breast cancer subtypes. *J Clin Res* 2007;13:2329-2334.
- [16] SKRYPNIKOVA M, FROLOVA M, IGNATOVA E i sur. Primary systemic therapy with metronomic doxorubicin, cyclophosphamide and capecitabine in locally advanced and metastatic triple negative metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29:1110.
- [17] ROUZIER R, PEROU CM, SYMMANS WF i sur. Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2005;11:5678-5685.
- [18] MARTIN M, PIENKOWSKI T, MCKEY J i sur. Adjuvant docetaxel for node positive breast cancer *N Engl J Med* 2005;352:2302-2313.
- [19] VON MINCKWITZ G, UNTCH M, NUESCH E i sur. Impact of treatment characteristics on response of different breast cancer phenotypes: pooled analysis of the German neoadjuvant chemotherapy trials. *Breast Cancer Res Treat* 2011;125:145-156.

- [20] SILVER DP, RICHARDSON AL, EKLUND AC i sur. Efficacy of neoadjuvant cisplatin in triple-negative breast cancer. *J CLIN ONCOL* 2010;28:1145-1153.
- [21] SIKOV WM, DIZON DS, STRENGER R i sur. Frequent pathologic complete responses in aggressive stages II to III breast cancers with every-4-week carboplatin and weekly paclitaxel with or without trastuzumab: a Brown University Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2009;27:4693-4700.
- [22] CHEN XS, NIE XQ, CHEN CM i sur. Weekly paclitaxel plus carboplatin is an effective nonanthracycline-containing regimen as neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Ann Oncol* 2010;21:961-967.
- [23] KERN P, KIMMIG R, KOLBERG HC i sur. Neoadjuvant carboplatin and docetaxel for triple-negative breast cancer. *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology Breast Cancer Symposium 2010*. Abstr 279.
- [24] ROY V, POCKAJ BA, NORTHFELT BW i sur. N0338 phase II trial of docetaxel and carboplatin administered every two weeks as induction therapy for stage II or III breast cancer. *J Clin Oncol* 2008;26(suppl). Abstr 563
- [25] CHANG HR, GLASPY J, ALLISON MA i sur. Differential response of triple-negative breast cancer to a docetaxel and carboplatin-based neoadjuvant treatment. *Cancer* 2010;116:4227-4237.
- [26] VON MINKWICZ G, SCHNEEWEISS A, LOIBL S i sur. Neoadjuvant carboplatin in patients with triple-negative and HER2 positive early breast cancer (GeparSixto; GBG:66): a randomised phase II trial. *Lancet* 2014;384:754-756.
- [27] SIKOV WM, BERRY DA, PEROU CM i sur. Impact of addition of carboplatin and/or bevacizumab to neoadjuvant once-per-week paclitaxel followed by dose dense doxorubicin and cyclophosphamide on pathologic complete response rate in stage II and III triple negative breast cancer: CALGB 40603 (Alliance). *J Clin Oncol* 2014;32:1-15.
- [28] TRIPATHY D, CHIEN AJ, HYLTON N i sur. Adaptively randomized trial of neoadjuvant chemotherapy with or without the Akt inhibitor MK-2206. 2015 ASCO Annual Meeting. Abstract 524. Presented May 30, 2015.
- [29] ANAMPA J, MAKOWER D, SPARANO AJ. Progress in adjuvant chemotherapy for breast cancer: an overview. *BMC Medicine* 2015;13(195):1-13.
- [30] TOI M, LEE SJ, LEE ES i sur. A phase III trial of adjuvant capecitabine in breast cancer patients with HER2-negative pathologic residual invasive disease after neoadjuvant chemotherapy (CREATE X, JBCRG-04). *SABCS 2015*: Abstract S1-07.
- [31] BLUM JL, FLYNN PJ, YOTHERS G i sur. Joint Analysis of the ABC (Anthracyclines in early Breast Cancer) Trials (USOR 06-090, NSABP B-46I/USOR 07132, NSABP B-49 [NRG Oncology]) Comparing Docetaxel plus Cyclophosphamide (TC) to Anthracycline/Taxane-based Chemotherapy Regimens (TaxAC) in Women with High-risk, HER2 Negative Breast Cancer. *ASCO annual meeting*, abstract 1000, lipanj 2016.
- [32] SPARANO JA, VRDOLJAK E, RIXE O i sur. Randomized Phase III Trial of Ixabepilone Plus Capecitabine Versus Capecitabine in Patients With Metastatic Breast Cancer Previously Treated With an Anthracycline and a Taxane. *J Clin Oncol* 2010;28(20):3248-3266.
- [33] KAUFMAN PA, AWADA A, TWELVES C i sur. Phase III open-label randomized study of eribulin mesylate versus capecitabine in patients with locally advanced or meta-

- static breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane. *J Clin Oncol* 2015;20(33):594–601.
- [34] FOUNTZILAS G, KALOFONOS HP, DAFNI U i sur. Paclitaxel and epirubicin versus paclitaxel and carboplatin as first-line chemotherapy in patients with advanced breast cancer: a phase III study conducted by the Hellenic Cooperative Oncology Group. *Ann Oncol*.2004;15:1517–1526.
- [35] HEINEMANN V. Gemcitabine plus cisplatin for the treatment of metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2002;3:24–29.
- [36] MAISANO R, ZAVETTIERI M, AZZARELLO D i sur. Carboplatin and gemcitabine combination in metastatic triple-negative anthracycline- and taxane-pretreated breast cancer patients: a phase II study. *J Chemother* 2011;23:40–43.
- [37] KOSHY N, QUISPE D, SHI R, MANSOUR R, BURTON GV. Cisplatin - gemcitabine therapy in metastatic breast cancer: Improved outcome in triple negative breast cancer patients compared to non-triple negative patients *Breast* 2010;19:246–248.
- [38] ROSSARI JR METZGER-FILHO O, PAESMANS M i sur. Bevacizumab and Breast Cancer: A Meta-Analysis of First-Line Phase III Studies and a Critical Reappraisal of Available Evidence. *Journ Oncol* 2015; doi:10.1155/2012/417673
- [39] BRUFISKY A, BONDARENKO IN, SMIRNOV V i sur. RIBBON-2: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial evaluating the efficacy and safety of bevacizumab in combination with chemotherapy for second-line treatment of HER2-negative metastatic breast cancer. Program and abstracts of the 32nd Annual San Antonio Breast Cancer Symposium; December 9-13, 2009; San Antonio, Texas. Abstract 42.
- [40] GLIGOROV J, DOVAL D, BINES J i sur. Maintenance capecitabine and bevacizumab versus bevacizumab alone after initial first-line bevacizumab and docetaxel for patients with HER2-negative metastatic breast cancer (IMELDA): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014 Nov;15:1351-1360.
- [41] VON MINCKWITZ G, PUGLISI F, VRDOLJAK E i sur. Bevacizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone as second-line treatment for patients with HER2-negative locally recurrent or metastatic breast cancer after first-line treatment with bevacizumab plus chemotherapy (TANIA): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:1269-1278.
- [42] HASTAK K, ALLI E, FORD JM. Synergistic chemosensitivity of triple-negative breast cancer cell lines to poly(ADP-Ribose) polymerase inhibition, gemcitabine, and cisplatin. *Cancer Res*. 2010;70:7970–7980.
- [43] O'SHAUGHNESSY J, OSBORNE C, PIPPEN JE i sur. Iniparib plus chemotherapy in metastatic triple-negative breast cancer. *N Engl J Med*. 2011;364:205–214.
- [44] O'SHAUGHNESSY J, SCHWARTZBERG LS, DANSO MA i sur. A randomized phase III study of iniparib (BSI-201) in combination with gemcitabine/carboplatin (G/C) in metastatic triple-negative breast cancer (TNBC) *J Clin Oncol*. 2011;29:81.
- [45] ISAKOFF SJ, OVERMOYER B, TUNG NM i sur. A phase II trial of the PARP inhibitor veliparib (ABT888) and temozolamide for metastatic breast cancer [abstract 1019] *J Clin Oncol*. 2010;28:1019.
- [46] CAREY LA, RUGO HS, MARCOM PK i sur. TBCRC 001: randomized phase II study of cetuximab in combination with carboplatin in stage IV triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol*. 2012;30:2615–2623.

- [47] O'SHAUGHNESSY J, WECKSTEIN DJ, VUKELJA SJ i sur. Preliminary results of a randomized phase II study of weekly irinotecan/carboplatin with or without cetuximab in patients with metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2007;106:S32–S33.
- [48] TRAINA AT, MILLER K, YARDLEY DA i sur. Results from a phase 2 study of enzalutamide (ENZA), an androgen receptor (AR) inhibitor, in advanced AR+ triple-negative breast cancer (TNBC) *J Clin Oncol* 2015; 33(May 20 Supplement):1003.
- [49] BARDIA A, DIAMOND JR, MAYER IA i sur. Safety and efficacy of anti-Trop-2 antibody drug conjugate, sacituzumab govitecan in heavily pretreated patients with TNBC. 2015 San Antonio Breast Cancer Symposium. Abstract PD3-06. Presented December 10, 2015.
- [50] YARDLEY DA, WEAVER R, MELISKO ME i sur. EMERGE. *J Clin Oncol* 2015;33:1609-1619.
- [51] ADAMS S, DIAMOND J, HAMILTON E i sur. Safety and clinical activity of atezolizumab (anti-PD-L1) in combination with nab-paclitaxel in patients with metastatic triple-negative breast cancer. 2015 San Antonio Breast Cancer Symposium. Abstract P2-11-06. Presented December 11, 2015.
- [52] RUGO HS, DELORD J-P, IM SA i sur. Preliminary efficacy and safety of pembrolizumab in patients with PD-L1–positive, estrogen receptor-positive/HER2-negative advanced breast cancer enrolled in KEYNOTE-028. 2015 San Antonio Breast Cancer Symposium. Abstract S5-07. Presented December 11, 2015.

NEOADJUVANTNO SUSTAVNO LIJEČENJE BOLESNICA S RANIM RAKOM DOJKE

Paula Podolski, Nera Šarić

Klinika za onkologiju, KBC Zagreb

Sažetak

Posljednjih godina neoadjuvantno sustavno liječenje (NSL) postalo je prihvatljiva terapijska mogućnost za bolesnice s operabilnim, ranim rakom dojke. U usporedbi s klasičnim adjuvantnim liječenjem, NSL ima nekoliko prednosti. U bolesnica s operabilnim rakom dojke primjena NSL-a omogućava veći broj poštenih kirurških zahvata. Daje mogućnost praćenja učinka tijekom liječenja u dojci i limfnim čvorovima te s time i mijenjanja ili prekidanja liječenja u slučaju izostanka odgovora ili neprihvatljive toksičnosti. Osim toga, neoadjuvantne istraživačke studije osnova su za brže istraživanje biologije tumora, prediktivnih čimbenika, mehanizama rezistencije na liječenje i novih terapijskih mogućnosti, uz uključivanje manjeg broja bolesnica negoli u adjuvantnim studijama. Intenzivna istraživanja tijekom proteklih godina na području molekularne biologije tumora, ali i kirurgije, patologije i onkologije, uvelike su pridonijela razjašnjavanju i unapređivanju neoadjuvantnog liječenja, koje se prilagođava imunofenotipu raka dojke.

Ključne riječi: rak dojke; neoadjuvantno sustavno liječenje.

UVOD

Neoadjuvantno liječenje malignih bolesti označava primjenu bilo kojeg oblika protutumorskog liječenja prije definitivnog terapijskog postupka, te se naziva i indukcijskim liječenjem. U oboljelih od raka dojke provođenje neoadjuvantnog liječenja podrazumijeva primjenu različitih terapijskih modaliteta prije kirurškog odstranjenja tumora. Neoadjuvantno sustavno liječenje (NSL) standard je u liječenju bolesnica s nemetastatskim, ali lokalno uznapređovalim, inflamiranim i inoperabilnim rakom dojke. Posljednjih godina NSL je postao prihvatljiva terapijska mogućnost i za bolesnice s operabilnim, ranim rakom dojke, u kojih omogućava veći broj poštenih kirurških zahvata, uz usporedive rezultate dugogodišnjeg ishoda s adjuvantnim liječenjem. NSL omogućava *in vivo* ocjenu protutumorskog učinka

standardnih i istraživačkih lijekova, te se vjeruje kako će u budućnosti omogućiti personalizaciju liječenja i biti osnova za brži klinički razvoj i implementaciju ciljanih modaliteta liječenja.

Glavno, centralno načelo neoadjuvantnih kliničkih studija jest kako je odgovor na NSL surogat ishoda i nalazi se u korelaciji s dugogodišnjim ishodom liječenja i bolesti. Kao surogat, odnosno zamjena za dugogodišnji ishod (što je cilj adjuvantnog liječenja), smatra se kompletni patološki odgovor (pCR, engl. *pathologic complete response*) u pregledanom patohistološkom materijalu nakon završenog NSL-a. Prema danas prihvaćenoj definiciji kompletnog patohistološkog odgovora, u pregledanom reseciranom tkivu dojke na H&E preparatima ne nalazi se invazivni rak dojke, a u pregledanim ipsilateralnim limfnim čvorovima pazuha nema tumorskog tkiva. Smatra se kako nalaz neinvazivnog tumora u dojci (DCIS, LCIS) po završenom liječenju nema prognostičku vrijednost jer nema dokaza o njegovoj regresiji na sustavno liječenje. Uključivanje statusa limfnih čvorova pazuha u definiciju izuzetno je važno jer je pozitivan N-status etablirani prognostički čimbenik za povrat bolesti, a cilj neoadjuvantnog liječenja jest eliminacija bolesti. Razvidno je kako patohistološki odgovor na NSL može biti širok raspon od pCR-a do opsežne rezidualne bolesti (engl. *Residual disease*, RD; engl. *Residual Cancer Burden*, RCB) koja govori za rezistenciju na provedeno liječenje.

I dok su indikacije za NSL jasne u bolesnica s lokalno uznapredovalim, inoperabilnim i/ili inflamatornim rakom dojke, u oboljelih s operabilnim, ranim rakom dojke (stadij I – IIIA) neoadjuvantno sustavno liječenje dolazi u obzir ako je bolesnica medicinski nepodobna za operaciju (npr. zbog komorbiditeta i kontraindicirane opće anestezije), kod pozitivnih aksilarnih limfnih čvorova, ako se radi o stadiju II ili III histološki kemosenzitivnih podtipova (trostruko negativni ili HER2 pozitivni) ili ako se radi o kliničkoj studiji. Relativne su kontraindikacije histološki nepovoljni, kemorezistentni podtipovi (npr. klasični lobularni ili luminal A), stadij I bolesti i operabilni multicentrični tumori osim u slučaju postizanja pCR-a (neoadjuvantna kemoterapija neće smanjiti udaljenost među tumorima, odnosno neće se moći bitnije smanjiti opsežnost operativnog zahvata) (Santa-Maria, 2015., Ataseven, 2015.).

Početak NSL-a treba se temeljiti na multidisciplinarnom odlučivanju, te je tijekom liječenja potrebno uključiti kliničku, radiološku i patohistološku evaluaciju odgovora na liječenje. Odabir vrste NSL i cijelog pristupa osniva se na imunofenotipu raka dojke. Metaanalize neoadjuvantnog kemoterapijskog liječenja Cortazara i sur. (CTNeoBC *meta-analysis*) i metaanaliza tzv. Njemačke grupe pokazale su bolje stope postizanja pCR-a u bolesnica s luminalnim B/HER2 neg, HER2 poz i trostruko negativnim rakom dojke.

NEOAJUVANTNA KEMOTERAPIJA

U traženju učinkovitih kemoterapijskih protokola u NSL-u korišteni su oni koji su već pokazali učinkovitost u adjuvantnoj primjeni. Godine 1997. objavljeni su prvi rezultati primjene neoadjuvantne kemoterapije (NK) antraciklinima u usporedbi s adjuvantnom aplikacijom u randomiziranoj kliničkoj studiji NSABP B-18 (engl. *The National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project*). U studiju su bile uključene 1.523 bolesnice koje su primile četiri ciklusa kemoterapije doksorubicinom i ciklofosfamidom (AC) predoperacijski ($n = 747$) ili postoperacijski ($n = 759$). Neoadjuvantno primijenjena kemoterapija postigla je 12% više poštenih operativnih zahvata u odnosu na skupinu bolesnica koje su AC kemoterapiju primile adjuvantno. Pri tome nije nađena statistički značajna razlika među skupinama u razdoblju bez znakova bolesti ni u ukupnom preživljenju ($p = 0,99, 0,73$ i $0,83$). U bolesnica liječenih NK-om, pCR je bio povezan s poboljšanjem preživljenja bez znakova bolesti ($p < 0,0001$). Slični rezultati dobiveni su i u studiji EORTC 10902 (engl. *European Organization for Research and Treatment of Cancer*). U nju je bilo uključeno ukupno 698 bolesnica koje su randomizirane u skupinu koja je primila četiri ciklusa kemoterapije epirubicinom, ciklofosfamidom i 5-fluorouracinom (FEC) predoperacijski ($n = 350$) ili postoperacijski ($n = 348$). Nakon medijana praćenja od četiri godine nije nađena statistički značajna razlika u ukupnom preživljenju ($p = 0,38$), preživljenju do progresije (HR 1,15; 95% CI 0,98-1,48, $p = 0,27$) ni u razdoblju do lokoregionalnog povrata bolesti ($p = 0,61$). Jednakovrijednost NK i adjuvantno primijenjenog kemoterapijskog liječenja potvrdila je metaanaliza devet randomiziranih studija, Mauri D. i sur., objavljena 2005. godine, u koje je bilo uključeno ukupno 3.946 bolesnica. Nije utvrđena značajna razlika između ta dva režima kemoterapijskog liječenja u pojavnosti progresije bolesti (RR 0,99, 95% CI 0,91 – 1,07) ni u smrtnosti (RR 1,00, 95% CI 0,90 – 1,12). No u skupini liječenoj NK-om bila je viša pojava lokoregionalnih povrata bolesti (RR 1,22, 95% CI 1,04 – 1,43). Taj podatak objašnjava se činjenicom kako se u nekim studijama, u žena u kojih je s NK postignut pCR, češće provodila samo radioterapija bez kirurškog zahvata. Sljedeći važan korak u razvoju NK bilo je istraživanje učinka neoadjuvantne primjene taksana uslijed dodavanja taksana neoadjuvantno primijenjenim antraciklinima. Studija NSABP B-27 uključila je 2.411 bolesnica i randomizirala ih je u tri terapijske skupine. Jedna skupina primila je četiri neoadjuvantna ciklusa prema AC protokolu ($n = 784$); druga podskupina predoperacijski dva ciklusa AC-a i po tome četiri ciklusa kemoterapije docetakselom ($n = 783$); a treća tri ciklusa AC kemoterapije, poslije toga je operirana, nakon čega su slijedila četiri ciklusa adjuvantne kemoterapije docetakselom ($n = 777$). Rezultati nisu pokazali postojanje razlike u razdoblju bez znakova bolesti (skupina 2 vs. skupina 1, $p = 0,29$; skupina 3 vs. skupina 1 $p = 0,29$) ni u ukupnom preživljenju (OS, $P = 0,76$). Međutim, dodavanje docetaksela u neoadjuvantno liječenje rezultiralo je poboljšanjem kliničkog odgovora (91% vs 86%, $p < 0,001$) i pCR-a (26% vs 13%, $p < 0,001$). Dodavanje taksana u neoadjuvantno

kemoterapijsko liječenje bolesnica s velikim ili lokalno uznapredovalim tumorima u Aberdeen studiji povisilo je pCR (31% vs. 15%), ali i klinički ishod liječenja: 5-godišnje razdoblje bez znakova bolesti (90% vs 72%, $p = 0,04$) i 5-godišnje preživljenje (93% vs 78%, $p = 0,04$). No metaanaliza sedam randomiziranih studija neoadjuvantnog kemoterapijskog liječenja koje su bile dizajnirane radi definiranja vrijednosti dodavanja taksana antraciklinima u ovoj indikaciji pokazala je kako dodavanje takšana omogućava veći broj poštudnih operativnih zahvata i dovodi do poboljšanja u postizanju pCR-a, ali ta poboljšanja nisu bila statistički značajna. Nije pokazana ni razlika u duljini preživljenja bez znakova bolesti ($p = 0,12$), a analiza ukupnog preživljenja nije napravljena zbog malog broja dostupnih podataka (Rastogi, 2008.).

Dodavanje drugih citostatika (kapecitabin, 5-fluorouracil, cisplatin, vinorelbin, gemcitabin) u neoadjuvantne protokole nije pokazalo konzistentne rezultate i jasno povećanje pCR-a (Smith, 2004.; Chua, 2005.; Earl, 2009.; Bear, 2012.; Steger, 2010.). Kliničke studije CALGB 40603, GeparSixto i I-SPY 2 prospektivno su istražile učinak dodavanja platine neoadjuvantnom kemoterapijskom liječenju u bolesnica s trostruko negativnim rakom dojke (engl. *triple-negative breast cancer*, TNBC) i pokazale kako dodavanje karboplatine u neoadjuvantnom liječenju te podskupine bolesnica povećava pCR (Sikov, 2015.; von Minckwitz, 2014.; Chen, 2014.). Gotovo 70% tumora dojke u nositeljica mutacija BRCA 1 jesu TNBC, koji zbog jedinstvene biologije pridružene BRCA mutaciji imaju kliničku korist od citotoksičnih lijekova koji oštećuju DNA, kao što su spojevi platine. Znanja se temelje na studijama neoadjuvantnog liječenja i liječenja metastatskog raka dojke nositeljica mutacija. Klinička studija neoadjuvantnog liječenja Silvera DP. i sur. sugerira kako su u neoadjuvantnom liječenju TNBC-a biljezi odgovora na spojeve platine upravo BRCA1 mutacija, niska izraženost BRCA1 gena i visoka BRCA 1 metilacija. Mala prospektivna neoadjuvantna studija Byrsog i sur. (2009.) pokazala je u nositeljica BRCA 1 mutacija odlične rezultate postizanjem pCR od 61% prilikom primjene četiri ciklusa NK s cisplatinom. Studija INFORM (TBCRC 031), koja je u tijeku, randomizira nositeljice BRCA mutacija u dvije skupine: primjenu četiriju ciklusa AC ili četiriju ciklusa cisplatine, nakon čega slijedi kirurški zahvat. Očekuje se kako će rezultati (pCR, kliničke stope odgovora i toksičnost) tih dvaju protokola omogućiti optimizaciju uključivanja platine u liječenje te specijalne podskupine bolesnica.

Zbog izraženih nuspojava (mijelosupresija, mučnine), koje često onemogućavaju redovitu i cjelovitu primjenu kemoterapije, karboplatina se još ne može smatrati standardom u neoadjuvantnom liječenju TNBC-a. Potrebne su dodatne istraživačke studije koje će uz primjenu standardiziranih doza i režima primjene karboplatine omogućiti ocjenu njezina učinka u toj indikaciji.

Na temelju rezultata prikazanih studija može se zaključiti kako je NK koji se osniva na antraciklinima i taksanima standard neoadjuvantnog sustavnog liječenja raka dojke, iako njegova uloga u bolesnica s luminalnim rakom dojke još uvijek nije potpuno određena.

NEOADJUVANTNO HORMONSKO LIJEČENJE

Neoadjuvantno hormonsko liječenje (NHL) razumna je terapijska mogućnost u oboljelih s ER pozitivnim, HER2 negativnim rakom dojke. Indicira se relativno rijetko, i to uglavnom u indolentnom luminalnom A fenotipu raka dojke postmenopauzalnih bolesnica. Tada se mogu postići rezultati usporedivi s neoadjuvantnom kemoterapijom, uz izbjegavanje većih nuspojava (Semiglazov, 2007.; Alba, 2012.), premda je u takvih tumora u ranom stadiju primarni oblik liječenja operativni zahvat. NHL se može primijeniti i u drugih bolesnica s ER pozitivnim tumorima koje nisu pogodne za operativni zahvat, a ni za neoadjuvantnu kemoterapiju, ako su starije od 70 godina i kada je potreban niži toksični profil liječenja. Posljednjih godina NHL se primjenjuje radi smanjivanja tumora dojke u menopauzalnih žena u kojih inicijalni stadij bolesti zahtijeva mastektomiju. Na temelju pregleda literature postalo je razdvidno kako ne postoji suglasje oko duljine trajanja NHL-a te se nalazi širok raspon trajanja liječenja, 3 – 24 mjeseca, pri čemu se postižu klinički odgovori 13,5 – 100%. I dok dio autora preporučuje primjenu neoadjuvantne hormonoterapije tijekom najmanje 3 – 4 mjeseca (Llombart-Cussac, 2012.; Hille, 2012.; Dixon, 2009.), drugi smatraju kako je razumna duljina liječenja barem 4 – 6 mjeseci ili pak do postizanja maksimalnog kliničkog odgovora.

Ako je indiciran NHL, inhibitori aromataze (IA) pokazali su jednak do bolji učinak u usporedbi s tamoksifenom, uz postizanje kliničkog odgovora 38 – 70% prilikom primjene IA i 36 – 51% uz liječenje tamoksifenom (Leal, 2015.; Masuda, 2012.; Cataliotti, 2006.; Smith, 2005.; Eiermann, 2001.). Studija IMPACT (engl. *Immediate pre-operative arimidex, tamoxifen or combined with tamoxifen*), koje su rezultati objavljeni 2005. godine, randomizirala je 330 postmenopauzalnih žena s velikim operabilnim ili inoperabilnim ER i PgR rakom dojke, koje su liječene NHL-om te su primale anastrozol ili tamoksifen ili pak kombinaciju oba lijeka (dizajn sličan ATAC studiji) tijekom tri mjeseca, nakon čega je slijedio operativni zahvat. Ukupni klinički odgovor na NHL u ispitivanim se podskupinama nije statistički razlikovao. Međutim, kada se izdvojeno analizirala podskupina bolesnica koje su prije početka liječenja ocijenjene kao kandidati za mastektomiju, statistički značajno više ($p = 0,03$) u žena koje su uzimale anastrozol (46%) bilo je moguće učiniti poštodne kirurške zahvate negoli u bolesnica liječenih tamoksifenom (22%).

Jedina randomizirana klinička studija koja je uspoređivala učinak AI-ja i tamoksifena kao NHL u premenopauzalnih žena s ER poz, HER2 neg. operabilnim rakom dojke jest STAGE studija. Kako bi se postigla ovarijalna ablacija, tijekom 24 tjedna prije kirurškog zahvata sve bolesnice primale su LH-RH agonist goserelin uz koji su bile randomizirane u skupinu koja je uzimala anastrozol ($n = 98$) ili tamoksifen ($n = 99$). Liječenje anastrozolum postiglo je statistički značajno bolji klinički odgovor (70,4% vs 50,5%) i MR-om ili CT-om ocijenjeni odgovor na liječenje (64,3% vs 37,4%).

Randomizirana klinička studija faze 2, ACOSOG Z1031, htjela je pokazati moguć različit protutumorski učinak unutar skupine IA u NAL-u. Liječenje letrozolom postiglo je numerički, ali ne i statistički značajno bolje rezultate kliničkog odgovora (74,8%) u usporedbi s eksemestanom (62,9%) i anastrozolom (69,1%) (Ellis, 2011.). Metaanaliza Seo JH i sur. koja je uključila 1.160 bolesnica pokazala je superiornost učinka neoadjuvantno primijenjenih IA u odnosu na tamoksifen, postizanjem boljih stopa kliničkog odgovora (RR 1,29; 95% CI 1,10 – 1,51; $p < 0,001$) i u konačnici većeg broja mogućih poštenih kirurških zahvata (RR 1,36; 95% CI 1,16 – 1,59; $p < 0,001$).

Primjena inhibitora aromataze treće generacije unaprijedila je adjuvantno liječenje oboljelih s ER poz rakom dojke, a superiornost njihova učinka nad tamoksifenom u adjuvantnim studijama prenijela se i pokazala i u neoadjuvantnom liječenju. Ne postoji optimalna duljina NHL-a i odluku treba osnivati na odgovoru na liječenje svake pojedine bolesnice. U NHL-u odgovor je spor i samo će mali dio bolesnica postići pCR ubrzo nakon početka liječenja, te se kao prognostički indikator smatra klinički učinak koji se postiže nakon šest mjeseci liječenja. Ujedno postoji samo mali broj neoadjuvantnog hormonskog liječenja koji izvještava o pCR-u. U budućnosti je potrebno definirati nove prognostičke pokazatelje odgovora na NHL i dugogodišnji ishod liječenja. Evaluacija proliferativne aktivnosti tumora (mjerena s Ki 67) za vrijeme NHL-a može dati vrlo brzo prediktivne informacije i omogućiti promjenu liječenja u onih koji ne pokazuju odgovor.

ANTI HER 2 NEOADJUVANTNO LIJEČENJE

Rezultati ranih istraživačkih studija faze 2 neoadjuvantne primjene trastuzumaba u kombinaciji s kemoterapijom pokazali su kako se dodavanjem trastuzumaba neoadjuvantnom citostatskom liječenju postiže obećavajući antitumorski učinak s postizanjem pCR-a u rasponu 12 – 76%. Takvi rezultati tražili su daljnju potvrdu u randomiziranim kliničkim studijama. Prva randomizirana klinička studija s primjenom trastuzumaba u neoadjuvantnom liječenju u kombinaciji s kemoterapijom jest studija Buzdara i sur. iz 2005. g., a uspoređivala je primjenu kemoterapije prema protokolu paklitaksel – FEC s konkomitantnom terapijom trastuzumaba i paklitaksela, nakon čega je slijedila aplikacija FEC kemoterapija. Studija je prekinuta zbog postizanja više od dvostrukog pCR-a u skupini bolesnica koje su primale trastuzumab s kemoterapijom u usporedbi sa skupinom liječenom samo kemoterapijom. U vrijeme objave tih rezultata već je bila dokazana učinkovitost trastuzumaba u adjuvantnom liječenju u produženju razdoblja bez znakova bolesti i ukupnom preživljenju bolesnica s ranim HER2 pozitivnim rakom dojke. Preliminarna, neplanirana analiza prospektivne kliničke studije NCCTG-N9831 koja je željela odgovoriti na pitanje o najboljem vremenskom slijedu uključivanja trastuzumaba u liječenje sugerirala je superiornost konkomitantne primjene kemoterapije i trastuzumaba u usporedbi sa sekvencionalnim režimom istih lijekova.

U neoadjuvantnoj NOAH (*NeOAdjuvant Herceptin*) studiji 235 bolesnica s HER2 pozitivnim lokalno uznapredovalim ili inflamiranim rakom dojke bilo je randomizirano u skupine koje su primale kemoterapiju (AT -T -CMF) s konkomitantnom primjenom trastuzumaba ili bez nje. U studiji je postignut primarni cilj – trastuzumab je statistički znatno poboljšao trogodišnje preživljenje bez znakova bolesti (71% vs. 56%) – te sekundarni cilj – stopa pCR-a u skupini koja je uz kemoterapiju primala i trastuzumab bila je statistički znatno viša (ukupni pCR 38% vs 19%, $p = 0,001$; pCR u dojci 43% vs 22%, $p = 0,0007$). Usprkos istodobnoj primjeni antraciklina i trastuzumaba, zabilježena su samo dva slučaja simptomatske slabosti srca. Rezultati TECHNO (*Taxol Epirubicin Cyclophosphamide Herceptin NeOadjuvant*) studije pokazali su kako je 39% bolesnica koje su postigle pCR nakon liječenja EC protokolom, nakon kojeg je slijedila terapija paklitakselom i trastuzumabom, imalo statistički znatno dulje trogodišnje razdoblje bez znakova bolesti i ukupno preživljenje negoli bolesnice koje su primile istu terapiju, ali nisu postigle pCR. Studija ABCSG-24 (*Austrian Breast and Colorectal Study Group*) randomizirala je bolesnice za neoadjuvantno liječenje TC (docetaksel + epirubicin) ili TCC (docetasel + epirubicin + capecitabin) protokolom s trastuzumabom ili bez njega. Dodavanje trastuzumaba poboljšalo je pCR, ali bez statistički značajne razlike. GeparQuinto (GBG44) randomizirana neoadjuvantna klinička studija faze 3 obuhvatila je prethodno neliječene bolesnice s HER2 pozitivnim operabilnim ili lokalno uznapredovalim tumorima (klasificiranim kao cT3/4a-d ili cT2 cN+ ili cT1 pNSLN+). Bolesnice su primale kemoterapiju prema protokolu 4 x FEC i 4x docetaksel uz trastuzumab (ECH-TH) ili lapatinib (ECL-TL). pCR je bio statistički znatno niži u podskupini ECL-TL (22,7%) u usporedbi s ECH-TH (30,3%), neovisno o načinu na koji je bilo definiran kompletni patološki odgovor. Dobiveni rezultati podupiru superiornost trastuzumaba u neoadjuvantnom liječenju kada se primijeni uz kemoterapiju, koja je pokazana i u drugim studijama koje su u toj indikaciji uključivale trastuzumab. Lošiji rezultati pCR-a u skupini bolesnica koje su uz kemoterapiju primale lapatinib mogli bi se objasniti njegovom manjom sposobnosti blokiranja HER2 puta signalizacije, dodatnom trastuzumabom induciranom citotoksičnošću, ali i ukupno nižom primijenjenom dozom lapatiniba, koja je modificirana i reducirana zbog nuspojava.

DVOSTRUKA ANTI HER2 BLOKADA

Usprkos značajnom protutumorskom učinku kombinacije trastuzumaba i kemoterapije u bolesnica s HER2 poz rakom dojke, razvoj rezistencije na trastuzumab potencijalno je realan problem. Jedna od mogućnosti prevladavanja tog problema jest dualna HER2 blokada pri kojoj se primjenjuju različiti anti HER-2 lijekovi s komplementarnim mehanizmom djelovanja. Trastuzumab je osnova svih strategija dualne HER2 blokade bilo u kombinaciji s lapatinibom (mala molekula, reverzibilni

(EGFR)/HER2 tirozin kinazni inhibitor) bilo u kombinaciji s pertuzumabom (humanizirano anti HER2 antitijelo koje blokira dimerizaciju HER2 receptora s ostalim receptorima HER2 obitelji). U liječenju metastatskog HER2 poz raka dojke dualna blokada (trastuzumab u kombinaciji s lapatinibom i trastuzumab s pertuzumabom) već je pokazala značajni protutumorski učinak, te su isti dualni režimi anti HER2 liječenja ispitivani u neoadjuvantnom liječenju. Kliničke studije Neo ALLTO, CHERLOB, TBCR006 i NSABP-B41 usporedile su učinkovitost primjene trastuzumaba i lapatiniba u kombinaciji, a Neo Sphere i TYAPHAENA kombinaciju trastuzumaba i pertuzumaba. U svim je navedenim studijama uz dualnu terapiju primjenjivana kemoterapija te je uspoređena s „mono“ anti HER2 liječenjem u kombinaciji s kemoterapijom koja se osniva na antraciklinima i taksanima. Iz rezultata svih studija može se jasno zaključiti kako dualna HER2 blokada postiže više stope pCR-a, koadministracija kemoterapije i dualne HER2 blokade ima prihvatljiv profil toksičnosti, bolesnice s HER2 poz i ER neg tumorima imaju više stope pCR-a, a vremenski dulja primjena dualne blokade rezultira boljim rezultatima postizanja pCR-a (Zarvadis, D.; Piccart, M., 2015). Studije EORTC 10054, NSABP B-41, CALGB 40601 i NeoALTTO pokazale su kako dodavanje lapatiniba trastuzumabu povećava pCR, ali bez daljnjeg povećanja EFS-a ili OS-a (osim u bolesnika s pCR-om) (Bonnetfoi, 2015.; Robidoux, 2013.; de Azambuja, 2014.). Kako dodavanje lapatiniba trastuzumabu u neoadjuvantnom liječenju ne vodi i poboljšanju preživljenja, za sada njegova primjena nije standard u liječenju ranog raka dojke, te ga se u ovoj indikaciji može primjenjivati samo u sklopu kliničkih studija. U NeoSphere studiji dodavanje pertuzumaba trastuzumabu i docetakselu poboljšalo je pCR s 29% na 45,8%. Najnoviji rezultati petogodišnjeg praćenja objavljeni na ASCO sastanku 2015. g. sugeriraju i poboljšanje razdoblja do progresije bolesti u podskupini bolesnica koje su uz docetaksel i trastuzumab primale i pertuzumab – petogodišnji PFS (engl. *progression free survival*) iznosi 86%. Bolesnice koje su postigle pCR (neovisno o terapijskoj grupi) imale su i dulje preživljenje bez znakova bolesti. Podskupina bolesnica s HER2 poz i ER neg tumorima imala je najveću korist, na što je već ukazala CTNeoBC metaanaliza.

Neantraciklinska kemobioterapija (trastuzumab, pertuzumab, docetaksel i karboplatina) postiže superiorni pCR (iznad 60%) prema TRYPHAENA studiji, iako to nije bio primarni cilj studije (Schneeweiss, 2013.). Na temelju rezultata studija NeoSphere i TRYAPHAENA, Američka udruga za hranu i lijekove (FDA, engl. *Food and Drug Administration*) 2013. g. odobrila je primjenu pertuzumaba u kombinaciji s trastuzumabom i docetakselom, u neoadjuvantnom liječenju HER2 poz lokalno uznapredovalog, inflamiranog ili ranog raka dojke (> 2 cm) visokog rizika. To je bio važan pomak u paradigmi liječenja ranog raka dojke u bolesnica s visokim rizikom za obnavljanje bolesti – učinkovitu terapiju učiniti dostupnom što ranije (R. Pazdur, 2013.). U Europskoj je uniji registracija pertuzumaba u navedenoj indikaciji uslijedila u srpnju 2015. g.

ZAKLJUČAK

Kliničke istraživačke studije u NSL-u postale su važan poligon za razvoj novih biomarkera i translacijskih istraživanja te za preciznije ocjenjivanje učinkovitosti lijekova. Primjena sve većeg broja lijekova u toj indikaciji potiče potrebu za boljim definiranjem i razumijevanjem ciljeva neoadjuvantnog liječenja. Patološki odgovor na NAL odražava kompleksnu interakciju između biologije tumora, njegova mikro-okoliša i sustavnog liječenja. Usporedba tumorskog tkiva dobivenog biopsijom prije sustavnog liječenja s tkivom „definitivne“ kirurgije omogućuje istraživanje modulacije tkivnih biljega. Buduće neoadjuvantne studije morat će istražiti vrijednost novih biomarkera kako bi se izdvojile bolesnice s visokorizičnim ranim rakom dojke, koje ne postižu pCR ili usprkos postizanju pCR-a razvijaju povrat bolesti. Još uvijek ne postoji suglasje o tome bi li ta podskupina bolesnica imala koristi od dodatnog ciljanog liječenja primijenjenog adjuvantno ili neoadjuvantno. Otkrivanje pouzdanih biljega koji bi omogućili razumijevanje razvoja rezistencije na liječenje pomogli bi u predviđanju učinka NSL-a i ishoda liječenja bolesnica s ranim rakom dojke.

Literatura

- [1] ALBA E, LLUCH A, RIBELLES N, et al. High Proliferation Predicts Pathological Complete Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Early Breast Cancer. *Oncologist*. 2016 Feb;21(2):150-5
- [2] ATASEVEN B, LEDERER B, BLOHMER JU, et al. Impact of multifocal or multicentric disease on surgery and locoregional, distant and overall survival of 6,134 breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg Oncol*. 2015;22:1118-27.
- [3] BEAR HD, TANG G, RASTOGI P, et al. Neoadjuvant plus adjuvant bevacizumab in early breast cancer (NSABP B-40 [NRG Oncology]): secondary outcomes of a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2015 Sep;16(9):1037-48.
- [4] BONNEFOI H, LITIERE S, PICCART M, et al. Pathological complete response after neoadjuvant chemotherapy is an independent predictive factor irrespective of simplified breast cancer intrinsic subtypes: a landmark and two-step approach analyses from the EORTC 10994/BIG 1-00 phase III trial. *Ann Oncol*. 2014;25:1128-36.
- [5] CAREY LA, BERRY DA, CIRINCIONE CT, et al. Molecular Heterogeneity and Response to Neoadjuvant Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Targeting in CALGB 40601, a Randomized Phase III Trial of Paclitaxel Plus Trastuzumab With or Without Lapatinib. *J Clin Oncol*. 2016 Feb 20;34(6):542-9.
- [6] CUPPONE F, BRIA E, CARLINI P, et al. Taxanes as primary chemotherapy for early breast cancer: meta-analysis of randomized trials. *Cancer*. 2008;113(2):238-46.
- [7] de AZAMBUJA E, HOLMES AP, PICCART-GEHART M, et al. 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*. 2014;15:1137-46.
- [8] DIXON JM, RENSHAW L, MACASKILL EJ, et al. Increase in response rate by prolonged treatment with neoadjuvant letrozole. *Breast Cancer Res Treat*. 2009;113:145-51.

- [9] ELLIS MJ, SUMAN VJ, HOOG J, et al. Randomized phase II neoadjuvant comparison between letrozole, anastrozole, and exemestane for postmenopausal women with estrogen receptor-rich stage 2 to 3 breast cancer: clinical and biomarker outcomes and predictive value of the baseline PAM50-based intrinsic subtype--ACOSOG Z1031. *J Clin Oncol.* 2011;29:2342-9.
- [10] GAMPENRIEDER SP, RINNERTHALER G, GREIL R. Neoadjuvant chemotherapy and targeted therapy in breast cancer: past, present, and future. *J Oncol.* 2013;2013:732047. doi: 10.1155/2013/732047. Epub 2013 Aug 20.
- [11] GERBER B, LOIBL S, EIDTMANN H, et al. Neoadjuvant bevacizumab and anthracycline-taxane-based chemotherapy in 678 triple-negative primary breast cancers; results from the GeparQuinto study (GBG 44). *Ann Oncol.* 2013;24:2978-84.
- [12] GIANNI L, EIERMANN W, SEMIGLAZOV V, et al. Neoadjuvant and adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (NOAH): follow-up of a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet Oncol.* 2014 May;15(6):640-7. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70080-4. Epub 2014 Mar 20.
- [13] GIANNI L, PIENKOWSKI T, IM YH, et al. 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
- [14] GIANNI L, PIENKOWSKI T, IM YH, et al. 5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a multicentre, open-label, phase 2 randomised trial. *Lancet Oncol.* 2016 Jun;17(6):791-800. doi: 10.1016/S1470-2045(16)00163-7. Epub 2016 May 11.
- [15] HARBECK N, GLUZ O, CHRISTGEN M, et al. Efficacy of 12-weeks of neoadjuvant TDM1 with or without endocrine therapy in HER2-positive hormone-receptor-positive early breast cancer: WSG-ADAPT HER2+/HR+ phase II trial. *J Clin Oncol.* 2015;33(suppl):abstr 506.
- [16] HUTCHEON AW, HEYS SD, SARKAR TK; Aberdeen Breast Group. Neoadjuvant docetaxel in locally advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2003;79 Suppl 1:S19-24.
- [17] LEAL F, LIUTTI VT, ANTUNES DOS SANTOS VC, et al. Neoadjuvant endocrine therapy for resectable breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Breast.* 2015 Aug; 24(4):406-12.
- [18] MASUDA N, SAGARA Y, KINOSHITA T, et al. Neoadjuvant anastrozole versus tamoxifen in patients receiving goserelin for premenopausal breast cancer (STAGE): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2012;13:345-52.
- [19] MAURI D, PAVLIDIS N, IOANNIDIS JPA. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis. *Journal of the National Cancer Institute.* 2005;97(3):188-94.
- [20] PARK JW, LIU MC, YEE D, et al. Neratinib plus standard neoadjuvant therapy for high-risk breast cancer: efficacy results for the I-SPY 2 trial. *Cancer Res.* 2014;74:abstr CT227.

- [21] RASTOGI R, ANDERSON SJ, BEAR HD. Preoperative chemotherapy: updates of national surgical adjuvant breast and bowel project protocols B-18 and B-27. *Journal of Clinical Oncology*. 2008; 26(16): 2793.
- [22] ROBIDOUX A, TANG G, RASTOGI P, et al. Lapatinib as a component of neoadjuvant therapy for HER2-positive operable breast cancer (NSABP protocol B-41): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013;14:1183-92.
- [23] SANTA-MARIA CA, CAMP M, CIMINO-MATHEWS A, et al. Neoadjuvant Therapy for Early-Stage Breast Cancer: Current Practice, Controversies, and Future Directions. *Oncology (Williston Park)*. 2015 Nov; 29(11):828-38.
- [24] SCHNEEWEISS A, CHIA S, HICKISH T, et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). *Ann Oncol*. 2013;24:2278-84.
- [25] SIKOV WM, BERRY DA, PEROU CM, et al. Impact of the addition of carboplatin and/or bevacizumab to neoadjuvant once-per-week paclitaxel followed by dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide on pathologic complete response rates in stage II to III triple-negative breast cancer: CALGB 40603 (Alliance). *J Clin Oncol*. 2015;33:13-21.
- [26] SMITH IE, DOWSETT M, EBBS SR, et al. Neoadjuvant treatment of postmenopausal breast cancer with anastrozole, tamoxifen, or both in combination: the Immediate Preoperative Anastrozole, Tamoxifen, or Combined with Tamoxifen (IMPACT) multicenter double-blind randomized trial. *J Clin Oncol*. 2005;23:5108-16.
- [27] SWAIN SM, BASELGA J, KIM SB, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med*. 2015;372:724-34.
- [28] VON MINCKWITZ G, UNTCH M, et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J Clin Oncol*. 2012 May 20;30(15):1796-804.

IMUNOTERAPIJA U LIJEČENJU RAKA DOJKE

Antonio Juretić^{1,2}, Martina Bašić-Koretić²

¹ Katedra za opću kliničku onkologiju,
Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

² Klinika za onkologiju, KBC Zagreb, Zagreb

Sažetak

Očekuje se da će se u liječenje raka dojke, uz postojeće standardne terapijske modalitete, koji su kirurško liječenje, kemoterapija, hormonoterapija, ciljana terapija i radioterapija, uključiti i imunoterapija kao standardni terapijski modalitet. Postavka je imunoterapije ili imunoonkologije da su autologne tumorske stanice antigeno različite od vlastitih stanica i da imunosni sustav može stoga prepoznati i eliminirati autologne tumorske stanice. Prednost je takve pokrenute imunosne reakcije protiv autolognih tumorskih stanica imunološka specifičnost, a uz koju se onda očekuje razmjerno visoka učinkovitost i razmjerno niska ili toleranтна razina nuspojava. U imunoterapijskom liječenju autolognih tumora primjenjuju se razni postupci i pristupi. Donedavno su prevladavali razni vakcinalijski pristupi, ali izgleda da će se u kliničkoj primjeni etablirati razmjerno novi imunoterapijski pristup koji se bazira na (re)aktivaciji imunosnog sustava. Ta se (re)aktivacija imunosnog sustava postiže primjenom humaniziranih monoklonskih antitijela koja blokiraju interakcije između inhibicijskih regulacijskih molekula ili mehanizama imunosnog sustava. Tim se pristupom postiže blokada inhibicijskih regulacijskih mehanizama („blokada blokade“), odnosno olakšava se aktivacija ili reaktivacija T-limfocita, koji mogu djelovati protiv autolognih tumora. Antitijela koja se primjenjuju ne djeluju izravno na tumorske stanice već zapravo blokadom blokade aktiviraju „zaključeni“ imunosni sustav. Uspješni rezultati s tim antitijelima u smislu postizanja remisije ili preživljavanja u bolesnika s metastatskom bolešću postignuti su protiv više tumora. U tijeku su kliničke studije i u bolesnika s rakom dojke.

Ključne riječi: rak dojke; imunoterapija; imunološki nadzor; tumorska cje-piva; monoklonska protutijela; trastuzumab; PD-1; PD-L1.

Uvod

Rak dojke po incidenciji učestalosti najčešći je invazivni zloćudni tumor u žena. Po histološkim i/ili molekularnim karakteristikama, rak dojke heterogena je skupina tumora, pa se dijeli u više histoloških i/ili molekularnih podtipova. Sadašnja molekularna podjela raka dojke na četiri podtipa (luminalni podtipovi A i B, HER-2 pozitivan i trostruko negativan podtip) s kliničkog je aspekta razmjerno praktična, jer se ti podtipovi mogu razmjerno lako odrediti imunohistokemijski, a oni imaju i prognostičku i prediktivnu ulogu. Pretpostavlja se, s obzirom na činjenicu da molekularna tehnologija napreduje, da podjela na ta četiri molekularna podtipa nije konačna. Strategija liječenja raka dojke temelji se na podtipu raka, procjeni stadija bolesti, općem stanju bolesnica, funkcionalnom stanju pojedinih organskih sustava i dostupnosti pojedinih terapija ili terapijskih modaliteta. Bez obzira na algoritme liječenja bazirane na dokazima, u liječenju bolesnica, čak istog stadija bolesti i podtipa tumora, postoje razlike u odgovorima na liječenje i u tijeku bolesti. Prognostički najlošiji podtip raka dojke jest trostruko negativan podtip, a zbog negativne ekspresije hormonskih receptora i HER-2 molekule, sistemno liječenje uključuje samo kemoterapijske lijekove. Nadalje, u slučaju bolesnica s metastatskim rakom dojke, izlječenja se za sada u konačnici najčešće ne postižu. Postižu se remisije različitog vremenskog trajanja [1].

U liječenju zloćudnih tumora, pa tako i raka dojke, uz postojeće standardne terapijske modalitete i etablirane lijekove, kontinuirano se testiraju potencijalno drugi novi lijekovi i terapijski pristupi. Tim potencijalno „drugim“ terapijskim modalitetima pripadaju i razni imunoterapijski pristupi kojima se želi potaknuti aktivna antitumorska reakcija imunosnog sustava onkoloških bolesnika protiv autolognog tumora bilo s preventivnom namjerom (u adjuvantnoj primjeni) bilo s terapijskom namjerom (u stadiju metastatske bolesti). Želi se postići ono što imunosni sustav omogućuje kod dijela zaraznih bolesti, gdje se uspjela postići, ponajprije preventivnom vakcinacijom (cijepljenjem), djelotvorna zaštita protiv dijela zaraznih bolesti. Postavka je imunoterapije ili imunoonkologije da su autologne tumorske stanice antigeno različite od vlastitih stanica („tumorski antigeni“) i da imunosni sustav može autologne tumorske stanice stoga prepoznati i eliminirati. Prednost je takve pokrenute ili izazvane imunosne reakcije protiv autolognih tumorskih stanica, a u usporedbi s primjerice kemoterapijom ili radioterapijom, razmjerno viša specifičnost liječenja, odnosno razmjerno niska ili tolerantna razina nuspojava. Ipak, treba se imati na umu da su našem imunosnom sustavu mikroorganizmi u usporedbi s vlastitim stanicama antigeno „puno više strani i različiti“, pa prema tome i lakše prepoznatljivi kao organizmu strani. Posljedično mikroorganizmi – osim što ih već razmjerno lako prepoznaje i sustav urođene imunosti – pokreću protiv sebe razmjerno brže i intenzivnije i imunosne reakcije stečene imunosti koju karakterizira imunosna specifičnost i imunosna memorija. Za razliku od mikroorganizama, tumorske

stanice potječu od normalnih vlastitih stanica koje imunosni sustav ne prepoznaje kao strane. U tom kontekstu pitanje je kvalitete i kvantitete moguće antigenske različitosti u autolognih tumorskih stanica a da bi ih imunosni sustav prepoznao. Isto tako, fiziološki postoji više mehanizama ili razina tolerancije imunosnog sustava na vlastite stanice radi ograničavanja ili izbjegavanja štetnih autoimunosnih reakcija, što može opet ograničavati imunosnu reakciju protiv autolognih tumorskih stanica. Stoga je, realno gledajući, imunosno prepoznavanje i pokretanje zaštitne imunsne reakcije protiv autolognih tumorskih stanica, a u odnosu na mikroorganizme ili alogene transplantate, neizvjesnije. Nadalje, spoznalo se i da tumorski stanični mikrookoliš sa svojim metaboličkim specifičnostima i sastavom stanica, od kojih neke pripadaju imunosnom sustavu i imaju regulacijske funkcije, može vrlo često imati negativan (supresorski) učinak na imunosne stanice koje su usmjerene protiv autolognih tumorskih stanica. U slučaju tih stanica imunosnog sustava s regulacijskom funkcijom, taj se supresorski učinak može objasniti i suptilnom antigenskom razlikom između normalnih i tumorskih stanica i neprepoznavanjem moguće antigenske razlike, pa u konačnici prevladavaju mehanizmi tolerancije, a ne mehanizmi citotoksičnosti. Također, i same tumorske stanice koje su genski nestabilne i heterogene, u situaciji izloženosti imunosnim reakcijama protiv sebe mogu biti selekcionirane da preživljavaju antigeno-negativne varijante. Uz gore spomenute aspekte aktivne imunoterapije, postoje u praksi i pristupi u smislu pasivne imunosti, gdje se liječenje provodi monoklonskim antitijelima protiv antigena na tumorskim stanicama ili primjenom raznih imunostimulacijskih citokina ili tvarima moguće sličnog nespecifičnog imunostimulacijskog djelovanja. Treba se imati na umu da pojedina primijenjena monoklonska antitijela u takvom liječenju ne moraju izazivati imunsne reakcije protiv tumorskih stanica već mogu djelovati drugim mehanizmima. Primjerice, kao lijekovi u smislu inhibicije molekularnih interakcija između raznih liganada i receptora na staničnoj površini. Inhibicijom tih molekularnih interakcija blokiraju se razni stimulatorni signali koji se prenose molekularno-kaskadno od stanične membrane pa do molekule DNK u jezgri, gdje u konačnici potiču proliferaciju i druge biološke procese – kako u normalnih tako i u tumorskih stanica [2-5].

Imunoonkologija kao terapijski modalitet protiv autolognih tumora ima kontinuirane oscilirajuće pokušaje kliničke primjene koji se bilježe još od kraja 19. stoljeća (kirurg W. B. Coley, tzv. Coleyev toksin) pa sve do današnjih dana. U toj vremenskoj skali u rasponu od više od stotinu godina imunoonkologija je imala faze entuzijazma, ponajprije intelektualno-idejnog karaktera, koje nisu slijedili uspješni klinički rezultati, pa bi opet slijedile faze mirovanja, u smislu kliničke primjene. Potrebno je možda istaknuti ideju tzv. imunosnog nadzora (M. Burnet i L. Thomas) u smislu važnog idejnog koncepta iz pedesetih godina prošloga stoljeća [6]. Od devedesetih godina prošlog stoljeća pa naovamo, zahvaljujući tehnologijama molekularne biologije i imunologije, slijedi molekularno karakteriziranje tumorskih antigena koje

prepoznaje imunosni sustav bolesnika, a ne imunosni sustav eksperimentalnih životinja po imunizaciji s tumorskim stanicama iz ljudi, te mogućnost njihove sinteze radi vakcinacije bolesnika. Proširuje se i razumijevanje molekularnih mehanizama regulacije aktivacije stanica imunosnog sustava, a pojavljuju se i kliničke studije s uzgojem, selekcijom i umnožavanjem potencijalnih antitumorskih limfocita *in vitro* iz bolesnika (prije svega s metastatskim melanomom) i njihova vraćanja, nakon uzgoja, u bolesnike. Slijede i studije koje se bave primjenom slično uzgojenih limfocita *in vitro* s tzv. kimeričnim antigenskim receptorima (CARs, prema engl. *Chimeric Antigen Receptors*). U zadnjih nekoliko godina, zahvaljujući terapijskoj uspješnosti u klinici i razmjerno jednostavnoj primjenljivosti (monoklonska antitijela), počinje se etablirati u praksi do tada idejno nov imunoterapijski pristup koji je usmjeren protiv inhibicijskih regulacijskih molekula ili mehanizama imunosnog sustava. Tim se pristupom postiže blokada inhibicijskih regulacijskih mehanizama („blokada blokade“), odnosno olakšava se aktivacija ili reaktivacija T-limfocita, koji mogu djelovati protiv autolognih tumora. Monoklonska antitijela koja se primjenjuju ne djeluju izravno na tumorske stanice već blokadom blokade aktiviraju „zakočeni“ imunosni sustav [2-7].

Postavka je imunoonkologije, kao što je već spomenuto, da imunosni sustav može prepoznati autologne tumorske stanice kao strane, što pretpostavlja da se one mogu antigeno razlikovati od normalnih stanica. Na činjenicu da takva mogućnost postoji ukazuju brojni uspješni eksperimenti različitog stupnja složenosti izvođeni tijekom više desetljeća na eksperimentalnim laboratorijskim životinjama koje njihov imunosni sustav može tada izliječiti od singeničnih tumora. Na toj pretpostavci temelji se i koncept imunosnog nadzora, tj. da je jedna od fizioloških funkcija imunosnog sustava prepoznavanje i uklanjanje aberantnih (tumorskih) vlastitih stanica [3,6,7]. S druge strane, tumorske stanice u tim staničnim interakcijama mogu pod selektivnim imunosnim pritiskom izgubiti antigene, postati „neprepoznatljive“ imunosnom sustavu, a to bi bila karakteristika klinički evidentnih tumora. Isto tako tumorske stanice i stanični mikrookoliš tumora sa svojim sastavom, uključujući i stanice imunosnog sustava, može favorizirati čak i imunosnu nereaktivnost protiv tumorskih stanica, pa čak i poticati njihov rast i razmnožavanje (utjecaj kronično-upalnih stanja na malignu transformaciju). U tome mogu (paradoksalno) djelovati i pojedine sastavnice imunosnog sustava (podtipovi regulacijskih stanica i molekule). Konačni efekt u smislu pitanja djeluje li imunosni sustav u određenoj situaciji i fazi razvitka tumora antitumorski ili protumorski ovisi i o odnosu tih pojedinih sastavnica imunosnog sustava. Po pretpostavci imunosnog nadzora, bez toga nadzora postojala bi znatno viša učestalost tumora jer imunosni sustav aktivno i najvećim dijelom uspješno uklanja antigeno aberantne (tumorske) stanice. One tumorske stanice koje prežive imunosni nadzor zapravo su selekcionirane na „preživljavanje“. One se selekcijom antigeno zasigurno razlikuju od početnih stanica-preteča (manje

su imunogenične) ili su regulacijski mehanizmi onemogućili zaštitnu antitumorsku imunosnu reakciju. U takvoj situaciji pojave klinički evidentnih tumora i onih koji su izmakli pretpostavljenom imunosnom nadzoru trebalo bi opet izazvati zaštitnu antitumorsku imunosnu, što se nije uspijevalo u tom razdoblju od preko sto godina. Da se imunosni sustav može reaktivirati, pokazuju nedavni klinički rezultati primjene, gore spomenutih, antitijela protiv imunosnih inhibicijskih regulacijskih molekula. Treba se isto tako imati na umu da je moguće da su neki tumori *a priori* imunosnom sustavu neimunogenični, što cijelu situaciju imunosnog nadzora čini još složenijom [3,6,7-10].

Antigeni koje imunosni sustav može prepoznati na autolognim tumorskim stanicama mogu biti tzv. „neoantigeni“, koji nastaju kao posljedica somatskih mutacija gena u tumorskim stanicama tijekom procesa zloćudne transformacije ili stvaranja „novih“ gena na mjestima kromosomskih translokacija s posljedicom sinteze novih molekula, odnosno antigena. Drugi izvor potencijalnih antigena (tzv. tumor-asocirani antigeni) može biti povećana ekspresija normalnih molekula u tumorskim stanicama, a kao posljedica povećanog broja kopija pojedinih gena; primjer HER-2 pozitivnosti. Također, zbog epigenetskih poremećaja, može doći do aberantne vremenske i topografske ekspresije gena, odnosno antigena; primjer rak/testis antigeni s ekspresijom u tumorskim stanicama ili primjer alfa-fetoproteina kao onkofetalnog antigena [11-15].

Klinička imunoterapija raka dojke

Osnovni pregled postojećih kliničkih studija imunoterapije raka dojke može se dobiti na mrežnim stranicama <https://clinicaltrials.gov>, gdje se može naći više desetaka studija u tijeku provođenja. Iz tih razmjerno brojnih pristupa i studija, ali bez prenošenja u svakodnevnu imunoonkološku kliničku primjenu, izdvojio bih liječenje monoklonskim antitijelom trastuzumabom, pristupe vakcinaciji i imunoterapiju uporabom antitijela koja blokiraju inhibitorne fiziološke kontrolne molekularne interakcije između imunosnih stanica ili između imunosnih stanica i „ciljnih“ stanica (engl. *checkpoint-blockade immunotherapy*).

Trastuzumab

Trastuzumab (Herceptin) rekombinantno je humanizirano monoklonsko protutijelo usmjereno protiv izvanstanične domene proteina HER-2 (ErbB2). Molekula HER-2 pripada obitelji receptora za epidermalni faktor rasta (EGFR; HER1, HER2, HER3 i HER4). Pretjerana ekspresija ili amplifikacija gena HER-2 nađena je u otprilike 20 – 30% slučajeva raka dojke. U tih bolesnica kao terapijska opcija u obzir dolazi liječenje trastuzumabom. Trastuzumab ima više mehanizama djelovanja. Ukratko, ponajprije blokira aktivaciju i proliferaciju stanica preko molekularnih putova u koje je uključena molekula HER-2. Potiče i internalizaciju i degradaciju molekula HER-2.

U tom kontekstu trastuzumab treba prihvatiti kao ciljani lijek u formi antitijela. U kliničkoj su primjeni i druga anti-HER-2 antitijela (npr. pertuzumab i trastuzumab emtansine) kao i oralni lijek lapatinib, koji inhibira tirozin-kinaznu aktivnost molekule HER-2 vezivanjem na unutarstaničnu domenu. S imunoterapijskog aspekta moguće je da trastuzumab protiv HER-2 pozitivnih stanica potiče staničnu citotoksičnost ovisnu o antitijelima (ADCC, prema eng. *antibody-dependent cellular cytotoxicity*) i tada bi se radilo o imunoterapiji. Liječenje trastuzumabom, ako djeluje i imunoterapijski, primjer je pasivne imunoterapije [5,16-18].

Aktivna imunoterapija – cjepiva

Kliničke studije vakcinacije ili imunizacije bolesnica s rakom dojke provode se više desetljeća. Postoje razni pristupi, upotrebljavaju se razni antigeni i antigenske formulacije. Najčešće su cjepiva bazirana na HER-2 molekuli u formi peptida ili dužih proteinskih fragmenata. Postoje i opcije s rekombinantnim DNA cjepivima. U studijama vakcinacije može se demonstrirati prihvatljiv profil nuspojava te se u osoba/bolesnica koje su bile imunizirane može demonstrirati i antigen-specifični odgovor. Ono što se za sada ne uspijeva postići jest klinička učinkovitost, tako da još uvijek nema klinički zadovoljavajućeg cjepiva. Većina tih studija završi kao studije I. ili II. faze [5,19-22]. Treba istaknuti cjepivo s HER-2 peptidom „nelipepimutom S ili E75“ (p 366-379; NeuVax), koji se veže (prezentira) u kontekstu molekula glavnog kompleksa tkivne snošljivosti HLA-A2/A3. Kao adjuvantno sredstvo služi granulocitno-monocitni kolonijski stimulirajući faktor (GM-CSF, prema engl. *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*). Cjepivo se primjenjuje putem potkožnih injekcija. Neli pepimut izaziva CD8⁺ citotoksičan T-limfocitni odgovor protiv HER-2 pozitivnih stanica. To je cjepivo sada u kliničkoj studiji III. faze (PRESENT, ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01479244) s ciljem prevencije povrata bolesti raka dojke ranog stadija u bolesnica s pozitivnim regionalnim limfnim čvorovima i s niskom do srednjom razinom HER-2 pozitivnosti, a nakon primjene standardnoga kemoterapijskog i radioterapijskog adjuvantnog liječenja i može se davati paralelno s adjuvantnim hormonskim liječenjem. Cjepivo se primjenjuje tijekom tri godine. Primarni je cilj studije vrijeme bez povrata bolesti (DFS, prema engl. *disease free survival*) nakon tri godine. Randomizacija je završena u travnju 2015. g. s uključenjem 750 bolesnica [23].

Antitijelima posredovana blokada kontrolnih molekularnih interakcija

Ukratko, aktivacija T-limfocita, osim prepoznavanja kompleksa antigenog peptida i molekule glavnog kompleksa tkivne stanice na drugim stanicama (dendritičke [antigen-prezentirajuće stanice], druge [ciljne] stanice), ovisi i o tzv. kostimulacijskim signalima (primjerice interakcija molekula CD28 na T-limfocitima s moleku-

lama B7-1/B7-2 na dendritičkim stanicama). Nadalje, uvidjelo se da fiziološki postoje i mehanizmi negativne povratne sprege koji se odvijaju isto tako zahvaljujući drugim sličnim molekularnim interakcijama. U oba slučaja radi se o molekularnim interakcijama tipa receptor: ligand, gdje su „receptorske“ molekule na T-limfocitima, a ligandi na drugim stanicama. S imunosno-molekularnog aspekta govori se o molekulama sustava kontrolnih točaka (engl. *check-point*) koje omogućuju fiziološku regulaciju aktivacije i trajanje aktivacije stanica imunosnog sustava, u ovom slučaju T-limfocita. Ako T-limfociti ne budu po prepoznavanju antigena aktivirani ili ako budu inhibirani, bilo u aferentnoj bilo u eferentnoj fazi imunosne reakcije, neće biti imunosne reakcije. Fiziološka je uloga tih mehanizama negativne povratne sprege prevencija prejake aktivacije T-limfocita radi izbjegavanja mogućih autoimunosnih reakcija i minimiziranja stanično-tkivnih oštećenja tijekom imunosne reakcije. Ako na tumorskim stanicama postoje takvi „inhibirajući“ ligandi, a oni tamo mogu biti jer se fiziološki mogu nalaziti na normalnim stanicama, možemo imati situaciju neprepoznavanja autoloških tumorskih stanica. Isto tako, mehanizmi negativne povratne sprege mogu i u aferentnoj fazi imunosne reakcije dovesti do abortivne imunosne reakcije (nema razvitka antitumorske reakcije) [24-27]. Važnost tih mehanizama negativne povratne sprege u antitumorskoj imunosti dokazao je na eksperimentalnom životinjskom modelu 1996. g. imunolog Allison sa suradnicima kada je uporabom antitijela koje blokira interakciju između receptora i liganda u negativnoj povratnoj sprezi dobio ili izazvao zaštitnu staničnu antitumorsku imunost („blokada blokade“) [28]. Daljnja translacijska istraživanja s monoklonskim antitijelima u onkoloških bolesnika koja „blokiraju blokadu“ dovela su do terapijski uspješnih rezultata u smislu vjerojatnog izlječenja dijela onkoloških bolesnika s metastatskom bolesti. Primijenjena antitijela ne djeluju izravno na tumorske stanice već blokadom blokade aktiviraju „zakočeni“ imunosni sustav. Publicirani rezultati kliničkih studija III. faze pojavili su se 2010. godine i oni i dalje slijede. U tim kliničkim studijama upotrijebljena su monoklonska protutijela protiv molekula/receptora na T-limfocitima s inhibicijskom funkcijom „CTLA-4“ i „PD-1“, ili protiv inhibicijskog liganda na „ciljnim“ stanicama „PD-L1“. Slijedile su ubrzane registracije, odnosno odobrenja za primjenu tih antitijela u pojedinim metastatskim tumorima (za melanom, rak pluća, rak bubrega, Hodgkinov limfom, planocelularni rak glave i vrata, rak mokraćnog mjehura). Nuspojave su primjene tih monoklonskih antitijela koja blokiraju blokadu tipa raznih autoimunosnih reakcija različitog intenziteta; rjeđe su infuzijske reakcije [2,3,24-27].

U slučaju raka dojke, izgleda da se uspjeh s primjenom gore navedenih monoklonskih antitijela može očekivati prije svega u slučaju raka dojke molekularnog podtipa trostruko negativnog raka dojke. U odnosu na druge molekularne podtipove raka dojke, taj tip raka karakterizira razmjerno brojniji nalaz mutacija (pa tako i potencijalnih neoantigena) i razmjerno obilnija limfocitna infiltracija (antigenima

privučeni limfociti, ali neaktivni (blokirani)? [10,17,22,25]. Na onkološkim kongresima u zadnjih nekoliko godina prezentirani su preliminarni rezultati više kliničkih studija [29], a u svibnju 2016. godine publicirani su i rezultati kliničke studije faze Ib s humaniziranim monoklonskim antitijelom pembrolizumabom koje je usmjereno protiv receptorske molekule PD-1 na T-limfocitima [30].

U tu kliničku studiju, koja je multicentrična, nerandomizirama (KEYNOTE-012; ClinicalTrials.gov identifier: NCT01848834), bile su uključene 32 bolesnice s rakom dojke u progresiji nakon više linija prethodnih standardnih terapija. Cilj je studije bio procjena sigurnosti i učinkovitosti pembrolizumaba. Pembrolizumab je ordiniran intravenski u dozi od 10 mg/kg svaka 2 tjedna u PD-L1-pozitivnih bolesnica (PD-1 ligand). Pozitivnost je definirana imunohistokemijski s nalazom ekspresije u stanicama strome ili u $\geq 1\%$ tumorskih stanica. Pembrolizumab je ordiniran do nalaza progresije bolesti, nalaza neprihvatljive toksičnosti ili do odluke ispitivača. Medijan dobi pacijentica bio je 55,5 godina (raspon 29 – 72 godine), medijan aplikacija pembrolizumaba bio je 5 (raspon 1 – 36 doza). Izvijesteno je da su postignuti zadovoljavajući terapijski učinci. Primjerice, vrijeme trajanja odgovora u rasponu od 15,0 do $\geq 47,3$ tjedna; a medijan još nije postignut. Nuspojave su bile različitog intenziteta, komparabilne po učestalosti onima iz drugih studija na sličnim kohortama bolesnica (u pet bolesnica toksičnost gradusa ≥ 3 i s jednim smrtnim ishodom) [30].

U zaključku, očekuje se da će imunoterapija (imunoonkologija) primjenom antitijela koja blokiraju interakcije između molekula u imunskim mehanizmima negativne povratne sprege postati sastavni dio terapijskog arsenala u pojedinim podskupinama bolesnica s rakom dojke. Isto tako, primjena tih antitijela u kombinaciji s antitumorskim cjepivima može omogućiti i klinički uspješnu primjenu ranijih cjepiva koja su bila racionalno konstruirana i primijenjena, ali nisu uspjela izazvati terapijski učinkovitu ili zaštitnu antitumorsku imunost [2,3,24-27,31].

Literatura

- [1] Breast Cancer Treatment (PDQ®): Health Professional Version. PDQ Adult Treatment Editorial Board. Published online: February 2, 2016. Available from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0032676/>
- [2] PARDOLL D. Cancer and the immune system: basic concepts and targets for intervention. *Semin Oncol.* 2015 Aug;42(4):523-38. doi: 10.1053/j.seminoncol.2015.05.003.
- [3] FARKONA S, DIAMANDIS EP, BLASUTIG IM. Cancer immunotherapy: the beginning of the end of cancer? *BMC Med.* 2016 May 5;14(1):73. doi: 10.1186/s12916-016-0623-5.
- [4] YANG Y. Cancer immunotherapy: harnessing the immune system to battle cancer. *J Clin Invest.* 2015 Sep;125(9):3335-7. doi: 10.1172/JCI83871.
- [5] GALLUZZI L, VACCHELLI E, BRAVO-SAN PEDRO JM et al. Classification of current anti-cancer immunotherapies. *Oncotarget.* 2014 Dec 30;5(24):12472-508.
- [6] PARISH CR. Cancer immunotherapy: the past, the present and the future. *Immunol Cell Biol.* 2003 Apr;81(2):106-13.

- [7] KIRKWOOD JM, BUTTERFIELD LH, TARHINI AA, ZAROUR H, KALINSKI P, FERRONE S. Immunotherapy of cancer in 2012. *CA Cancer J Clin.* 2012 Sep-Oct;62(5):309-35. doi: 10.3322/caac.20132.
- [8] MITTAL D, GUBIN MM, SCHREIBER RD, SMYTH MJ. New insights into cancer immunoediting and its three component phases--elimination, equilibrium and escape. *Curr Opin Immunol.* 2014 Apr;27:16-25. doi: 10.1016/j.coi.2014.01.004.
- [9] SPRANGER S, GAJEWSKI TF. Tumor-intrinsic oncogene pathways mediating immune avoidance. *Oncoimmunology.* 2015 Aug 31;5(3):e1086862.
- [10] PUSZTAI L, KARN T, SAFONOV A, ABU-KHALAF MM, BIANCHINI G. New strategies in breast cancer: immunotherapy. *Clin Cancer Res.* 2016 Feb 11. pii: clincanres.1315.2015.
- [11] WARD JP, GUBIN MM, SCHREIBER RD. The role of neoantigens in naturally occurring and therapeutically induced immune responses to cancer. *Adv Immunol.* 2016;130:25-74. doi: 10.1016/bs.ai.2016.01.001.
- [12] OBEID J, HU Y, SLINGLUFF CL JR. VACCINES, adjuvants, and dendritic cell activators--current status and future challenges. *Semin Oncol.* 2015 Aug;42(4):549-61. doi: 10.1053/j.seminoncol.2015.05.006.
- [13] VIGNERON N. Human tumor antigens and cancer immunotherapy. *Biomed Res Int.* 2015;2015:948501. doi: 10.1155/2015/948501.
- [14] WURZ GT, KAO CJ, DEGREGORIO MW. Novel cancer antigens for personalized immunotherapies: latest evidence and clinical potential. *Ther Adv Med Oncol.* 2016 Jan;8(1):4-31. doi: 10.1177/1758834015615514.
- [15] DESRICHAUD A, SNYDER A, CHAN TA. Cancer Neoantigens and applications for immunotherapy. *Clin Cancer Res.* 2016 Feb 15;22(4):807-12. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-3175.
- [16] VU T, CLARET FX. Trastuzumab: updated mechanisms of action and resistance in breast cancer. *Front Oncol.* 2012 Jun 18;2:62. doi: 10.3389/fonc.2012.00062.
- [17] KROEMER G, SENOVILLA L, GALLUZZI L, ANDRÉ F, ZITVOGEL L. Natural and therapy-induced immunosurveillance in breast cancer. *Nat Med.* 2015 Oct;21(10):1128-38. doi: 10.1038/nm.3944.
- [18] SANTA-MARIA CA, NYE L, MUTONGA MB, JAIN S, GRADISHAR WJ. Management of metastatic Her2-positive breast cancer: where are we and where do we go from here? *Oncology (Williston Park).* 2016 Feb;30(2):148-55.
- [19] STANTON SE, DISIS ML. Designing vaccines to prevent breast cancer recurrence or invasive disease. *Immunotherapy.* 2015;7(2):69-72. doi: 10.2217/imt.15.5.
- [20] HEERY CR, IBRAHIM NK, ARLEN PM et al. Docetaxel alone or in combination with a therapeutic cancer vaccine (panvac) in patients with metastatic breast cancer: a randomized clinical trial. *JAMA Oncol.* 2015 Nov;1(8):1087-95. doi: 10.1001/jamaoncol.2015.2736.
- [21] BEDOGNETTI D, HENDRICKX W, MARINCOLA FM, MILLER LD. Prognostic and predictive immune gene signatures in breast cancer. *Curr Opin Oncol.* 2015 Nov;27(6):433-44. doi: 10.1097/CCO.0000000000000234.
- [22] NAHAS GR, WALKER ND, BRYAN M, RAMESHWAR P. A perspective of immunotherapy for breast cancer: lessons learned and forward directions for all cancers. *Breast Cancer (Auckl).* 2015 Nov 2;9(Suppl 2):35-43. doi: 10.4137/BCBCR.S29425.

- [23] MITTENDORF EA, PEOPLES GE. Injecting hope-a review of breast cancer vaccines. *Oncology (Williston Park)*. 2016 May;30(5). pii: 217054.
- [24] JURETIC A. Recent advances in clinical anti-cancer immunotherapy. *Period Biol*. 2014; 116:365-70.
- [25] POSTOW MA, CALLAHAN MK, WOLCHOK JD. Immune checkpoint blockade in cancer therapy. *J Clin Oncol*. 2015 Jun 10;33(17):1974-82. doi: 10.1200/JCO.2014.59.4358.
- [26] SHARMA P, ALLISON JP. Immune checkpoint targeting in cancer therapy: toward combination strategies with curative potential. *Cell*. 2015 Apr 9;161(2):205-14. doi: 10.1016/j.cell.2015.03.030.
- [27] SMYTH MJ, NGIOW SF, RIBAS A, TENG MW. Combination cancer immunotherapies tailored to the tumour microenvironment. *Nat Rev Clin Oncol*. 2016 Mar;13(3):143-58. doi: 10.1038/nrclinonc.2015.209.
- [28] LEACH DR, KRUMMEL MF, ALLISON JP. Enhancement of antitumor immunity by CTLA-4 blockade. *Science*. 1996 Mar 22;271(5256):1734-6.
- [29] BENSON JR, JATOI I. HIGHLIGHTS of the San Antonio Breast Cancer Symposium 2015: part 1. *Future Oncol*. 2016 Apr;12(7):893-6. doi: 10.2217/fon-2016-0043.
- [30] NANDA R, CHOW LQ, DEES EC, BERGER R, GUPTA S, GEVA R, PUSZTAI L, PATHIRAJA K, AKTAN G, CHENG JD, KARANTZA V, BUISSET L. Pembrolizumab in patients with advanced triple-negative breast cancer: Phase Ib KEYNOTE-012 Study. *J Clin Oncol*. 2016 May 2. pii: JCO648931.
- [31] ALI OA, LEWIN SA, DRANOFF G, MOONEY DJ. Vaccines combined with immune checkpoint antibodies promote cytotoxic t-cell activity and tumor eradication. *Cancer Immunol Res*. 2016 Feb;4(2):95-100. doi: 10.1158/2326-6066.CIR-14-0126.

KARCINOM DOJKE *IN SITU* – TERAPIJSKE DVOJBE

Ingrid Belac-Lovasić, Franjo Lovasić, Marija Petković,
Ira Pavlović-Ružić, Goran Golčić, Sanja Pavlović, Ana Marija Bukovica,
Jana Perić, Arnela Redžović, Renata Dobrila-Dintinjana, Ivana Šutić,
Damir Grebić, Aleksandra Bila, Danijel Trčak

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

Sažetak

Duktalni karcinom dojke *in situ* (DCIS) kao najčešći tip neinvazivnog karcinoma dojke čini danas oko 25% svih novodijagnosticiranih karcinoma dojke u razvijenim zemljama zapadne Europe i Sjeverne Amerike. Razlozi su znatnog povećanja njegova udjela kod karcinoma dojke od 80-ih godina prošlog stoljeća do danas uvođenje mamografije u preventivski pregled dojki i dulji životni vijek. Pravilnim liječenjem – koje uključuje kirurško odstranjenje, radioterapiju i prema potrebi adjuvantno hormonsko liječenje – postiže se potpuno izlječenje. Adjuvantna endokrina terapija znatno smanjuje rizik za rak dojke u bolesnica s neinvazivnim rakom dojke s pozitivnim hormonskim receptorima. Lobularni karcinom *in situ* (LCIS) obično se ne smatra pravom premalignom lezijom nego samo biljegom povećanog rizika za invazivni rak dojke. Najčešće se dijagnosticira slučajno prilikom biopsije jer je klinički i mamografski okultan i u većini slučajeva (osim kod pleomorfnog podtipa LCIS-a) zahtijeva samo češće kontrole. Cilj liječenja neinvazivnog raka dojke jest spriječiti razvoj invazivnog karcinoma dojke. Lokalni recidiv nakon liječenja DCIS-a u polovici slučajeva jest invazivni karcinom dojke. Glavna terapijska dvojba kod neinvazivnog karcinoma *in situ* leži u pitanju – je li provedenim liječenjem spriječen razvoj invazivnog karcinoma.

Ključne riječi: neinvazivni rak dojke; duktalni karcinom *in situ* (DCIS); lobularni karcinom *in situ* (LCIS).

UVOD, EPIDEMIOLOGIJA I DIJAGNOZA

Karcinom dojke *in situ*, neinvazivni ili neinfiltrirajući karcinom dojke, heterogena je skupina malignih lezija dojke ograničenih na izvodne kanale dojke i lobule, pri čemu nije došlo do prodora kroz bazalnu membranu. Proliferacija epitelnih malignih stanica kod duktalnog karcinoma dojke *in situ* (DCIS) razvija se unutar izvodnih kanalića parenhima dojke, dok lobularni neinvazivni karcinom dojke (LCIS)

znači proliferaciju malignih lobularnih epitelnih stanica koja zahvaća acinuse, intralobularne završne kanaliće unutar lobula, ali i izvanlobularne završne kanaliće.

Duktalni karcinom *in situ* (DCIS)

Udio DCIS-a kao tipa raka dojke znatno se povećao uvođenjem mamografije kao rutinske slikovne pretrage dojki te uvođenjem probirne (*screening*) mamografije u asimptomatskih žena određene dobi (50 – 69 g.). Prema Ernsteru, Kerlikowske i suradnicima, prema rezultatima SEER studije (*Surveillance, Epidemiology and End Results*), incidencija DCIS-a u Americi povećavala se od 5,8 na 100.000 žena 1970-ih godina na 15,8 na 100.000 žena 1992. godine te na 32,5 2004. godine, kada je dostigla najviše vrijednosti. U populaciji žena podvrgnutih mamografskom skriningu učestalost DCIS-a tako iznosi 20 – 30%, dok je u žena s klinički palpabilnom tvorбом postotak DCIS-a samo 3 – 5%. U bolesnica s abnormalnim nalazom pri skriningu često je indicirana dodatna obrada (dodatne mamografske projekcije, magnifikacija, UTZ, MR, aspiracijska punkcija tankom iglom, biopsija širokom iglom kojom se dobiju cilindri tkiva). Rizik za razvoj DCIS-a povećava se s dobi. Učestalost DCIS-a u dobnoj skupini 40 – 49 godina iznosi 0,6 na 1.000 probirnih mamografija, a u dobnoj skupini 70 – 84 godine 1,3 na 1.000 probirnih mamografija. Rizični čimbenici za razvoj DCIS-a slični su kao za invazivni rak dojke i uključuju pozitivnu obiteljsku anamnezu, povećanu gustoću dojki, nuliparitet i kasnu dob pri prvom porodu. DCIS je i sastavni dio hereditarnog raka dojke kod štetnih mutacija BRCA-1 i BRCA-2 gena, kada se javlja u ranijoj dobi. Povezanost između dugotrajne upotrebe hormonske nadomjesne terapije i DCIS-a, za razliku od invazivnog karcinoma, nije potvrđena. Više od 90% svih slučajeva DCIS-a dijagnosticira se mamografskom pretragom. U više od 90% slučajeva DCIS-a prisutni su mikrokalcifikati na mamografiji, a 80% svih karcinoma s mikrokalcifikatima čini DCIS. Pojava digitalne mamografije, zbog boljeg otkrivanja mikrokalcifikata, još je više povećala broj žena s DCIS-om. U današnje doba „probirne“ mamografije najčešće nema specifičnih kliničkih manifestacija DCIS-a. Ranije se DCIS manifestirao kao palpabilna tvorba, promjene na bradavici ili Mb Paget. Iako većina bolesnica s DCIS-om ima mikrokalcifikate neodređene morfologije, linearno grananje mikrokalcifikata i pleomorfni segmentni mikrokalcifikati često su povezani s DCIS-om visokog gradusa ili komedo tipa. Fini zrnati kalcifikati obično su povezani s DCIS-om niskog gradusa, mikropapilarnog ili kribriformnog tipa. Tijekom mamografske pretrage često se podcjenjuje proširenost DCIS-a i broj tumorskih žarišta u slučajevima multifokalne bolesti. DCIS visokog gradusa često se širi kontinuirano, dok su u više od polovice slučajeva niskog i srednjeg gradusa prisutne multifokalne lezije udaljene do 1 cm. Sve bolesnice sa suspektim DCIS-om trebaju imati bilateralnu mamografiju i magnifikaciju radi procjene morfologije i proširenosti mikrokalcifikata. Magnetska rezonancija (MR) ima visok senzibilitet i nisku specifičnost u prikazu raka dojke. Ona može biti korisna u pro-

cjeni proširenosti bolesti, multicentričnosti i prisutnosti bolesti u drugoj dojci. Iako je visokosenzitivna, može dati lažno negativne rezultate. Danas se smatra da MR nije indiciran kao rutinska pretraga u procjeni svih novodijagnosticiranih DCIS-ova. Dijagnoza DCIS-a treba se potvrditi patohistološkom pretragom uzorka dobivenog CNB-om (*Core needle biopsy*) ili ekscizijskom otvorenom kirurškom biopsijom. FNA (*Fine needle aspiration cytology*) pretragom ne može se sa sigurnošću procijeniti je li riječ o *in situ* ili invazivnoj malignoj leziji. Stereotaksijski vođen CNB – biopsija širokom iglom kojom se dobiju cilindri tkiva – preporučena je metoda procjene mamografski ili MR-om otkrivenih sumnjivih nakupina mikrokalcifikata. UTZ-om vođen CNB također dolazi u obzir kod lezija detektabilnih UTZ-om. Otprilike 20 – 25% lezija s patohistološkom dijagnozom atipične duktalne hiperplazije (ADH) postavljenom nakon CNB-a, nakon ekscizijske biopsije prekvalificira se u DCIS, a 10 – 20% lezija interpretiranih kao DCIS nakon CNB-a, po otvorenoj biopsiji prekvalificira se u invazivni karcinom. Zato se nakon CNB-om dijagnosticiranog ADH ili DCIS-a uvijek treba učiniti otvorena kirurška ekscizijska biopsija kojom se lezija nastoji odstraniti u cijelosti. Većina bolesnica sa sumnjivim mikrokalcifikatima kandidatkinje su za stereotaksijski vođen CNB. Vakuumski asistiranim CNB-om dobije se veći volumen uzoraka tkiva, pa je stopa lažno negativnih nalaza niža nego u drugih stereotaksijski ili UTZ-om vođenih CNB-ova. CNB se katkada iz tehničkih razloga ne može učiniti (premala debljina tkiva dojke, smještaj lezije neposredno ispod kože ili duboko prepektoralno). Alternativna metoda tada je kirurška biopsija lezije označene žicom. Incizijska biopsija radi se kod lezija promjera > 5cm, ovisno i o veličini dojke, a u ostalim slučajevima radi se ekscizijska biopsija.

Lobularni karcinom *in situ* (LCIS)

Lobularni karcinom *in situ* (LCIS) neinvazivna je lezija visokog rizika za rak dojke, koja se slučajno dijagnosticira prilikom biopsije i nije povezana s mamografski otkrivenim mikrokalcifikatima. Prava incidencija LCIS-a u općoj populaciji žena nepoznata je. Prema podacima iz SEER baze podataka, incidencija LCIS-a u razdoblju 1978. – 1998. iznosila je 3,19 na 100.000 žena, s time da se u tom periodu 4 x povećala incidencija LCIS-a u dobnoj skupini > 40 godina, te je 1998. iznosila 11,47 na 100.000 žena dobne skupine 50 – 59 godina. Češće se dijagnosticira u premenopauzalnih žena. Zastupljenost LCIS-a u postmenopauzalnih žena jest < 10%. LCIS je biljeg povećanog rizika za razvoj invazivnog lobularnog i duktalnog karcinoma ipsilateralne i kontralateralne dojke. Rizik za razvoj invazivnog karcinoma kod atipične lobularne hiperplazije jest 3 – 4 puta, a kod LCIS-a 8 – 10 puta veći nego u žena bez LCIS-a. Prema NSABP studiji, u 12 godina praćenja 180 bolesnica s LCIS-om liječenih samo lokalnom ekscizijom 5% bolesnica dobilo je invazivni rak dojke iste strane, a 5,6% invazivni rak kontralateralne dojke. U bolesnica s LCIS-om u periodu praćenja od sedam godina godišnja stopa pojave invazivnog karcinoma iznosila je

1,17%, dvostruko više nego u skupini liječenoj tamoksifenom, gdje je iznosila 0,63%. U studijama s dugotrajnim praćenjem vjerojatnost pojave *in situ* ili invazivnog karcinoma u žena s LCIS-om iznosila je u 10 godina nakon dijagnoze 13%, 20 godina nakon dijagnoze 26%, a 35 godina nakon dijagnoze 35%, tako da se apsolutni rizik povećava sa starijom dobi godišnje za 1%. Ipak, većina žena s LCIS-om nikada ne dobije invazivni rak dojke. Izuzetak je pleomorfni tip LCIS-a (PLICS) koji je biološki agresivniji i zahtijeva liječenje slično kao kod DCIS-a.

PATOHISTOLOŠKA PODJELA

Duktalni karcinom *in situ* (DCIS)

Prema TNM klasifikaciji, DCIS se klasificira kao Tis i stadij 0 bolesti (TisN0M0), a u diferencijalnoj dijagnozi treba ga razlikovati od atipične duktalne hiperplazije, lobularnog karcinoma *in situ* i mikroinvazivnog karcinoma dojke. Pojam duktalni karcinom *in situ* (DCIS) obuhvaća heterogenu skupinu lezija koje se razlikuju prema kliničkim, histološkim osobinama i biološkoj agresivnosti. Razvoj DCIS-a započinje u terminalnoj duktalno-lobularnoj jedinici, a širi se unutar postojećeg duktalno-lobularnog sustava. Duktalno-lobularni sustav ima izgled piramide s vrhom u bradavici, a bazom na periferiji dojke. DCIS se najčešće javlja unutar istog režnja, a rijetko unutar više jasno odvojenih režnjeva dojke, odnosno rijetko je multicentričan. Unutar režnja dojke DCIS se u 50% slučajeva širi kontinuirano, a u 50% slučajeva nekontinuirano, tako da između žarišta DCIS-a postoje razmaci normalnog tkiva dojke. Veličine razmaka normalnog tkiva u > 80% slučajeva iznose <10 mm, a u > 60% slučajeva < 5 mm, samo u 8% slučajeva taj je razmak > 10 mm. Kod DCIS-a gradusa III češće je kontinuirano širenje (u oko 90% slučajeva), a ako postoje razmaci normalnog tkiva, oni su kraći. Kod DCIS-a gradusa I u 70% slučajeva prisutni su razmaci normalnog tkiva i oni su veći nego kod DCIS-a visokog gradusa. Prema tradicionalnoj podjeli, DCIS se može podijeliti u pet glavnih skupina: komedo tip (nekroze, češće uz invazivni karcinom, veći rizik ipsilateralnog lokalnog recidiva (LR), prediktivni čimbenik rizika LR jest stupanj komedo nekroze), kribriformni tip, mikropapilarni tip, papilarni tip i solidni tip DCIS-a. Predložene su brojne klasifikacije za DCIS koje se, usprkos različitoj terminologiji, baziraju primarno na nuklearnom gradusu i/ili prisutnosti ili odsutnosti nekroze, pa se DCIS može podijeliti u tri glavne skupine: DCIS visokog gradusa ili gradusa III (aneuploidija, negativni ER i PR, visok proliferacijski indeks, ekspresija HER-2 gena, mutacije p53 tumor supresorskog gena s nakupljanjem njegova proteinskog produkta, angiogeneza u okolnoj stromi), DCIS niskog gradusa ili gradusa I (diploidija, ER i PR pozitivan, niski proliferacijski indeks, HER-2 negativan) i DCIS srednjeg (intermedijarnog) gradusa ili gradusa II.

Proliferativne lezije s atipijom

Benigne lezije dojke mogu se podijeliti u neproliferativne, proliferativne bez atipije i proliferativne s atipijom. Svjetska zdravstvena organizacija definirala je običnu duktalnu hiperplaziju kao benignu duktalnu proliferativnu leziju koju karakterizira stvaranje lažnih lumena i umnažanje stanica koje oblažu kanaliće. Ona ne znači značajan rizik za razvoj karcinoma dojke. Proliferativne lezije s atipijom uključuju: atipičnu duktalnu hiperplaziju (ADH), atipičnu lobularnu hiperplaziju (ALH), ravnu epitelijsku atipiju (*flat epithelial atypia*, FEA) i lobularni karcinom *in situ* (LCIS). Te lezije znače povećani rizik za razvoj raka dojke, ali još se uvijek ne smatraju premalignim promjenama. Kada se otkrije neka od tih promjena, potreban je intenzivniji nadzor, a katkada je potrebno poduzeti određene postupke radi smanjenja rizika raka dojke. ADH se često dijagnosticira prilikom biopsije mikrokalifikata, a ima neke citološke i morfološke osobine slične DCIS-u niskog gradusa. Ta je promjena prijelazni oblik prema DCIS-u, a znači povećan rizik raka dojke za 4 – 5 puta. ADH je karakteriziran atipičnim populacijama stanica u jednom ili više duktusa s <2 mm u promjeru. Zbog problema u razlikovanju ADH od DCIS-a gradusa I, predložena je DIN klasifikacija (duktalna intraepitelna neoplazija, DIN). Prema DIN klasifikaciji, FEA (ravna epitelijska atipija) jest DIN 1A (duktalna intraepitelna neoplazija gradus 1A), atipična duktalna hiperplazija (ADH) jest DIN 1B, DCIS gradus I iznosi DIN 1C, DCIS gradus II DIN 2, a DCIS gradus III DIN 3. ALH je najčešće slučaj nalez prilikom biopsije, a ima neke citološke i morfološke osobine slične LCIS-u. Kod atipičnih hiperplazija, osobito ako su multifokalne, relativni rizik za rak dojke povećan je i iznosi 3 – 5 puta. Kumulativna incidencija raka dojke u atipičnih hiperplazija iznosi za razdoblje dulje od 30 godina oko 35%. Većina atipičnih hiperplazija dijagnosticira se CNB-om. Tada je potrebna ekscizijska biopsija kako se ne bi previdio DCIS ili invazivni karcinom dojke koji se otvorenom kirurškom biopsijom naknadno otkrije u 10 – 20% slučajeva. I rezidualne mikrokalifikate svakako bi trebalo kirurški odstraniti zbog istog razloga. ALH dijagnosticiran nakon ekscizijske biopsije ne zahtijeva daljnje kirurško liječenje. Ravna epitelijska atipija (FEA) prisutna je u <2% mikrokalifikata dijagnosticiranih probirnom mamografijom. Svjetska zdravstvena organizacija definirala je FEA kao „vjerojatno neoplastične intraduktalne promjene karakterizirane zamjenom izvornih epitelnih stanica s jednim ili više slojeva blago atipičnih stanica“. Neke studije pokazale su da je FEA povezana s povećanim rizikom za karcinom dojke, osobito DCIS i tubularni ili lobularni karcinom. Ako je FEA dijagnosticirana ekscizijskom biopsijom (za razliku od CNB-a), daljnje kirurško liječenje nije potrebno.

Lobularni karcinom *in situ* (LCIS)

ALH i LCIS klasificiraju se u sklopu lobularne neoplazije (LN). LCIS je neinvazivna lezija visokog rizika za rak dojke, u > 90% slučajeva ER pozitivna je, dok je prekomjerna ekspresija HER-2 onkogeni u LCIS-a rijetka. Prema nekim autorima, LCIS čini 1 – 2% svih karcinoma dojke. U kliničkoj praksi vrlo je važno razlikovati LCIS od solidnog tipa DCIS-a gradusa I. Pleomorfni LCIS (PLCIS) agresivniji je tip tumora i smatra se premalignom lezijom. Stanice u PLCIS-u imaju izražen pleomorfizam jezgara (varijacije u veličini jezgara 2 – 3 x, nepravilna membrana jezgara, veće jezgre), kod PLCIS-a je češće prisutna centralna nekroza s kalcifikacijama, a često je, za razliku od LCIS-a, prisutan i abnormalan nalaz na mamogramu. Prema LIN klasifikaciji (lobularna intraepitelna neoplazija), ALH i klasični LCIS klasificiraju se kao LIN 1, PLCIS s nuklearnim gradusom 3 klasificira se kao LIN 3, a LCIS s distenzijom s ili bez nekroze i nuklearnim gradusom 2 klasificira se kao LIN 2.

LIJEČENJE I PROGNOZA NEINVAZIVNOG KARCINOMA DOJKE

DCIS danas čini oko 25% svih novodijagnosticiranih karcinoma dojke. Glavni cilj liječenja DCIS-a jest spriječiti razvoj invazivnog karcinoma. Liječenje uključuje kirurgiju, radioterapiju i adjuvantnu endokrinu terapiju.

Lokalno liječenje – kirurško liječenje

Kirurško liječenje DCIS-a

Kirurško liječenje DCIS-a može biti radikalno (mastektomija, Mt) ili pošteno (BCS). Poštena operacija indicirana je ako se BCS-om mogu postići adekvatni negativni rubovi i zadovoljavajući estetski rezultat. Mt (po mogućnosti s rekonstrukcijom) indiciran je kod većih tumora, obično većih od 4 ili 5 cm, kod malih dojki kada se zbog veličine tumora ne može postići dobar estetski rezultat, u slučaju difuznih sumnjivih mikrokalcifikata uz potvrđenu dijagnozu DCIS-a, ako se zračenje ne može provesti ili je kontraindicirano, kod prethodno pošteno operirane dojke kada je provedena prethodna radioterapija (RT) te ako se ne može postići adekvatan rub resekcije nakon dva ili više pokušaja lokalne ekscizije. Nekada široko prihvaćen Van Nuysov prognostički indeks danas nema značenje kao nekada u odluci o vrsti operativnog liječenja kod DCIS-a. U slučaju BCS-a potrebna je u većini slučajeva adjuvantna radioterapija (BCS + RT = BCT). Prema podacima studije koja je uključila više od 100.000 bolesnica s dijagnozom DCIS-a na osnovi SEER baze podataka, 10-godišnje preživljenje nakon Mt-a i BCT-a kod DCIS-a jednako je, a stopa lokalnog recidiva nakon Mt-a niža je i iznosi 1,3% nasuprot 3,3% nakon BCT-a. Morbiditet je kod BCT-a niži te se uglavnom, kada je to moguće, preferira BCT. U bolesnica s Mt-om zbog DCIS-a preferira se imedijatna rekonstrukcija, ovisno o želji bolesnice.

Biopsija limfnog čvora čuvara (SLNB ili SNB) nije indicirana kao rutinski zahvat nakon poštodne operacije dojke zbog DCIS-a. Prema Chin Lenn-u i sur. iz 2014., nijedna od 297 bolesnica s DCIS-om nije imala pozitivan limfni čvor čuvar. Ako se BCS učini zbog DCIS-a, a patohistološkom pretragom ustanovi se invazivni karcinom, SLNB se uvijek može učiniti naknadno. Invazivni duktalni karcinom nakon ekscizijske biopsije zbog DCIS-a dijagnosticira se u 10 – 20% slučajeva. Kada se radi mastektomija, potrebno je uvijek učiniti i SLNB jer nakon mastektomije nije više tehnički moguće učiniti SLNB s obzirom na to da su limfni putevi odstranjeni, a i kod većeg područja zahvaćenog DCIS-om može se nakon PH analize preparata kao nuznalaz naći okultni mikroinvazivni ili okultni invazivni karcinom dojke, kod kojih je SLNB uvijek indiciran. Budući da je kod bolesnica s unilateralnim DCIS-om umjereno povećan rizik za rak kontralateralne dojke, neke bolesnice traže kontralateralnu profilaktičnu mastektomiju, iako nije dokazana razlika u preživljenju.

Kirurško liječenje LCIS-a

Ako je LCIS dijagnosticiran pomoću CNB-a, ekscizijska biopsija trebala bi biti učinjena radi isključenja pridružene neoplazme. Pokazano je da se u slučaju CNB-om dijagnosticiranog LCIS-a ekscizijskom biopsijom u 15 – 38% slučajeva otkrije pridruženi DCIS ili invazivnim karcinom. I prema NCCN smjernicama potrebna je otvorena kirurška ekscizija u slučajevima LCIS-a otkrivenog s CNB-om. Prisutnost LCIS-a u kombinaciji s invazivnim karcinomom nije kontraindikacija za poštodno kirurško liječenje i nije potrebno postići negativan kirurški rub za LCIS ako je rub za invazivni karcinom negativan. Bolesnici s LCIS-om kandidati su za kemopreventivnu terapiju. PLCIS je opisan 1996., a često je lezija pridružena pleomorfnom invazivnom lobularnom karcinomu. U slučaju PLICS-a uvijek je potrebno ekscizijskom biopsijom postići negativan rub, a bolesnice s PLICS-om kandidati su za kemopreventivnu terapiju.

Patohistološka pretraga

Nakon operativnog postupka potrebno je što prije tkivo dostaviti u patološki laboratorij kako bi se pouzdano odredilo stanje hormonskih receptora i kako bi se izbjegli lažno negativni rezultati. Patohistološka obrada *in situ* karcinoma trebala bi se temeljiti na parafinskim preparatima jer tehnika smrzavanja u dijagnostici mikrokalcifikata i neinvazivnog karcinoma ima puno potencijalnih rizika. Detaljna patohistološka analiza važna je zbog eventualnog otkrivanja malih žarišta invazivnog ili mikroinvazivnog karcinoma te određivanja veličine i proširenosti DCIS-a, procjene multifokalnosti i stanja rubova, odnosno procjene je li lezija potpuno odstranjena. Patohistološko izvješće trebalo bi sadržavati: nuklearni gradus, veličinu lezije, udaljenost najbližeg ruba od lezije uz opis zahvaćenosti ruba, odnosno na-

pomenu je li zahvaćen djelomično ili ekstenzivno, orijentaciju preparata radi identifikacije eventualno zahvaćenog ruba, stanje ER, PR, a testiranje stanja HER-2 ekspresije prema smjernicama Američkog društva za kliničku onkologiju / Udruženja američkih patologa (*American Society of Clinical Oncology, ASCO / College of American Pathologists, CAP*) nije obvezno. Prilikom operacije potrebno je označiti rubove preparata. Preporučuje se označiti bar tri ruba, od kojih je najvažniji mamilarni reseksijski rub. Širina ruba (udaljenost između kraja DCIS-a i obojenog ruba), odnosno stanje rubova, najvažniji je čimbenik lokalnog recidiva kod DCIS-a. Rub može biti pozitivan – kada se tm stanice nalaze na obojenom rubu preparata, negativan – kada nema tm stanica na obojenom rubu, rub blizu – kada je DCIS udaljen < 2 mm od obojenog ruba, $i \geq 2$ mm, negativan rub – koji se trenutno u većini institucija smatra adekvatnim negativnim rubom za DCIS. Volumen – proširenost DCIS-a, volumen ekscidiranog tkiva, volumen DCIS-a blizu ruba, ekstenzivnost zahvaćenosti ruba, patohistološke karakteristike i nuklearni gradus DCIS-a čimbenici su kojima se dodatno određuje je li rub adekvatan. Reeksciziju i/ili *boost* zračenje potrebno je učiniti u slučaju pozitivnog ruba ili ruba blizu. Ako je zahvaćenost ruba ekstenzivna ili je DCIS u velikom odsječku blizu ruba ili više rubova, može biti indicirana mastektomija. Podaci u literaturi o odgovarajućem rubu razlikuju se. Metaanaliza 22 studije koje su obuhvatile 4.660 bolesnika liječenih BCS-om i RT-om pokazala je da je LR reduciran za 64% u bolesnica s negativnim rubom nasuprot bolesnicama liječenim BCS-om i RT-om s pozitivnim rubom resekcije. Rub > 2 mm bio je povezan s manjom stopom LR-a od ruba < 2 mm. Druga retrospektivna studija pokazala je na 1.100 bolesnica da negativan rub < 2 mm nije povezan s višom stopom LR-a u usporedbi s rubom > 2 mm. Prevladava stav da je rub < 2 mm indikacija za dodatne intervencije.

Lokalno liječenje - radioterapija

Radioterapija nakon BCS-a smanjuje rizik lokalnog recidiva (invazivnog i neinvazivnog) za 50%. Prema NSABP B17 studiji, u periodu praćenja od 15 godina usporedbom BCS-a s BCS-om i RT-om u DCIS-a pokazano je da je s RT-om stopa lokalnog recidiva znatno manja i iznosi 8,9% nasuprot 19,4% (bez RT-a), a sveukupno je preživljenje jednako (83% : 84%). Slični podaci dobiveni su analizom više od 100.000 bolesnica s DCIS-om iz SEER baze podataka. Nakon BCS-a RT se u manjem broju slučajeva DCIS-a s niskim rizikom može izbjeći. Budući da RT smanjuje rizik lokalnog recidiva u pošteno operiranoj dojci, ali ne i rizik razvoja karcinoma u kontralateralnoj dojci, u bolesnica u kojih je rizik ipsilateralnog recidiva jednak riziku razvoja karcinoma u kontralateralnoj dojci opravdano je izbjeći RT. Skupine niskog rizika s DCIS-om pokušavaju se identificirati prema patohistološkim kriterijima (DCIS gradusa I i II, tumor promjera $< 2,5$ cm, s negativnim rubom resekcije širine ≥ 1 cm) ili pomoću testova za analizu ekspresije gena (OncoTypeDX). Moguća je analiza ekspresije gena pomoću *Oncotype DX DCIS recurrence scorea* radi identifi-

kacije bolesnika u kojih bi se adjuvantni RT nakon BCS-a mogao izbjeći. Budući da analiza ekspresije gena u bolesnica s DCIS-om još nije rutinska, treba je uzimati u obzir u kontekstu s dobro poznatim prognostičkim čimbenicima (veličina DCIS-a, nuklearni gradus, širina negativnog ruba). Prema Hughesu i sur., RT nakon poštene kirurgije dojke može se izbjeći i kod invazivnog karcinoma dojke promjera < 2 cm, ER pozitivnog, stanja pN0, u starije dobi bolesnica (> 70 godina) koje primaju adjuvantnu hormonsku terapiju. Prema Van Nuys prognostičkom indeksu (VNPI) s rezultatom 3 – 4 i modificiranim VNPI-em prema Sveučilištu Južne Kalifornije (USC/VNPI) s rezultatom 4 – 6, nakon kirurškog liječenja DCIS-a i uz slobodni rub resekcije ≥ 10 mm – RT se kod DCIS-a također može izbjeći. Rezultati ECOG studije E5194 (*Eastern Cooperative Oncology Group*) u kojoj je uspoređivana ekscizija bez RT-a u bolesnica s DCIS-om niskog i srednjeg gradusa i promjera tumora <2,5 cm, s DCIS-om visokog gradusa i promjera tumora < 1 cm uz uvjet slobodnog ruba ≥ 3 mm i negativnog mamograma nakon ekscizije pokazali su sljedeće: 5-godišnja stopa lokoregionalnog recidiva (LRR) iznosila je 6,1% za gradus I i II i 15,3% za visoki gradus, 12-godišnja stopa LRR iznosila je 14,4% za gradus I i II i 24,6% za gradus 3. Stopa LRR-a bila je previsoka za rutinsko izostavljanje RT-a u skupini gradusa I i II. Retrospektivna studija iz 2016. koja je obuhvatila oko 32.000 bolesnica iz SEER baze podataka pokazala je da je adjuvantni RT povezan s poboljšanim preživljenjem u bolesnica s visokim gradusom, mlađe dobi i većeg tumora. *Cut off* za mlađu dob bila je dob < 60 godina, a za veličinu tm > 1,6 cm. Adjuvantni RT nije bio povezan s boljim preživljenjem ako prethodno navedeni čimbenici nisu bili prisutni. U desetogodišnjem periodu smrtnost od raka dojke u skupini bez RT-a iznosila je 2,1%, a u skupini s RT-om 1,8%. DCIS *recurrence score* (RS) bio je prospektivno procijenjen na 327 bolesnika iz spomenute E5194 studije. U preliminarnoj analizi bolesnici su svrstani u tri skupine s obzirom na rizik ipsilateralnog recidiva. Rezultati: skupina s niskim (RS < 39) - 12% LR, srednjim (RS 39 – 54) - 25% LR i visokim rizikom LR (RS > 55) - 27% LR. Slični rezultati prezentirani su na SABC 2014. g. (*San Antonio Breast Cancer Symposium*) u studiji koja je uključila > 1.500 bolesnica s DCIS-om koje su bile liječene BCS-om ili BCS-om + RT-om. Prema riziku za lokalni recidiv, bolesnice su podijeljene u skupine s niskim rizikom desetogodišnje stope LR : 12,7% i 7,5%, srednjim rizikom – 33,0 i 13,6% i visokim rizikom LR/10g 27,8% i 20,5%. I ovdje je stopa LR-a u ipsilateralnoj dojci u skupini s niskim rizikom bila previsoka za rutinsko izostavljanje RT-a. Potrebna su daljnja ispitivanja.

Sistemska liječenje

Sistemska liječenje DCIS-a

Primarna uloga sistemskog liječenja jest reducirati rizik za invazivni rak dojke u ipsilateralnoj ili kontralateralnoj dojci te spriječiti razvoj distalnih metastaza. *In situ* karcinomi dojke ne daju distalne metastaze, pa se kemoterapija kod DCIS-a

ne provodi. S obzirom na to da je polovica LR-a kod DCIS-a invazivni karcinom, a estrogen/progesteron hormonski receptori (ER/PR) pozitivni su u otprilike 75% DCIS-a, endokrina terapija provodi se u većine ER/PR pozitivnih duktalnih karcinoma *in situ*. U ER/PR pozitivnih DCIS-a preporučuje se adjuvantna endokrina terapija tijekom pet godina, tamoksifen u premenopauzalnih i tamoksifen ili anastrozol u postmenopauzalnih žena. U SAD-u je trenutno odobreno samo liječenje DCIS-a tamoksifenom, iako podaci pokazuju da je i aromatazni inhibitor anastrozol prihvatljiva opcija liječenja. Endokrina terapija smanjuje stopu lokalnog recidiva, a nije pokazano da poduljuje i preživljenje. U bolesnica s ER/PR negativnim DCIS-om adjuvantna hormonska terapija ne daje se rutinski, iako se može davati radi prevencije nastanka novog ER/PR pozitivnog karcinoma. U bolesnica s DCIS-om i bilateralnom mastektomijom adjuvantna hormonska terapija nije indicirana, jer su štetne nuspojave liječenja tamoksifenom veće od eventualne prednosti koje bi imalo njegovo korištenje. Tamoksifen u petogodišnjem razdoblju najčešće je korišten lijek u prevenciji LR-a ipsilateralne dojke i pojavnosti novog karcinoma u kontralateralnoj dojci u ER/PR pozitivnih DCIS-ova. Rizik nuspojava njegova korištenja koje uključuju povećani rizik za karcinom endometrija i tromboembolijske incidente relativno je mali. Više studija u žena s DCIS-om liječenih BCT-om pokazalo je da je tamoksifen efikasan u redukciji rizika za invazivni karcinom, s adjuvantnom radioterapijom ili bez nje, ali da ne utječe na preživljenje. To su pokazale i dvije randomizirane studije NASBP B-24 i studija UK/ANZ DCIS, koje su zajedno obuhvatile 3.375 bolesnica. U 10-godišnjem periodu pokazano je znatno smanjenje svih pojava raka dojke u ipsilateralnoj i kontralateralnoj dojci u ER/PR pozitivnih DCIS-ova. Znatne koristi upotrebe tamoksifena kod ER negativnih DCIS-ova nisu primijećene.

Aromatazni inhibitor (AI) anastrozol prihvatljiva je alternativa tamoksifenu u postmenopauzalnih žena s DCIS-om. Toksični učinci AI-ja uključuju smanjenje gustoće kostiju, frakture i veći rizik od kardiovaskularnih incidenata. Studija NRG Oncology/NSABP B-35, koja je obuhvatila više od 3.100 postmenopauzalnih žena s ER pozitivnim DCIS-om liječenih prethodno BCT-om, pokazala je da terapija anastrozolum tijekom pet godina smanjuje stopu pojave raka dojke, uključujući i pojavu invazivnog karcinoma tijekom deset godina u usporedbi s terapijom tamoksifenom tijekom pet godina. Produljeno je i preživljenje bez znakova bolesti tijekom deset godina: 93,1% u skupini s anastrozolum nasuprot 89,1% u skupini s tamoksifenom, dok je sveukupno preživljenje tijekom deset godina bilo približno jednako za obje skupine i iznosilo je 92%. Današnji je stav da antiHER-2 terapija u DCIS-a nije indicirana. Limitirani podaci govore da jedna doza trastuzumaba u bolesnica s HER-2 pozitivnim DCIS-om nije izazvala imunološki odgovor. Kod DCIS-a je češće izražena prekomjerna ekspresija HER-2 gena nego kod invazivnog karcinoma dojke. Prema jednoj studiji, na 708 malignih lezija HER-2 pozitivno bilo je 56% DCIS-a i 15% invazivnih karcinoma dojke. Studija NSABP B43 trebala bi procijeniti učinak dvije doze trastuzumaba istovremeno s RT-om u BCS-om liječenih HER-2 pozitivnih

DCIS-a. Studijom je obuhvaćeno više od 1.100 bolesnica s HER-2 pozitivnim DCIS-om, koji su odabrani od skupine s više od 5.600 slučajeva DCIS-a, od kojih je 34,9% bilo HER-2 pozitivno.

Sistemska liječenje LCIS-a

Liječenje bolesnica s AH-om i LCIS-om uključuje pojačani nadzor i kemoprevenciju selektivnim estrogen receptor modulatorima (SERM, tamoksifen ili raloksifen) ili aromataznim inhibitorima (AI, anastrozol ili egzemestan). U postmenopauzalnih žena s visokorizičnim ER pozitivnim lezijama obje opcije kemoprevencije dolaze u obzir. Bolesnicama koje preferiraju SERM, ako žele bolju prevenciju raka dojke, sugerira se tamoksifen, a ako žele i manji rizik od pridruženog karcinoma endometrija i tromboembolijskih komplikacija, raloksifen. U premenopauzalnih žena s lezijama visokog rizika preferira se tamoksifen. Pokazano je da kemoprevencija tamoksifenom reducira rizik za invazivni karcinom za otprilike 40%.

PRAĆENJE BOLESNICA S NEINVAZIVNIM KARCINOMOM DOJKE

Pojačan nadzor uključuje klinički pregled svakih šest mjeseci, mjesečni samopregled dojki, godišnji mamogram i eventualno kontrolne preglede MR-om. Smjernice Američkog društva za rak (*American Cancer Society*, ACS) i NCCN-a uključuju MR skrining u visokorizičnih žena (koje imaju rizik za rak dojke tijekom života viši 20 – 25%), međutim nema podataka koji podržavaju godišnji MR skrining u bolesnica s lezijama visokog rizika (AH, FEA, LCIS).

Povratak maligne bolesti nakon liječenja

Cilj praćenja bolesnica nakon liječenja DCIS-a jest rano prepoznati i liječiti recidiv bolesti ili novonastali primarni tumor. Bolesnice se nadziru na redovitim kliničkim pregledima, obveznim godišnjim mamografskim kontrolama i, prema potrebi, drugim slikovnim i laboratorijskim pretragama. Otprilike polovica lokoregionalnih recidiva kod DCIS-a čini invazivni karcinom dojke. U bolesnica s lokalnim recidivom nakon poštodne operacije dojke i RT-a potrebno je učiniti mastektomiju jer nisu kandidati za ponovni RT. U bolesnica liječenih poštedom operacijom bez RT-a izbor liječenja ovisi o proširenosti bolesti, a u obzir dolazi ponovna poštodna operacija ili mastektomija. U bolesnica s lokalnim recidivom nakon mastektomije s rekonstrukcijom ili bez nje potrebna je najčešće samo široka ekscizija oko recidiva, a u obzir dolazi i postekscizijski RT. U liječenju bolesnica s invazivnim recidivom potrebno je učiniti i procjenu stanja limfnih čvorova pazuha (SLNB ako nije ranije učinjen uz klinički i dijagnostički negativnu aksilu ili aksilarna disekcija) prema protokolu liječenja invazivnog karcinoma. Potrebna je i dijagnostička obrada radi procjene proširenosti invazivne maligne bolesti regionalno i distalno.

Adjuvantna hormonska terapija

Nakon pojave recidiva DCIS-a u žena koje je ranije nisu dobivale najčešće se ordinira endokrina terapija kao kemoprevencija. Pitanje nastavka endokrine terapije u žena koje su dobivale tamoksifen a imaju recidiv DCIS-a nije jasno definirano. Odluku je najbolje donijeti multidisciplinarno. Mogućnosti su prekid terapije, promjena endokrine terapije (s aromataznim inhibitorom u postmenopauzalnih žena ako je prethodno rabljen tamoksifen) ili nastavak terapije tamoksifenom.

PROGNOZA

Uz odgovarajuće liječenje, koje podrazumijeva potpuno odstranjenje lezije, prognoza dukalnog karcinoma *in situ* izvrsna je. Tome svakako pridonosi rano otkrivanje pomoću probirne mamografije, detaljna patohistološka pretraga stanja rubova i adjuvantna endokrina terapija. Prema analizi više od 100.000 bolesnica s DCIS-om (iz SEER baze podataka), dvadesetogodišnja smrtnost od raka dojke u žena s DCIS-om iznosi 3,3%, rizik od ipsilateralnog recidiva invazivnog karcinoma u dvadesetogodišnjem periodu iznosi 5,9%, a rizik pojave invazivnog raka dojke u kontralateralnoj dojci 6,2%. Prediktivni čimbenik većeg rizika smrtnosti jest dijagnoza DCIS-a u mlađoj dobi (< 35 godina) i crna rasa.

ULOGA HORMONSKE TERAPIJE U PREVENCIJI RAKA DOJKE

U žena s povećanim rizikom za rak dojke (a u toj skupini nalaze se i žene s neinvazivnim rakom dojke) endokrina terapija može znatno smanjiti rizik za invazivni rak dojke. Prema smjernicama Američkog društva za kliničku onkologiju (*American Society of Clinical Oncology*, ASCO) i Američke jedinice za preventivno djelovanje (*United States Preventive Services Task Force*, USPSTF) te NCCN smjernicama, prevenciju raka dojke hormonskom terapijom preporučeno je provesti kod: žena s povećanim rizikom dobi ≥ 35 godina ili starije dobi s očekivanim trajanjem života najmanje 10 godina, u žena s neinvazivnim rakom dojke uključujući LCIS i atipičnu hiperplaziju (ADH i ALH), u žena s petogodišnjim rizikom $\geq 1,7\%$ (određenim modificiranim testom procjene rizika po Gailu). Bilateralna profilaktična mastektomija kao najefikasnija mjera prevencije raka dojke dolazi u obzir samo u žena s dokazanim mutacijama BRCA1 i BRCA2 gena u kojih je rizik raka dojke tijekom života $> 50\%$.

U hormonskoj terapiji za prevenciju raka dojke mogu se koristiti tamoksifen i raloksifen od lijekova iz SERM skupine (*Selective estrogen receptor modulators*) ili anastrozol i eksemestan iz skupine aromataznih inhibitora. Korisnost tamoksifena prikazana je 2013. u USPSTF metaanalizi. U usporedbi s placebom, korištenje tamoksifena tijekom petogodišnjeg razdoblja rezultiralo je: smanjenjem rizika invazivnog raka dojke – 7 slučajeva na 1.000 žena preko 5 godina, znatnoj redukciji

incidencije nevertebralnih fraktura – 3 slučaja na 1.000 žena. Razlike u smrtnosti od raka dojke ili drugih uzroka smrtnosti nije bilo. IBIS-1 studija (*International Breast Cancer Intervention Study I*) koja je uključivala preko 7.000 žena u dobi 30 – 75 godina pokazala je da tamoksifen tijekom duljeg razdoblja smanjuje rizik od raka dojke s pozitivnim hormonskim receptorima. U usporedbi s placebom, tamoksifen je smanjio rizik invazivnog raka dojke u razdoblju 0 – 10 godina (HR(hazard ratio)0,72, 95% CI 0,59 – 0,88) i u razdoblju nakon 10 godina (HR 0,69, 95% CI 0,54 – 0,81). Smanjenje rizika bilo je prisutno samo za rak dojke s pozitivnim steroidnim receptorima (HR 0,66, 95% CI 0,54 – 0,81), ne i za rak dojke s negativnim hormonskim receptorima (HR 1,05, 95% CI 0,71 – 1,57). Rizici uzimanja tamoksifena uključuju: povećanu incidenciju karcinoma endometrija (4 slučaja na 1.000 žena) i povećanu incidenciju tromboembolijskih incidenata (4 slučaja na 1.000 žena). Iako je povećana učestalost tih rizika u usporedbi s placebom, njihova sveukupna incidencija vrlo je mala u usporedbi s prednostima redukcije rizika raka dojke korištenjem tamoksifena. U spomenutoj metaanalizi USPSTF iz 2013. usporedbom efikasnosti tamoksifena i raloksifena ustanovljeno je da korištenjem tih lijekova tijekom pet godina dolazi do smanjenja incidencije raka dojke u 7 – 9 slučajeva na 1.000 žena. Također je povećan rizik tromboembolijskih komplikacija u 4 – 7 slučajeva na 1.000 žena tijekom petogodišnjeg razdoblja. U jednoj od studija iz metaanalize (*Study of Tamoxifen And Raloxifene*) pokazano je da je tamoksifen malo efikasniji u prevenciji invazivnog raka dojke, dok raloksifen ima manje komplikacija.

Od inhibitora aromataze u prevenciji raka dojke ispitivani su anastrozol i eksemestan. U IBIS II studiji, koja je obuhvatila oko 4.000 postmenopauzalnih žena s visokim rizikom raka dojke (uključujući kriteriji visokog rizika bili su definirani kao dva ili više srodnika s rakom dojke, majka ili sestra s rakom dojke u dobi < 50 godina, majka ili sestra s bilateralnim rakom dojke, visok rizik benignih bolesti dojke), usporedbom učinka anastrozola i placeba tijekom petogodišnjeg razdoblja utvrđeno je da je rizik invazivnog raka dojke korištenjem anastrozola reduciran za 50% (32 slučaja (2%) nasuprot 64 slučaja (3%) uz HR 0,47, 95% CI 0,32 – 0,68). Korištenje anastrozola rezultiralo je i sličnim smanjenjem incidencije DCIS-a. Nuspojave anastrozola manifestirale su se u smislu muskulo-skeletnih, povišenog tlaka, suhoće vagine i vazomotornih simptoma.

Smjernice USPSTF i ASCO preporučuju korištenje endokrine terapije u žena s visokim rizikom raka dojke, a US FDA (*Food and Drug Administration*) prihvaća samo takoksifen i raloksifen kao lijekove za redukciju rizika raka dojke u primarnoj prevenciji. Prema rezultatima studija, postmenopauzalne žene mogu uzimati i SERM lijekove (tamoksifen ili raloksifen) i aromatazne inhibitore (anastrozol ili eksemestan). Direktna komparacija efikasnosti kemoprevencije SERM lijekovima nasuprot aromataznim inhibitorima nije još učinjena. U premenopauzalnih žena s visokim rizikom raka dojke preporučena kemoprevencija jest tamoksifen tijekom pet godina (prema preporukama ASCO i USPSTF). Aromatazni inhibitori kontraindicirani su u žena s intaktnom funkcijom jajnika.

ZAKLJUČAK

Glavna terapijska dvojba kod neinvazivnog karcinoma *in situ* leži u pitanju – je li provedenim liječenjem spriječen razvoj invazivnog karcinoma, što je i glavni cilj liječenja. Iz toga proizlaze ostale dvojbe (je li lezija odstranjena u cijelosti, koliki je rizik od povrata maligne bolesti nakon liječenja, koji će neliječeni DCIS ili LCIS napredovati u invazivni karcinom...). Pri liječenju određene bolesnice mogu se pojaviti i određene terapijske dvojbe (je li potrebno učiniti poštudnu operaciju ili mastektomiju, može li se RT izbjeći, je li potrebno adjuvantno hormonsko liječenje, koje adjuvantno hormonsko liječenje ordinirati...?). Većina dvojbi može se riješiti multidisciplinarnim pristupom. Uz odličnu prognozu liječenja neinvazivnog raka dojke, dobra informiranost bolesnice i poštivanje njezinih želja prilikom liječenja kada je to medicinski opravdano znatno pridonosi uspjehu liječenja u smislu definicije zdravlja i kao stanja socijalnog, mentalnog i duhovnog blagostanja.

Literatura

- [1] ALFRED C. Ductal carcinoma in situ. In: Diseases of the Breast, 4th, Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK (Eds), Lippincott-Raven, Philadelphia 2009. p.321.
- [2] ALLRED DC, ANDERSON SJ, PAIK S, et al. Adjuvant tamoxifen reduces subsequent breast cancer in women with estrogen receptor-positive ductal carcinoma in situ: a study based on NSABP protocol B-24. J Clin Oncol 2012; 30:1268.
- [3] ALLRED DC. Ductal carcinoma in situ: terminology, classification, and natural history. J Natl Cancer Inst Monogr 2010; 2010:134.
- [4] (American Joint Committee on Cancer) Cancer Staging Manual, 7th edition, Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al (Eds), Springer, New York 2010.
- [5] BAE MS, MOON WK, CHO N, et al. Patient age and tumor size determine the cancer yield of preoperative bilateral breast MRI in women with ductal carcinoma in situ. AJR Am J Roentgenol 2013; 201:684.
- [6] BERRY DA, CRONIN KA, PLEVITIS SK, et al. Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer. N Engl J Med 2005; 353:1784.
- [7] BLEICHER RJ. Ductal carcinoma in situ. Surg Clin North Am 2013; 93:393.
- [8] BUCHANAN CL, FLYNN LW, MURRAY MP, et al. Is pleomorphic lobular carcinoma really a distinct clinical entity? J Surg Oncol 2008; 98:314.
- [9] CHIN-LENN L, MACK LA, TEMPLE W, et al. Predictors of treatment with mastectomy, use of sentinel lymph node biopsy and upstaging to invasive cancer in patients diagnosed with breast ductal carcinoma in situ (DCIS) on core biopsy. Ann Surg Oncol 2014; 21:66.
- [10] COLLINS LC, BAER HJ, TAMIMI RM, et al. Magnitude and laterality of breast cancer risk according to histologic type of atypical hyperplasia: results from the Nurses' Health Study. Cancer 2007; 109:180.
- [11] Consensus Conference on the classification of ductal carcinoma in situ. The Consensus Conference Committee. Cancer 1997; 80:1798.

- [12] CUZICK J, SESTAK I, CAWTHORN S, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: extended long-term follow-up of the IBIS-I breast cancer prevention trial. *Lancet Oncol* 2015; 16:67.
- [13] DONKER M, LITIÈRE S, WERUTSKY G, et al. Breast-conserving treatment with or without radiotherapy in ductal carcinoma In Situ: 15-year recurrence rates and outcome after a recurrence, from the EORTC 10853 randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2013; 31:4054.
- [14] DUNNE C, BURKE JP, MORROW M, KELL MR. Effect of margin status on local recurrence after breast conservation and radiation therapy for ductal carcinoma in situ. *J Clin Oncol* 2009; 27:1615.
- [15] FAVERLY DR, HOLLAND R, BURGERS L. An original stereomicroscopic analysis of the mammary glandular three. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1992;421:115-19.
- [16] FISHER B, COSTANTINO JP, WICKERHAM DL, et al. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: current status of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97:1652.
- [17] GAPSTUR SM, MORROW M, SELLERS TA. Hormone replacement therapy and risk of breast cancer with a favorable histology: results of the Iowa Women's Health Study. *JAMA* 1999; 281:2091.
- [18] GOODWIN A, PARKER S, GHERSI D, WILCKEN N. Post-operative radiotherapy for ductal carcinoma in situ of the breast--a systematic review of the randomised trials. *Breast* 2009; 18:143.
- [19] GROOT G, REES H, PAHWA P, et al. Predicting local recurrence following breast-conserving therapy for early stage breast cancer: the significance of a narrow (≤ 2 mm) surgical resection margin. *J Surg Oncol* 2011; 103:212.
- [20] HAMMOND ME, HAYES DF, DOWSETT M, et al. American Society of Clinical Oncology/College Of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28:2784.
- [21] HOLLAND R, HENDRIKS JH, VEBEEK AL, et al. Extent, distribution, and mammographic/histological correlations of breast ductal carcinoma in situ. *Lancet* 1990; 335:519.
- [22] HUGHES LL, WANG M, PAGE DL, et al. Local excision alone without irradiation for ductal carcinoma in situ of the breast: a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2009; 27:5319.
- [23] 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(19):2382-7.
- [24] HWANG ES, MCLENNAN JL, MOORE DH, et al. Ductal carcinoma in situ in BRCA mutation carriers. *J Clin Oncol* 2007; 25:642.
- [25] KERLIKOWSKA K. Epidemiology of Ductal Carcinoma in Situ. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2010; 41: 139-141.
- [26] KERLIKOWSKA K, BARCLAY J, GRADY D, et al. Comparison of risk factors for ductal carcinoma in situ and invasive breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89:76.

- [27] KOHLER BA, SHERMAN RL, HOWLADER N, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2011, Featuring Incidence of Breast Cancer Subtypes by Race/Ethnicity, Poverty, and State. *J Natl Cancer Inst* 2015; 107:djv048.
- [28] KUERER HM, ALBARRACIN CT, YANG WT, et al. Ductal carcinoma in situ: state of the science and roadmap to advance the field. *J Clin Oncol* 2009; 27:279.
- [29] KUERER HM, BUZDAR AU, MITTENDORF EA, et al. Biologic and immunologic effects of preoperative trastuzumab for ductal carcinoma in situ of the breast. *Cancer* 2011; 117:39.
- [30] LAGIOS MD. Practical pathology of duct carcinoma in situ: How to derive optimal data from the pathologic examination. In: *Ductal Carcinoma of the Breast*, Silverstein MJ (Ed), Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia 2002. p.207.
- [31] MARGOLESE RG, CECCHINI RS, JULIAN TB, et al. Anastrozole versus tamoxifen in postmenopausal women with ductal carcinoma in situ undergoing lumpectomy plus radiotherapy (NSABP B-35): a randomised, double-blind, phase 3 clinical trial. *Lancet* 2016; 387:849.
- [32] Medications for Risk Reduction of Primary Breast Cancer in Women. <http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf/uspbrpv.htm> (Accessed on October 02, 2013).
- [33] NAROD SA, IQBAL J, GIANNAKEAS V, et al. Breast Cancer Mortality After a Diagnosis of Ductal Carcinoma In Situ. *JAMA Oncol* 2015; 1:888.
- [34] National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical practice guidelines in oncology. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp (Accessed on February 27, 2016).
- [35] NCCN Guidelines for Detection, Prevention, & Risk Reduction: Breast Cancer Risk Reduction http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast_risk.pdf (Accessed on March 02, 2016).
- [36] NELSON HD, SMITH ME, GRIFFIN JC, Fu R. Use of medications to reduce risk for primary breast cancer: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2013; 158:604.
- [37] PINDER SE, DUGGAN C, ELLIS IO, et al. A new pathological system for grading DCIS with improved prediction of local recurrence: results from the UKCCCR/ANZ DCIS trial. *Br J Cancer* 2010; 103:94.
- [38] RAKOVITCH E NOFECH-MOZES S HANNA W, et al. A large prospectively-designed study of the DCIS score: Predicting recurrence risk after local excision for ductal carcinoma in situ patients with and without irradiation. 2014 San Antonio Breast Cancer Symposium. Abstr S5-04.
- [39] SAGARA Y, FREEDMAN RA, VAZ-LUIS I, et al. Patient Prognostic Score and Associations With Survival Improvement Offered by Radiotherapy After Breast-Conserving Surgery for Ductal Carcinoma In Situ: A Population-Based Longitudinal Cohort Study. *J Clin Oncol* 2016; 34:1190.
- [40] SCHNITT SJ, COLLINS LC. Pathology of benign breast disorders. In: *Breast Diseases*, 4th edition, Harris JR. (Ed), Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia 2010. p.69.
- [41] SIEGEL RL, MILLER KD, JEMAL A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin* 2015; 65:5.

- [42] SOLIN LJ, GRAY R, BAEHNER FL, et al. A multigene expression assay to predict local recurrence risk for ductal carcinoma in situ of the breast. *J Natl Cancer Inst* 2013; 105:701.
- [43] SOLIN LJ, GRAY R, HUGHES LL, et al. Surgical Excision Without Radiation for Ductal Carcinoma in Situ of the Breast: 12-Year Results From the ECOG-ACRIN E5194 Study. *J Clin Oncol* 2015; 33:3938.
- [44] STALEY H, MCCALLUM I, BRUCE J. Postoperative tamoxifen for ductal carcinoma in situ. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 10:CD007847.
- [45] Subhedar P, Olcese C, Patil S, et al. Decreasing Recurrence Rates for Ductal Carcinoma In Situ: Analysis of 2996 Women Treated with Breast-Conserving Surgery Over 30 Years. *Ann Surg Oncol* 2015; 22:3273.
- [46] TAVASOLLI FA, SCHNITT SJ, HOEFLER H, et al. Intraductal proliferative lesions. In: *World Health Organization Classification of Tumours, Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs*, Tavassoli FA, Devilee P. (Eds), IARC Press, Lyon France, 2003. p.63.
- [47] VANDERWALDE LH, DANG CM, BRESEE C, PHILLIPS EH. Discordance between pathologic and radiologic tumor size on breast MRI may contribute to increased re-excision rates. *Am Surg* 2011; 77:1361.
- [48] VAN ZEE KJ, SUBHEDAR P, OLCESE C, et al. Relationship Between Margin Width and Recurrence of Ductal Carcinoma In Situ: Analysis of 2996 Women Treated With Breast-conserving Surgery for 30 Years. *Ann Surg* 2015; 262:623.
- [49] VIRNIG BA, TUTTLE TM, SHAMLIYAN T, i sur.: Ductal Carcinoma In Situ of the Breast: A Systemic Review of Incidence, Treatment, and Outcomes. *J Natl cancer Inst* 2010; 102(3):170-178.
- [50] VISVANATHAN K, CHLEBOWSKI RT, HURLEY P, et al. American society of clinical oncology clinical practice guideline update on the use of pharmacologic interventions including tamoxifen, raloxifene, and aromatase inhibition for breast cancer risk reduction. *J Clin Oncol* 2009; 27:3235.
- [51] WAPNIR IL, DIGNAM JJ, FISHER B, et al. Long-term outcomes of invasive ipsilateral breast tumor recurrences after lumpectomy in NSABP B-17 and B-24 randomized clinical trials for DCIS. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103:478.
- [52] WOLFF AC, HAMMOND ME, SCHWARTZ JN, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *Arch Pathol Lab Med* 2007; 131:18.

RADIOTERAPIJA KARCINOMA DOJKE

Fedor Šantek

Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu
KBC Zagreb, Klinika za onkologiju

Sažetak

Radioterapija je učinkovita metoda liječenja karcinoma dojke, danas s jasno istraženim rezultatima kontrolirane primjene u velikim kliničkim studijama, što joj daje visoko mjesto u liječenju te bolesti u medicini zasnovanoj na dokazima. U zadnjih 25 godina publicirani su brojni rezultati koji jasno definiraju mjesto radioterapije u liječenju raka dojke: dukalnoga karcinoma *in situ* (primjerice – 10853 studija *EORTC Breast Cancer Cooperative Group* i *EORTC Radiotherapy Group*), ranoga raka dojke nakon poštenog kirurškog zahvata (primjerice metaanaliza individualnih podataka 10.801 bolesnice iz 17 randomiziranih studija) te radioterapije torakalne stijenke nakon mastektomije uključivši i rekonstrukciju, PMXRT, primjerice evaluirane u dvije velike danske studije i u jednoj kanadskoj studiji, o kojima će biti riječi u ovome radu. U svim studijama liječenja ranoga raka dojke ustanovljeno je da radioterapija povećava ukupno preživljenje te smanjuje rizik od relapsa bolesti, dok u liječenju DCIS-a za sada imamo potvrde o smanjenju rizika od relapsa, a pitanje preživljenja i dalje se istražuje. Definirane su jasne smjernice o uporabi zračenja raka dojke po stadijima, od ranih stadija do metastatske bolesti i specijalnih kliničkih entiteta.

Radioterapijske tehnike izuzetno se sofisticirano razvijaju s minimiziranjem sekvela zračenja, te se primjenjuje 3D konformalna radioterapija uz CT planiranje, a razvijeni su i sustavi kontrole respiratorne pomičnosti grudnoga koša. I radioterapija moduliranog intenziteta (IMRT) primjenjuje se radi daljnjih umanjivanja toksičnosti. U tijeku su studije APBI (akcelerirana parcijalna iradijacija dojke), bilo intraoperativne bilo perkutane primjene, s ciljem smanjenja trajanja iradijacije i ozračivanja manjih volumena radiobiološki većim dozama, čime bi porasla učinkovitost iradijacije uz još manje izlaganje organa riziku.

Ključne riječi: karcinom dojke; radioterapija; kliničke studije; smjernice; tehnike zračenja.

UVOD

Radioterapija kao metoda liječenja malignih tumora jedna je od najstarijih i najučinkovitijih. Dulju tradiciju i učinkovitost u povijesti medicine u liječenju raka općenito ima samo kirurgija. Od prve zabilježene publikacije o uporabi zračenja u liječenju limfoma 1902. u Chicagu, koju je objavio tamošnji kirurg Pusey te godine, do danas je prošlo već 114 godina [1]. Tijekom toga vremena u liječenju mnogih malignih bolesti uloga zračenja više se puta bitno mijenjala. Stavovi su se kretali između dva ekstrema: od pretjeranih očekivanja do negiranja i zanemarivanja. To se događalo u pravilu pod utjecajima pojava novih metoda liječenja malignih bolesti, manje ili više učinkovitih, a koje su isto tako bile podložne promjenama vrednovanja učinkovitosti i toksičnosti, kao što se to u zadnjih 10 godina vidi na redefiniranju stajališta o sustavnome liječenju citostaticima [2]. Drugi bitan čimbenik svakako je usavršavanje postojećih i pojava novih tehnika, koje su sve uspješnije umanjivale neželjene učinke i omogućavale selektivnost i bolju kontrolu u primjeni radioterapije.

Izuzetak od tih kretanja nikako nije promjenljiva uloga radioterapije u liječenju raka dojke, najučestalijega tumora u žena u svijetu danas. Godišnje se registrira u cijelome svijetu više od 1,67 milijuna novih slučajeva raka dojke (25% od svih malignoma u žena), s ukupno oko 522.000 žena umrlih od te bolesti. Po incidenciji raka dojke nema toliko bitne razlike u dijelovima svijeta prema stupnju razvijenosti, međutim, što se tiče mortaliteta, rak dojke evidentno je najučestaliji uzrok smrti od malignih bolesti u žena u manje razvijenim dijelovima svijeta, dok je drugi po smrtnosti od svih vrsta raka u razvijenim zemljama. Danas postoji vrlo velika razlika u smrtnosti žena od raka dojke u svijetu po razvijenosti, u smislu manje smrtnosti u zemljama razvijenijega svijeta, pa je to pitanje jedan od najizrazitijih pokazatelja razvitka medicine i tehnologije neke sredine [3,4].

Iradijacija je u liječenju raka dojke danas zastupljena u velikoj većini protokola liječenja i u praktički svim stadijima te bolesti. Razvijeni postupnici definiraju podskupine bolesnica koje imaju jasni, na medicini zasnovanoj na dokazima istraženi benefit od pojedine procedure u liječenju, s temeljem u relevantnim kliničkim studijama. Tako se primjerice smjernice za liječenje raka dojke američke Nacionalne komprehenzivne onkološke mreže (NCCN), na kojima koncipiramo daljnje i hrvatske smjernice i naputke, koriste razinom dokaza 2A za svoje preporuke [5].

Principe radioterapije u liječenju raka dojke možemo razmatrati prema pojedinoj vrsti bolesti i klinički specifičnim entitetima, kako je to uobičajeno u velikim svjetskim preglednicima smjernica [5]:

- 1.) Neinvazivni karcinomi: karcinomi *in situ* (lobularni i duktalni);
- 2.) Invazivni karcinom dojke: stadiji I, IIA, IIB i IIIA /T3N1M0/, stadij III, stadij IV;
- 3.) Specijalni klinički entiteti: Pagetova bolest, filoidni (*phylloides*) tumori, karcinom dojke u trudnoći, inflamirani rak dojke te tzv. „aksilarni“ karcinom dojke.

U daljnjem preglednom tekstu razmotrit će se principi suvremenih radioterapijskih tehnika i pristupa te će se objasniti načela individualiziranoga planiranja i provođenja radioterapije u liječenju raka dojke pojedinih entiteta i stadija.

Ad. 1.) Neinvazivni karcinomi dojke

Oba entiteta, LCIS (lobularni karcinom *in situ*) i DCIS (duktalni karcinom *in situ*), zahtijevaju pažljivu histopatološku reevaluaciju prije kliničkoga odlučivanja, jer ih može biti teže diferencijalnodijagnostički razlikovati od atipične hiperplazije, ali i od invazivnih karcinoma u stadiju rane invazije.

1.1. Lobularni karcinom *in situ*

Klasični lobularni karcinom *in situ* (LCIS) ne zahtijeva kirurški tretman ni radioterapiju. Njegova „pleomorfna“ varijanta može zahtijevati daljnje procedure radi većega potencijala razvitka u invazivni karcinom, no za to do sada nisu razvijene jasne smjernice. Bolesnicama se preporučuje strukturirani program kliničkoga praćenja.

1.2. Duktalni karcinom *in situ*

Kako su kirurške smjernice u liječenju duktalnoga karcinoma *in situ* (DCIS) poštediti ili radikalni kirurški zahvat, postoje i jasno definirane skupine bolesnica s indikacijom za radioterapiju [6].

Poštediti kirurški zahvati (tumorektomija, kvadrantektomija, segmentektomija, lumpektomija) s postignutim zadovoljavajućim rubovima resekcije (R0, generalno margine veće od 1 cm) nisu kandidati za aksilarnu disekciju limfonoda. U bolesnica s opsežnijim detektiranim obuhvatom bolesti u samoj dojci indicirana je totalna mastektomija, a može se opcionalno razmatrati i sentinel biopsija limfonoda. Ovisno o statusu estrogenskih receptora, radi redukcije rizika od relapsa bolesti uključuje se tamoksifen (preporuka i u premenopauzi i postmenopauzi) ili inhibitori aromataze, posebice u postmenopauzalnih bolesnica [7-9].

Radioterapija cijele dojke nakon bilo koje pošteditne operacije standardni je postupak u DCIS-u. Cijela dojka trebala bi, prema tome standardu, primiti doze 46 – 50 Gy u 23 – 25 frakcija, po shemi 5 frakcija tjedno [5]. U bolesnica s nižim rizikom od povrata bolesti, dakle s adekvatnim rubovima resekcije, postoje studije u kojima je zabilježen benefit glede smanjenja rizika od lokalnoga povratka bolesti uporabom postoperativne iradijacije, no nema jasnoga benefita u ukupnome preživljenju bolesnica [10-13]. Radi što kvalitetnije isporuke iradijacije na ciljni volumen s minimiziranjem sekvela, valja primijeniti konformalnu 3D radioterapiju ako je dostupna, a može se primijeniti i IMRT (IMRT = *Intensity-modulated radiation therapy*) [14].

Većina relapsa bolesti nakon inicijalnoga liječenja DCIS-a smještena je u samoj dojci, najčešće uz mjesto inicijalnoga tumorskoga ležišta. Onda kad je inicijalno li-

ječenje bilo poštediti kirurški zahvat s radioterapijom, u slučajevima nakon relapsa bolesti indicirana je mastektomija [15,16].

Ad. 2.) Invazivni karcinom dojke

U liječenju ranih stadija raka dojke I, IIA, IIB i IIIA /T3N1M0/ izbor adekvatnoga kirurškoga zahvata i potom karakteristike tumora dobivene patohistološkom analizom čimbenika proliferacije tumora, njegove lokoregionalne proširenosti i ekspresije receptorskih sustava steroidnih receptora i her-2/neu sustava, determiniraju daljnu uporabu radioterapije [17].

Iradijacija cijele dojke (WBI = *Whole Breast Irradiation*) preporučuje se svakako nakon svakoga poštenoga kirurškoga zahvata, u slučaju pozitivnih aksilarnih limfonoda s *evidence-based* razinom 1, a u slučaju negativnih s razinom 2A [5,17,18]. Te preporuke baziraju se na metaanalizi EBCTGC i pokazuju redukciju 10-godišnjega rizika od recidiva s 35% na 19% te signifikantnu redukciju 15-godišnje smrtnosti od karcinoma dojke s 25% na 21% [18].

Pitanje izostavljanja iradijacije nakon pošteditne operacije u ranome stadiju karcinoma dojke može se razmatrati samo za specifične podskupine bolesnica starije životne dobi, ovisno o kvaliteti razine resekcije i resekcijskim marginama [19].

2.1. Iradijacija cijele dojke (WBI)

Cijela dojka kao ciljni volumen u liječenju invazivnoga raka dojke trebala bi dobiti doze 46 – 50 Gy u 23 – 25 frakcija, zračeno klasičnim frakcioniranjem po 2 Gy dnevno, 5 frakcija tjedno. Alternativni režim koji se preporučuje jest hipofrakcijski, 40 – 42,5 Gy u 15 – 16 frakcija, po 5 frakcija tjedno [20,21]. Preporučljiv je *boost* na tumorsko ležište u dozi 10 – 16 Gy kroz 4 – 8 frakcija [22,23]. *Boost* doza na tumorsko ležište može se isporučiti fotonima, elektronima ili brahiterapijom.

2.2. Iradijacija torakalne stijenke nakon mastektomije uključujući i rekonstrukciju dojke

Suvremeno shvaćanje uloge radioterapije u liječenju ranoga karcinoma dojke nakon mastektomije (PMXRT = radioterapija nakon mastektomije) bazira se na tri velike randomizirane prospektivne kliničke studije koje su se provodile između 1997. i 1999. godine: dvije velike danske i jednoj kanadskoj [24-27]. U dvije velike danske studije bilo je uključeno oko 1.400 bolesnica, a u kanadsku studiju njih 318. Sve bolesnice bile su inicijalno podvrgnute mastektomiji i liječene adjuvantnom kemoterapijom, a bile su randomizirane u dvije velike skupine: s uporabom PMXRT-a i bez nje. Osim očekivanoga benefita glede lokalne kontrole bolesti, sve tri studije pokazale su signifikantno povećanje preživljenja bolesnica liječenih radioterapijom nakon mastektomije [24-26].

Prema rezultatima navedenih studija, opće je prihvaćen kriterij za uporabu radioterapije nakon mastektomije u ranome invazivnome karcinomu dojke veličina samoga tumora od 5 i više cm te postojanje 4 i više pozitivnih limfonoda zahvaćenih karcinomom u disektatu aksile [5,27].

Ciljni volumeni zračenja nakon mastektomije uključuju ipsilateralnu torakalnu stijenku, ožiljak nakon mastektomije i mjesta na kojima je bio dren ako je to lokalnim statusom opravdano. Ovisno o tome ima li bolesnica učinjenu rekonstrukciju dojke, prikladne su tehnike u kojima se upotrebljavaju fotoni ili elektroni, ili i jedne i druge zrake. Konformalno 3D planiranje korištenjem CT simulatora poželjno je kako bi se jasno markirali kritični organi: srce, pluća, jetra, kralježnična moždina, ev. timus, te time minimizirala izlaganja tih organa zračenju. Poželjni su sustavi kontrole respiratorne pomičnosti grudnoga koša i razmatranje radioterapije u pronaciji kako bi se dodatno smanjilo izlaganje kritičnih organa rizika iradijaciji, posebice srca i pluća.

2.3. Regionalna nodalna iradijacija

Klinička studija Kanadskoga nacionalnog instituta za rak (NCIC, *National Cancer Institute Canada*) prezentirana 2011. godine donosi podatke o benefitu u preživljenju bolesnica oboljelih od raka dojke u kojih je bila tretirana cijela dojka zajedno s regionalnim limfnim čvorovima, nasuprot iradijaciji same dojke [28].

Ciljni volumen najbolje je odrediti CT-baziranim planiranjem. Valja voditi računa o dubini na kojoj se nalaze supraklavikularni, infraklavikularni i aksilarni limfni čvorovi. Identifikacija čvorova uz *a. mamariju internu* obavlja se pomoću lociranja pripadne arterije i vene. Bazirano na studijama PMXRT te recentnim kliničkim studijama, razmatranje ozračivanja regija limfonoda uz arteriju *mamariju internu* izrazito se preporučuje [29]. Preporučljive su doze 46 – 50 Gy u 23 – 25 frakcija na regionalne limfonode, klasičnim frakcioniranjem od po 2 Gy na dan, 5 frakcija tjedno.

Pitanje regionalne nodalne iradijacije znatno je povezano s brojem zahvaćenih limfonoda. I dok se uglavnom svi autori studija slažu u vezi s potrebom lokoregionalne iradijacije s ustanovljena 4 i više pozitivnih limfnih čvorova u disektatu aksile, postoje dvojbe i debate u slučajevima kada su zahvaćena 1 – 3 limfonoda. Međutim i u takvim slučajevima benefiti od iradijacije signifikantni su, iako relativno mali, pa je pitanje indikacija za radioterapiju prema opsegu zahvaćenosti aksilarnih limfnih čvorova predmet daljnjih studija [24,27,28].

2.4. Akcelerirana parcijalna iradijacija dojke (APBI)

Lokalni recidivi nakon konzervativnoga liječenja (koje se definira kao poštediti kirurški zahvat plus WBI) pojavljuju se u neposrednoj blizini inicijalnoga tumorskoga ležišta u 70 – 90% slučajeva [24]. Te spoznaje dovele su do razvitka parcijalne iradijacije dojke, PBI-a (*Partial Breast Irradiation*), kako bi se terapija isporučila na ciljani

volumen u kraćem ukupnom vremenu u kojem se odvija iradijacija, odnosno kako bi se isporučile više doze zračenja na manje volumene, čime bi trebala rasti efikasnost, te da se ujedno smanji toksičnost s obzirom na to da se zračenju izlažu manji volumeni okolnih tkiva. PBI se pokazao usporediv s WBI-om u *single-arm* kontroliranoj studiji u kojoj je zračenje korišteno intraoperativno [30].

Smatra se, prema ASTO konsenzus izjavi, da bi za sada potencijalni podskup bolesnica pogodan za APBI bile starije bolesnice, BRCA1 i BRCA2 negativne, tretirane inicijalno kirurški, stadija T1N0M0, nakon R0 resekcije, te Er pozitivne. Preporučeni režimi frakcioniranja mogli bi biti 34 Gy u 10 frakcija po 2 frakcije dnevno, brahiterapijom 38,5 Gy u 10 frakcija po 2 frakcije dnevno ili fotonskom terapijom na ležište tumora. Potrebne su daljnje veće kliničke studije do jasnijih smjernica za druge podskupine bolesnica [31].

Ad. 3. Specijalni klinički entiteti

Kao specijalni klinički entiteti u liječenju raka dojke pojavljuju se Pagetova bolest, filoidni (*phyllodes*) tumori, karcinom dojke u trudnoći, inflamirani rak dojke te tzv. „aksilarni“ karcinom dojke.

U liječenju **Pagetove bolesti** primarna lokalna terapija jest kirurška, dok se prema patološkim nalazima i daljnjoj obradi u kojoj je važna dijagnostička metoda magnetska rezonancija dojke, u slučaju detekcije invazivnoga karcinoma, postupa prema smjernicama za njegovo liječenje ili prema smjernicama za liječenje DCIS-a ako se ustanovi taj stadij bolesti. Smjernice liječenja uključuju i novi adekvatni kirurški zahvat shodno stadiju bolesti, uključivši i razmatranje indikacija za *sentinel-node* biopsiju aksilarnih limfonoda. Potom se može razmatrati i indikacija za radioterapiju, koja ovdje onda ima nešto nižu *evidence-base* razinu od 2B [32].

U liječenju **filoidnih (*phyllodes*) tumora** nakon inicijalne kirurške terapije, prema nalazu, razmatra se daljnje onkološko liječenje. Radioterapija se razmatra po smjernicama shodno nalazima lokoregionalne proširenosti i planu sustavne terapije, koja se ovdje provodi prema smjernicama za mekotkivne sarkome.

U liječenju **inflamatornoga raka dojke** radioterapija se primjenjuje nakon neoadjuvantne sustavne i/ili hormonske i/ili ciljane terapije, ovisno o nalazima bioptata i odgovoru. U slučaju povoljnoga odgovora na sustavnu terapiju preferira se operativno rješavanje te potom postoperativna iradijacija PMXRT s iradijacijom lokoregionalnih limfonoda, uključivši i noduse uz a. *mamariju internu* po zahvaćenosti. Pitanje rekonstrukcije dojke razmatra se nakon iradijacije. U slučaju nepovoljnoga odgovora na sustavnu terapiju, radioterapija se može primijeniti i kao preoperativna, konkomitantno s hormonskom terapijom prema receptorskom statusu.

U liječenju **karcinoma dojke koji se pojavljuje tijekom trudnoće** mogućnosti liječenja ovisit će o stadiju trudnoće u kojem je ustanovljen malignom dojke i o njegovoj proširenosti. U prvome trimestru trudnoće, ako se ona nastavlja, dolazi u obzir

samo kirurško liječenje, dok se u drugom i ranom trećem trimestru prema stadiju maligne bolesti može, osim kirurgije, upotrijebiti i adekvatna sustavna terapija. U trećem stadiju ponovno se preferira primjena samo kirurškog liječenja ako je ono moguće, a sustavna terapija započinje postpartalno. U svakome slučaju uporaba iradijacije prema indikacijama stadija i lokoregionalne zahvaćenosti ne preporučuje se tijekom trudnoće već se odgađa za postpartalni period.

Literatura

- [1] PUSEY WA. Cases of sarcoma and of Hodgkin's disease treated by exposures to X-rays. A preliminary report. *JAMA* 1902;38:166-70.
- [2] HAMILTON A, HORTOBAGYI G: Chemotherapy: What progress in the last 5 years? *J Clin Oncol* 1760-75, 2005;23:1760-75.
- [3] DES C, MA J, BRYAN L, JEMAL A. Breast cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin* 2014;64:52-62.
- [4] SIEGEL RL, MILLER KD, JEMAL A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin* 2015;65:5-29.
- [5] NCCN Guidelines Version 2.2016.
- [6] KOWALCHIK KV, VALLOW LA, McDONOUGH M et al. The role of preoperative bilateral breast magnetic resonance imaging in patient selection for partial breast irradiation in ductal carcinoma in situ. *Int J Surg Oncol* 2012;2012:206342.
- [7] FISHER B, DIGNAM J, WOLMARK N, et al. Lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project V-17. *J Clin Oncol* 1998;16:441-52.
- [8] JULIEN JP, BIJKER N, FENTIMAN IS, et al. Radiotherapy in breast-conserving treatment for ductal carcinoma in situ: first results of the EORTC randomised phase III trial 10853, EORTC Breast Cancer Cooperative Group and EORTC Radiotherapy Group, *Lancet* 2000;355:528-33.
- [9] HOUGHTON J, GEORGE WD, CUZICK J, et al. Radiotherapy and tamoxifen in women with completely excised ductal carcinoma in situ of the breast in UK, Australia, and New Zealand: randomised controlled trial. *Lancet* 2003;362:95-9102.
- [10] EMIDIN SO, GRANSTRAND B, RINGBERG A, et al. SweDICS: Radiotherapy after sector resection for ductal carcinoma in situ of the breast. Results of a randomised trial in a population offered mammography screening. *Acta Oncol* 2006;45:536-43.
- [11] BIJKER N, MEIJNEN P, PETERSE JL, et al. Breast conserving treatment with or without radiotherapy in ductal carcinoma in situ: ten year results of European Organisation for Research and Treatment of Cancer randomised phase III trial 10853-a study by the EORTC Breast Cancer Cooperative Group and EORTC Radiotherapy Group. *J Clin Oncol* 2006;24:338187.
- [12] HUGHES LL, WANG M, PAGE DL, et al. Local excision alone without irradiation for ductal carcinoma in situ of the breast: a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group, *J Clin Oncol* 2009;27:5319-24.
- [13] GOODWIN A, PARKER S, GHERSI D, WILCKEN N. Post-operative radiotherapy for ductal carcinoma in situ of the breast-a systematic review of the randomised trials. *Breast* 2009;18:143-9.

- [14] PIGNOL JP, OLIVOTTO I, RAKOVITCH E, et al. A multicenter randomised trial of breast intensity-modulated radiation therapy to reduce acute radiation dermatitis. *J Clin Oncol* 2008;26:2085-92.
- [15] DUNNE C, BURKE JP, MORROW M, KELL MR. Effect of margin status on local recurrence after breast conservation and radiation therapy for ductal carcinoma in situ. *J Clin Oncol* 2009;27:1615-20.
- [16] McCORMIC B, WINTER K, HUDIS C, et al. RTOG 9804: a prospective randomised trial for good-risk ductal carcinoma in situ comparing radiotherapy with observation. *J Clin Oncol* 2015;33:709-15.
- [17] CLARKE M, COLLINS R, DARBY S, et al. Effects of radiotherapy and the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;366:2087-106.
- [18] EARLY BREAST CANCER TRIALISTS' COLLABORATIVE G, DARBY S, MCGALE P, et al. 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.
- [19] KUNKLER IH, WILLIAMS LJ, JACK WJ, et al. 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.
- [20] HAVILAND JS, OWEN JR, DEWAR JA, et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) trials of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: 10-year follow-up results of two randomised controlled trials. *Lancet Oncol* 2013;14:1086-94.
- [21] MULLIEZ T, VELDMAN L, VANGREVELING A, et al. Hypofractionated whole breast irradiation for patients with large breasts: a randomised trial. *Lancet* 2013;108:203-8.
- [22] MORAN MS, SCHNITT SJ, GIULIANO AE, et al. Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology consensus guideline on margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in stages I and II invasive breast cancer. *J Clin Oncol* 2014;32:1507-15.
- [23] BARTELINK H, HORIOT JC, POORTMANS PM, et al. Impact of higher radiation dose on local control and survival in breast-conserving therapy of early breast cancer: 10-year results of the randomised boost versus no boost EORTC 2281-10882 trial. *J Clin Oncol* 2007;25:3259-65.
- [24] ZELLARDS RC. Postmastectomy Radiation and Partial Breast Irradiation. In: ASCO Proceedings Lecture Book, Chicago, IL, 2012. 50-52.
- [25] OVERGARD M, HANSEN PS, OVERGARD J et al. Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. Danish Breast Cancer Cooperative Group 82b Trial, *N Engl J Med*, 1997;337:949-55.
- [26] OVERGARD M. Overview of randomised trials in high risk breast cancer patients treated with adjuvant systemic therapy with or without postmastectomy irradiation. *Semin Radiat Oncol*.1999;9:292-99.
- [27] RAGAZ J, OLIVOTTO IA, SPINELLI JJ et al. Locoregional radiation therapy in patients with high-risk breast cancer receiving adjuvant chemotherapy: 20-year results of the British Columbia randomised trial, *J Natl Cancer Inst*. 2005;97:116-26.

- [28] WHELAN TJ, OLIVOTTO AI, PARULEKER WR, et al. Regional nodal irradiation in early stage breast cancer. *New Engl Journ Med* 2015;373:307-16.
- [29] POOTMANS PM, COLLETE S, KIRKOVA C, et al. Internal mammary and medial supraclavicular irradiation in breast cancer, *N Engl J Med* 2015;373:317-27.
- [30] VAIDYA JS, JOSEPH DJ, TOBIAS JS, et al. Targeted intraoperative radiotherapy versus whole breast radiotherapy for breast cancer (TARGIT-A): an international, prospective randomised, noninferiority phase III trial. *Lancet*, 2010;19:1688-97.
- [31] SMITH BD, ARTHUR DW, BUCHHOLZ TA, et al. Accelerated partial breast irradiation consensus statement for the American Society for Radiation Oncology (ASTRO), *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74:987-1001.
- [32] PIERCE LJ, HAFFTY BG, SOLIN LJ, et al. The conservative management of Paget's disease of the breast with radiotherapy. *Cancer* 1997;80:1065-72.

PSIHOONKOLOŠKO ZBRINJAVANJE ŽENA OBOLJELIH OD RAKA DOJKE

Križo Katinić, Lidija Kostanjšak, Anita Čavrag, Mirna Peco, Zvonko Kusić

Klinika za psihijatriju, Klinika za onkologiju i nuklearnu medicinu
KBC Sestre milosrdnice, Zagreb

Sažetak

Psihoonkološko zbrinjavanje žena oboljelih od raka dojke komplementarni je i integralni dio onkoloških postupaka koji, uz opće odrednice, zahvaća i posebna pitanja koja se odnose na psihološki i spolni integritet žene s obzirom na samu bolest, obitelj te partnerske i šire odnose s okolinom. Uz savjetodavni i psihoterapijski rad primjenjuje se farmakoterapija te posebno rad na partnerskim i obiteljskim odnosima, što je nužno osigurati uz kliničke dijagnostičke, terapijske i rehabilitacijske postupke koji se odnose na samu bolest.

Ključne riječi: psihološke reakcije; depresija; anksioznost; psihoonkološko zbrinjavanje.

UVOD

Sa psihoonkološke strane nošenje s rakom dojke ima neke opće i neke posebne odrednice. Opće se odnose na susretanje s malignom bolešću, na dileme koje proizlaze iz same dijagnoze, medicinskih postupaka i prekida uobičajenog životnog ritma, uz dominaciju zauzimanja za bolest.

Posebne odrednice raka dojke odnose se na kompleksnost spolnog identiteta žene, psihološki status, promjene fizičkog izgleda te na partnerske i seksualne odnose. Možemo odmah reći da se općeniti i posebni psihološki elementi dinamički slažu i isprepliću, te ih nije moguće promatrati odvojeno. Ovaj rad usmjeren je na razmatranje toga dinamičkog kompleksa psiholoških, psihosocijalnih i antropoloških čimbenika psihoonkološkog statusa žena oboljelih od raka dojke. Ponovo naglašavamo da je psihoonkološki cilj povezivanje bolesnika, obitelji i medicinskih timova kroz multidisciplinarno susretanje dijagnostičkih, terapijskih i rehabilitacijskih postupaka – s kliničkomedicinske, suportivne psihijatrijske i psihoterapijske skrbi.

Pogledajmo što pod „psihoonkološkim zbrinjavanjem“ podrazumijevamo i kako ga definiramo.

Može se reći da psihoonkološko zbrinjavanje predstavlja:

(1) vezu medicinskih činjenica koje se odnose na rak dojke i psiholoških reakcija žena oboljelih od raka dojke, a koje slijede i prate onkološku bolest,

(2) pitanja i promjene u odnosima s okolinom, vezane uz novonastalu onkološku bolest dojke.

1. VEZA RAKA DOJKE I PSIHOLOŠKIH REAKCIJA ŽENA OBOLJELIH OD RAKA DOJKE

S tom problematikom već smo se susreli kada smo na jednom od prethodnih simpozija u Hrvatskoj akademiji znanosti i umjetnosti govorili o psihološkim implikacijama genskog testiranja (BRCA1, BRCA2). Radi se o genskom testiranju zdravih žena koje su u obiteljskom smislu opterećene učestalim obolijevanjem od raka dojke radi prevencije [1] (*Psihološki aspekti genskog testiranja raka dojke*, Zbornik radova VIII znanstvenog sastanka o bolesti dojke, HAZU, 1998.).

Psihološku problematiku žena oboljelih od raka dojke nužno je promatrati iz više aspekata; to su dob u kojoj se obolijeva, obiteljski, partnerski i radni status te posebice spolni identitet. Sve navedeno utječe na odnos žena prema dijagnozi, liječenju, prognozi te ulogama koje i nadalje ostaju (uloga majke i supruge, obavljanje profesionalnih aktivnosti i održavanje socijalnih uloga). Iz toga slijedi da se kliničari raznih specijalnosti koji su zauzeti dijagnostikom i liječenjem raka dojke susreću s posljedicama i kompleksnim aspektima raka dojke koji nisu isključivo kliničkomedicinske naravi. Zadatak suvremenog kliničara jest da prepozna i adekvatno zahvati psihološku problematiku bolesnica oboljelih od raka dojke [2]. Ako psihološki, pa i psihijatrijski, aspekti nadrastaju kompetencije kliničara, traži se suradnja sa specijalistom psihoonkološke specijalnosti. Na tom području uvijek ima graničnih stanja u kojima treba procijeniti kada se uključuje psihoonkološka struka. Tu vrijedi pravilo da stručnjaka psihološke medicine ne treba uključivati „ni prekasno, ni prerano“. Nije dobro prerano jer upućivanje bolesnica drugom stručnjaku može dovesti u pitanje i narušiti temeljno povjerenje liječnika kliničara i pacijentica koje liječe. Po sebi je razumljivo da nije dobro ni prekasno tražiti specifičnu psihoonkološku pomoć jer izostaje specijalizirana psihoonkološka skrb [3].

Moramo započeti s dijagnozom, točnije s priopćavanjem dijagnoze. Nakon dijagnostičkog postupka koji potvrđuje dijagnozu temeljno je pitanje susretanje bolesnica s malignom bolešću. Bolesnik(ca) ima pravo na priopćavanje dijagnoze, a liječniku je to obveza. Tu se otvara širok prostor koji označavamo načinom pristupa pacijentu. Taj je „prostor“ omeđen s jedne strane eksplicitnim, a s druge strane implicitnim postupcima. Nakon načina na koji priopćavamo dijagnozu predlažu se

terapijski postupci koji slijede. Već i tijekom dijagnostičkog postupka uspostavlja se i gradi povjerenje bolesnika i liječnika, što osobito dolazi do izražaja u razini motivacije za liječenje koje slijedi. Ne treba posebno naglašavati da o psihološkim značajkama i motivaciji za liječenje ovisi i uspješnost odgovora na terapiju [4].

Različite psihičke poteškoće (koje ovdje nećemo detaljnije elaborirati) javljaju se tijekom različitih faza bolesti. Početna, intenzivna stanja šoka praćena su izravnim simptomima anksioznosti ili psihosomatskim reakcijama, karakteristična su za dijagnostičke postupke, dok su različite varijacije depresivnih reakcija karakteristične i mogu se javljati u svim fazama liječenja i rehabilitacije [3,5]. Ta je tematika široko elaborirana u literaturi uz brojna istraživanja u različitim zemljama i centrima.

2. PITANJA I PROMJENE U ODNOSIMA S OKOLINOM VEZANE UZ NOVONASTALU ONKOLOŠKU BOLEST DOJKE

Teška i životno ugrožavajuća bolest dovodi do promjena u cjelokupnom funkcioniranju, dovodi u pitanje dotadašnja životna postignuća te prekida uobičajene ritmove rada i obiteljskog, partnerskog i socijalnog konteksta [6]. Posebno poglavlje toga kompleksnog područja jest osobni integritet žene, što se, osim na psihološki, odnosi i na fizički dio. Simbolično značenje dojke povezano je kroz dojenje s pitanjima održavanja života. U spolnom identitetu žene dojke su centralni pojam koji ih određuje u odnosu prema muškarcima, tako da je kirurško odstranjenje dojke zbog obolijevanja od raka izravno psihofizičko invalidiranje oboljele žene. Iako je logično da je cilj liječenja prije svega preživljavanje, bez obzira na lokalno invalidiranje, ne možemo zaobići psihotraumatiziranje koje žene oboljele od raka dojke nose tijekom dijagnostičkog te osobito tijekom terapijskog i rehabilitacijskog procesa, koji ponekad traju i godinama. Ti aspekti kao da nekako ne „dođu na red“ uslijed objektivno (ili subjektivno) važnijih pitanja i dilema. U istraživanjima i raspravama u stručnim krugovima, multifaktornost psihoonkoloških, socijalnih i partnerskih pitanja biva svedena, prekrivena i „zaogrnutu plaštem depresije“, što je postao svojevrsan psihoonkološki stereotip [7]. Drugim riječima, ljudsko trpljenje daleko je šire od granice koju pokrivaju dijagnostički kriteriji za depresivne poremećaje [8]. Kako bismo se orijentirali u tom doista složenom području [9], možemo ga podijeliti i razvrstati u sljedeće pojedinačne cjeline:

1. Načini priopćavanja dijagnoze i kliničkog stanja onkološke bolesti
2. Koordinacija psihološkog statusa i planiranje terapijskih procedura
3. Dileme vezane za psihološka stanja koja se odnose na prognostičke procjene [10]
4. Komunikacijske varijacije i rad s obiteljima bolesnica oboljelih od raka dojke
5. Koordinacija medicinskih timova koji sudjeluju u zbrinjavanju bolesnica
6. Prevencija „burn-out sindroma“ kod medicinskog osoblja
7. Osiguravanje psihoonkološke skrbi
8. Suport i suradnja s liječnicima obiteljske medicine

Literatura

- [1] KATINIĆ, K.; KUSIĆ, Z. Psihološki aspekti genskog testiranja raka dojke, Zbornik radova VIII znanstvenog sastanka o bolesti dojke HAZU, Zagreb, 1998., 26-29.
- [2] RISTEVSKA-DIMITREVSKA, G.; STEFANOVSKI, P.; SMICHOVSKA, S.; RALEVA, M.; DEJANOVA, B. Depression and Resilience in Breast Cancer Patients, Open Access Maced J Med Sci, 2015, 15;3(4); 661-5.
- [3] KATINIĆ, K. *Umrjeti za život, živjeti za smrt*, Zagreb, Štajergraf, 2005.
- [4] CASELLA-GRAUA, ANNA; VIVIESA, JAUME; FONTA, ANTONI; OCHOAB, CRISTIAN. Positive psychological functioning in breast cancer: An integrative review, Breast, 2016 Jun; 27:136-68.doi: 10.1016/j.breast.2016.04.001. Epub 2016 Apr. 23.
- [5] COYNE, J. C.; STEFANEK, M.; PALMER, S. C. Psychotherapy and survival in cancer: the conflict between hope and evidence, Psychol Bull, 2007 May;133(3)367-94.
- [6] ZIMMERMANN, T. Intimate relationships affected by breast cancer: interventions for couples, Breast Care(Basel) 2015 Apr; 10(2)102-8. doi.10.1159/000381966.
- [7] DOWLATABADI, M. M.; AHMADI, S.M.; SORBI, M. H.; BEIKI, O.; RAZAVI, T. K.; BIDAKI, R. S. The effectiveness of group positive psychotherapy on depression and happiness in breast cancer patients; A randomized controlled trial, Electron Physician. 2016 Mar 25;8(3)2175-80. doi 10.19082/2175. eCollection 2016.
- [8] CALLARI, A.; MAURI, M.; MINATI, M.; MANCINO, M.; BRACCI, G.; DELL'OSSO, L.; GRECO, C. Treatment of depression in patients with breast cancer: a critical review, Tumori, 2013 Sep-Oct;99(5):623-33. doi.10.1700/1366.15313.
- [9] LIZAMA, N.; ROGERS, P.; THOMSON, A.; SLEVIN, T.; FRITSCHI, L.; SAUNDERS, C., et al. Women's' beliefs about breast cancer caution in a breast cancer case-control study, Psycho-oncology, 2016(1): 36-42. doi:10.1002/pon.3869.
- [10] HEISIG, S. R.; SHEDDEN-MORA, M. C.; VON BALNCKENBURG, P.; RIEF, W.; WITZEL, I.; ALBET, U. S. S.; NESTORIUC, Y. What do women with breast cancer expect from their treatment? Correlates of negative treatment expectations about endocrine therapy, Psychooncology. 2016 Feb 23. doi 10.1002/pon.4089.

ZBRINJAVANJE SIMPTOMA I POTPORNO LIJEČENJE BOLESNICA S RAKOM DOJKE

Marijana Jazvić¹, Željko Soldić¹, Marija Miletić¹, Jasna Radić¹,
Nina Dabelić¹, Ante Bolanča^{1,2}, Zvonko Kusić^{1,3}

¹Klinika za onkologiju i nuklearnu medicinu, KBC Sestre milosrdnice, Zagreb

²Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu

³Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Sažetak

Rak dojke najčešća je maligna bolest u žena diljem svijeta. Posljednjih nekoliko desetljeća postignut je velik napredak u istraživanju novih lijekova i novih terapijskih pristupa te je rak dojke postao kronična bolest s kojom oboljeli mogu kvalitetno živjeti dugi niz godina.

Terapijski pristup i ciljevi liječenja raznih stadija raka dojke često se međusobno razlikuju, međutim većina se bolesnica u nekoj od faza liječenja suoči s primanjem sustavne terapije, a time i s iskustvom nuspojava iste, koje nerijetko uzrokuju više tegoba od same osnovne bolesti. Svi modaliteti onkološkog liječenja, uz korisne učinke, imaju i potencijalne toksične učinke, a sustavnu anti-tumorsku terapiju, posebno kemoterapeutike, povezujemo s najvećim brojem nuspojava. Najčešće su tegobe koje bolesnice proživljavaju kao posljedicu same bolesti ili liječenja: bol, mučnina, povraćanje, infekcije, alopecija, neuropatija te razne druge komplikacije sustavne terapije, radioterapije i kirurških zahvata.

Zahvaljujući suvremenim suportivnim metodama i lijekovima, bolesnicama s ranim rakom dojke omogućena je bolja podnošljivost i djelotvornost agresivnog onkološkog liječenja, dok je metastatski rak dojke postao kronična bolest, s kojom oboljeli mogu kvalitetno živjeti dugi niz godina.

Unatoč postojanju raznih smjernica velik dio onkoloških bolesnika u određenoj fazi bolesti i dalje trpi neki od oblika nuspojava terapije. Potrebna su daljnja istraživanja u tom području te izrada smjernica za potpurnu terapiju, koja bi trebala biti prioritet, jednako kao i nastojanje oko ranog otkrivanja raka dojke i sprečavanja recidiva bolesti.

Ključne riječi: rak dojke; nuspojave; potporno liječenje; simptomatsko liječenje.

1. UVOD

Posljednjih godina zloćudne neoplazme dosežu epidemijsku učestalost te se u više od 20.000 stanovnika Republike Hrvatske godišnje postavi dijagnoza invazivnog raka.

Rak dojke najčešći je zloćudni tumor kod žena diljem svijeta i drugi vodeći uzrok smrti od karcinoma kod žena. Prema podacima Registra za rak Republike Hrvatske, godišnje u Hrvatskoj od raka dojke obolijeva oko 2.300 žena, a umire više od 800 žena. Hrvatska je zemlja srednje incidencije i visokog mortaliteta od raka dojke, a očekuje se daljnji trend porasta broja oboljelih u Hrvatskoj.

Zahvaljujući modernim dijagnostičkim metodama, usavršavanju kirurške i radioterapijske tehnike, novim kemoterapeutcima, hormonskoj terapiji i terapiji ciljanim biološkim lijekovima, rak dojke je bolest za koju možemo reći da je, otkrivena u ranom stadiju, izlječiva. Liječenje bolesnica s ranim rakom dojke agresivno je, a nuspojave su izražene.

S obzirom na to da se metastatski rak dojke smatra neizlječivom bolešću, terapijski se pristup razlikuje, a cilj liječenja postaje zalječenje i kontrola simptoma uz što manje neželjenih učinaka terapije.

Liječenje je povezano s brojnim komplikacijama koje su posljedica osnovne maligne bolesti i terapije koju je nužno provesti radi izlječenja ili kontrole bolesti.

Iako svi prethodno nabrojeni modaliteti onkološkog liječenja raka dojke, uz korisne učinke, imaju i potencijalne toksične učinke, sustavnu antitumorsku terapiju, posebno kemoterapeutike, povezujemo s najvećim brojem nuspojava. Većina nuspojava terapije nastaje kao posljedica uništavanja brzodijelećih zdravih stanica (stanice sluznice probavnog trakta, koštane srži, folikula dlaka i dr.).

Upravo zbog toga važno je poznavati prednosti i potencijalne toksične učinke svih modaliteta onkološkog liječenja te simptomatsko i potporno liječenje uvrstiti kao neizostavan dio u cjelokupnu strategiju liječenja raka dojke jer smanjuje s liječenjem povezan morbiditet i mortalitet te poboljšava kvalitetu života naših bolesnica.

Simptomatsko i potporno liječenje obuhvaća profilaksu i liječenje novim potentnim antiemetcima, uporabu krvnih pripravaka po principima usmjerene transfuzije, profilaksu i liječenje neutropenije i infekcija povezanih s neutropenijom, uporabu hematopoetskih čimbenika rasta, terapiju bisfosfonatima, zbrinjavanje neuroloških komplikacija, liječenje akutnih komplikacija te nutritivnu i psihološku potporu.

Popis svih simptoma i nuspojava liječenja s kojima se susreću bolesnice s rakom dojke ne bi mogao stati u okvire ovog preglednog rada, pa smo se ograničili na pojavnost i medicinski pristup najčešćim i najznačajnijim simptomima i nuspojavama.

2. NUSPOJAVE KEMOTERAPIJE

Većina kemoterapeutika oštećuje mehanizam stanične diobe, čime su ponajprije zahvaćene stanice koje se najbrže dijele, pa se tako uz tumorske stanice uništavaju i stanice sluznice probavnog trakta, koštane srži, spolne stanice i stanice korijena kose, te uzrokuje brojne nuspojave. Razlog je tomu što kemoterapeutik tumorsku stanicu razlikuje od zdrave isključivo na temelju intenziteta diobe stanica.

Brojni se kemoterapeutici danas primjenjuju u sustavnom liječenju raka dojke: antraciklini, taksani, kapecitabin, vinorelbin, soli platine, gemcitabin, ciklofosamid, 5-FU i drugi. Izbor terapije ovisi o vrsti prethodne terapije, o drugim bolestima i stanjima koja ograničavaju uporabu određenih kemoterapeutika te o profilu nuspojava lijekova.

Nuspojave se dijele na opće ili zajedničke za većinu citostatika i specifične, vezane uz primjenu pojedinih citotoksičnih lijekova. Iz kliničkih razloga možemo ih podijeliti prema vremenu proteklom od početka primjene kemoterapije na akutne, subakutne i kronične.

Najučestalije su akutne nuspojave: mučnina, povraćanje, proljev, bolovi, umor, malaksalost, bubrežne komplikacije i dr. Nekoliko dana do nekoliko tjedana nakon primjene citostatika mogu se javiti odgođene, subakutne nuspojave. Prije svega misli se na oštećenje koštane srži, koje je jedan od najvažnijih i najučestalijih ograničavajućih čimbenika u provođenju planiranog onkološkog liječenja.

Među kasne nuspojave kemoterapije ubrajamo oštećenje imunološkog sustava, neplodnost, sekundarne tumore i neuropatije.

2.1. Mučnina i povraćanje

Iako je u zadnjim desetljećima postignut velik napredak u razvoju lijekova koji mogu spriječiti ili ublažiti mučninu i povraćanje (antiemetici), onkološki bolesnici i dalje ih navode kao jednu od najčešćih i najneugodnijih tegoba.

Mučnina i povraćanje (MP) mogu se javiti kao posljedica same bolesti ili kao posljedica terapije.

Većina bolesnica s rakom dojke, njih oko 70%, u nekoj fazi bolesti suoči se s primanjem kemoterapije, a time i iskustvom MP-a. Uz to što su vrlo neugodni za bolesnice, mogu povećati toksičnost terapije i uzrokovati prekid ili odgodu liječenja te dovesti do brojnih drugih neželjenih posljedica.

S obzirom na vrijeme javljanja, MP-ovi mogu biti: akutni (unutar 24 sata od primjene terapije), odgođeni (1 – 5 dana nakon primjene terapije), preuranjeni (unutar 24 sata prije primjene terapije, počevši od drugog ili sljedećih ciklusa) i prodorni ili otporni (za vrijeme terapije, usprkos primjeni antiemetika).

Emetogeni potencijal, tj. sposobnost izazivanja MP-ova, među pojedinim se kemoterapeutcima razlikuje. Visoki emetogeni potencijal (> 90% učestalosti povraćanja

nja bez primijenjene profilakse) imaju: cisplatin $> 70 \text{ mg/m}^2$, visoke doze ciklofosfamida ($> 1.500 \text{ mg/m}^2$), dakarbazin, AC-protokol (antraciklini i ciklofosfamid). Umjereni emetogeni potencijal (31 – 90%) imaju: karboplatin, ciklofosfamid ($< 1.500 \text{ mg/m}^2$), doksorubicin, oksaliplatin, irinotekan i dr., niski emetogeni potencijal (10 – 30%) imaju: lapatinib, metotreksat, paklitaksel, docetaksel, trastuzumab, 5-fluorouracil i dr., a minimalni emetogeni potencijal bevacizumab, bleomicin, vinkristin i dr.

Osim vrste i doze kemoterapije koju bolesnica prima, na MP-ove utječu i način na koji se kemoterapija primjenjuje, stanke među kemoterapijskim ciklusima i individualne razlike među bolesnicama.

Standard u liječenju ranog raka dojke jest kombinirana primjena više citostatika (polikemoterapija). Polikemoterapijski protokoli koji uključuju primjenu doksorubicina ili epirubicina s 5-fluorouracilom i/ili ciklofosfamidom (FAC, FEC, AC) i docetakselom (TAC) smatraju se visoko emetogenima, dok se oni koji obuhvaćaju primjenu ciklofosfamida, metotreksata i 5-fluorouracila (CMF) te docetaksela, cisplatina ili karboplatina, smatraju umjereno emetogenima.

Najvažniji posrednici odgovorni za refleks povraćanja jesu dopamin i serotonin. Stoga se upravo centralni i periferni blokatori njihovih receptora upotrebljavaju kao lijekovi protiv povraćanja (antiemetici). Profilaksa se smatra učinkovitijom od liječenja.

Prema *Hrvatskim smjernicama za prevenciju kemoterapijom uzrokovane mučnine i povraćanja*, za prevenciju emeze pri primjeni visoko emetogenih kemoterapeutika primjenjuju se antagonisti serotonina, metoklopramid, glukokortikoidi (deksametazon) te antagonisti NK-a receptora (aprepitant), dok se za prevenciju umjereno emetogene kemoterapije antagonisti serotonina i glukokortikoidi (deksametazon) smatraju dostatnima.

Budući da tzv. anticipirajuće, preuranjene mučnine i povraćanja nisu izravno uzrokovani citotoksičnom terapijom, najuspješnije se kontroliraju anksioliticima (benzodiazepini), razgovorom i usmjeravanjem pažnje na nešto drugo.

Neželjene su nuspojave navedenih antiemetika: proljev, glavobolja, opstipacija, ileus, sinkopa, konvulzije i vaskularni okluzivni incidenti.

2.2. Hematološke nuspojave i infekcije

Najveće ograničenje pri korištenju kemoterapije jest to što kemoterapeutik nepovoljno djeluje i na koštano srž. Najčešća hematološka nuspojava jest neutropenija (što povećava rizik infekcija), potom anemija, dok je trombocitopenija najrjeđa.

Jedina, iako privremena, mjera korekcije anemije jest transfuzija eritrocita. Indikacija za liječenje eritropoetinom jest liječenje simptomatske anemije i smanjivanje potreba za transfuzijama eritrocita u odraslih bolesnika koji primaju kemoterapiju. Noviji rezultati kliničkih ispitivanja ukazuju i na potencijalno negativne učinke, te se eritropoetin treba primjenjivati s oprezom i prema jasnim indikacijama.

Neutropenija je jedna od najčešćih i najopasnijih posljedica citotoksične terapije, a nastaje izravnim djelovanjem citostatika na stanice granulocitopoeze s posljedičnim kočenjem razvoja neutrofilnih granulocita. Ovisno o jačini nastale neutropenije, ona može biti i ograničavajući čimbenik u provođenju planiranog liječenja koji vodi prema smanjivanju doze i odgađanju kemoterapije. Upravo zbog toga važno je smanjiti incidenciju kemoterapijom inducirane neutropenije.

Profilaktička primjena stimulirajućih faktora rasta skraćuje kemoterapijom induciranu neutropeniju, smanjuje rizik od febrilne neutropenije i rane smrti te omogućava primjene pune doze kemoterapijskih lijekova. Razlikujemo granulocitni (G-CSF) i granulocitno-makrofagni (GM-CSF) stimulirajući faktor rasta. Neki se kemoterapijski protokoli bez profilaktičke primjene G-CSF-a ili GM-CSF-a ni ne mogu primjenjivati u planiranom intervalu.

Smjernice Američkog društva za kliničku onkologiju (*American Society of Clinical Oncology, ASCO*) i Europske organizacije za istraživanje i liječenje raka (*European Organization for Research and Treatment of Cancer, EORTC*) razvijene su u nastojanju da se kliničarima omogući pravilniji odabir bolesnica kojima se preporučuje profilaktička primjena stimulirajućih faktora rasta. Primarna (profilaktička) primjena G-CSF-a ili GM-CSF-a preporučuje se u liječenju kemoterapijskim protokolom s očekivanom incidencijom neutropenijske vrućice od 20% i više te u posebnim slučajevima kada u bolesnika postoji ponavljajuća pojava neutropenijske vrućice ili uznapredovala zloćudna bolest.

Svakako je potrebno naglasiti da se za protokole s tzv. većom gustoćom doze (engl. *dose dense*) rutinski preporučuje profilaktička primjena G-CSF-a. Naime, većina bolesnica s ranim rakom dojke liječi se isporukom pune kemoterapijske doze, koja je bitna za održavanje povoljnog dugoročnog rezultata.

Osim primarne profilakse, G-CSF se primjenjuje i pri sekundarnoj profilaksi, s primarnim ciljem održavanja intenziteta citotoksične doze. Granulocitni stimulirajući faktor rasta primjenjuje se i pri već razvijenoj neutropeniji, kada mu je primarni cilj ubrzati oporavak broja neutrofila.

Najčešći su neželjeni efekti primjene stimulirajućih faktora rasta: bol u kostima, porast vrijednosti urične kiseline, laktat dehidrogenaze i alkalne fosfataze, dok rijetko mogu uzrokovati povišenu temperaturu, mučninu i povraćanje, proljev, splenomegaliju te eritem na mjestu uboda.

Neutropenija je često povezana s visokom incidencijom za život opasnih bakterijskih i gljivičnih infekcija, što se manifestira kao neutropenijska vrućica. Neutropenijska vrućica jedno je od hitnih stanja u onkologiji, za koji je karakteristična povišena tjelesna temperatura ($> 38,5^{\circ}\text{C}$) i istovremeno pad broja neutrofila u perifernoj krvi ($< 0,5 \times 10^9/\text{L}$). Bolesniku s neutropenijskom vrućicom nužno je odmah ordinirati empirijsku antibiotsku terapiju. Prije uvođenja antimikrobne terapije, smrtnost bolesnika s neutropenijskom vrućicom iznosila je više od 80%, stoga je

nužno odmah započeti antimikrobno liječenje i ostale oblike potporne terapije, čime smrtnost pada na manje od 5%. Profilaktička primjena antibiotika u afebrilnih bolesnika ne preporučuje se zbog mogućeg nastanka rezistencije mikroorganizma na antibiotik.

2.3. Periferna neuropatija

Uzroci oštećenja perifernoga živčanog sustava mogu biti različiti, no kada govorimo o perifernim neuropatijama (PN) u onkoloških bolesnika, neuropatsko oštećenje najčešće je izazvano lokalnom propagacijom tumora, odnosno metastazom u periferne živce ili štetnim djelovanjem pojedinih supstancija, tzv. toksična neuropatija (TN). Osim što znatno smanjuje kvalitetu života oboljelih, TN je nerijetko limitirajući čimbenik u primjeni citostatskog liječenja.

Iako su periferni živci relativno rezistentni na iradijaciju, postiradijacijske neuropatije mogu se javiti i do 20 godina nakon zračenja.

S obzirom na to da su periferne neuropatije pretežito senzorne ili senzomotorne, klinički se bolest najčešće očituje smanjenjem osjeta, atrofijom mišića, ali i pozitivnim osjetnim simptomima, parestezijama i disestezijama, koji obično počinju na prstima stopala i šaka.

Točna je učestalost toksične neuropatije nepoznata, ali se pretpostavlja da oko 3 – 7% onkoloških bolesnika koji se liječe samo jednim citostatikom te 38% onih koji se liječe s dva ili više citostatika imaju taj poremećaj.

Neuropatija se razvija postupno, a težina ovisi o duljini trajanja primjene neurotoksičnog lijeka, ukupnoj dozi lijeka, primjeni drugih lijekova, prisutnim drugim komorbiditetima kao što je šećerna bolest i dr.

Dijagnoza periferne neuropatije temelji se prije svega na anamnestičkim podacima te kliničkim i elektrofiziološkim nalazima.

Iako se većina citostatika smatra neurotoksičnima, oni koji se najčešće spominju kao moguć uzrok toksične neuropatije jesu: derivati platine (karboplatina, oksaliplatin), taksani (paklitaksel, docetaksel), vinka-alkaloidi (vinkristin, vinorelbin, vinblastin), talidomid i bortezomib.

Taksani su lijekovi koji imaju važno mjesto u liječenju karcinoma dojke. Uzrokuju senzomotornu toksičnu polineuropatiju, ovisnu o dozi. Procjenjuje se da oko 70% bolesnika koji su na terapiji paklitakselom razvije perifernu neuropatiju.

Simptomi se nerijetko javljaju već 1 – 3 dana nakon aplikacije kemoterapije. Paklitaksel uzrokuje akutni bolni sindrom za koji se smatra da nastaje zbog oštećenja živčanog sustava te je ponekad potrebno bolesnice tretirati po principu liječenja neuropatske boli. Simptomi toksične neuropatije uzrokovane taksanima obično se povlače tri mjeseca nakon prekidanja terapije, dok kod dijela bolesnika ostaju trajne posljedice.

Zbog nepostojanja konsenzusa različitih struka, još uvijek ne postoji standardiziran način prevencije toksične neuropatije. U liječenju toksične neuropatije tre-

nutno ne postoji specifičan lijek, liječenje je simptomatsko i suportivno. Budući da većina citostatika uzrokuje toksičnu neuropatiju ovisnu o dozi, potrebno je – ako je moguće – promijeniti lijek ili modificirati dozu neurotoksičnog lijeka. Neuropatska bol liječi se tricikličkim antidepresivima, antiepilepticima, kortikosteroidima, u težim slučajevima i opioidima ili topikalnom primjenom lokalnih anestetika poput lidokaina.

Potrebna su daljnja istraživanja kako bi se ustanovila učinkovitost novih i postojećih potencijalno neuroprotektivnih lijekova. Bolje razumijevanje patofizioloških mehanizama nastanka toksične neuropatije temelj je za buduća istraživanja u okviru prevencije i liječenja toksičnih, lijekovima uzrokovanih polineuropatija.

2.4. Kardiotoksičnost

Kardiovaskularni je sustav, kao i drugi organski sustavi, izložen neželjenom učinku kemoterapije. Toksični učinci na srce i krvne žile mogu biti od supkliničkih pa sve do teških, za život opasnih. Kemoterapeutici koji su prepoznati kao najčešći uzročnici oštećenja srca jesu antraciklini (doksorubicin i epirubicin) i ciklofosamid. Antraciklinski spojevi upotrebljavaju se kao važna komponenta različitih kemoterapijskih protokola u liječenju bolesnica s rakom dojke. Brojni su čimbenici koji utječu na to hoće li kod bolesnice liječene antraciklinima doći do pojave kardiotoksičnosti ili ne. Kardiotoksičnost tih lijekova ponajprije ovisi o ukupnoj kumulativnoj dozi, načinu primjene i prijašnjim srčanim bolestima. Prije početka onkološkog liječenja nužno je učiniti kardiološki pregled s ehokardiografijom, mjerenjem dimenzija srčanih šupljina i izračunavanjem ejekcijske frakcije lijevog ventrikula. Brojna ispitivanja pokazala su da kao posljedica toksičnog djelovanja antraciklina na srce nastaje oštećenje miokarda u smislu toksičnog miokarditisa i/ili miokardiopatije. Toksični učinak antraciklina može se uočiti tijekom terapije, neposredno nakon terapije, odnosno unutar šest mjeseci od završenog liječenja, pa govorimo o ranoj kardiotoksičnosti koja može biti akutna i subakutna. Kronična kardiotoksičnost najčešći je i klinički najznačajniji oblik kardiotoksičnosti, a manifestira se znacima kardiomiopatije koja perzistira i nakon završetka terapije. To oštećenje nastaje tijekom prve godine nakon završetka terapije, kroničnog je karaktera s progresivnim pogoršanjem srčane funkcije te zahtijeva dugotrajno liječenje s upitnim ishodom.

Svaku bolesnicu koja se liječi ili je završila liječenje antraciklinima treba kardiološki pratiti. Metode praćenja su elektrokardiografija i ehokardiografija.

Paklitaksel najčešće izaziva promjene srčanog ritma i različite aritmije (tahiaritmije i bradiaritmije).

Oštećenje srca može izazvati i trastuzumab, koji se primjenjuje u liječenju HER2 pozitivnog raka dojke, na što ćemo se osvrnuti u nastavku ovoga preglednog rada.

3. KOŽNE PROMJENE

Kožne promjene najčešće su neželjene posljedice zračenja. Razlikujemo rane i kasne kožne reakcije. Među najčešće akutne posljedice radioterapije ubrajamo: edem, eritem, vlaženje kože i depigmentaciju. Kasne su kožne reakcije teleangiektazija kože (proširenje malih krvnih žila) i fibrozni infiltrat na ozračenom području. Iako je većina kožnih promjena reverzibilna, koža se nikad potpuno ne oporavi od posljedica zračenja. Savjetuje se štititi je od svih fizikalnih podražaja, higijenom spriječiti moguće infekcije te mazati kožu protektivima i stimulatorima epitelizacije.

Jedna od tvrdokornih kožnih promjena kod bolesnica s rakom dojke jest i limfedem. Naime, približno se u svake pete bolesnice s karcinomom dojke javlja limfedem nakon odstranjenja limfnih čvorova u pazuhu. Rizik limfedema povećava se s brojem limfnih čvorova i žila koji su uklonjeni ili oštećeni tijekom liječenja, tako da je učestalost limfedema nakon aksilarne disekcije veća nego nakon biopsije limfnog čvora čuvara. Limfedem može nastati kao posljedica izravnog djelovanja raka ako stanice raka blokiraju protok limfe.

Ne postoji učinkovito liječenje limfedema, no postoje postupci i tretmani kojima je osnovni cilj smanjiti volumen tekućine i fibroznog tkiva, povećati limfnu cirkulaciju, spriječiti infekciju i komplikacije te poboljšati funkcionalni status mišića i zglobova. Zlatni standard u terapiji jest fizikalna terapija, koja se sastoji od ručne limfodrenaže, masaže i vježbi. Tretman limfedema zahtijeva multidisciplinarni pristup svih zdravstvenih stručnjaka uključenih u liječenje radi poboljšanja kvalitete života bolesnika.

Primjenom poštodne kirurgije dojke te što ranijim otkrivanjem bolesti smanjuje se pojavnost limfedema.

Najčešća subakutna kožna promjena jest gubitak kose (alopecija), a do nje doводи veći broj citotoksičnih lijekova: taksani, potom lijekovi iz skupine antraciklina (doksorubicin) i inhibitora topoizomerase (irinotekan), u manjoj mjeri alkilirajući agensi (ciklofosamid), bleomicin, etopozid, vinblastin i metotreksat.

Iako zvuči kao neznatčan problem, sa psihološkog gledišta alopecija je jedna od najtežih neželjenih posljedica kemoterapije, posebno za žene. S obzirom na to da kemoterapijski protokoli za bolesnice s rakom dojke često sadržavaju citostatike koji uzrokuju alopeciju (npr. taksani, antaciklini i ciklofosamidi), većina bolesnica suoči se s tom neugodnom posljedicom kemoterapije. Nužno je prije ordiniranja kemoterapije koja može uzrokovati alopeciju bolesnicu pripremiti na tu mogućnost i informirati je o toj neželjenoj posljedici. Gubitak kose obično se pojavi 2 – 3 tjedna nakon početka liječenja i najčešće je privremen. Kosa počinje rasti obično 1 – 2 mjeseca nakon završetka kemoterapije, katkad drukčije boje ili kvalitete.

4. BOL

Svježi epidemiološki podaci pokazuju da, unatoč postojanju smjernica za liječenje boli, oko 90% onkoloških bolesnika u određenoj fazi bolesti trpi bol i patnju.

Svjetska zdravstvena organizacija postavila je terapiju boli na četvrto mjesto na ljestvici prioriteta u liječenju onkoloških bolesnika – nakon prevencije, rane detekcije i uspješnog izlječenja.

Prema etiologiji, maligna bol može biti posljedica: direktne prisutnosti tumora (infiltracija u kosti, koštane metastaze, infiltracija u visceralne organe ili meka tkiva, infiltracija ili pritisak na živčane strukture), indirektne prisutnosti tumora (paraneoplastični sindromi, dekubitusi, opstipacije) te bol uzrokovana liječenjem.

Procjenjuje se da incidencija neuropatske boli nakon kemoterapije iznosi 30 – 70%.

Po mehanizmu nastanka, maligna je bol najčešće mješovita, sadržava komponente somatske ili visceralne (nociceptivne) i neuropatske boli.

Liječenje maligne boli najčešće je farmakološko, no ako se ne uspije postići zadovoljavajuća analgezija, na raspolaganju ostaju i drugi modaliteti liječenja koji uključuju kirurške metode te kemoterapiju i radioterapiju, kojima se smanjuje pritisak tumora na okolna tkiva. Cilj je liječenja postizanje procijenjenog intenziteta boli po tzv. vizualno analgetskoj skali (VAS) 3 ili manje, uz minimum nuspojava i poboljšanje kvalitete života. Odgovarajućom primjenom svih raspoloživih metoda bol se može optimalno umanjiti kod više od 95% bolesnika.

Analgetička ljestvica podrazumijeva uvođenje neopijatnih analgetika (npr. aspirin, acetaminofen, paracetamol, NSAR) u početnoj terapiji, potom u drugom stupnju primjena slabih (npr. tramadol, kodein), a u trećem stupnju jakih opioida (npr. morfin, fentanil, metadon). Dodavanje paracetamola i nesteroidnih antireumatika, tzv. koanalgetika, opioidnim analgeticima ima sinergijski učinak, što omogućava primjenu nižih doza opioida, čime se smanjuje učestalost i intenzitet njihovih neželjenih nuspojava. Kombinacije neopiodidnih analgetika međusobno ili opijatnih međusobno nije opravdana. Preporučeni put unosa analgetika jest na usta.

Ne zaboravimo da pravi analgetik, u pravo vrijeme, pravim putem, u pravoj dozi i s pravom edukacijom bolesnika o primjeni i nuspojavama uklanjanja bol u 80 – 90% bolesnika.

Kod gotovo dvije trećine bolesnika oboljelih od raka dojke javljaju se koštane metastaze. One mogu biti osteoblastičke ili osteolitičke. Osobitu opasnost predstavljaju osteolitičke metastaze, koje mogu uzrokovati nastanak „spontanih” ili patoloških fraktura, te se moraju što prije liječiti.

Najčešći prvi simptom pojave koštanih sekundarizama jest bol, a njezin je karakter različit. Oštra probadajuća bol govori u prilog nastanka patološke frakture.

Liječenje koštanih metastaza zahtijeva multidisciplinarni pristup jer se kombinira kirurško liječenje, zračenje i sistemsko liječenje. Izbor liječenja ovisi o uznapre-

dovalosti i kliničkoj prezentaciji bolesti te dostupnosti pojedinih terapijskih opcija. Od ciljane sustavne terapije izdvajaju se bisfosfonati, koji djeluju primarno na osteoklaste izazivajući njihovu apoptozu, te na taj način smanjuju neravnotežu između aktivnosti osteoklasta i osteoblasta. Učinkovitost bisfosfonata na koštane metastaze procjenjuje se preko njihove sposobnosti smanjivanja koštanih poremećaja kao što su hiperkalcemija, patoloških prijeloma i kompresije leđne moždine.

5. NUSPOJAVE HORMONSKE TERAPIJE

Glavne prednosti hormonskog liječenja jesu selektivnost, dobra učinkovitost (ukupna stopa odgovora 50 – 60%), relativno mala toksičnost i niska cijena, a nedostatak je ograničenost primjene samo na tumore ovisne o hormonu. Oko 60 – 70% slučajeva raka dojke sadrži estrogenske receptore u srednjoj ili velikoj mjeri, stoga reagiraju na endokrinu – antiestrogensku terapiju. Hormonska ovisnost raka dojke povoljan je prognostički čimbenik.

Hormonska terapija primjenjuje se kako u adjuvantnom liječenju tako i u liječenju metastatskog raka dojke, a vrsta terapije ovisi o menopauzalnom statusu bolesnice.

Kod premenopauzalnih bolesnica rabimo lijek tamoksifen, LHRH agoniste i kastracijsku ovarijsktomiju.

Osim djelovanja na karcinom dojke, pozitivni učinci liječenja tamoksifenom jesu smanjenje razine ukupnog kolesterola i očuvanje primjerene gustoće kostiju u žena u menopauzi. Tamoksifen se dobro podnosi. Najvažnije su neželjene posljedice napadaji vrućice, povećanje incidencije karcinoma endometrija (2 – 4 puta), povećanje vjerojatnosti tromboemboličkih incidenata, poremećaji vida, edemi i bolovi u kostima. Zbog povećanog rizika za nastanak karcinoma endometrija, sve bolesnice na terapiji tamoksifenom redovito mora pregledavati ginekolog.

Uklanjanje funkcije jajnika učinkovit je način snižavanja razine estrogena u žena prije menopauze. Lijekovi koji se primjenjuju za uklanjanje funkcije jajnika jesu LHRH agonisti. Najvažniji su predstavnici goserelin i leuprolid. Potiskivanje funkcije jajnika može uzrokovati nuspojave slične simptomima menopauze (mučnina, malaksalost, napadaji vrućine, bolovi u kostima i mišićima, suhoća rodnice, periferni edemi, porast tjelesne mase, glavobolja, osteoporoza).

Inhibitori aromataze imaju manje nuspojave od tamoksifena, a nuspojave su slične ranije navedenim simptomima menopauze. Kod bolesnica koje se liječe inhibitorima aromataze potrebno je prevenirati gubitak koštane mase jer ti lijekovi povećavaju rizik od razvoja osteoporoze.

Fulvestrant, lijek koji uništava estrogenske receptore, primjenjuje se nakon postizanja rezistencije na tamoksifen. Nuspojave fulvestranta blaže su od gore navedenih lijekova. Najčešće se manifestiraju kao crvenilo, otekline i bolnost na mjestu injekcije te mučnina, umor i napadaji vrućine.

6. NUSPOJAVE BIOLOŠKE TERAPIJE

Posljednjih godina standard u liječenju bolesnica s HER2-pozitivnim tumorima dojke postala je biološka terapija, tzv. „ciljana terapija“ koja inhibira patološki aktivirane signalne mehanizme selektivnije u stanicama raka u odnosu na zdrave stanice, čime se stvara preduvjet manjeg razvoja nuspojava u odnosu na klasičnu kemoterapiju. Danas dostupne vrste anti-HER terapije jesu monoklonska protutijela protiv HER2 receptora (trastuzumab i pertuzumab) i inhibitori tirozin-kinaze (lapatinib).

Sustavni učinci tzv. ciljane protutumorske terapije na tkiva čije se stanice brzo dijele obično su, ali ne uvijek, manje izraženi nego učinci kemoterapije.

Infuzijske reakcije najčešće se javljaju pri primjeni velikih proteinskih molekula, poput monoklonskih protutijela. Karakterizirane su pojavom zimice, vrućice i općeg upalnog sindroma. Mogu se spriječiti davanjem antipiretika i antihistaminika, a u težim slučajevima i glukokortikoida. Razlikuju se od alergijskih reakcija jer su nespecifične i uslijed opetovanog izlaganja lijeku ne dolazi do pogoršanja reakcije, naprotiv – često s vremenom reakcije slabe. Ponekad se infuzijske reakcije mogu znatno smanjiti ili izbjeći promjenom načina davanja lijeka.

Najznačajnija nuspojava monoklonskog protutijela protiv HER2 (trastuzumab) jest srčana disfunkcija, a ona se najčešće manifestira kao reverzibilno smanjenje kontraktilnosti lijeve klijetke. Međutim, ponekad bolest može napredovati do ireverzibilne dilatacijske kardiomiopatije. Potrebno je naglasiti da, iako trastuzumab smanjuje smrtnost od karcinoma dojke za petinu, rizik od srčane bolesti povećan je između tri i četiri puta. Ipak, kad se razmotre svi dokazi, brojne studije pokazuju da liječenje tzv. biološkom terapijom ima pozitivan učinak na preživljenje, što nadmašuje rizik od srčanih nuspojava.

Novo monoklonsko protutijelo protiv HER2 receptora, pertuzumab, ciljano djeluje na HER2 proteine i sprečava njihovo uparivanje s drugim proteinima iz HER obitelji.

Najčešće nuspojave pertuzumaba primijenjenog s kemoterapijom jesu proljev, alopecija, mučnina i neutropenija, a javljaju se kod više od polovice bolesnika.

Nuspojave terapije lapatinibom uglavnom su gastrointestinalne (proljev, mučnina i povraćanje) i kožne, ali uglavnom su blage do umjerene težine.

7. PSIHOLOŠKA POMOĆ

Suočavanje s dijagnozom zloćudne bolesti u svakom čovjeku neminovno izaziva niz psihičkih reakcija različitog oblika i jačine. Liječenje je dugotrajno te je psihološka podrška bolesnicima i njihovim obiteljima vrlo važna – u trenucima suočavanja s dijagnozom, u trenucima straha između terapija, u fazama oporavka, u stanjima progresije bolesti te tijekom cijelog perioda praćenja. Sama psihološka pomoć treba biti individualizirana, optimistična, ali realistična (ne smije se davati lažna nada) te je nuždan sistematski pristup. Ministarstvo zdravlja pokrenulo je nacionalni program pristupa onkološkom bolesniku.

Shvaćanje i razumijevanje psihičkih stanja oboljele osobe pridonosi boljem i kvalitetnijem pružanju emocionalne i fizičke podrške obitelji i samoj oboljeloj osobi, a time olakšava očuvanje obitelji kao cjeline. Cilj svakog liječenja bolesti jest izlječenje, a kada ono nije potpuno moguće, cilj je produljenje i osiguravanje što bolje kvalitete života u kojem obitelj ima najvažniju ulogu u smislu emocionalne i fizičke potpore.

Liječenje i zbrinjavanje bolesnika s malignom bolešću multidisciplinarno je, s posebnim naglaskom na ulogu medicinskog osoblja, liječnika i medicinskih sestara, koji provode najviše vremena s bolesnikom.

Vrlo su važne i udruge bolesnika koje pružaju bolesnicama i njihovim obiteljima osnovne informacije o njihovoj bolesti te – ne manje važnu – psihološku i logističku pomoć.

ZAKLJUČAK

Liječenje raka dojke zahtjevno je i agresivno te podrazumijeva multidisciplinarni timski rad kirurga, onkologa, patologa, radiologa, psihologa, psihijata i liječnika drugih specijalnosti. Svi modaliteti onkološkog liječenja, uz korisne, imaju i potencijalne toksične učinke, a sustavnu antitumorsku terapiju povezujemo s najvećim brojem nuspojava.

Važno je poznavati prednosti i potencijalne toksične učinke svih modaliteta onkološkog liječenja te simptomatsko i potporno liječenje uvrstiti kao neizostavan dio u cjelokupnoj strategiji liječenja raka dojke jer smanjuje uz liječenje povezan morbiditet i mortalitet te poboljšava kvalitetu života naših bolesnika.

Primjena granulocitnih stimulatora rasta omogućila je intenziviranje protutumorske terapije bolesnika s rakom dojke i time potencijalno povećala djelotvornost onkološkog liječenja.

Posljednjih godina standard u liječenju bolesnika s HER2-pozitivnim tumorima dojke postala je biološka terapija, tzv. „ciljana“ terapija koja selektivno djeluje na stanice raka, a minimalno na normalne stanice, iako ima različit profil nuspojava.

Potrebna su daljnja istraživanja u ovom području te izrada smjernica za potpornu terapiju, koja bi trebala biti prioritet jednako kao i nastojanje da se eradiciira maligna bolest.

Rak dojke postao je kronična bolest, dakle bolest od koje se može umrijeti, ali isto tako i bolest s kojom se može dugo i kvalitetno živjeti.

Literatura

- [1] AAPRO MS, CAMERON DA, PETTENGELL R et al. EORTC guidelines for the use of granulocyte colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphomas and solid tumours. *Eur J Cancer* 2006,42:2433–53.
- [2] BERAL V Million Women, Study Collaborators. Breast Cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study, *Lancet* 2003,362:419-27.
- [3] BILIĆ E, ŽAGAR M (2014) Citostaticima uzrokovana neuropatija. *Novosti u dijagnostici i liječenju polineuropatija*. Zagreb, Medicinska naklada.
- [4] Glasilo Hrvatskog društva za liječenje boli, lipanj 2011.
- [5] Grunberg SM, Osoba D, Hesketh PJ et al. Evaluation of new antiemetic agents and definition of antineoplastic agent emetogenicity: an update. *Support Care Cancer* 2005,13:80–4.
- [6] Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Registar za rak Republike Hrvatske. Incidencija raka u Hrvatskoj 2013., Bilten 38, Zagreb, 2015.
- [7] Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 2014. godinu. Zagreb, 2015.
- [8] IAN N OLVER (2011) *The MASCC Textbook of Cancer Supportive Care and Survivorship*. New York Dordrecht Heidelberg London: Springer.
- [9] YARBRO CH, FROGGE MH, GOODMAN M (2004) *Cancer Symptom Management*. Third edition. Sudbury: Jones and Bartlett Publishers 260.
- [10] JORDAN K, GRALLA R, JAHN F, MOLASSIOTIS A International antiemetic guidelines on chemotherapy induced nausea and vomiting (CINV): content and implementation in daily routine practice. *Eur J Pharmacol* 2014,722:197-202.
- [11] GARCÍA-ESTÉVEZ L, TUSQUETS I et al. Supportive care for patients with early breast cancer. *Clin Transl Oncol* 2010,12:32-42.
- [12] Nacionalna strategija razvoja zdravstva (2012 – 2020), Ministarstvo zdravlja, Zagreb, 2012.
- [13] NCCN makes changes to its guidelines for treating fever and neutropenia. *J Support Oncol* 2004. 2:319, 355
- [14] PARKIN DM, BRAY F, FERLAY J et al. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005,55:74-108.
- [15] PERSOLI GUDELJ M, JURETIĆ A, LONČARIĆ – KATUŠIN M (2010) Smjernice za liječenje karcinomske boli odraslih. HDLB – HLZ.
- [16] Sažetak opisa svojstava lijeka Herceptin 150 mg prašak za koncentrat za otopinu u infuziji.
- [17] Sažetak opisa svojstava lijeka Nolvadex.
- [18] SMITH TJ, KHATCHERESSIAN J, LYMAN GH et al Update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2006,24:3187–205.
- [19] ŠAMIJA M, NEMET D i sur. (2010) *Potporno i palijativno liječenje onkoloških bolesnika*, Medicinska naklada, Zagreb.

- [20] ŠAMIJA M, JUZBAŠIĆ S, ŠEPAROVIĆ V, VRDOLJAK DV (2007) Tumori dojke. Medicinska naklada. Hrvatsko onkološko društvo – HLZ, Zagreb.
- [21] TOMEK R, VRDOLJAK E, VRBANEC D, NEMET D i sur Hrvatske smjernice za prevenciju mučnine i povraćanja uzrokovanih kemoterapijom. Lij Vjes 2009,131:49-53.

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

Za nakladnika
Akademik Pavao Rudan, glavni tajnik

Tehnički urednik
Ranko Muhek

Lektorica
Maja Silov Tovernić

UDK klasifikacija
Nataša Daničić

Naklada
300 primjeraka

Tisak
Tiskara Zelina d.d.

Zagreb, rujan 2016.

ISSN 1849-5591

ISSN 1849 5591

