

# Suportivna terapija kod karcinoma dojke

---

**Borić, Magdalena**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2022**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:163:326881>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2025-03-19**



*Repository / Repozitorij:*

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



**Magdalena Borić**

**Suportivna terapija kod karcinoma dojke**

**DIPLOMSKI RAD**

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2022.

Ovaj diplomski rad je prijavljen na kolegiju Ljekarnička skrb Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta i izrađen u Centru za primijenjenu farmaciju pod stručnim vodstvom izv. prof. dr. sc. Ive Mucalo.

# SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
1.1. Anatomija i fiziologija dojke.....	1
1.2. Rak dojke.....	3
1.2.1. Epidemiologija .....	3
1.2.2. Patologija i vrste raka dojke .....	3
1.2.2.1. Duktalni karcinom in situ .....	4
1.2.2.2. Invazivni duktalni karcinom.....	5
1.2.2.3. Lobularni karcinom dojke .....	6
1.2.2.4. Medularni karcinom dojke .....	7
1.2.2.5. Mucinozni (koloidni) karcinom dojke.....	8
1.2.2.6. Papilarni karcinom dojke .....	9
1.2.2.7. Tubularni karcinom dojke .....	10
1.2.2.8. Upalni rak dojke .....	11
1.2.2.9. Pagetova boleost dojke.....	11
1.2.3. Dijagnostika .....	12
1.2.3.1. Samopregled.....	12
1.2.3.2. Klinički pregled.....	12
1.2.3.3. Mamografija .....	12
1.2.3.4. Ultrazvučni pregled .....	12
1.2.3.5. Biopsija.....	13
1.2.3.6. Magnetska rezonanca .....	13
1.2.3.7. Termografija.....	13
1.2.4. Određivanje stadija karcinoma .....	14
2. CILJ I OBRAZLOŽENJE TEME .....	17
3. MATERIJALI I METODE .....	18
4. REZULTATI I RASPRAVA .....	19
4.1. Liječenje .....	19
4.1.1. Kirurško uklanjanje .....	19
4.1.2. Radioterapija .....	20
4.1.3. Kemoterapija .....	21
4.1.4. Hormonska terapija .....	23
4.1.5. Liječenje karcinoma dojke po stadijima.....	25
4.1.5.1. Stadij I i II .....	25
4.1.5.2. Stadij III i IV .....	25
4.2. Nuspojave liječenja karcinoma dojke .....	26
4.3. Suportivna terapija za kupiranje nuspojava kod liječenja raka dojke .....	29
4.3.1. Umor (CRF – cancer related fatigue).....	30
4.3.1.1. Nefarmakološke mjere .....	30
4.3.1.2. Farmakološke mjere .....	31
4.3.2. Bol .....	33
4.3.2.1. Farmakološke mjere .....	33
4.3.2.2. Nefarmakološke mjere .....	35
4.3.3. Mučnina i povraćanje .....	36
4.3.4. Gubitak kose.....	39
4.3.5. Anemija .....	40
4.3.6. Promjene apetita i okusa .....	42

4.3.7. Dijareja .....	44
4.3.8. Konstipacija.....	46
4.3.9. Mukozitis.....	49
4.3.10. Osteoporoza.....	53
4.3.11. Vaginalna suhoća .....	55
5. ZAKLJUČCI .....	56
6. LITERATURA.....	57
7. SAŽETAK/SUMMARY .....	69

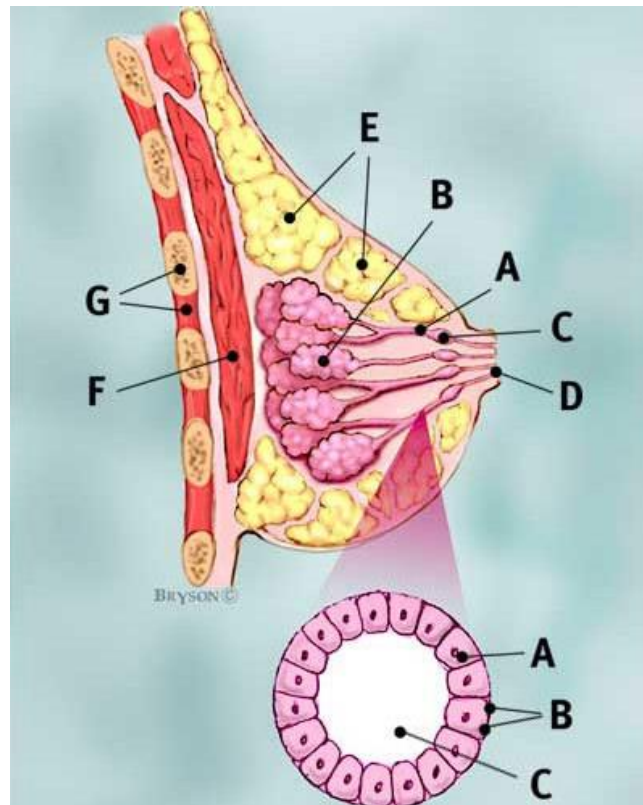
# 1. UVOD

## 1.1. Anatomija i fiziologija dojke

Dojka (*lat. mamma, grč. mastos*) je simetrični parni organ. Nalazi se na prednjoj strani prsnog koša između drugog i sedmog rebra.

Na vrhu dojke se nalazi bradavica, kroz koju izlaze izvodni kanali mliječne žlijezde. Oko bradavice je kružno pigmentirano područje.

Dojka je tubuloalveolarna žlijezda, izgrađena od dvadesetak pojedinačnih žlijezda. Svaka žlijezda s masnim i vezivnim tkivom tvori jedan režanj koji je odvojen od drugog gustim vezivnim tkivom, a svaki ima jedan odvodni kanal koji završava ljevkastim proširenjem u bradavici (Kovačić i Lukić).



Presjek dojke: A - Mliječni kanali, B – mliječne žlijezde, C – proširenje kanalića (za čuvanje mlijeka), D – bradavica, E – masno tkivo, F – veliki prsni mišić, G – prsni koš

Uvećanje: A – stanice mliječnog kanala, B – bazalna membrana, C – lumen

(<https://www.breastcancer.org>)

Dojka se također sastoji od krvnih i limfnih žila. Limfne žile vode limfnu tekućinu u pazušne, međurebrene i prsne limfne čvorove koji su nam itekako važni u patofiziologiji karcinoma dojke. Neke se od limfnih žila dojke ulijevaju se u pazušne limfne čvorove dojke suprotne strane, izravno ili posredno, što je od iznimnog značaja u daljnjem tijeku bolesti.

Dojku inerviraju međurebreni živci, dok njen gornji dio inerviraju supraklavikularni živci koji pripadaju vratnom spletu (Hartmann).

Dok se muške dojke nakon puberteta prestaju razvijati i ostaju rudimentirane, ženske se pod utjecajem ženskih spolnih hormona nastavljaju razvijati, završavajući svoj razvoj kroz trudnoću i dojenje. U pubertetu pod utjecajem estrogena rastu strome i kanalići.

U trudnoći lučenjem velike količine estrogena iz placente dolazi do rasta sustava kanalića i povećanja masnog tkiva. Osim estrogena, na rast dojke još utječe hormon rasta, prolaktin, glukokortikoidi nadbubrežne žlijezde i inzulin (<https://www.zzjzdnz.hr>).

## **1.2. Rak dojke**

Užurbani način života, stres, loše prehrambene navike, produljenje životne dobi, utjecaj okoliša te mnogi drugi utjecaji pridonose pojavi karcinoma kod ljudi. Jedan od sve češćih je i karcinom dojke, za koji bi se moglo reći da postoje dva rizična čimbenika: biti ženom i starenje.

Dojka se sastoji od 15 do 20 mliječnih žlijezda koje su okružene vezivnim i masnim tkivom. Iz svake žlijezde izlazi kanalić koji dovodi mlijeko do bradavice. Mlijeko se luči pod utjecajem hormona tijekom trudnoće i dojenja. Kao i svako tkivo u organizmu, žlijezde i kanalići građeni su od stanica koje se dijele. Dođe li do oštećenja ili mutacije DNA u tkivu dojke, stanice se mogu početi abnormalno dijeliti. Takve oštećene stanice imaju veću sposobnost dijeljenja i rastu brže od zdravih stanica te se nakupljaju formirajući kvržicu koja se može razviti u maligni karcinom (<https://www.who.int>).

### **1.2.1. Epidemiologija**

Najzastupljenije sijelo raka kod žena je ono na dojci. Procjenjuje se da je svake godine više od 2 milijuna žena dijagnosticiran rak dojke, a 2020. godine je prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji 7,8 milijuna žena bilo dijagnosticirano s karcinomom dojke (<https://www.who.int>).

U Republici Hrvatskoj procjenjuje se da će svaka deseta žena oboljeti od tog karcinoma. Incidencija karcinoma dojke 2020. godine u Hrvatskoj je 120 oboljelih na 100 000 žena. Najčešće obolijevaju žene starije od 50 godina, iako nije neobično da se pojavljuje i kod mlađih žena (<https://www.hzjz.hr>).

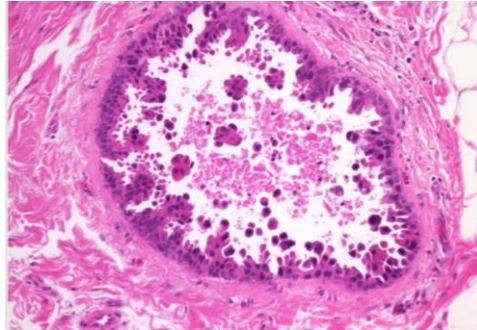
### **1.2.2. Patologija i vrste raka dojke**

Rak dojke pojavljuje se u dva oblika – invazivni, koji je češći, i neinvazivni, tzv. *in situ*. Karcinom dojke se najčešće razvija u mliječnim kanalićima, to je duktalni tip. Oko 80% svih karcinoma dojke čini duktalni invazivni tip karcinoma. Lobularni tip karcinoma, onaj koji nastaje u mliječnim žlijezdama, rjeđe se pojavljuje od dukalnog tipa. Invazivni lobularni tip karcinoma zastupljen je u 5 do 10% svih karcinoma dojke. Upalni rak dojke zastupljen je s 1 do 5%. Najmanje su zastupljeni karcinomi koji nastaju u ostalim stanicama tkiva dojke (<https://www.cancerresearchuk.org>).



### 1.2.2.1. Duktalni karcinom in situ

Duktalni karcinom in situ (*carcinoma ductale in situ, DCIS*) rjeđi je oblik duktalnog karcinoma. Zastupljen je s oko 20% od svih novo dijagnosticiranih karcinoma.

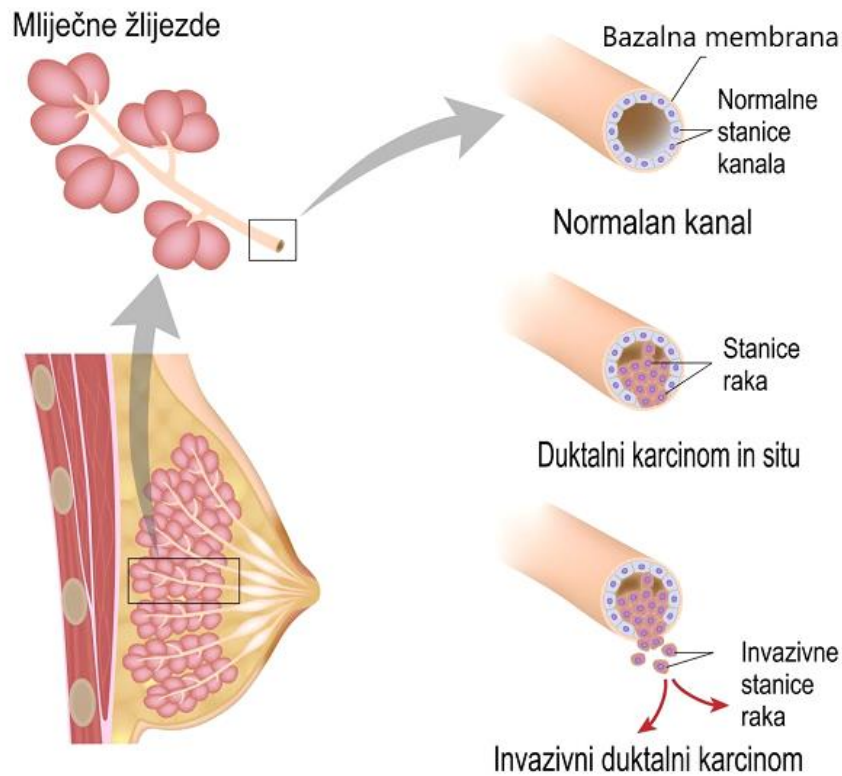


Slika 1. DCIS. U lumenu mliječnog kanalića vidljivi su stanični ostaci obično prisutni kod tumora s visokim stupnjem diferencijacije (*engl. high grade*)

(<https://www.webpathology.com>)

DCIS nastaje iz abnormalnih stanica koje se razvijaju u duktusu, tj. mliječnom kanaliću, i ne širi se u ostale dijelove tkiva. S vremenom, kako karcinom raste, postoji veći rizik da se proširi kroz kanalić i dospije u okolno tkivo. Danas, zahvaljujući sve boljoj dijagnostici i liječenju, DCIS se smatra karcinomom sa stadijem 0 koji se lako liječi. Svejedno, treba imati na umu da DCIS povećava rizik za pojavom invazivnog tipa tumora dojke za otprilike 10 puta.

### 1.2.2.2. Invazivni duktalni karcinom

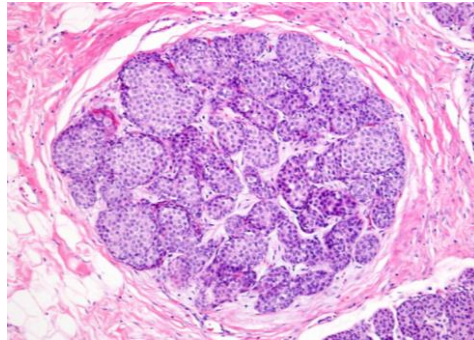


Slika 2. Duktalni karcinom dojke  
(<https://www.zzjzdnz.hr>)

Karcinom dojke s najčešćom incidencijom je invazivni duktalni karcinom (*carcinoma ductale invasivum*). Zastupljen je sa 70-80% od svih karcinoma dojke. IDC započinje rast u mliječnom kanaliću i širi se u okolna tkiva. S vremenom može i metastazirati u druge dijelove tijela.

### 1.2.2.3. Lobularni karcinom dojke

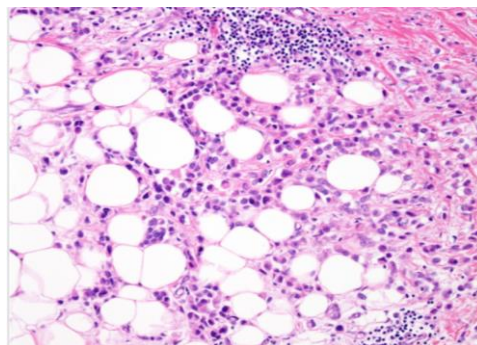
Lobularni karcinom dojke in situ (*carcinoma lobulare in situ, LCIS*) je uzrokovan nekontroliranim dijeljenjem stanica u lobulima, tj. u režnjevima. Kao i DCIS, ne smatra se rakom nego abnormalnom promjenom u tkivu dojke.



Slika 3. Lobularni karcinom in situ. Često je neopipljiv te se u tkivu dojke pronade zbog uklanjanja dojke iz drugog razloga.  
(<https://www.webpathology.com>)

Iako LCIS nema tendenciju prodiranja u druga tkiva, povećava rizik za invazivni rak dojke za oko 20% te je kod njega obavezno praćenje u svrhu brzog djelovanja kod neželjenih promjena na dojci.

Invazivni lobularni karcinom (*carcinoma lobulare invasivum, CLI*) je karcinom koji se širi iz mliječnih žlijezda u ostale dijelove tijela i predstavlja manji dio svih karcinoma dojke, zastupljen s 5 do 10% od svih invazivnih karcinoma dojke.

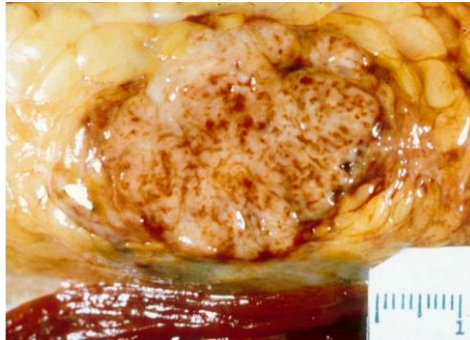


Slika 4. Invazivni lobularni karcinom koji infiltrira masno tkivo koje ga okružuje.  
(<https://www.webpathology.com>)

Teže se dijagnosticira nego duktalni invazivni karcinom. 20% svih žena koje obolijevaju od ove vrste raka imaju zahvaćene obje dojke. Zahvaća većinom stariju žensku populaciju.

#### 1.2.2.4. Medularni karcinom dojke

Karcinom koji čini manje od 5% svih karcinoma dojke, vrsta je invazivnog dukalnog karcinoma. Ime medularni je dobio po tome što je tkivo karcinoma prvim patolozima koji su ga proučavali sličilo na meko sivo tkivo moždanog debla, *medulla*.



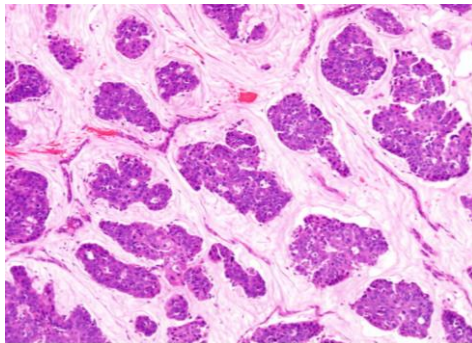
Slika 5. Medularni karcinom dojke. Obično dosegnu veličinu 5-6 cm, meki su i imaju jasne granice.

(<https://www.webpathology.com>)

Ovaj tip karcinoma češći je kod žena mlađih od 50 i koje imaju genetsku mutaciju BRCA-1. Karakterizira ju ga vrlo jako izmijenjene stanice (*engl. high grade*) koje se brzo dijele. Medularni tumori obično su trostruko negativni, što znači da nemaju izražene receptore za estrogen, progesteron i HER2. Iako bi se po svemu ovome dalo zaključiti kako se radi o agresivnom tumoru, medularni karcinom nema tendenciju metastazirati do limfnih čvorova, dobro odgovara na liječenje i pacijenti imaju bolju prognozu za oporavak od onih koji boluju od češćih oblika karcinoma dukalnog tipa.

### 1.2.2.5. Mucinozni (koloidni) karcinom dojke

Mucinozni ili koloidni tip raka dojke zastupljen je s manje od 2% svih karcinoma dojke. Također je vrsta dukalnog invazivnog raka dojke te njegovo širenje započinje u mliječnom kanaliću. Promatrajući stanice mucinoznog tumora, zapaža se velika količina sluzi, tj. mucina, po kojoj je dobio ime. Stanice mucinoznog tumora ponašaju se manje agresivno od ostalih tipova dukalnog invazivnog karcinoma i ne razlikuju se jako izgledom od normalnih stanica (*engl. low grade*) i njihovo dijeljenje je sporije. Obično su pozitivne na estrogenske i/ili progesteronske receptore, a negativne na HER2.



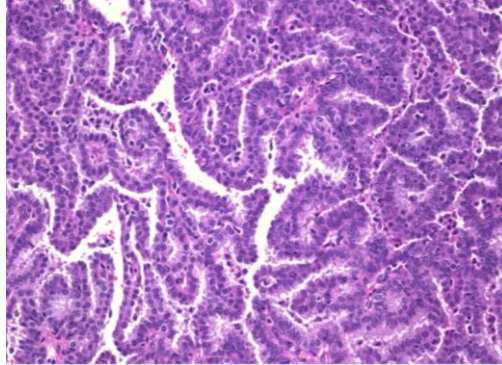
Slika 6. Stanice mucinoznog karcinoma pod mikroskopom. Vidljiv je mucin koji se nalazi u izvanstaničnom prostoru.

(<https://www.webpathology.com>)

Stanice mucinoznog tumora nemaju veliku tendenciju zahvaćanja limfnih čvorova i dobro reagiraju na liječenje što kod pacijentica znači i bolju prognozu nego kod ostalih tipova tumora dukalnog invazivnog karcinoma.

### 1.2.2.6. Papilarni karcinom dojke

Papilarni karcinom dojke je vrlo rijetki oblik karcinoma dojke, zastupljen manje od 1% od svih karcinoma dojke. Ime papilarni je dobio po izgledu koji ima kada ga se promatra ispod mikroskopa. Stanice su složene u male izbočine nalik prstima.



Slika 7. Stanice papilarnog karcinoma pod mikroskopom. Proliferacijom tumorskih stanica prostor između stanica vezivnog tkiva je ispunjen što rezultira karakterističnim uzorkom papila.

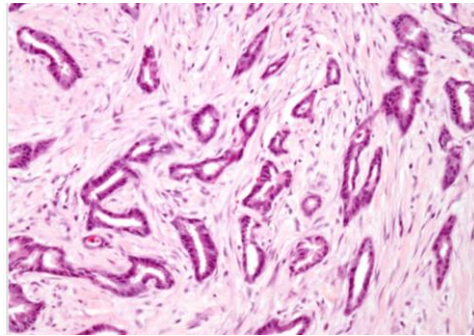
(<https://www.webpathology.com>)

Većina papilarnih karcinoma su benigni, iako se preporučuje njihovo kirurško odstranjivanje kako bi se cijeli tumor proučio pod mikroskopom.

Papilarni karcinom je većinom mali i pozitivan na estrogenske i/ili progesteronske receptore, a negativan na HER2. Kao i mucinozni, nema sklonost opstruirati limfne čvorove, dobro odgovara na liječenje i time poboljšava prognozu pacijentica.

### 1.2.2.7. Tubularni karcinom dojke

Tubularni karcinom dojke rijetka je vrsta karcinoma dojke, čineći manje od 2% svih slučajeva raka dojke. Vrsta je dukalnog invazivnog karcinoma budući da se stanice tumora započinju širiti iz mliječnog kanalića. Kao i ostale vrste tumora dojke ovaj je također dobio ime po izgledu koji ima pod mikroskopom. Naime, stanice ovog karcinoma izgledaju kao cijevi. Osim toga, stanice su slične normalnima (*engl. low grade*) i ne proliferiraju velikom brzinom. Tumori su mali, često u pratnji dukalnog neinvazivnog karcinoma (*ductal carcinoma in situ, DCIS*) i pozitivni na receptore estrogena i/ili progesterona te negativni na HER2. Tubularni karcinom osjetljiv je na liječenje i ishod bolesti je bolji nego kod ostalih invazivnih tumora mliječnih kanala.



Slika 8. Tubularni karcinom dojke pod mikroskopom. Na slici je vidljivo kako je tubularni karcinom odijeljen vezivnim tkivom.

(<https://www.webpathology.com> )

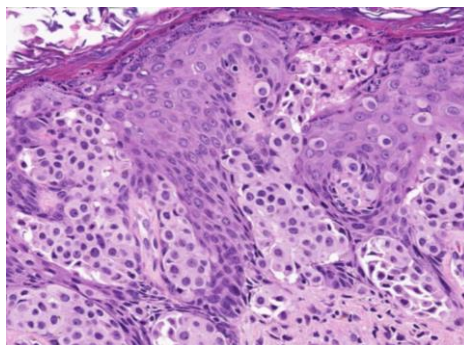


### 1.2.2.8. Upalni rak dojke

Agresivan i brzorastući tumor dojke čije stanice infiltriraju tkivo dojke i time začepljuju limfne žile uzrokujući stanje nalik upali, nazivamo upalni rak dojke. Karakterizira ga pojava osipa, svrbež, crvenilo, otok, promjene na bradavicama i pojava 'narančine kore' na koži dojke. Tumor može nastati u žlijezdama i kanalićima. Kod ovog tipa karcinoma potrebno je agresivno liječenje koje objedinjuje kemoterapiju, radioterapiju i kirurški postupak. Zbog karakterističnog izgleda dojke koji podsjeća na upalnu bolest dojke, u SAD-u jedna od tri pacijentica bude prekasno dijagnosticirana kada je karcinom već metastazirao, što smanjuje ukupno preživljavanje oboljelima od ovog karcinoma.

### 1.2.2.9. Pagetova bolest dojke

Pagetova bolest dojke rijetki je oblik raka dojke, zastupljen s manje od 3% svih slučajeva raka dojke. Karakteriziraju ga promjene u području bradavice kao što su krvarenje, ljuštenje, svrbež i iscjedak. Vrlo često se krivo dijagnosticira kao infekcija ili ekcem.



Slika 9. Stanice karcinome Pagetove bolesti (svijetloružičasto) koje infiltriraju stanice epidermisa (tamnije ljubičasto).

(<https://www.webpathology.com>)

Stanice ovog karcinoma su vrlo dobro diferencirane (*engl. high grade*) i brzo proliferiraju. Otprilike polovica stanica je pozitivno na estrogenske i progesteronske receptore, a većina na HER2. Vrlo često se pojavljuje uz drugi tumor na dojci te je stoga preporučljivo napraviti druge testove uz mamografiju. Ako je nađeni tumor samo u području bradavice, karakterizira se kao stadij 0 (*engl. stage 0*).



### **1.2.3. Dijagnostika**

Više od 93% žena kojima je rak dojke dijagnosticiran u ranom stadiju preživjet će prvih 5 godina nakon dijagnoze (<https://www.carolmilgardbreastcenter.org>). Rano otkrivanje također nudi veći izbor načina liječenja i veće šanse za preživljavanjem. Danas postoji više načina dijagnoze karcinoma dojke.

#### **1.2.3.1. Samopregled**

Ženama koje su navršile 25 godine preporučuju se redovni samopregledi koji povećava šansu pronalaska raka u ranom stadiju. Ne košta, nije invazivan i može se napraviti u udobnosti doma.

#### **1.2.3.2. Klinički pregled**

Klinički pregled obavlja liječnik ili drugi zdravstveni radnik pažljivim opipavanjem grudi i područja pazuha tražeći kvržice, otekline ili bilo što neobično. Obično se provodi prije drugog dijagnostičkog postupka kao što su mamografija ili ultrazvuk.

#### **1.2.3.3. Mamografija**

Mamografija je rendgensko snimanje koje se pokazalo od iznimne važnosti ne samo u dijagnostici nego i praćenju pacijentica oboljelih od karcinoma dojke. Ova jednostavna, brza i dostupna tehnika se koristi više od 50 godina i dokazano smanjuje smrtnost za 30% kod žena u dobi od 50 do 69 godina. Također, budući da omogućava otkrivanje raka dojke u ranijim stadijima, omogućava liječenje koje ne mora uključivati kirurško uklanjanje dojke (mastektomiju). Svim pacijenticama starijim od 40 godina preporučuje se mamografski pregled jednom godišnje. Budući da se starenjem tkivo dojke sve više kalcificira, svaka abnormalnost je s godinama teže vidljiva (<https://www.zzjzdnz.hr>).

Ako se pronađe sumnjivi dio tkiva, često se upućuje na ostale pretrage kao što je biopsija i ultrazvuk.

#### **1.2.3.4. Ultrazvučni pregled**

Ultrazvučni pregled preporučuje se ženama mlađim od 40 budući da je tkivo dojke gusto i slabije propusno za X-zrake kod mamografije. Kod žena starijih od 40 godina, pregled ultrazvukom upotpunjuje se mamografskim pregledom što povećava točnost kod otkrivanja sumnjivih promjena. Preporučuje se ženama jednom godišnje nakon 35. godine.

### **1.2.3.5. Biopsija**

Uzimanje uzorka tkiva dojke na temelju kojeg se utvrđuje o kakvoj se promjeni tkiva radi nazivamo biopsijom. Uzorak uzet biopsijom može nam reći radi li se o benignom ili malignom tumoru, koji je stadij i tip karcinoma te postoje li hormonski ili drugi receptori na tumoru. Sve to omogućava personalizirani i učinkovit pristup liječenju. Postoji nekoliko tipova biopsije.

Jedan je aspiracijska biopsija tankom iglom (*fine needle aspiration biopsy*). Ovaj postupak je minimalno invazivan, brz i jednostavan. Iz sumnjivog područja, koje lociramo pomoću ultrazvuka ili mamografije, izvlači se mala količina tkiva ili tekućine. Biopsija može biti vođena ultrazvukom. Njene prednosti su te što ne ostavlja ožiljak, a dijagnoza može biti gotova već istog dana. Ako uzorak nije dostatan, može se uzeti drugi uzorak biopsijom širokom iglom.

Biopsija širokom iglom (*core needle biopsy*) ili kor-biopsija izvodi se širom šupljom iglom (sondom) za izvlačenja uzorka tkiva uz praćenje ultrazvukom. Glavna prednost ove metode je to što se dobiva dostatna količina uzorka za daljnju patohistološku analizu i ožiljak koji ostaje je manji od onog koji bi ostao kirurškom biopsijom.

Kirurška (otvorena) biopsija provodi se kada rezultati biopsije učinjene iglom nisu jasni. Tijekom ovog postupka otklanja se dio ili cijela kvržica. Sumnjivo područje locira se uz pomoć ultrazvuka. Ovaj način biopsije ima veću šansu za stvaranje hematoma na mjestu reza i rizik od stvaranja infekcije (<https://www.zzjzdnz.hr/>).

### **1.2.3.6. Magnetska rezonanca**

Magnetska rezonanca provodi se na ženama koje imaju povećani rizik od obolijevanja od karcinoma dojke. To može biti genetska mutacija gena BRCA1 ili 2, pozitivnu obiteljsku anamnezu ili neke druge genetske mutacije (<https://www.breastcancer.org>).

Ova tehnika zahtjeva skupu opremu, obrazovano osoblje i reproducira nesigurne rezultate što ju ostavlja kao dopunu ultrazvuku ili mamografiji kod već nađenih sumnjivih dijelova tkiva i kao metoda praćenja recidiva.

### **1.2.3.7. Termografija**

Termografija, kako joj ime govori pomoću posebne kamere snima temperaturu tkiva dojke u potrazi za tumorom, koji može promijeniti temperaturu tkiva.

#### 1.2.4. Određivanje stadija karcinoma

Stadij karcinoma ovisi o veličini tumora, njegovoj lokalizaciji, širenju na limfne čvorove i druge dijelove tijela. Postoji mnogo klasifikacija. Jedna od njih je TNM klasifikacija odobrena od Američkog odbora za karcinom (American Joint Committee on Cancer - AJCC). Ovakav način određivanja stadija tumora omogućava uniformnost u njegovom opisivanju i olakšanje u uspoređivanju rezultata ljudi širom svijeta. Stadiji su od 0 do IV, a detaljnije su prikazani u tablici 1. Stadij 0 predstavlja neinvazivni rak, a stadij IV. karcinom koji je metastazirao. U početku stadij tumora se određivao trima kliničkim karakteristikama: T-veličini tumora, N-broju limfnih čvorova u koje je dospio tumor i M-je li tumor metastazirao u druge dijelove tijela. Nakon 2018. godine AJCC je nadogradio postojeću shemu uvodeći stupanj tumora (*tumor grade*, izgled stanica u usporedbi s onim normalnih stanica), status receptora za estrogen i progesteron, HER2 status i onkotip Dx test (ako je karcinom pozitivan na estrogene receptore i negativan na HER2 i nije dospio u limfne čvorove). Novi parametri doprinijeli su na složenosti određivanja stadija karcinoma, ali zato ih opravdava veća točnost u procjenama (<https://www.esmo.org>).

Tablica 1: Prikaz stadija karcinoma dojke i njihovih karakteristika (<http://www.esmo.org>, ESMO serija vodiča za bolesnike)

Stadij 0. Neinvazivni tumor ograničen na dojku (TisN0M0)	
Stadij I. Tumor je mali i ograničen na tkivo dojke ili s dokazima raka u limfnim čvorovima blizu dojke	
IA	• Tumor nije veći od 20 mm u promjeru i ograničen je na dojku (T1N0M0)
IB	• Nema dokaza o primarnom tumoru (T0) ili tumor nije veći od 20 mm u promjeru (T1), ali su mikro presadnice (ne veće od 2 mm) prisutne u istostranom limfnom čvoru (čvorovima) pazuha, nivoa I/II; limfni čvorovi su pokretljivi (N1mi); nema presadnica u daljim organima (M0)
Stadij II. Tumor je u dojci ili u obližnjem limfnom čvoru, ili u oboje	
IIA	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nema dokaza o primarnom tumoru(T0) ili tumor nije veći od 20 mm u promjeru (T1); presadnice su prisutne u istostranom limfnom čvoru (čvorovima) pazuha nivoa I/II i limfni čvorovi su pokretljivi (N1); nema presadnica u daljim organima (M0)</li> <li>• Tumor je veći od 20 mm, ali nije veći od 50 mm u promjeru (T2) i ograničen je na dojku (N0); nema presadnica u daljim organima (M0)</li> </ul>
IIB	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tumor je veći od 20 mm ali nije veći od 50 mm u promjeru (T2); presadnice su prisutne u istostranom limfnom čvoru (čvorovima) pazuha nivoa I/II i limfni čvorovi su pokretljivi (N1); nema presadnica u daljim organima (M0)</li> <li>• Tumor je veći od 50 mm u promjeru (T3) i ograničen je na dojku (N0); nema presadnica u daljim organima (M0)</li> </ul>
Stadij III. Tumor se proširio iz dojke u limfne čvorove u blizini, u kožu dojke ili u prsni koš	
IIIA	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nema dokaza o primarnom tumoru (T0) ili tumor nije veći od 20 mm u promjeru (T1), tumor je veći od 20 mm, ali nije veći od 50 mm u promjeru (T2), tumor je veći od 50 mm u promjeru (T3); presadnice su prisutne u istostranom limfnom čvoru (čvorovima) pazuha I/II stupnja i limfni čvorovi su fiksirani ili međusobno srasli (N2); nema presadnica u daljim organima (M0)</li> <li>• Tumor je veći od 50 mm u promjeru (T3); presadnice su prisutne u istostranom limfnom čvoru (čvorovima) pazuha I/II stupnja i limfni čvorovi su pokretljivi (N1); nema presadnica u daljim organima (M0)</li> </ul>

IIIB	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tumor (bilo koje veličine) se proširio u prsni koš i/ili kožu (T4); limfni čvorovi nisu zahvaćeni (N0) ili su presadnice prisutne u istostranom limfnom čvoru (čvorovima) pazuha nivoa I/II i limfni čvorovi su pokretljivi (N1); ili limfni čvorovi su fiksirani ili međusobno srasli (N2); nema presadnica u daljim organima (M0)</li> </ul>
IIIC	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tumor u bilo kojem stadiju (bilo koji T); presadnice prisutne u istostranom limfnom čvoru (čvorovima) pazuha I/II stupnja, u istostranim limfnim čvorovima uz unutarnju mamarnu arteriju s klinički jasni zahvaćenim pazušnim limfnih čvorovima I/II stupnja, ili u istostranim supraklavikularnim limfnim čvorovima (N2 ili N3); nema presadnica u daljim organima (M0)</li> </ul>
Stadij IV. Tumor se proširio u druge dijelove tijela (bilo koji T NM1)	

## 2. CILJ I OBRAZLOŽENJE TEME

Karcinom dojke najčešći je rak kod ženske populacije i drugi najzastupljeniji karcinom uopće. Pojavljuje se u svim zemljama svijeta, zahvaćajući žensku populaciju od puberteta do starosti, s većom prevalencijom u starosti.

Najveća je zastupljenost u razvijenim zemljama svijeta s incidencijom od 60 do 100 na 100000 žena. Smrtnost je unatoč tome oko 30%, najviše zahvaljujući napretku medicine i dijagnostici te podizanju svijesti o važnosti ranog otkrivanja karcinoma.

U Republici Hrvatskoj je 2020. godine karcinom dojke bio najzastupljeniji karcinom kod žena, treći najčešći novodijagnosticirani karcinom te treći zloćudni uzrok smrti. Upravo zbog ovakvih zabrinjavajućih podataka, od iznimne je važnosti dijagnosticirati karcinom u što ranijoj fazi kako bi se napredovanje same bolesti onemogućilo. Tome će svakako pomoći redovni samopregledi te razne hvalevrijedne javnozdravstvene kampanje kojima je cilj podići svijest o ovoj opasnoj i vrlo zastupljenoj bolesti.

Terapija raka dojke je učinkovita, smanjuje povratak bolesti i povećava stopu preživljavanja. Iako operacija, radioterapija, kemoterapija i hormonska terapija zasebno ili u kombinacijama daju veće šanse za preživljavanje, često sa sobom nose niz nuspojava koje pacijenticama znatno smanjuju kvalitetu života. Ohrabruje činjenica da se većina tih nuspojava može prevenirati i liječiti odgovarajućim lijekovima i dodacima prehrani. Stoga je cilj ovog diplomskog rada navesti i opisati najčešće nuspojave i komorbiditete do kojih dolazi primjenom terapije karcinoma dojke te predložiti suportivnu terapiju koja doprinosi poboljšanju kvalitete života pacijentica koje boluju od ove maligne bolesti.

### **3. MATERIJALI I METODE**

U pisanju ovog diplomskog rada korištena su relevantna i recentna znanstvena istraživanja, pregledni radovi i meta analize te smjernice relevantnih društava poput ESMO (European Society for Medical Oncology), ASCO (American Society of Clinical Oncology) i MASCC/ISOO (Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society of Oral Oncology) čiji su literaturni podaci vezani uz karcinom dojke, epidemiologiju, dijagnostiku i terapiju karcinoma dojke, popratne nuspojave kod oboljelih od karcinoma dojke te suportivnu terapiju. Dan je pregled osnova patologija i vrsta karcinoma dojke, određivanja stadija karcinoma, liječenja (kirurškim uklanjanjem, radioterapijom, kemoterapijom i hormonskom terapijom), mogućih nuspojava (bol, umor, mučnina, povraćanje, proljev, konstipacija itd.) i njihovih odgovarajućih suportivnih terapija ili načina prevencije. Stručni znanstveni radovi, pregledni radovi te meta analize pretraživani su u bibliografskim bazama podataka prema ključnim riječima (breast cancer, chemotherapy side effects, cancer related fatigue, breast cancer pain, cancer nausea vomiting etc.).

## **4. REZULTATI I RASPRAVA**

### **4.1. Liječenje**

Kako bi liječenje raka dojke bilo što uspješnije, važno je uzeti u obzir ne samo nalaze biopsije te vrstu i stadij raka dojke nego i dob, životne navike, povijest bolesti i obiteljsku anamnezu. Nakon toga, tim stručnjaka koji čine onkolog, plastični kirurg i radiolog odlučuju kako se može pristupiti liječenju: kirurškim uklanjanjem, radioterapijom, kemoterapijom i/ili hormonskom terapijom. Najčešće se radi o složenoj kombinaciji navedenih metoda.

Danas je liječenje karcinoma dojke znatno napredovalo zahvaljujući velikim naporima postignutim u ranom postavljanju dijagnoze kroz poticanje na samopregled i osnivanje i razvoj centara za otkrivanje karcinoma.

#### **4.1.1. Kirurško uklanjanje**

Većina žena oboljelih od raka dojke kirurški će uklanjati karcinom kao dio terapije. Postoji više vrsta operacija dojki koje se provode, ovisno o tipu i stadiju karcinoma, stanju pacijenta i drugim razlozima. Kirurško uklanjanje karcinoma uključuje mastektomiju ili poštednu operaciju dojke.

Mastektomija je operacija kod koje je uklonjeno cijelo tkivo dojke i ponekad dio okolnog tkiva kako bi se osiguralo da su sve stanice karcinoma otklonjene. Provodi se kod žena kod kojih poštedna operacija nije moguća zbog npr. morfologije i veličine tumora ili se poštednom operacijom nije uspjelo ukloniti svo tkivo karcinoma, zbog vrlo visokog rizika od pojave ponovnog karcinoma dojke, kod inflamatornog raka dojke ili bolesti koje utječu na tkivo kao što su lupus ili sklerodermija, trudnoće kod koje bi terapija radijacijom oštetila fetus te osobnih razloga. Ponekad se nakon pomnog razmatranja tima stručnjaka preporučuje dupla mastektomija kod koje se uklanjaju obje dojke, najčešće kod žena koje su pod visokim rizikom ponovne pojave karcinoma, npr. zbog mutacije gena BRCA. U novije vrijeme sve više žena preferira mastektomiju kojom se ne uklanja većina kože dojke, nego samo tkivo, bradavica i areola (kružno pigmentirano područje). Tako je uklonjena količina tkiva dojke kao i kod obične mastektomije, ali postoji mogućnost rekonstrukcije dojke implantatima ili drugim dijelovima tijela. Iako ova metoda pruža prednost prirodnijeg izgleda, nije prikladna za velike tumore kao i za one koji se nalaze blizu površine kože.



Kod ovakve vrste mastektomije rizik za ponovnu pojavu karcinoma je isti kao i kod obične mastektomije (<https://www.breastcancer.org>).

Poštedna operacija dojke uklanja karcinom, a ostavlja što je više moguće normalnog tkiva dojke. Ponekad se uklanja i dio zdravog tkiva te limfni čvorovi. Pogodna je za pacijentice s karcinomom u ranim stadijima, za one koje nisu trudne, nemaju mutaciju u genu BRCA kao ni bolest vezivnog tkiva te čiji karcinom je manji od 5 cm i zahvaća samo jedan dio dojke. Uz ovakav način operacije često je potrebna i terapija radijacijom, hormonska terapija i/ili kemoterapija. Nakon operacije, potrebno je učiniti biopsiju izvađenog tkiva kako bi se utvrdilo jesu li tumorske stanice bile blizu granica izvađenog tkiva. Nađu li se tamo, to upućuje da se stanice karcinoma još uvijek mogu naći u tkivu dojke te je tada najčešće potrebno ukloniti dodatan dio tkiva. Nađu li se stanice karcinoma i drugi put na granicama novog izvađenog tkiva, potrebno je učiniti mastektomiju (<https://www.zzjzdnz.hr>).

#### **4.1.2. Radioterapija**

Metoda liječenja primjenom ionizirajućeg zračenja koje se dozira tako da zaustavlja diobu stanica karcinoma, a maksimalno očuva stanice zdravog tkiva naziva se radioterapija. Postoje dvije vrste radioterapije, vanjska i unutarnja. Kod najčešće, vanjske terapije, nazvanoj i teleradioterapijom, uređaj izvana usmjerava ionizirajuće zračenje na dijelove tijela infiltrirane karcinomom. Kod mastektomije zračenje će biti usmjereno na prsni koš i ožiljak, dok će kod poštedne operacije cijela dojka biti ozračena te na pazušni limfni čvor ako je karcinom tamo pronađen. Dodatna doza zračenja bit će usmjerena na mjesto s kojeg je tumor uklonjen čak i nakon što je terapija dojke završena, osobito ako postoji rizik da se karcinom ponovno pojavi. Unutarnja radijacija ili brahiterapija provodi se tako da se izvori radioaktivnog zračenja kao što su radioaktivna zrnca ili peleti smještaju u tkivo dojke na mjesto izvađenog tumora, kroz kratak period. Korištenje brahiterapije ograničavaju faktori kao što su veličina i lokacija tumora (<https://www.zzjzpgz.hr>).

### 4.1.3. Kemoterapija

Peroralna ili intravenska primjena antitumorskih lijekova naziva se kemoterapijom. Nakon primjene, lijek ulazi u sistemsku cirkulaciju i dolazi do tumorskih stanica te onemogućava njihovo daljnje dijeljenje. Primjena kemoterapije nakon operativnog zahvata uklanjanja karcinoma smanjuje rizik rekurencije novih stanica raka. Budući da kemoterapija sa sobom donosi ozbiljne nuspojave, postoji test nazvan Oncotype DX koji liječniku može pomoći u prosuđivanju kojoj pacijentici će kemoterapija biti od najveće koristi. Test je uključen u kliničkim smjernicama vodećih organizacija vezanih uz onkologiju kao što su ASCO i ESMO. Test pomoću RT-PCR-a analizira ekspresiju 21 gena u tumorskom tkivu odstranjenom biopsijom ili operacijom i tako uz individualiziranu procjenu pacijenta osigurava vrijedne informacije onkologu u daljnjem personaliziranom liječenju pacijenta. Također, smanjen je rizik za predoziranje ili pod-doziranje kemoterapijom ovisno o procijenjenim rezultatima rekurencije (*Recurrence Score*) (<https://www.oncotypeiq.com>).

Kemoterapija prije operacije zvana još i neoadjuvantna kemoterapija primjenjuje se kada je npr. tumor prevelik (tzv. *downstaging*) za kirurško uklanjanje ili uključuje puno limfnih čvorova te kada se radi o inflamatornom karcinomu dojke. Neoadjuvantna kemoterapija omogućava provođenje pošteđenih operacija.

Adjuvantna kemoterapija primjenjuje se nakon kirurškog odstranjivanja karcinoma kako bi se osiguralo uništavanje mogućih mikroasada tumorskih stanica (zaostalih lokoregionalno nakon operacije ili sustavno). Danas se adjuvantna kemoterapija primjenjuje kod mnogih tumorskih sijela kao što su rak dojke, želuca, debelog crijeva, ili bronha.

Kod metastatskog raka dojke, također se primjenjuje kemoterapija. Najčešće se radi o kombinaciji lijekova koju određuje onkolog (<https://www.breastcancer.org>).

Konkomitantna terapija je istodobna primjena kemoterapije i zračenja. Provodi se kao adjuvantna ili primarna terapija. Kod ovakve terapije nuspojave su izraženije i kod metastatskog karcinoma najčešće se provodi do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti za bolesnika.

Antitumorski lijekovi koji se koriste u kemoterapiji su taksani (paklitaksel, docetaksel), antraciklini (doksorubicin, epirubicin), cisplatin, vinorelbin, kapecitabin i mnogi drugi čiji pregled je dan tablici 2. Postoje i konjugati antitumorskih lijekova s protutijelima kao što su trastuzumab-emtansin (tablica 2).

Tablica 2: Pregled antitumorskih kemoterapijskih lijekova i njihovih mehanizama djelovanja koji se koriste u liječenju karcinoma dojke (Katzung i sur., 2018.)

<b>Skupina lijekova</b>	<b>Mehanizam djelovanja</b>
ANTRACIKLINI – epirubicin, doksorubicin, mitoksantron	Inhibira topoizomerazu II, interkalira u DNA i izaziva oštećenje DNA kisikovim slobodnim radikalima
TAKSANI – docetaksel, paklitaksel	Inhibira mitozu poticanjem skupljanja mikrotubula
FLUROPIRIMIDINI – 5-florouracil, kapecitabin	Inhibicija timidin sitaze, ugrađuje se u RNA i DNA izazivajući inhibiciju daljnje sinteze i funkcije
ANALOZI DEOKSICITIDINA – gemcitabin	Inhibicija sinteze DNA i njene funkcije
ANALOZI PLATINE – cisplatin	Stvara veze unutar i između lanaca DNA, veže se za bjelančevine jezgre i citoplazme
ANTIMETABOLITI – metotreksat	Inhibira de novo sintezu purinskih nukleotida, inhibirajući dihidrofolat-reduktazu
VINKA-ALKALOIDI – vinorelbin	Inhibicija mitoze inhibicijom polimerizacije tubulina što remeti spajanje mikrotubula
ANTIMIKROTUBULNI LIJEKOVI - Iksabepilon	Inhibitor mikrotubula vezanjem na podjedinicu $\beta$ -tubulin
ALKILIRAJUĆI LIJEK - ciklofosamid	Stvara DNA unakrsne veze što onemogućava normalnu sintezu i funkciju DNA

#### 4.1.4. Hormonska terapija

Neke vrste karcinoma dojke imaju izražene receptore za estrogen (ER) i progesteron (PgR) na čiji poticaj rastu. Otprilike 80% karcinoma dojke je ER pozitivan, a 65% PgR pozitivan (<https://www.webmd.com>). Na takve tumore može se djelovati hormonskom terapijom, ovisno o podtipu raka dojke koji se utvrđuje prema rezultatima testova bioloških biljega. U tablici 3 dan je pregled podtipova karcinoma dojke s obzirom na prisutnost receptora za estrogen (ER), progesteron (PgR) i humani epidermalni faktor rasta (HER2).

Tablica 3: Pregled podtipova karcinoma dojke s obzirom na prisutnost receptora za estrogen (ER), progesteron (PgR) i humani epidermalni faktor rasta (HER2) (<https://www.esmo.org>)

Podtip	Karakteristike
Luminalni A	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ ER pozitivan</li><li>▪ HER2 negativan</li><li>▪ PgR visok</li></ul>
Luminalni B (HER2 negativan)	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ ER pozitivan</li><li>▪ HER2 negativan</li><li>▪ PgR nizak</li></ul>
Luminalni B (HER2 pozitivan)	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ ER pozitivan</li><li>▪ HER2 pozitivan</li><li>▪ Bilo koja vrijednost PgR</li></ul>
HER2 pozitivan	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ HER2 pozitivan</li><li>▪ ER i PgR negativni</li></ul>
Trostruko negativan	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ HER2 negativan</li><li>▪ ER i PgR negativan</li></ul>

Hormonska terapija snižava koncentraciju estrogena (anastrozol, letrozol ili eksemestan) ili onemogućava vezanje estrogena na stanicu i time daljnju proliferaciju stanica (tamoksifen, raloksifen ili bazedoksifen). Na tumore s izraženim receptorima HER2 može se djelovati monoklonskim protutijelima kao što su trastuzumab, pertuzumab i konjugat protutijela i lijeka trastuzumab-emtansin. Na stanični signalni put koji je u sprezi s HER2 receptorima također se može djelovati lijekom koji se zove lapatinib. Detaljniji prikaz lijekova i njihovih mehanizama djelovanja koji se koriste u hormonskoj terapiji karcinoma dojke prikazani su u tablici 4 i tablici 5.

Tablica .4: Pregled lijekova i njihovih mehanizama djelovanja koji se koriste u hormonskoj terapiji karcinoma dojke (Katzung 2018.)

<b>Lijek</b>	<b>Mehanizam djelovanja</b>
Tamoksifen	Kompetitivni parcijalni agonist ER – selektivni modulator estrogenih receptora (SERM)
Eksemestaan	Ireverzibilni inhibitor aromataze
Anastrozol, letrozol	Selektivni nesteroidni inhibitor aromataze

Aromataza – enzim koji je nužan u sintezi estrogena

Tablica 5: Pregled monoklonskih protutijela i lijekova koji se koriste u liječenju karcinoma dojke s utjecajem na HER2 receptor i signalni put (Katzung 2018.)

<b>Monoklonsko protutijelo ili lijek</b>	<b>Mehanizam djelovanja</b>
Trastuzumab	Humanizirano monoklonsko protutijelo protiv HER2 receptora
Pertuzumab	Humanizirano monoklonsko protutijelo protiv HER2 receptora, ali je meta epitopa na HER2 receptoru različita od one trastuzumaba
Trastuzumab emtansin	Konjugat protutijelo-lijek sastavljen od trastuzumaba i male molekule DM1 koja je inhibitor mikrotubula
Lapatinib	Inhibitor tirozin kinaze koji inhibira signalni stanični put epidermalnog faktora rasta

#### **4.1.5. Liječenje karcinoma dojke po stadijima**

##### **4.1.5.1. Stadij I i II**

Žene sa stadijem IA karcinoma dojke uklanjat će karcinom kirurškim zahvatom i predviđa im se izlječenje od 80%. Rezultati nekih kliničkih istraživanja pokazala su da se neoadjuvantnom terapijom rizik za ponovnu pojavu bolesti može dodatno smanjiti.

Žene oboljele od karcinoma sa stadijem IB nadalje, s pozitivnim nalazom od jedan do tri limfna čvora, koji upućuju na visok rizik ponovne pojave lokalne i sustavne bolesti, primjenjivat će sustavnu neoadjuvantnu terapiju koja uključuje šest ciklusa ciklofosfamida, metotreksata i fluorouracila ili fluorouracila, doksorubicina i ciklofosfamida. Drugi protokoli s usporedivom stopom relapsa i preživljenja uključuju četiri ciklusa doksorubicina i ciklofosfamida i šest ciklusa fluorouracila, epirubicina i ciklofosfamida.

Nadalje, istraživanja su pokazala kako dodavanje trastuzumaba u terapiju ženama čiji karcinom ima prekomjernu ekspresiju HER2 receptora pokazuje korist u stopi preživljavanja i stanju remisije.

Tamoksifen se primjenjuje u palijativnom liječenju postmenopauzalnih žena i kemoprevenciji karcinoma dojke u visokorizičnih žena. Istraživanja su pokazala kako je klinički korisna primjena prvih 5 godina nakon operativnog zahvata. Ženama u menopauzi nakon petogodišnje primjene tamoksifena preporučuje se korištenje inhibitora aromataze kao što je anastrozol tijekom 2,5 godine.

##### **4.1.5.2. Stadij III i IV**

Kombinacija kemoterapije i endokrine terapije kod bolesnica s uznapredovalim karcinomom dojke daje odgovor od oko 40-50%. Kod žena s karcinomom s pozitivnim hormonskim receptorima prva linija liječenja sastoji se od tamoksifena i inhibitora aromataze, anastrozola i letrozola. Druga linija nadopunjena je eksemestanom.

Pacijentice s brzo uznapredovalom bolesti rijetko imaju korist od hormonske terapije te su liječene kemoterapijom. Kod 25-30% pacijentica s HER2 pozitivnim karcinomom primjenjuje se trastuzumab, sam ili u kombinaciji s kemoterapijom. Od ostalih lijekova primjenjuje se pertuzumab u kombinaciji s trastuzumabom i docetakselom, kod bolesnica koje prethodno nisu uzimale anti-HER2 terapiju za metastatsku bolest. Lapatinib se primjenjuje s kapecitabinom kod pacijentica koje su prethodno primile terapiju antraciklinom, taksanom i trastuzumabom (Katzung i sur., 2018.).

## 4.2. Nuspojave liječenja karcinoma dojke

Budući da je karcinom dojke jedan od najčešćih sjela raka i najčešći karcinom kod žena, sa sve većom stopom oboljenja, važno je poznavati i razumjeti nuspojave koje se mogu javiti u njegovom liječenju. U novije doba zahvaljujući terapiji, šanse za preživljavanje sve su veće, a očekivana životna dob se produljuje. Iako terapija raka dojke donosi svoje dobre strane milijunima žena, sa sobom nosi i nuspojave s kojima se oboljele susreću svakim danom. Neke od njih su glavobolja, umor, bol, limfedem, gubitak koštane mase i osteoporoza, problemi sa srcem itd.

U istraživanju provedenom na 1,945 žena s dijagnosticiranim invazivnim rakom dojke u ranom stadiju pokazalo se da 93% žena tvrdi kako ima barem jedan od sedam najčešćih simptoma. Ukupno 45% ih se izjasnilo kako imaju barem jednu od teških nuspojava. Također, pokazalo se da je veća vjerojatnost za pojavom nuspojava ako je žena liječena kemoterapijom te kemoterapijom u kombinaciji s radioterapijom (breastcancer.org).

Nuspojave kemoterapije najizraženije su na stanicama koje se brzo dijele kao što su one koštane srži, folikula dlake i usne šupljine.

S druge pak strane postoje poteškoće u utvrđivanju nuspojava kod oboljelih od karcinoma dojke. Izvori iz kojih se sakupljaju informacije o nuspojavama često su case-control istraživanja koja mogu biti pristrana, a nuspojave koje se prate mogu sličiti bolestima koje se javljaju kod odraslih žena. Tako se nuspojave antraciklina ili radioterapije koje se odražavaju na srce teško mogu razlikovati od kardiovaskularnih bolesti koje su u rastućoj incidenciji (Charles S. Shapiro i sur. ). U tablici 6 prikazan je pregled mogućih nuspojava lijekova koji se koriste u liječenju karcinoma dojke, a u tablici 7 pregled mogućih nuspojava kombinacija lijekova koji se koriste u liječenju karcinoma dojke.

Tablica 6: Pregled mogućih nuspojava lijekova koji se koriste u liječenju karcinoma dojke (Katzung 2018.)

<b>Lijek</b>	<b>Moguća nuspojava</b>
Ciklofosamid, melfalan, tiotepa	Mučnina, povraćanje, mijelosupresija, alopecija, cistitis
Cisplatina	Mučnina, povraćanje, nefrotoksičnost, periferna osjetna neuropatija, ototoksičnost, poremećaj živčane funkcije
Karboplatina	Mučnina, povraćanje, mijelosupresija, rijetko: periferna neuropatija, bubrežna toksičnost, poremećaj funkcije jetre
Kapцитabin	Proljev, sindrom šaka-stopalo, mijelosupresija, mučnina, povraćanje
5-fluorouracil	Mučnina, proljev, mukozitis, depresija koštane srži, neurotoksičnost
Metotreksat	Mukozitis, proljev, mijelosupresija s neutropenijom i trombocitopenijom
Gemcitabin	Mučnina, povraćanje, proljev, mijelosupresija
Docetaksel	Preosjetljivost, neurotoksičnost, zadržavanje tekućine, mijelosupresija s neutropenijom
Doksorubicin	Mučnina, crveni urin, kardiotoksičnost, alopecija, mijelosupresija, stomatitis
Mitomycin	Mučnina, povraćanje, mijelosupresija, mukozitis, anoreksija, umor, hemolitičko-uremijski sindrom
Paklitaksel	Mučnina, povraćanje, hipotenzija, aritmije, preosjetljivost, mijelosupresija, periferna osjetna neuropatija
Vinblastin	Mučnina, povraćanje, mijelosupresija, mukozitis, alopecija, vaskularni događaji
Vinorelbin	Mučnina, povraćanje, mijelosupresija, konstipacija



Tablica 7: Pregled mogućih nuspojava kombinacija lijekova koji se koriste u liječenju karcinoma dojke (<https://www.cancerresearchuk.org/>)

<b>Kombinacija lijekova</b>	<b>Moguće nuspojave</b>
AC (adriamicin, ciklofosamid)	Mijelosupresija, povećan rizik od infekcije, anemija, alopecija, cistitis, gubitak apetita, mukozitis, proljev, slabost
CMF (ciklofosamid, metotreksat, 5FU)	Mijelosupresija, anemija, alopecija, cistitis, visoke koncentracije mokraćne kiseline u krvi, mučnina, proljev, gubitak apetita, mukozitis, umor, reakcija preosjetljivosti
E-CMF (Epi-CMF)	Mijelosupresija, povećan rizik od infekcija, alopecija, mučnina, povraćanje, proljev, zatvor, mukozitis, promjena okusa, metalan okus u ustima, umor, menopauzalni simptomi
EC (epirubicin, ciklofosamid)	Mijelosupresija, anemija, umor, mučnina, alopecija, cistitis, mukozitis, konjuktivitis, flebitis, gubitak apetita, proljev
FEC (5FU, epirubicin, ciklofosamid)	Mijelosupresija, anemija, alopecija, umor, proljev, mučnina, mukozitis, epifora oka, cistitis, amenoreja, osip, flebitis, kardiotoksičnost
MMM (mitoksantron, mitomicin C, metotreksat)	Povećan rizik od infekcije, anemija, trombocitopenija, gubitak apetita, mučnina, gubitak okusa ili metalan okus u ustima, mukozitis, amenoreja, alopecija

Nuspojave bioloških lijekova se također mogu zapaziti, iako zbog ciljanog načina djelovanja nisu iste kao kod klasične kemoterapije. Najčešće su kožni osip, svrbež i suhoća kože, simptomi slični gripi - vrućica, mučnina, povraćanje, gubitak apetita, umor, promjena u okusu, kašalj (<https://training.seer.cancer.gov/>).

### **4.3. Suportivna terapija za kupiranje nuspojava kod liječenja raka dojke**

Uz odgovarajuću kemoterapiju te radioterapiju, koja sa sobom uz problematiku samog karcinoma, nosi pripadajuće dobrobiti, ali i nuspojave, bitno je pacijentu omogućiti prijeko potrebnu suportivnu terapiju. Suportivna terapija kod karcinoma dojke uvelike utječe na kvalitetu života pacijenta, omogućava normalniji život i pomaže pacijentu lakše se nositi s izazovima koji su stavljeni pred njega zbog same bolesti. Primjenom dodatnih farmakoloških i nefarmakoloških mjera, mogu se prevenirati neželjene zdravstvene komplikacije te povećati uštede u zdravstvu. Pojedine mjere uključuju pacijentov angažman čime mu se daje sposobnost da utječe na tijek bolesti, zadobije sigurnost i bar djelomično kontrolu nad situacijom.

### **4.3.1. Umor (CRF – cancer related fatigue)**

National Comprehensive Cancer Network (NCCN) definira umor povezan s karcinomom kao uznemirujući, opetovan, subjektivan osjećaj fizičke, emocionalne i kognitivne iscrpljenosti koja je povezana s karcinomom i njegovim liječenjem, a nije proporcionalna s nedavnom fizičkom aktivnosti (<https://www.nccn.org>).

U usporedbi s umorom kod zdravih pojedinaca, umor povezan s karcinomom (*engl. cancer related fatigue – CRF*) je jači, više uznemirujući te je manje vjerojatno da će biti olakšan odmorom (<https://jnccn.org/>).

Jedna je od najčešćih nuspojava terapije. Umor se može javiti u 25 do 99% pacijenata.

Kod nekih pacijenata može biti prisutan 5 godina i dulje nakon završetka liječenja (Bower J. E.) i uvelike utječe na kvalitetu života tijekom i nakon liječenja (Curt G. A.).

Iako etiologija umora i dalje nije poznata, pretpostavlja se da je uključeno nekoliko fizioloških mehanizama kao npr. lučenje proupalnih citokina, neravnoteža u osi hipofiza-hipotalamus-adrenalna žlijezda, poremećaj cirkadijanog ritma, gubitak mišićnog tkiva i genetska deregulacija (Salligan S. L.).

Objavljeno je puno sistematskih pregleda, radova i meta analiza o intervencijama za zbrinjavanje umora povezanog s karcinomom. Oncology Nursing Society preporučuje vježbanje i fizičku aktivnost kao prvu liniju suportivne terapije. Također, tvrde kako osim za eritropoetin i deksametazon u niskoj dozi, od kojih oboje imaju potencijalan rizik za ozbiljne nuspojave, nema znanstvenih dokaza za učinkovitost farmakološke terapije i dodataka prehrani kod umora povezanog s karcinomom.

#### **4.3.1.1. Nefarmakološke mjere**

Kognitivno-bihevioralna terapija pokazala se učinkovita kod umora. To je na problem usmjerena psihoterapija koja uključuje grupnu terapiju, treninge opuštanja, psihoedukativne i druge potporne intervencije (Jacobsen). Brojna istraživanja pokazala su da KBTs drugim intervencijama rezultira klinički relevantnim učinkom u smanjenju umora, boli i poremećaja spavanja (Goedendorp).

Fizička aktivnost ima pozitivan učinak u smanjivanju umora, poboljšanju fizičkih performansi i poboljšanju kvalitete života kod pacijenata podvrgnutih radioterapiji ili kemoterapiji (Adamsen) i jedna je od najučinkovitijih nefarmakoloških mjera. Preporučuje se osobama koje imaju blage do umjerene oblike umora. Redovita tjelesna aktivnost povećava kapacitet funkcioniranja, smanjujući time napore za obavljanje svakodnevnih dužnosti (Lucia).

Ishod se može poboljšati omogućavanjem pacijentima da biraju svoj režim vježbanja uz pružanje tiskanih informativnih i motivirajućih materijala (Schwartz AL).

Prehrana također igra veliku ulogu u kvaliteti života pojedinca. Studija o radijacijskom liječenju pacijenata s karcinomom dokazala je da 39,2% bilo pothranjeno (Vollbracht C).

Zdrava prehrana uz uzimanje odgovarajućih količina vitamina, minerala, proteina i ugljikohidrata pomaže pacijentu zadobiti snagu u borbi protiv bolesti i umora.

Po meta analizi objavljenoj 2018. godine najbolja nefarmakološka intervencija su bile vježbe opuštanja i disanja, zatim masaža, kognitivno-bihevioralna terapija u kombinaciji s fizičkom aktivnosti te aerobik kombiniran s vježbama snage. Također pokazalo se kako su vježbe opuštanja učinkovitije tijekom trajanja liječenja, uz personalizirane vježbe ili druge nefarmakološke intervencije, dok je nakon liječenja bolje vrijeme uložiti u fizičku aktivnost jer vježbe opuštanja tada gube na značaju (Hilfiker).

Uz sve to treba uzeti pacijentove preferencije. Tako će nekome više odgovarati šetnja, vožnja biciklom ili pak plesna terapija umjesto treninga snage i aerobika.

#### **4.3.1.2. Farmakološke mjere**

Jedan od značajnijih uzroka umora može biti anemija. Uzroci anemije trebaju se utvrditi čim prije kako bi se moglo reagirati adekvatnom suportivnom terapijom. Može se raditi o manjku vitamina B12, željeza ili folata, gubitku krvi ili hemolizi. U slučaju da se uzrok anemije ne može utvrditi ili se anemija ne povlači unatoč suportivnoj terapiji, savjetuje se transfuzija krvi, po smjernicama Američkog društva za hematologiju (Campos MP).

Epoetin i Darbopoetin, stimulatori eritropoeze, koji povećavaju koncentraciju hemoglobina, smanjuju potrebu za transfuzijom krvi i poboljšavaju opću kvalitetu života, mogu se također davati po NICE smjernicama (The National Institute for Health and Care Excellence) (Fallowfield L). No, novija istraživanja pokazuju kako liječenje eritropetin-stimulirajućim faktorima može uzrokovati vensku trombozu te povećati smrtnost pacijenata za 17% i pogoršati šanse za preživljenje od 6% (Bohlius J) te na to utječu doza, interval doziranja i duljina primjene (Andrews DA). U suštini, personaliziranim pristupom pacijentu treba se balansirati između dobiti i rizika primjene stimulatora eritropoeze.

Metilfenidat je jedan od najproučavanijih psihostimulansa koji pacijenti s karcinomom dobro podnose unatoč brojnim mogućim nuspojavama (Breitbart). Njegova upotreba raširena je kod pacijenata s poremećajem pažnje i hiperaktivnosti.

Kod pacijenata s karcinomom u nekoliko randomiziranih kontroliranih studija dokazalo se značajno poboljšanje simptoma umora, bez velikih promjena u krvnoj slici, ali su simptomi kao što su glavobolja, mučnina i suhoća usta bili češći (Lower). Meta analiza temeljem 5 randomiziranih kontroliranih studija dokazala je da se učinkovitost metilfenidata povećava duljim korištenjem lijeka. Nakon 4 tjedna korištenja, 64% pacijenata izjavilo je kako im je metilfenidat (18 mg/dan) smanjio osjećaj umora i njih 58% bi nastavilo liječenje (Verghese). Kontrolna skupina je za razliku od placebo skupine češće doživjela nuspojave kao što su vrtoglavica, anksioznost, anoreksija i mučnina (Mohandas).

Deksametazon (4 mg) se pokazao učinkovitim u liječenju umora povezanog s karcinomom u jednom dvostruko slijepom randomiziranom studiju, no njegova sigurnost ili učinkovitost nije potvrđena u primjeni duljoj od 14 dana (Yennurajalingam).

Američki ginseng (*Panax quinquefolius*) pokazao se učinkovit u tretiranju umora kod uzimanja kroz 8 tjedana i nije bilo vidljivih nuspojava (Barton). U drugom istraživanju primijećena je podnošljiva toksičnost u dozama američkog ginsenga od 1000 do 2000 mg/dan (Barton).

Smjernice navode kako bi pacijenti trebali utvrđivati znakove umora već pri prvim posjetima liječniku koji pacijentu može pomoći naći pravi uzrok umora i zatim ga adekvatno liječiti. Postoje skale koje pomažu u procjeni umora, a one su Visual Analog Scale (VAS) i Brief Fatigue Inventory (BFI) su dvije najjednostavnije dok postoje i multidimenzionalni alati u procjeni umora od kojih je najkorišteniji Functional Assessment of Cancer Therapy: Fatigue (FACT-F) (Mohandas).

### **4.3.2. Bol**

Bol može biti posljedica liječenja raka dojke ili samog karcinoma dojke. Osjeća se kada su živci ili tkivo oštećeni ili upaljeni. Meta analiza koja je uključila 122 istraživanja pokazala je da 55% pacijenata pati od boli tijekom terapije, a 40% iskusi bol nakon završetka terapije (Sheinfeld).

Lijekovi kao što su taksani, platine, vinkristin i bortezomib mogu uzrokovati perifernu neuropatiju koja se manifestira kao bol kod nekih pacijenata, kemoterapija općenito može uzrokovati mukozitis (Lalla) koji je bolan, kao i radioterapija, koja može uzrokovati i dermatitis ili enteritis, operativni zahvat također može prouzročiti bol zbog nastalog ožiljka (Faassoulaki), a inhibitori aromataze difuznu bol u zglobovima (Beckwee).

#### **4.3.2.1. Farmakološke mjere**

Farmakološke mjere liječenja boli povezane s karcinomom ili njegovim liječenjem su opioidni lijekovi oksikodon, morfin, hidromorfon, fentanil te antikonvulzivi gabapentin i pregabalin, kao pomoć kod neuropatske boli. Međutim, ta terapija često uzrokuje nuspojave kao što su manjak energije, pospanost, zatvor, mučninu i probavne smetnje (Villars). Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIDs) koriste se kod blaže do umjerene boli, ali nisu preporučljivi tijekom kemoterapije zbog opterećenja jetre i tendencije maskiranja prvih simptoma infekcije (Deng). Česti razlozi zbog kojih pacijenti oklijevaju kod uzimanja lijekova protiv boli su odbojnost prema nuspojavama i strah od razvijanja ovisnosti ili tolerancije (Paice).

Opioidni lijekovi su nužni i potrebni kod pacijenata s karcinomom u posljednjim stadijima koji trpe veliku bol, no nisu prikladni za većinu preživjelih koji nemaju aktivan oblik karcinoma. Studije pokazuju da je izloženost opioidima tijekom liječenja akutne boli snažan čimbenik rizika da pacijenti postanu dugotrajni korisnici opioida čak i kada se akutna bol povukla i opioidi više nisu prikladni (Barnett). Mnoge smjernice (ACP, NCCN, ASCO) predlažu kombinaciju farmakoloških i nefarmakoloških mjera, kao što je kognitivno-bihevioralna terapija, opuštanje i ostale empirijske intervencije, koje imaju manje nuspojava. Postoje i kombinacije lijekova kao npr. oksikodon/nalokson, koje su korisne u sprječavanju konstipacije uzrokovane opioidima (Fallon).

Po ESMO smjernicama, zadnji sistematski pregled 62 studije dokazao je da je upotreba morfina učinkovita s niskom incidencijom nepodnošljivih nuspojava (6%). Fentanil transdermalno imao je sličan učinak (Wiffen).

Važno je prilagoditi dozu pacijentima s renalnom disfunkcijom zbog mogućnosti akumulacije toksičnih metabolita koji mogu uzrokovati za život opasne simptome kao što su halucinacije, zbunjenost i pospanost (Fallon). Za pacijente s umjerenom do teškom renalnom disfunkcijom, ili za one na dijalizi, preporučuje se buprenorfin (većina se izlučuje fecesom) ili fentanil transdermalno (Sande).

Oralna primjena metadona ima potencijal regulacije boli koja ne odgovara na morfin ili druge opioide. Također njegova primjena može biti korisna kada se pacijentu pogorša stanje zbog nakupljanja toksičnih metabolita drugih opioda (Haumann). No, potreban je oprez zbog inter-individualne razlike u farmakokinetici metadona te se stoga preporučuje da ga primjenjuju liječnici s iskustvom i stručnošću u njegovom korištenju.

Kod zamjene jednog opioda drugim, tzv. *opioid switching*, postoje smjernice za omjer doze koje bi se trebale primijeniti (eng, *equianalgesic dose ratio*) opisane u ESMO kliničkim smjernicama za bol kod pacijenata oboljelih od karcinoma (Fallon).

Mnogo pacijenata doživi nuspojave opioidnih analgetika kao što su mučnina, povraćanje, konstipaciju, nadutost, refluks, svrbež, respiratornu depresiju i toksičnost koja se ispoljava kod CNS-a (pospanost, zbunjenost, halucinacije, opioidima inducirana hiperalgezija (stanje značajnog povećanja boli na inače bezbolne podražaje)). Tada smanjenje doze može pomoći, ali uz dodatne mjere. Budući da su nuspojave često posljedica akumulacije toksičnih metabolita, promjena opioda može biti od koristi, osobito za one toksičnosti koje se ispoljavaju u CNS-u (Stone).

#### 4.3.2.2. Nefarmakološke mjere

Akupunktura je već stoljećima prakticirana praksa koja je u tradicionalnoj kineskoj medicini bila povezana s religijskom komponentom. Učinci ove tehnike sastoje se od fizičkih uboda sitnim iglama u područje živaca koja proizvode medicinski povjerljiv učinak temeljen na posljedično povećanoj proizvodnji endogenih analgetskih neurotransmitera kao što su endorfin i adozin (Liao). Meta analiza objavljena 2017. godine koja je objedinila 29 randomiziranih kontroliranih studija pokazala je da akupunktura ima umjeren učinak na terapiju boli povezanu s karcinomom (SMD od -0,45; (SMD od -0,20 do -0,85 smatra se umjerenim efektom) (Chiu).

Terapija masažom temelji se na primjeni fizičke sile na mišiće, tetive i vezivno tkivo kako bi potaknula opuštanje, smanjenje napetosti, ublažavanje boli i poboljšanje cirkulacije (Deng). Najčešća je tzv. Švedska masaža, najpopularniji i najuobičajeniji oblik masaže na zapadu. Rezultati istraživanja su dvojaki, jedan pregled od 9 studija pokazuje kako je masaža imala vrlo jak efekt u smanjivanju boli, dok je meta analiza 16 studija pokazala da masaža smanjuje bol u odnosu na nikakvu intervenciju, ali taj rezultat nije statistički značajan (SMD -0,203, 95% CI od -0,99 do 0,59) (Boyd). Isto istraživanje pokazalo je kako masaža smanjuje anksioznost i poboljšava san.

Uz sve to, u obzir treba uzeti kako jaki fizički pritisak nije primjeren za meka tkiva s tumorom u blizini. Također ne treba se primjenjivati kod pacijenata s trombocitopenijom, kod onih koji uzimaju antikoagulanse, imaju venske tromboze, otvorene rane ili osjetljivu kožu zbog radioterapije (Deng).

Postoje ohrabrujući dokazi o dobrobitima masaže, iako dokazi nisu jaki. Budući da se masaža preporučuje za anksioznost i promjene raspoloženja može se primijeniti kod takvih pacijenata koji osjećaju bol.



### 4.3.3. Mučnina i povraćanje

Mučnina i povraćanje prisutni su kod 68% pacijenata s karcinomom, dok je kod pacijenata u zadnjih 6 tjedana života prevalencija 40% i više (Reuben) Kod nekih pacijenata može bit prisutan samo jedan simptom.

Prije tretiranja simptoma mučnine i povraćanja, potrebno je procijeniti njihov stupanj, tj. rizik od emeze (*engl. emetic risk*). To se radi uz pomoć alata za procjenu simptoma koji ima vizualnu analognu skalu s vrijednostima od 0, bez osjećaja mučnine i 10, najgora mučnina. Uz to se uzima u obzir i učestalost, vrijeme dana i aktivnosti povezane s mučninom te primijenjena kemoterapija, odnosno radioterapija. Također, potrebno je utvrditi uzrok mučnine i povraćanja kako bi se moglo optimalno pristupiti liječenju. Osim kemo i radioterapije, mnogi lijekovi kao npr. NSAIL, SSRI, antibiotici i opioidni analgetici te peroralno primijenjeno željezo mogu biti uzroci mučnine/povraćanja. Također, potreban je pregled abdomena kako bi se otklonila sumnja na mučninu/povraćanje povezanu s disfunkcijom organa (Glare). Pregled ostalih nuspojava i sugeriranih intervencija nalazi se u tablici 10.

Tablica 10: Uzroci mučnine/povraćanja nepovezanih s liječenjem karcinoma dojke (Glare)

<b>Etiologija</b>	<b>Intervencija</b>
<b>Fiziološka etiologija</b>	
Metastaze na mozgu	Radioterapija, deksametazon
Gastritis/GERB	Inhibitori protonske pumpe
Dehidracija	Infuzija tekućine
<b>Poremećaj elektrolita</b>	
Hiponatrijemija	Intravenski NaCl, spironolakton
Hiperkalcijemija	Intravenski NaCl, diuretici Henleove petlje, bisfosfonati
Gastropareza	Metoklopramid
Opstrukcija crijeva	Oktreotid, antiemetici
Vestibularna disfunkcija	Meklizin
Ascites	Paracenteza, spironolakton
Anoreksija	Olanzapin, megestrol acetat, kanabinoidi
Kronična mučnina	Olanzapin, haloperidol, metoklopramid, kanabinoidi
<b>Bihevioralni uzroci:</b>	
Anksioznost	Lorazepam, alprazolam
Depresija	Antidepresivi

Simptome uzrokovane radioterapijom ili kemoterapijom potrebno je tretirati sukladno ASCO smjernicama koje sadrže preporuke i informacije o doziranju utemeljene na dokazima. Ovisno o riziku od emeze dodjeljuje se odgovarajući antiemetik.

Za pacijente s visokim rizikom od emeze uzrokovane kemoterapijom preporuka je za primjenom NK1-antagonista (aprepitant, fosaprepitant, kombinacija netupitanta i palonosetrona ili fosnetupitanta i palonosetrona, rolapitant), 5HT<sub>3</sub>-antagonista (granisetron, ondansetron, palonosetron, dolasetron, tropisetron, ramosetron) i deksametazona kod kojeg doza ovisi s kojim 5HT<sub>3</sub>-antagonistom je kombiniran te olanzapina. Novost u posljednjim smjernicama je primjena olanzapina u dozi od 5mg koji uspješno smanjuje mučninu i povraćanje u kombinaciji s antagonistima 5HT<sub>3</sub> i NK1 receptora te deksametazonom kod 79% pacijenata s visokim rizikom od emeze i presađivanjem hematopoetskih matičnih stanica (Hashimoto).

Kod umjerenog i niskog rizika od emeze preporuka je za 5HT<sub>3</sub> antagoniste (granisetron, ondansetron, palonosetron, dolasetron, tropisetron, ramosetron) ili deksametazon. Pacijentima se može ponuditi granisetron u obliku flastera ili injekcije s produljenim oslobađanjem kroz više dana.

Simptomi mučnine i povraćanja uzrokovani radioterapijom dijele se u 3 kategorije rizika za terapiju zračenja: visok (zračenje cijelog tijela), umjeren (zračenje gornjeg dijela abdomena, kraniospinalno zračenje), nizak (mozak, glava i vrat, toraks, zdjelica) te minimalan (ekstremiteti, dojke). Kod visokog rizika smjernice preporučuju antagoniste 5HT<sub>3</sub> receptora (ondansetron, granisetron) te deksametazon kao profilaksu, na dan terapije prije samog zračenja te dan poslije zračenja, ako za taj dan nije predviđena radioterapija. Kod umjerenog rizika primjenjuju se isti lijekovi kao i kod visokog rizika, ali je lijek primijenjen samo na dan radioterapije, prije samog zračenja, no ne i nakon. Kod niskog rizika primjenjuju se također isti lijekovi, ali samo po potrebi, ne kao profilaksa. Mogu se primijeniti i antagonisti dopaminskih receptora (proklorperazin, metoklopramid). Kod minimalnog rizika također se preporučuje akutna primjena ondansetrona, granisetrona, deksametazona, proklorperazina i metoklopramida (Hesketh).

Postoje neke naznake za primjenu kanabinoida, no rezultati istraživanja nisu koherentni te je kod nekih došlo do pogoršanja simptoma. Nefarmakološke mjere kao što su masaža i akupunktura također nisu dovele do relevantnih poboljšanja.

#### **4.3.4. Gubitak kose**

Gubitak kose jedan je od najpoznatijih nuspojava terapije karcinoma. Mnogim ženama to uzrokuje osjećaje uznemirenosti i neugode. Kako bi se lakše nosile s gubitkom kose, važno je znati kada očekivati gubitak kose i njen ponovni rast. Kosa počinje otpadati 2 do 4 tjedna nakon početka kemoterapije, gubitak kose je postupan, no ponekad niti ne dođe do potpunog ispadanja kose nego samo do njenog stanjivanja. Kod primjene hormonske terapije kosa krene ispadati u prvoj godini liječenja. U većini slučajeva, ako nisu bile primijenjene vrlo visoke doze kemoterapeutika, kosa krene rasti 3 do 6 mjeseci nakon završetka terapije. Nakon 6 do 12 mjeseci trebala bi se u potpunosti obnoviti. No, kod primjene npr. docetaksela, možda će trebati malo duže. Također važno je napomenuti kako kosa može narasti drukčije boje, mekša ili kovrčavija nego što je bila prije. Pacijenticama se može preporučiti da pronađu periku koja im odgovara prije nego što kosa krene ispadati kako bi odgovarala boji i teksturi prave kose. Ili ako žele, mogu se odlučiti za potpunu promjenu stila frizure koji su možda oduvijek željele, ali nisu imale prilike isprobati. Predlaže se i da, ako žele, postupno skraćuju kosu kako bi se postupno privikle na novi izgled. Također, kada kosa ispadne, važno je odgovarajuće brinuti za skalp: kroz hladno vrijeme nositi mekanu kapu na spavanju, dok je sunčano nositi odgovarajuću zaštitu kao što su npr. marame ili šeširi te koristiti adekvatnu njegu. Postoji mnogo vrsta marama i šešira koji se mogu pronaći u dućanima ili na internetu (<https://www.cancerresearchuk.org/>).

### 4.3.5. Anemija

Anemija se definira kao nizak broj crvenih krvnih stanica, eritrocita, a mjeri se prema količini hemoglobina, proteina koji prenosi kisik iz pluća do tkiva u organizmu. Također, u procjeni stupnja anemije koriste se serumske vrijednosti feritina, koji je biomarker rezervi željeza. No, budući da je feritin akutni pokazatelj, kod upala uzrokovanih npr. karcinomom, ne odražava pouzdano stvarno stanje anemije (Jacobs). Brojni simptomi anemije uzrokovani su smanjenim dovodom kisika do vitalnih tkiva i organa u organizmu. Neki od njih su osjećaj hladnoće, umora, ošamućenosti, omaglice, otežana koncentracija, omamljenost i zatvor. Također, osobe koje pate od anemije mogu osjećati bol u prsima i nedostatak zraka. Može se pojaviti kod čak 90% pacijenata oboljelih od karcinoma (Knight), a uzroci anemije mogu biti učinci liječenja radioterapijom, kemoterapijom ili hormonskom terapijom. Neke stanice karcinoma mogu inhibirati eritropoezu proizvodnjom citokina koji inhibiraju sintezu eritropoetina ili blokiraju iskorištavanje željeza (Obertova). U tablici 11 nalazi se klasifikacija anemije Svjetske Zdrastvene Organizacije.

Tablica 11: Klasifikacija anemije Svjetske Zdrastvene Organizacije (World Health Organisation - WHO)

Stupanj anemije	Vrijednosti hemoglobina g/dl
1. Stupanj – blaga	10,0-11,9 za žene, 10,0-12,9 za muškarce
2. Stupanj – umjerena	8,0-9,9
3. Stupanj – teška	6,5-7,9
4. Stupanj – opasna po život	<6,5

Kako bi se započelo liječenje anemije, važno je znati njen uzrok. Ako je uzrok nedostatak željeza, vitamina B12 ili folne, liječit će se dodacima prehrani. Također, vitamin B12 i željezo se mogu primijeniti intravenski zbog bolje apsorpcije. Teška anemija se može uspješno liječiti transfuzijom krvi, iako i to nosi rizik od npr. akutne transfuzijske reakcije, preopterećenje volumenom i prenošenje infektivnih tvari. Stoga ASCO smjernice preporučuju primjenu eritropoetina i njegovih biosimilara (epoetin alfa, darbopoetin) (*engl. Erythropoiesis-Stimulating Agents - ESA*), ali zbog opasnosti koja njegova primjena donosi (povećan rizik od tromboembolijskih događaja, povećana smrtnost), primjena je ograničena na pacijente s anemijom uzrokovanom kemoterapijom, kod kojih liječenje raka nema kurativnu namjenu i čije su vrijednosti hemoglobina ispod 10 g/dl (Bohlius).

Meta-analiza iz 2013. godine sugerira kako primjena lijekova koji stimuliraju eritropoezu poboljšava kvalitetu života (*engl. quality-adjusted life-years – QALY*), ali smanjuje godine života (Grant).

S trenutno raspoloživim dokazima, teško je utvrditi koja grupa pacijenta će od lijekova koji stimuliraju eritropoezu profitirati. Također, utvrđeno je kako suplementacija željezom uz lijekove koji stimuliraju eritropoezu može poboljšati hematopoetski odgovor i smanjiti potrebu za transfuzijom krvi. Valja istaknuti kako neki tumori, uključujući karcinom dojke, imaju receptore za efrin-B4 u svojim krvnim žilama, na koji se veže efrin-B2 ligand te uzrokuje povećanje angiogeneze i sudjeluje u neovaskularizaciji tumora. Budući da se rekombinadni humani eritropetin natječe za vezanje na efrin-B4 receptor, ovisno o dozi, može doći do napredovanja karcinoma (Pradeep). Sposobnost razlučivanja izražavaju li tumori EphB4 može omogućiti identifikaciju pacijenata s niskim i visokim rizikom za progresiju bolesti kada se koriste lijekova koji stimuliraju eritropoezu .

Način primjene željeza, peroralno ili intravenski, ovisi o brojnim faktorima (stupnju anemije, mogućnosti oralne apsorpcije, prisutnost gastrointestinalnih komorbiditeta, potencijalnih lijek-lijek interakcija itd.). ESA terapija ne smije prethoditi liječenju nedostatka željeza jer će se smanjiti njena učinkovitost i može uzrokovati trombocitozu (Song). Iako je željezo koje se primjenjuje peroralno jeftinije, rezultati istraživanja su podijeljeni oko njegove djelotvornosti u liječenju funkcionalne anemije (anemija kod koje endogeni eritropoetin (EPO) ili ESA terapija inducira eritropoezu koja nadmašuje isporuku željeza iz skladišta ili anemija kod koje je raspoloživost željeza ograničena zbog upale) (Auerbach) .

Također, peroralna primjena, čak i kad je pacijent dobro podnosi, nije u stanju napuniti zalihe, kada se radi o velikom nedostatku željeza.

Rezultati 8 kliničkih istraživanja pokazuju kako željezo primijenjeno intravenski u monoterapiji poboljšava razine hemoglobina i smanjuje potrebu za transfuzijom krvi kod kemoterapijom izazvanom anemijom (Gilreath). No, kod primjene može doći do akutne toksičnosti zbog aktivacije komplemenata koje dovode do generacije anafilatoksina. To se može manifestirati kao mučnina, urtikarija, vazodilatacija krvnih žila ili teško disanje. Meta analiza 103 istraživanja pokazala je kako se blaže reakcije prilikom infuzije događaju jednom u 200 infuzija, a teške 1 u 200000 (Avni). Blaže reakcije rješavaju se tako da se prekine infuzija željezom, a iduća se započne nižom dozom. Kod umjerenih do težih reakcija, infuzija se prekida, primjenjuju se IV infuzija tekućinom i kortikosteroidima te adekvatnim zbrinjavanjem (Rampton).

Podići razine željeza u krvi može se pokušati i prehranom. Špinat, kikiriki, bademi, jaja i leća hrana je koja je bogata željezom. Također, preporučuje se jesti hranu bogatu vitaminom B12 kao što su kuhana jetrica, školjke, škampi, losos, mlijeko, jaja.

#### **4.3.6. Promjene apetita i okusa**

U istraživanju koje je objedinilo 10753 pacijenata s karcinomom gušterače, 54% je patilo od gubitka apetita (Mavros). Drugo istraživanje je pokazalo kako je gubitak apetita jedan od tri najdominantnija simptoma terapije uz depresiju/anksioznost i umor. Također, primijećeno je kako se gubitak apetita pojavljivao ciklički, u isto vrijeme kada je i primijenjena kemoterapija (Ehret). Gubitak apetita utječe na kvalitetu života te na mogućnost primjene terapije. Pacijenti liječeni lenvatinibom koji su imali gubitak apetita, morali su prekinuti kemoterapiju (Shimose).

Promjene u apetitu i okusu ne mogu se predvidjeti. Neki pacijenti ne moraju uopće osjetiti promjenu, dok se kod nekih promjena u apetitu može primijetiti - nekih dana će možda osjećati normalan apetit, dok kroz druge dane osjećaju da ne mogu ništa pojesti ili im samo specifična hrana odgovara. Promjena u apetitu može biti uzrokovana svim vrstama terapije karcinoma dojke (<https://www.cancerresearch.com>).

Gubitak apetita može se liječiti megestrol acetatom. U istraživanju koje je uključilo 133 pacijenata oboljelih od karcinoma kojima je administrirano 800 mg/dnevno megestrol acetata, kod 63% apetit se poboljšao (Loprinzi). Također, primjena kortikosteroida deksametazona uspješno je poboljšavala apetit. U istraživanju su bile primijenjene doze od 0,75 mg i 1,5 mg, četiri puta dnevno 116 pacijenata oboljelih od karcinoma (Moertel). Koji od njih dvoje je učinkovitiji u tretiranju gubitka apetita? Istraživanje koje je uspoređivalo učinak megestrol acetata i kortikosteroida pokazalo je da oba lijeka poboljšavaju apetit, ali deksametazon uzrokuje gore kratkotrajne nuspojave (npr. Cushingov sindrom, nesanica, miopatija). Zbog toga se kod dugotrajnog korištenja preporučuje megestrol acetat, iako i on sa sobom može donijeti nuspojave koje uključuju stvaranje krvnih ugrušaka, insuficijenciju nadbubrežne žlijezde, menstrualno krvarenje s naglim prekidom i mušku impotenciju (Loprinzi).

Olanzapin, koji se koristi kod kronične mučnine, pokazao je djelotvornost u normalizaciji apetita. No, istraživanje koje je to dokazalo vodilo se na malom broju pacijenata i povrat apetita bio sekundarni ishod (Navari). Njegova primjena mogla bi se razmotriti kod određene skupine pacijenata s karcinomom.

Preporučuje se i primjena omega-3, iako je njihova djelotvornost puno slabija od prethodna tri navedena, imaju mali rizik za nuspojave. Iako, omega-3 masne kiseline mogu uzrokovati flatulenciju i podrigivanje.

Što se prehrane tiče, savjetuje se uzimanje više manjih obroka i međuobroka te primjena enteralne prehrane. Kod enteralne prehrane važno je naglasiti kako treba biti uporan i isprobati sve okuse, te ako dođe do zasićenja probati neki novi. Tako i s hranom, ako jedna vrsta ne odgovara, kroz par tjedana bi ju se moglo ponovno kušati jer postoji šansa da se okus unormalio i sada je prihvatljiv. Također, važno je piti puno tekućine, no ne neposredno prije jela, jesti energetski bogatiju hranu te jesti dva sata prije kemoterapije, laganu hranu, kako ne bi došlo do povraćanja. Savjeti kod promjene okusa su da se hrana prije konzumacije marinira, dodatno začini (npr. češnjakom, limunom, raznim začinima). Trebalo bi izbjegavati ljutu i vruću hranu ako je došlo do promjena u usnoj šupljini. Najdražu hranu preporučuje se ne jesti kad se primjenjuje kemoterapija kako ju pacijent ne bi povezo s mučninom i odustao od nje. Razni umaci, dresinzi za salate mogu se dodati jelima kako bi poboljšali okus. Također, važno je održavati higijenu usne šupljine (<https://www.breastcancer.org>).

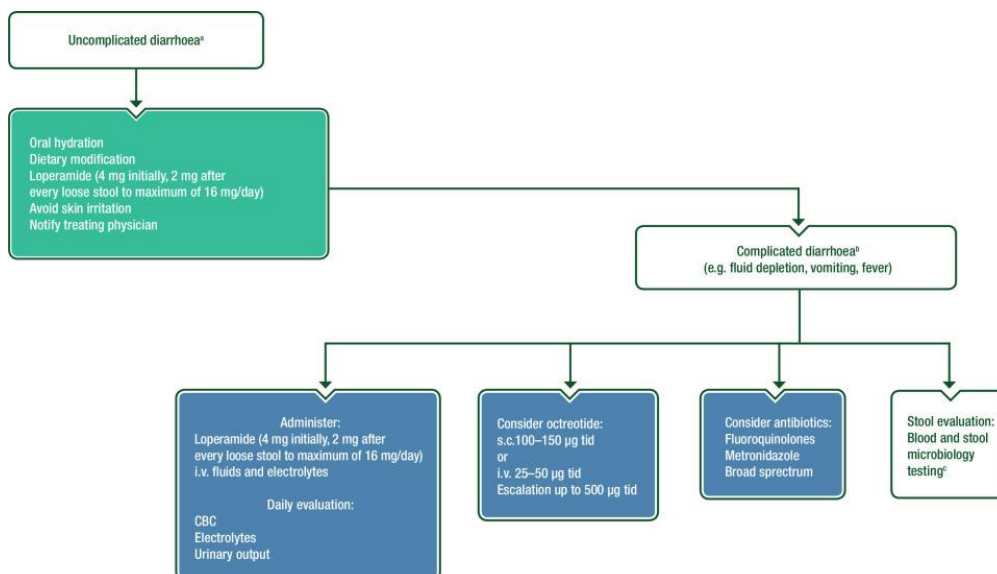


### 4.3.7. Dijareja

Dijareja je jedna od najčešćih nuspojava liječenja karcinoma. Incidencija je od 50 do 80%. Teška dijareja može dovesti do gubitka tekućine i elektrolita te smanjiti kvalitetu života. Često dovodi do smanjenja doze, odgode ili prekida terapije (Wei). Prema ESMO smjernicama, potrebno je utvrditi uzrok dijareje te njen stupanj. Lijekovi koji su najčešće vezani uz pojavu dijareje su 5-FU, irinotekan, kapecitabin, taksani, antraciklini i soli platine. Pacijenti s blažom dijarejom bi trebali prvo promijeniti prehranu. Npr. izbaciti sve proizvode koji sadrže laktozu. Loperamid se prema smjernicama daje u prvoj dozi od 4 mg, zatim 2 mg svaka 4 sata ili nakon svake neformirane stolice. Vrlo je važna oralna rehidracija razrijeđenim voćnim sokovima uz konzumaciju juha i slanih krepera. Oralne rehidracijske otopine mogu biti prikladne za pacijente s težom dijarejom.

Kod teže i kompliciranije dijareje obično je potrebna hospitalizacija pacijenata koja uključuje intravensku primjenu tekućina, oktreatid u početnoj dozi od 100-150 mg 3 puta dnevno i administraciju antibiotika. Potrebno je napraviti i kompletnu krvnu sliku i pretragu stolice (Fallon).

Kod vrlo teške dijareje uzrokovane primjenom kapecitabina ili 5-FU, peroralno se može primijeniti uridin triacetat koji se u tijelu pretvara u aktivan oblik uridin koji je antidot fluoropirimidina. Podrazumijeva se prestanak primjene kapecitabina ili 5-FU. Preporučena doza je 10 g oralno svakih 6 sati, ukupno 20 doza (Ma). Budezonid je glukokortikoid koji ima malu sistemsku apsorpciju i koristi se kod pacijenata s blagim do umjerenim simptomima iritabilnog kolona i dijarejom. Ne preporučuje se njegova primjena u profilaksi (Fallon). Na slici 10 nalazi se algoritam terapijskog pristupa kod liječenja dijareje.



Slika 10. Algoritam pristupa kod liječenja dijareje (<https://www.annalsofoncology.org>)

Primjena probiotika bi također mogla pomoći. Pregledni rad koji je uključio 111 istraživanja s ukupno 1557 pacijenata pokazao je kako probiotici mogu smanjiti težinu i učestalost dijareje kod pacijenata s karcinomom te mogu smanjiti potrebu za antidijaroicima, no autor naglašava kako su potrebna dodatna istraživanja za sigurno utvrđivanje njihovih dobrobiti kod dijareje (Redman). Rad koji se bavio pregledom 12 istraživanja s 1554 pacijenata o prevenciji i liječenju kemoterapijom ili radioterapijom izazvanom dijarejom je donio zaključak kako postoje vrlo ograničeni dokazi niske ili vrlo niske sigurnosti koji podupiru učinke probiotika za prevenciju i liječenje dijareje. Također, treba biti oprezan kod pacijenata koji su imunokompromitirani budući da primjena probiotika rijetko može uzrokovati sepsu (Wei).

#### 4.3.8. Konstipacija

Konstipacija je vrlo česta nuspojava kod pacijenata oboljelih od karcinoma dojke, osobito onih koji u svojoj terapiji primjenjuju opioidne analgetike. Prevalencija je od 40% do 90% te učestalost raste kod starije populacije kod koje se često radi o polifarmaciji, smanjenoj mobilnosti i smanjenoj hidraciji. Iako ima veliki utjecaj na kvalitetu života bolesnika i komplikaciju stanja, konstipacija je slabo prepoznat i slabo liječen simptom (<https://www.annalsofoncology.org>). Definira se kao sporo prolaženje fecesa kroz debelo crijevo, rezultirajući tvrdim i oskudnim stolicama, najčešće manje od tri puta tjedno. Najčešći uzroci su primjena lijekova (osobito opioida, vinka alkaloida, 5-HT3 antagonista antiemetika, željeza i antidepresiva), promjene u metabolizmu (dehidracija, hiperkalcemija, hipokalijemija i uremija), neuromuskularna disfunkcija, bol, prehrana (mali unos vlakana), nedostatak privatnosti prilikom defekacije, sedacija itd.

Nefarmakološki pristup uključuje promjene u stilu života, no iako pozitivan, učinak je ograničen te će kod progresije simptoma veću ulogu imati kliničko rješavanje simptoma konstipacije.

Ključne mjere su :

- osiguravanje privatnosti i udobnosti kod defekacije
- povećan unos tekućine
- češće kretanje (čak i npr. od stolice do kreveta)
- dodatno liječenje kada se primjenjuju opiodi
- preporuka da se ne koriste bezreceptni ili kućni lijekovi koji mogu utjecati na liječenje.

Postoje indikacije kako bi abdominalna masaža mogla pomoći. Iako istraživanja nisu napravljena na oboljelima od karcinoma, pokazala su kako je došlo do poboljšanja kod pacijenata oboljelih od multiple skleroze koji su masirani kroz 4 tjedana (McClurg).

Primjena laksativa od iznimne je važnosti kod prevencije i rješavanja simptoma konstipacije.

Tablica 12 prikazuje laksative primjenjivane u kliničkoj praksi kod pacijenata oboljelih od karcinoma

Tablica 12: Laksativi primjenjivani u kliničkoj praksi kod pacijenata oboljelih od karcinoma (Fallon)

Laksativi čija primjena se preporučuje u uznapređovalom stadiju karcinoma	
Osmotski laksativi	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Makrogol</li> <li>• Laktuloza</li> <li>• Soli magnezija (potreban oprez kod renalne insuficijencije zbog moguće hipermagnezije)</li> </ul>
Kontaktni laksativi	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sena, aloj (stimulacijski učinak prevelik za izrazito slabe ili oslabljene pacijente)</li> <li>• Bisakodil i natrijev pikosulfat (preporučuje se kratkotrajna uporaba)</li> </ul>
Laksativi čija se primjena generalno ne preporučuje u uznapređovalom stadiju karcinoma	
Laksativi koji bubre	Npr. psilijum Učinak se smanjuje kroz vrijeme, zahtjeva uzimanje tekućine
Omekšivači stolice	Natrijev dokuzat, nedovoljno eksperimentalnih dokaza za primjenu u palijativnoj brizi
Tekući parafin	Aspiracija može uzrokovati lipidnu upalu pluća, curenje na anus, ekzorijaciju kože (površinske ozljede kože) te slabije djeluje od polietilenglikola

Primjena supozitorija koji sadrže glicerol, bisakodil i CO<sub>2</sub>-otpuštajuće tvari se također pokazala uspješnim, ali kratkotrajno.

Klistir se u praksi primjenjuje ako oralna terapija ne pomaže. Budući da postoji rizik od perforacije crijeva prilikom primjene klistira, primjena je kontraindicirana kod osoba s neutropenijom ili trombocitopenijom, nedavnom operacijom kolona ili ginekološkom operacijom, teškim kolitisom, infekcijom i upalom abdomena, toksičnim megakolonom, nedijagnosticiranom boli u abdomenu i nedavnom radioterapijom u području zdjelice.

Kod konstipacije inducirane opioidima preporučuje se primjena osmotskih i stimulativnih laksativa, ne preporučuje se primjena laksativa koji bubre. Kao druga linija primjenjuju se periferni opioidni antagonisti kao što su metilnaltrekson ili naloksegol (Fallon). Primjena kombinacije opijata i naloksona pokazala se uspješnom u prevenciji nastanka opioidima inducirane konstipacije (Meissner).

#### 4.3.9. Mukozitis

Mukozitis je upala mukoznih membrana u ustima koja se očituje crvenilom, peckanjem i ulkusima po cijelim ustima. Uvelike utječe na dozu kemoterapije, unos hranjivih tvari i probavu te posljedično kvalitetu života. Pojavljuje se kod 20-40% pacijenata koji primaju konvencionalnu kemoterapiju, a kod 80% onih koji primaju visoke doze kemoterapije kao pripremu na transplantaciju hematopoetskih matičnih stanica (Seiler). Oralni mukozitis obično počinje 5-10 dana nakon početka kemoterapije i traje od jednog tjedna do 6 tjedana ili više. Određene preventivne mjere mogu ublažiti simptome i pospješiti liječenje. Najvažnije od njih jesu odgovarajuća higijena usne šupljine i redovito ispiranje usta (Lalla).

Skala za procjenu mukozitisa kombinira subjektivan osjećaj i objektivan klinički nalaz sluznice kao i nalaz funkcije (gutanje krute hrane i tekućine), a opisana je u tablici 13.

Tablica 13: Skala Svjetske zdravstvene organizacije (WHO) za procjenu mukozitisa

<b>Stupanj</b>	<b>Simptomi</b>
I. stupanj	Eritem, osjetljivost, nema ulceracija, bol, nije potrebna analgezija
II. stupanj	Eritem, bol, ulceracije, bolesnik može gutati krutu hranu, potrebna je analgezija
III. stupanj	Bolne ulceracije s proširenim eritemom, bolesnik može gutati tekućinu, ali ne može krutu hranu, potrebna je analgezija
IV. stupanj	Zbog velikih oštećenja bolesnik ne može gutati tekućinu, prisutna su krvarenja sluznice, potrebne su kontinuirana analgezija i parenteralna prehrana

Smanjenje pojave i težine mukozitisa moguće je uz redovite dentalne preglede i samopreglede (dva puta dnevno), dobru oralnu higijenu (pranje zubi i ispiranje vodicama za usta koje ne sadrže alkohol, čišćenje zubi zubnim koncem), prestanak pušenja, konzumacijom više voća i povrća koji sadrže vitamine koji mogu pomoći kod infekcija.

Pripravak s najviše dokaza koji se primijenjuje u Republici Hrvatskoj je GelClair. Sadrži polivinil pirolidon (PVP) i hijaluronsku kiselinu koji formiraju viskoznan zaštićen film na oralnoj sluznici. Smanjuje bol kod 92% pacijenata (Peterson) i omogućuje normalan unos tekućine i hrane tijekom primjene kemoterapije. Velika prednost je to što ne ulazi u interakciju s lijekovima i ne sadrži alkohol. Primijenjuje se 3 puta dnevno 30 minuta do jedan sat prije jela tako da se 15ml GelClaira doda u 40ml vode i promiješa. Pripremljenom otopinom se barem jednu minutu ispere usna šupljina (<https://www.gelclair.net/>).

Također, kako je navedeno u tablici 14, preporučuje se primjena topikalnih analgetika, izbjegavanje hrane koja bi mogla uzrokovati bol (kisela ili jako začinjena hrana, hrskava hrana kao što su čips ili krekeri) te konzumacija hrane koja je sobne temperature u više manjih obroka, sitnije narezana. Alkohol također može iritirati sluznicu pa se ne preporučuje njegova konzumacija ([mayoclinic.org](http://mayoclinic.org)).

MASCC/ISOO smjernice za liječenje mukozitisa uzrokovanim liječenjem karcinoma preporučuje pacijentima koji primaju bolus injekciju 5-FU krioterapiju u trajanju od 30 minuta nakon početka terapije (Lalla).

Tablica 14: Pregled nefarmakoloških preporuka kod oralnog mukozitisa (Lalla)

<b>Oralna higijena</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Samopregledi dva puta dnevno i redoviti pregledi kod stomatologa</li> <li>• Čišćenje zubi zubnim koncem</li> <li>• Ispiranje usni vodicama za usta koja ne sadrže alkohol</li> <li>• Pranje zubi mekanom četkicom i neiritirajućim pastama za zube</li> <li>• Ako je korištenje četkice bolno, obratiti se stomatologu radi preporuke za alternativni način čišćenja zubi kao npr. mekih štapića</li> </ul>
<b>Prehrana</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Konzumacija češćih i manjih obroka te usitnjene hrane</li> <li>• Konzumacija hrane bogate proteinima i vitaminima</li> <li>• Izbjegavanje hrskave hrane kao što je čips</li> <li>• Izbjegavanje konzumacije alkohola, jako začinjene i kisele hrane</li> <li>• Prestanak pušenja</li> <li>• Korištenje slamke može pomoći kod izbjegavanja kontakta s tekućinom i bolnih mjesta u ustima</li> </ul>
<b>Krioterapija</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kod primjene bolus injekcije 5-FU, držati led u ustima 30 minuta</li> </ul>

MASCC/ISOO smjernice također preporučuju niz farmakoloških mjera u liječenju mukozitisa i popratnih simptoma kao što je bol, a njihov pregled nalazi se u tablici 15. Također navode niz mjera čije provođenje ne preporučuju.

Korištenje vodice za ispiranje usta s benzidaminom pomoglo je u prevenciji oralnog mukozitisa kod pacijenata s karcinomom vrata i glave.

Tablica 15: Pregled farmakoloških preporuka kod oralnog mukozitisa (Lalla)

<b>Razina dokaza</b>	<b>Preporuka</b>
Slabija razina dokaza u korist preporuke	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Transdermalni fentanil kod boli uzrokovane mukozitisom</li> <li>• Vodica za ispiranje usta s 0,5% doksepina protiv boli uzrokovane mukozitisom</li> <li>• Sistemska suplementacija cinkom kao prevencija nastanka mukozitisa</li> </ul>
Jaka razina dokaza protiv preporuke	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ne preporučuje se korištenje otopine za ispiranje usta sa sukralfatom kao prevencija nastanka mukozitisa kod pacijenata koji primaju kemoterapiju</li> </ul>
Slabija razina dokaza protiv preporuke	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ne preporučuje se oralna primjena pilokarpina za prevenciju nastanka mukozitisa kod pacijenata koji primaju visoke doze kemoterapije, s ili bez radioterapije</li> </ul>



Pregledno istraživanje koje je uključilo 50 radova koji su istraživali učinkovitost nutritivnih tvari za primjenu kod mukozitisa dovelo je do zaključaka kako:

- primjena beta glukana smanjuje redukciju broja leukocita i neutrofila te time smanjuje incidenciju mukozitisa
- peroralna primjena glutamina smanjuje incidenciju i rizik od nastajanja mukozitisa uzrokovanog radioterapijom, smanjuje incidenciju mukozitisa 2.,3, i 4. stupnja te smanjuje gubitak tjelesne težine
- primjena meda nakon radioterapije može spriječiti nastanak umjerenog do teškog mukozitisa, gubitak tjelesne težine i smanjuje učestalost prekida liječenja, ali uz dobru oralnu higijenu
- primjena minerala (cink, selen, kalcij i jod) može odgoditi simptome mukozitisa i smanjiti njegovu težinu, no ne utječe na trajanje mukozitisa, boli ili korištenje analgetika
- primjena cinka u dozi od 50 do 150 mg doprinosi normalnoj funkciji imunološkog sustava, integritetu vezivnog tkiva i membrana stanica i smanjuje incidenciju teškog mukozitisa
- primjena dodataka prehrani s aminokiselinama, omega-3 kiselinama, ribonukleinskim kiselinama i vitaminima povezana je s manjom učestalošću mukozitisa težeg stupnja
- topikalna primjena vitamina E prije i za vrijeme radioterapije smanjila je pojavu mukozitisa u dozi od 400 mg dva puta dnevno pokazala je benefit u liječenju oralnih lezija povezanih s mukozitisom (Thomsen)

Pojava mukozitisa povezana je s bakterijemijom i sepsom uzrokovanom *Escherichiom coli*, *Pseudomonas aeruginosom* i *Candidom albicans* čijem razmnožavanju doprinosi promjena mikrobiote uzrokovana kemoterapijom i radioterapijom. *Lactobacillus brevis* proizvodi arginin-deaminazu i sfingomijelinazu koja hidrolizira faktor aktivacije trombocita (engl. platelet-activating factor) koji je povezan s pojavom mukozitisa. Tako se lokalni benefit u ustima može postići primjenom probiotika koji sadrže *Lactobacillus brevis* (Giammarco).

#### 4.3.10. Osteoporoza

Karcinom dojke može biti pozitivan na hormonske receptore, estrogenske i/ili progesteronske, zbog čega se u liječenju koristi hormonska terapija. Budući da je kost organ koji podliježe endokrinim funkcijama, hormonska terapija može utjecati na gubitak koštane mase. Starenje, osteopenija i osteoporoza u obiteljskoj povijesti bolesti povećavaju rizik za osteoporozom (Taxel).

Žene koje su prošle menopauzu također su pod povećanim rizikom od osteoporoze zbog smanjene razine estrogena. Lijekovi koji se koriste u liječenju karcinoma dojke kao što su tamoksifen, aromatazni inhibitori (anastrozol, letrozol i eksemestan), ciklofosamid, doksorubicin i metotreksat negativno utječu na gustoću kostiju (Van Poznak).

Tamoksifen je selektivni modulator estrogenih receptora te u kostima djeluje kao agonist.

Istraživanja napravljena u 90.-im godinama pokazala su kako povećava gustoću kostiju kod postmenopauzalnih žena za 0,5-1,0% godišnje u odnosu na placebo skupinu. Kod premenopauzalnih žena pak uzrokuje negativan efekt na gustoću kostiju (Powles).

Inhibitori aromataze koriste se u liječenju karcinoma dojke pozitivnog na hormonske receptore samostalno ili uz tamoksifen te povećavaju razdoblje preživljenja bez bolesti od postmenopauzalnih žena, ali i steroidni i nesteroidni inhibitori uzrokuju gubitak koštane mase (Coleman).

NCCN-ove smjernice za oboljele od raka dojke od nefarmakoloških mjera sugeriraju unos kalcija koji bi trebao biti cca 1200 g/dan, a vitamina D 800-1000 IU na dan hranom, ako je moguće, ako ne tada unosom odgovarajućih suplemenata. Savjetuje se vježbanje koje je potrebno prilagoditi potrebama i mogućnostima pacijenta. Trebalo bi poticati pacijente da prestanu pušiti te da ograniče konzumaciju alkohola budući da su to čimbenici koji povećavaju rizik od osteoporoze. Također, preporučuje se redovito mjerenje gustoće kostiju. Farmakološke mjere za liječenje osteoporoze kod oboljelih od karcinoma dojke su bisfosfonati, primijenjeni oralno ili intravenski te denozumab. Kome će se terapija pružiti, određuje se pomoću FRAX (Fracture Risk Assessment Tool) alata. Pacijenti koji prema FRAX-u imaju šansu veću od 20% za osteoporotsku frakturu i više od 3% šanse za frakturu kuka podobni su za terapiju bisfosfonatima ili denozumabom. Obje terapije su učinkovite, a koja će se primijeniti ovisi o pacijentovim preferencijama, potencijalnim nuspojavama, adherenciji, cijeni i dostupnosti. U tablici 16 nalaze se uobičajeno primjenjivani bisfosfonati i

njihove doze. Denozumab se primjenjuje supkutano u dozi od 60 mg jednom u svakih 6 mjeseci. Hormonska terapija osteoporoze npr. estrogenom se ne preporučuje (Shapiro).

Tablica 16: Oralno i intravenski primijenjeni bisfosfonati i njihovo doziranje (Shapiro).

<b>Oralni bisfosfonat</b>	<b>Doziranje</b>	<b>Doziranje za prevenciju</b>
Alendronat	10mg/dan ili 70mg/tjedan	5mg/dan ili 35mg/tjedan
Rizendronat	5mg/dan ili 35mg/tjedan ili 150mg/mjesečno	5mg/dan ili 35mg/tjedan
Ibandronat	2,5mg/dnevno ili 150mg/godišnje	2,5mg/dnevno ili 150mg/godišnje
<b>Intravenski primijenjen bisfosfonat</b>		
Zolendronska kiselina	5mg/godišnje ili 4mg/svakih 6 mjeseci	5mg/jednom u dvije godine

#### **4.3.11. Vaginalna suhoća**

Vaginalna suhoća može se javiti nakon menopauze, prirodne ili one inducirane liječenjem raka dojke. Koncentracije estrogena padnu i vaginalna stijenka postaje tanja, manje fleksibilna i proizvodi manje lubrikantne tekućine. Vaginalna suhoća može biti posljedica hormonske terapije (npr. anastrozolom, eksemestanom, raloksifenom, fulvestrantom) ili otkazivanja/odstranjivanja jajnika (<https://www.breastcancer.org>).

Korištenje lubrikanata može pomoći, a preporučuje se korištenje onih na bazi vode budući da uzrokuju manje genitalnih simptoma u odnosu na one koji su bazirani na ulju. Svjetska zdravstvena organizacija preporučuje osmolalnost od 380 mOsm/kg i pH od cca 4,5 kako bi se minimalizirao rizik od nastanka štete na epitelu rodnice. Vaginalni lubrikanti hidratiziraju suho mukozno tkivo i prijanjaju na stijenku te tako oponašaju prirodnu sekreciju vagine. Mogu se koristiti nekoliko puta tjedno, neovisno o seksualnoj aktivnosti (Kagan). U Republici Hrvatskoj postoji više različitih lubrikanata na bazi vode koji su dostupni bez recepta kao što su Vagisan, Intimina Feminin, Multi-Gyn Liquigel, Lactogyn gel, Gynaicol gel itd. Savjetuje se izbjegavanje korištenja losiona, parfema ili šampona koji bi mogli izazvati iritaciju.

Budući da simptom vaginalne suhoće uzrokuje nedostatak estrogena, njegovom suplementacijom taj simptom bi se mogao ukloniti. Postoje lokalni preparati na bazi estrogena koji se mogu primijeniti, ali uz odobrenje liječnika, budući da se dio estrogena apsorbira (<https://www.breastcancer.org>).

## 5. ZAKLJUČCI

Gotovo svi pacijenti oboljeli od karcinoma dojke iskusit će nuspojave glavne terapije kao što su umor, bol, mučnina, povraćanje, konstipacija, dijareja, ispadanje kose, anemija, promjena apetita i okusa, mukozitis, osteoporoza te vaginalna suhoća. Za navedene nuspojave postoje mjere kojima se one mogu liječiti, prevenirati ili ublažiti. Suportivna terapija kod oboljelih od karcinoma dojke uz glavnu terapiju propisanu od liječnika uključuje primjenu bezreceptnih preparata te provođenje nefarmakoloških mjera. Pristupom koji objedinjuje sve tri vrste mjera primijenjenih na vrijeme, većina nuspojava se može ublažiti, ako ne već spriječiti. Stoga je uloga ljekarnika u savjetovanju pacijenata od presudne važnosti. Pacijenti koji dolaze po redovnu terapiju u ljekarnu mogu dobiti vrijedne savjete. Potrebno je prepoznati pacijentove potrebe i ponuditi rješenje za uzrok problema. Kod većine nuspojava mogu se ponuditi suplementi i primjena nefarmakoloških mjera i ljekarnici kao najbliži zdravstveni radnici mogu na jasan način objasniti kako ih implementirati u svoj život i poboljšati mu kvalitetu života.

## 6. LITERATURA

Adamsen L, Midtgaard J, Rorth M, Borregaard N, Andersen C, Quist M, et al. Feasibility, physical capacity, and health benefits of a multidimensional exercise program for cancer patients undergoing chemotherapy. *Support Care Cancer* 2003;11:707-16.

Andrews DA, Pyrah IT, Boren BM, Tannehill-Gregg SH, Lightfoot-Dunn RM. High hematocrit resulting from administration of erythropoiesis-stimulating agents is not fully predictive of mortality or toxicities in preclinical species. *Toxicol Pathol* 2014;42:510-23  
Ann M. Berger, et al., *Cancer-Related Fatigue*, Version 2.2015, Volume 13, Issue 8, Online Publication Date: Aug 2015

Auerbach M, Ballard H, Trout JR, et al. Intravenous iron optimizes the response to recombinant human erythropoietin in cancer patients with chemotherapy-related anemia: a multicenter, open-label, randomized trial. *J Clin Oncol.* 2004;22(7):1301-1307.

Avni T, Bieber A, Grossman A, Green H, Leibovici L, Gafter-Gvili A. The safety of intravenous iron preparations: systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin Proc.* 2015;90(1):12-23.

Barnett ML, Olenski AR, Jena AB. Opioid-Prescribing Patterns of Emergency Physicians and Risk of Long-Term Use. *N Engl J Med* 2017;376:663–73.

Barton DL, Liu H, Dakhil SR, Linqvist B, Sloan JA, Nichols CR, et al. Wisconsin Ginseng (*Panax quinquefolius*) to improve cancer-related fatigue: A randomized, double-blind trial, N07C2. *J Natl Cancer Inst* 2013;105:1230-8

Barton DL, Soori GS, Bauer BA, Sloan JA, Johnson PA, Figueras C, et al. Pilot study of *Panax quinquefolius* (American ginseng) to improve cancer-related fatigue: A randomized, double-blind, dose-finding evaluation: NCCTG trial N03CA. *Support Care Cancer* 2010;18:179-87

Beckwee D, Leysen L, Meuwis K, Adriaenssens N. Prevalence of aromatase inhibitor-induced arthralgia in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer* 2017;25:1673–86.

Bohlius J, Bohlke K, Castelli R i sur., Management of cancer-associated anemia with erythropoiesis-stimulating agents: ASCO/ASH clinical practice guideline update. *Blood Advances* 2019; 3(8): 1197-2010.

Bohlius J, Schmidlin K, Brillant C, Schwarzer G, Trelle S, Seidenfeld J, et al. Recombinant human erythropoiesis-stimulating agents and mortality in patients with cancer: A meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2009;373:1532-42.

Bower JE, Ganz PA, Desmond KA , et al. Fatigue in breast cancer survivors: occurrence, correlates, and impact on quality of life. *J Clin Oncol* 2000

Boyd C, Crawford C, Paat CF, et al. The Impact of Massage Therapy on Function in Pain Populations-A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials: Part II, Cancer Pain Populations. *Pain Med* 2016;17:1553–68.

Breast Cancer, Breast Cancer Treatment Causes Severe Side Effects in Many Women, 2017., <https://www.breastcancer.org/research-news/tx-causes-severe-side-effects-for-many>, pristupljeno 17.9.2021.

Breastcancer.org, Anemia, 2022., [https://www.breastcancer.org/treatment/side\\_effects/anemia](https://www.breastcancer.org/treatment/side_effects/anemia), pristupljeno 13.5.2022.

Breastcancer.org, Breast Cancer Treatment Causes Severe Side Effects in Many Women, 2022., <https://www.breastcancer.org/research-news/tx-causes-severe-side-effects-for-many>, pristupljeno 24.3.2022.

Breastcancer.org, Breast MRI (Magnetic Resonance Imaging), 2021., <https://www.breastcancer.org/symptoms/testing/types/mri> , pristupljeno 30.9.2021.

Breast Cancer, Mammography: Benefits, Risks, What You Need to Know, 2021.,[https://www.breastcancer.org/symptoms/testing/types/mammograms/benefits\\_risks](https://www.breastcancer.org/symptoms/testing/types/mammograms/benefits_risks), pristupljeno 30.9.2021.

Breastcancer.org, Types of breast cancer, 2021., <https://www.breastcancer.org/types>, pristupljeno 22.9.2021.

Breitbart W, Alici Y. Psychostimulants for cancer-related fatigue. J Natl Compr Canc Netw 2010;8:933-42

Campos MP, Hassan BJ, Riechelmann R, Del Giglio A. Cancer-related fatigue: A practical review. Ann Oncol 2011;22:1273-9

Cancer Research UK, Breast cancer mortality statistics, 2021., <https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/breast-cancer/mortality#heading=Two>, pristupljeno 17.9.2021.

Cancer Research UK, Why is early diagnosis important?, 2021., <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/cancer-symptoms/why-is-early-diagnosis-important>, pristupljeno 30.9.2021.

Cancer Treatment Centers of America, Breast cancer types, 2021., <https://www.cancercenter.com/cancer-types/breast-cancer/types>, pristupljeno 22.9.2021.

Cancer.org, Treating Breast Cancer, 2022, <https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/treatment.html>, pristupljeno 9.2.2022.

Cella D, Davis K, Breitbart W, et al; Fatigue Coalition. Cancer-related fatigue: prevalence of proposed diagnostic criteria in a United States sample of cancer survivors. J Clin Oncol 2001 Charles L. Shapiro, Abram Recht, Side Effects of Adjuvant Treatment of Breast Cancer, June 28, 2001, N Engl J Med 2001; 344:1997-2008,

Chiu HY, Hsieh YJ, Tsai PS. Systematic review and meta-analysis of acupuncture to reduce cancer-related pain. Eur J Cancer Care (Engl) 2017;26.



Coleman RE, Banks LM, Girgis SI, Kilburn LS, Vrdoljak E, Fox J, et al. Intergroup Exemestane Study group. Skeletal effects of exemestane on bone-mineral density, bone biomarkers, and fracture incidence in postmenopausal women with early breast cancer participating in the Intergroup Exemestane Study (IES): a randomised controlled study. *Lancet Oncol.* 2007

Curt G.A. The impact of fatigue on patients with cancer: overview of FATIGUE 1 and 2. *Oncologist* 2000

Deng G. Integrative Medicine Therapies for Pain Management in Cancer Patients. *Cancer J.* 2019 Sep/Oct;25(5):343-348

Du XL, Jones DV, Zhang D. Effectiveness of adjuvant chemotherapy for node-positive operable breast cancer in older women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2005;60(9):1137-1144. doi:10.1093/gerona/60.9.1137

Ehret C, Jatoi A. Should Loss of Appetite Be Palliated in Patients with Advanced Cancer? *Curr Treat Options Oncol.* 2021 Feb 27;22(4):31. doi: 10.1007/s11864-021-00829-0. PMID: 33641020; PMCID: PMC7914034

Eickmeyer SM, Gamble GL, Shahpar S, et al. The role and efficacy of exercise in persons with cancer. *Pm R* 2012

ESMO Clinical Practice Guidelines: Antiemetics 2022.,  
[https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(19\)31698-9/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(19)31698-9/fulltext)

Esmo.org, Rak dojke ESMO-ov vodič za bolesnice,  
<https://www.esmo.org/content/download/65113/1174049/1/ESMO-HR-Rak-Dojke-Vodic-za-Pacijente.pdf>, pristupljeno 24.3.2022.

Fallon M, et al, on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Management of Cancer Pain in Adult Patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. Published in 2018 - *Ann Oncol* (2018) 29 (Suppl 4): iv166–iv191

Fallowfield L, Gagnon D, Zagari M, Cella D, Bresnahan B, Littlewood TJ, et al. Multivariate regression analyses of data from a randomised, double-blind, placebo-controlled study confirm quality of life benefit of epoetin alfa in patients receiving non-platinum chemotherapy. *Br J Cancer* 2002;87:1341-53

Fassoulaki A, Melemini A, Staikou C, Triga A, Sarantopoulos C. Acute postoperative pain predicts chronic pain and long-term analgesic requirements after breast surgery for cancer. *Acta Anaesthesiol Belg* 2008;59:241–8

Giammarco, S, Chiusolo, P, Di Giovanni, A. A pilot study on the efficacy of *Lactobacillus brevis* CD2 lozenges in preventing oral mucositis by high-dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2016;16(suppl 2):S79.

Gilreath JA, Rodgers GM. How I treat cancer-associated anemia. *Blood*. 2020 Aug 13;136(7):801-813. doi: 10.1182/blood.2019004017. PMID: 32556170.

Glare P, Miller J, Nikolova T, et al. Treating nausea and vomiting in palliative care: a review. *Clin Intervent Aging*. 2011;6:243-59. (<https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.20.01296>)

Goedendorp MM, Knoop H, Gielissen MF, Verhagen CA, Bleijenberg G. The effects of cognitive behavioral therapy for postcancer fatigue on perceived cognitive disabilities and neuropsychological test performance. *J Pain Symptom Manage* 2014;47:35-44.

Grant MD, Piper M, Bohlius J, et al. AHRQ Comparative Effectiveness Reviews: Epoetin and Darbepoetin for Managing Anemia in Patients Undergoing Cancer Treatment: Comparative Effectiveness Update. Comparative Effectiveness Review No. 113 (AHRQ Publication No. 13-EHC077-EF). Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2013.

Hartmann, P. E., & Boss, M. (2018). 4 How Breastfeeding Works: Anatomy and Physiology of Human Lactation. In *Breastfeeding and Breast Milk – from Biochemistry to Impact*, (Ed, Family Larson- Rosenquist Foundation) Georg Thieme Verlag KG.

Hashimoto H, Abe M, Tokuyama O, et al: Olanzapine 5 mg plus standard antiemetic therapy for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (J-FORCE): A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 21:242-249, 2020

Haumann J., Geurts J.W., van Kuijk S.M., et al., Methadone is superior to fentanyl in treating neuropathic pain in patients with head-and-neck cancer. *Eur J Cancer*. 2016; 65: 121-129

Herbenick D, Reece M, Hensel D, Sanders S, Jozkowski K, Fortenberry JD. Association of Lubricant use with women's sexual pleasure, sexual satisfaction, and genital symptoms: a prospective daily diary study. *J Sex Med*. 2011;8(1):202–212. doi: 10.1111/j.1743-6109.2010.02067.x.

Paul J. Hesketh, Mark G. Kris, Ethan Basch, Kari Bohlke, Sally Y. Barbour, Rebecca Anne Clark-Snow, Michael A. Danso, Kristopher Dennis, L. Lee Dupuis, Stacie B. Dusetzina, Cathy Eng, Petra C. Feyer, Karin Jordan, Kimberly Noonan, Dee Sparacio, and Gary H. Lyman, Antiemetics: ASCO Guideline Update, *Journal of Clinical Oncology* 2020 38:24, 2782-2797

Hilfiker R., Meichtry A., Eicher M., Nilsson Balfe L., Knols R. H., Verra M. L., Taeymans J.; Exercise and other non-pharmaceutical interventions for cancer-related fatigue in patients during or after cancer treatment: a systematic review incorporating an indirect-comparisons meta-analysis 2017;23:6027-36

HZJZ, Incidencija i mortalitet od raka u EU-27 zemljama za 2020. godinu, 2020., <https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-prevencija-nezaraznih-bolesti/incidencija-i-mortalitet-od-raka-u-eu-27-zemljama-za-2020-godinu/> pristupljeno 17.9.2021.

Jacobs A, Worwood M. Ferritin in serum. Clinical and biochemical implications. *N Engl J Med*. 1975;292(18):951-956.

Jacobsen PB, Meade CD, Stein KD, Chirikos TN, Small BJ, Ruckdeschel JC. Efficacy and costs of two forms of stress management training for cancer patients undergoing chemotherapy. *J Clin Oncol* 2002 ;20:2851-62.

John Hopkins Medicine, Inflammatory Breast Cancer, 2021.,  
[https://www.hopkinsmedicine.org/kimmel\\_cancer\\_center/cancers\\_we\\_treat/breast\\_cancer\\_program/treatment\\_and\\_services/rare\\_breast\\_tumors/inflammatory\\_breast\\_cancer.html](https://www.hopkinsmedicine.org/kimmel_cancer_center/cancers_we_treat/breast_cancer_program/treatment_and_services/rare_breast_tumors/inflammatory_breast_cancer.html),  
pristupljeno 22.9.2021.

John Hopkins Medicine, Paget's Disease, 2021.,  
[https://www.hopkinsmedicine.org/kimmel\\_cancer\\_center/cancers\\_we\\_treat/breast\\_cancer\\_program/treatment\\_and\\_services/rare\\_breast\\_tumors/pagets\\_disease.html](https://www.hopkinsmedicine.org/kimmel_cancer_center/cancers_we_treat/breast_cancer_program/treatment_and_services/rare_breast_tumors/pagets_disease.html), pristupljeno  
22.9.2021.

Kagan R, Kellogg-Spadt S, Parish SJ. Practical treatment considerations in the management of genitourinary syndrome of menopause. *Drugs Aging*. 2019;36:897–908

Katzung Bertram G, Temeljna i klinička farmakologija. Zagreb, Medicinska naklada, 2020, str. 955.-971.

Knight K, Wade S, Balducci L. Prevalence and outcomes of anemia in cancer: a systematic review of the literature. *Am J Med*. 2004;116(suppl 7A):11S-26S.

Kovačić N, Lukić IK. Anatomija i fiziologija. Zagreb, Medicinska naklada, 2006, str. 297.

Lalla RV, Bowen J, Barasch A, Elting L, Epstein J, Keefe DM, McGuire DB, Migliorati C, Nicolatou-Galitis O, Peterson DE, Raber-Durlacher JE, Sonis ST, Elad S; Mucositis Guidelines Leadership Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer and International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO). MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer*. 2014 May 15;120(10):1453-61. doi: 10.1002/cncr.28592. Epub 2014 Feb 25. Erratum in: *Cancer*. 2015 Apr 15;121(8):1339. PMID: 24615748; PMCID: PMC4164022.

Lalla RV, Bowen J, Barasch A, et al. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer* 2014;120:1453–61

Liao HY, Hsieh CL, Huang CP, Lin YW. Electroacupuncture Attenuates Induction of Inflammatory Pain by Regulating Opioid and Adenosine Pathways in Mice. *Sci Rep* 2017;7:15679.

Loprinzi CL, Ellison NM, Schaid DJ, et al. Controlled trial of megestrol acetate for the treatment of cancer anorexia and cachexia. *J Natl Cancer Inst.* 1990;82:1127–1132. doi: 10.1093/jnci/82.13.1127.

Loprinzi CL, Kugler JW, Sloan JA, et al. Randomized comparison of megestrol acetate versus dexamethasone versus fluoxymesterone for the treatment of cancer anorexia/cachexia. *J Clin Oncol.* 1999;17:3299–3306. doi: 10.1200/JCO.1999.17.10.3299.

Lower EE, Fleishman S, Cooper A, Zeldis J, Faleck H, Yu Z, et al. Efficacy of dexamethylphenidate for the treatment of fatigue after cancer chemotherapy: A randomized clinical trial. *J Pain Symptom Manage* 2009;38:650-62

Lucía A, Earnest C, Pérez M. Cancer-related fatigue: Can exercise physiology assist oncologists? *Lancet Oncol* 2003 ;4:616-25

Ma W.W., Saif M.W., El-Rayes B.F., et al., Emergency use of uridine triacetate for the prevention and treatment of life-threatening 5-fluorouracil and capecitabine toxicity. *Cancer.* 2017; 123: 345-356

Mavros MN, Davis LE, Hallet J, et al. Adenocarcinoma: an analysis of 10, 753 patient-reported outcome assessments. *Pancreas.* 2020;49:1083–1089.

McClurg D, Hagen S, Hawkins S, Lowe-Strong A. Abdominal massage for the alleviation of symptoms in people with multiple sclerosis: a randomized controlled feasibility study. *Mult Scler.* 2011; 17: 223-233

Meissner W., Leyendecker P., Mueller-Lissner S., et al. A randomised controlled trial with prolonged-release oral oxycodone and naloxone to prevent and reverse opioid-induced constipation. *Eur J Pain.* 2009; 13: 56-64

Minton O, Stone P, Richardson A , et al. Drug therapy for the management of cancer related fatigue. *Cochrane Database Syst Rev* 2008

Moertel CG, Schutt AJ, Reitemeier RJ, Hahn RG. Corticosteroid therapy in preterminal gastrointestinal cancer. *Cancer.* 1974;33:1607–1609.

Mohandas H, Jaganathan SK, Mani MP, Ayyar M, Rohini Thevi G V. Cancer-related fatigue treatment: An overview. *J Can Res Ther* 2017;13:916-29

Navari RM, Pywell CM, Le-Rademacher JG, et al. Olanzapine for the treatment of advanced cancer-related chronic nausea and/or vomiting: a randomized pilot trial. *JAMA Oncol*. 2020;6:895-899.

Navari RM. Managing Nausea and Vomiting in Patients With Cancer: What Works. *Oncology (Williston Park)*. 2018 Mar 15;32(3):121-5, 131, 136. PMID: 29548068. (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29548068/>)

National Cancer Institute, Side Effects of Biological Therapy, 2022., <https://training.seer.cancer.gov/treatment/biotherapy/sideeffects.html>, pristupljeno 27.6.2022.

Paice JA, Ferrell B. The management of cancer pain. *CA Cancer J Clin* 2011;61:157–82.

Paley CA, Johnson MI, Tashani OA, Bagnall AM. Acupuncture for cancer pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2015:CD007753

Palliative Care and the Management of Common Distressing Symptoms in Advanced Cancer: Pain, Breathlessness, Nausea and Vomiting, and Fatigue Lesley A. Henson, Matthew Maddocks, Catherine Evans, Martin Davidson, Stephanie Hicks and Irene J. Higginson

Powles TJ, Hickish T, Kanis JA, et al. Effect of tamoxifen on bone mineral density measured by dual-energy x-ray absorptiometry in healthy premenopausal and postmenopausal women. *J Clin Oncol*.

Pradeep S, Huang J, Mora EM, et al. Erythropoietin stimulates tumor growth via EphB4. *Cancer Cell*. 2015;28(5):610-622.

Radhakrishnan V, Joshi A, Ramamoorthy J, et al: Intravenous fosaprepitant for the prevention of chemotherapy-induced vomiting in children: A double-blind, placebo-controlled, phase III randomized trial. *Pediatr Blood Cancer* 66:e27551, 2019

Ream E, Richardson A, Alexander-Dann C. Supportive intervention for fatigue in patients undergoing chemotherapy: A randomized controlled trial. *J Pain Symptom Manage* 2006;31:148-61

Redman MG, Ward EJ, Phillips RS. The efficacy and safety of probiotics in people with cancer: a systematic review. *Ann Oncol*. 2014 Oct;25(10):1919-1929.

Reuben DB, Mor V. Nausea and vomiting in terminal cancer patients. *Arch Intern Med*. 1986;146:2021–2023

Saligan L.N., Olson K., Filler K., et al ; Multinational Association of Supportive Care in Cancer Fatigue Study Group-Biomarker Working Group. The biology of cancer-related fatigue: a review of the literature. *Support Care Cancer* 2015

Saligan LN, Olson K , Filler K , et al; Multinational Association of Supportive Care in Cancer Fatigue Study Group-Biomarker Working Group. The biology of cancer-related fatigue: a review of the literature. *Support Care Cancer* 2015

Sande T.A., Laird B.J., Fallon M.T., The use of opioids in cancer patients with renal impairment—a systematic review., *Support Care Cancer*. 2017; 25: 661-675

Schwartz AL, Mori M, Gao R, Nail LM, King ME. Exercise reduces daily fatigue in women with breast cancer receiving chemotherapy. *Med Sci Sports Exerc* 2001;33:718-23

Seiler S, Kosse J, Loibl S, Jackisch C. Adverse event management of oral mucositis in patients with breast cancer. *Breast Care (Basel)*. 2014 Apr;9(4):232-7. doi: 10.1159/000366246. PMID: 25404881; PMCID: PMC4209263.

Shapiro CL, Van Poznak C, Lacchetti C, Kirshner J, Eastell R, Gagel R, Smith S, Edwards BJ, Frank E, Lyman GH, Smith MR, Mhaskar R, Henderson T, Neuner J. Management of Osteoporosis in Survivors of Adult Cancers With Nonmetastatic Disease: ASCO Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2019 Nov 1;37(31):2916-2946. doi: 10.1200/JCO.19.01696. Epub 2019 Sep 18. PMID: 31532726.

Sheinfeld Gorin S, Krebs P, Badr H, et al. Meta-analysis of psychosocial interventions to reduce pain in patients with cancer. *J Clin Oncol* 2012;30:539–47

Shimose S, Iwamoto H, Niizeki T, et al. Clinical significance of adverse events for patients with unresectable hepatocellular carcinoma treated with lenvatinib: a multicenter retrospective study. *Cancers*. 2020;12:1867.

Song Andrew B, Kuter David J, Al-Samkari Hanny. Characterization of the rate, predictors, and thrombotic complications of thrombocytosis in iron deficiency anemia [published online ahead of print 3 July 2020]. *Am. J. Hematol.* 2020; doi:10.1002/ajh.25925

Stone P., Minton O., European Palliative Care Research collaborative pain guidelines. Central side-effects management: what is the evidence to support best practice in the management of sedation, cognitive impairment and myoclonus?. *Palliat Med.* 2011; 25: 431-441

Taxel P, Choksi P, Van Poznak C. The management of osteoporosis in breast cancer survivors. *Maturitas.* 2012 Dec;73(4):275-9. doi: 10.1016/j.maturitas.2012.08.009. Epub 2012 Sep 25. PMID: 23017944; PMCID: PMC3500398.

Thomsen M, Vitetta L. Adjunctive Treatments for the Prevention of Chemotherapy- and Radiotherapy-Induced Mucositis. *Integr Cancer Ther.* 2018 Dec;17(4):1027-1047. doi: 10.1177/1534735418794885. Epub 2018 Aug 23. PMID: 30136590; PMCID: PMC6247548.

Tian L, Lu HJ, Lin L , et al. Effects of aerobic exercise on cancer-related fatigue: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Support Care Cancer* 2016

Van Poznak C, Sauter S. Clinical management of osteoporosis in women with a history of breast carcinoma. *Cancer.* 2005;104(3):443–56

Van Weert E, May AM, Korstjens I, Post WJ, van der Schans CP, van den Borne B, et al. Cancer-related fatigue and rehabilitation: A randomized controlled multicenter trial comparing physical training combined with cognitive-behavioral therapy with physical training only and with no intervention. *Phys Ther* 2010;90:1413-25.

Verghese C, Abdijadid S. Methylphenidate. 2022 Jan 12. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan–. PMID: 29494058.



Villars P, Dodd M, West C, et al. Differences in the prevalence and severity of side effects based on type of analgesic prescription in patients with chronic cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 2007;33:67–77.

Vollbracht C, Schneider B, Leendert V, Weiss G, Auerbach L, Beuth J. Intravenous Vitamin C administration improves quality of life in breast cancer patients during chemo-/radiotherapy and aftercare: Results of a retrospective, multicentre, epidemiological cohort study in Germany. *In Vivo* 2011;25:983-90.

Wei D, Heus P, van de Wetering FT, van Tienhoven G, Verleye L, Scholten RJ. Probiotics for the prevention or treatment of chemotherapy- or radiotherapy-related diarrhoea in people with cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Aug 31;8(8):CD008831.

Wiffen P.J., Wee B., Derry S., et al. Opioids for cancer pain—an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017; 7: CD012592.

World Cancer Research Fund International, 2021.,

<https://www.wcrf.org/dietandcancer/breast-cancer-statistics/> pristupljeno 17.9.2021.

World Health Organisation, Breast cancer, 2021. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>, pristupljeno 17.9.2021.

Yates P, Aranda S, Hargraves M, Mirolo B, Clavarino A, McLachlan S, et al. Randomized controlled trial of an educational intervention for managing fatigue in women receiving adjuvant chemotherapy for early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:6027-36

Zavod za javno zdravstvo Dubrovačko-neretvanske županije, Prevencija raka, 2020., <https://www.zzjzdnz.hr/hr/zdravlje/prevencija-raka/1321>, pristupljeno 22.9.2021.

## 7. SAŽETAK/SUMMARY

Lijekovi koji se koriste u liječenju karcinoma dojke imaju raznovrsne načine djelovanja te ne djeluju samo na tumorsko tkivo nego i na ostale dijelove tijela, rezultirajući nuspojavama. Jedne od najčešćih nuspojava uključuju mučninu, povraćanje, bol, proljev, konstipaciju, umor, gubitak kose, anemiju itd. te iste mogu smanjiti kvalitetu života, otežati ili prekinuti liječenje ili ugroziti sam život pacijenta.

Srećom, većina nuspojava može se kupirati odgovarajućim nefarmakološkim mjerama, dodacima prehrani i lijekovima, a tu važnu ulogu ima i ljekarnik koji svojim znanjem pravovremeno reagira i predlaže pacijentu odgovarajuću terapiju. Time se poboljšava kvaliteta života pacijenta, omogućava se nastavak liječenja i smanjuju troškovi u zdravstvu.

Medicines used in treatment have various modes of action and do not only affect tumor tissue, but also other parts of the body, resulting in side effects. One of the most common are nausea, vomiting, pain, diarrhea, constipation, fatigue, hair loss, anemia etc., which can reduce the quality of life, complicate or interrupt the treatment, and endanger the life of the patient. Fortunately, most of the side effects can be controlled with appropriate non-pharmacological measures, dietary supplements and medicines, where the pharmacist plays an important role using his knowledge to respond in a timely manner and suggesting the appropriate therapy to the patient. This improves the patient's quality of life, enables the continuation of treatment and reduces healthcare costs.

## SUPPORTIVNA TERAPIJA KOD KARCINOMA DOJKE

**Magdalena Borić**

### SAŽETAK

Lijekovi koji se koriste u liječenju karcinoma dojke imaju raznovrsne načine djelovanja te ne djeluju samo na tumorsko tkivo nego i na ostale dijelove tijela, rezultirajući nuspojavama. Jedne od najčešćih nuspojava uključuju mučninu, povraćanje, bol, proljev, konstipaciju, umor, gubitak kose, anemiju itd. te iste mogu smanjiti kvalitetu života, otežati ili prekinuti liječenje ili ugroziti sam život pacijenta.

Srećom, većina nuspojava može se kupirati odgovarajućim nefarmakološkim mjerama, dodacima prehani i lijekovima, a tu važnu ulogu ima i ljekarnik koji svojim znanjem pravovremeno reagira i predlaže pacijentu odgovarajuću terapiju. Time se poboljšava kvaliteta života pacijenta, omogućava se nastavak liječenja i smanjuju troškovi u zdravstvu.

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

Rad sadrži: 70 stranica, 10 grafičkih prikaza, 16 tablica i 124 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: Karcinom dojke, nuspojave kod karcinoma dojke, bol, umor, mučnina i povraćanje

Mentor: **Dr. sc. Iva Mucalo**, *izvanredna profesorica* Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Ocjenjivači: **Dr. sc. Iva Mucalo**, *izvanredna profesorica* Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

**Dr. sc. Lidija Bach Rojecky**, *redovita profesorica* Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

**Dr. sc. Jasna Jablan**, *docentica* Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad prihvaćen: Rujan 2022.

## Basic documentation card

University of Zagreb  
Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
Study: Pharmacy  
Centre for Applied Pharmacy  
Domagojeva 2, 10000 Zagreb, Hrvatska

Diploma thesis

### SUPPORTIVE CARE IN BREAST CANCER

**Magdalena Borić**

#### SUMMARY

Medicines used in treatment have various modes of action and do not only affect tumor tissue, but also other parts of the body, resulting in side effects. One of the most common are nausea, vomiting, pain, diarrhea, constipation, fatigue, hair loss, anemia etc., which can reduce the quality of life, complicate or interrupt the treatment, and endanger the life of the patient. Fortunately, most of the side effects can be controlled with appropriate non-pharmacological measures, dietary supplements and medicines, where the pharmacist plays an important role using his knowledge to respond in a timely manner and suggesting the appropriate therapy to the patient. This improves the patient's quality of life, enables the continuation of treatment and reduces healthcare costs.

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

Thesis includes: 70 pages, 10 figures, 16 tables and 124 references. Original is in Croatian language.

Keywords: Breast cancer, breast cancer side effects, pain, fatigue, nausea and vomiting

Mentor: **Iva Mucalo**, Ph.D. *Associate Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Reviewers: **Iva Mucalo**, Ph.D. *Associate Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
**Lidija Bach Rojecky**, Ph.D. *Full Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
**Jasna Jablan**, Ph.D. *Assistant Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

The thesis was accepted: September 2022.