

# Ciljana terapija u onkologiji - izazov u sestrinskoj profesiji

---

Lukić Franolić, Ivana

Master's thesis / Diplomski rad

2022

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University North / Sveučilište Sjever**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:122:300591>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-25**



Repository / Repozitorij:

[University North Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE SJEVER**  
**SVEUČILIŠNI CENTAR VARAŽDIN**



DIPLOMSKI RAD br.203/SSD/2022

**CILJANA TERAPIJA U ONKOLOGIJI – IZAZOV  
U SESTRINSKOJ PROFESIJI**

Student:

Ivana Lukić Franolić, mat.br.0231027439

Varaždin, rujan 2022.





DIPLOMSKI RAD br.203/SSD/2022

## **CILJANA TERAPIJA U ONKOLOGIJI – IZAZOV U SESTRINSKOJ PROFESIJI**

Student:

Ivana Lukić Franolić, mat.br.0231027439

Mentor:

doc.dr.sc. Ivo Dumić Čule


Varaždin, rujan 2022.

# Prijava diplomskog rada

## Definiranje teme diplomskog rada i povjerenstva

ODJEL	Odjel za sestrinstvo		
STUDIJ	diplomski sveučilišni studij Sestrinstvo – menadžment u sestrinstvu		
PRISTUPNIK	Ivana Lukić Franolić	MATIČNI BROJ	0231027439
DATUM	01.09.2022.	KOLEGIJ	Sustavi upravljanja kvalitetom u zdravstvu
NASLOV RADA	Ciljana terapija u onkologiji- izazov u sestrijskoj profesiji		
NASLOV RADA NA ENGL. JEZIKU	Targeted therapy in oncology - a challenge in nursing profession		
MENTOR	Doc.dr.sc. Ivo Dumić Čule	ZVANJE	Docent
ČLANOVI POVJERENSTVA	1. doc.dr.sc. Ivan Milas, predsjednik		
	2. doc.dr.sc. Ivo Dumić Čule, mentor		
	3. doc.dr.sc. Ivana Živoder, član		
	4. izv.prof.dr.sc. Marijana Neuberg, zamjenski član		
	5. _____		

## Zadatak diplomskog rada

BROJ	203/SSD/2022		
OPIS	<p>Ciljana terapija je najnoviji razvoj koji se koristi za suzbijanje zloćudnih karcinoma u onkologiji. Riječ "ciljano" znači ciljani učinak samo na stanice raka, a da pritom ne oštećuje zdrave strukture oko njih i zdravlje općenito, što isključuje negativne posljedice poput kemoterapije ili izloženosti zračenju. Za razliku od kemoterapije koja djeluje selektivno, ciljana terapija precizno djeluje na promjene na stanicama raka koje uzrokuju njihov rast, diobu i/ili širenje. Stoga se ti lijekovi kolokvijalno zovu i pametnim lijekovima. Takav način liječenja omogućila su nam znanstvena istraživanja, kojima se tijekom vremena pronalaze molekule na površini ili u unutrašnjosti tumorski stanica koje su specifične za stanice raka (tj. ne nalaze se na zdravim stanicama). Nakon otkrića takvih molekula, ista se mogu ciljati specifičnim protutijelima koja se vežu upravo na njih. Kako se nova znanstvena i tehnološka otkrića integriraju u njegu raka, onkološke medicinske sestre imaju ključnu ulogu u liječenju ove populacije bolesnika. Uloga onkološke medicinske sestre značajno se proširila i može se uvelike razlikovati u različitim kulturama. Sofisticirani tretmani i rast ciljanih terapija stvoriti će izazov da sve medicinske sestre koje rade u ovoj grani medicine budu dobro obrazovane i neovisni članovi tima.</p>		
ZADATAK URUČEN	12.09.2022.	POTPIS MENTORA	



## **Predgovor**

Zahvaljujem se mentoru doc.dr.sc. Ivo Dumić Čule na strpljenju, pomoći i volji tijekom izrade ovog diplomskog rada te na prihvaćanju mentorstva.

Velika zahvala Sandra Karabatić mag.med.techn. i svim mojim kolegama koji su vjerovali u mene te me podržavali tokom studiranja.

Hvala mojoj obitelji koja mi je nesebično pružala podršku tokom studiranja i imala povjerenja u mene i davali mi snagu.

## **Sažetak**

Rak je vodeći javnozdravstveni problem u Republici Hrvatskoj. Broj oboljelih od raka u svijetu i Republici Hrvatskoj u stalnom je porastu. Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) predviđa da će broj novooboljelih u svijetu porasti s 18 milijuna u 2018. na 29,5 milijuna godišnje u 2040. godini, dok će broj umrlih porasti s 9,5 na 16,4 milijuna godišnje. Malignu onkologiju mnogi doživljavaju kao smrtnu kaznu, ali moderna medicina neprestano razvija nove metode liječenja, čak i najsloženijih bolesti poput raka.

Donedavno su istraživači i liječnici smatrali kako su svi karcinomi koji potječu od istog sijela biološki slični pa su bolest klasificirali na temelju tipa stanica (određenog mikroskopskom procjenom), veličine tumora i prisutnosti/odsutnosti zahvaćenosti lokalnih limfnih čvorova ili udaljenih metastaza, kao i drugih karakteristika koje su uočili na uzorku tumora. Sada je jasno da se tumori nastali u istom organu mogu razlikovati na više neobično važnih načina, iako su "stari" dijagnostički parametri i dalje ključni elementi za odluku o liječenju. Jedan korak naprijed predstavlja mogućnost klasifikacije tumora temeljem važnih molekularnih terapijskih ciljeva, identificiranih unutar zadnjih desetak godina pomoću vrlo kvalitetnih translacijskih istraživanja. Ciljana terapija inovativan je pristup u borbi protiv raka, a pokazuje visoku stopu. Zahvaljujući ovoj metodi milijuni ljudi iz različitih zemalja uspjeli su izliječiti smrtnu bolest i vratiti se u cjelovit život.

Medicinske sestre suočavaju se sa sve većim izazovima i prilikama u komunikaciji, podršci i zagovaranju pacijenata s obzirom na dostupnost naprednog testiranja, skrbi i liječenja u personaliziranoj i preciznoj medicini.

Ključne riječi: rak, ciljana terapija, medicinske sestre

## **Abstract**

Cancer is the leading public health problem in the Republic of Croatia. The number of cancer patients in the world and in the Republic of Croatia is constantly increasing. The World Health Organization (WHO) predicts that the number of new cases worldwide will increase from 18 million in 2018 to 29.5 million annually in 2040, while the number of deaths will increase from 9.5 to 16.4 million annually. Malignant oncology is perceived by many as a death sentence, but modern medicine is constantly developing new treatment methods, even for more complex diseases such as cancer.

Until recently, researchers and doctors believed that all cancers originating from the same seed were biologically similar, so they classified the disease based on cell type (determined by microscopic evaluation), tumor size, and the presence/absence of local lymph node involvement or distant metastases, as well as other characteristics that were observed in the tumor sample. It is now clear that tumors originating in the same organ can differ in a number of unusually important ways, although the "old" diagnostic parameters are still key elements for the treatment decision. One step forward is the possibility of classifying tumors based on important molecular therapeutic targets, identified within the last ten years using high-quality translational research. Targeted therapy is an innovative approach in the fight against cancer, and it shows a high rate. Thanks to this method, millions of people from different countries managed to cure a fatal disease and return to a complete life.

Nurses face increasing challenges and opportunities in patient communication, support and advocacy given the availability of advanced testing, care and treatment in personalized and precision medicine.

Key words: cancer, targeted therapy, nurses

Popis korištenih kratica

SZO Svjetska zdravstvena organizacija

ALK kinaza anaplastičnog limfoma

IO intervencijska onkologija

CGP Sveobuhvatno genomsko profiliranje



TIL tumor infiltrirajući limfociti

TKI inhibitor tirozin kinaze

CTCs cirkulirajuća tumorska stanica

DNA deoksiribonukleinska kiselina

NGS sekvenciranje slijedeće generacije ( Next generation sequencing)

ctDNA cirkulirajuće tumorske DNA

CTC cirkulirajuće tumorske stanice

IHC imunohistokemija

FISH fluorescentna in situ hibridizacija

PD-L1 Ligand programirane stanične smrti 1(Programmed death-ligand 1

PD 1 protein proframirane stanične smrti (programmed cell death protein 1)

EGFR Receptor epidermalnog faktora rasta

PIGF faktor rasta placente

VEGFR Receptor za vaskularno endotelni faktor rasta

PDGFR Receptor trombocitnog faktora rasta

NSCLC rak pluća nemalih stanica (*engl. Non-small cell lung cancer*).

PSL Posebno skupi lijekovi

SCLC rak pluća malih stanica

InsR Inzulinski receptor

HZZO Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje

FISH fluorescentna in situ hibridizacija

NRTK Ne-receptorske tirozin kinaze

cf)DNA cirkulirajuća slobodna

(ct)DNA cirkulirajuća tumorska

RTK receptorske tirozin kinaze

# Sadržaj

1. Uvod.....	10
1.1. Povijest onkologije.....	11
1.2. Povijest uzroka raka.....	13
2. Razrada teme .....	15
2.1. Terapijske opcije u onkologiji.....	16
2.1.1. Kemoterapija.....	16
2.1.2. Hormonska terapija.....	17
2.1.3. Interventna onkologija .....	18
2.1.4. Imunoterapija .....	19
2.1.5. Radioterapija.....	21
2.1.6. Kirurško liječenje.....	23
3. Ciljana terapija .....	25
3.1. Monoklonska protutijela .....	26
3.2. Inhibitori malih molekula.....	28
3.2.1. Receptorske tirozin kinaze (RTK) .....	30
3.2.2. Ne-receptorske tirozin kinaze (NRTK).....	35
3.3. Mehanizam djelovanja .....	38
3.4. Nuspojave ciljane terapije.....	39
4. Gensko profiliranje.....	42
4.1. NGS – sekvenciranje sljedeće generacije .....	43
4.2. Foundation Medicine .....	44
4.3. Liquid biopsy- tekućinska biopsija .....	45
5. Ekonomija ciljane terapije.....	47
6. Značajke ciljane terapije u onkologiji.....	48
6.1. Rak Dojke .....	48
6.2. Rak Bubrega.....	50
6.3. Rak Pluća .....	51
6.4. Rak debelog crijeva.....	53
7. Izazov u sestrinskoj profesiji .....	55
8. Zaključak.....	58
9. Literatura.....	59
10. Dodaci .....	69

## 1. Uvod

Onkologija je jedna od najdinamičnijih grana medicine. Razvoj i napredak onkologije usko je povezan i s razvojem i napretkom drugih grana medicine kao što su kirurgija, patologija, radiologija, farmakologija, biologija itd. Zahvaljujući sve boljim metodama dijagnostike i screeninga, te novim opcijama liječenja proteklih godina je značajno poboljšano preživljenje pacijenata s karcinomom (3). Onkologija ima sve veći značaj iz godine u godinu uzimajući u obzir porast broja oboljelih od malignih bolesti. Jedan od zadataka onkologije je i skrining populacije i obitelji pacijenata, kod kojih su dijagnosticirana maligna oboljenja, koja imaju jaku nasljednu osnovu (poput raka dojke). Specijalisti konstantno vrše istraživanja kako bi se pronašla što efikasnija terapija, dok se postojeći tretmani poboljšavaju u cilju efikasnijeg liječenja (4).

Rak nije samo jedna vrsta bolesti. Još je Hipokrat dao naziv ovoj skupini oboljenja 400 godina prije Krista. Kancerogene bolesti imaju jednu zajedničku karakteristiku – nekontrolirani rast stanica tumora. Tumor je naziv za abnormalnu nakupinu tkiva. Ona može biti maligna, zloćudna ili kancerogena, odnosno benigna, dobroćudna ili nekancerogena. Samo maligni tumori napadaju okolna tkiva i metastaziraju (5). Maligne bolesti svojom pojavnosću i kao uzrok smrtnosti predstavljaju jedan od najvećih javnozdravstvenih izazova današnjice. Brojni su čimbenici rizika nastanka i razvoja malignih bolesti: obiteljska anamneza, genetska predispozicija, čimbenici povezani sa stilom života (primjerice: pušenje, alkohol, nepravilna prehrana, prekomjerna tjelesna težina, nedostatna tjelesna aktivnost), izloženost zračenju, profesionalna izloženost, izloženost karcinogenima u okolišu, infekcije, neke imunodeficijencije i lijekovi. Prema podacima SZO-a 30 – 50 % malignih tumora moguće je spriječiti (1).

Donedavno su istraživači i liječnici smatrali kako su svi karcinomi koji potječu od istog sijela biološki slični pa su bolest klasificirali na temelju tipa stanica (određenog mikroskopskom procjenom), veličine tumora i prisutnosti/odsutnosti zahvaćenosti lokalnih limfnih čvorova ili udaljenih metastaza, kao i drugih karakteristika koje su uočili na uzorku tumora. Sada je jasno da se tumori nastali u istom organu mogu razlikovati na više neobično važnih načina, iako su “stari” dijagnostički parametri i dalje ključni elementi za odluku o liječenju (2).

Postoji više od 250 različitih tipova raka, ali jedno im je zajedničko – nastaju kada ćelije počnu da nekontrolisano rastu i da se dijele. Što bolje upoznamo bolest, efikasnije je možemo

liječiti. Zato je naš cilj što bolje razumjeti biologiju tumora i svakom pojedinačnom pacijentu pružiti individualiziranu terapijsku opciju: personalizirana medicina. U tome će nam najviše pomoći ciljana terapija i imunoterapija (6).

Rak kao bolest postoji tisućljećima, iako su rak kakvog poznajemo i područje onkologije noviji, nekoliko stotina godina. Stalno se ostvaruju novi pomaci, a samo u posljednjih nekoliko desetljeća napravljeni su ogromni skokovi. To je dobar znak za budućnost liječenja i terapije raka (7).

Zbog sve većeg broja terapijskih opcija i modaliteta liječenja, danas se liječenje malignih bolesti zasniva na multidisciplinarnom pristupu. Multidisciplinarni timovi koje čine specijalisti različitih medicinskih grana koje su uključene u dijagnostiku i liječenje određene vrste karcinoma su standard kod donošenja odluka vezanih za onkološke pacijente(3).

## 1.1. Povijest onkologije

Neki od najranijih dokaza o raku pronađeni su među fosiliziranim tumorima kostiju u ljudskim mumijama u drevnom Egiptu, a reference na isti pronađene su u drevnim rukopisima. Pronađena je i destrukcija koštane lubanje kakva se vidi kod raka glave i vrata. Iako se riječ rak nije koristila, najstariji opis bolesti potječe iz Egipta i datira otprilike 3000. pr.n.e. Zove se Papirus Edwina Smitha i kopija je dijela staroegipatskog udžbenika o kirurgiji trauma. Opisuje 8 slučajeva tumora ili čira na dojci koji su liječeni kauterizacijom alatom koji se naziva vatrogasna bušilica. Opis dodaje da ne postoji liječenje za to stanje (8).

Najstariji primjerak ljudskog raka pronađen je u ostacima ženske lubanje iz brončanog doba (1900.-1600. pr. Kr.). Mumificirani kosturni ostaci peruanskih Inka, koji datiraju prije 2400 godina, sadržavali su lezije koje su upućivale na maligni melanom. A rak je pronađen u fosiliziranim kostima i rukopisima starog Egipta. Rak nije bolest našeg modernog industrijaliziranog doba, kao što su neki možda vjerovali u svoje vrijeme (9).

Jedan od najranijih ljudskih karcinoma pronađenih u ostacima mumija bio je rak kostiju koji ukazuje na osteosarkom. Louis Leakey pronašao je najstariji mogući maligni tumor hominida 1932. godine iz ostataka ili Homo erectusa ili Australopithecusa. Ovaj tumor je upućivao na Burkittov limfom (iako ta nomenklatura tada sigurno nije bila u uporabi). Bolesti za koje danas znamo da su rijetki oblici raka imaju dugu povijest (9).

Bolest je prvi put nazvao rakom grčki liječnik Hipokrat (460.-370. pr. Kr.). Smatra se "ocem medicine". Hipokrat je koristio izraze carcinos i carcinoma da bi opisao tumore koji ne

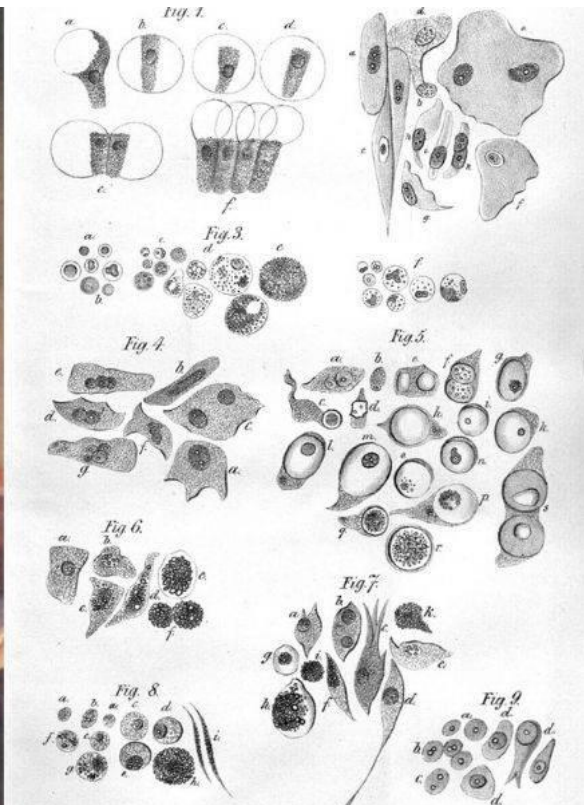
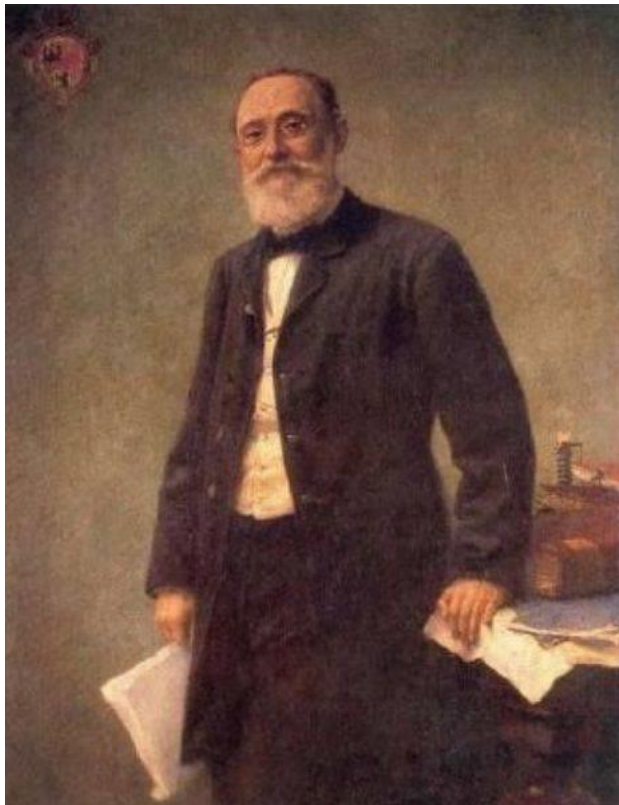
stvaraju ulkus i tumore koji stvaraju ulkus. Na grčkom to znači rak. Opis je bio nazvan po raku jer su prstolike raširene projekcije raka dozivale u sjećanje oblik raka.

Kasniji rimski liječnik Celsus (28.-50. pr. Kr.) preveo je grčki izraz u rak, latinsku riječ za raka. Galen (130-200 AD), još jedan rimski liječnik, koristio je izraz oncos (grčki za oteklinu) za opisivanje tumora. Oncos je korijen riječi za onkologiju ili proučavanje raka. Celsus je postao utjecajan rimski liječnik i učinio je latinski jezikom medicine. Nastavio je Hipokratovu tradiciju uspoređujući rak s rakom koji se pandžama pridržava okolnih struktura. U djelu De Medicina opisao je nekoliko varijanti površinskog raka, ali je također spomenuo rak visceralnih i parenhimskih organa kao što su želudac, debelo crijevo, jetra i slezena (10).

1761.god. Giovanni Morgagni iz Padove napravio je prvu autopsiju kako bi otkrio zašto je netko umro (1,11).

Škotski kirurg John Hunter (1728–1793) bio je taj koji je predložio da se neki oblici raka mogu izliječiti kirurškim zahvatom. Prošlo je gotovo stoljeće kasnije kada je razvoj anestezije potaknuo redovite operacije "pokretnih" karcinoma koji se nisu proširili na druge organe (8).

U 19. stoljeću rođena je znanstvena onkologija s otkrićem i upotrebom modernog mikroskopa. Rudolf Virchow ( Slika1.1.), često nazivan "utemeljiteljem stanične patologije", pružio je znanstvenu osnovu za moderno patološko proučavanje raka. Ova metoda ne samo da je omogućila bolje razumijevanje štete koju je rak učinio pacijentu; ali i postavio temelje razvoju kirurgije raka. Tjelesna tkiva koja je kirurg uklonio sada su se mogla pregledati i postaviti precizna dijagnoza. Osim toga, patolog je mogao reći kirurgu je li operacija potpuno uklonila tumor (8).



2.1. 1.1. Izvor : Wikipedia; Rudolf Virchow 1886. uz originalnu ilustraciju svoje stanične teorije

Velika prekretnica u onkologiji se dogodila u 20. st. godine 1903., pet godina nakon što je Marie Curie otkrila radij, prvi su bolesnici uspješno liječeni radioterapijom. Ta vrsta liječenja s pomoću visokoenergetskih zraka uništava stanice raka. Tada je to bio velik korak naprijed, a i danas se još koristi. Međutim, radioterapija ima ograničenja jer usput oštećuje normalne stanice, što može izazvati popratne pojave (12). Sljedeći važni razvoj liječenja bila je kemoterapija, koja je otkrivena tijekom Drugoga svjetskog rata, a prvo izlječenje od metastatskog raka zabilježeno je 1956. godine (13).

## 1.2. Povijest uzroka raka

Postoje brojne teorije o uzrocima raka kroz stoljeća. Na primjer, stari Egipćani su krivili bogove za rak. Hipokrat je vjerovao da tijelo ima 4 humora (tjelesne tekućine): krv, sluz, žutu žuč i crnu žuč. Sugerirao je da bi neravnoteža tih humora s viškom crne žuči na različitim mjestima u tijelu mogla uzrokovati rak. To je bila humoristična teorija. Nakon humoralne teorije došla je limfna teorija. Stahl i Hoffman postavili su teoriju da je rak sastavljen od fermentacije i degeneracije limfe, različite gustoće, kiselosti i lužnatosti. John Hunter, škotski kirurg iz 1.700-ih, složio se da tumori rastu iz limfe koja se neprestano oslobađa iz krvi (8).

U 1800-ima i početkom 1900-ih postojalo je nekoliko teorija o uzroku bolesti, uključujući traumu, kroničnu iritaciju, virusne i stanične derivacije. John Hill je 1761. godine prvi prepoznao ekološki uzrok u opasnostima od uporabe duhana i objavio knjigu "Cautions Against the Immoderate Use of Snuff". Percivall Pott iz Londona 1775. opisao je profesionalni rak skrotuma kod dimnjačara uzrokovan nakupljanjem čađe ispod njihovih mošnji. To je dovelo do identifikacije niza profesionalnih karcinogenih izloženosti i javnozdravstvenih mjera za smanjenje rizika od raka. Ovo je bio početak razumijevanja da neki oblici raka mogu biti uzrokovani okolišem (9).

## 2. Razrada teme

Personalizirano liječenje raka koje podrazumijeva optimalno liječenje bolesnika u skladu s njihovim osobnim životnim okolnostima (uključujući njihovu genetiku) i molekularnim karakteristikama njihovih tumora. U osnovi, personalizirana medicina za rak odnosi se na mogućnost pružanja ispravnog liječenja na temelju karakteristika tumora i genetike pojedinca, koristeći ciljne terapije usmjerene na učinkovito ubijanje tumorskih stanica (2).

Taj model medicine odnosi se na širi koncept skrbi usmjerene na pacijenta uzimajući u obzir da općenito zdravstveni sustavi moraju bolje odgovoriti na potrebe pacijenata, što u konačnici ne znači samo kvalitetnije liječenje nego i razumnije trošenje proračunskih sredstava (14).

Personalizirana medicina posebno je važna u onkologiji, gdje je povećan naglasak na prevenciji i gdje su značajne kratkoročne toksičnosti i dugoročne funkcionalne implikacije povezane s kirurškim i kemoradioterapijskim strategijama upravljanja. Odgovarajući odabir pacijenata za liječenje, kako bi se povećala učinkovitost i smanjila toksičnost, dugo je bio temeljni dio rutinske kliničke prakse, ali sve do nedavno kliničari su imali ograničene alate pomoću kojih su mogli odrediti koji će pacijenti imati koristi, a koji mogu patiti od toksičnosti koje se mogu izbjeći. Uzbudljivi razvoji unutar personalizirane medicine raka, uključujući prepoznavanje prognostičkih i prediktivnih biomarkera koji daju mogućnost usmjeravanja liječenja na one pacijente koji će najvjerojatnije imati koristi, poboljšavaju ishode preživljavanja i brzo postaju važan dio rutinske kliničke prakse (15).

Iako će precizna medicina neizbježno prožimati mnoge bolesti (i raka i neraka), onkologija joj je vjerojatno predvodnica. Jedan od očitih razloga je činjenica da je rak genomski bolest: većina karcinoma sadrži koktel mutiranih (ili na drugi način izmijenjenih) onkogenih i supresora tumora koji djeluju usklađeno kako bi odredili molekularne putove koji dovode do njihovog nastanka, održavanja i napredovanja (16).

Rak je rezultat oštećenja naših gena. Rak nastaje kada sklopke u našim genima koje kontroliraju rast stanica više ne funkcioniraju. Na primjer, ako je potrebno da je gen koji stimulira rast u normalnoj stanici isključen, u stanici raka on je uključen. Zakazala je sklopka čija je funkcija zaustaviti nekontroliranu diobu stanica raka (2). Stanice koje bi trebale mirovati, počinju se dijeliti pa se razvijaju tumori. Ti oštećeni geni koji dovode do nekontroliranog rasta stanica nazivaju se "onkogeni". Do oštećenja može doći zbog triju razloga:



- Prvo, možemo se roditi s defektnim genom, kao što je gen za rak dojke BRCA.
- Drugo, izlaganje toksinima u našem okruženju, poput cigaretnog dima, može oštetiti naše gene.
- Konačno, geni se mogu jednostavno istrošiti, što djelomično objašnjava porast učestalosti raka s godinama.

Znajući da su onkogeni ključni, nema sumnje da će genetski utemeljena prevencija i terapija biti presudna za pobjedu u ratu protiv raka (2).

## 2.1. Terapijske opcije u onkologiji

Moderna era liječenja raka neprestano se razvija, s novim otkrićima i otkrićima koja brzo mijenjaju tijek liječenja (17). Pružanje mogućnosti liječenja može izgledati kao pojednostavljen, standardiziran proces u kojem se onkolozi oslanjaju na unaprijed definirane smjernice, koje ovise o dijagnozi pacijenta. Međutim, usprkos visokoj razini dokaza iz kliničkih studija za neke od ovih opcija liječenja, nedavne studije otkrile su velike razlike u preporukama liječenja među onkolozima za istu dijagnozu (18). Mnogi različiti parametri utječu na konačni izbor liječenja, uključujući razinu znanstvenih dokaza, lokalna dostupnost terapija i faktori specifični za pacijenta (preferencije, očekivanja, komorbiditeti), da spomenemo samo neke (19).

### 2.1.1. Kemoterapija

Jedna od najčešćih opcija liječenja za mnoge vrste raka je kemoterapija, koja koristi lijekove za ubijanje brzorastućih stanica raka (17).

Kemoterapija se koristi iz dva razloga:

- Liječenje raka: Kemoterapija se može koristiti za liječenje raka, smanjenje šanse da se vrati ili zaustavi ili uspori njegov rast.
- Olakšati simptome raka: Kemoterapija se može koristiti za smanjenje tumora koji uzrokuju bol i druge probleme (20).

Kemoterapija se može koristiti ako se rak proširio ili postoji rizik da se proširi. Može se koristiti za:

- pokušati potpuno izliječiti rak (kurativna kemoterapija)

- učiniti druge tretmane učinkovitijima – na primjer, može se kombinirati s radioterapijom (kemoterapija) ili koristiti prije operacije (neoadjuvantna kemoterapija)
- smanjiti rizik od povratka raka nakon radioterapije ili operacije (adjuvantna kemoterapija)
- ublažiti simptome ako izlječenje nije moguće (paliјativna kemoterapija) (21).

Loša strana kemoterapije jest da se radi o neselektivnom liječenju, te osim stanica raka može doći do oštećenja i drugih stanica u tijelu koje se dijele brzo, poput stanica kože, crijeva i krvnih stanica, radi čega često dolazi i do učestalih nuspojava kod primjene ovakvog liječenja (22).

Kemoterapija se može primijeniti (23):

- intravenski (direktno u venu u obliku polagane infuzije),
- peroralno (tablete, kapsule),
- u obliku injekcije (u mišić ili potkožno masno tkivo),
- intratekalno (u prostor između kralješničke moždine ili mozga i njihovih ovojnica),
- intraperitonealno (u peritonealnu šupljinu koja se nalazi unutar trbuha i sadrži trbušne organe),
- intraarterijski (u arteriju koja vodi krv do tumora)
- topički (krema koja se maže na zahvaćenu kožu), ovisno o konkretnom citostatiku.

### 2.1.2. Hormonska terapija

Hormonska terapija je liječenje raka koje usporava ili zaustavlja rast raka koji za rast koristi hormone. Hormonska terapija se također naziva hormonska terapija, hormonsko liječenje ili endokrina terapija (17). Uključuje manipulaciju endokrinog sustava egzogenom ili vanjskom primjenom specifičnih hormona, osobito steroidnih hormona, ili lijekova koji inhibiraju proizvodnju ili aktivnost takvih hormona (antagonisti hormona). Budući da su steroidni hormoni snažni pokretači ekspresije gena u određenim stanicama raka, promjena razine ili aktivnosti određenih hormona može uzrokovati prestanak rasta određenih vrsta raka ili čak smrt stanica (24).

Hormonska terapija može se koristiti u svrhu liječenja bolesti (usporavanje ili zaustavljanje rasta tumorskih stanica, sprečavanje povrata bolesti) ili ublažavanja simptoma (primjerice u bolesnika koji se ne mogu liječiti drugim metodama). Najčešće se primjenjuje u

kombinaciji s drugim vrstama liječenja, a ponekad ju je potrebno uzimati u duljim vremenskim periodima (više godina). Primjenjuje se u obliku tableta ili injekcija (u mišić ruke, natkoljenice i kuka, ili potkožno u predio ruke, noge i trbuha). Također se može provesti kirurški, uklanjanjem organa koji proizvode hormone (jajnici ili testisi) (25).

### 2.1.3. Interventna onkologija

Interventna onkologija je pristup liječenju i njezi raka koji se fokusira na precizne i manje invazivne postupke od tradicionalnih tretmana kao što su kirurgija, kemoterapija i terapija zračenjem. Cilj interventne onkologije je korištenje tehnika snimanja i minimalno invazivnih postupaka za precizno liječenje tumora, uz minimaliziranje nuspojava i oštećenja zdravog tkiva (17). IO se učinkovito etablirao kao važna specijalnost liječenja unutar multidisciplinarnе onkološke skrbi, zajedno s medicinskom, kirurškom i radijacijskom onkologijom. IO se danas smatra četvrtim stupom moderne skrbi za rak. Dok je kirurško izrezivanje tumora općenito prihvaćeno kao najbolje dugoročno rješenje, ono često nije moguće zbog veličine, broja ili položaja tumora. IO terapije se mogu primijeniti kako bi se smanjio tumor, čime je moguće kirurško ili interventno liječenje. Neke skupine pacijenata također mogu biti preslabe da se podvrgnu otvorenoj operaciji. IO tretmani mogu se primijeniti u ovim složenim slučajevima kako bi se osigurali učinkoviti i blaži oblici liječenja. Interventne onkološke tehnike također se mogu koristiti u kombinaciji s drugim tretmanima kako bi se povećala njihova učinkovitost (26).

Jedan od njenih posebnih oblika je radiofrekventna ablacija (Slika 2.1.), koja toplinu stvara pomoću visokoenergetskih radiovalova, a danas se rutinski koristi primjerice kod bolesnika s metastazama na jetri. Fotodinamska terapija koristi lijekove koji reagiraju na specifični svjetlosni podražaj. Kada se tumor obasja takvim svjetlom, lijek postaje aktivan ili uništava okolne tumorske stanice. Ovaj tip liječenja najčešće se koristi kod tumora kože (27).



2.1. Izvor: Internet, hmn.wiki; CT skeniranje pokazuje radiofrekventnu ablaciju lezije jetre

#### 2.1.4. Imunoterapija

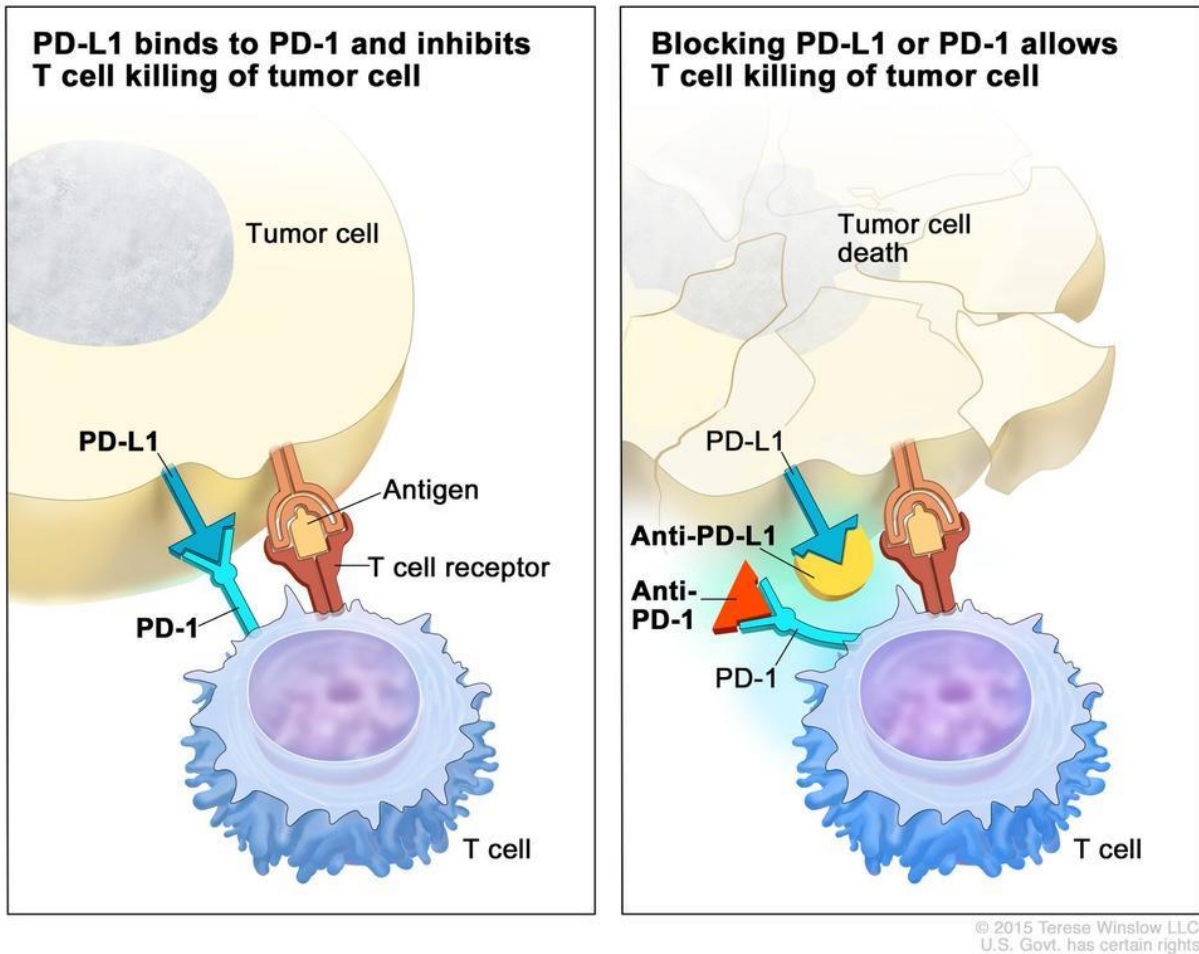
Osnovna je funkcija imunološkog sustava da pronalazi i uništava abnormalne stanice, pa tako i tumorske, te se na taj način sprečava pojava raka. Dokazano je kako se u nekih osoba s rakom oko tumorskog tkiva nakupljaju tzv. tumor-infiltrirajući limfociti (TIL), što je znak imunološkog odgovora na tumor te takvi bolesnici imaju bolju prognozu od ostalih. Unatoč navedenom, tumorske stanice imaju vlastite mehanizme kojima izbjegavaju djelovanje imunološkog sustava na njih (genetske promjene koje ih čine slabije vidljivijima stanicama imunološkog sustava, proteini na površini kojima suprimiraju ("gase") imunološki odgovor, utjecaj na normalne stanice oko tumora koje mogu interferirati s djelovanjem imunološkog sustava...) (28).

Imunoterapija je najnovija grana moderne onkologije koja koristi imunološki sustav organizma, bilo direktno ili indirektno, u borbi protiv raka. Imunoterapija ili biološka terapija obnavlja, stimulira ili pojačava prirodnu antitumorsku funkciju imunološkog sustava (29).

Imunoterapija je oblik liječenja koji je već duže vrijeme prisutan u onkologiji, no tek zadnjih godina nakon novih saznanja o funkcioniranju imunološkog sustava ulazi u liječenje onkoloških bolesnika na velika vrata. Radi se o sasvim novom konceptu liječenja, kojim se rak liječi indirektno, za razliku od ostalih oblika liječenja.

Za liječenje raka koristi se nekoliko vrsta imunoterapije. To uključuje:

- Inhibitori imunoloških kontrolnih točaka, koji su lijekovi koji blokiraju imunološke kontrolne točke. Ove kontrolne točke normalni su dio imunološkog sustava i sprječavaju da imunološki odgovor bude prejak. Blokirajući ih, ti lijekovi omogućuju imunološkim stanicama da snažnije reagiraju na rak (Slika 2.2.).
- Terapija prijenosa T-stanica, koja je tretman koji pojačava prirodnu sposobnost T-stanica da se bore protiv raka. U ovom tretmanu, imunološke stanice se uzimaju iz tumora. Oni koji su najaktivniji protiv raka odabiru se ili mijenjaju u laboratoriju kako bi bolje napadali stanice raka, uzgajaju se u velikim serijama i vraćaju u tijelo kroz iglu u venu. Terapija prijenosom T-stanica također se može nazvati adaptivnom staničnom terapijom, adaptivnom imunoterapijom ili imunostaničnom terapijom.
- Monoklonska antitijela, koja su proteini imunološkog sustava stvoreni u laboratoriju koji su dizajnirani da se vežu na specifične mete na stanicama raka. Neka monoklonska antitijela obilježavaju stanice raka kako bi ih imunološki sustav bolje vidio i uništio. Takva monoklonska antitijela su vrsta imunoterapije. Monoklonska protutijela također se mogu nazvati terapijskim protutijelima.
- Terapijska cjepiva, koja djeluju protiv raka jačajući odgovor imunološkog sustava na stanice raka. Terapijska cjepiva razlikuju se od onih koja pomažu u sprječavanju bolesti.
- Modulatori imunološkog sustava, koji pojačavaju imunološki odgovor tijela protiv raka. Neki od ovih agenasa utječu na određene dijelove imunološkog sustava, dok drugi utječu na imunološki sustav na općenitiji način (24,26).



Slika 2.2. Izvor: National cancer institute; Inhibitor imunološke kontrolne točke

Proteini kontrolnih točaka poput PD-L1 na tumorskim stanicama i PD-1 na T stanicama, pomažu u održavanju imunoloških odgovora pod kontrolom. Vezanje PD-L1 na PD-1 sprječava T stanice da ubiju tumorske stanice u tijelu (lijevo). Blokiranje vezanja PD-L1 na PD-1 s inhibitorom imunološke kontrolne točke (anti-PD-L1 ili anti-PD-1) omogućuje T-stanicama da ubiju tumorske stanice (desna ploča) (31).

### 2.1.5. Radioterapija

Radioterapija ili kolokvijalno zračenje predstavlja primjenu ionizirajućeg zračenja (zrake visoke energije) u svrhu liječenja maligne bolesti. Za razliku od korištenja u dijagnostici (primjerice RTG snimka slomljene kosti) doze koje se primjenjuju su znatno veće, čime se omogućuje uništavanje tumorskih stanica oštećenjem njihove DNA. Stanice kojima je oštećen DNA preko određene granice prestaju se dijeliti ili odumiru (32). U visokim dozama, terapija zračenjem ubija stanice raka ili usporava njihov rast oštećujući njihovu DNK. Stanice raka čija

je DNK nepopravljivo oštećena prestaju se dijeliti ili umiru. Kada oštećene stanice umru, tijelo ih razgrađuje i uklanja. Terapija zračenjem ne ubija stanice raka odmah. Potrebni su dani ili tjedni liječenja prije nego što se DNK dovoljno ošteti da stanice raka umru. Zatim, stanice raka nastavljaju umirati tjednima ili mjesecima nakon završetka terapije zračenjem (33).

Dok kemoterapija i drugi tretmani koji se uzimaju na usta ili injekcijom obično izlažu cijelo tijelo lijekovima za borbu protiv raka, terapija zračenjem obično je lokalni tretman. To znači da je obično usmjereno i utječe samo na dio tijela kojem je potrebno liječenje (34).

Postoje dvije glavne vrste terapije zračenjem: vanjsko zračenje (teleterapija) i unutarnje zračenje (brahiterapija) (35):

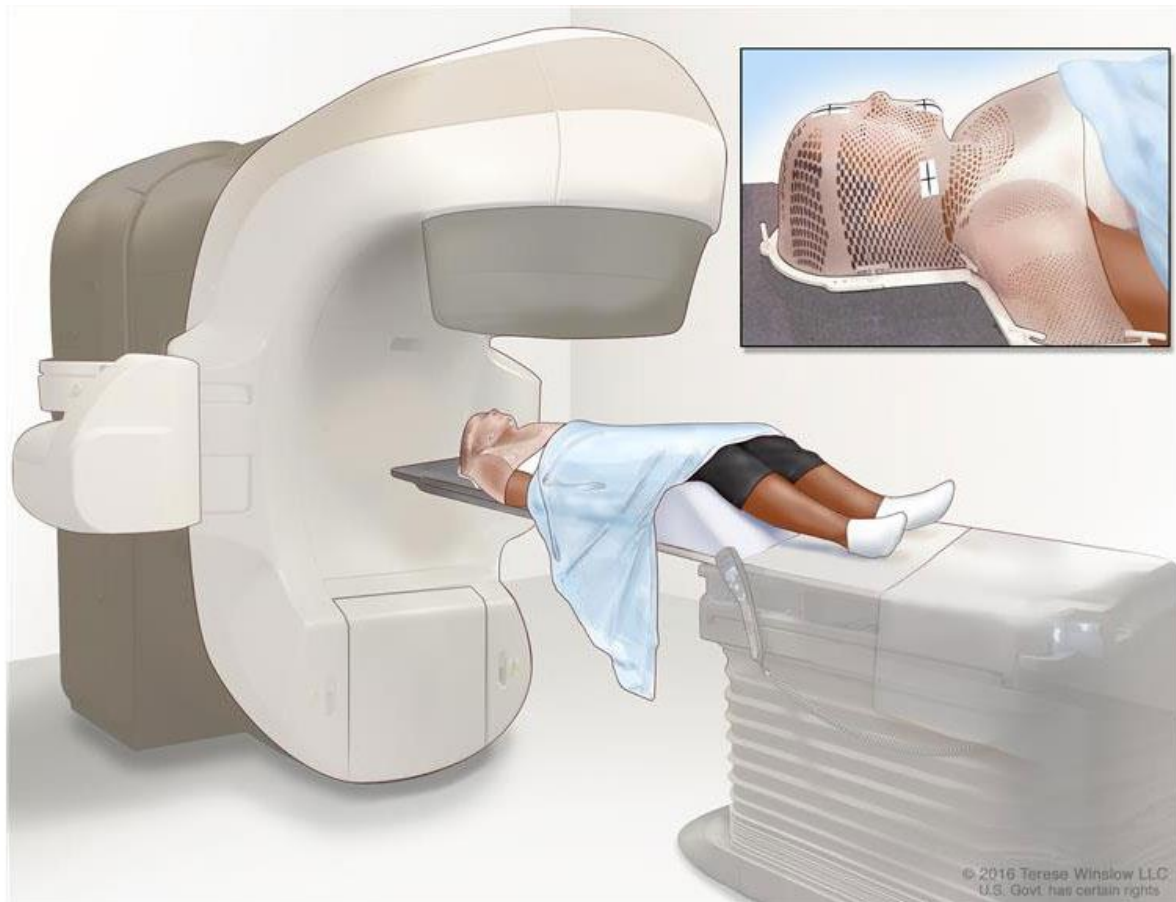
- Vanjsko zračenje (ili vanjsko zračenje): koristi stroj koji usmjerava visokoenergetske zrake izvan tijela u tumor (Slika 2.3.). Obavlja se tijekom ambulantnih posjeta bolnici ili centru za liječenje. Obično se daje kroz više tjedana, a ponekad će se davati dva puta dnevno nekoliko tjedana. Osoba koja prima vanjsko zračenje nije radioaktivna i ne mora poštovati posebne mjere opreza kod kuće (34).
- Unutarnje zračenje: Unutarnje zračenje naziva se i brahiterapija. Radioaktivni izvor se stavlja unutar tijela u ili blizu tumora. S nekim vrstama brahiterapije, zračenje se može postaviti i ostaviti u tijelu da djeluje. Ponekad se stavi u tijelo na određeno vrijeme, a zatim se ukloni. To se odlučuje na temelju vrste raka. Za ovu vrstu zračenja potrebne su posebne sigurnosne mjere tijekom određenog vremenskog razdoblja. Ali važno je znati ako je unutarnje zračenje ostalo u tijelu, nakon nekog vremena ono više nije radioaktivno (34).

Radioterapija se može koristiti u ranim stadijima raka ili nakon što se počeo širiti. Može se koristiti za:

- pokušati potpuno izliječiti rak (kurativna radioterapija)
- učiniti druge tretmane učinkovitijima – na primjer, može se kombinirati s kemoterapijom
- koristiti prije operacije (neoadjuvantna radioterapija)
- smanjiti rizik od povratka raka nakon operacije (adjuvantna radioterapija)
- ublažiti simptome ako izlječenje nije moguće (paliјativna radioterapija) (36).

Radioterapija se može i ponoviti, ali pritom treba paziti na limite zdravih tkiva u području koje se planira tretirati. U pravilu, nakon zračenja određene regije treba proteći dulji

vremenski period (obično se uzima 5 godina) da bi se ista regija mogla ponovno liječiti radioterapijom. Međutim, s obzirom da se radi o lokalnoj vrsti liječenja, mogu se bez poteškoća tretirati druge regije tijela (32).



Slika 2.3. Izvor: Internet-tumori.me; Vanjska radijacijska terapija glave i vrata

### 2.1.6. Kirurško liječenje

Kirurško liječenje raka uključuje uklanjanje tumorske mase operacijom. Jedini je tip liječenja malignih bolesti kojeg ne provode onkolozi, već u prvom redu kirurzi. Mnogi bolesnici s rakom liječe se kirurški. Generalno, operacija se najčešće primjenjuje za bolesnike s lokaliziranom bolešću (solidni tumori koji se nalaze na jednom mjestu), dok se rijetko koristi za proširenu bolest (27). Kirurgija se koristi za prevenciju, dijagnosticiranje, postavljanje stadija i liječenje raka. Kirurgija također može ublažiti (ublažiti) nelagodu ili probleme povezane s rakom. Ponekad se jednom operacijom može pobrinuti za više od jednog od ovih ciljeva (37).

Postoje mnoge vrste operacija. Vrste se razlikuju ovisno o svrsi operacije, dijelu tijela koji zahtijeva operaciju, količini tkiva koje treba ukloniti i, u nekim slučajevima, onome što



pacijent preferira. Kirurgija može biti otvorena ili minimalno invazivna. U otvorenoj operaciji, kirurg napravi jedan veliki rez kako bi uklonio tumor, nešto zdravog tkiva i možda neke obližnje limfne čvorove. U minimalno invazivnoj kirurgiji, kirurg radi nekoliko malih rezova umjesto jednog velikog. On umetne dugu, tanku cijev sa sićušnom kamerom u jedan od malih rezova. Ta cijev se zove laparoskop. Kamera projicira slike iz unutrašnjosti tijela na monitor, što omogućuje kirurgu da vidi što ona radi. Ona koristi posebne kirurške alate koji se umeću kroz druge male rezove kako bi uklonili tumor i nešto zdravog tkiva. Budući da minimalno invazivna kirurgija zahtijeva manje rezove, potrebno je manje vremena za oporavak od otvorene operacije (38).

U većini slučajeva, jedini način da saznate ima li osoba rak i koja je to vrsta raka je uzimanje malog komadića tkiva (zvanog uzorak) i njegovo testiranje. Dijagnoza se postavlja promatranjem stanica iz uzorka mikroskopom ili provođenjem drugih laboratorijskih testova na njima. Taj se postupak naziva biopsija. Biopsije uzete tijekom operacije često se nazivaju kirurške biopsije. Način uzimanja uzorka ovisi o tome gdje se tumor nalazi i na koju vrstu raka se sumnja. Na primjer, metoda koja se koristi za biopsiju prostate razlikuje se od one koja se koristi za biopsiju pluća.

Osnovna svrha kirurškog zahvata je kompletno ukloniti tumorsko tkivo, no cilj može biti i debulking (uklanjanje dijela tumora radi smanjenja oštećenja okolnih organa ili pojačanja učinka drugih vrsta liječenja) ili smanjenje simptoma (tumori koji uzrokuju bol ili pritisak) (39).

### 3. Ciljana terapija

Tijekom posljednja dva desetljeća, paradigma liječenja raka evoluirala je od relativno nespecifičnih citotoksičnih sredstava do selektivne terapije koja se temelji na mehanizmu. Napredak u našem razumijevanju nastanka tumora i uloge koje u tome imaju stanični signalni putovi, do kojeg je došlo u posljednjem desetljeću, doveo je do uvođenja novog liječenja usmjerenog prema specifičnim molekularnim čimbenicima uključenim u tumorski rast. Djelujući na tumorske stanice znatno selektivnije, ta je terapija omogućila bolju učinkovitost i manju toksičnost u usporedbi sa standardnom kemoterapijom (40). Kemoterapije protiv raka u početku su identificirane kroz pretrage spojeva koji ubijaju stanice koje se brzo dijele. Ovi lijekovi ostaju okosnica trenutnog liječenja, ali su ograničeni uskim terapijskim indeksom, značajnom toksičnošću i često stečenom rezistencijom. Nedavno je poboljšano razumijevanje patogeneze raka dovelo do novih mogućnosti liječenja, uključujući ciljane lijekove i imunoterapiju raka. Ciljani pristupi imaju za cilj inhibirati molekularne putove koji su ključni za rast i održavanje tumora, dok imunoterapija nastoji stimulirati odgovor domaćina koji dovodi do dugotrajnog uništenja tumora. Ciljane terapije i citotoksični agensi također moduliraju imunološke odgovore, što povećava mogućnost da se ove strategije liječenja mogu učinkovito kombinirati s imunoterapijom za poboljšanje kliničkih ishoda (41).

Ciljana terapija je vrsta liječenja raka koja cilja proteine koji kontroliraju rast, dijeljenje i širenje stanica raka. To je temelj precizne medicine. Kako istraživači uče više o promjenama DNK i proteinima koji pokreću rak, sve su sposobniji dizajnirati tretmane koji ciljaju na te proteine (42).

Ciljana terapija je suvremena medicinska metoda liječenja različitih vrsta karcinoma. Uz druge poznatije metode borbe protiv raznih vrsta raka, ovaj se koristi u onkologiji kao neovisna vrsta liječenja i kao dodatna vrsta. Iako je ova metoda liječenja prilično mlada, uspjela se dokazati vrlo dobro. Ali poteškoća odabira lijekova u ovoj terapiji za različite pacijente povezana je, prije svega, s činjenicom da stanice raka neprestano mutiraju kod različitih bolesnika. Isti lijek nije pogodan za različite bolesnike, čak i s istim oblikom raka (43). Određene vrste tumora testiraju se na različite mete nakon biopsije ili operacije, a to može pomoći u pronalaženju najučinkovitijeg liječenja. Pronalaženje određenog cilja čini povezivanje pacijenata s liječenjem preciznijim ili personaliziranim (44).

Najvažnije prednosti novog načela u liječenju raka (43):

- Nema negativnog utjecaja na normalne stanice.
- Jačanje djelovanja lijekova propisanih za rak.
- Izraženi rezultat čak i u prisutnosti naprednih oblika onkologije.
- Uništavanje patoloških žarišta neosjetljivih na kemoterapiju.
- Smanjenje opterećenja na tijelu pacijenata koji su izloženi zračenju.
- Poboljšanje šansi za produljenje života pacijenata.

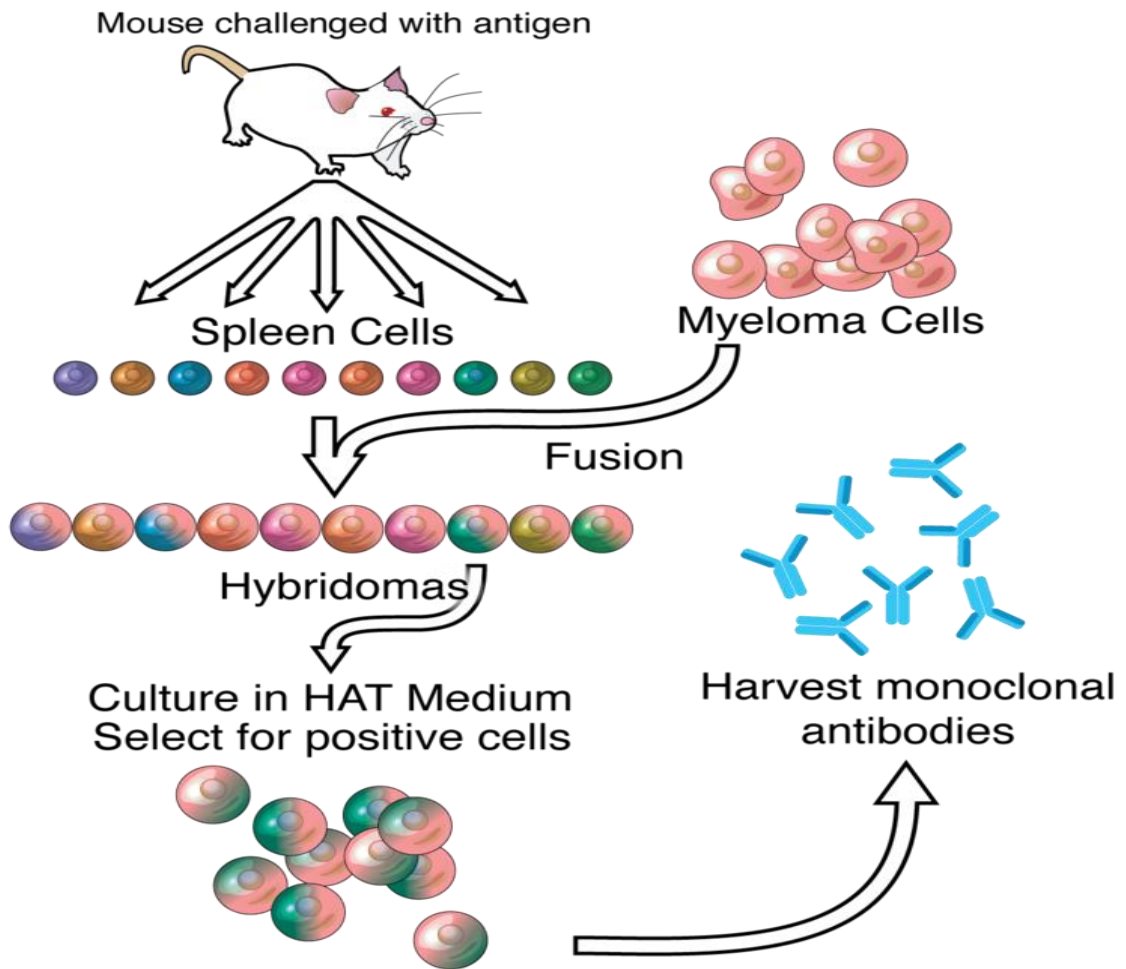
Ciljana terapija raka uglavnom uključuje monoklonska protutijela, male molekule inhibitora tirozin kinaze (TKI) i, u novije vrijeme, imunoterapije (45).

### **3.1. Monoklonska protutijela**

Monoklonska protutijela (Slika 3.1.), također poznata kao terapijska antitijela, su proteini proizvedeni u laboratoriju. Ti su proteini dizajnirani da se vežu za specifične mete koje se nalaze na stanicama raka. Neka monoklonska antitijela označavaju stanice raka kako bi ih imunološki sustav bolje vidio i uništio. Druga monoklonska protutijela izravno zaustavljaju rast stanica raka ili izazivaju njihovo samouništenje. Drugi opet prenose toksine u stanice raka (46). Također se mogu odabrati prema njihovoj sposobnosti da se vežu za receptore faktora rasta prekomjerno izražene u određenim stanicama raka, blokirajući mjesta spajanja faktora rasta i zaustavljajući mitogene signale (47).

Uz njihovu vlastitu ulogu kao sredstva protiv raka, njihova sposobnost ciljanja tumora također omogućuje poboljšati selektivnost drugih vrsta lijekova protiv raka, od kojih se neki ne mogu sami učinkovito primijeniti. Mišje protutijelo može se lako transformirati u ljudske ili humanizirane formate koje ljudski imunološki sustav ne prepoznaje lako kao strane. Osim toga, pokazalo se da nove strukture temeljene na antitijelima s višestrukim mjestima prepoznavanja antigena, promijenjenom veličinom ili efektorskim domenama utječu na sposobnost ciljanja antitijela (48).

Izvanstanična domena receptora tirozin kinaze predstavlja izvrsnu metu za monoklonska antitijela. S napretkom genomike, dizajn, odabir i proizvodnja terapijskih monoklonskih protutijela postali su puno lakši. Revolucija u tehnologiji antitijela sada nam omogućuje proizvodnju humaniziranih, ljudskih himernih ili bispecifičnih antitijela za ciljanu terapiju raka (49).



2.1. 2.1. Izvor:Wikipedia; Opća metoda u produkciji monoklonskih antitijela

### 3.2. Inhibitori malih molekula

Inhibitori malih molekula odabrani su zbog svoje sposobnosti da blokiraju signalne putove uključene u abnormalnu proliferaciju, antiapoptotičke i angiogene događaje koji nastaju u stanicama raka (48) ili neizravnim pristupima korištenjem molekularnih ciljeva, prekomjerno eksprimiranih ili isključivo eksprimiranih na površini tumorskih stanica, za slanje citotoksičnih molekula, poput kemoterapijski agensi, toksini, citokini ili radionuklidi koji se mogu konjugirati s monoklonskim protutijelima ili peptidnim ligandima putem kemijskog poveziavača ili uključiti u nanonosae kako bi se izbjegao nedostatak specifičnosti konvencionalne kemoterapije, čime se postižu veće koncentracije citotoksičnih molekula u tumorima i smanjuje periferna toksičnost (47).

Mnoge male molekule prenose signale tako što se nekovalentno vežu za mete proteina i utječu na njihovu funkciju. Mnoge od tih molekula nazivaju se sekundarnim glasnicima jer se stvaraju unutar stanice kao odgovor na prvi glasnik, kao što je faktor rasta, koji se veže na receptor na površini stanice (50).

Mnoga su istraživanja također pokazala da aktivacija puteva povezanih s fosforilacijom proteina u tumorima mogu se pojaviti kroz mutaciju ili prekomjernu ekspresiju u usporedbi s normalnim stanicama. Iz tih razloga, ciljana terapija pripisuje se farmakološkim agensima koji su što je moguće bliže monospecifičnosti kako bi se izbjegle štetne nuspojave koje se ponekad javljaju kod tradicionalnih terapija. Stoga su se inhibitori proteinskih kinaza malih molekula pokazali kao nezamjenjiv i za proučavanje ciljane terapije (51).

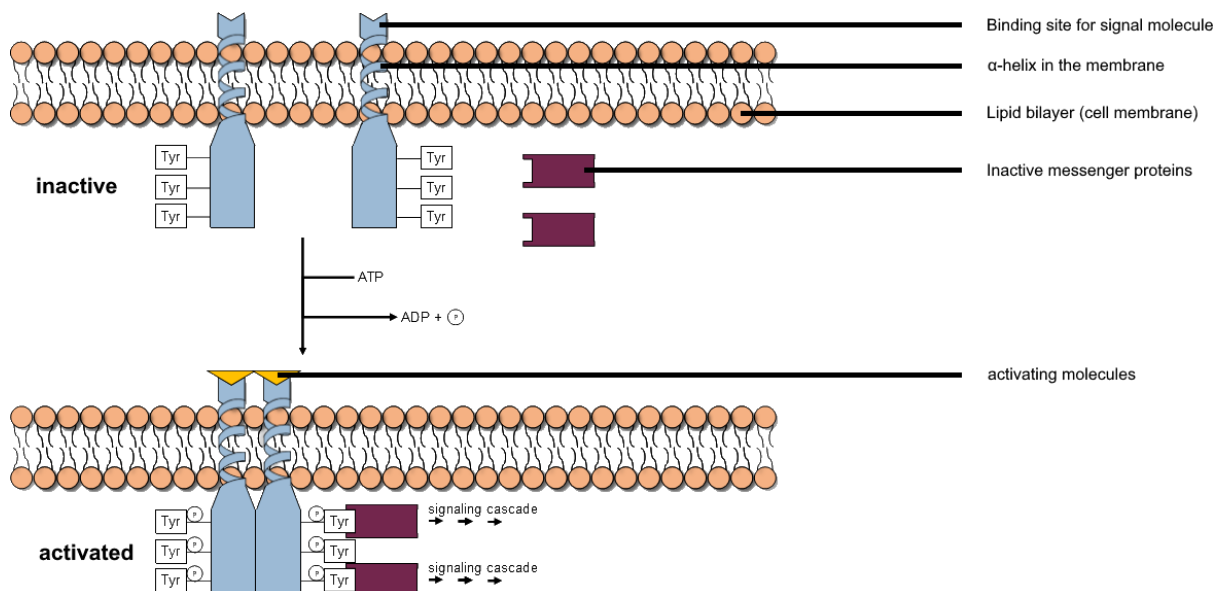
Protein kinaze koje su najintenzivnije ciljane za razvoj lijekova su protein tirozin kinaze povezane s plazmatskom membranom. Prvi inhibitori kinaze opisani su prije gotovo 20 godina, a ranih 1980-ih razvio ih je Hiroyoshi Hidaka. Višestanični organizmi žive u složenom okruženju gdje signalni putovi pridonose ključnim vezama za njihovo postojanje. Tirozin kinaze su važni posrednici ovog procesa prijenosa signala, što dovodi do stanične proliferacije, diferencijacije, migracije, metabolizma i programirane stanične smrti. Tirozin kinaze su obitelj enzima koji kataliziraju fosforilaciju odabranih ostataka tirozina u ciljnim proteinima. Ova kovalentna posttranslacijska modifikacija ključna je komponenta normalne stanične komunikacije i održavanja homeostaze (49).

Uloga tirozin kinaza u molekularnoj patogenezi raka je ogromna i nedavno su kinaze postale popularne kao potencijalne mete za lijekove protiv raka, kao rezultat toga na tržištu je nekoliko lijekova protiv raka. Složenost i broj tirozin kinaza uvelike su se povećali naporima sekvenciranja Projekta ljudskog genoma, čime se pružaju više mogućnosti za otkrivanje

lijekova. Nedavno razumijevanje molekularne patofiziologije raka istaknulo je da se mnoge tirozin kinaze nalaze uzvodno ili nizvodno od epidemiološki relevantnih onkogenih ili supresora tumora, posebice receptorskih tirozin kinaza (52).

Protein-kinaze su grupa enzima sa katalitskom podjedinicom, koja prenosi gama (terminalni) fosfat sa nukleozid-trifosfata (često ATP) na jedan ili više aminokiselinskih ostataka na strani proteinskog supstrata – lanca, što rezultira konformacijskom promjenom koja utječe na funkciju proteina (Slika 3.2.). Enzimi spadaju u dvije široke klase, okarakterizirane prema specifičnosti supstrata (53):

- serin/treonin-specifična
- tirozin-specifična



Slika 3.2. Izvor: Wikiwand; Aktivacijski proces tirozin-kinaze

### 3.2.1. Receptorske tirozin kinaze (RTK)

Receptorske tirozin kinaze (RTK) primarni su posrednici signalne mreže koja prenosi izvanstanične signale u stanicu. Genska amplifikacija i/ili prekomjerna ekspresija RTK proteina ili funkcionalne promjene uzrokovane mutacijama u odgovarajućim genima ili abnormalnim autokrino-parakrinim petljama faktora rasta pridonose konstitutivnom RTK signaliziranju, što u konačnici rezultira manifestacijom disreguliranog rasta stanica i raka (54).

#### **Receptor epidermalnog faktora rasta (EGFR)**

Ljudski EGFR gen lokaliziran je na kratkom kraku kromosoma 7 (7p12.3-pl2.1), koji kodira produkt koji se sastoji od 1.210 aminokiselina s molekularnom težinom od oko 170 kb. EGFR je stanični površinski receptor i ima ključnu ulogu u regulaciji preživljavanja i apoptoze epitelnih stanica i tumora podrijetla epitelnih stanica. Prekomjerna ekspresija EGFR-a i njegovih liganada prisutna je u raznim epitelnim tumorskim stanicama kao što su rak pluća, rak dojke, rak mokraćnog mjehura, rak prostate i karcinom skvamoznih stanica glave i vrata (55).

Receptor epidermalnog faktora rasta je član ErbB familije receptora, subfamilije sa četiri blisko srodna receptora tirozinske kinaze: EGFR (ErbB-1), HER2/c-neu (ErbB-2) koji ima ključnu ulogu u razvoju karcinoma dojke, Her 3 (ErbB-3) i Her 4 (ErbB-4). Mutacije koje utječu na izražavanje ili aktivnost EGFR mogu da dovedu do karcinoma (56). Vezanje EGFR na njegove srodne ligande dovodi do autofosforilacije receptorske tirozin kinaze i naknadne aktivacije putova prijenosa signala koji su uključeni u regulaciju stanične proliferacije, diferencijacije i preživljavanja (57).

Biopsijski, citološki i kirurški uzorci se koriste u detekciji EGFR mutacija u momentu postavljanja dijagnoze adenokarcinoma ili karcinoma sa komponentom adenokarcinoma, najpouzdanije lančanom reakcijom polimeraze (58).

Jedan od važnijih EGFR inhibitora je gefitinib, lijek koji se primjenjuje najčešće kod karcinoma pluća i dojki. Gefitinib je pokazao veću učinkovitost od kemoterapije kod liječenja raka pluća nemalih stanica NSCLC (engl. Non-small cell lung cancer). Gefitinib i erlotinib pripadaju prvoj generaciji EGFR inhibitora, dok afatinib te dacomitinib čine drugu generaciju. U jednoj od studija gdje su primjenjene prva i druga generacija inhibitora, stopa preživljavanja bez progresije bolesti bila je 60-70% (59).

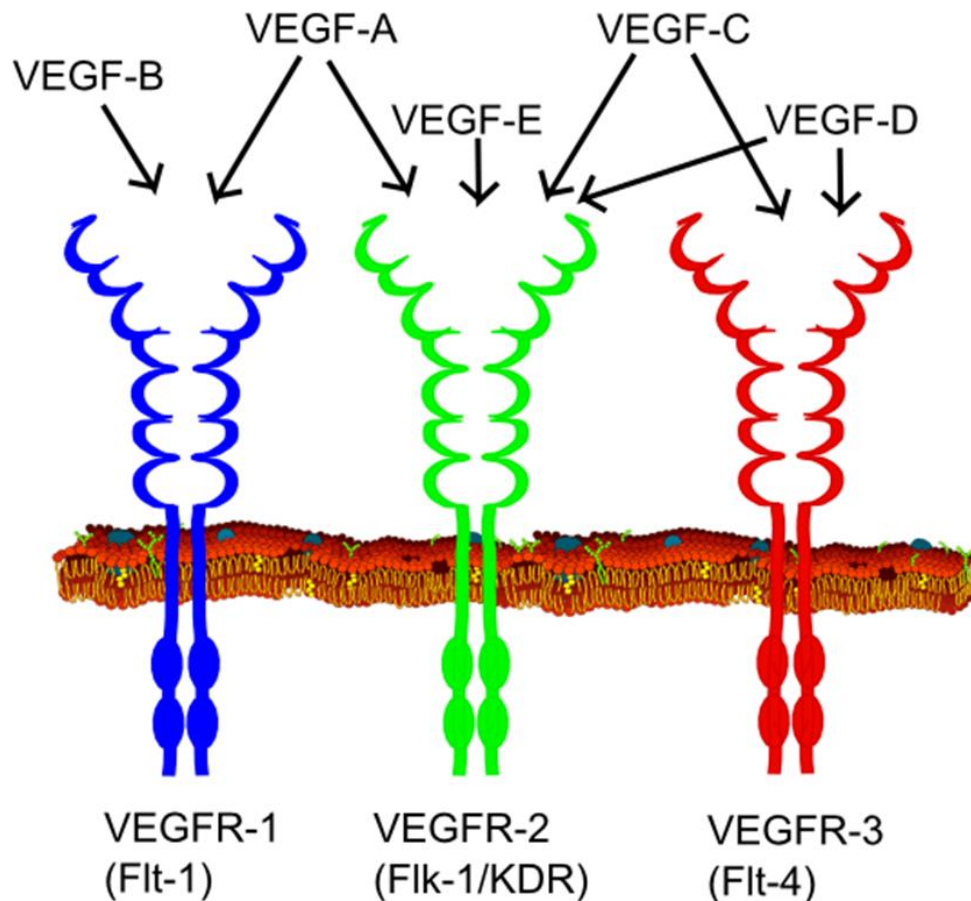
## **Receptor za vaskularno endotelni faktor rasta (VEGFR)**

Ova obitelj receptora, koja veže VEGF, igra ključnu ulogu u vaskulogenezi i angiogenezi i ključna je za tumorom induciranu novu vaskularnu formaciju. Brojni VEGFR inhibitori razvijeni su s ciljem smanjenja angiogeneze i limfangiogeneze povezanih s progresijom raka(60). Trenutno se obitelj VEGF sastoji od pet strukturno povezanih faktora: VEGFA (prototip; također označen kao VEGFA165), VEGFB, VEGFC, VEGFD (Slika 3.3.) i faktor rasta placente (PlGF). Članovi obitelji VEGF su homodimerni polipeptidi iako su opisani prirodni heterodimeri VEGFA i PlGF (61).

Čimbenici rasta vaskularnog endotela (VEGF) glavni su regulatori vaskularnog razvoja i funkcije krvnih i limfnih žila tijekom zdravlja i bolesti kod odraslih. Stoga je važno razumjeti mehanizam djelovanja ove obitelji od pet liganada sisavaca, koji djeluju preko tri receptorske tirozin kinaze (RTK). Osim toga, koreceptori poput neuropilina (NRP) i integrina povezuju se sa signalnim kompleksom ligand/receptor i moduliraju izlaz. Terapeutika za blokiranje nekoliko komponenti VEGF signalizacije razvijena je s ciljem zaustavljanja stvaranja krvnih žila, angiogeneze, u bolestima koje uključuju rast tkiva i upalu, kao što je rak (58).

Porodica VEGFR receptora čine tipični tirozin-kinazni receptori koji sadrže izvanstaničnu ligand-vezujuću domenu, transmembransku domenu, citoplazmatsku domenu uključujući i tirozin-kinaznu domenu. Postoje tri glavna podtipa VEGFR-a, označena brojevima 1, 2 i 3. Također, mogu biti vezani za membranu (mbVEGFR) ili rastvorljivi (sVEGFR), u zavisnosti od alternativne prerade primarnog transkripta (60).





Slika 3.3. Izvor: Wikipedija; Liganidi raznih VEGF receptora

VEGFR2 je glavni VEGF receptor na endotelnim stanicama. VEGFR2 je bitan za biologiju endotelnih stanica tijekom razvoja i kod odraslih, u fiziologiji i patologiji. Više se zna o VEGFR2 signalizaciji nego o drugim VEGF receptorima. Vaskularna propusnost bitna je *in vivo* posljedica aktivacije VEGFR2. Nekoliko inhibitora male molekularne težine aktivnosti VEGFR2 kinaze koristi se klinički za blokiranje patološke angiogeneze kod raka (62).

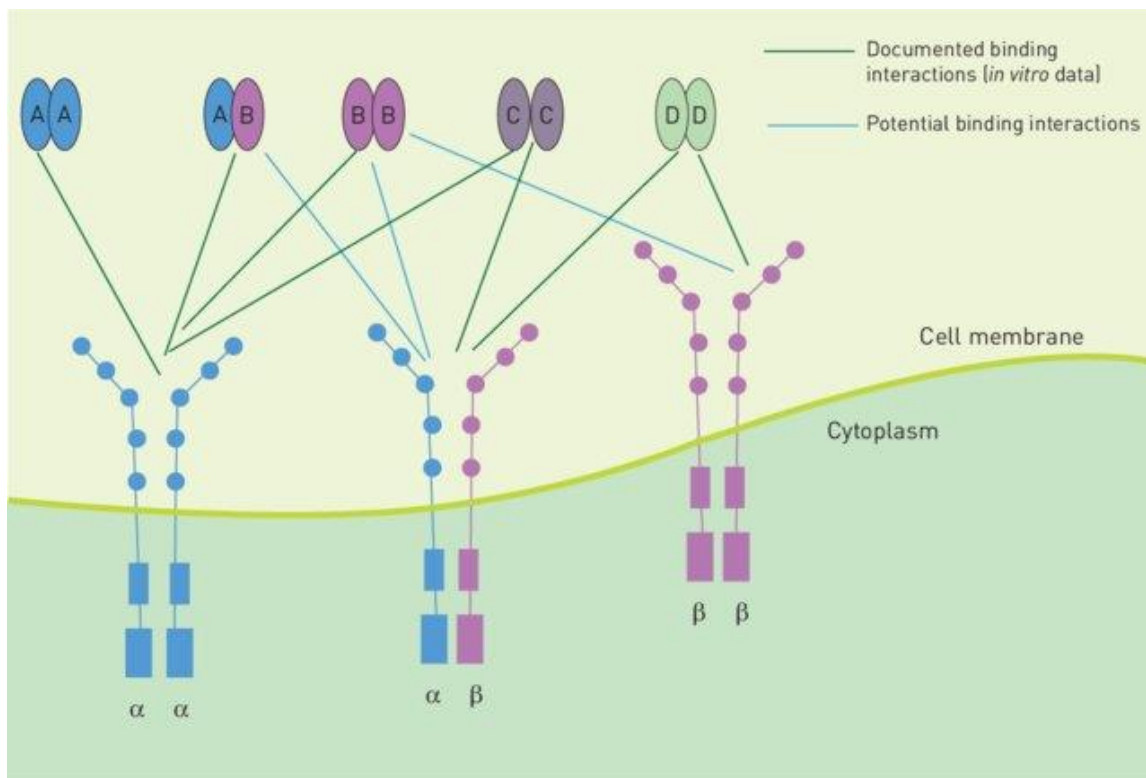
Sorafenib (Nexavar), mala molekula inhibitora tirozin protein kinaze, koristi se za liječenje karcinoma bubrežnih stanica, jetre i štitnjače. Zabilježeno je poboljšano preživljenje bez progresije nakon liječenja sorafenibom u bolesnika s uznapredovalim rakom bubrežnih stanica i rakom štitnjače koji ne reagira (63).

Sunitinib (Sutent, SU11248) još je jedan inhibitor VEGFR protein tirozin kinaze, za koji se pokazalo da poboljšava ukupno preživljenje bolesnika s rakom bubrežnih stanica i gastrointestinalnim stromalnim tumorom (64).

## Receptor trombocitnog faktora rasta (PDGFR)

PDGFR imaju važne funkcije u regulaciji rasta i preživljavanja stanica. Mutacije unutar PDGFR $\alpha$  gena pronađene su u 5% gastrointestinalnog stromalnog karcinoma (GIST). Ove mutacije utječu na domene tirozin kinaze i jukstamembransku domenu (65). PDGFR sadrži pet imunoglobulinskih domena (Slika 3.4.) za razliku od VEGFR koji ih sadrži sedam. PDGFR su transmembranski proteini. Izvanstanična domena sastoji se od pet domena sličnih imunoglobulinima; vezanje se događa na domenama 2 i 3. Intracelularna domena je tirozin kinaza. Postoje tri dimerna oblika PDGFR ( $-\alpha\alpha$ ,  $-\beta\beta$  i  $-\alpha\beta$ ). Poznato je da se pet različitih izoformi liganda veže na PDGFR (AA, AB, BB, CC i DD)(66). Imunoglobulinske domene se nalaze u izvanstaničnoj domeni, hidrofilna sekvenca je smještena u unutarstaničnoj tirozin-kinaznoj regiji (55).

PDGFR je uglavnom prisutan u fibroblastima, glatkim mišićnim stanicama, ali također ekspresija je u bubrezima, testisima i mozgu. PDGFR je usko povezan s tumorigenezom (67). U većini glioblastoma stvara se autokrini petlja PDGF i njegovih receptora. Ova je petlja usko povezana s nastankom i razvojem tumora. Osim toga, slične petlje prisutne su i kod melanoma, meningeoma, neuroendokrinih tumora, raka jajnika, raka prostate, raka pluća i raka gušterače (68).



Slika 3.4. Izvor : European Respiratory Review; PDGFR

Inhibicija PDGFR- $\alpha$  i - $\beta$  terapijskim protutijelima u NSCLC smanjuje masu tumora, naglašavajući važnost PDGF/ PDGFR os za rast tumora (69). Međutim, obrasci ekspresije PDGFR značajno variraju u različitim podtipovima NSCLC (70).

Nintedanib, ranije nazvan BIBF 1120, snažan je trostruki inhibitor angiokinaze koji cilja VEGFR1/2/3, bazični receptor faktora rasta fibroblasta-1/2/3 i PDGFR- $\alpha$ / $\beta$  signalizaciju. Nintedanib ima zanimljiv sigurnosni profil jer ne dovodi do tipičnih nuspojava antiangiogenih lijekova kao što je sindrom hipertenzije ili stopala, vjerojatno zbog svog inovativnog mehanizma trostrukog blokiranja (71). Studije in vitro i in vivo pokazale su izrazitu inhibiciju rasta tumora u modelima ksenografta ljudskog NSCLC s nintedanibom (72).

### **Inzulinski receptor (InsR)**

Inzulin je anabolički peptidni hormon kojeg luče  $\beta$ -stanice gušterače koje djeluju preko receptora koji se nalazi u membrani ciljnih stanica. Njegova najvažnija karakteristika je poticanje anaboličkih, no kočenje kataboličkih procesa koji su vezani za mišiće, jetru i masno tkivo (55). Metabolički, inzulinski receptor igra ključnu ulogu u regulaciji homeostaza glukoze,

funkcionalni proces koji u degeneriranim uvjetima može rezultirati nizom kliničkih manifestacija, uključujući dijabetes i rak (73).

Članovi obitelji InsR uključuju tri člana INSR, IGF1R i IRR. IGF-I i IGF-II imaju učinak poticanja proliferacije i inhibicije apoptoze kod raka dojke, raka vrata maternice, raka debelog crijeva i raka pluća (74).

IGF1R je prekomjerno izražen kod raka dojke, raka vrata maternice i ima veliki utjecaj na patološki proces raka dojke (75). Osim toga, IGF1R je povezan s metastazom melanoma na kraju pigmenta oka, što je prediktor ove vrste metastaze tumora.

ALK - kinaza anaplastičnog limfoma pripada superporodici inzulinskih receptora. Fiziološka funkcija ALK u normalnom tijelu nije jasna, istraživanje sugerira da ima ulogu u funkciji živčanog sustava (76). Krizotinib je višeciljani inhibitor receptora tirozin kinaze usmjeren protiv ALK i djeluje na receptor faktora rasta hepatocita (HGFR) uz ALK za liječenje ALK-pozitivnih bolesnika s lokalno uznapredovanim ili metastatskim NSCLC (77). Studija je otkrila da krizotinib također ima dobar antitumorski učinak na pacijente s NSCLC preuređenim genom koji kodira protoonkogeni receptor (ROS1), a FDA je u ožujku 2016. odobrila njegov opseg primjene za proširenje na ROS1-pozitivne NSCLC pacijente (78).

### 3.2.2. Ne-receptorske tirozin kinaze (NRTK)

Nereceptorska tirozin-kinaza (nRTK) je citosolni enzim koji je odgovoran za kataliziranje prijenosa fosfatne grupe od nukleozid-trifosfatnog donora, kao što je ATP, do tirozinskog ostataka u proteinima. Nereceptorske tirozin-kinaze su podgrupa porodice proteina tirozin-kinaza, enzima koji mogu prenijeti fosfatnu grupu sa ATP na tirozinski ostatak proteina (fosforilacija). Ovi enzimi reguliraju mnoge ćelijske funkcije, uključivanjem ili isključivanjem drugih enzima u ćeliji (79). U ljudskim ćelijama identificirane su 32 nereceptorske tirozin-kinaze. Reguliraju rast ćelija, proliferaciju, diferencijaciju, adheziju, migracije i apoptozu, a kritične su komponente u regulaciji imunskog sistema (79).

Za razliku od receptorskih tirozin kinaza, nRTK nemaju karakteristike slične receptorima kao što su vanstanični ligand-vezujući domen i transmembranska regija koje se proteže. Većina nRTK nalazi se u citoplazmi, ali neki nRTK usidreni su za staničnu membranu preko amino-terminalne modifikacije (80).

Za razliku od druge skupine tirozin kinaza, receptorskih tirozin kinaza, nereceptorskim tirozin kinazama nedostaje transmembranska domena i nalaze se unutar stanica. Na temelju sličnosti sekvenci kinaznih domena, nereceptorske tirozin kinaze dalje se klasificiraju u 10

podfamilija, uključujući ABL, ACK, CSK, FAK, FES, FRK, JAK, SRC, TEC i SYK. Uz kinaznu domenu, nereceptorske tirozin kinaze također imaju nekoliko signalnih domena ili domena protein-protein interakcije, kao što su SH2 i PH domene (81).

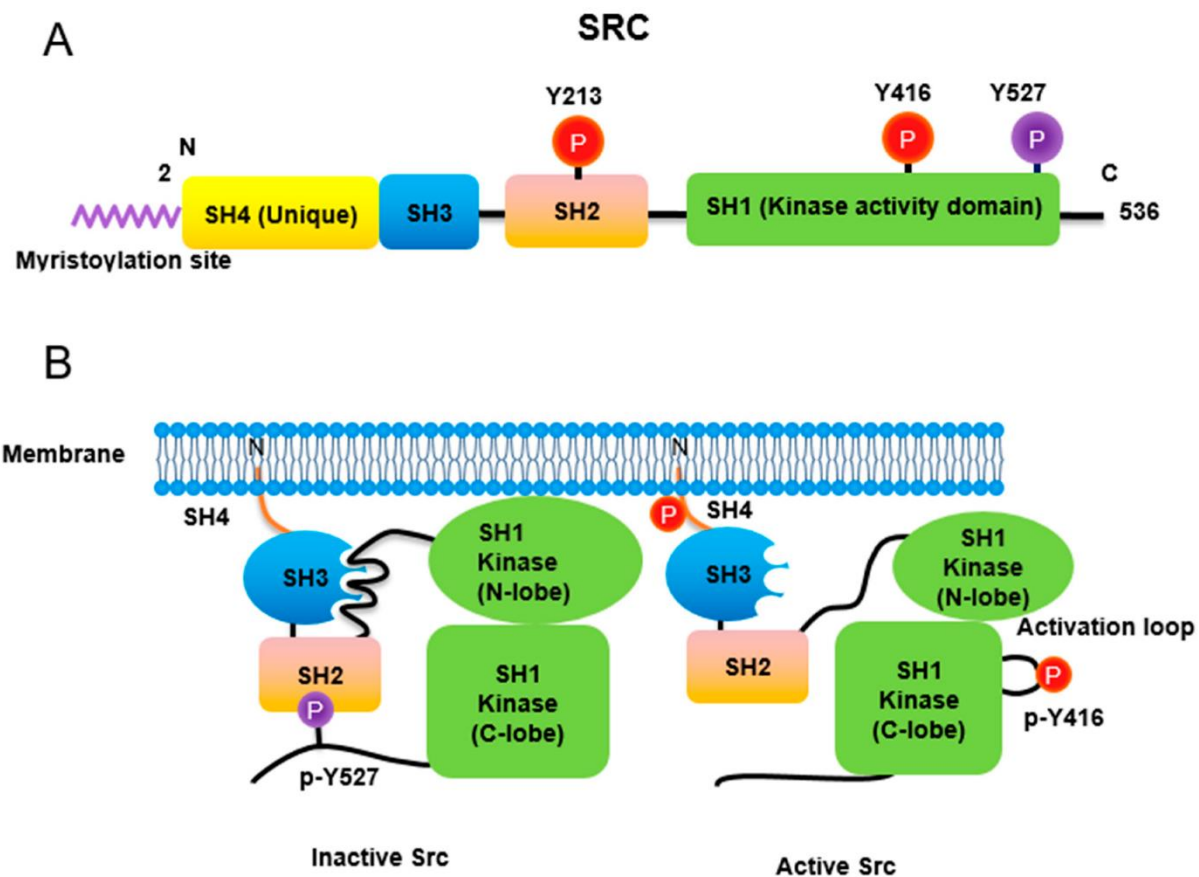
### **SRC kinaze**

Proto-onkogen tirozin-protein kinaza Src, također poznat kao proto-onkogen c-Src ili jednostavno c-Src, je nereceptorska tirozin kinaza protein koji kod ljudi kodira SRC gen.

Obitelj SRC sastoji se od gena koji kodiraju devet strukturno povezanih NRTK, uključujući SRC, BLK, FGR, FYN, HCY, LCK, LYN, YES i YRK, koji igraju glavnu ulogu u nekoliko fizioloških procesa, poput proliferacije, angiogeneze, migracije, diferencijacije, invazije i imunološku funkciju (82).

Barem neki od njih su osebujni protoonkogeni, koji pokreću nereguliranu proliferaciju stanica kao rezultat mutacije ili prekomjerne ekspresije kod raka. Aktivacija SRC-a može biti posljedica interakcija s receptorima stanične membrane (83) ili rezultat post-translacijskih modifikacija i mutacija (84), ujedno ciljanje na sintetičku smrtonosnu interakciju između SRC kinaze i EPHB6 receptora može koristiti u liječenju raka, budući da je ova molekula smanjena u više zloćudnih bolesti (85).

Ova skupina kinaza počela se više istraživati kad je uočeno da je njihova disregulacija povezana sa nastankom karcinoma. Tada je otkriveno i više detalja o samoj strukturi Src kinaza (Slika 3.5.), primjerice Src gen kodira 536 aminokiselina. Na amino kraju sadrže N-mirstoil-glicin, a upravo ta posttranslacijska modifikacija je potrebna za pravilan rad ovih proteina u stanicama. Vežanje izvanstaničnog liganda za receptor dovodi do aktivacije specifične faze staničnog ciklusa, što je samo jedna od ključnih uloga Src kinaza (86).



Slika 3.5. Izvor:Encyclopedia MDPI, Regulacija aktivnosti Src nereceptorske tirozin kinaze

(A) Src se sastoji od nekoliko domena uključujući SH1, SH2, SH3 i SH4 domene. Zapažena su važna mjesta fosforilacije Tyr Y527, Y416 i Y213. (B) Tyr527 fosforiliran pomoću C-terminalne Src kinaze (CSK) veže se na SH2 domenu u Src, što dovodi do inhibicije aktivnosti Src. Fosforilirani Tyr213 Src ometa vezanje SH2 domene na p-Tyr527 ostatak Src. Defosforilacija Src Tyr527 pomoću receptorskog proteina tirozin fosfataze  $\alpha$  aktivira Src, a fosforilacija Tyr416 postiže potpunu aktivaciju

### ABL Kinaze

Proteini ABL-obilitelji čine jednu od najbolje očuvanih grana tirozin kinaza. Svaki ABL protein sadrži kasetu domene SH3-SH2-TK (Src homologija 3–Src homologija 2–tirozin kinaza), koja prenosi autoreguliranu aktivnost kinaze i uobičajena je među nereceptorskim tirozin kinazama. Ova kazeta je spojena na domenu za vezanje aktina i vezivanje, što čini ABL proteine sposobnima za povezivanje fosforegulacije s reorganizacijom aktin-filamenta. Dva parologa kralježnjaka, ABL1 i ABL2, razvila su se za obavljanje specijaliziranih funkcija. ABL1 uključuje signale nuklearne lokalizacije i DNA veznu domenu kroz koju posreduje u funkcijama popravljanja oštećenja DNA, dok ABL2 ima dodatni kapacitet vezanja za aktin i mikrotubule kako bi poboljšao svoje funkcije remodeliranja citoskeleta (87).

Bitno svojstvo ABL proteina je njihova aktivnost tirozin kinaze. Fosforilacija tirozina može modificirati aktivnost proteina supstrata, lokalizaciju i sposobnost partnerstva. Posljedično, znanje o katalitičkoj regulaciji ABL i specifičnosti supstrata je sastavni dio razumijevanja funkcije ABL.

Ovaj gen je protoonkogen koji kodira protein tirozin kinazu uključenu u razne stanične procese, uključujući staničnu diobu, adheziju, diferencijaciju i odgovor na stres. Aktivnost proteina je negativno regulirana njegovom SH3 domenom, pri čemu brisanje regije koja kodira ovu domenu rezultira onkogenom. Sveprisutno eksprimirani protein ima aktivnost vezanja DNA koja je regulirana fosforilacijom posredovanom CDC2, što ukazuje na funkciju staničnog ciklusa. Nađeno je da je ovaj gen fuzioniran s nizom gena partnera za translokaciju u raznim leukemijama, ponajprije s translokacijom t (9;22) koja rezultira fuzijom s 5' krajem gena regije klastera prijelomne točke. Alternativno spajanje ovog gena rezultira u dvije varijante transkripta, koje sadrže alternativne prve egzone koji su spojeni s preostalim zajedničkim egzonomima (88).

### **3.3. Mehanizam djelovanja**

Mehanizmi djelovanja ciljane terapije (53):

- Djelovanje na imunološki sustav - ti se lijekovi zbog svoje važnosti izdvajaju u zasebnu skupinu, a oblik liječenja zove se imunoterapija.
- Zaustavljanje rasta tumorske stanice - zdrave stanice dijele se samo kada je to potrebno, a za pokretanje navedenog procesa potrebni su im signali koje dopremaju proteini koji se vežu za specifične molekule na površini stanice. Međutim, tumorske stanice mogu zbog genetskih promjena doći u stanje konstantne diobe bez tog incijalnog signala (signalni put je stalno aktiviran). Dio ciljanih lijekova interferira s promijenjenim proteinima, te na taj način prekidaju signalni put koji potiče stanicu na diobu.
- Zaustavljanje angiogeneze - tumorskom tkivu potrebna je velika količina hranjivih tvari za rast, a iste dobivaju kao i sve druge stanice putem krvi. S obzirom da tumorsko tkivo raste mnogo brže od zdravog tkiva, potrebna mu je i velika krvna opskrba te kontinuirano stvaranje novih krvnih žila, što se zove angiogenezom. Tumori potiču angiogenezu otpuštajući svoje signalne molekule koje djeluju na postojeće krvne žile. Neki ciljani lijekovi interferiraju s ovim

procesom te smanjuju nastanak novih krvnih žila oko tumora, čime im se onemogućuje daljnji rast odnosno uzrokuje smanjenje tumora zbog gubitka krvne opskrbe.

- Doprema citotoksičnih supstanci u tumor - Neki ciljani lijekovi kombiniraju se s toksinima, citostaticima ili zračenjem. Nakon vezanja ciljanog lijeka za tumorsko tkivo, stanice preuzimaju citotoksičnu supstancu te stanica odumire, dok okolne zdrave stanice ostaju neoštećene.
- Uzrokovanje stanične smrti - Normalne zdrave stanice redovito odumiru kada su oštećene ili nisu više potrebne, dok se tumorske stanice odupiru ovom prirodnom procesu. Neki lijekovi mogu ih ponovno vratiti u normalno stanje i proces odumiranja.
- Sprečavanje utjecaja hormona - za rast nekih vrsta raka dojke i prostate potrebni su određeni hormoni. Hormonske terapije su vrsta ciljane terapije koja može djelovati na dva načina. Neke hormonske terapije sprječavaju vaše tijelo da proizvodi određene hormone. Drugi sprječavaju hormone da djeluju na vaše stanice, uključujući stanice raka (42).

### **3.4. Nuspojave ciljane terapije**

Nuspojave ciljane terapije različite su za svaki pojedini lijek (40). Neki primjeri mogućih nuspojava uključuju:

- Proljev
- Povišeni jetreni enzimi: To se događa kada vaša jetra otpušta više enzima nego što je potrebno, što može oštetiti vašu jetru.
- Kardiotoksičnost: Ovo je oštećenje vašeg srčanog mišića.
- Suha koža.
- Ekstremna osjetljivost na ultraljubičasto (UV) svjetlo (fotoosjetljivost).
- Visoki krvni tlak (hipertenzija).
- Gubitak boje kose.
- Promjene noktiju.
- Problemi sa zacjeljivanjem rana i zgrušavanjem krvi.
- Kožni osip (Slika 3.6.).



- Intersticijska bolest pluća: Ovo je još jedan izraz za plućnu fibrozu, koja uzrokuje ožiljke i upalu vašeg intersticija. Vaš intersticij je tkivo koje okružuje zračne vrećice pluća, krvne žile i dišne puteve.
- Promjene srčanog ritma.
- Neurološke promjene.

Nastanak kožnih nuspojava temelji se na patofiziologiji EGFR-a (engl. estimated glomerular filtration rate) u procesu proliferacije i diferencijacije stanica u koži i kožnim adneksima. Naime, EGFR je normalnih vrijednosti u stanicama epidermisa (keratinocitima), lojnicama, znojnicama i epitelnim stanicama folikula dlaka, gdje potiče njihovo sazrijevanje. Primjenom EGFR inhibitora i njihovim vezanjem na EGFR-receptore, osim učinka na tumorske stanice, inhibiraju se učinci EGFR-a u stanicama kože i kožnih adneksa, što rezultira smanjenom proliferacijom keratinocita, stanjenjem epidermisa i posljedičnom upalnom reakcijom. Najčešće su kožne reakcije: akneiformna erupcija, suhoća kože, svrbež, poremećaji koji nastaju na noktima i poremećaji koji nastaju na vlasištu (91).



Slika 3.6. Izvor: Privatna arhiva- primjer kožnog osipa kao nuspojava ciljane terapije Erlotinibom

## 4. Gensko profiliranje

Precizna medicina u onkologiji pristup je u liječenju onkoloških bolesnika kojemu je cilj povezati nova znanja vezana za patogenezu tumora uz preciznu ciljanu terapiju. Da bi se omogućilo precizno liječenje, nužna je precizna dijagnostika. Određivanje genskog profila tumora pomaže liječnicima da točnije dijagnosticiraju subtipove tumora, predvide njihovo ponašanje, te im olakšava izbor ciljane terapije. Točno određivanje promijenjenih gena u nekom tipu tumora osigurava optimalnu primjenu ciljanih lijekova koji specifično blokiraju posljedice genskih promjena što dovodi do boljih krajnjih ishoda liječenja uz izbjegavanje nastanka neželjenih nuspojava (89).

Personalizirana onkologija uključuje primjenu rezultata novih metoda, poput genomike, transkriptomike, metabolomike ili proteomike. Novi postupci analize kao sekvenciranje slijedeće generacije (NGS) sve više zamjenjuje konvencionalne tehnike poput testiranja samo jednog gena, i omogućuju analiziranje stotina gena ili cijelog genoma pomoću malih količina tkiva prikupljenih biopsijom, te cirkulirajuće tumorske DNA dobivene iz krvi (ctDNA), cirkulirajućih tumorskih stanica (CTC) ili egzosoma (90).

Genetsko profiliranje tumora može poboljšati klasifikaciju tumorskih podtipova, identificirati one bolesnike koji će imati najveću korist od sustavnih terapija i analizirati varijante zametne linije koje utječu na nasljedni rizik od raka. Za mnoge vrste tumora, odabir probira, dijagnostičkog testiranja i terapije uključuje genomske podatke o tumoru (somatske promjene), promjene zametne linije u naslijeđenim genima raka (npr. BRCA1 i BRCA2) kao i genetske promjene zametnih linija (90).

Konvencionalni testovi kao što su imunohistokemija (IHC) i fluorescentna in situ hibridizacija (FISH) temeljni su precizni medicinski alati u svakodnevnoj praksi, s mnogim biomarkerima koji se trenutno otkrivaju ovim dvjema tehnikama (91):

- Gensko testiranje
- Foundation Medicine

Postoji nekoliko različitih tipova genskog testiranja, koji uključuju pojedinačna biomarker testiranja, testiranja malog broja gena i sveobuhvatno gensko profiliranje. Sve ove metode testiraju uzorak tumora na mutacije u DNK, ali imaju različite principe posvećene analiziranju genoma tumorskih stanica radi pronalaženja klinički značajnih mutacija gena koje

liječnicima onkolozima olakšavaju pronalazak učinkovitih terapijskih rješenja za njihove bolesnike. Sveobuhvatno genско profiliranje moglo bi povećati vjerojatnost pronalaženja personalizirane terapije.

#### **4.1. NGS – sekvenciranje sljedeće generacije**

Sekvenciranje sljedeće generacije (NGS) nedvojbeno je jedno od najznačajnijih tehnoloških dostignuća u biološkim znanostima zadnjih 30 godina. Platforme za sekvenciranje druge generacije brzo su napredovale do te mjere da ih sada može nekoliko genoma sekvencirati istovremeno u jednom instrumentu koji se izvodi u manje od dva tjedna. Metode ciljanog obogaćivanja DNK omogućuju čak veća propusnost genoma uz smanjenu cijenu po uzorku. Medicinska istraživanja su prihvatila tehnologiju i područje raka na čelu tih nastojanja s obzirom na genetske aspekte bolesti (92).

Sekvenciranje sljedeće generacije (NGS) je tehnologija masovnog paralelnog sekvenciranja koja nudi ultra visoku propusnost, skalabilnost i brzinu. Tehnologija se koristi za određivanje redosljeda nukleotida u cijelim genomima ili ciljanim regijama DNA ili RNA. NGS je revolucionirao biološke znanosti, omogućivši laboratorijima izvođenje širokog spektra aplikacija i proučavanje bioloških sustava na razini koja dosad nije bila moguća. Današnja složena genomska pitanja zahtijevaju dubinu informacija koja nadilazi kapacitete tradicionalnih tehnologija sekvenciranja DNK. NGS je popunio tu prazninu i postao svakodnevni alat za rješavanje ovih pitanja (93).

NGS općenito opisuje one tehnologije koje dijele sposobnost masivnog paralelnog sekvenciranja milijuna DNK predložaka. Izrazi sekvenciranje druge i treće generacije također se koriste kao sinonimi za opisivanje evolucije tehnologije sekvenciranja od prve generacije dideoksi 'Sanger' sekvenciranja. Za postizanje velikog paralelnog sekvenciranja, platforme druge generacije koriste klonsko umnažanje DNA šablona na čvrstoj potpornoj matrici nakon čega slijedi cikličko sekvenciranje. Prelazak na protokole bez PCR-a s jednom molekulom i kemiju bez ciklusa općenito je karakterističan za napredovanje prema platformama treće generacije (94).

Temeljna premisa genomike raka je da je rak uzrokovan somatski stečenim mutacijama, te je stoga bolest genoma. Iako je sekvencioniranje karcinoma temeljeno na kapilarama u tijeku više od desetljeća, ta su istraživanja bila ograničena na relativno mali broj uzoraka i mali broj gena kandidata. S pojavom NGS-a, genomi raka sada se mogu sustavno proučavati u cijelosti, što je u tijeku kroz nekoliko velikih razmjera projekte genoma raka diljem svijeta (95).

Iako je započeo kao revolucionarni istraživački alat prije deset godina, NGS je sada metoda izbora za istovremeno genomsko profiliranje više markera raka. Za bolnice su prednosti NGS-a u odnosu na tradicionalne metode neosporne u smislu uštede vremena, očuvanja tkiva i preciznog onkološkog pristupa njezi bolesnika (96).

## **4.2. Foundation Medicine**

Foundation Medicine transformira skrb protiv raka pružajući pacijentima, liječnicima i istraživačima duboko razumijevanje genomskih mutacija koje potiču rak (97). Sveobuhvatno genomsko profiliranje (CGP) - također poznato kao testiranje biomarkera ili profiliranje tumora - metoda je sekvenciranja raka pomoću jednog testa za pristup stotinama gena relevantnih za rak i otkrivanje genomskih mutacija za koje se zna da potiču rast raka. Mutacije u DNK raka mogu pomoći liječniku da identificira ciljanu terapiju, imunoterapiju ili kliničko ispitivanje koje je ispravno za pacijenta (98). Molekularna informacijska platforma Foundation Medicine ima za cilj poboljšati svakodnevnu skrb za pacijente služeći potrebama kliničara, akademskih istraživača i razvijaa lijekova kako bi se pomoglo unapređivanju znanosti o molekularnoj medicini raka (99).

### **a) FoundationOne CDx**

FoundationOne®CDx je kvalitativni in vitro dijagnostički test nove generacije koji se temelji na sekvencioniranju za pacijente s uznapredovalim rakom sa solidnim tumorima i namijenjen je samo za liječnički recept. Test analizira 324 gena kao i genomske potpise uključujući mikrosatelitsku nestabilnost (MSI) i opterećenje tumorskim mutacijama (TMB) i popratna je dijagnostika za identifikaciju pacijenata koji bi mogli imati koristi od liječenja specifičnim terapijama u skladu s odobrenim oznakama terapijskih proizvoda. Dodatni genomski nalazi mogu se prijaviti i nisu preskriptivni niti konačni za označenu upotrebu bilo kojeg specifičnog terapijskog proizvoda. Korištenje testa ne jamči da će pacijent biti usklađen s liječenjem. Negativan rezultat ne isključuje prisutnost promjene. Neki pacijenti mogu zahtijevati biopsiju (97).

#### b) FoundationOne Liquid CDx

FoundationOne®Liquid CDx namijenjen je samo za upotrebu na recept i kvalitativni je in vitro dijagnostički test nove generacije temeljen na sekvencioniranju za pacijente s uznapredovalim rakom i solidnim tumorima. Test analizira 300 gena koristeći cirkulirajuću bezstaničnu DNK i odobren je od strane FDA za prijavu kratkih varijanti u 311 gena i kao popratna dijagnostika za identifikaciju pacijenata koji bi mogli imati koristi od liječenja specifičnim terapijama u skladu s odobrenim označavanjem terapijskih proizvoda. Dodatni genomski nalazi mogu se prijaviti i nisu preskriptivni niti konačni za označenu upotrebu bilo kojeg specifičnog terapijskog proizvoda. Korištenje testa ne jamči da će pacijent biti usklađen s liječenjem. Negativan rezultat ne isključuje prisutnost promjene. Pacijente koji su negativni na popratne dijagnostičke mutacije treba uputiti na testiranje tumorskog tkiva i potvrditi status mutacije pomoću testa tumorskog tkiva koji je odobrila FDA, ako je to moguće (97).

#### c) FoundationOne Heme

FoundationOne Heme je sveobuhvatni test genomskog profiliranja (CGP) koji kombinira DNA i RNA sekvenciranje za pacijente s hematološkim zloćudnim bolestima, sarkomima ili solidnim tumorima gdje je poželjno RNA sekvenciranje. FoundationOne Heme otkriva poznate, nove i složene događaje fuzije kao i druge uobičajene genomske promjene (supstitucije, indeli i CNV). Ovaj laboratorijski razvijeni test (LDT) mogu koristiti liječnici za prepoznavanje potencijalnih opcija ciljane terapije, otkrivanje promjena u prognostičkim genima i potklasificiranje dijagnoza sarkoma (98).

### **4.3. Liquid biopsy- tekućinska biopsija**

Cirkulirajuća tumorska DNA ili tekućinska biopsija je specifični biomarker tumora koji se može detektirati i kvantificirati iz uzoraka krvi, a informacije dobivene tom metodom analize mogu biti iskorištene u odabiru i individualizaciji terapije (100).

Zahvaljujući napretku u sekvencioniranju gena, moguće je detektirati i kvantificirati dijelove DNA tumorskih stanica koji su rasuti u cirkulaciji ili otpušteni nakon odumiranja tumorske stanice. Cirkulirajuća tumorska DNA (ctDNA) nastaje uslijed somatskih mutacija koje se događaju u tumoru tijekom života pacijenta, za razliku od nasljednih mutacija koje su prisutne u svakoj stanici organizma. Zbog toga je ctDNA specifični biomarker tumora koji može biti otkriven, mjeran i praćen. Smatra se da će sekvencioniranje ctDNA iz uzoraka krvi

omogućiti individualizaciju terapije i praćenje učinkovitosti liječenja. Prednost je takvog pristupa u odnosu na standardnu biopsiju tkiva to što je moguće uzimati uzorke više puta uzastopno i samo uzorkovanje je puno jednostavnije, što je osobito važno kod pacijenata čijim je tumorima izrazito teško pristupiti kako bi se uzeo uzorak, primjerice tumor kostiju ili mozga. U tim je slučajevima naročito važno imati test baziran na uzroku krvi koji može dati informaciju o genomskom profilu tumora (100).

Tekuća biopsija definira se kao otkrivanje cirkulirajuće nukleinske kiseline u krvi, uključujući DNA, mRNA i mikroRNA (miRNA). Točnije, obuhvaća cirkulirajuće fragmente DNA koji nose promjene sekvenci specifične za tumore koje se također mogu definirati kao cirkulirajuća slobodna (cf)DNA ili cirkulirajuća tumorska (ct)DNA (101), kao i cirkulirajuće tumorske stanice (CTCs).

Iako zahtjeva specifične metode izolacije i analize pojedinih elemenata od interesa, tekuća biopsija se može primijeniti u predoperativnoj predikciji preživljenja pacijenata s karcinomom, za praćenje tijeka i progresije bolesti, kao i za praćenje odgovora na terapiju ili ranog povratka bolesti (99).

Detekcija specifičnih mutacija, predviđanje ukupnog preživljenja, recidiva bolesti, uzgoj CTC-a za daljnju farmakoterapiju i terapijsko ciljanje, kao i praćenje odgovora na terapiju može se osigurati iz ctDNA i CTC-a – najčešće korištenih tekućih spojeva za biopsiju. CTC se mogu otkriti u 60% metastatskih karcinoma dojke i prostate, dok je niži apsolutni broj pronađen u metastatskom CRC karcinomu (~ 30 – 40% slučajeva) (102).

## 5. Ekonomija ciljane terapije

Ciljana terapija također uvodi nova ekonomska razmatranja. Zamjena oralnih inhibitora malih molekula za tradicionalnu kemoterapiju eliminira neke troškove liječenja, uključujući one povezane s vaskularnim pristupom i intravenskim infuzijama. Međutim, ciljana terapija često se koristi uz tradicionalnu kemoterapiju, a ne umjesto nje. Ako ciljana terapija uključuje monoklonska protutijela, troškovi mogu eksponencijalno eskalirati. Na primjer, režimi liječenja kolorektalnog karcinoma s više lijekova koji sadrže bevacizumab ili cetuksimab koštaju do 30.790 dolara za osam tjedana liječenja, u usporedbi sa 63 dolara za osmotjedni režim fluorouracila (Adrucil) i leucovorina, standardnog liječenja do sredine 1990-ih (103).

Iako je jedna od prednosti njezine primjene racionalizacija troškova, personalizirana medicina nije jeftina. U Hrvatskom zavodu za zdravstveno osiguranje (HZZO) za potrebe liječenja pacijenata novim, inovativnim i u pravilu iznimno skupim lijekovima postoji popis posebno skupih lijekova (PSL), čiji je startni godišnji trošak bio 23 milijuna kuna. U početku su se financirali samo lijekovi za enzimske bolesti djece. Danas se na popisu PSL-a nalaze lijekovi za liječenje rijetkih bolesti, lijekovi za liječenje hemofilije, lijekovi za liječenje brojnih hematoloških i malignih bolesti, kroničnih autoimunih bolesti i hepatitisa C te imunoterapija i genska terapija. U razdoblju od 2005. do danas popis PSL-a se višestruko povećao, stavljeni su novi lijekovi i nove indikacije. Trošak liječenja lijekovima s PSL-a u 2020. iznosio je više od dvije milijarde kuna, od čega se 70 posto odnosi na lijekove za onkologiju, hematoonkologiju i imunoterapiju. Za liječenje onkoloških i hematoonkoloških bolesnika na popisu PSL-a nalazi se ukupno 75 lijekova s različitom djelatnom tvari te šest lijekova za imunoterapiju, koji predstavljaju više od 50 posto svih lijekova (ako se gleda broj lijekova) s popisa posebno skupih lijekova. Ti lijekovi su, prema analizi potrošnje za 2020. činili 70 posto ukupnog troška za sve posebno skupe lijekove, a to znači da je HZZO za njihovu primjenu izdvojio više od 1,5 milijardi kuna na godišnjoj razini. Gotovo tri četvrtine su pametni lijekovi (konkretno više od 50 lijekova) (14).



## 6. Značajke ciljane terapije u onkologiji

Primjena ciljane terapije značajno je promijenila ishode nekih bolesti. Imatinib je imao dramatičan učinak na kroničnu mijeloičnu leukemiju, a rituksimab, sunitinib i trastuzumab revolucionirali su liječenje ne-Hodgkinovog limfoma, karcinoma bubrežnih stanica i raka dojke (104). U drugim slučajevima, klinička korist je skromnija. U bolesnika s uznapredovalim rakom gušterače, dodatak erlotiniba standardnoj kemoterapiji povećava stopu jednogodišnjeg preživljenja sa 17 na 24 posto, što je u korelaciji s povećanjem medijana preživljenja s 24 na 27 tjedana (105).

Osim produljenja preživljenja kod pacijenata s određenim vrstama raka, ciljane terapije pružaju mogućnosti liječenja za neke pacijente koji inače ne bi bili kandidati za terapiju protiv raka. Na primjer, rak pluća nemalih stanica i ne-Hodgkinov limfom prvenstveno pogađaju starije pacijente, od kojih mnogi imaju popratne medicinske bolesti koje ograničavaju upotrebu standardne kemoterapije. Ciljane terapije poput erlotiniba i rituksimaba često su manje toksične i bolje se podnose od tradicionalne kemoterapije, nudeći tim pacijentima dodatne mogućnosti liječenja (103).

### 6.1. Rak Dojke

Rak dojke najčešća je zloćudna bolest u žena, a gotovo svaka osma žena oboljeva od raka dojke. Rak dojke je drugi po redu vodeći uzrok smrti od raka u žena, odmah iza raka pluća. Treba istaknuti da rak dojke čini oko 23 posto svih karcinoma dijagnosticiranih u žena. Karcinomi dojke u muškaraca čine manje od 1 posto svih slučajeva raka dojke. Inače, svake godine diljem svijeta rak dojke se dijagnosticira u više od milijun žena (106).

Najnovije istraživanje omogućilo je dobivanje lijekova koji blokiraju estrogenske receptore, što smanjuje agresivnost tumora i njegovu sposobnost stvaranja metastaza (43).

Karcinomi dojke mogu se podijeliti u dvije glavne kategorije: hormonski osjetljivi i hormonski neosjetljivi tumori, a potom se opet mogu podijeliti na HER2-pozitivne i HER2-negativne tumore. Ove karakteristike mogu učiniti određene tumore osobito osjetljivim na hormonsku terapiju i na anti-HER2 lijekove, poput trastuzumaba, lapatiniba, pertuzumaba i TDM-1. Drugi primjer personalizirane medicine, važan za žene s dijagnosticiranim karcinomom dojke, je genetičko testiranje samog karcinoma (Oncotype DX) koje može pomoći u određivanju potrebe za kemoterapijom kao i u saznanju hoće li kemoterapija djelovati (2).

Svaki je čovjek rođen s genima BRCA1 (BReast CAncer 1) i BRCA2 (BReast CAncer 2) koji, dok nisu mutirani, ne stvaraju zdravstvene probleme. Međutim, kod žena koje naslijede mutaciju jednog ili oba BRCA gena postoji veći rizik od nastanka raka dojke. Kod njih se rak dojke u pravilu javlja u ranijoj životnoj dobi nego kod žena koje te promjene u genima nemaju. Također, postoje veći izgledi za nastanak raka jajnika (107).

Ciljane terapije raka dojke uključuju tvari ili lijekove koji blokiraju rast raka ometajući funkciju specifičnih molekula odgovornih za proliferaciju i preživljavanje tumorskih stanica(108). Stanice raka dojke mogu prekomjerno ekspimirati specifične receptore koji, kada se aktiviraju, mogu pokrenuti nizvodnu signalizaciju što rezultira ekspresijom gena za proliferaciju stanica raka, rast, preživljavanje, migraciju, angiogenezu i druge vitalne staze staničnog ciklusa (109).

Postoje različite vrste raka dojke, neki imaju hormonske receptore poput estrogena ili progesterona (neki imaju oboje) i nazivaju se ER+ ili PR+ rak dojke (108). Najčešći receptori koji su prekomjerno izraženi u stanicama raka dojke dio su obitelji receptora tirozin kinaza epidermalnog faktora rasta (EGFR): EGFR i HER2 su prekomjerno izraženi u približno 40% odnosno 25% karcinoma dojke i vjeruje se da su odgovorni za agresivnije ponašanje tumora i lošu prognozu (110).

Estrogen i estrogenski receptori ključni su pokretači progresije raka dojke. To je razlog zašto se ciljanje estrogena koristi mnogo godina za inhibiciju signalnog puta estrogena kod žena s estrogen pozitivnim rakom dojke. Selektivni modulatori estrogenskih receptora ili SERM korišteni su za suzbijanje rasta tumora kod karcinoma dojke ovisnih o estrogenu, a tamoksifen je bio prvi lijek odobren za estrogenski pozitivan metastatski rak dojke koji smanjuje recidive za približno 40%-50% (111). Rekombinantno protutijelo trastuzumab (Herceptin) ciljano djeluje na HER2 i prvi je lijek koji je 1998. odobrila FDA za liječenje HER2 pozitivnih karcinoma dojke (112).

Najučinkovitija ciljana terapija raka dojke danas je ona koja cilja na prekomjernu ekspresiju proteina HER2 na površini stanica raka dojke. Trenutačno postoji sedam naširoko korištenih ciljanih terapija raka dojke koje su učinkovite u blokiranju nekoliko molekularnih putova: Afinitor ili everolimus, m-TOR inhibitor, sprječava stanice raka da dobiju opskrbu energijom (113).

Prvo rekombinantno protutijelo koje je odobrila FDA za ciljanje HER2-pozitivnih karcinoma dojke bilo je trastuzumab ili Herceptin, nakon čega su uslijedila druga sredstva poput pertuzumaba i lapatiniba (111).

Ciljano liječenje čine lijekovi koji blokiraju pojedine signalne putove u stanicama raka koje ih potiču na rast. U liječenju raka dojke koristi se niz ciljanih liječenja (114):

- Anti- HER2 lijekovi djeluju na HER2 receptor blokirajući signalizaciju i smanjujući proliferaciju stanica kod HER2 pozitivnog raka dojke. Trastuzumab, lapatinib, pertuzumab i trastuzumab emtansine (T-DM1) se koriste kao suvremeni anti-HER2 lijekovi. Neratinib je novi anti-HER2 lijek koji se može koristiti i u liječenju HER2 pozitivne bolesti.
- Inhibitori kinaza ovisnih o ciklinu (CDK4/6) smanjuju proliferaciju stanica u tumorima. Palbociklib, ribociklib i abemaciklib su CDK4/6 inhibitori koji se koriste u liječenju raka dojke.
- Inhibitori ciljane molekule rapamicina (mTOR), kao što je everolimus, smanjuju rast i umnožavanje tumorskih stanica stimuliran mTOR intrastaničnom signalizacijom.
- Inhibitori enzima poli ADP-riboza polimeraze (PARP) otežavaju stanicama raka popravak oštećene DNA što dovodi do smrti stanica raka. Olaparib i talazoparib su novi PARP inhibitori koji se mogu koristiti u liječenju nekih bolesnica s BRCA mutacijama.
- Inhibitori receptora vaskularnog endotelnog čimbenika rasta (VEGF), kao što je bevacizumab, sprječavaju stimuliranje rasta krvnih žila unutar tumora, na taj način uskraćuju tumoru kisik i hranu potrebnu za rast.

Ta sredstva imaju različite troškove, ali svi imaju istu funkciju - ne dopustiti da se estrogen poveže sa stanicama maligne onkologije, zbog čega dolazi do njegovog rasta i migracije (115).

## **6.2. Rak Bubrega**

U bubrežnoj onkologiji postoji i učinkovita ciljana terapija, čija je zadaća spriječiti pojavu vaskularnih elemenata koji dovode do metastaza. Rak bubrega je prvi od cijelog niza bolesti gdje je primijenjeno liječenje tzv. „pametnim lijekovima”, odnosno lijekovima usmjerenima na blokiranje pojedinih biokemijskih procesa u tumorskim stanicama kojima se usporava rast tumora ili potiče njegovo odumiranje. Onkološko liječenje karcinoma bubrega

provodi se samo kod metastatske bolesti. Osnova liječenja su tzv. „pametni lijekovi” koji djeluju blokiranjem određenih puteva koji su bitni u nastanku tumora. Uporaba tih lijekova dovela je do povećanog preživljenja pacijenata s metastatskim karcinomom bubrega (116).

Najčešće korišteni lijekovi su sunitinib, sorafenib, pazopanib, everolimus i temsirolimus. Odabir terapije ovisi o histološkom tipu karcinoma te stupnju rizika za njegovu progresiju. Primjena ovih lijekova dovodi do manjeg narušavanja kvalitete života nego kod citotoksične kemoterapije (116).

Prije desetak godina dijagnoza metastatskog raka bubrega predstavljala je neizlječivu bolest s veoma kratkim preživljenjem. Nove terapijske opcije u liječenju raka bubrega ovu su bolest, u određenih pacijenata, učinile kroničnom i zalječivom. Odgovor na liječenje može biti izuzetan i dovesti bolest u stanje potpune remisije kroz dulji vremenski period (mjereno godinama) (116).

### **6.3. Rak Pluća**

Plućnu onkologiju teško je rano otkriti zbog blagih simptoma i znakova. Statistika kaže da su tri četvrtine bolesnih u vrijeme postavljanja dijagnoze neoperabilne. Za takve ljude ciljana terapija je jedna od rijetkih šansi da zaustave razvoj patološkog procesa i daju šansu za poboljšanje prognoze, a postojeći pregledi to potvrđuju (43).

Mehanizam djelovanja aktivnih tvari uključuje zaustavljanje napredovanja rasta neoplazme razbijanjem lanca bioloških i kemijskih reakcija u njemu. Za to su prikladni lijekovi koji pripadaju tri razreda:

- Blokatori enzima
- Specifični imunoglobulini
- Blokatori vaskularne proliferacije

Rak pluća možemo podijeliti na dva glavna entiteta: rak ne-malih stanica (NSCLC) i rak pluća malih stanica (SCLC). Većina karcinoma pluća može se pripisati navici pušenja. NSCLC i SCLC različite su bolesti s različitim prognozama i različitim tretmanima. NSCLC tumore dijelimo na druge podskupine: adenokarcinomi, karcinomi pločastih stanica i neke druge, rijetke vrste (2). Karakterizira ih različita osjetljivost na pojedine lijekove. Na primjer, adenokarcinomi su osjetljiviji na pemetreksed. U posljednjem desetljeću otkrivene su mnoge genetičke promjene. Naime, prisutnost EGFR mutacije čini ove tumore jako osjetljivima na

inhibitore EGFR tirozin kinaze. Mutacije EGFR-a uglavnom su prisutne kod ljudi koji su oduvijek nepušači i Azijata. Druga važna promjena, nedavno otkrivena, je translokacija EML4-ALK koja je opet češće zastupljena kod ljudi koji su oduvijek nepušači. Obitelj lijekova, nazvanih inhibitori ALK, vrlo je učinkovita kod ove translokacije. U posljednjih nekoliko godina otkrivene su mnoge nove promjene za koje su pronađeni posebni ciljani lijekovi s obećavajućim rezultatima (2).

Genetski pokretači NSCLC uključuju aktiviranje mutacija u RAS (pretežno KRAS), kao i mutacije ili translokacije koje uključuju različite receptore tirozin kinaze (RTK). To uključuje receptor epidermalnog faktora rasta (EGFR), RTK ALK i druge (117).

Bolesnici čiji tumori imaju mutacije EGFR-a ili ALK-a najbolje se liječe oralnim ciljanim terapijama. Najčešće mutacije u genu koji kodira EGFR su L858R i Del19 (delecije egzona 19 između aminokiselina 746 i 750), što rezultira većinom karcinogeneze koju pokreće EGFR (118). Bolesnici s ovim somatskim mutantima liječe se inhibitorima EGFR prve generacije, kao što su gefitinib i erlotinib. Inhibitori EGFR prve generacije obično imaju obećavajuće stope odgovora u prvih 11-14 mjeseci (119). Gefitinib, erlotinib ili afatinib opcije su liječenja tumora s mutacijama EGFR-a, a krizotinib u bolesnika koji imaju preslagivanje ALK-a u tumoru (120).

Inhibitori EGFR druge generacije, ireverzibilni inhibitori, razvijeni su za uklanjanje otpornosti na inhibitore prve generacije. Ireverzibilni inhibitori imaju prednosti u odnosu na reverzibilne spojeve budući da postižu potpuno i održivo djelovanje na cilj čak i uz visoku koncentraciju endogenog liganda, ATP. Zahtijeva fizički promet ciljanog proteina kako bi se povratila potisnuta signalizacija (121).

Inhibitori EGFR treće generacije selektivno ciljaju mutante T790M kako bi se uhvatili u koštac s otpornošću uzrokovanom T790M. Inhibitori treće generacije vežu se kovalentno za Cys797, ali štete divlji tip EGFR. Sve veći broj inhibitora EGFR treće generacije napredovao je u kliničkim ispitivanjima ili je dobio odobrenje, poput osimertiniba (AZD9291), rociletiniba (CO1686), olmutiniba (HM61713), zazartiniba (EGF816) i naquotiniba (ASP8273) (122).

Bolesnici čiji tumori imaju relativno visoku ekspresiju bjelančevine PD-L1 (što se utvrđuje molekularnim testiranjem uzorka tumora dobivenog biopsijom) mogu kao prvu liniju liječenja primiti imunoterapiju pembrolizumabom (123).

Daljnje linije liječenja ovise o tome koja je prva linija liječenja primijenjena kao i o općem zdravstvenom stanju pacijenta. Mogućnosti liječenja uključuju: kemoterapiju (pemetreksed ili docetaksel), imunoterapiju (nivolumab ili pembrolizumab), antiangiogenske lijekove (nintedanib ili ramucirumab) s docetakselom i ciljane terapije (afatinib ili erlotinib).

Bolesnici čiji tumori imaju mutacije EGFR-a, koji su primili prvu liniju liječenja erlotinibom, gefitinibom ili afatinibom i koji imaju potvrđenu abnormalnost koja se zove mutacija T790M mogu se liječiti drugom linijom osimertinibom. Bolesnici čiji tumori imaju mutacije ALK-a i koji su primili prvu liniju liječenja krizotinibom mogu se liječiti u drugoj liniji ceritinibom ili alektinibom (120).

#### **6.4. Rak debelog crijeva**

Rak debelog crijeva (CRC) najčešći je zloćudni tumor gastrointestinalnog trakta u svijetu, a također i jedan od vodećih uzroka smrtnosti povezane s rakom, čineći više od 600.000 smrti svake godine (124).

Receptor epidermalnog faktora rasta (EGFR) potvrđen je kao terapijski cilj u nekoliko ljudskih tumora uključujući CRC. Nedavno je objavljeno da aktivacijske mutacije u egzonima 2, 3 i 4 i KRAS-a i NRAS-a predviđaju nedostatak odgovora na EGFR tragirani agensi. Nedavne studije pokazuju da je BRAF još jedan prognostički i potencijalni prediktivni faktor biomarker CRC (124).

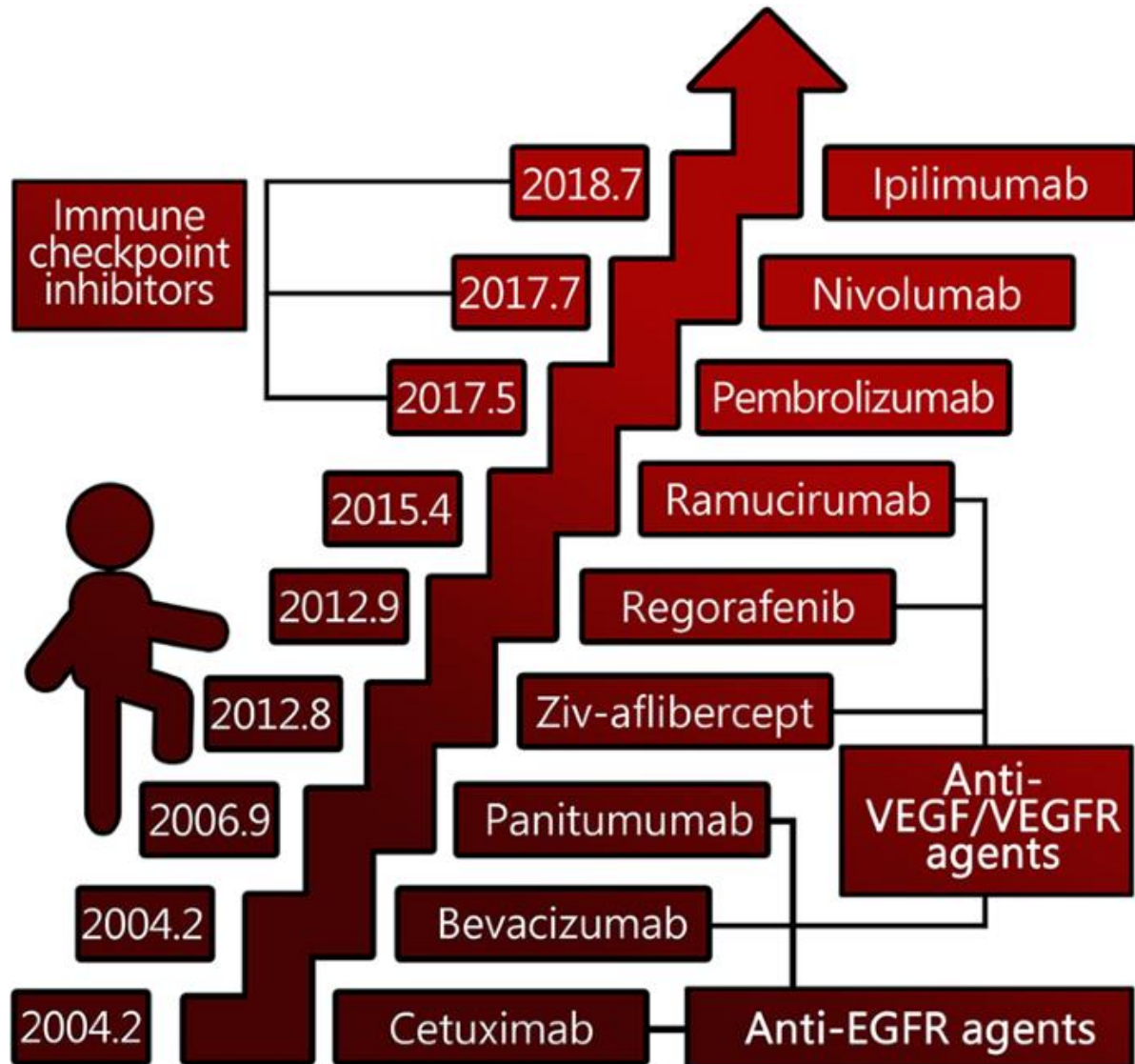
U posljednjem desetljeću došlo je do uvođenja monoklonalnih protutijela protiv EGFR-a, receptora koji je produkt jednog od najaktivnijih gena kod raka debelog crijeva. Ta se dva protutijela nazivaju cetuksimab i panitumumab. Zahvaljujući istraživanjima utvrđeno je da ekspresija određene vrste mutacije KRAS kod nekih bolesnika čini tumor otpornim na ove lijekove, dok preostalih 80% bolesnika može imati koristi ako se liječe tim lijekovima (2).

Dugo je poznato da aktivacijske mutacije u KRAS egzonu 2 otupljuju odgovor na EGFR-ciljane agense kod metastatskog CRC-a. U zadnje vrijeme, opsežnije genetsko testiranje na mutacije RAS gena izvan rutinske analize egzona 2 postaje novi standard skrbi, kako bi se odredilo koji pacijenti mogu imati koristi od anti-EGFR terapije u liječenju metastatskog CRC-a, budući da je objavljeno da aktivacijske mutacije u egzonima 2, 3 i 4 i KRAS-a i NRAS-a predviđaju nedostatak odgovora na panitumumab u drugom redu liječenja, potvrđujući slične nedavne nalaze iz ispitivanja PRIME i PEAK u vezi s učinkovitosti panitumumaba u postavljanje prve linije (125). RAS mutacije nalaze se u gotovo polovici bolesnika s CRC-om, od kojih većina također ima mutacije KRAS ili NRAS (36% za KRAS i 3% za NRAS) (126).

Lijek Ecansya spada u skupinu lijekova koje nazivamo citostatici. Ovi lijekovi zaustavljaju rast stanica raka. Sadrži kapecitabin koji sam nema citostatski učinak. Tek nakon apsorpcije u tijelu promijeni se u aktivnu citostatsku supstancu (više u tumorskom tkivu nego u zdravim tkivima). Lijek Ecansya se upotrebljava za liječenje raka debelog crijeva, rektuma,

želuca i raka dojki, upotrebljava se i za sprečavanje nove pojave raka debelog crijeva nakon potpunog uklanjanja tumora operacijom (127).

Prvo ciljano sredstvo za CRC koje je odobrila Uprava za hranu i lijekove (FDA) bio je cetuksimab 2004. Godine (Slika 6.1.), a slijedio ga je bevacizumab iste godine, a ciljani lijekovi za CRC koji je odobrila FDA u nastajanju su od tada sukcesivno plasirani na tržište (128).



Slika 6.1. Izvor: Članak "Comprehensive review of targeted therapy for colorectal cancer". Uprava Sjedinjenih Američkih Država za hranu i lijekove (FDA) odobrila ciljane lijekove za kolorektalni rak.

## 7. Izazov u sestrinskoj profesiji

Onkološko sestrinstvo nastavlja se razvijati kao odgovor na napredak u liječenju raka, informacijskoj i biotehnologiji. Kako se nova znanstvena i tehnološka otkrića integriraju u njegu raka, onkološke medicinske sestre trebaju igrati ključnu ulogu u liječenju ove populacije pacijenata. Uloga onkološke medicinske sestre značajno se proširila i može se uvelike razlikovati u različitim kulturama. Sofisticirani tretmani i rast ciljanih terapija stvorit će izazov osiguravanja da su sve medicinske sestre koje rade u ovoj areni dobro obrazovane, neovisne mislioce. Stoga će budući uspjeh onkoloških medicinskih sestara biti usmjeren na unapređenje sestrinske prakse kroz napredno obrazovanje (129).

Uz svaku novu opciju liječenja, imperativ je da medicinske sestre razumiju kako agenti rade kako bi obogatile vlastitu bazu znanja, kao i da imaju čvrstu osnovu za edukaciju pacijenata. Važno je da medicinske sestre razumiju moguće nuspojave ovih sredstava, znaju za moguće intervencije i sudjeluju u istraživanju kako bi identificirale učinkovite intervencije (130).

Prema rezultatima recentnih studija o zdravstvenoj njezi onkoloških bolesnika saznajem kako su medicinske sestre/tehničari najznačajniji čimbenik u tijeku liječenja bolesnika s malignom bolešću (131). Onkološke medicinske sestre imaju uzbudljive prilike za vođenje, olakšavanje i zagovaranje pružanja visokokvalitetnih usluga probira usmjerenih na pojedince i zajednice (132).

Razumijevanje i primjena genetskih/genomskih informacija mijenja zdravstvenu praksu i postaje sastavni dio rutinske procjene zdravlja i standardna komponenta multidisciplinarnog pristupa dijagnostici i liječenju bolesti.

Održavanje znanja aktualnim u ovom brzo napredujućem području izazov je za sve zdravstvene djelatnike. Medicinske sestre su u jedinstvenoj poziciji da pomognu u integraciji genetike u svakodnevnu praksu. Glavni izazov za profesionalne voditelje je osigurati da medicinske sestre budu zadovoljne što imaju odgovarajuću obuku i podršku u učenju (133).

Napredak u genetici i genomici doveo je do brzih promjena u zdravstvenoj skrbi i dodao nove znanstvene tehnologije u praksu zdravstvene skrbi.

Disciplina sestrinstva mogla bi unijeti određene svjetonazore i različite perspektive u genetičku i genomsku znanost ne samo kroz istraživanje, već i kroz kliničku praksu, obrazovanje i vodstvo, budući da je disciplina sestrinstva posebna znanost o zdravstvenoj skrbi i stabilna epistemička zajednica (134). Sestrinstvo se definira kao „zaštita, promicanje i



optimizacija zdravlja i sposobnosti, prevencija bolesti i ozljeda, olakšavanje ozdravljenja, ublažavanje patnje kroz dijagnozu i liječenje ljudskog odgovora i zagovaranje u skrbi za pojedince, obitelji, grupe, zajednice i populacije (135).”Dok se medicinska profesija obično usredotočila na interakciju gena i bolesti (136), sestrinstvo je više usredotočeno na to kako geni djeluju na ljudski odgovor i kako medicinske sestre zastupaju svoje klijente u genetičkoj i genomskoj eri.

Napredak u molekularnoj znanosti doveo je do novih bioloških terapija za pacijente s rakom. Ovi biološki agensi stvorili su izazov i zahtijevaju od medicinskih sestara da imaju temeljito razumijevanje njihovog mehanizma djelovanja i profila nuspojava. Pacijenti mogu nastaviti uzimati ove lijekove kod kuće, što zahtijeva od medicinske sestre da napravi potpunu procjenu razine znanja pacijenta i/ili njegovatelja u vezi s pripremom i davanjem lijeka kod kuće, kao i upravljanjem mogućim nuspojavama kod kuće (129).

Dok su etičke nedoumice i dileme uobičajena pojava za medicinske sestre, nedavni napredak u ljudskoj genetici stvorio je i nastavit će stvarati nove izazove i kontroverze. Tijekom vremena, sestrinstvo je bilo etički pothvat, s medicinskim sestrama koje su etičke mandate svojih odgovornosti promatrale na razini drugih ključnih dimenzija svog profesionalnog života (137).

Sestrinske intervencije kod onkološkog bolesnika potrebno je primjenjivati u svim stadijima bolesti, od akutne faze do terminalnog stadija bolesti. Novost u liječenju onkoloških bolesnika primjena je takozvanih „pametnih lijekova“ za liječenje malignih bolesti. Nakon inicijalnog liječničkog pregleda onkologa, medicinska sestra/tehničar daje pacijentu terapiju koju bolesnik uzima u kućnom režimu liječenja tijekom 4 tjedna. Od posebnog je značaja educirati pacijenta i članove obitelji o načinu uzimanja i skladištenju lijeka, prepoznavanju i tretiranju nuspojava te zbrinjavanju ambalaže (138).

Medicinska sestra uključuje bolesnika u terapijski postupak, ima ulogu u edukaciji pacijenta i njegove obitelji, ona je prva koja uočava pogoršanje simptoma ili nove simptome te razvija i održava komunikaciju s obitelji i ostalim članovima zdravstvenog tima. Medicinska sestra u radu s onkološkim pacijentima mora posjedovati visoku stručnost te se trajno stručno usavršavati, imati visoke moralne kvalitete kao i empatiju prema pacijentu i članovima njegove obitelji (139).

U svakodnevnom radu s takvim pacijentima medicinske sestre opažaju promjene na pacijentu, prve slušaju o njihovim tegobama i pružaju liječniku dragocjene informacije o stanju pacijenta. Također pružaju i duhovnu i psihološku pomoć. Time bitno pridonose poboljšanju kvalitete života i pacijenta i njegove okoline (najčešće obitelj). Sestre koje se brinu za onkološkog

pacijenta pružaju mu stvarnu, svakodnevnu skrb, u skladu s utvrđenim standardima njege kao osnove zdravstvene pomoći (139).

Kako se implementiraju složeniji protokoli liječenja, medicinske sestre koje rade u onkologiji morat će proširiti svoju bazu znanja o novim lijekovima, novim tehnologijama i biološkim terapijama (129).

Kako se uspostavljaju relevantni zdravstveni sustavi za upravljanje brzo rastućim brojem dijagnosticiranih karcinoma u ovom dijelu svijeta, bit će sve veća potreba za edukacijom onkoloških medicinskih sestara koje nikada nisu bile izložene upravljanju kožnim osipima od ciljanih terapija ili terapije zračenjem (140).

Za onkološku medicinsku sestru, krivulja učenja je strma. Integracija ciljanih terapija u praksu, napredak u kombiniranoj modalnoj terapiji i povećanje tehnologije liječenja znači da onkološka medicinska sestra mora biti dobro educirana za brigu o ovoj populaciji pacijenata. Onkološke medicinske sestre moraju biti sposobne kritički razmišljati, analizirati, promišljati, rješavati probleme i primijeniti znanje visoke razine koje je utemeljeno na dokazima i istraživanju u kliničkim interakcijama s pacijentima kojima je njihova skrb potrebna. U nekim azijskim zemljama napredne medicinske sestre ne postoje ili postoje s nedostatkom jasnoće uloge i obrazovne pripreme (129).

## 8. Zaključak

Kako raste naše razumijevanje imunosnog sustava i biologije tumora, tako raste i naša nada da ćemo razviti terapije koje mogu promijeniti ljudske živote. Uspjesi moderne kliničke onkologije su nesporni. Proboj u tehnologiji i otkriće učinkovitih lijekova doveli su do epskog napretka u borbi protiv raka. Osim produljenja preživljenja kod pacijenata s određenim vrstama raka, ciljane terapije pružaju mogućnosti liječenja za neke pacijente koji inače ne bi bili kandidati za terapiju protiv raka. Razvojem genetike i molekularne biologije onkolozi imaju novi način proučavanja tumora kako bi pronašli ranjivosti u njemu. Ciljane terapije često su manje toksične i bolje se podnose od tradicionalne kemoterapije, nudeći tim pacijentima dodatne mogućnosti liječenja. Personalizirana medicina će donijeti revoluciju u onkološkoj praksi, transformirat će globalnu zdravstvenu industriju, i u konačnici dovesti do duljega i zdravijega života. Konačno, razvoj učinkovitih terapijskih strategija, pažljivo osmišljena klinička ispitivanja i zajednički naponi među ključnim dionicima u terapiji raka u konačnici obećavaju izlječenje raka.

Medicinska sestra je izuzetno važna karika u zbrinjavanju onkološkog pacijenta, ona mora razumjeti pacijentove probleme i potrebe, ali i prepoznati specifične simptome koje sa sobom nosi maligna bolest. Onkološka medicinska sestra budućnosti morat će postati fleksibilna s tehnologijom. Stvaranje globalnog naprednog nastavnog plana i programa onkološke sestre može pomoći u premošćivanju jaza između onkoloških medicinskih sestara na svim kontinentima i poboljšati obrazovanje medicinskih sestara koje rade u okruženju raka. U sve bržem razvoju medicine i onkologije zanemarujemo osjećaj sigurnosti koji pacijentu daje dobro vođenje kroz sustav, bolest, liječenje. Komunikacija i osjećaj sigurnosti te „vođenje“ pacijenta kroz sustav imaju značajan utjecaj na ishode liječenja i treba koristiti potencijale specijaliziranih onkoloških sestara na svim razinama sustava. Dakako da je važna genetika tumora, ali ove nijanse koje izgledaju male mogu za bolesnika donijeti ogromne efekte. Trebaju nam takve sestre koje će educirati, poboljšati probir na maligne bolesti, i koordinirati mnoge dijelove onkološkog puta za bolje ishode liječenja(141).

## 9. Literatura

1. Nacionalni strateški okvir protiv raka do 2030. [Internet]. [cited 2022 Sep 17]. Available from: [https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2020\\_12\\_141\\_2728.html](https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2020_12_141_2728.html)
2. HR-Personalizirana-Medicina-u-Onkologiji-Vodic-za-Bolesnike.pdf [Internet]. [cited 2022 Sep 5]. Available from: <https://www.esmo.org/content/download/385655/7486427/1/HR-Personalizirana-Medicina-u-Onkologiji-Vodic-za-Bolesnike.pdf>
3. Marijanović I, Buhovac T. ONKOLOGIJA JUČER, DANAS, SUTRA. Zdr Glas. 2017 May 30;(5):94–8.
4. Onkologija • Atlas Opšta Bolnica [Internet]. Atlas Opšta Bolnica. [cited 2022 Sep 16]. Available from: <https://atlasklinika.com/usluge/onkologija/>
5. fajterica. Što je rak [Internet]. Onkologija. [cited 2022 Sep 17]. Available from: <https://www.onkologija.hr/sto-je-rak/>
6. Onkologija [Internet]. [cited 2022 Sep 17]. Available from: [https://www.roche.ba/bs\\_BA/terapijska-podruja1/onkologija\\_updt.html](https://www.roche.ba/bs_BA/terapijska-podruja1/onkologija_updt.html)
7. When Was Cancer First Discovered? [Internet]. Verywell Health. [cited 2022 Sep 17]. Available from: <https://www.verywellhealth.com/the-history-of-cancer-514101>
8. says VS. Cancer History [Internet]. News-Medical.net. 2009 [cited 2022 Sep 17]. Available from: <https://www.news-medical.net/health/Cancer-History.aspx>
9. Rare Cancer : History of Cancer [Internet]. [cited 2022 Sep 17]. Available from: <https://www.rare-cancer.org/history-of-cancer.php>
10. Hajdu SI. Greco-Roman thought about cancer. Cancer. 2004;100(10):2048–51.
11. The conscientious autopsy [Internet]. Periodikos. [cited 2022 Sep 17]. Available from: <http://www.autopsyandcasereports.org/article/doi/10.4322/acr.2019.098>
12. Radiotherapy explained [Internet]. [cited 2022 Oct 2]. Available from: <https://www.macmillan.org.uk/cancer-information-and-support/treatments-and-drugs/radiotherapy-explained>
13. History of Cancer Treatments: Chemotherapy [Internet]. [cited 2022 Oct 2]. Available from: <https://www.cancer.org/treatment/understanding-your-diagnosis/history-of-cancer/cancer-treatment-chemo.html>
14. Pranić K. Personalizirana medicina - Liječenje bez nuspojava [Internet]. 2021 [cited 2022 Sep 29]. Available from: <https://lidermedia.hr/teho/personalizirana-medicina-lijecenje-bez-nuspojava-139552>
15. Jackson SE, Chester JD. Personalised cancer medicine. Int J Cancer. 2015;137(2):262–6.
16. Garraway LA, Verweij J, Ballman KV. Precision Oncology: An Overview. J Clin Oncol. 2013 May 20;31(15):1803–5.

17. Cancer Treatment Options - How We Treat Cancer [Internet]. Cancer Treatment Centers of America. 2018 [cited 2022 Sep 19]. Available from: <https://www.cancercenter.com/treatment-options>
18. Reyna VF, Nelson WL, Han PK, Pignone MP. Decision Making and Cancer. *Am Psychol.* 2015;70(2):105–18.
19. Panje CM, Glatzer M, Sirén C, Plasswilm L, Putora PM. Treatment Options in Oncology. *JCO Clin Cancer Inform.* 2018 Dec;(2):1–10.
20. Chemotherapy to Treat Cancer - NCI [Internet]. 2015 [cited 2022 Sep 19]. Available from: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/chemotherapy>
21. Chemotherapy [Internet]. nhs.uk. 2017 [cited 2022 Sep 19]. Available from: <https://www.nhs.uk/conditions/chemotherapy/>
22. Kemoterapija [Internet]. Onkologija.net. [cited 2022 Sep 19]. Available from: <https://www.onkologija.net/kemoterapija>
23. Kemoterapija [Internet]. Onkologija.net. [cited 2022 Oct 2]. Available from: <https://www.onkologija.net/kemoterapija>
24. Hormonal therapy (oncology). In: Wikipedia [Internet]. 2022 [cited 2022 Sep 19]. Available from: [https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Hormonal\\_therapy\\_\(oncology\)&oldid=1082495542](https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Hormonal_therapy_(oncology)&oldid=1082495542)
25. Hormonska (endokrina) terapija [Internet]. Onkologija.net. [cited 2022 Sep 19]. Available from: <https://www.onkologija.net/hormonska-terapija>
26. What is Interventional Oncology [Internet]. IASIOS. [cited 2022 Sep 19]. Available from: <https://www.iasios.org/about/io/>
27. Kirurško liječenje - operacija [Internet]. Onkologija.net. [cited 2022 Sep 19]. Available from: <https://www.onkologija.net/operacija>
28. Imunoterapija [Internet]. Onkologija.net. [cited 2022 Sep 19]. Available from: <https://www.onkologija.net/imunoterapija>
29. Početna - imunoterapija [Internet]. [cited 2022 Sep 19]. Available from: [https://www.imunoterapija.net/?gclid=CjwKCAjwpqCZBhAbEiwAa7pXeQzjeCCVjBoKNMnsp2yViE80egSuBz\\_1JLkFvcbQQVH4wvdgDJX0cBoCdXMQAvD\\_BwE](https://www.imunoterapija.net/?gclid=CjwKCAjwpqCZBhAbEiwAa7pXeQzjeCCVjBoKNMnsp2yViE80egSuBz_1JLkFvcbQQVH4wvdgDJX0cBoCdXMQAvD_BwE)
30. Immunotherapy for Cancer - NCI [Internet]. 2015 [cited 2022 Sep 19]. Available from: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/immunotherapy>
31. Immune Checkpoint Inhibitors - NCI [Internet]. 2019 [cited 2022 Sep 19]. Available from: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/immunotherapy/checkpoint-inhibitors>
32. Radioterapija [Internet]. Onkologija.net. [cited 2022 Sep 19]. Available from: <https://www.onkologija.net/radioterapija>
33. Radiation Therapy for Cancer - NCI [Internet]. 2015 [cited 2022 Sep 19]. Available from: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/radiation-therapy>

34. How Radiation Therapy Is Used to Treat Cancer [Internet]. [cited 2022 Sep 19]. Available from: <https://www.cancer.org/treatment/treatments-and-side-effects/treatment-types/radiation/basics.html>
35. Types of Radiation Therapy | SEER Training [Internet]. [cited 2022 Sep 19]. Available from: <https://training.seer.cancer.gov/treatment/radiation/types.html>
36. Radiotherapy [Internet]. nhs.uk. 2017 [cited 2022 Sep 19]. Available from: <https://www.nhs.uk/conditions/radiotherapy/>
37. How Surgery Is Used for Cancer | Curative Surgery [Internet]. [cited 2022 Sep 19]. Available from: <https://www.cancer.org/treatment/treatments-and-side-effects/treatment-types/surgery/how-surgery-is-used-for-cancer.html>
38. Surgery for Cancer - NCI [Internet]. 2015 [cited 2022 Sep 19]. Available from: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/surgery>
39. Kirurško liječenje - operacija [Internet]. Onkologija.net. [cited 2022 Sep 19]. Available from: <https://www.onkologija.net/operacija>
40. Vrbanec D, Belev B. "Pametni lijekovi" u gastrointestinalnoj onkologiji. . Vol. 21(2):10.
41. Vanneman M, Dranoff G. Combining Immunotherapy and Targeted Therapies in Cancer Treatment. *Nat Rev Cancer*. 2012 Mar 22;12(4):237–51.
42. Targeted Therapy for Cancer - NCI [Internet]. 2014 [cited 2022 Sep 19]. Available from: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/targeted-therapies>
43. Ciljana terapija u onkologiji: lijekovi za liječenje raka - Teratom 2022 [Internet]. [www.rainsclinic.com](http://www.rainsclinic.com). [cited 2022 Sep 5]. Available from: <https://www.rainsclinic.com/targetnaja-terapija-v-onkologii.php>
44. Targeted Cancer Therapy | Targeted Drug Therapy for Cancer [Internet]. [cited 2022 Sep 21]. Available from: <https://www.cancer.org/treatment/treatments-and-side-effects/treatment-types/targeted-therapy/what-is.html>
45. Hindawi. Reactive Oxygen Species-Mediated Mechanisms of Action of Targeted Cancer Therapy [Internet]. [cited 2022 Sep 21]. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/omcl/2017/1485283/>
46. Targeted Therapy for Cancer - NCI [Internet]. 2014 [cited 2022 Sep 21]. Available from: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/targeted-therapies>
47. Pérez-Herrero E, Fernández-Medarde A. Advanced targeted therapies in cancer: Drug nanocarriers, the future of chemotherapy. *Eur J Pharm Biopharm*. 2015 Jun;93:52–79.
48. Han-Chung W, Chang DK, Chia-Ting H. Targeted Therapy for Cancer. *J Cancer Mol*. 2006 Jan 1;2.
49. Paul MK, Mukhopadhyay AK. Tyrosine kinase – Role and significance in Cancer. *Int J Med Sci*. 2004 Jun 1;1(2):101–15.

50. cancer-principles-and-practice-of-oncology-6e.pdf [Internet]. [cited 2022 Sep 29]. Available from: <https://oncousd.files.wordpress.com/2014/09/cancer-principles-and-practice-of-oncology-6e.pdf>
51. Knight ZA, Shokat KM. Features of Selective Kinase Inhibitors. *Chem Biol.* 2005 Jun 1;12(6):621–37.
52. Paul M, Mukhopadhyay A. Tyrosine kinase – Role and significance in Cancer. *Int J Med Sci.* 2004 Feb 1;1:101–15.
53. Tirozin-kinaza. In: Wikipedia [Internet]. 2022 [cited 2022 Sep 28]. Available from: <https://bs.wikipedia.org/w/index.php?title=Tirozin-kinaza&oldid=3402159>
54. Zwick E, Bange J, Ullrich A. Receptor tyrosine kinases as targets for anticancer drugs. *Trends Mol Med.* 2002 Jan 1;8(1):17–23.
55. Jiao Q, Bi L, Ren Y, Song S, Wang Q, Wang Y shan. Advances in studies of tyrosine kinase inhibitors and their acquired resistance. *Mol Cancer.* 2018 Feb 19;17(1):36.
56. Receptor epidermalnog faktora rasta. In: Wikipedia [Internet]. 2017 [cited 2022 Sep 29]. Available from: [https://sh.wikipedia.org/w/index.php?title=Receptor\\_epidermalnog\\_faktora\\_rasta&oldid=40755810](https://sh.wikipedia.org/w/index.php?title=Receptor_epidermalnog_faktora_rasta&oldid=40755810)
57. Herbst RS. Review of epidermal growth factor receptor biology. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004;59(2 Suppl):21–6.
58. Tegeltija D. Učestalost i tipovi mutacija receptora epidermalnog faktora rasta u invazivnim adenokarcinomima pluća. Универзитет У Новом Саду [Internet]. 2016 Jul 8 [cited 2022 Sep 29]; Available from: <https://nardus.mpn.gov.rs/handle/123456789/5921>
59. Tan CS, Kumarakulasinghe NB, Huang YQ, Ang YLE, Choo JRE, Goh BC, et al. Third generation EGFR TKIs: current data and future directions. *Mol Cancer.* 2018 Feb 19;17(1):29.
60. Koch S, Claesson-Welsh L. Signal Transduction by Vascular Endothelial Growth Factor Receptors. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2012 Jul;2(7):a006502.
61. DiSalvo J, Bayne ML, Conn G, Kwok PW, Trivedi PG, Soderman DD, et al. Purification and Characterization of a Naturally Occurring Vascular Endothelial Growth Factor · Placenta Growth Factor Heterodimer (\*). *J Biol Chem.* 1995 Mar 31;270(13):7717–23.
62. Koch S, Claesson-Welsh L. Signal Transduction by Vascular Endothelial Growth Factor Receptors. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2012 Jul;2(7):a006502.
63. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Siebels M, et al. Sorafenib in Advanced Clear-Cell Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2007 Jan 11;356(2):125–34.
64. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Oudard S, et al. Overall Survival and Updated Results for Sunitinib Compared With Interferon Alfa in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma. *J Clin Oncol.* 2009 Aug 1;27(22):3584–90.

65. Corless CL, Schroeder A, Griffith D, Town A, McGreevey L, Harrell P, et al. PDGFRA Mutations in Gastrointestinal Stromal Tumors: Frequency, Spectrum and In Vitro Sensitivity to Imatinib. *J Clin Oncol*. 2005 Aug 10;23(23):5357–64.
66. Kanaan R, Strange C. Use of multitarget tyrosine kinase inhibitors to attenuate platelet-derived growth factor signalling in lung disease. *Eur Respir Rev*. 2017 Dec 31;26:170061.
67. Koschmann C, Zamler D, MacKay A, Robinson D, Wu YM, Doherty R, et al. Characterizing and targeting PDGFRA alterations in pediatric high-grade glioma. *Oncotarget*. 2016 Aug 25;7(40):65696–706.
68. Ma Y, Han C chen, Li Y, Wang Y, Wei W. Insulin-like growth factor-binding protein-3 inhibits IGF-1-induced proliferation of human hepatocellular carcinoma cells by controlling bFGF and PDGF autocrine/paracrine loops. *Biochem Biophys Res Commun*. 2016 Sep 16;478(2):964–9.
69. McDermott U, Ames RY, Iafrate AJ, Maheswaran S, Stubbs H, Greninger P, et al. Ligand-dependent PDGF receptor- $\alpha$  activation sensitizes rare lung cancer and sarcoma cells to PDGF receptor kinase inhibitors. *Cancer Res*. 2009 May 1;69(9):3937–46.
70. Ding L, Getz G, Wheeler DA, Mardis ER, McLellan MD, Cibulskis K, et al. Somatic mutations affect key pathways in lung adenocarcinoma. *Nature*. 2008 Oct 23;455(7216):1069–75.
71. Caglevic C, Grassi M, Raez L, Listi A, Giallombardo M, Bustamante E, et al. Nintedanib in non-small cell lung cancer: from preclinical to approval. *Ther Adv Respir Dis*. 2015 Aug 1;9(4):164–72.
72. Ellis PM, Kaiser R, Zhao Y, Stopfer P, Gyorffy S, Hanna N. Phase I Open-Label Study of Continuous Treatment with BIBF 1120, a Triple Angiokinase Inhibitor, and Pemetrexed in Pretreated Non-Small Cell Lung Cancer Patients. *Clin Cancer Res*. 2010 May 13;16(10):2881–9.
73. Malaguarnera R, Sacco A, Voci C, Pandini G, Vigneri R, Belfiore A. Proinsulin Binds with High Affinity the Insulin Receptor Isoform A and Predominantly Activates the Mitogenic Pathway. *Endocrinology*. 2012 May 1;153(5):2152–63.
74. Suh HS, Zhao ML, Derico L, Choi N, Lee SC. Insulin-like growth factor 1 and 2 (IGF1, IGF2) expression in human microglia: differential regulation by inflammatory mediators. *J Neuroinflammation*. 2013 Mar 12;10(1):805.
75. Werner H, Sarfstein R. Transcriptional and epigenetic control of IGF1R gene expression: Implications in metabolism and cancer. *Growth Horm IGF Res*. 2014 Aug 1;24(4):112–8.
76. Allouche M. ALK is a Novel Dependence Receptor: Potential Implications in Development and Cancer. *Cell Cycle*. 2007 Jul 1;6(13):1533–8.
77. Dikopf A, Wood K, Salgia R. A safety assessment of crizotinib in the treatment of ALK-positive NSCLC patients. *Expert Opin Drug Saf*. 2015 Mar 4;14(3):485–93.
78. Ye M, Zhang X, Li N, Zhang Y, Jing P, Chang N, et al. ALK and ROS1 as targeted therapy paradigms and clinical implications to overcome crizotinib resistance. *Oncotarget*. 2016 Jan 18;7(11):12289–304.
79. Nereceptorska tirozin-kinaza. In: Wikipedia [Internet]. 2021 [cited 2022 Oct 1]. Available from: [https://bs.wikipedia.org/w/index.php?title=Nereceptorska\\_tirozin-kinaza&oldid=3370844](https://bs.wikipedia.org/w/index.php?title=Nereceptorska_tirozin-kinaza&oldid=3370844)



80. Neet K, Hunter T. Vertebrate non-receptor protein–tyrosine kinase families. *Genes Cells*. 1996;1(2):147–69.
81. Non-Receptor Tyrosine Kinase (PTKS)-enzyme [Internet]. [cited 2022 Oct 1]. Available from: <https://www.sinobiological.com/research/enzymes/non-receptor-tyrosine-kinase>
82. Lieu C, Kopetz S. The Src Family of Protein Tyrosine Kinases: A New and Promising Target for Colorectal Cancer Therapy. *Clin Colorectal Cancer*. 2010 Apr;9(2):89–94.
83. Tice DA, Biscardi JS, Nickles AL, Parsons SJ. Mechanism of biological synergy between cellular Src and epidermal growth factor receptor. *Proc Natl Acad Sci*. 1999 Feb 16;96(4):1415–20.
84. Irby RB, Yeatman TJ. Role of Src expression and activation in human cancer. *Oncogene*. 2000 Nov;19(49):5636–42.
85. Paul JM, Toosi B, Vizeacoumar FS, Bhanumathy KK, Li Y, Gerger C, et al. Targeting synthetic lethality between the SRC kinase and the EPHB6 receptor may benefit cancer treatment. *Oncotarget*. 2016 Jul 13;7(31):50027–42.
86. De Meyts P. The Insulin Receptor and Its Signal Transduction Network. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, de Herder WW, Dhatariya K, et al., editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000 [cited 2022 Oct 1]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK378978/>
87. Colicelli J. ABL Tyrosine Kinases: Evolution of Function, Regulation, and Specificity. *Sci Signal*. 2010 Sep 14;3(139):re6.
88. ABL1 ABL proto-oncogene 1, non-receptor tyrosine kinase [Homo sapiens (human)] - Gene - NCBI [Internet]. [cited 2022 Oct 1]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/25>
89. Goršić I. Foundationone - precizna dijagnostika za precizno liječenje Foundationone - precision diagnostics for precision treatment. *Sestrin Glas*. 2018 Dec 29;23(Supplement 1-2018):12–12.
90. Vrbanec D. Gensko profiliranje tumora i personalizirana onkologija. 13 Kongr Hrvat Druš Za Internističku Onkol HLZa Liječnički Vjesn Vol 143 Supl 1. 2021;1.
91. Malone ER, Oliva M, Sabatini PJB, Stockley TL, Siu LL. Molecular profiling for precision cancer therapies. *Genome Med*. 2020 Jan 14;12:8.
92. Meldrum C, Doyle MA, Tothill RW. Next-Generation Sequencing for Cancer Diagnostics: a Practical Perspective. *Clin Biochem Rev*. 2011 Nov;32(4):177–95.
93. Next-Generation Sequencing (NGS) | Explore the technology [Internet]. [cited 2022 Oct 1]. Available from: <https://www.illumina.com/science/technology/next-generation-sequencing.html>
94. Schadt EE, Turner S, Kasarskis A. A window into third-generation sequencing. *Hum Mol Genet*. 2010 Oct 15;19(R2):R227–40.
95. Behjati S, Tarpey PS. What is next generation sequencing? *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2013 Dec;98(6):236–8.

96. Scientific TF. Next-Generation Sequencing for Pathologists [Internet]. [cited 2022 Oct 1]. Available from: <https://www.oncomine.com/ngs-for-pathologists>
97. Foundation Medicine | A World-leading Molecular Insights Company [Internet]. [cited 2022 Sep 30]. Available from: <https://www.foundationmedicine.com/>
98. For Patients | Foundation Medicine [Internet]. [cited 2022 Oct 1]. Available from: <https://www.foundationmedicine.com/info/detail/for-patients>
99. Foundation Medicine Announces 2017 Fourth Quarter and Year-End Results, Recent Highlights and 2018 Outlook | Foundation Medicine [Internet]. [cited 2022 Oct 1]. Available from: <https://www.foundationmedicine.com/press-releases/8127fc29-d70f-45b2-893c-330957e601bf>
100. Analiza cirkulirajuće tumorske DNA - 'biopsija tekućina' [Internet]. PLIVAmед.net. [cited 2022 Oct 1]. Available from: <http://www.plivamed.net/vijesti/clanak/11584/Analiza-cirkulirajuće-tumorske-DNA-biopsija-tekucina.html>
101. Gormally E, Caboux E, Vineis P, Hainaut P. Circulating free DNA in plasma or serum as biomarker of carcinogenesis: Practical aspects and biological significance. *Mutat Res Mutat Res*. 2007 May 1;635(2):105–17.
102. Katsiampoura A, Kopetz S. Clinical Applications of Liquid Biopsies in Gastrointestinal Oncology. *Gastrointest Cancer Res GCR*. 2014 Sep;7(4 Suppl 1):S8–12.
103. Gerber DE. Targeted Therapies: A New Generation of Cancer Treatments. *Target Ther*. 2008;77(3):9.
104. Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer CE, Davidson NE, et al. Trastuzumab plus Adjuvant Chemotherapy for Operable HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2005 Oct 20;353(16):1673–84.
105. Weber WA. Positron emission tomography as an imaging biomarker. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2006 Jul 10;24(20):3282–92.
106. <http://www.cybermed.hr> C d o o. Rak dojke - osnovne karakteristike bolesti [Internet]. Cybermed.hr. [cited 2022 Oct 1]. Available from: [https://www.cybermed.hr/centri\\_a\\_z/rak\\_dojke/rak\\_dojke\\_osnovne\\_karakteristike\\_bolesti](https://www.cybermed.hr/centri_a_z/rak_dojke/rak_dojke_osnovne_karakteristike_bolesti)
107. Testiranje na nasljedni rak dojke – BRCA 1 i BRCA 2 genski test [Internet]. Poliklinika Eljuga. [cited 2022 Oct 1]. Available from: <https://poliklinika-eljuga.hr/bolesti-dojke-usluge/zagreb/testiranje-na-nasljedni-rak-dojke-brca-1-i-brca-2-genski-test>
108. Masoud V, Pagès G. Targeted therapies in breast cancer: New challenges to fight against resistance. *World J Clin Oncol*. 2017 Apr 10;8(2):120–34.
109. Pal SK, Childs BH, Pegram M. Triple negative breast cancer: unmet medical needs. *Breast Cancer Res Treat*. 2011 Feb;125(3):627–36.
110. Nuciforo P, Radosevic-Robin N, Ng T, Scaltriti M. Quantification of HER family receptors in breast cancer. *Breast Cancer Res BCR*. 2015;17:53.
111. den Hollander P, Savage MI, Brown PH. Targeted Therapy for Breast Cancer Prevention. *Front Oncol*. 2013 Sep 23;3:250.

112. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med*. 2001 Mar 15;344(11):783–92.
113. Steelman LS, Martelli AM, Cocco L, Libra M, Nicoletti F, Abrams SL, et al. The therapeutic potential of mTOR inhibitors in breast cancer. *Br J Clin Pharmacol*. 2016 Nov;82(5):1189–212.
114. ESMO-HR-Rak-Dojke-Vodic-za-Pacijente.pdf [Internet]. [cited 2022 Oct 1]. Available from: <https://www.esmo.org/content/download/65113/1174049/1/ESMO-HR-Rak-Dojke-Vodic-za-Pacijente.pdf>
115. Ciljana terapija u onkologiji: lijekovi za liječenje raka - Metastaze October [Internet]. emmedmedical.com. [cited 2022 Oct 1]. Available from: <https://emmedmedical.com/targetnaja-terapija-otzyvy-pacientov.php>
116. Zahirović D, Redžović A, Petković M, Belac Lovasić I. Onkološki pristup liječenju raka bubrega. *Med Flum Med Flum*. 2017 Sep 1;53(3):359–64.
117. Sabnis AJ, Bivona TG. Principles of resistance to targeted cancer therapy: lessons from basic and translational cancer biology. *Trends Mol Med*. 2019 Mar;25(3):185–97.
118. Tao G, Chityala PK. Epidermal growth factor receptor inhibitor-induced diarrhea: clinical incidence, toxicological mechanism, and management. *Toxicol Res*. 2021 May 3;10(3):476–86.
119. Su KY, Chen HY, Li KC, Kuo ML, Yang JCH, Chan WK, et al. Pretreatment Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) T790M Mutation Predicts Shorter EGFR Tyrosine Kinase Inhibitor Response Duration in Patients With Non–Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2012 Feb;30(4):433–40.
120. Novello S, Barlesi F, Califano R, Cufer T, Ekman S, Levra MG, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2016 Sep;27(suppl 5):v1–27.
121. Li D, Ambrogio L, Shimamura T, Kubo S, Takahashi M, Chirieac L, et al. BIBW2992, an irreversible EGFR/HER2 inhibitor highly effective in preclinical lung cancer models. *Oncogene*. 2008 Aug 7;27(34):4702–11.
122. Patel H, Pawara R, Ansari A, Surana S. Recent updates on third generation EGFR inhibitors and emergence of fourth generation EGFR inhibitors to combat C797S resistance. *Eur J Med Chem*. 2017 Dec 15;142:32–47.
123. HR-Rak-Pluca-Nemalih-Stanica-NSCLC-Vodic-za-Bolesnike.pdf [Internet]. [cited 2022 Oct 1]. Available from: <https://www.esmo.org/content/download/124824/2364857/file/HR-Rak-Pluca-Nemalih-Stanica-NSCLC-Vodic-za-Bolesnike.pdf>
124. Radić J, Soldić Ž, Marić Brozić J, Kust D, Bolanča A, Kusić Z. Sustavna terapija raka debelog crijeva – pregled novih kliničkih studija. *Rad Hrvat Akad Znan Umjet Med Znan*. 2015 May 14;(522=41):145–50.
125. Schwartzberg LS, Rivera F, Karthaus M, Fasola G, Canon JL, Hecht JR, et al. PEAK: A Randomized, Multicenter Phase II Study of Panitumumab Plus Modified Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin (mFOLFOX6) or Bevacizumab Plus mFOLFOX6 in Patients With Previously

- Untreated, Unresectable, Wild-Type KRAS Exon 2 Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol*. 2014 Jul 20;32(21):2240–7.
126. Wilson CY, Tolias P. Recent advances in cancer drug discovery targeting RAS. *Drug Discov Today*. 2016 Dec;21(12):1915–9.
127. Lijekovi na recept [Internet]. [cited 2022 Oct 1]. Available from: <https://www.krka.biz/ba/lijekovi-i-drugi-proizvodi/lijekovi-na-recept/>
128. Xie YH, Chen YX, Fang JY. Comprehensive review of targeted therapy for colorectal cancer. *Signal Transduct Target Ther*. 2020 Mar 20;5(1):1–30.
129. Quinn A. Expanding the role of the oncology nurse. *Biomed Imaging Interv J*. 2008 Jul 1;4(3):e34.
130. Morse L, Calarese P. EGFR-Targeted Therapy and Related Skin Toxicity. *Semin Oncol Nurs*. 2006 Aug 1;22(3):152–62.
131. SG-Supplement-No3-2018-web.pdf [Internet]. [cited 2022 Sep 5]. Available from: <https://hums.hr/wp-content/uploads/SG-Supplement-No3-2018-web.pdf>
132. Coleman C. Early Detection and Screening for Breast Cancer. *Semin Oncol Nurs*. 2017 May 1;33(2):141–55.
133. Bancroft EK. How Advances in Genomics are Changing Patient Care. *Nurs Clin North Am*. 2013 Dec 1;48(4):557–69.
134. Fealy GM, McNamara MS. Transitions and tensions: the discipline of nursing in an interdisciplinary context. *J Nurs Manag*. 2015;23(1):1–3.
135. Association AN. Nursing's Social Policy Statement: The Essence of the Profession. *Nursesbooks.org*; 2010. 192 p.
136. Nurse Researchers' Unique Contributions to the Field of Genetics - Carolyn B. Yucha, 2015 [Internet]. [cited 2022 Oct 1]. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/1099800415586251>
137. Scanlon C. A Professional Code of Ethics Provides Guidance for Genetic Nursing Practice. *Nurs Ethics*. 2000 May 1;7(3):262–8.
138. Bilanović Ž, Šturlić I, Horvat V. Sestrinska skrb za onkološkog pacijenta u Klinici za onkologiju - Kliničkog bolničkog centra Zagreb Nursing care for oncologic patient in the clinical department of Oncology of the Clinical hospital center Zagreb. *Sestrin Glas*. 2018 Dec 29;23(Supplement 1-2018):27–27.
139. Predovan V, Stipaničić S. Uloga medicinske sestre u zbrinjavanju onkološkog pacijenta. *Med Flum Med Flum*. 2015 Sep 1;51(3):413–7.
140. Cancer curriculum in the Asia–Pacific: Opportunities and challenges in the age of globalization - KOCZWARA - 2005 - Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology - Wiley Online Library [Internet]. [cited 2022 Oct 2]. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1743-7563.2005.00032.x>

141. Hub H. Zaključci 4th Virtual Heroic Policy Meetup: 'Kada govorimo o personaliziranoj onkologiji, niti jedan pacijent ne smije ostati u pozadini inovacija i pravovremene dijagnostike!' [Internet]. Health Hub. 2022 [cited 2022 Oct 2]. Available from: <https://www.healthhub.hr/zakljucci-4th-virtual-heroic-policy-meetup-kada-govorimo-o-personaliziranoj-onkologiji-niti-jedan-pacijent-ne-smije-ostati-u-pozadini-inovacija-i-pravovremene-dijagnostike/>

## 10.Dodaci

### Popis slika

Slika 1.1. Rudolf Virchow 1886. uz originalnu ilustraciju svoje stanične teorije.....	13
Slika 2.1. CT skeniranje pokazuje radiofrekventnu ablaciju lezije jetre.....	19
Slika 2.2. Inhibitor imunološke kontrolne točke.....	21
Slika 2.3. Vanjska radijacijska terapija glave i vrata.....	23
Slika 3.1. Opća metoda u produkciji monoklonskih antitijela.....	27
Slika 3.2. Aktivacijski proces tirozin-kinaze.....	29
Slika 3.3. Liganidi raznih VEGF receptor.....	32
Slika 3.4. PDGFR.....	34
Slika 3.5. Regulacija aktivnosti Src nereceptorske tirozin kinaze.....	37
Slika 3.6. Primjer kožnog osipa kao nuspojava ciljane terapije Erlotinibom.....	41
Slika 6.1. Uprava Sjedinjenih Američkih Država za hranu i lijekove (FDA) odobrila ciljane lijekove za kolorektalni rak.....	54

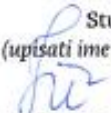


**IZJAVA O AUTORSTVU  
I  
SUGLASNOST ZA JAVNU OBJAVU**

Završni/diplomski rad isključivo je autorsko djelo studenta koji je isti izradio te student odgovara za istinitost, izvornost i ispravnost teksta rada. U radu se ne smiju koristiti dijelovi tuđih radova (knjiga, članaka, doktorskih disertacija, magistarskih radova, izvora s interneta, i drugih izvora) bez navođenja izvora i autora navedenih radova. Svi dijelovi tuđih radova moraju biti pravilno navedeni i citirani. Dijelovi tuđih radova koji nisu pravilno citirani, smatraju se plagijatom, odnosno nezakonitim prisvajanjem tuđeg znanstvenog ili stručnog rada. Sukladno navedenom studenti su dužni potpisati izjavu o autorstvu rada.

Ja, IVANA LUKIĆ FRANOVIĆ (ime i prezime) pod punom moralnom, materijalnom i kaznenom odgovornošću, izjavljujem da sam isključivi autor/ica završnog/diplomskog (obrisati nepotrebno) rada pod naslovom Cijelovita teorija u onkologiji - radovi u sedmi. Prolog (upisati naslov) te da u navedenom radu nisu na nedozvoljeni način (bez pravilnog citiranja) korišteni dijelovi tuđih radova.


Student/ica:  
(upisati ime i prezime)

  
\_\_\_\_\_  
(vlastoručni potpis)

Sukladno Zakonu o znanstvenoj djelatnosti i visokom obrazovanju završne/diplomske radove sveučilišta su dužna trajno objaviti na javnoj internetskoj bazi sveučilišne knjižnice u sastavu sveučilišta te kopirati u javnu internetsku bazu završnih/diplomskih radova Nacionalne i sveučilišne knjižnice. Završni radovi istovrsnih umjetničkih studija koji se realiziraju kroz umjetnička ostvarenja objavljuju se na odgovarajući način.

Ja, IVANA LUKIĆ FRANOVIĆ (ime i prezime) neopozivo izjavljujem da sam suglasan/na s javnom objavom završnog/diplomskog (obrisati nepotrebno) rada pod naslovom Cijelovita teorija u onkologiji (upisati naslov) čiji sam autor/ica. - radovi u sedmi. Prolog

Student/ica:  
(upisati ime i prezime)

  
\_\_\_\_\_  
(vlastoručni potpis)