

# Kvaliteta života pri adjuvantnom endokrinom liječenju žena koje su preboljele hormonski ovisan rak dojke

---

**Pavličić, Petrik**

**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://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:973362>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-09-21**



*Repository / Repozitorij:*

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



**Petrik Pavličić**

**KVALITETA ŽIVOTA PRI ADJUVANTNOM  
ENDOKRINOM LIJEČENJU ŽENA KOJE SU  
PREBOLJELE HORMONSKI OVISAN RAK  
DOJKE**

**DIPLOMSKI RAD**

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2022. godina.

*Ovaj rad prijavljen je na kolegiju Klinička farmacija s farmakoterapijom Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta i izrađen u Centru za primijenjenu farmaciju pod stručnim vodstvom izv. prof. dr. sc. Ive Mucalo.*

*Veliko hvala mojoj obitelji i rodbini na beskrajnoj ljubavi i razumijevanju bez kojih ništa tijekom studiranja ne bi bilo moguće.*

*Hvala mojim prijateljima koji su uvijek bili uz mene i osigurali da studiranje bude najljepše razdoblje mog života.*

*Zahvaljujem se svojoj cijenjenoj mentorici izv. prof. dr. sc. Ivi Mucalo na stručnom vodstvu i ukazanom povjerenju, uloženom vremenu i pomoći tijekom pisanja ovog diplomskog rada.*

*Posebne zahvale mag. pharm. Ani Dugonjić Okroša na pruženoj prilici, povjerenju, idejama i provedbi ovog istraživanja.*

*Hvala Klinici za onkologiju KBC Zagreb, posebno dr. sc. Tajani Silovski, dr. med. i doc. dr. sc. Nataliji Dedić – Plavetić, prim. dr. med. na neprocjenjivom iskustvu stečenom prilikom provedbe ovog istraživanja.*

## SADRŽAJ:

<b>1. UVOD</b> .....	1
1.1. Rak dojke .....	1
1.1.1. Definicija raka.....	1
1.1.2. Patologija raka dojke .....	1
1.1.3. Klasifikacija raka dojke .....	2
1.1.4. Epidemiologija raka dojke .....	7
1.2. Estrogeni.....	8
1.2.1. Funkcija estrogena.....	8
1.2.2. Estrogenski receptori.....	9
1.2.3. Biosinteza steroidnih hormona .....	11
1.2.4. Biosinteza estrogena.....	12
1.3. Utjecaj estrogena na rak dojke .....	14
1.3.1. Mutagenost estrogena.....	14
1.3.2. Proliferacijski učinak estrogena .....	17
1.4. Adjuvantno endokrino liječenje .....	18
1.4.1. Mehanizam AEL .....	19
1.4.2. Adherencija pacijentica pri AEL.....	22
1.4.3. Nuspojave AEL.....	22
<b>2. OBRAZLOŽENJE TEME</b> .....	26
<b>3. MATERIJALI I METODE</b> .....	27
3.1. Uključni kriteriji.....	27
3.2. Prikupljanje podataka .....	27
3.3. Validirani instrumenti.....	27
3.4. Obrada podataka.....	28
<b>4. REZULTATI I RASPRAVA</b> .....	29
4.1. Opće karakteristike ispitanica .....	29
4.2. Analiza FACT-ES .....	33
4.2.1. Tjelesno zdravlje .....	33
4.2.2. Emocionalno zdravlje i društveni/obiteljski odnosi .....	35
4.2.3. Funkcionalno stanje.....	37
4.2.4. Analiza endokrinih simptoma.....	38
<b>5. ZAKLJUČAK</b> .....	47
<b>6. LITERATURA</b> .....	48
<b>7. SAŽETAK / SUMMARY</b> .....	55

8.	<b>PRILOZI</b> .....	57
8.1.	Prilog 1- Obrazac za prikupljanje sociodemografskih podataka.....	57
8.2.	Prilog 2 - Obrazac za prikupljanje medicinske povijesti .....	58
8.3.	Prilog 3 - FACT – ES – hrvatska verzija.....	61
8.4.	Prilog 4 - Informirani pristanak .....	66
9.	<b>TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA / BASIC DOCUMENTATION CARD</b>	

# **1. Uvod**

## **1.1 Rak dojke**

### **1.1.1. Definicija raka**

Rak (tumor ili neoplazma) je naziv za skupinu većeg broja oboljenja koji pogađaju stanicu, a javlja se kada stanice počnu abnormalno funkcionirati i dijeliti se bez granice i reda (American Cancer Society, 2017). Razvoj raka (karcinogeneza) uključuje brojne složene procese, a uvjetovana je nasljednim faktorima i okolišnim čimbenicima. Nastaje kao posljedica mutacije u genima koji reguliraju rast stanica i diferencijaciju, prvenstveno tumor supresor genima i onkogenima što dovodi do razvoja tumorskih stanica (Ruddon 2007). Formira se tkivna masa koja može biti benigna (ne širi se u druge dijelove tijela i rijetko su po život opasne) i maligna (zloćudna) koja krvlju i limfom može dospjeti u druge dijelove tijela. Takvim širenjem nastaju metastaze primarnog tumora, koje se najčešće mogu naći u pazušnim limfnim čvorovima, kostima, jetri ili plućima (Schulz 2005). Sposobnost tumorskih stanica da izbjegnu imunski odgovor i napadnu tkivo domaćina te njihova otpornost na apoptotsku smrt rezultiraju poremećajem građe i funkcije tih tkiva, a nerijetko dovode do smrti te predstavljaju velik zdravstveni problem današnjice (Abbas i sur., 2018).

### **1.1.2. Patologija raka dojke**

Rak dojke nastaje kad normalne epitelne (karcinom) ili žljezdane (adenokarcinom) stanice dojke promjene svoja svojstva te počnu nekontrolirano rasti, umnožavati se i uništavati okolno zdravo tkivo dojke (Vrdoljak i sur. 2013.). Primarna maligna stanica počne nekontroliranu diobu kojoj treba u prosjeku oko 5 godina da nastane tumor promjera 1 cm. Tek tada se takav tumor može otkriti dodiranjem i samopregledom. U početnom stadiju bolest nema izražene simptome i obično se otkrije slučajno (Margaritoni 1993). Dojka je građena od potpornog, epitelnog i žljezdanog tkiva. Potporno tkivo čini masno i vezivno tkivo, dok žljezdano čine duktusi (mliječni kanali) i lobuli (mliječne žljezde). Karcinom dojke se najčešće javlja u gornjem vanjskom kvadrantu i izdancima žljezdanog tkiva prema pazušnoj jami (Kopans 2007, Margaritoni 1993). Zloćudni tumori najčešće nastaju iz epitelnog tkiva (Margaritoni 1993), najvećim dijelom iz epitelnih kanalića i epitelnih režnjeva. Oba se dijele na neinvazivne, one koji nisu probili bazalnu membranu te na invazivne, one koji su probili bazalnu membranu (Fischer i sur. 2008, Kopans 2007).

### 1.1.3. Klasifikacija raka dojke

U svrhu odabira najprikladnijeg načina liječenja i farmakoterapije, rak dojke se klasificira prema različitim kriterijima. Zbog raznolikih morfoloških karakteristika, varijabilnih kliničkih ishoda, kao i individualnih odgovora na različite terapijske opcije, rak dojke predstavlja visoko heterogenu bolest koju je moguće klasificirati na više načina (Viale, 2012). Najčešći korišteni kriteriji su: stadij tumora, stupanj diferenciranosti, histopatologija, ekspresija određenih gena te status receptora (Schnitt 2010.) Najčešće upotrebljavane klasifikacije su one Svjetske zdravstvene organizacije ( engl. *World Health Organisation* , WHO) (*Tablica 1.*) i klasifikacija Armed Forces Institute of Pathology (AFIP) (Stenkvist i sur. 1983.)

Tablica 1. WHO klasifikacija raka dojke. Preuzeto i prilagođeno prema Scarff i Torloni 1968.

<b>A. Neinvazivni</b>
1. Intraduktalni karcinom
2. Intraduktalni papilarni karcinom
3. Lobularni karcinom in situ
<b>B. Invazivni</b>
1. Invazivni duktalni karcinom – bez posebnih karakteristika – NOS (engl. <i>Not Otherwise Specified</i> )
2. Invazivni lobularni karcinom
3. Medularni karcinom
4. Koloidni (mucinozni) karcinom
5. Pagetova bolest
6. Tubularni karcinom
7. Adenoidni cistični karcinom
8. Invazivni komedo karcinom
9. Apokrini karcinom
10. Invazivni papilarni karcinom

Histopatološka podjela temelji se na karakteristikama uzorka karcinoma koji se promatra pod svjetlosnim mikroskopom. Prema opsegu invazije odnosno stupnju proširenosti na okolna tkiva možemo ga podijeliti na neinvazivni (*in situ*, stadij 0) i invazivni (stadij I – IV) rak dojke. Osnovne karakteristike su sljedeće (Kopans 2007, Fischeru i sur. 2008): Duktalni karcinom *in situ* (DCIS ili IDCIS) najčešći je neinvazivni tip raka dojke. Zahvaća samo epitel malih i srednjih duktusa. Razlikujemo komedo, solidni, kribriformni, mikropapilarni i papilarni tip. Komedo i kribriformni su najagresivniji te postoji mogućnosti invazivnog rasta od 30-50%. Lobularni karcinom *in situ* (CLIS) zahvaća epitel terminalnih intralobularnih duktusa koji su prošireni i ispunjeni malignim stanicama. Kod CLIS rjeđe dolazi do razvoja invazivnog karcinoma. Invazivni duktalni karcinom (NOS) je najčešći tip invazivnog raka dojke kao i raka dojke općenito. Nastaje u duktusima dojke od kuda se širi prema masnom tkivu dojke te može metastazirati. Invazivni lobularni karcinom nastaje u lobulima dojke od kuda metastazira. Ostali, rjeđi tipovi invazivnog karcinoma dojke su tubularni, koloidni, medularni i Pagetova bolest. Najčešći histopatološki tip raka dojke je invazivni duktalni karcinom (čini preko 80% svih karcinoma dojke), zatim slijede, po učestalosti, invazivni lobularni (10%), pa medularni karcinom (5%) (Margaritoni 1993) .

Stupanj diferenciranosti raka dojke po Blom-Richardsonu prikazuje brzinu rasta invazivnog karcinoma preko mitotskog indeksa te citološke osobine diferenciranosti u usporedbi sa normalnih tkivom (Ruddon 2007).

Za određivanje stadija i proširenosti tumora, Američko društvo za rak (engl. *American Joint Committee on Cancer, AJCC*) objavilo je TNM klasifikaciju (*Tablica 2. i Tablica 3.*) koja se temelji na spoznaji da li je tumor (T) zahvatio regionalne limfne čvorove (N), ili je dodatno stvorio i udaljene metastaze (M) ( AJCC, 8th edition 2017.).

Tablica 2. TNM klasifikacija raka dojke. Preuzeto i prilagođeno prema AJCC, 8th edition 2017.

<b>Tx</b> Primarni tumor se ne može dokazati
<b>T0</b> Nema dokaza o primarnom tumoru
<b>Tis (DCIS)</b> Duktalni karcinom <i>in situ</i>
<b>Tis (Paget)</b> Pagetova bolest bradavice NE povezana s invazivnim i/ili karcinomom <i>in situ</i> (DCIS) u temeljnom parenhimu dojke. Karcinomi u parenhimu dojke povezani s Pagetovom bolešću kategorizirani su na temelju veličine i karakteristika parenhimalne bolesti, iako bi se prisutnost Pagetove bolesti i dalje trebala evidentirati.
<b>T1</b> Tumor s najvećim promjerom ≤ 20 mm



<b>T 1mi</b> Tumor s najvećim promjerom ≤ 1 mm
<b>T1a</b> Tumor s najvećim promjerom između 1 i 5 mm
<b>T1b</b> Tumor s najvećim promjerom između 5 i 10 mm
<b>T1c</b> Tumor s najvećim promjerom između 10 i 20 mm
<b>T2</b> Tumor s najvećim promjerom između 20 i 50 mm
<b>T3</b> Tumor s najvećim promjerom većim od 50 mm
<b>T4</b> Tumor bilo koje veličine s direktnim širenjem na zid prsnog koša i/ili na kožu (ulceracije ili makroskopski noduli) ; invazija samog dermisa se ne klasificira kao T4
<b>T4a</b> Zahvaćen zid prsnog koša ; invazija samog pektoralnog mišića bez zida prsnog koša se ne klasificira kao T4
<b>T4b</b> Edem, prožimanja ili ulceracija kože dojke (uključujući i peau d'orange) koji ne zadovoljavaju kriterije upalnog karcinoma ili okolni kožni čvorovi, u području iste dojke
<b>T4c</b> Obuhvaća T4a i T4b
<b>T4d</b> Upalni karcinom
<b>cN0</b> Nema metastaza u regionalnim limfnim čvorovima
<b>cN1</b> Metastaze pomične do ipsilateralnog level I , II aksilarnih limfnih čvorova
<b>cN1mi</b> Mikrometastaze (oko 200 stanica, veličine između 0,2 mm do 2,0 mm)
<b>cN2</b> Metastaze u ipsilateralnom level I, II aksilarnom limfnom čvoru koji su pridruženi jedni drugima
<b>cN2a</b> Metastaze u ipsilateralnom level I, II aksilarnom limfnom čvoru koji su pridruženi jedni drugima ili pridruženi na druge strukture
<b>cN2b</b> Metastaze u ipsilateralnom level I, II aksilarnom limfnom čvoru bez metastaza u aksilarnom limfnom čvoru
<b>cN3</b> Metastaze u ipsilateralnom infraklavikularnom (level III aksilarnom) limfnom čvoru sa ili bez uključenja level I, II aksilarnog limfnog čvora
<b>cN3a</b> Metastaze u ipsilateralnom infraklavikularnom limfnom čvoru
<b>cN3b</b> Metastaze u ipsilateralnom unutrašnjem limfnom čvoru i aksilarnim limfnim čvorovima
<b>cN3c</b> Metastaze u ipsilateralnom supraklavikularnom limfnom čvoru
<b>pNx</b> Regionalni limfni čvorovi se ne mogu odrediti
<b>pN0</b> Reg. Limfni čvorovi nisu zahvaćeni
<b>pN1</b> Mikrometastaze; ili metastaze u 1-3 aksilarna limfna čvora
<b>pN1mi</b> Mikrometastaze (oko 200 stanica, veličine između 0,2 mm do 2,0 mm)

<b>pN1a</b> Metastaze u 1-3 aksilarna limfna čvora, barem jedna metastaza veća od 2,0 mm
<b>pN1b</b> Metastaza u ipsilateralnom unutarnjem sentielnom čvoru
<b>pN1c</b> Kombinacija pN1a i pN1b
<b>pN2</b> Metastaze u 4-9 aksilarna limfna čvora; ili metastaze u ipsilateralnom unutarnjem sentielnom čvoru
<b>pN2a</b> Metastaze u 4-9 aksilarna limfna čvora, barem jedna metastaza veća od 2,0 mm
<b>pN2b</b> Metastaze klinički otkrivene u unutarnjim limfnim čvorovima sa ili bez mikroskopske potvrde; s patološki negativnim aksilarnim čvorovima
<b>pN3</b> Metastaze u 10 ili više aksilarnih limfnih čvorova
<b>pN3a</b> Metastaze u 10 ili više aksilarna limfna čvora, barem jedna metastaza veća od 2,0 mm
<b>pN3b</b> pN1a ili pN2a su u prisutnosti ili cN2b (pozitivni unutarnji čvorovi) ili pN2a u prisutnosti pN1b
<b>pN3c</b> Metastaze u ipsilateralnim supraklavikularnim limfnim čvorovima
<b>Mx</b> Metastaze se ne mogu odrediti
<b>M0</b> Nema dokaza udaljenih metastaza
<b>cM1</b> Udaljene metastaze klinički i radiografski određene
<b>pM1</b> Prisutne bilo koje histološki dokazane metastaze u udaljenim organima

Tablica 3. Stadiji raka dojke. Preuzeto i prilagođeno prema AJCC, 8th edition 2017.

Ako je tip T ...	Ako je tip N ...	Ako je tip M ...	Stadij raka je ...
Tis	N0	M0	0
T1	N0	M0	IA
T0	N1mi	M0	IB
T1	N1mi	M0	IB
T0	N1	M0	IIA
T1	N1	M0	IIA
T2	N0	M0	IIA
T2	N1	M0	IIB
T3	N0	M0	IIB
T0	N2	M0	IIIA
T1	N2	M0	IIIA
T2	N2	M0	IIIA
T3	N1	M0	IIIA
T3	N2	M0	IIIA
T4	N0	M0	IIIB
T4	N1	M0	IIIB
T4	N2	M0	IIIB
Bilo koji tip T	N3	M0	IIIC
Bilo koji tip T	Bilo koji tip N	M1	IV

Na površini stanica dojke nalaze se receptori za različite hormone i faktore rasta koji reguliraju rast stanica. Hipermetilacije i somatske mutacije gena u stanicama raka dojke mogu uzrokovati prestanak sinteze receptora i faktora rasta ili izmijeniti njihov ustroj i funkciju. Posljedično, navedene anomalije se detektiraju imunohistokemijskim metodama i multi-genskim profilima ekspresije (Ruddon 2007, Schulz 2005) i utvrđuje status receptora koji se koristi u određivanju

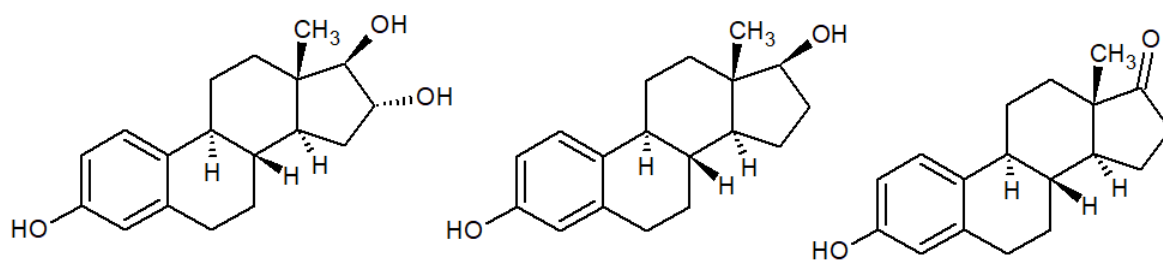
načina liječenja tumora. Obuhvaća tumore pozitivne (+) ili negativne (-) na estrogenski receptor (ER), progesteronski receptor (PR) te receptor humanog epidermalnog faktora rasta, HER2 (engl. *Human epidermal growth factor 2*). Oko 70% karcinoma dojke je hormonski ovisno a karakterizira ih poremećaji gena za ekspresiju PR i/ili ER u stanicama raka dojke pri čemu se rast stanice povećava odgovorom na estrogen i/ili progesteron. ER+ rak ovisi o estrogenu te se uz operaciju, zračenje i kemoterapiju može koristiti i hormonska terapija zbog čega ovaj tip ima najbolju prognozu (Schulz 2005). Studije provedene sa strane Sørli et al su dovele do zaključka da sveukupno preživljenje značajno varira kod različitih podtipova raka dojke, a najgore je kod HER2 pozitivnog raka te kod trostruko negativnog raka dojke. Lošu prognozu ima HER2 pozitivan tumor zbog povećanog izražaja receptora za epidermalni faktor rasta (engl. *Epidermal growth factor*, EGF) stanice su osjetljivije na njegovu pobudu. Ipak, ovaj tip raka pozitivno odgovara na liječenje inhibitorima tirozin kinaza (lijek izbora je lapatinib) i monoklonskim protutijelima (trastuzumab) (Schnitt 2010). Najlošiju prognozu ima trostruko negativni tumor dojke (eng. *triple negative breast cancer*, TNBC) kod kojeg se ne eksprimira niti jedan od prethodno navedenih receptora te ne odgovara na ciljanu terapiju. Otprilike 10-15% raka dojke su prepoznati kao trostruko negativni, od kojih 80% njih čini podtip sličan bazalnom raku dojke (Schnitt 2010).

#### **1.1.4. Epidemiologija raka dojke**

Rak dojke je najčešća zloćudna bolest i vodeći uzrok smrti od raka kod žena, dok je kod muškaraca rijetkost (European Cancer Information System, 2022). Pojavljuje se u jednog muškarca na 100 slučajeva raka dojke u žena. Iznimka je prije puberteta, rijetkost prije 30- e godine, a zatim mu učestalost raste i doseže maksimum u dobi oko 50 godina. S povećanjem ženine životne dobi rizik od razvoja raka raste (Orešić i sur. 1996). Predstavlja veliki zdravstveni problem u svijetu, no smrtnost uzrokovana rakom dojke opada u većini zemalja članica Europske Unije (EU), poglavito zbog poboljšanjem rane dijagnostike, napretkom u liječenju i dostupnosti novih terapija (State of Health in the EU Cycle, 2018). Posljedično i Republika Hrvatska (RH) bilježi pad mortaliteta od raka dojke (Hrvatski zavod za javno zdravstvo, 2021), no po ukupnoj smrtnosti je ispod prosjeka EU (European Cancer Information System, 2022). U manje razvijenim zemljama Afrike, Azije, Južne Amerike te zemljama Središnje Europe, zabilježen je rast broja oboljelih praćeno usporednim povećanjem smrtnosti.

## 1.2. Estrogeni

Estrogeni su ženski spolni hormoni koji imaju višestruku ulogu u razvoju i funkciji ženskog reproduktivnog sustava (Fritz 2000, Korach 2004). Prirodni estrogeni su steroidne molekule koje zahvaljujući nepolarnosti lako difuzijom prolaze kroz staničnu membranu u stanicu gdje se vežu za estrogenske receptore i utječu na ekspresiju gena (Fritz 2000, Korach 2004, Oettel i sur. 1999). Osnovni prirodni estrogeni su, estradiol, estron i estriol (Slika 1.). Estron dominira tijekom menopauze, estradiol tijekom menstruacijskog ciklusa, a estriol u trudnoći (Fritz 2000).



Slika 1. Kemijska struktura estrogena: estriol; estradiol; estron.

### 1.2.1. Funkcija estrogena

Estrogeni kao i ostali hormoni djeluju kao signalne molekule tako što putuju krvotokom do ciljnih stanica u koje ulaze pasivno i zatim se vežu za specifične receptore unutar stanica što rezultira promijenjenom ekspresijom gena. Primarni cilj estrogena su grudi i maternica iako djeluju i na mozak, kosti, jetru i srce (Fritz 2000). Funkcija estrogena posredovana je estrogenskim receptorima koji su eksprimirani samo u ciljnim tkivima (Fritz, 2000, Schulz 2005).

Spolni sustav - potiču formiranje sekundarnih spolnih značajki žene: stimuliraju rast spolnih organa, tijekom menstruacijskog ciklusa potiču rast žlijezda endometrija i vezivne strome u maternici, a u jajovodu povećavaju broj i aktivnost stanica s trepetljikama. Estrogeni potiču rast dojki i sustava za izlučivanje mlijeka (rast mliječnih žlijezda, vezivnog tkiva među njima i nakupljanje masti).

Živčani sustav - zajedno s progesteronima inhibiraju oslobađanje folikulostimulirajućeg hormona (FSH) i luteinizirajućeg hormona (LH) iz hipofize (negativna povratna sprega).

Kosti - smanjuju koštanu resorpciju čime potiču stvaranje kosti.

Voda i elektroliti - uzrokuju zadržavanje natrija i vode u organizmu, zbog kemijske sličnosti sa hormonima nadbubrežne žlijezde.

Lipidi - povećavaju HDL (lipoprotein visoke gustoće), trigliceride, smanjuju LDL (lipoprotein male gustoće).

Probavni sustav - povećavaju količinu kolesterola u žuči, a smanjuju pokretljivost crijeva  
Jetra - potiču sintezu proteina.

Koagulacija - povišuju razine faktora zgrušavanja, antitrombina III, plazminogena i povišuje adhezivnost trombocita.

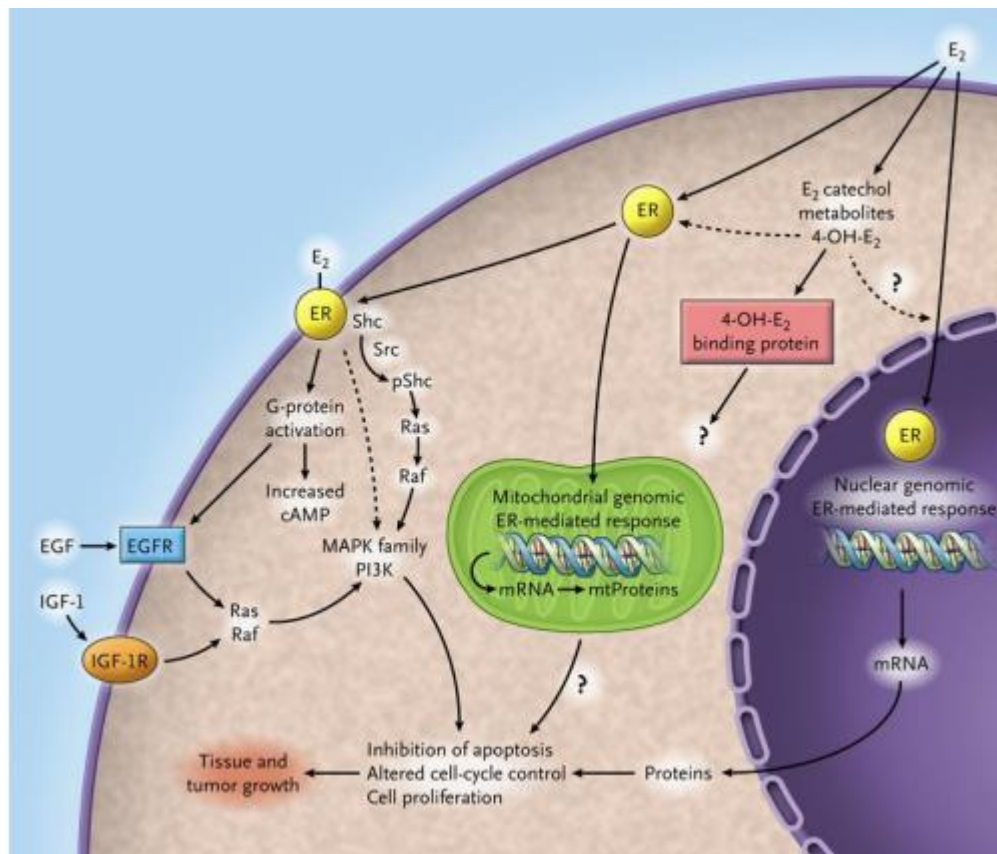
Melanin - povišuju feomelanin, a snižava eumelanin.

Koža - estrogene povećavaju debljinu kože i čine je glađom.

### 1.2.2. Estrogenski receptori

Estrogenski receptori pripadaju superporodici steroidnih hormonskih receptora koja uključuje velik broj DNA veznih proteina koji se aktiviraju različitim ligandima i kao homodimeri vežu za specifična simetrična vezna mjesta u DNA djelujući kao transkripcijski faktori (Schulz 2005). Razlikujemo dva tipa receptora čiji estrogen: ER je intracelularni estrogenski receptor, dok je GPR30 (GPER) membranski receptor povezan s G-proteinom (Fritz 2000). Postoje dvije forme ER,  $\alpha$ ER i  $\beta$ ER (kodirani genima ESR1 i ESR2), slične primarne i strukturne građe (Fritz 2000, Schulz 2005) (*Slika 2.*). Oboje sadrže pet domena: na N-kraju nalazi se A/B transaktivacijska domena (AF-1) neovisna o ligandu koja može potaknuti transkripciju, ali slabije i selektivnije od E transaktivacijske domene (AF-2) koja se nalazi na C-kraju i veže ligand (estrogen), kao i koaktivatore i korepresore. Domena C je DNA vezna domena koja sadrži dva cinkova prstena, a povezana je s E domenom putem domene D (Schulz 2005).  $\alpha$ ER je eksprimiran prvenstveno u maternici, jetri, bubrezima i srcu, a  $\beta$ ER u jajnicima, prostati, plućima, probavnom sustavu, mjehuru i središnjem živčanom sustavu. Oboje su eksprimirani u velikom broju tkiva kao što su grudi, kosti, nadbubrežna i štitna žlijezda (Fritz 2000).  $\beta$ ER djeluje kao inhibitor  $\alpha$ ER, dakle ima negativan utjecaj na staničnu proliferaciju, kao i progesteron vežući se za PR receptor u endometriju, dok u tkivu dojke djeluje kostimulativno

(Schulz 2005). Inaktivni receptori nalaze se u citosolu te nakon vezanja liganda i konformacijske promjene odlaze u jezgru gdje se kao dimeri vežu za specifična vezna mjesta u DNA (engl. *Estrogene Response Element*, ERE). Preko AF-1 domene ostvaruje se interakcija sa koaktivatorima koji posreduju između receptora i transkripcijskog aparata te potiču acetilaciju i dekonenzaciju histona unutar veznog mjesta u DNA, kao i korepresorima čime se regulira ekspresija gena (Schulz 2005). Alternativno receptor se ne mora vezati za DNA već ostvaruje interakciju sa drugim transkripcijskim faktorima kao što je AP1, modificirajući njihovu aktivnost (Schulz 2005). Također tirozin kinazni receptori za različite faktore rasta mogu aktivirati estrogenske receptore fosforilacijom u odsutnosti liganda (Yager i Davidson 2006). Utvrđena je prisutnost ER i u mitohondriju te plazmatskoj membrani (Yager i Davidson 2006). ER mogu asociirati s membranom putem kaveolina-1 te stvarati komplekse s G proteinima, receptorskim tirozin kinazama (EGFR, IGF-1) i nereceptorskim tirozin kinazama (Src). Putem striatina mogu povisiti razinu kalcija (Ca) i dušikova oksida (NO). Putem receptorskih tirozin kinaza sudjeluju u aktivaciji različitih protein kinaza kao što su MAPK (engl. *mitogen-activated protein kinase*) i povisuju unutarstaničnu razinu sekundarnih glasnika kao što je cAMP. Na taj način oponašanjem aktivacije MAPK kaskade estrogen samostalno ili sinergistički s faktorima rasta - EGF, inzulinu sličan faktor rasta (IGF) i transformirajući faktor rasta (TGF) potiče proliferaciju stanica (Yager i Davidson 2006, Schulz 2005). Osim toga estrogen potiče samu sintezu faktora rasta (Schulz 2005).



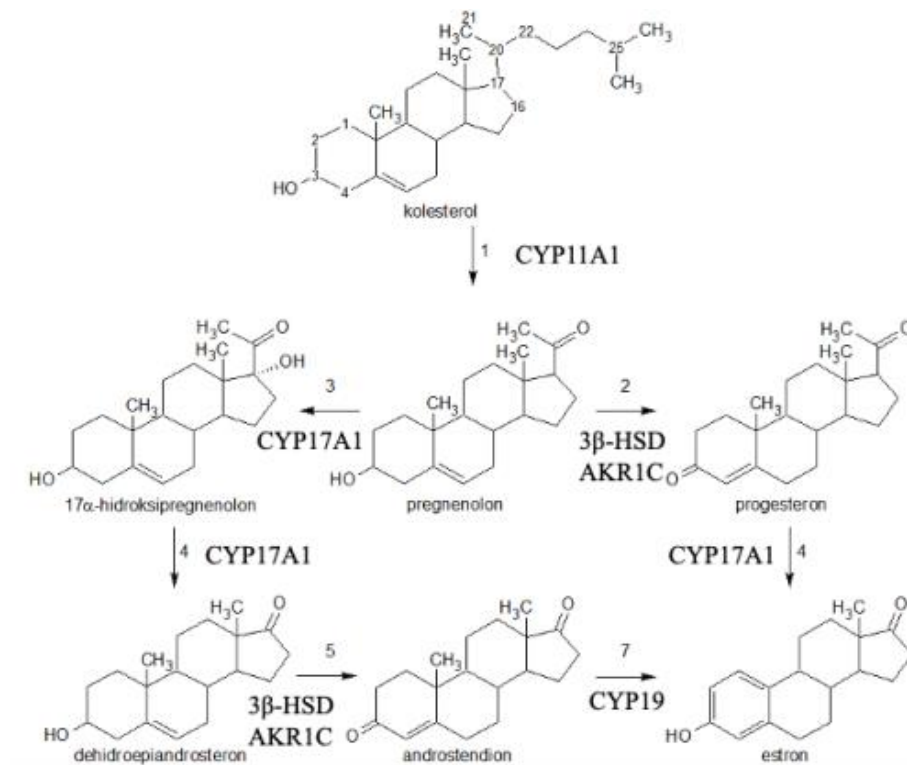
Slika 2. Signalni putovi estrogenskog receptora. Preuzeto od Yager i Davidson 2006.

### 1.2.3. Biosinteza steroidnih hormona

Biosinteza steroidnih hormona započinje od kolesterola (Slika 3.), a odvija se pretežito u adrenalnom korteksu, gonadama i placenti djelovanje različitih porodica enzima citokroma P450 (CYP) od kojih važnu ulogu imaju porodice CYP11, CYP17, CYP19 i CYP21 te aldoketoreduktaza (AKR) (Rendić 2016). Biosinteza započinje kidanjem pokrajnjeg lanca kolesterola, reakcijom koju katalizira enzim CYP11A1, a događa se uzastopnim hidroksilacijama postraničnog lanca u tri koraka na položajima C22 i C21, kidanjem lanca u položajima C20–C22 i nastajanjem pregnenolona (reakcija 1). Daljnjim tijekom reakcija pregnenolon se ili oksidacijom C3-karbonilne skupine katalitičkim učinkom 3 $\beta$ -hidroksisteroidne dehidrogenaze (3 $\beta$ -HSD) prevodi u progesteron (reakcija 2) ili se katalitičkim



učinkom enzima CYP17A1 hidroksilira u položaju C17, pri čemu nastaje 17-hidroksipregnenolon (reakcija 3). Kidanjem postraničnog lanca u strukturi 17-hidroksipregnenolona nastaje dehidroepiandrosteron (DHEA), odnosno iz progesterona estron (reakcija 4). Katalitičkim učinkom 3 $\beta$ -HSD (reakcija 5) dolazi do oksidacije C3 hidroksilne skupine dehidroepiandrosterona pri čemu nastaje androstendion. Redukcijom karbonilne skupine androstendiona u položaju C17 (enzim 17 $\beta$ -HSD, AKR1C3) nastaje androgeni i anabolni hormon testosteron. Daljnje reakcije pretvorbe androgena u estrogene hormone katalizirane su enzimom aromataza ili CYP19A1 (Rendić, 2016)

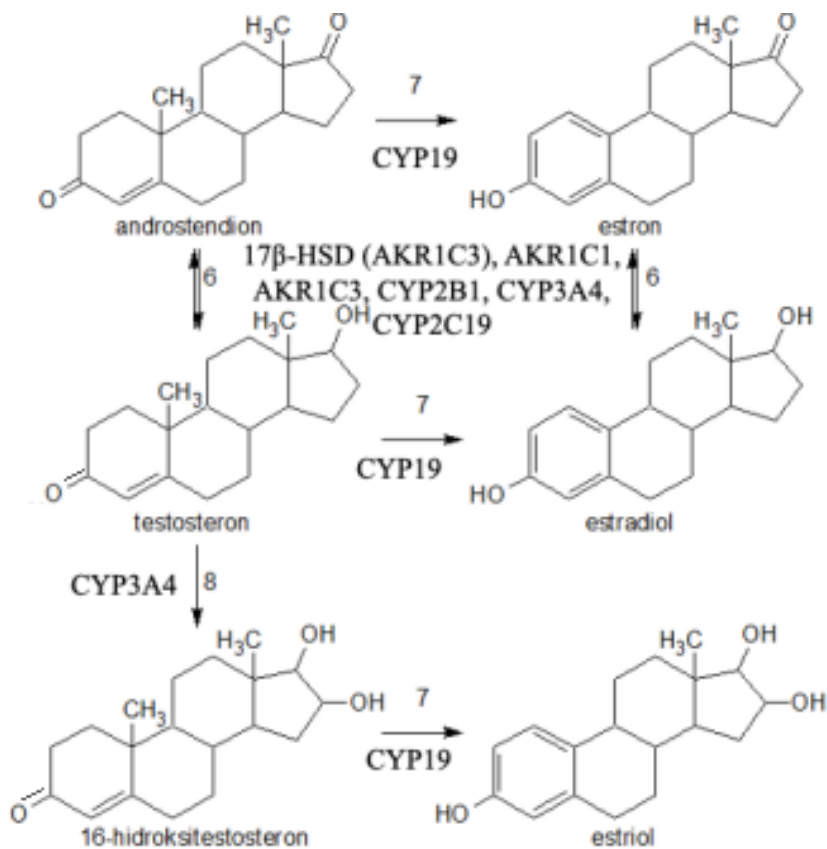


Slika 3. Biosinteza steroidnih hormona (Bojić, 2020)

#### 1.2.4. Biosinteza estrogena

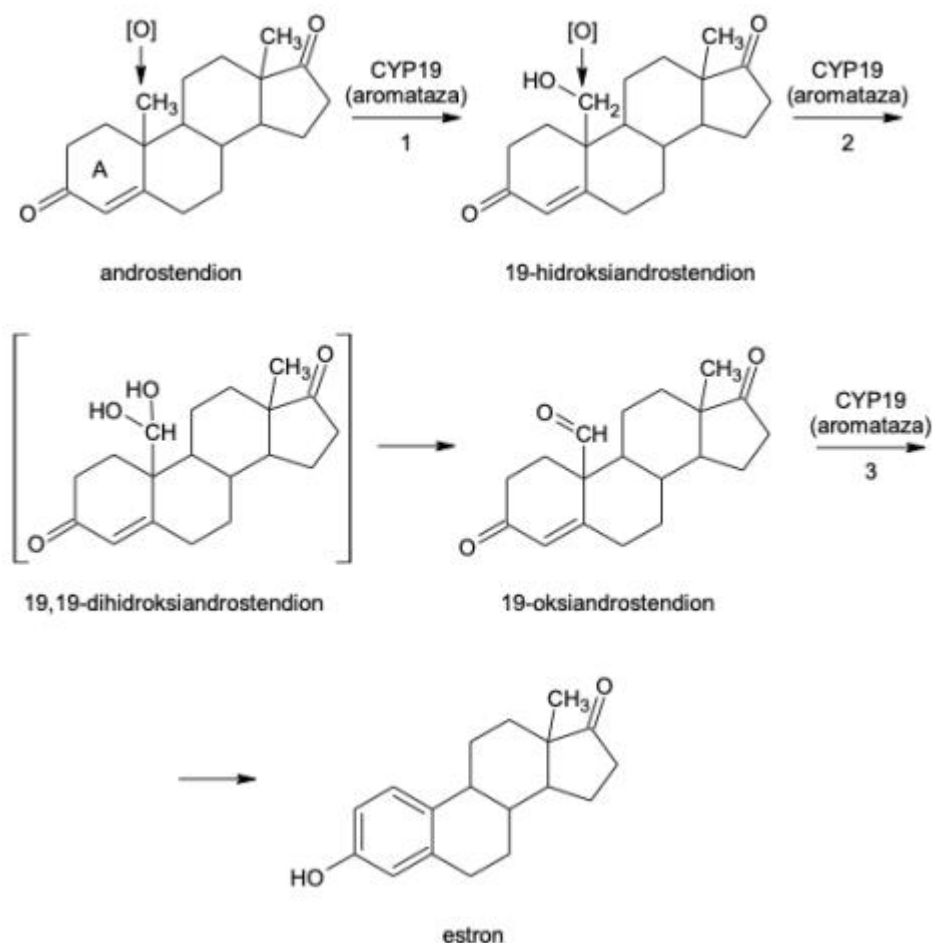
Estrogeni primarno nastaju tijekom razvoja folikula u jajnicima, u žutom tijelu (corpus luteum) i placenti. U manjoj mjeri do sinteze dolazi u jetri, nadbubrežnoj žlijezdi i grudima te u masnom tkivu, osobito kod žena u menopauzi (Fritz 2000). Sintezu estrogena u jajnicima potiče luteinizirajući hormon (LH) kojeg oslobađa hipofiza. Sinteza započinje u teka stanicama sintezom androstendiona, odnosno testosterona iz kolesterola koji prelazi bazalnu membranu granulosa stanica i aromatizira se u estron i zatim u estradiol, izravno ili preko testosterona što katalizira enzim aromataza ili CYP19A1 (Fritz 2000). Tijekom menstrualnog ciklusa razine estradiola variraju, a najviše su prije ovulacije. Estrogeni hormon estriol nastaje aromatizacijom

testosterona (*Slika 4.*) (reakcija 7) uz prethodnu hidroksilaciju u položaju C16 ili direktno C16-hidroksilacijom estrona, katalitičkim učinkom enzima CYP3A4 (Rendić 2016).



Slika 4. Biosinteza estrogena (Bojić, 2020)

Aromatizacija androgenih hormona (testosterona, androstendiona) u estrogene (estradiol, estron) djelovanjem CYP19A1 se može razmatrati kroz tri uzastopne reakcije (*Slika 5.*). Prva reakcija je hidroksilacija na položaju 19, koja ujedno i određuje brzinu reakcije, nakon čega slijedi još jedna hidroksilacija na položaju 19 pri čemu nastaje gem-diol – hidratni oblik aldehida, 19-oksiandrostendiona. Posljednji korak je kidanje veze C10-C19, aromatizacija prstena A i nastanak estrona (Rendić, 2016).



Slika 5. Aromatizacija androgenih hormona u estrogene (Bojić, 2020)

### 1.3. Utjecaj estrogena na rak dojke

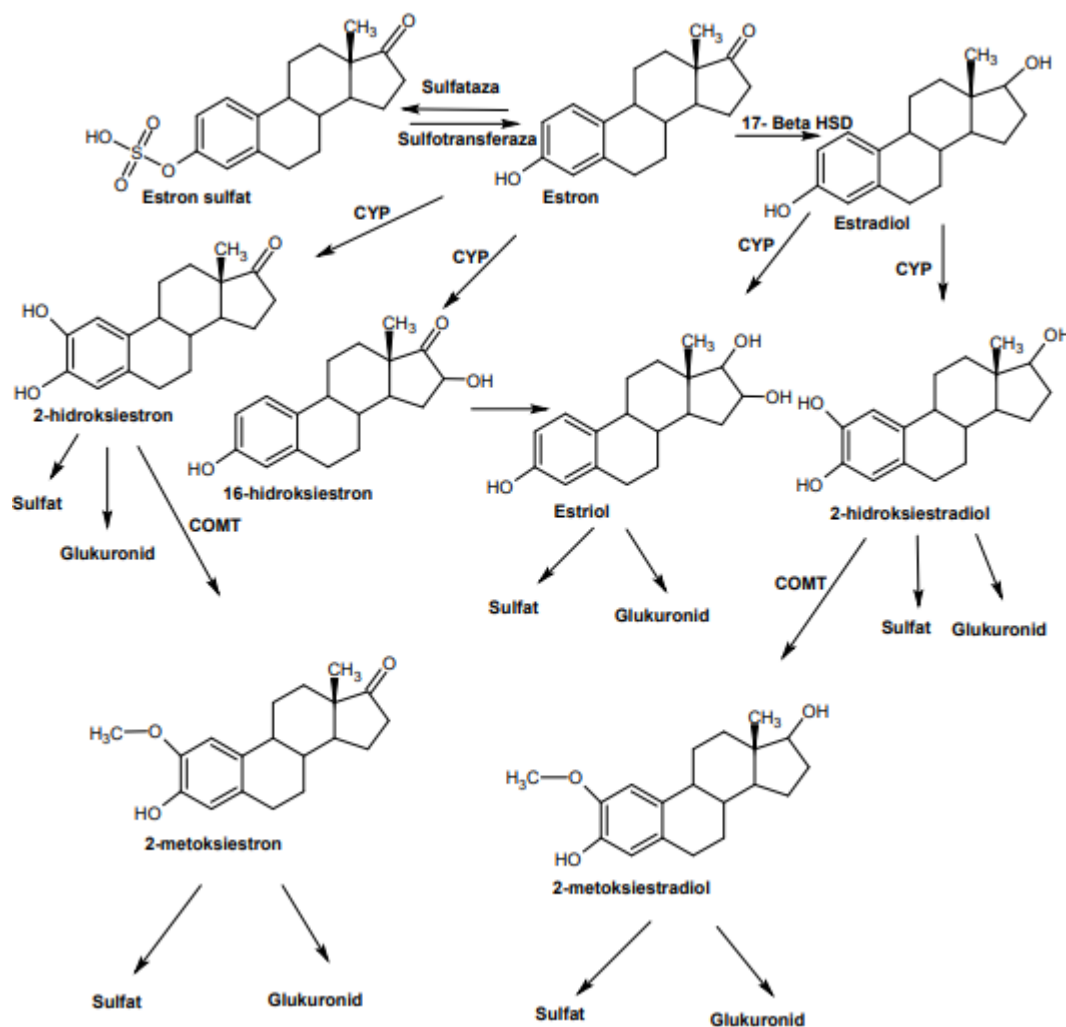
Brojna istraživanja već se desetljećima bave povezanošću raka dojke s endogenim i egzogenim steroidima, estrogenima i progesteronom, odnosno gestagenima. Razvoj karcinoma dojke očito je povezan s estrogenima jer je gotovo ekskluzivan za žene, češći u pretilih žena zbog povišenog estrona i niskog SHBG-a (engl. *sex hormone binding globulin*) što povisuje slobodne estrogene (Schulz 2005). Predložena su dva mehanizma djelovanja koja vjerojatno djeluju sinergistički u procesima inicijacije i progresije raka dojke (Bolton i Thacher 2008).

#### 1.3.1. Mutagenost estrogena

Mnoga istraživanja su ukazala na povezanost između izloženosti estrogenim hormonima i pojave tumora dojke, te na povezanost s reakcijama biotransformacije u tkivu dojke (Yager i Davidson 2006, Bolton i Thacher 2008, Okahashi i sur. 2010). Estradiol i estron su u stanicama metabolizirani oksidativnim mehanizmom pretežito enzimom CYP1B1 u 2-hidroksikatehol estrogen, koji ima benigni učinak, ili u 4-hidroksikatehol estrogen koji djeluje kancerogeno

(Slika 6.). Daljnjim reakcijama oksidacije se može prevesti u reaktivni 3,4-kinon i semikonon koji se vežu kovalentnom adicijom na purinske baze što uništava stabilnost DNA molekule i rezultira apurinskim mjestima (Yager i Davidson 2006). Prilikom replikacije DNA dolazi do mutacija koje mogu dovesti do razvoja tumora. U odsutnosti nukleofila o-kinoni izomeriziraju u kinon metide (Bolton i Thacher 2008). Redukcija kinona u redoks ciklusu sa semikinonskim radikalima u hidrokinone i katehole omogućava stvaranje reaktivnih oksidativnih spojeva koji uzrokuju oksidativna oštećenja lipida i DNA kao što su jednolančani lomovi i kromosomske abnormalnosti (Bolton i Thacher 2008).

Detoksifikacijski putevi kao što su metilacija, sulfatacija, glukuronidacija i konjugacija s glutationom aktivni su u tkivu dojki i štite ga od reaktivnih metabolita (Yager i Davidson 2006). Premda je katehol koji nastaje hidroksilacijom u položaju C2 (C2 ,C3 -katehol) također potencijalno toksičan, dobar je supstrat katehol-o-metiltransferaze (COMT) te se reakcijom O-metilacije u položaju C2 detoksicira nastajanjem 2-metoksikatehola. C3 ,C4 - katehol je slabi supstrat COMT, a smatra se da velika aktivnost enzima COMT smanjuje karcinogeni potencijal C4 - hidroksiliranog metabolita estradiola nastajanjem 4-metoksikatehola. Smanjena aktivnost COMT enzima koja može biti uzrokovana inhibicijom ili genetskim polimorfizmom može povećati potencijal hidroksiliranih metabolita te izazovati toksične reakcije u organizmu. O-metilacija s COMT je kompetitivna reakciji oksido-reduktazama koje kataliziraju nastajanje o-kinona iz katehol-estrogena. Estradiol koji je u redoks ravnoteži sa svojim metabolitom estronom podliježu glukuronidaciji i sulfatacije. Njihovi glukuronidi i sulfoni s velikim aglikonom su vrlo polarne molekule koje ispunjavaju fizičko-kemijske uvjete za izlučivanje putem žuči (Bolton i Thacher 2008, Yager i Davidson 2006).



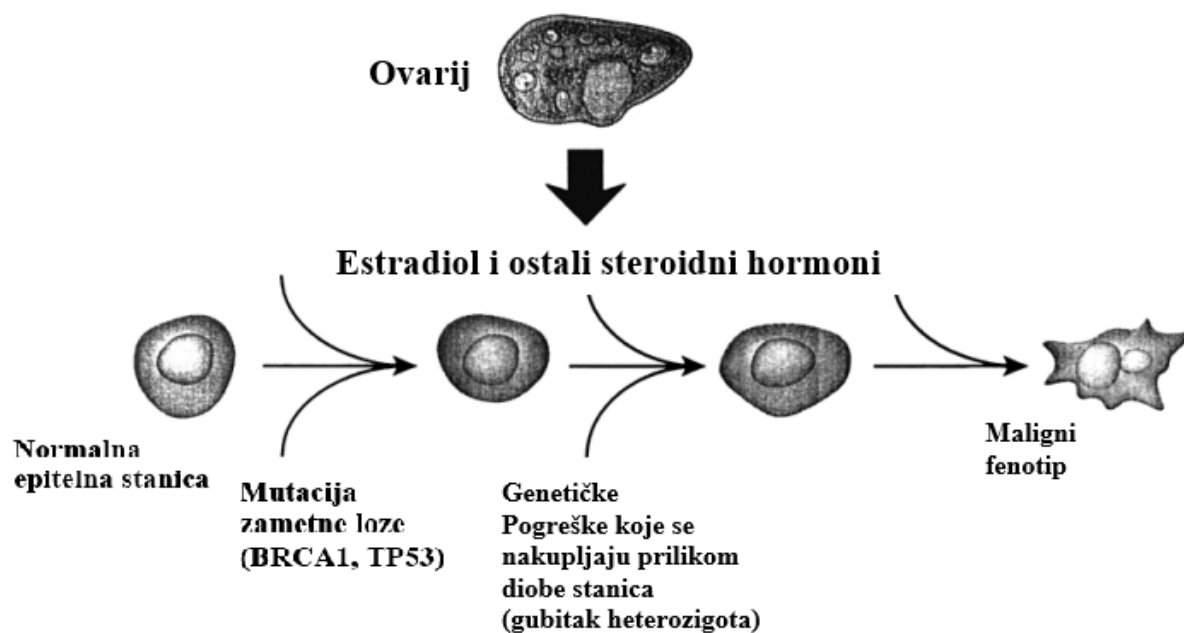
Slika 6. Endogeni metabolizam estrogena u ljudskom organizmu. Preuzeto i prilagođeno prema Rendić 2016.

Postoje dva čvrsta dokaza o sudjelovanju estrogenskih metabolita u inicijaciji i progresiji raka dojke. Genotoksičnost estrogena ovisi o njegovoj prisutnosti u tkivu dojke, a kod žena u menopauzi je utvrđena povišena koncentracija 10-50 puta u odnosu na krv, kao i veća koncentracija u malignom tkivu u odnosu na normalno. Također pronađeni su estrogenski metaboliti što dokazuje da se opisani metabolizam događa u tkivu dojke. Drugi dokaz je povezanost visokog rizika od raka dojke i polimorfizma u genima odgovornim za sintezu i metabolizam estrogena koja se još uvijek istražuje (Yager i Davidson 2006). Nekoliko istraživanja potvrđuje kako razvoj raka dojke potaknut estrogenima nije nužno povezan s estrogenskim receptorima (Russo i sur. 2003). Ipak, estrogenski receptori bi mogli sudjelovati u kancerogenzi uzrokovanoj estrogenskim metabolitima što objašnjava model Trojanskog

konja. Prema ovom modelu reaktivni metaboliti vežu se za receptore koji ih odnose direktno do estrogen osjetljivih gena gdje dolazi do mutacija (Bolton i Thatcher 2008).

### **1.3.2. Proliferacijski učinak estrogena**

Tkivo dojke specifično je budući da ne sazrijeva u potpunosti do puberteta kada dolazi do proliferacije stanica koju reguliraju estrogeni iz jajnika kao i hormon rasta (Ruddon 2007). Tijekom menstruacijskog ciklusa dolazi do cikličke izmjene proliferacije i apoptoze stanica koju reguliraju estradiol i progesteron. Povezanost proliferacije stanica potaknute endogenim i egzogenim steroidima, estrogenima i progesteronom i razvoja raka dojke je dokazana, a izloženost estrogenima (ranija menarha i kasnija menopauza, broj poroda i kasna dob pri rađanju prvog djeteta) istaknuta je kao važan rizični faktor za razvoj raka dojke (Yager i Davidson 2006, Bolton i Thacher 2008). U više od 70% slučajeva raka dojke prisutan je  $\alpha$ ER receptor koji inducira PR gen i sintezu progesterona što ukazuje na ER+ tip raka dojke. U većini slučajeva ESR2 gen za  $\beta$ ER je utišan što potvrđuje njegov negativan utjecaj na staničnu proliferaciju (Schulz 2005). Utjecaj hormona na kancerogenezu dokazan je osim u slučaju raka dojke i kod raka endometrija maternice, jajnika te prostate, testisa i štitne žlijezde (Henderson i Feigelson 2000). Hormonalna kancerogeneza posljedica je učestalih dioba stanica potaknutih hormonima što omogućava nagomilavanje postojećih mutiranih stanica kao i povećava stopu pogrešaka tijekom replikacije što dovodi do novih spontanih genetičkih promjena i potencijalno do razvoja tumora (*Slika 7.*) (Yager i Davidson 2006, Henderson i Feigelson 2000.)



Slika 7. Utjecaj estrogena na razvoj raka dojke (detaljnije objašnjeno u tekstu). Preuzeto i prilagođeno prema Henderson i Feigelson 2000.

Budući da je endogenu koncentraciju hormona teško modificirati istraživanja su usmjerena prema identifikaciji rizičnih biomarkera i specifičnih genotipova koji omogućavaju ranu detekciju, kao i prema prevenciji putem hormonalne kemoterapije. Specifični geni uključeni u progresiju raka uzrokovanog hormonalnom karcinogenezom nisu poznati no pretpostavlja se kako se radi o genima uključenim u sintezu i metabolizam hormona, kao i genima koji sudjeluju u popravku DNA, tumor supresor genima i onkogenima (Henderson i Feigelson 2000). Povezanost signalnog puta estrogenskih receptora i BRCA gena rezultira povećanim rizikom od raka dojke, a temelji se na činjenici da BRCA1 inhibira transkripcijsku aktivaciju estrogenskim receptorima i s time staničnu proliferaciju (Melchor i Benitez 2008). Prema jednom multigenomskom modelu visoki rizik od raka dojke rezultat je polimorfizma u ključnim genima koji sudjeluju u biosintezi i transportu estrogena: gen za 17 $\beta$ -HSD, CYP17, aromatazu i ER (Henderson i Feigelson 2000).

#### 1.4. Adjuvantno endokrino liječenje

Karcinom dojke liječi se akutnom terapijom koja uključuje kiruršku terapiju, terapiju zračenjem i medikamentnu terapiju te kombinaciju navedenog. U svake žene s invazivnim i neinvazivnim rakom dojke na temelju procjene rizika relapsa, statusa hormonskih receptora (ER i PR) primarnog tumora te menopauzalnog statusa procjenjuje se rizik postoji li korist od adjuvantne

terapije (Francetić i sur., 2013). Adjuvantno endokrino liječenje (AEL) se propisuje nakon akutnog endokrinog liječenja hormonski ovisnog karcinoma dojke, a ima vrlo važnu ulogu u liječenju pre- i postmenopauzalnih žena (Strasser-Weippl i sur., 2013). Predstavlja glavnu okosnicu liječenja hormonski ovisnih karcinoma (Augereau i sur., 2017), a smatra se prvom ciljanom terapijom u liječenju tumora (Pritchard, 2013). Propisuje se s ciljem sprječavanja rasta stanica raka koje su možda zaostale u organizmu i smanjenja ponovne pojavnosti bolesti (Cardoso i sur., Hagen i sur., 2019). AEL se uzima svakodnevno kao oralna terapija najčešće u razdoblju 5 do 10 godina, a za učinkovitost je ključna ustrajnost i adherencija. U usporedbi s kemoterapijom, AEL uzrokuje manje nuspojave i razmjerno se lakše podnosi (Cardoso i sur., Burstein i sur., 2019).

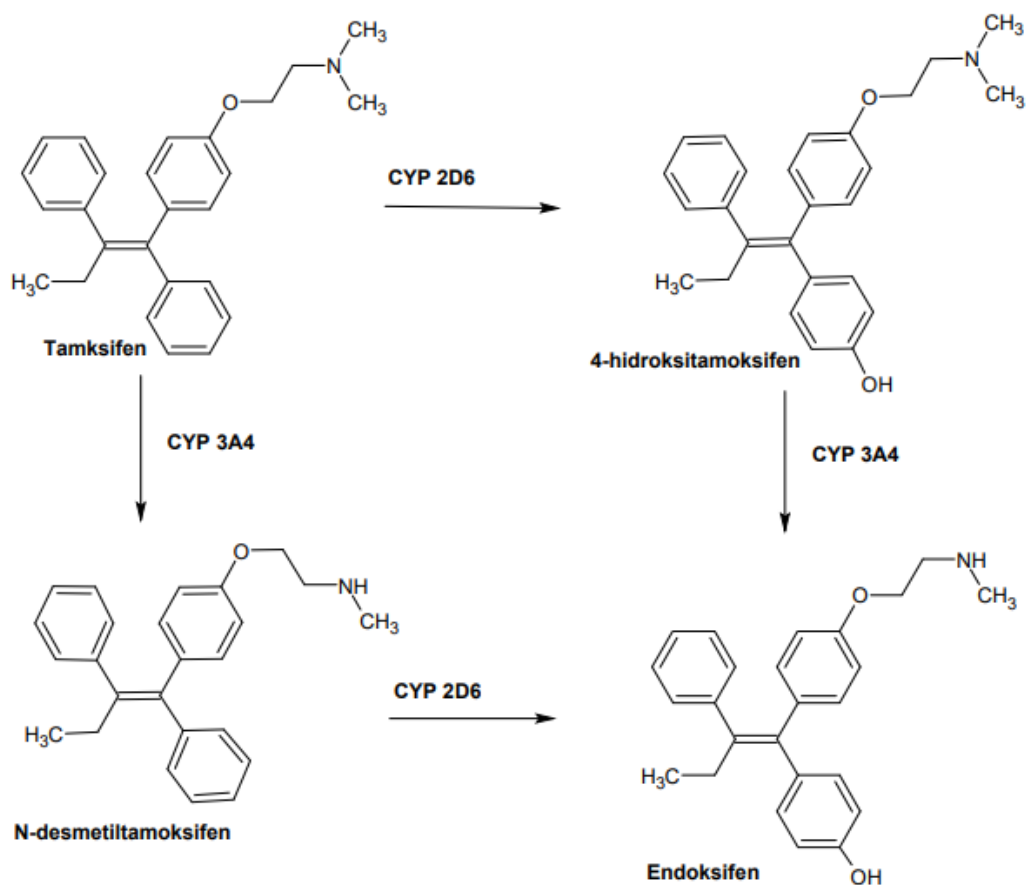
#### **1.4.1. Mehanizam AEL**

Jedan od pristupa u AEL jest zaustaviti stanične učinke estrogena djelujući selektivno na ER u dojci za što se koriste selektivni modulatori ER. Lijek izbora je tamoksifen, antiestrogenski analog trifeniletilena koji postiže parcijalno agonističko djelovanje u kostima, endometriju maternice i jetri te antagonističko djelovanje u dojci i mozgu (Francetić i sur. 2013). Vežući se za ER, tamoksifen i njegovi metaboliti u tkivu dojke sprječavaju vezanje estrogena i konformacijsku promjenu koja omogućava vezanje koaktivatora te potiču vezanje korepresora sprečavajući ekspresiju gena koji potiču staničnu proliferaciju (MacGregor i Jordan 2010). Vezivanjem tamoksifena za ER $\alpha$  dolazi, kao i pod djelovanjem estrogena, do dimerizacije molekula ER $\alpha$ . U tome molekularnom kompleksu tamoksifen blokira samo jednu domenu (AF2) u funkciji transkripcijske aktivacije. Druga domena (AF1) i dalje je aktivna. U ovisnosti o ciljnome tkivu i o molekulama s ulogom koaktivatora ili kosupresora transkripcije, može doći do aktivacije estrogen-ovisnih gena (Osborne i Schiff, Winer, 2005, Platet, 2004). Zbog toga se postiže parcijalno agonističko i antagonističko djelovanje na različita tkiva osjetljiva na estrogene.

Od najvećeg farmakološkog značaja u metabolizmu tamoksifena smatra se hidroksilacija katalizirana enzimom CYP2D6 pri čemu nastaje 4-hidroksi-tamoksifen koji dodatno podliježe N-dealkilaciji uz CYP3A4 do endoksifena (N-desmetil 4- hidroksitamoksifen) koji ima 25-50 puta veći afinitet za ER u odnosu na tamoksifen (Testa i Krämer 2007) (*Slika 8*). Također, tamoksifen je podložan N-dealkilaciji bez prethodne hidroksilacije katalizirane s CYP3A4/5 pri čemu nastaje N-desmetil-tamoksifen koji se uz CYP2D6 može hidroksilirati na položaju 4 do endoksifena. CYP2D6 preko kojeg se tamoksifen metabolizira u aktivniji oblik je podložan



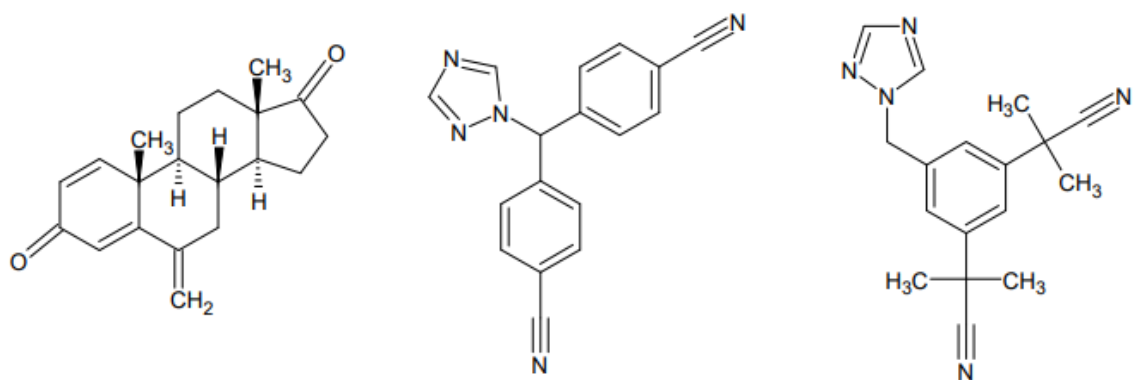
genskim polimorfizmima. Ozbiljne nuspojave u liječenju tamoksifenom bit će povećane kod slabih metabolizatora CYP2D6 kod kojih će posljedično biti smanjena aktivacija tamoksifena do endoksifena (Testa i Krämer 2007). Stoga, pri terapiji tamoksifenom značajnu ulogu ima farmakogenomska određivanja genskog polimorfizma enzima CYP2D6 s ciljem sveukupnog poboljšanja terapijskog odgovora i smanjenjem učestalosti pojave neželjenih učinaka (Testa i Krämer 2007).



Slika 8. Biotransformacija tamoksifena do endoksifena. Preuzeto i prilagođeno prema Testa i Krämer 2007.

Ulaskom u menopauzu jajnici prestaju proizvoditi estrogen čiju ulogu tada preuzima aromataza prisutna u subkutanom masnom tkivu, jetri, mišićima i tkivu dojke (Testa i Krämer 2007). Aromatazni inhibitori (AI) sprečavanju proizvodnju malih količina estrogena koje nastaju uglavnom u masnom tkivu žena te su lijekovi izbora u AEL menopauzalnih žena (Santen i Harvey 1999). Reverzibilni kompetitivni inhibitori aromataze se vežu na aromatazu, odnosno hem pri čemu je spriječeno vezanje androgena u aktivno mjesto enzima. Inhibicija je ovisna o

koncentraciji lijeka jer su androgeni i reverzibilni inhibitori aromataze u konstantnoj konkreciji za vezanje na aktivno mjesto. Prvi razvijeni reverzibilni kompetitivni inhibitor aromataze je aminoglutetimid. No zbog značajnih nuspojava, iz aminoglutetimida razvijeni su anastrozol i letrozol koji su danas jedini registrirani reverzibilni inhibitori aromataze. Sadrže 1,2,4-triazolski prsten čija tri atoma dušika stupaju u interakcije s željezom(III) hema aromataze, dok ostatak molekula stupa u interakcije s proteinskim dijelom enzima (Farancetić i sur. 2013). Jedini registrirani ireverzibilni inhibitor aromataze je eksemestan koji se veže na aromatazu kao suicidalni sustrat tijekom enzimske reakcije i ostaje kovalentno vezan u aktivnom mjestu aromataze (Krauss i Stickeler,2020).



Slika 9. Strukture aromataznih inhibitora: Eksemestan; Anastrozol; Letrozol

Zbog visokih koncentracija estrogena u premenopauzalnih žena i nemogućnosti primjene AI, indicirana je primjena kombinirane endokrine terapije koja podrazumijeva kombinaciju tamoksifena ili AI zajedno s lijekovima koji suprimiraju funkciju jajnika (goserelin), te rjeđe kirurško odstranjivanje jajnika - ooforektomiju (Pondé, Zardavas i Picart, 2019). Goserelin je sintetski analog LHRH (engl. *Luteinising hormone releasing hormone*) koji stalnom stimulacijom hipofize dovode do prolaznog povišenja, a kasnije do smanjivanja luteinizirajućeg hormona (LH) što u žena dovodi do pada koncentracije estrogena u serumu na kastracijsku razinu (Francetić i sur. 2013). Daju se kao depo-preparati, najčešće supkutano ili intramuskularno. Preporuke za produljenje AEL aromataznim inhibitorima nakon petogodišnje terapije odnose se na postmenopauzalne žene s ER + karcinomom dojke kod kojih su zahvaćeni limfni čvorovi, ali prije toga liječnik u razgovoru s pacijenticom mora procijeniti omjer koristi i rizika te terapije. Osim primjene AI tijekom deset godina, postoje i druge strategije liječenja

poput sekvencijalnog liječenja - uzimanje tamoksifena 2 do 3 godine nakon čega slijedi terapija AI 7 do 8 godina, zatim tamoksifen u trajanju od pet godina pa potom AI pet godina ili monoterapija tamoksifenom u trajanju od deset godina (Burstein i sur., 2018).

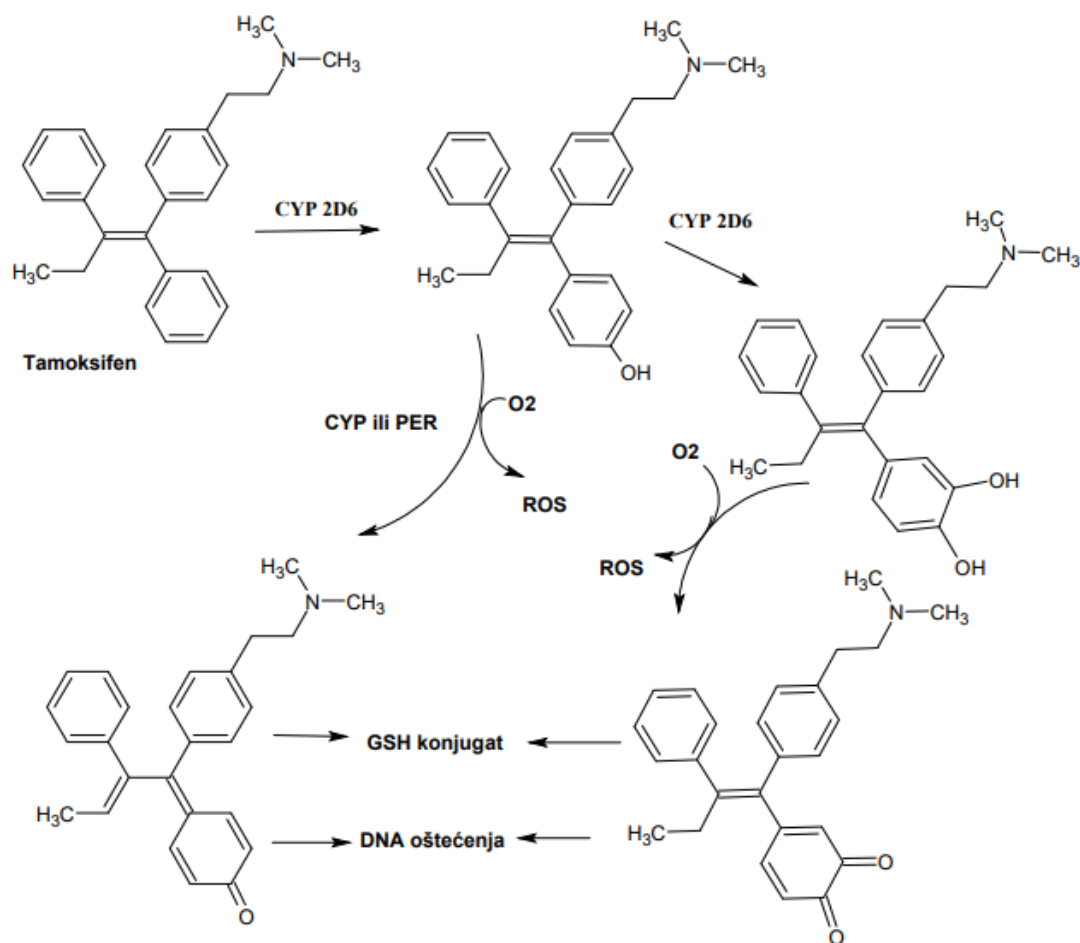
#### **1.4.2. Adherencija pacijentica pri AEL**

Adherencija je od strane Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) definirana kao stupanj ili mjera u kojoj se ponašanje bolesnika u smislu uzimanja propisanih lijekova, prehrane i životnih navika, podudara s preporukama propisivača lijekova (Cramer i sur. 2008). Suboptimalna ili niska adherencijom smatra se primjena propisane terapije u manje od 80% slučajeva. Suboptimalna adherencija predstavlja značajan problem u onkologiji, osobito za lijekove čija je učinkovitost neupitna te utječe na uspješnost terapije (Hershman i sur., 2010). Povećava vjerojatnost recidiva tumora i rizik od smrtnosti za 49% koji je povećan za 26% uslijed ranijeg prekida terapije (Hershman i sur. 2010), a povećava i dodatne troškove liječenja (McCowan i sur. 2013). Procjenjuje se da između 40 i 60% pacijenata prestane uzimati endokrinu terapiju prijevremeno (Humphries i sur., 2018). Adherencija pri uzimanju tamoksifena kreće se u rasponu od 65% do 79% i 72% do 80% za AI, no pada do otprilike 50% tijekom četvrte i pete godine liječenja (Moon i sur., 2017). Nadalje, Analiza velike studije BIG 1-98 pokazala je da su rani prekid liječenja te niska adherencija usko povezani sa smanjenjem remisije u tih pacijenata. Također je utvrđena obrnuto proporcionalna veza između pridržavanja i duljine uzimanja farmakoterapije, što znači da se vjerojatnost prijevremenog prekida terapije tamoksifenom i AI povećava s duljinom liječenja (Krauss i Stickeler, 2020).

#### **1.4.3. Nuspojave AEL**

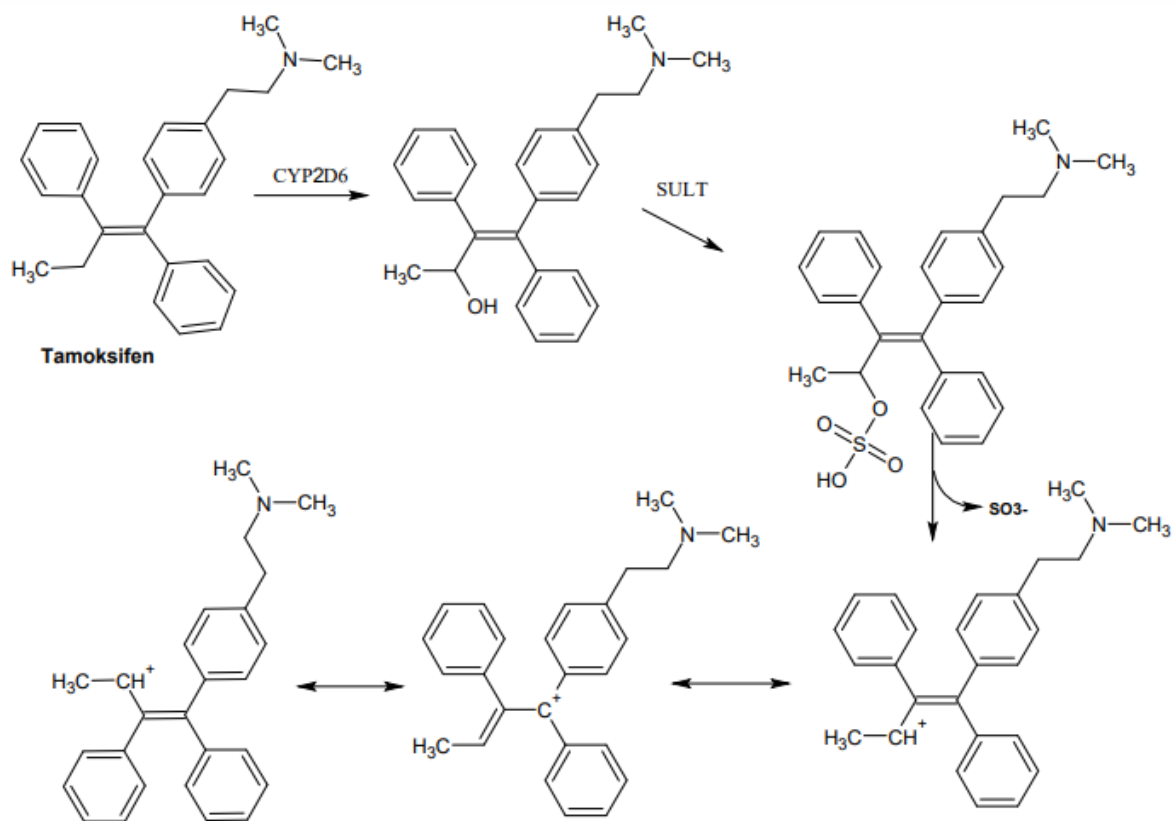
Djelujući kao slabi agonist, tamoksifen potiče proliferaciju stanica endometrija maternice što može dovesti do razvitka cisti na jajnicima, vaginalnog krvarenja i iscjetka, pruritusa vulve, valova vrućine ali i povišenog rizika od zadebljanja i razvitka raka endometrija. Također, povisuju razine faktora zgrušavanja, antitrombina III i plazminogena što može dovesti do prolazne anemije, trombocitopenije, leukopenije i tromboembolijskih komplikacija. Pri dugotrajnom liječenju mogu se pojaviti poremećaji vida kao što su замуćenje rožnice i leće te krvarenje u mrežnici (Francetić i sur. 2013). Nuspojave su povezane s genotoksičnošću tamoksifena s pretpostavljenim metabolizmom. Hidroksilacijom 4-hidroksi-metabolita tamoksifena pomoću CYP2D6 nastaju kateholi koji se dodatno oksidiraju do vrlo reaktivnih orto- ili para- kinona koji se vežu na DNA i izazvaju oštećenje (Bolton i Thatcher 2008) (*Slika 10*). U reakcijama oksidacije nastaju i reaktivne kisikove molekule (ROS) koji dodatno oštećuju

DNA i proteine. Kinoni se mogu detoksificirati stvarajući konjugate s glutationom (Fan i Bolton, 2001).



Slika 10. Biotransformacija tamoksifena do kinona. Preuzeto i prilagođeno prema Bolton i Thatcher 2008.

Drugi pretpostavljeni metabolizam genotoksičnosti započinje tako da se alfa-hidroksi metabolit tamoksifena sulfokonjugira, a potom desulfonira stvarajući reaktivan elektrofilni karbokation koji reagira s nukleofilnim makromolekulama (Shibutani i sur, 2001). Karbokation je stabiliziran delokalizacijom naboja (Slika 11). Detoksifikacija se odvija O-glukuronidacijom koja je kompetitivna O-sulfokonjugaciji (Shibutani i sur, 2001).



Slika 11. Biotransformacija tamoksifena do karbokationa. Preuzeto i prilagođeno prema Shibutani i sur, 2001.

Studije ATAC i BIG 1-98 pokazuju da AI imaju manji profil nuspojava u odnosu na tamoksifen, a posljedično i manji rizik od tromboembolijskih događaja te zadebljanja i raka endometrija (Howell i sur., Thürlimann i sur., 2005). Prema istraživanju Yager i Davidson, inhibitori aromataze učinkovitiji su u sprečavanju povratka tumora i razvoja tumora u drugoj dojci od tamoksifena. Međutim, zbog nedostatka produkcije estrogena AI mogu uzrokovati simptome menopauze kao što su poremećaji raspoloženja, anksioznost, valove vrućine, noćno znojenje, vaginalnu suhoću, vaginalno krvarenje (Howell i sur. 2005, Rocha-Cadman i sur. 2012, Roberts i sur. 2017). Nedostatkom estrogena povećava se koštana resorpciju čime se sprječava stvaranje nove kosti, povećava osteoblastična proizvodnja resorptivnih citokina - aktivator receptora nuklearnog faktora kapa B liganda (RANK-L), faktor stimulacije kolonija-1 (CSF-1), interleukin-1 (IL-1), interleukin-6 (IL-6) i faktor nekroze tumora (TNF-alfa) i istovremeno se smanjuje proizvodnja antireceptivnih citokina (uglavnom osteoprotegerina). To dovodi do smanjene apoptoze osteoklasta i smanjene aktivnosti osteoblasta gdje se razvija klinička slika prijevremene osteoporoze praćene mišićno-koštanom boli i gubitkom koštane mase što povećava rizik od prijeloma (Dellapasqua i sur. 2005, Strasser-Weippl i sur. 2005). Nuspojave

AEL su jedan od glavnih razloga neadherenstnosti pacijentica i odustajanja od liječenja (Lambert i sur. 2018). Kvaliteta života može biti ozbiljno ugrožena u žena sa simptomima menopauze (Daly i sur. 1993). Stoga za pacijentice u predmenopauzi s dobrom prognozom karcinoma dojke, indukcija prerane menopauze može biti previše rizična. Dodatan problem se javlja ako je terapija još uvijek neistražena ili minimalne koristi u smislu prevencije recidiva bolesti. Slično tome, žene s uznapredovalom bolešću ne bi imale koristi od terapije obzirom na rizik od narušavanja kvalitete života. Posljedično se javlja sve veća potreba sustavne procjene za kvalitetu života te određivanja tretmana koji imaju najmanje nuspojava (Canney i Hatton 1994). Trenutno razvijene metode možemo podijeliti na izravne i neizravne. Izravne metode smatraju se najpouzdanijima, no mogu biti invazivne, skupe te ovise o varijacijama u metabolizmu (Lam i Fresco, 2015). Popularnija i jednostavnija opcija jest primjena neizravnih metoda kao što su: ankete, pacijentovi dnevni i zabilješke (Frommer i sur., 2018). Jedan od indirektnih pristupa mjerenja kvalitete života uključuje pacijentov subjektivni doživljaj pridržavanja terapiji koji se procjenjuje pomoću intervjua, standardiziranih upitnika i dnevnika. Nedostatak ovakvih metoda jest upravo manjak objektivnosti i podložnost manipulacije podacima. Nažalost, postojeći validirani instrumenti za procjenu kvalitete života, uključujući i specifično dizajnirane instrumente koji se koriste u populaciji oboljeloj od raka dojke, ne obuhvaćaju sve parametre važne za procjenu utjecaja endokrinog liječenja na različite aspekte života pacijentica. No ipak u kliničkoj praksi, anketni upitnici ostaju vrlo popularan način dobivanja povratne informacije od pacijenta te klinički značajnih podataka (Frommer i sur., 2018).

## 2. Obrazloženje teme

Karcinomi su vrlo aktualna patološka stanja, ne samo zbog svoje velike prevalencije i mortaliteta, već i zbog činjenice da postoji stalan porast saznanja o njihovoj prirodi i liječenju, kao i kompleksnim slučajevima u kojima se preklapaju s drugim bolestima (Hershman i sur., 2010). Rak dojke je najčešća zloćudna bolest i vodeći onkološki uzrok smrti u žena. AEL smanjuje rizik od ponovne pojave bolesti i smrtnosti u žena koje su bolovale od hormonski ovisnog raka dojke (Francetić i sur. 2013). Oralna je terapija koja se uzima svakodnevno, obično tijekom razdoblja od 5 do 10 godina, a za čiju je učinkovitost u kliničkoj praksi ključna adherencija i ustrajanje u dugotrajnom liječenju. Narušena kvaliteta života uz AEL jedan je od glavnih razloga odustajanja od terapije (Lambert i sur. 2018). Da bi se postigao željeni uspjeh, pacijentu mora biti jasan cilj liječenja, razlog uzimanja propisanog lijeka, naziv, doze i intervali te moguće neželjene posljedice tog lijeka (Cipolle i sur., 2012). Zahvaljujući svojim znanjima i vještinama, ljekarnici zauzimaju sve važnije mjesto u rješavanju problema vezanih uz adherenciju. Razumijevanje iskustva vezanog uz AEL te identificiranje čimbenika povezanih s narušavanjem kvalitete života moglo bi pomoći u razvoju specifičnih intervencija za poboljšanje kvalitete života te adherencije pri AEL.

Cilj ovog istraživanja bio je istražiti vrstu, učestalost i težinu nuspojava koje se javljaju pri AEL žena koje su bolovale od ranog raka dojke, a koje do sada u RH nije bilo istraženo. Nadalje, ovim istraživanjem istražen je i utjecaj komedikacije analogom gonadotropin – oslobađajućeg hormona (engl. *Gonadotropin – realising hormone*, GnRH) na vrstu, prevalenciju i težinu nuspojava AEL.

## **3. Materijali i metode**

### **3.1. Uključni kriteriji**

Ovaj rad dio je presječnog (engl. *Cross-sectional*) ispitivanja adherencije pri AEL u žena koje su bolovale od raka dojke u Hrvatskoj. U istraživanje su uključene žene starije od 18 godina koje su bolovale od hormonski ovisnog raka dojke stadija 0-III (od *in situ* do lokalno uznapredovalog raka dojke) prema AJCC klasifikaciji, a liječe se AEL duže od 3 mjeseca. Iz istraživanja su isključene žene s uznapredovalim metastatskim rakom dojke, stadija IV prema AJCC, pacijentice koje boluju od psihotičnih poremećaja te pacijentice koje nisu bile u stanju samostalno odlučivati.

### **3.2. Prikupljanje podataka**

Istraživanje je provedeno u razdoblju rujna do prosinca 2021. u Klinici za onkologiju Kliničkog bolničkog centra Zagreb. Pacijentice koje su zadovoljavale uključne kriterije pozvane su na sudjelovanje u istraživanju prilikom posjeta svom liječniku onkologu. Ispitanice su zamoljene da same ispune anonimne upitnike (u papirnatom ili elektroničkom obliku na platformi Survey Monkey dostupno na [www.surveymonkey.com](http://www.surveymonkey.com)). Ukoliko je bila potrebna pomoć pri ispunjavanju upitnika, na raspolaganju je bio prisutan ispitivač prilikom ispunjavanja upitnika u zdravstvenoj ustanovi te telefonski i elektroničkom poštom za žene koje su ispunjavale upitnik elektronički. Za ispunjavanje upitnika bilo je potrebno 15 – 30 minuta u ovisnosti o dobi, zainteresiranosti i zdravstvenom stanju pacijentice. Žene koje su pristale na sudjelovanje u istraživanju zamoljene su da potpišu Informirani pristanak (*Prilog 4*), što je ujedno i preduvjet za sudjelovanje u ispitivanju. Također, Etičko povjerenstvo Kliničkog bolničkog centra Zagreb i Povjerenstvo za etičnost eksperimentalnog rada (PEER) Farmaceutsko – biokemijskog Fakulteta Sveučilišta u Zagrebu izdalo je odobrenje za provedbu ovog istraživanja.

### **3.3. Validirani instrumenti**

Ispitanicama je uručen validirani instrument u obliku anonimnog upitnika i skala procjene za koje je utvrđeno da se koriste pri ispitivanju kvalitete života uz AEL u ciljnoj populaciji. Osim validiranog instrumenta za procjenu kvalitete života, ispitanicama su postavljena dodatna pitanja koje se odnose na ustrajanje u terapiji, te su prikupljeni sljedeći sociodemografski (*Prilog 1*) i klinički podaci (*Prilog 2*): dob, visina, tjelesna težina, bračni status, obrazovanje, zaposlenje, status menopauze, trajanje AEL, stadij bolesti, zahvaćenost limfnih čvorova, vrsta operacije, komorbiditeti, te propisani lijekovi i dodaci prehrani. Za procjenu kvalitete života,



pacijenticama je uručen FACT-ES upitnik (engl. *Functional Assessment of Cancer Therapy-Endocrine Symptoms*), verzija dostupna na hrvatskom jeziku na [www.factit.org](http://www.factit.org) (Prilog 3) za populaciju osoba oboljelih od raka dojke na AEL (Fallowfield i sur. 1999). Upitnik se sastoji od dva dijela s ukupno 47 pitanja koje obuhvaćaju nuspojave koje su bile prisutne kod pacijentica u razdoblju od 7 dana prije ispunjavanja upitnika. Svaka izjava boduje se pomoću Likertove skale s pet stupnjeva. Najblaži intenzitet nuspojave „Uopće ne“ ocjenjuje se s nula bodova, dok najjači intenzitet „Jako puno“ s četiri boda. Prvi dio validiranog upitnika je FACT-G (engl. *FACT-General*), a sastoji se od 28 pitanja koji ispituju tjelesno zdravlje (engl. *Physical Well-Being*, PWB) – 7 pitanja, emocionalne simptome (engl. *Emotional Well-Being*, EWB) i društveno/obiteljske odnose (engl. *Social/Family Well-Being*, SWB) – 12 pitanja te funkcionalno stanje (engl. *Functional Well-Being*) - 7 pitanja. Drugi dio se sastoji od 19 dodatnih pitanja koja ispituju krvožilne, vaginalne, neuropsihološke, gastrointestinalne (GIT) simptomi i bolove specifične za populaciju oboljelu od raka dojke (Fallowfield i sur. 1999). Relativno je jednostavan i brz za ispunjavanje te je dostupan na 15 različitih jezika uključujući engleski, francuski, njemački, talijanski, norveški, nizozemski, švedski, španjolski, japanski, hebrejski, češki, mađarski, danski, Slovački, Kinesko-Tajvan/Hong Kong. (Cella i sur. 1995, Bonomi i sur. 1996).

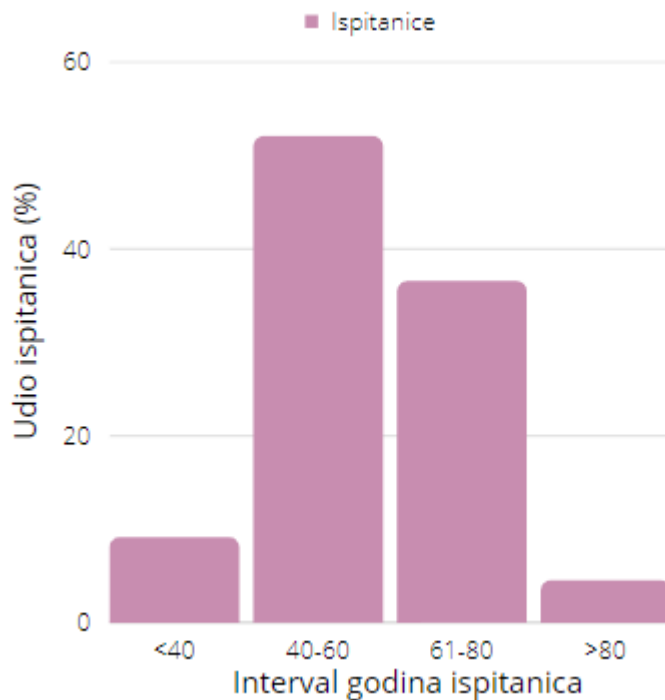
### **3.4. Obrada podataka**

Prikupljeni podaci su obrađeni i prikazani deskriptivnom statistikom i postotnom vrijednošću u programu Microsoft Office Excel 2016.

## 4. REZULTATI I RASPRAVA

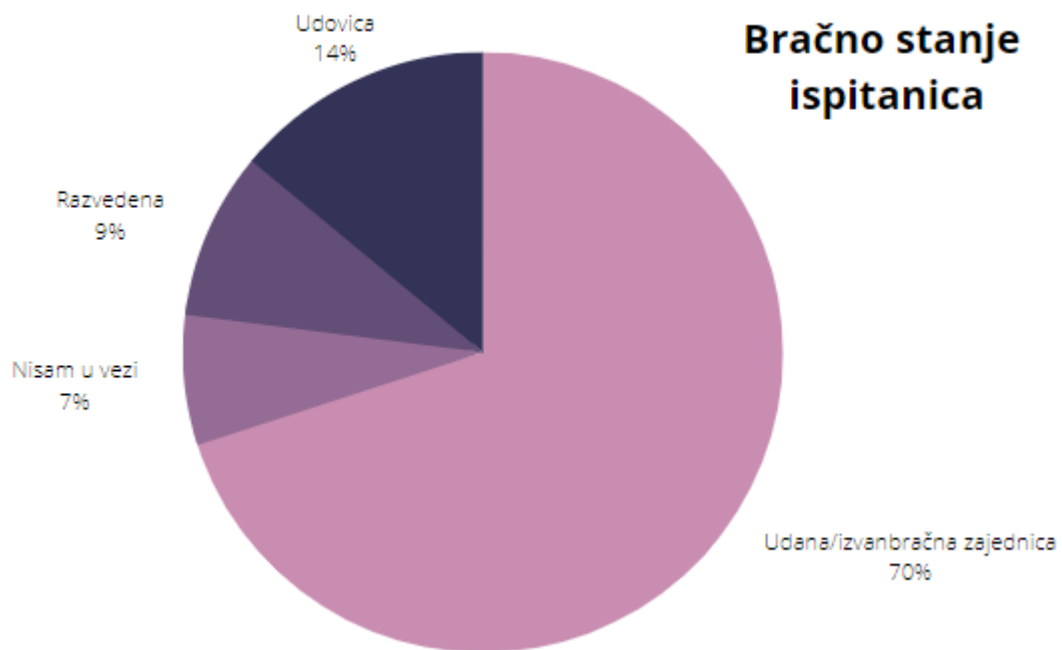
### 4.1. Opće karakteristike ispitanica

U istraživanju su sudjelovale isključivo žene (N=329) u rasponu od 27 do 91 godine (*Slika 12*), a medijan dobi iznosio je 57 godina. Najveći udio ispitanica pripadao je dobnoj skupini između 30 i 60 godina što odgovara rezultatima studije Fallowfielda i suradnika iz 1999. godine.

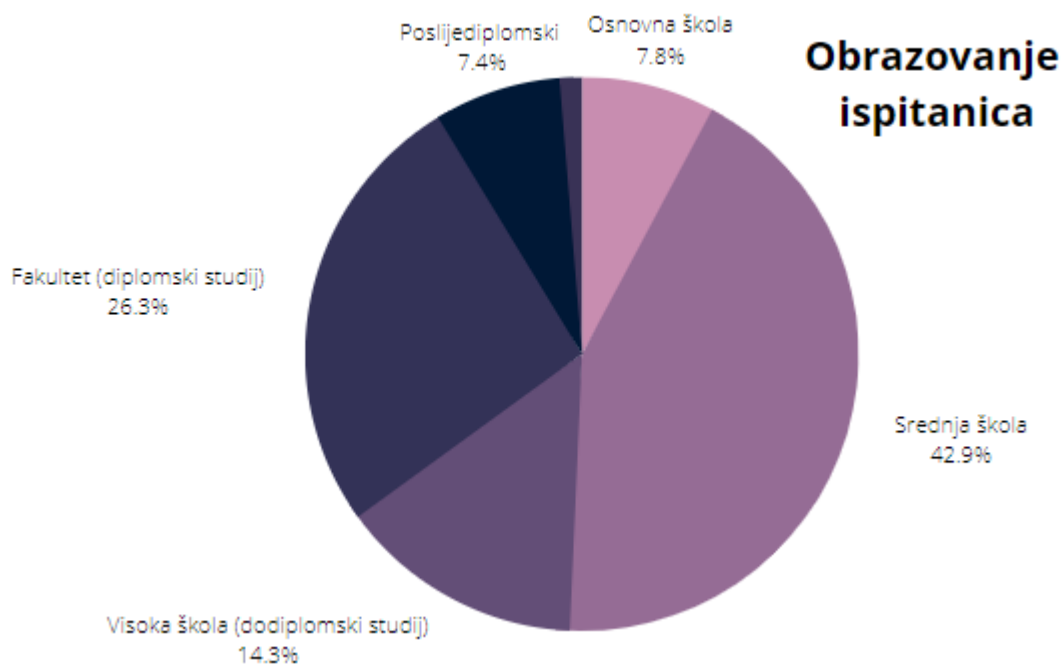


Slika 12. Prikaz raspodjele ispitanica prema spolu i dobi

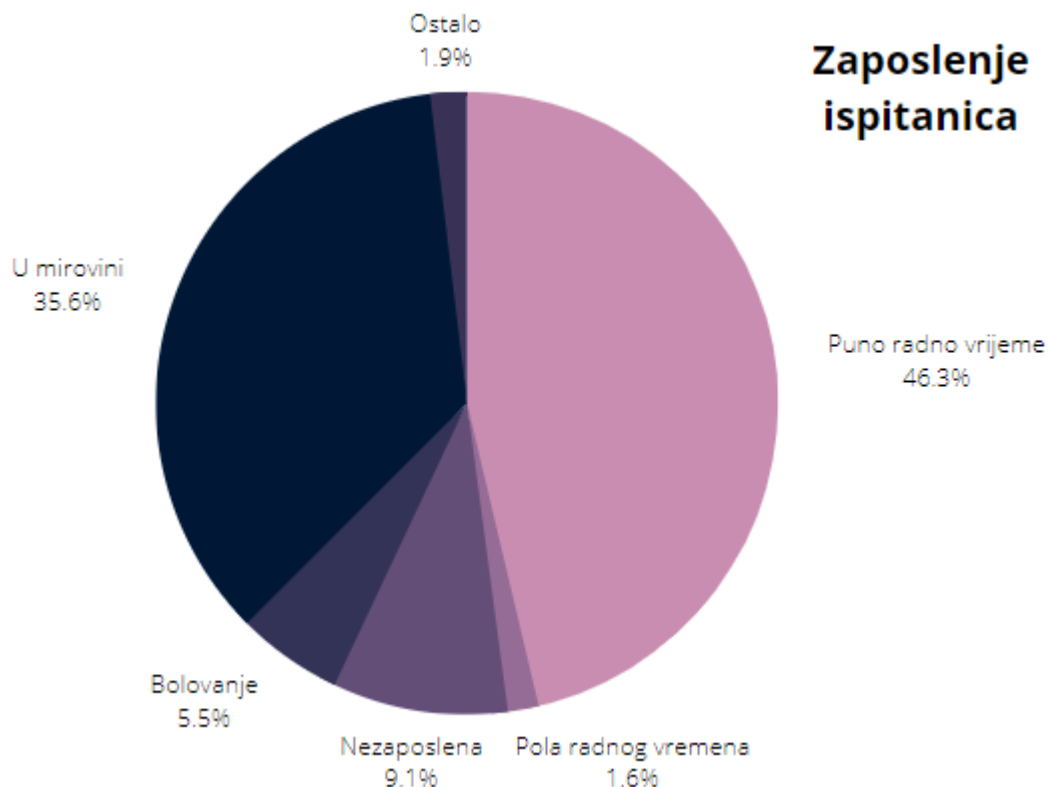
Ukupno, 70% ispitanica bilo je u braku ili u izvanbračnoj zajednici, 14% udovica, a 15% je bilo razvedenih ili nisu bile u vezi (*Slika 13*). Dodatno, 48% su činile visokoobrazovane žene sa završenim dodiplomskim, diplomskim i/ili specijalističkim i doktorskim studijem, 43% je imalo položenu srednju stručnu spremu (*Slika 14*). U trenutku ispunjavanja upitnika 46% ispitanica je bilo zaposleno, dok je 35% bilo u mirovini (*Slika 15*).



Slika 13. Dijagram zastupljenosti ispitanica s obzirom na bračno stanje

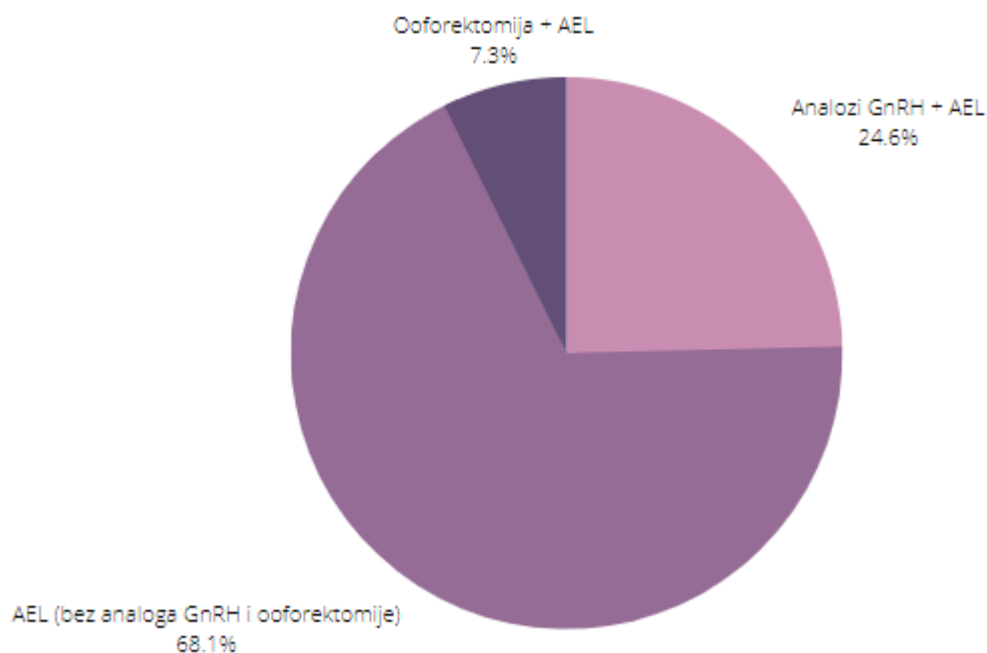


Slika 14. Dijagram zastupljenosti ispitanica s obzirom na obrazovanje



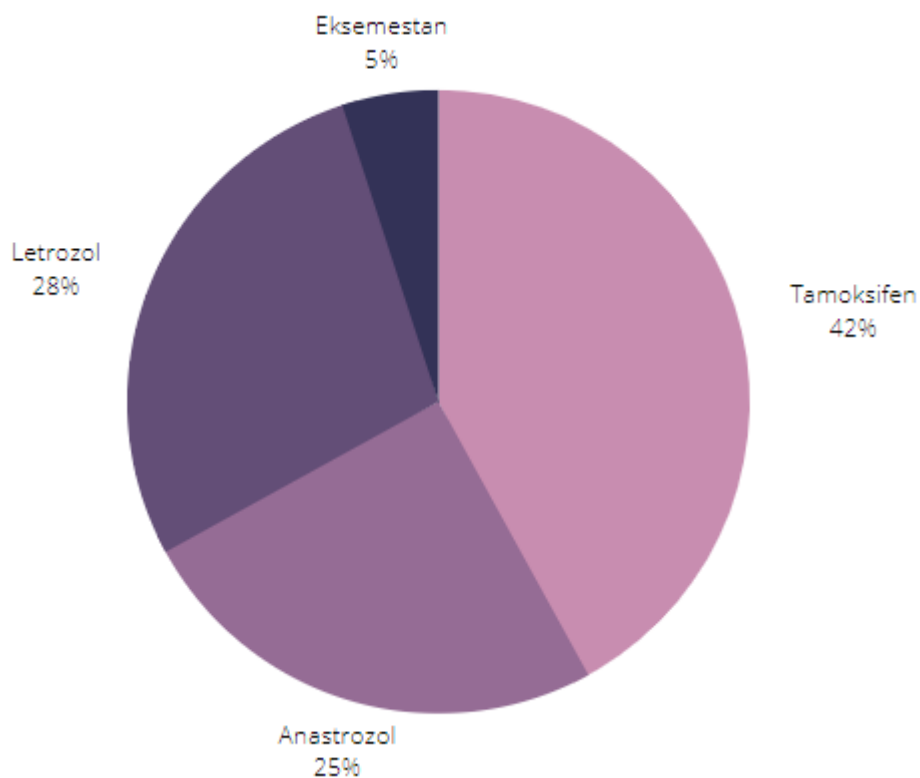
Slika 15. Dijagram zastupljenosti ispitanica s obzirom na zaposlenje

Nešto više od polovine ispitanica činile su premenopauzalne žene (56%), dok je 42% ispitanica u trenutku dijagnoze bilo u menopauzi, a 2% nije znalo svoj menopauzalni status. Medikametoznoj supresiji funkcija jajnika supkutanim injekcijama goserelina podlijeglo je 24,6% ispitanica, a ooforektomiji 7,3% (Slika 16). Prosječan ITM bio je na granici normalnog i povišenog te je iznosio 25,5.



Slika 16. Dijagram zastupljenost ispitanica s obzirom na vrstu terapije

Tamoksifen je primjenjivalo 42% ispitanica, dok je AI uzimalo 58% ispitanica (letrozol 28%, anastrozol 25%, eksemestan 5%) (Slika 17).



Slika 17. Dijagram zastupljenost ispitanica s obzirom na lijek korišten u AEL

Od ukupnog broja ispitanica 57% je bolovalo od drugih bolesti, a 66 % uz AEL imale su dodatnu propisanu terapiju. Uz AEL i dodatnu terapiju, 70% uzimale su i dodatke prehrani od kojih je najzastupljeniji bio kolekalciferol (vitamin D3) obzirom na negativan učinak AEL na kosti te moguću pojavu ili pogoršanje postojeće osteoporoze.

## **4.2. Analiza FACT – ES upitnika**

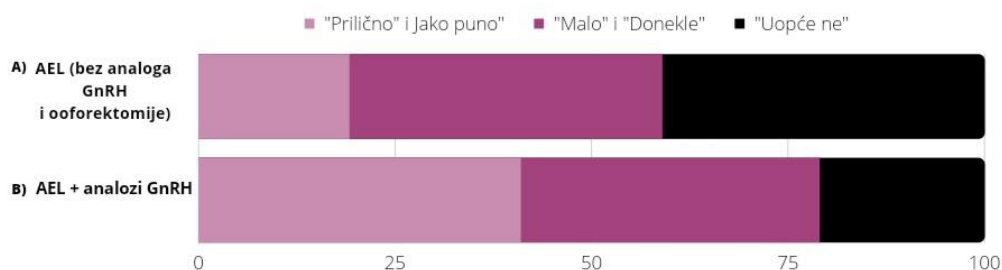
### **4.2.1 Tjelesno zdravlje**

Pitanja o kvaliteti tjelesnog zdravlja ispitanica na AEL čine prvi dio FACT-ES upitnika, a prevalencija odgovora prema Likertovoj skali prikazana je u *tablici 4*. Najvažniji parametar koji je gledan je postotak ispitanica koje su na pitanja odgovorili s „Prilično“ i „Jako puno“ jer posljedično velikom prevalencijom tih odgovora pacijentice su ostvarivale najviše bodova i izražavale intenzitet nuspojava na njihovo tjelesno zdravlje najznačajnijim (Fallowfield i sur. 1999). Nedostatak energije „Prilično“ i „Jako puno“ je osjećalo 28,9% ispitanica, 17,6% je imalo bolove, dok se 9,5% osjećalo bolesno. Zbog zdravstvenog stanja 10,9% ispitanica je bilo teško ispuniti očekivanja svoje obitelji, iako je tek 2,7% bila prisiljena većinu dana provesti u krevetu.

Pitanje „Smetaju mi nuspojave terapije“ predstavlja subjektivan doživljaj terapije AEL. Veoma je važan parametar u procjeni kvalitete života i adherencije jer pacijentica može imati visoku prevalenciju i intenzitet nuspojava AEL, a da joj prisutne nuspojave smetaju „malo“ (Fallowfield i sur. 1999). Ukupna prevalencija ispitanica kojima su smetale nuspojave terapije bila je 59%, od kojih „Prilično“ i „Jako puno“ 19,2%. Značajno veća prevalencija bila je u ispitanica koje su uz AEL primale analoge GnRH, njih 79% od kojih „Prilično“ i „Jako puno“ 41% (*Slika 18*).

Tablica 4. Prevalencija odgovora na pitanja o tjelesnom zdravlju ispitanica (N=329)

	Uopće ne N (%)	Malo N (%)	Donekle N (%)	Prilično i jako puno N (%)	Broj (postotak) pacijentica koje su odlučile ne odgovoriti na pitanje N (%)
Nedostaje mi energije.	93(31,1)	69(23,2)	50(16,8)	86(28,9)	31 (9,4)
Imam mučnine.	244(82,2)	25(8,4)	14(4,7)	14(4,7)	32(9,7)
Zbog zdravstvenog stanja teško mi je ispuniti očekivanja moje obitelji.	172(58,5)	53(18)	37(12,6)	32(10,9)	35(10,6)
Imam bolove.	148(50)	59(19,9)	37(12,5)	52(17,6)	33(10)
Smetaju mi popratne pojave (nuspojave) terapije.	122(41)	62(20,9)	56(18,9)	57(19,2)	32(9,7)
Osjećam se bolesno.	194(65,5)	43(14,5)	31(10,5)	28(9,5)	33(10)
Prisiljena sam provoditi vrijeme u krevetu.	252(84,8)	18(6,1)	19(6,4)	8(2,7)	32(9,7)



Slika 18. Prevalencija odgovora na pitanje „Smetaju mi nuspojave terapije“ u ovisnosti o vrsti primljene terapije: A) AEL (bez analoga GnRH i ooforektomije; B) AEL + analozi GnRH

#### 4.2.2 Emocionalno zdravlje i društveni/obiteljski odnosi

Drugi dio FACT-ES upitnika obrađuje emocionalno zdravlje i društvene/obiteljske odnose ispitanica. Daje informacije o emocionalnoj i socijalnoj situaciji ispitanica koje uvelike govore o psihosocijalnim čimbenicima koje utječu na kvalitetu života ispitanica, a posljedično može pomoći i u određivanju parametara adherencije AEL (Fallowfield i sur. 1999). Prevalencija odgovora na pitanja o emocionalnom zdravlju i društvenim/obiteljskim odnosima ispitanica prikazane su u *tablici 5.* i *tablici 6.* Manje od 15% ispitanica „Prilično“ i „Jako puno“ je osjećalo tugu, nervozu ili zabrinutost oko svoje bolesti, a tek 2% je gubilo nadu u borbi protiv svoje bolesti. Razlog tome možda leži u činjenici da je više od 90% ispitanica bilo zadovoljno kako se nosi sa svojom bolešću, dobivalo podršku od obitelji i prijatelja, bile zadovoljne prihvaćanjem te načinom kako se unutar kruga obitelji govori o njihovoj bolesti. Na pitanje „Zadovoljna sam svojim spolnim životom“ „Prilično“ ili „Jako puno“ izjasnilo se 41% ispitanica, pri čemu je 159 (48,3%) ispitanica odlučilo ne odgovoriti na navedeno pitanje. Ballinger i Fallowfield su 2009. istraživali dugoročne učinke nuspojava AEL na emocionalno zdravlje i došli do zaključka da su žene starije od 65 godina mentalno pripremljenije na nuspojave terapije u odnosu na žene mlađe od 65 godina. Također, važan parametar emocionalnog zdravlja pacijentice je vrijeme od trenutka dijagnoze tumora dojke. Što je



ispitanici prošlo više vremena od trenutka dijagnoze tumora i ispunjavanja upitnika, ispitanice su bile boljeg emocionalnog zdravlja.

Tablica 5. Prevalencija odgovora na pitanja o emocionalnom zdravlju ispitanica (N=329)

	Uopće ne N (%)	Malo N (%)	Donekle N (%)	Prilično i jako puno N (%)	Broj (postotak) pacijentica koje su odlučile ne odgovoriti na pitanje N (%)
Osjećam se tužno.	121(41)	79(26,8)	51(17,3)	44(14,9)	34 (10,3)
Zadovoljna sam kako se nosim sa svojom bolešću.	16(5,5)	6(2)	22(7,4)	252(85,1)	33(10)
Gubim nadu u borbi protiv svoje bolesti.	251(85,1)	24(8,1)	14(4,8)	6(2)	34(10,3)
Osjećam se nervozno.	125(42,3)	91(30,7)	40(13,5)	40(13,5)	33(10)
Brine me umiranje.	162(55,2)	65(22,2)	33(11,3)	33(11,3)	36(10,9)
Brinem se da će se moje stanje pogoršati.	105(35,8)	90(30,7)	50(17,1)	48(16,4)	36(10,9)

Tablica 6. Prevalencija odgovora na pitanja o društvenim/obiteljskim odnosima ispitanica (N=329)

	Uopće ne N (%)	Malo N (%)	Donekle N (%)	Prilično i jako puno N (%)	Broj (postotak) pacijentica koje su odlučile ne odgovoriti na pitanje N (%)
Osjećam bliskost sa svojim prijateljima.	4(1,3)	7(2,4)	29(9,9)	254(86,4)	35 (10,6)
Obitelj mi daje emocionalnu podršku.	1(0,4)	6(2)	20(6,8)	267(90,8)	35(10,6)
Prijatelji mi daju podršku.	3(1)	8(2,7)	19(6,5)	264(89,8)	35(10,6)
Moja je obitelj prihvatila moju bolest.	3(1)	1(0,4)	16(5,4)	275(93,2)	34(10,3)
Zadovoljna sam načinom na koji se unutar moje obitelji govori o mojoj bolesti.	8(2,7)	8(2,7)	24(8,3)	251(86,3)	38(11,6)
Osjećam bliskost s partnerom (ili s osobom koja mi je glavni oslonac).	10(3,6)	4(1,4)	19(6,8)	246(88,2)	50(15,2)
Zadovoljna sam svojim spolnim životom.	33(19,3)	21(12,4)	47(27,7)	69(40,6)	159(48,3)

#### 4.2.3 Funkcionalno stanje

Dio FACT-ES upitnika o funkcionalnom stanju govori o radnjama u svakodnevnom životu ispitanica, a prevalencija odgovora na pitanja o funkcionalnom stanju ispitanica pri AEL prikazanih u *tablici 7* prikazuje koliko nuspojave AEL utječu na uspješno obavljanje njihovog zanimanja i zadataka u svakodnevnom životu (Fallowfield i sur. 1999). Više od 80% ispitanica je bilo sposobno uživati u životu i stvarima koje obično rade iz zabave. Također, više od 90% ispitanica je bilo sposobno raditi te im posao daje zadovoljstvo. Podatke možemo objasniti činjenicom da je oko polovice ispitanica bilo zaposleno na puno radno vrijeme (46,3%), a tek 5,5% na bolovanju.

Tablica 7. Prevalencija odgovora na pitanja o funkcionalnom stanju ispitanica (N=329)

	Uopće ne N (%)	Malo N (%)	Donekle N (%)	Prilično i jako puno N (%)	Broj (postotak) pacijentica koje su odlučile ne odgovoriti na pitanje N (%)
Sposobna sam raditi (uključujući i rad kod kuće).	11(3,8)	13(4,4)	34(11,5)	237(80,3)	34 (10,3)
Moj posao (uključujući i rad kod kuće) daje mi zadovoljstvo.	17(5,7)	14(4,8)	40(13,6)	223(75,9)	35(10,6)
Sposobna sam uživati u životu.	9(3,1)	14(4,8)	29(9,8)	241(82,3)	36(10,9)
Prihvatila sam svoju bolest.	5(1,6)	4(1,4)	25(8,5)	261(88,5)	34(10,3)
Dobro spavam.	39(13,2)	25(8,5)	71(24,1)	160(54,2)	34(10,3)
Uživam u stvarima koje obično radim iz zabave.	9(3,1)	5(1,7)	27(9,2)	252(86)	36(10,9)

#### 4.2.4. Analiza endokrinih simptoma

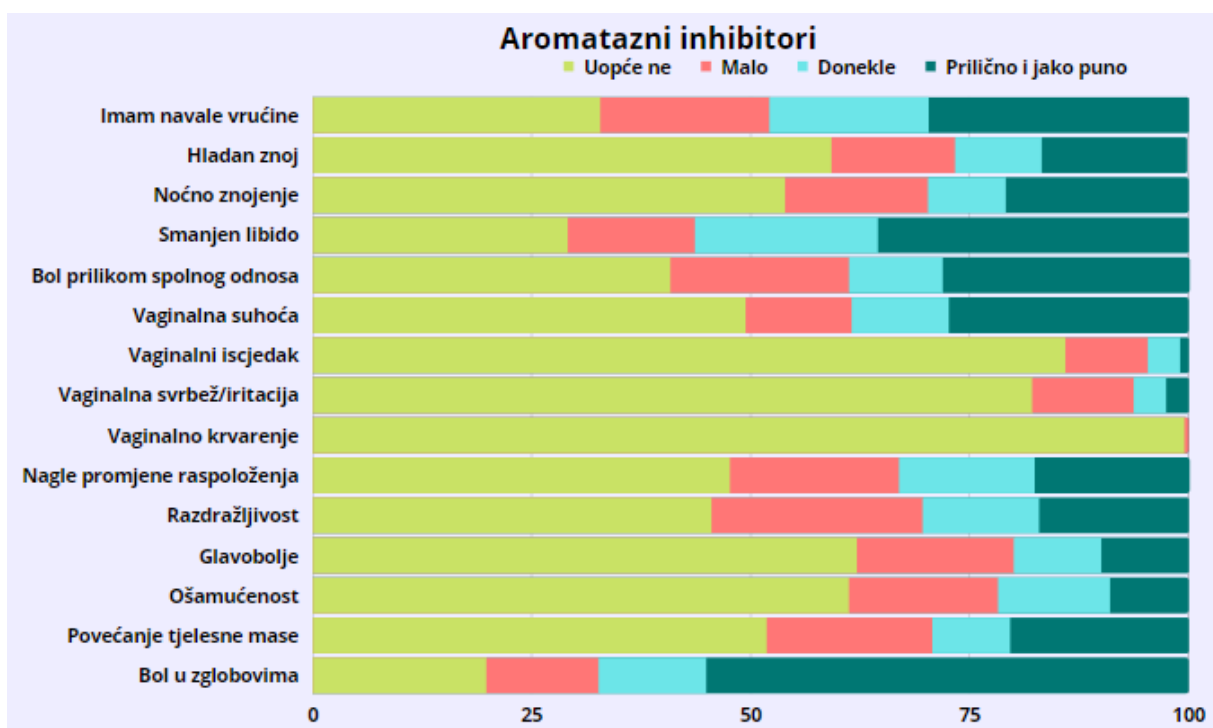
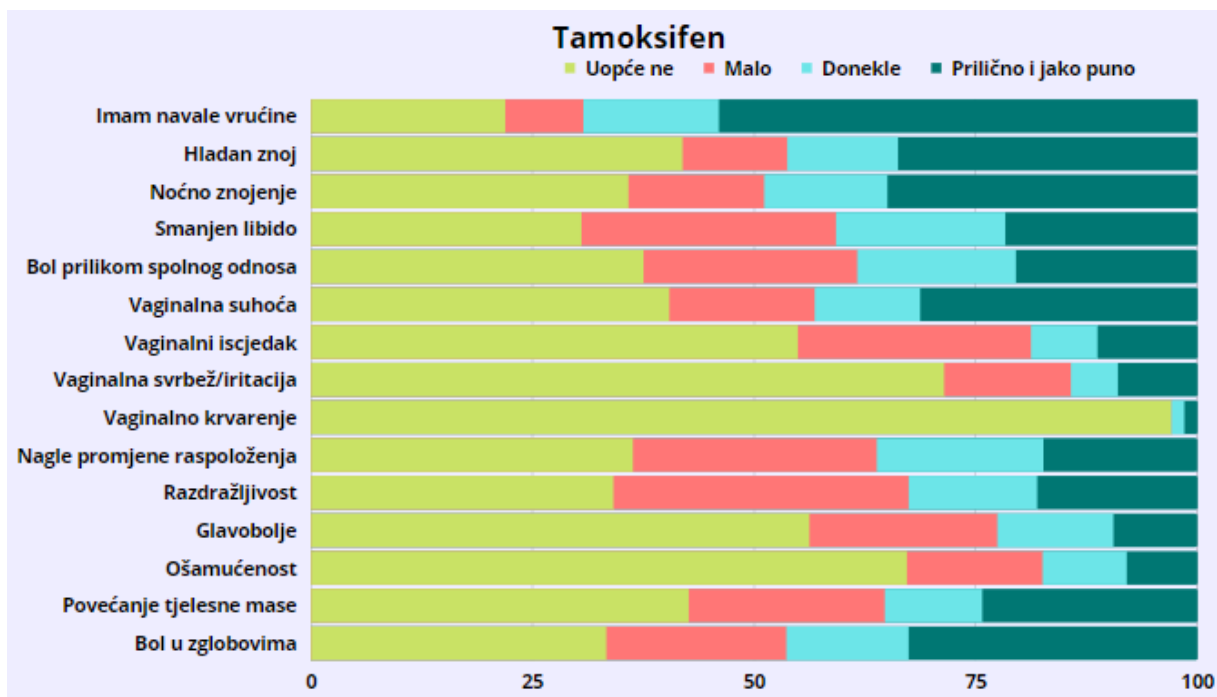
Najčešće endokrine nuspojave AEL javljale su se sljedećom prevalencijom (*tablica 8*): bolovi u zglobovima (74,5%), krvožilni poremećaji (navale vrućine (71,7%), noćno znojenje (53,7%) i hladan znoj (48%)), poremećaji reproduktivnog sustava (smanjen libido (70,2%), bol prilikom spolnog odnosa (60,9%), vaginalna suhoća (54,3%), vaginalni iscjedak (26,8%), vaginalni svrbež/iritacija (23,2%), vaginalno krvarenje (1,54%)), neuropsihološki simptomi (razdražljivost (60,3%), nagle promjene raspoloženja (57,9%), glavobolja (41%), ošamućenost (37,2%)), GIT nuspojave (nadutost (52,3%), proljev (13,2%), povraćanje (5,8%)), povećanje tjelesne težine (52%), osjetljive i bolne dojke (42,4%).

Tablica 8. Prevalencija i jakost nuspojava ukupne endokrine skupine na terapiji AEL (N=329)

Endokrini simptom (N=329)	Prevalencija nuspojave N (%)	Broj (postotak) pacijentica koje su na pitanje odgovorili s "Prilično" ili "Jako puno" N (%)	Broj (postotak) pacijentica koje su odlučile ne odgovoriti na pitanje N (%)
Bolovi u zglobovima	242 (74,5)	148 (61,2)	4 (1,2)
Navale vrućine	236 (71,7)	131 (55,5)	0 (0)
Noćno znojenje	176 (53,7)	88 (50,0)	1 (0,3)
Hladan znoj	157 (48,0)	78 (49,7)	2 (0,6)
Vaginalna suhoća	176 (54,3)	94 (53,4)	5 (1,5)
Smanjen libido	158 (70,2)	64 (40,5)	104 (31,6)
Bol ili nelagoda prilikom spolnog odnosa	131 (60,9)	52 (39,7)	114 (34,7)
Povećanje tjelesne mase	170 (52,0)	72 (42,4)	2 (0,6)
Nadutost	169 (52,3)	65 (38,5)	6 (1,8)
Nagle promjene raspoloženja	188 (57,9)	57 (30,3)	4 (1,2)
Razdražljivost	196 (60,3)	58 (29,6)	4 (1,2)

Najniži intenzitet endokrinih simptoma (<25%) imali su ošamućenost (23,9%), vaginalna svrbež (23,6%), vaginalni iscjedak (19,5%), proljev (13,9%) i epizode povraćanja (5,3%).

Ispitanice na tamoksifenu imale su statistički značajno veću prevalenciju i jakost krvožilnih (navale vrućine, hladan znoj i noćno znojenje) i vaginalnih (vaginalni iscjedak, vaginalni svrbež/iritacija) nuspojava u odnosu na ispitanice na AI ( $P<0.05$ ), dok su ispitanice na AI imale statistički značajno veću prevalenciju i jače bolove u kostima ( $P<0.05$ ) (Slika 19).



Slika 19. Dijagram zastupljenosti odgovora o pojedinoj endokrinoj nuspojavi u FACT-ES upitniku prema korištenim lijekovima u AEL

U tablici 9. prikazane su nuspojave s najvećom prevalencijom i intenzitetom ispitanica na terapiji tamoksifenom. Navale vrućine imale su najveću prevalenciju čiji je intenzitet 69,2% opisalo s "Prilično" ili "Jako puno". Valovi vrućine su veoma česti i iscrpljujući simptomi preživjelih od raka dojke (Carpenter i sur. 2008, Couzi i sur. 1995). Žene s valovima vrućine

prijavljaju lošiju kvalitetu života, uključujući veći umor, lošiju kvalitetu sna i još lošije tjelesno zdravlje (Stein i sur. 2000, Carpenter i sur. 2002)). U općoj populaciji u menopauzi, faktori rizika za pojačane vazomotorne simptome uključuju povećana tjelesna veličina, pušenje, rasa, simptomi depresije i anksioznosti te razina endogenih hormona (Carpenter i sur. 2008, Couzi i sur. 1995). Osim valova vrućine, veliki intenzitet imali su hladan znoj (33,8%) i noćno znojenje (54,5%), a uz krvožilne nuspojave, značajan intenzitet imala je vaginalna suhoća (52,5%). U *tablici 10.* navedena je raspodjela nuspojave navala vrućine po intenzitetu odgovora s obzirom na primijenjeni lijek te je razvidno da je najviše žena koje je uzimalo tamoksifen navelo da osjeća spomenutu nuspojavu „prilično“ ili „jako puno“.

Tablica 9. Nuspojave s najvećom prevalencijom i intenzitetom na uzorku od 138 ispitanica koje su bile na terapiji tamoksifenom

Endokrine nuspojave terapije tamoksifenom	Broj (postotak) pacijentica koje su na intenzitet nuspojave odgovorili s "Prilično" ili "Jako puno") N (%)	Prevalencija nuspojave N (%)	Broj (postotak) pacijentica koje su odlučile ne odgovoriti na pitanje N (%)
Navale vrućine	74 (69,2)	107 (78,1)	1 (0,7)
Bolovi u zglobovima	45 (48,9)	92 (66,7)	0 (0)
Noćno znojenje	48 (54,5)	88 (64,2)	1 (0,7)
Vaginalna suhoća	42 (52,5)	80 (59,7)	4 (2,9)
Hladan znoj	46 (33,8)	79 (58,1)	2 (1,5)

Tablica 10. Prevalencija odgovora na pitanje „Imam navale vrućine“ na uzorku od 329 ispitanica u ovisnosti o primijenjenim lijekovima u okviru AEL

Terapija (N=329)	"Prilično" i "Jako puno" N (%)	„Donekle“ N (%)	„Malo“ N (%)	„Uopće ne“ N (%)
Tamoksifen (137)	74 (54)	21 (15,3)	12 (8,8)	30 (21,9)
Anastrozol (84)	25 (29,8)	16 (19)	16 (19)	27 (32,2)
Eksemestan (16)	5 (31,3)	3 (18,7)	7 (43,7)	1 (6,3)
Letrozol (92)	27 (29,3)	16 (17,4)	14 (15,3)	35 (38)

U *tablici 11.* prikazane su nuspojave s najvećom prevalencijom i intenzitetom ispitanica na terapiji AI. Bolovi u zglobovima bili su najčešće prijavljena nuspojava, čiji je intenzitet 68,7% opisalo s „Prilično“ ili „Jako puno“. U *tablici 12* navedena je raspodjela nuspojave bolova u zglobovima po intenzitetu odgovora s obzirom na primijenjeni lijek te je razvidno da je najviše žena koje je uzimalo AI navelo da osjeća spomenutu nuspojavu „Prilično“ ili „Jako puno“. Moguća je i korelacija s godinama jer medijan dobi iznosio 57 godina te je više od polovica žena bila u menopauzi kada se potencira vjerojatnost razvitka bolova u kostima, osteopenija i osteoporoz (Fallowfield i sur. 1999).

Intenzivno smanjen libido prijavilo je 50% ispitanica na AI, a bol ili nelagodu prilikom spolnog odnosa 47,5%. Oko trećine ispitanica odlučilo je ne odgovoriti na navedena pitanja, što ne iznenađuje s obzirom na medijan godina koji iznosi 57 jer su prema istraživanjima žene navedene dobi manje seksualno aktivne (Fallowfield i sur. 1999).

Značajno povećanje tjelesne mase prijavilo je 42,9 % ispitanica na AI što se može povezati s prosječnim ITM ispitanica koji je bio na granici između normalnog i povišenog. Poznato je od 1970-ih da žene na AEL i kemoterapiji dobivaju na težini, obično dva do pet kilograma po literaturi, ali s velikim odstupanjima (Buch i sur. 2019). Camoriano i sur. proveli su istraživanje u kojem su promatrali srednju promjenu tjelesne težine u 545 pacijentica nakon 60 tjedana primjene AEL. Pacijentice u postmenopauzi na AEL dobili su +3,6 kg, a pacijentice u premenopauzi +5,9 kg. Istraživanja naglašavaju važnu ulogu kontrole tjelesne mase na cjelokupno zdravlje pacijentica s rakom dojke, jer višak masnoće može povećati produkciju medijatora ne samo recidiva raka, već i metaboličkih poremećaja (Testini i sur. 2018). Gadéa i sur. proučili su publikacije o promjenama tjelesne mase uzrokovanim kemoterapijom i AEL, zaključivši da ne postoji čvrsta poveznica adipokina, inzulina i inzulinu sličnog faktora rasta

(IGF) kao moguće čimbenike uzroka metaboličkog poremećaja kod pacijentica na kemoterapiji i AEL. Učinak AI na metabolizam lipida su detaljno opisani, ukazujući na negativan učinak na lipidni profil zbog nedostatka estrogena za razliku od tamoksifena koji postiže agonistički učinaka izvan dojke (Redig i Munshi 2010). Nedavna studija je pokazala da AI povećavaju rizik od dijabetesa melitusa, no specifični učinak kemoterapije i/ili inhibitora aromataze na metabolizam glukoze i inzulina nije u potpunosti razjašnjen zbog ograničene količine studija (Hamood i sur. 2018).

Tablica 11. Nuspojave s najvećom prevalencijom i intenzitetom na uzorku od 191 ispitanica koje su bile na terapiji AI

Endokrine nuspojave terapije AI	Broj (postotak) pacijentica koje su na intenzitet nuspojave odgovorili s "Prilično" ili "Jako puno") N (%)	Prevalencija nuspojave N (%)	Broj (postotak) pacijentica koje su odlučile ne odgovoriti na pitanje N (%)
Bolovi u zglobovima	103 (68,7)	150 (80,2)	4 (2,1)
Smanjen libido	39 (50)	78 (70,9)	81 (42,4)
Navale vrućine	57 (44,2)	129 (67,5)	0 (0)
Bol ili nelagoda prilikom spolnog odnosa	29 (47,5)	61 (59,2)	88 (46,1)
Povećanje tjelesne mase	39 (42,9)	91 (48,2)	0 (0)



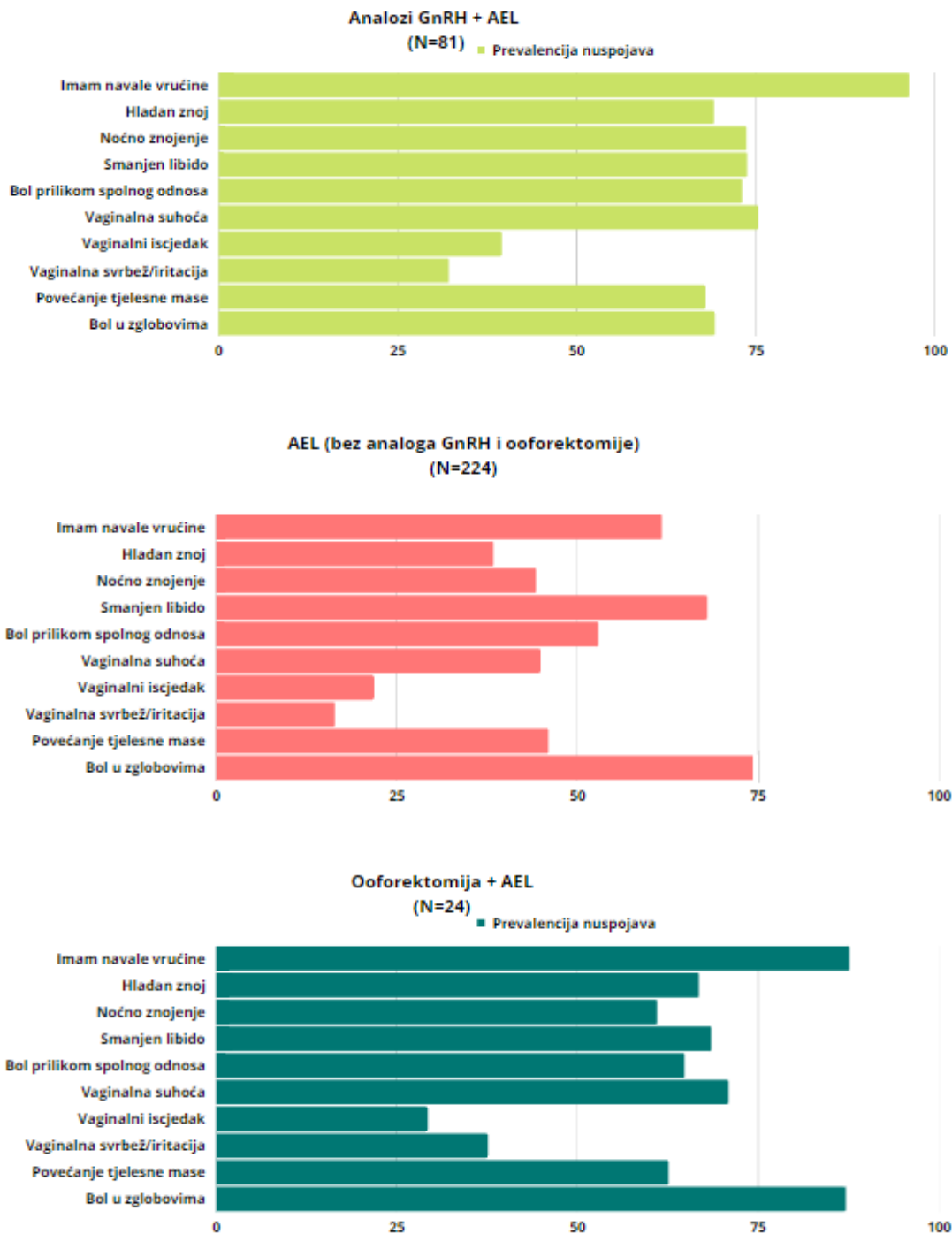
Tablica 12. Prevalencija odgovora na pitanje „Bole me zglobovi“ na uzorku od 329 ispitanica u ovisnosti o primijenjenim lijekovima u okviru AEL

Terapija (N=329)	"Prilično" i "Jako puno" N (%)	„Donekle“ N (%)	„Malo“ N (%)	„Uopće ne“ N (%)
Tamoksifen (138)	45 (32,6)	19 (13,8)	28 (20,3)	46 (33,3)
Anastrozol (82)	45 (54,9)	8 (9,8)	8 (9,8)	21 (25,5)
Eksemestan (15)	5 (33,3)	4 (26,7)	3 (20)	3 (20)
Letrozol (90)	53 (58,9)	11 (12,3)	13 (14,4)	13 (14,4)

Komedikacija GnRH uz AEL značajno je pridonijela prevalenciji i težini nuspojava u odnosu na liječenje samo endokrinim lijekovima, a podaci su prikazani u *tablici 13*. Prevalencija i težina svih najčešćih nuspojava, osim bolova u zglobovima, bila je veća u žena liječenih kombinacijom GnRH + AEL i žena koje su podlijegle ooforektomiji (*Slika 20*). Podaci iz CRUK i Stockholmskih ispitivanja pokazali su da se goserelin relativno dobro podnosi, no puno lošije od tamoksifena i AI (Nystedt i sur. 2003). Najčešće prijavljene nuspojave u navedenim studijama su navale vrućine, hladan znoj, noćno znojenje, vaginalna suhoća i povećanje tjelesne težine koje su bile puno jačeg intenziteta u odnosu na grupu koja je primala samo AEL. Bum i sur. 2006. su proveli veliko istraživanje na 2710 pacijentica s ranim rakom dojke i zaključili da su premenopauzalne žene koje su koristile goserelin u kombinaciji s AEL imale manji rizik od recidiva tumora i veću vjerojatnost preživljavanje za 20% no nije dokazano radi li se o sinergiji lijekova ili pozitivnom efektu samog goserelina na smanjenje recidiva tumora.

Tablica 13. Prevalencija i jakost nuspojava prema skupinama ispitanica koje su podlijegle: Analozima GnRH + AEL; AEL (bez analoga GnRH i ooforektomije); Ooforektomija + AEL

•	Analozima GnRH + AEL (N=81)			AEL (bez analoga GnRH i ooforektomije) (N=224)			Ooforektomija + AEL (N=24)		
	Prevalencija N(%)	„Prilično“/„Jako puno“ N(%)	Nije odgovorilo N(%)	Prevalencija N(%)	„Prilično“/„Jako puno“ N(%)	Nije odgovorilo N(%)	Prevalencija N(%)	„Prilično“/„Jako puno“ N(%)	Nije odgovorilo N(%)
Navale vrućine	78 (96,3)	52 (66,7)	0 (0)	138 (61,6)	71 (51,4)	0 (0)	21 (87,5)	9 (42,9)	0 (0)
Hladan znoj	56 (69,1)	32 (57,1)	0 (0)	85 (38,3)	38 (44,7)	2 (0,9)	16 (66,7)	8 (50,0)	0 (0)
Noćno znojenje	59 (73,6)	34 (57,6)	1 (1,2)	99 (44,2)	46 (46,5)	0 (0)	14 (60,9)	9 (64,3)	1 (4,2)
Vaginalni iscjedak	32 (39,5)	8 (25,0)	0 (0)	48 (21,8)	8 (16,7)	4 (1,8)	7 (29,2)	1 (14,3)	0 (0)
Vaginalni svrbež/i ritacija	26 (32,1)	9 (34,6)	0 (0)	36 (16,4)	5 (13,9)	5 (2,2)	9 (37,5)	3 (33,3)	0 (0)
Vaginalna suhoca	61 (75,3)	34 (55,7)	0 (0)	99 (44,8)	51 (5,15)	3 (1,3)	17 (70,8)	10 (58,8)	0 (0)
Bol/nelagodan tijekom spolnog odnosa	54 (73)	20 (37,0)	7 (8,6)	67 (52,8)	23 (34,3)	97 (43,3)	11 (64,7)	9 (81,8)	7 (29,2)
Smanjen libido	56 (73,7)	23 (41,1)	5 (6,2)	89 (67,9)	32 (36,0)	93 (41,5)	13 (68,4)	8 (61,5)	5 (20,8)
Povećanje tjelesne težine	55 (67,9)	25 (45,5)	0 (0)	102 (45,9)	39 (38,2)	2 (0,9)	15 (62,5)	7 (46,7)	0 (0)
Bol u zglobovima	54 (69,2)	27 (50)	3 (3,7)	165 (74,3)	110 (66,7)	2 (0,9)	20 (87)	11 (55,0)	1 (4,2)



Slika 20. Dijagram zastupljenosti nuspojava prema skupinama ispitanica koje su podlijegle: Analozima GnRH + AEL; AEL (bez analoga GnRH i ooforektomije); Ooforektomiji + AEL

## 5 ZAKLJUČAK

- Ispitanice na tamoksifenu imale su statistički značajno veću prevalenciju i jakost krvožilnih (navale vrućine, hladan znoj i noćno znojenje) i vaginalnih (vaginalni iscjedak, vaginalni svrbež/iritacija) nuspojava u odnosu na ispitanice na AI, dok su ispitanice na AI imale statistički značajno veću prevalenciju i jače bolove u kostima.
- Prema rezultatima ovog istraživanja mlađe premenopauzalne žene koje se liječe kombinacijom GnRH i AEL imaju veći broj i teže oblike nuspojava.
- Identifikacija subpopulacije žena s najvećim rizikom od teških nuspojava AEL važna je kako bi se ciljano razvile specifične intervencije i intenzivirala farmaceutska skrb za žene čija će kvaliteta života vjerojatno biti značajno narušena tijekom AEL i posljedično kod kojih postoji rizik od neadherencije i neustajanja u kroničnom liječenju.

## 6 LITERATURA

Vrdoljak E, Šamija M, Kusić Z, Petković M., Gugić D, Krajina Z. Klinička onkologija- Medicinska naklada, 2013.

European Cancer Information System. Estimates of cancer incidence and mortality in 2020. Preuzeto s: <https://ecis.jrc.ec.europa.eu/> (pristupljeno: 19. 1. 2022.)

OECD/European Union. Health at a Glance: Europe 2018: State of Health in the EU Cycle. [https://www.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/health-at-a-glance-europe-2018\\_health\\_glance\\_eur-2018-en](https://www.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/health-at-a-glance-europe-2018_health_glance_eur-2018-en) , pristupljeno 19. 1. 2022.

Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Obilježen Dan Narcisa 2021. <https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-prevenција-nezaraznih-bolesti/obiljezen-dan-narcisa-2021/> , pristupljeno 19. 1. 2022.

Orešić V, Nola P, Petrincec Z, Vrdoljak DV. Kirurško liječenje u: Turić M, Kolarić K, Eljuga, D. Klinička onkologija Zagreb: Nakladni zavod Globus, 1996.

Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, *Ann Oncol*, 2019, **30**, 1194-220.

Hagen KB, Aas T, Kvaløy JT, Sjøiland H, Lindb R. Adherence to adjuvant endocrine therapy in postmenopausal breast cancer patients: A 5-year prospective study. *Breast*, 2019, **44**, 52-8.

Burstein HJ, Lacchetti C, Anderson H, Buchholz TA, Davidson NE, Gelmon KA, Giordano SH, Hudis CA, Solky AJ, Stearns V, Winer EP, Griggs JJ. Adjuvant Endocrine Therapy for Women With Hormone Receptor-Positive Breast Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Focused Update. *J Clin Oncol*, 2019, **37**(5), 423-38.

Ruddon RW. Cancer biology. Oxford University Press, Inc., 2007.

Schulz WA. Molecular Biology of Human Cancers,, an advanced student's textbook, 2005, 1-23.

Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Imunost na tumore. U: *Stanična i molekularna imunologija*, 8.izd. (Batinić D, Lukinović-Škudar V), Zagreb, Medicinska naklada, 2018, 383-397.

Kopans DB. Breast imaging. *Lippincott Williams & Wilkins, Wolters Kluwer Business*, 2007, 7-121; 199-219.

- Margaritoni M. Rak dojke. 1. izd. Školska knjiga, Zagreb, 1993.
- Bojić M. Predavanja iz kolegija Biokemija lijekova, Zagreb, Farmaceutsko-biokemijski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, 2020./2021.
- Viale G. The current state of breast cancer classification. *Annals of Oncology*, 2012, **23**, x207-x210.
- Schnitt SJ. Classification and prognosis of invasive breast cancer: from morphology to molecular taxonomy. *Modern Pathology*, 2010, **23**, S60-S64.
- Scarff RW, Torloni H. International Histological Classification of Tumours No.2. Histological Typing of Breast Tumours. *WHO, Geneva*, 1968.
- Sobin L, Gospodarovicz M, Wittekind C. TNM Classification of Malignant Tumours - 7th edition. *John Wiley & Sons*, 2010.
- Korach KS, Hillisch A, Fritzemeier KH. New molecular mechanisms of estrogen action and their impact on future perspectives in estrogen therapy. *Springer Science & Business Media*, 2004.
- Oettel M, Schillinger E. Estrogens and antiestrogens II. *Springer-Verlag Berlin Heidelberg*, 1999.
- Dellapasqua S, Colleoni M, Gelber RD, Goldhirsch A. Adjuvant endocrine therapy for premenopausal women with early breast cancer. *J Clin Oncol*, 2005, **23**, 1736-50.
- Strasser-Weippl K, Goss PE. Advances in Adjuvant Hormonal Therapy for postmenopausal women. *J Clin Oncol*, 2005, **23**, 1751-9.
- Yager JD, Davidson NE. Estrogen Carcinogenesis in Breast Cancer. *N Engl J Med*, 2006, **354**, 270-282.
- Rendić S. Biotransformacija ksenobiotika- metabolizam, biološki učinci interakcije lijekova, ostalih ksenobiotika i endobiotskih tvari, 2016, str. 36-157.
- Bolton JL, Thatcher GRJ. Potential Mechanisms of Estrogen Quinone Carcinogenesis. *Chem Res Toxicol*, 2008, **21**, 93-101.
- Okahashi Y, Iwamoto T, Suzuki N, Shibutani S, Sugiura S, Itoh S, Nishiwaki T, Ueno S, Mori T. Quantitative detection of 4-hydroxyequilenin-DNA adducts in mammalian cells using an

immunoassay with a novel monoclonal antibody. *Nucleic Acids Research*, 2010, **38** (12), e133-e133.

Russo J, Hasan Lareef M, Balogh G, Guo S, Russo IH. Estrogen and its metabolites are carcinogenic agents in human breast epithelial cells. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2003, **87**, 1-25.

Stenkvist B, Bengtsson E, Eriksson O, Jarkans T, Nordin B, Westman-Naeser S. Histopathological system of breast cancer classification: reproducibility and clinical significance. *J Clin Pathol*, 1983., **36**, 392-398.

Henderson BE, Feigelson SH. Hormonal carcinogenesis. *Carcinogenesis*, 2000, **21**, 427-433.

Melchor L, Benitez J. An integrative hypothesis about the origin and development of sporadic and familial breast cancer subtypes. *Carcinogenesis*, 2008, **29**, 1475-1482.

Francetić I. Farmakoterapijski priručnik, 7. izdanje – Medicinska naklada, 2013, str. 528. – 535..

Osborne CK, Schiff R. Estrogen-receptor biology: continuing progress and therapeutic implications. *J Clin Oncol*, 2005, **23**, 1616-22.

Winer EP. Optimizing endocrine therapy for breast cancer. *J Clin Oncol*, 2005, **23**, 1609-10.

Platet N, Cathiard AM, Gleizes M, Garcia M. Estrogens and their receptors in breast cancer progression: a dual role in cancer proliferation and invasion. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2004, **51**, 55-67.

Krauss K, Stickeler E. Endocrine Therapy in Early Breast Cancer. *Breast Care*, 2020, **15**(4), 337–346.

Pondé NF, Zardavas D, Piccart M. Progress in adjuvant systemic therapy for breast cancer. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 2019, **16**(1), 27–44.

Shibutani S, Ravindernath A, Terashima I, Suzuki N, Laxmi YS, Kanno Y, Duffel MW. Mechanism of lower genotoxicity of toremifene compared with tamoxifen. *Cancer Research*, 2001, **61**(10), 3925-3931.

Fan PW, Bolton JL. Bioactivation of tamoxifen to metabolite E quinone methide: reaction with glutathione and DNA. *Drug Metabolism and Disposition*, 2001, **29**(6), 891-896.

Howell A, Cuzick J, Baum M, Buzdar A, Dowsett M, Forbes JF. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet*, 2005, **365**(9453), 60– 2.

Thürlimann, B, Keshaviah A, Coates AS, Mouridsen H, Mauriac L, Forbes JF, Goldhirsch A. Breast International Group (BIG) 1–98 Collaborative Group. A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. *N Engl J Med*, 2005, **354**(2200), 2747-2757.

Rocha-Cadman X, Massie MJ, Du Hamel K. Aromatase inhibitors and mood disturbances. *Palliative & Supportive Care*, 2012, **10**(3), 225–7.

Roberts K, Rickett K, Greer R, Woodward N. Management of aromatase inhibitor induced musculoskeletal symptoms in postmenopausal early Breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 2017, **111**, 66–80.

Jimmy B, Jose J. Patient medication adherence: Measures in daily practice. *Oman Med J*, 2011, **26**(3), 155–159.

Hershman DL, Kushi LH, Shao T, Buono D, Kershenbaum A, Tsai WY, Fehrenbacher L, Lin Gomez S, Miles S, Neugut AI. Early discontinuation and nonadherence to adjuvant hormonal therapy in a cohort of 8,769 early-stage breast cancer patients. *Journal of Clinical Oncology*, 2010, **28**(27), 4120–4128.

Humphries B, Collins S, Guillaumie L, Lemieux J, Dionne A, Provencher L, Moisan J, Lauzier S. Women's Beliefs on Early Adherence to Adjuvant Endocrine Therapy for Breast Cancer: A Theory-Based Qualitative Study to Guide the Development of Community Pharmacist Interventions. *Pharmacy*, 2018, **6**(2), 53.

Moon Z, Moss-Morris R, Hunter MS, Hughes LD. More than just side-effects: The role of clinical and psychosocial factors in non-adherence to tamoxifen. *British Journal of Health Psychology*, 2017, **22**(4), 998–1018.

Dunn J, Gotay C. Adherence Rates and Correlates in Long-term Hormonal Therapy. *Vitamins and Hormones*, 2013, **93**, 353–375.

Sabaté E. Adherence to long-term therapies : evidence for action. *World Health Organization*, 2003.



Winn AN, Dusetzina SB. The association between trajectories of endocrine therapy adherence and mortality among women with breast cancer. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 2016, **25**(8), 953–959.

Lambert LK, Balneaves LG, Howard A, Gotay CC. Patient-reported factors associated with adherence to adjuvant endocrine therapy after breast cancer: an integrative review. *Breast Cancer Research and Treatment*, 2018, **167**(3), 615-633.

Cella DF, Bonomi AE, Lloyd SR. Reliability and validity of the Functional Assessment of Cancer Therapy-Lung (FACTL) quality of life instrument. *Lung Cancer*, 1995, **12**, 199-220.

Bonomi AE, Cella DF, Hahn E. Multilingual translation of the Functional Assessment of Cancer Therapy Measurement System. *Qual Life Res*, 1996, **5**(3), 309-320.

Daly E, Gray A, Barlow D, McPherson K, Roche M, Vessey M. Measuring the impact of menopausal symptoms on quality of life. *Br Med J*, 1993, **307**(6908), 836–840.

Canney PA, Hatton MQF. The prevalence of menopausal symptoms in patients treated for breast cancer. *Clin Oncol*, 1994, **6**(5), 297–299.

Lam WY, Fresco P. Medication Adherence Measures: An Overview. *BioMed Research International*, 2015.

Fallowfield LJ, Leaity SK, Howell A, Benson S, Cella D. Assessment of quality of life in women undergoing hormonal therapy for breast cancer: validation of an endocrine symptom subscale for the FACT-B. *Breast cancer research and treatment*, 1999, **55**(2), 187-197.

Carpenter JS, Andrykowski MA, Cordova M, Cunningham L, Studts J, McGrath P, Kenady D, Sloan D, Munn R. Hot flashes in postmenopausal women treated for breast carcinoma: prevalence, severity, correlates, management, and relation to quality of life. *Cancer*, 1998, **82**(9), 1682–1691.

Couzi RJ, Helzlsouer KJ, Fetting JH. Prevalence of menopausal symptoms among women with a history of breast cancer and attitudes toward estrogen replacement therapy. *J Clin Oncol*, 1995, **13**(11), 2737–2744.

Stein KD, Jacobsen PB, Hann DM, Greenberg H, Lyman G. Impact of hot flashes on quality of life among postmenopausal women being treated for breast cancer. *J Pain Symptom Manage*, 2000, **19**(6), 436–445.

- Carpenter JS, Johnson D, Wagner L, Andrykowski M. Hot flashes and related outcomes in breast cancer survivors and matched comparison women. *Oncol Nurs Forum*, 2002, **29**, E16–E25.
- Mourits MJ, De Vries EG, Willemse PH, Ten Hoor KA, Hollema H, Van der Zee AG. Tamoxifen treatment and gynecologic side effects: a review. *Obstet Gynecol*, 2001, **97**(5), 855–866.
- Goss PE, Ingle JN, Martino S, Robert NJ, Muss HB, Piccart MJ, Castiglione M, Tu D, Shepherd LE, Pritchard KI, Livingston RB, Davidson NE, Norton L, Perez EA, Abrams JS, Therasse P, Palmer MJ, Pater JL. A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. *N Engl J Med*, 2003, **349**(19), 1793–1802.
- Freeman EW, Sammel MD, Grisso JA, Battistini M, Garcia-Espagna B, Hollander L. Hot flashes in the late reproductive years: risk factors for African American and Caucasian women. *J Womens Health Gend Based Med*, 2001, **10**(1), 67–76.
- Trestini I, Carbognin L, Monteverdi S. Clinical implication of changes in body composition and weight in patients with early-stage and metastatic breast cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2018, **129**, 54-66.
- Gadea E, Thivat E, Planchat E, Morio B, Durando X. Importance of metabolic changes induced by chemotherapy on prognosis of early-stage breast cancer patients: a review of potential mechanisms. *Obes Rev*, 2012, **13**(4), 368-380.
- Redig AJ, Munshi HG. Care of the cancer survivor: metabolic syndrome after hormone-modifying therapy. *Am J Med*, 2010, **123**(1), 87.e1-87.e6.
- Cuppone F, Bria E, Verma S. Do adjuvant aromatase inhibitors increase the cardiovascular risk in postmenopausal women with early breast cancer? Meta-analysis of randomized trials. *Cancer*, 2008, **112**(2), 260-267.
- Hamood R, Hamood H, Merhasin I, Keinan-Boker L. Diabetes after hormone therapy in breast cancer survivors: a case-cohort study. *J Clin Oncol*, 2018, **36**(20), 2061-2069.
- Buch K, Gunmalm V, Andersson M, Schwarz P, Brøns C. Effect of chemotherapy and aromatase inhibitors in the adjuvant treatment of breast cancer on glucose and insulin metabolism—A systematic review. *Cancer medicine*, 2019, **8**(1), 238-245.

Camoriano JK, Loprinzi CL, Ingle JN, Therneau TM, Krook JE, Veeder MH. Weight change in women treated with adjuvant therapy or observed following mastectomy for node-positive breast cancer. *J Clin Oncol*, 1990, **8**(8), 1327-1334.

Testa B, Krämer SD. The biochemistry of drug metabolism: Part 2. Redox reactions and their enzymes. *Chemistry & biodiversity*, 2007, **4**(3), 257-405.

Baum M, Hackshaw A, Houghton J, Fornander T, Nordenskjold B, Nicolucci A. Adjuvant goserelin in pre-menopausal patients with early breast cancer: results from the ZIPP study, 2006, *European Journal of Cancer*, **42**(7), 895-904.

Nystedt M, Berglund G, Bolund C, Fornander T, Rutqvist LE. Side effects of adjuvant endocrine treatment in premenopausal breast cancer patients: a prospective randomized study, 2003, *Journal of clinical oncology*, **21**(9), 1836-1844.

Ursini LA, Nuzzo M, Rosa C, Di Guglielmo FC, Di Tommaso M, Trignani M, Caravatta L. Quality of life in early breast cancer patients: A prospective observational study using the FACT-B questionnaire. *In vivo*, 2021, **35**(3), 1821-1828.

Ballinger RS and Fallowfield LJ. Quality of life and patient reported outcomes in the older breast cancer patient. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2009, **21**(2), 140-155

## 7. SAŽETAK / SUMMARY

U hormonski ovisnom tipu ranog raka dojke visoko preživljenje je posljedica vrlo učinkovitog endokrinog liječenja. Međutim, dugotrajno AEL koje obuhvaća aromatazne inhibitore (anastrozol, letrozol i eksemestan) i tamoksifen dovodi do brojnih nuspojava koje su posljedica antiestrogenskog djelovanja tih lijekova. U premenopausalnih žena nuspojave AEL mogu biti jače izražene zbog nagle i snažne supresije estrogena uslijed intenzivne endokrine terapije. Prema podacima iz literature nuspojave AEL utječu na kvalitetu života i adherenciju pacijentica. Obzirom da se radi o kroničnoj terapiji koja se uzima kroz razbolje od 5 do 10 godina, vrlo je bitno identificirati žene s visokim rizikom za pojavu određenih nuspojava te one kod kojih se očekuju teži oblici nuspojava. Mnoge od najčešćih nuspojava moguće je ublažiti nefarmakološkim i farmakološkim pristupima s ciljem održavanja visoke adherencije i ustrajnosti u liječenju obzirom da su oni nužan preduvjet za smanjenje rizika od povrata bolesti i visoku stopu preživljenja ove skupine pacijentica.

Cilj ovog diplomskog rada bio je istražiti vrstu, učestalost i težinu nuspojava koje se javljaju pri AEL žena koje su bolovale od ranog raka dojke. Nadalje, ovim istraživanjem istražen je i utjecaj komedikacije GnRH na vrstu, prevalenciju i težinu nuspojava AEL. Sudionice ovog istraživanja bile su isključivo žene koje su bolovale od hormonski ovisnog karcinoma dojke stadija I-III te koje su započele AEL barem tri mjeseca prije ispunjavanja upitnika. Uključeno je 329 pacijentica prosječne životne dobi 57 godina. Ispitanice na tamoksifenu imale su statistički značajno veću prevalenciju krvožilnih (navale vrućine, hladan znoj i noćno znojenje) i vaginalnih (vaginalni iscjedak, vaginalna iritacija) nuspojava u odnosu na ispitanice na AI, dok su ispitanice na AI imale statistički značajno veću prevalenciju i jače bolove u kostima. Također, komedikacija GnRH uz AEL značajno je pridonijela prevalenciji i težini nuspojava u odnosu na liječenje samo endokrinim lijekovima. Nadalje, prevalencija i težina svih najčešćih nuspojava, osim bolova u kostima, bila je veća u žena liječenih kombinacijom GnRH + AEL.

Istraživanje ovog tipa prvi je puta provedeno na populaciji pacijentica oboljelih od hormonski ovisnog karcinoma dojke u Hrvatskoj te može doprinijeti boljem razumijevanju čimbenika koji doprinose adherenciji. Identifikacija subpopulacije žena s najvećim rizikom od teških nuspojava AEL važna je kako bi se ciljano razvile specifične intervencije i intenzivirala farmaceutska skrb za žene čija će kvaliteta života vjerojatno biti značajno narušena tijekom AEL i posljedično kod kojih postoji rizik od neadherencije i neustrajanja u kroničnom liječenju.

In hormone type of early breast cancer, high survival is the result of very effective endocrine treatment options. However, long-term adjuvant endocrine therapy (AET) which includes aromatase inhibitors (anastrozole, letrozole, and exemestane) and tamoxifen leads to a number of side effects resulting from the antiestrogenic effects of these drugs. In premenopausal women, the side effects of AET may be even more pronounced due to a sudden and strong estrogen suppression which is the consequence of intensive endocrine therapy. According to the literature, the side effects of AET affect the quality of life and adherence of patients. Since AET is a chronic therapy taken through the period from 5 to 10 years, it is very important to identify women at high risk for certain side effects and the women who are expected to have more severe forms of certain side effects. Many of the most common side effects can be alleviated by non-pharmacological and pharmacological approaches with an aim of maintaining high adherence and persistence as they are necessary for reducing the risk of disease recurrence and high survival rates of this group of patients. The aim of this diploma thesis was to investigate the type, frequency and severity of side effects that occur due to AET in women suffering from early breast cancer. Furthermore, this study also investigated the impact of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) comedication on the type, prevalence, and severity of side effects that occur in AET. Participants in this study were women who suffered from stage I-III hormone-dependent breast cancer and who started AET at least three months before completing the questionnaire. This research included 329 women with an average age of 57 years. Subjects on tamoxifen had a statistically significant higher prevalence of vascular (hot flashes, cold sweat and night sweats) and vaginal (vaginal discharge, vaginal itching / irritation) side effects compared to subjects on AI, while subjects on AI had a statistically higher prevalence of stronger bone pain. Also, the comedication with GnRH and AET significantly contributed to the prevalence and severity of side effects compared to treatment with endocrine drugs alone. Furthermore, the prevalence and severity of all the most common side effects, except bone pain, was higher in women treated with the GnRH + AET combination.

This type of research was conducted for the first time on the population of patients with hormone positive breast cancer in Croatia and can contribute to a better understanding of adherence factors. The identification of the subpopulation of women with the highest risk of severe AET side effects is important as to target specific interventions and intensify pharmaceutical care for women whose quality of life is likely to be significantly impaired during AET and consequently at risk of nonadherence and failure in chronic treatment.

## 8. PRILOZI

### 8.1. Obrazac za prikupljanje sociodemografskih podataka

#### SOCIODEMOGRAFSKI PODACI

Molimo Vas navedite svoje podatke ili označite odgovore koji se odnose na Vas upisivanjem znaka **X** u odgovarajući kvadratić.

1. Godina rođenja \_\_\_\_\_

2. Visina (cm) \_\_\_\_\_

3. Težina (kg) \_\_\_\_\_

4. Bračno stanje

- udana/izvanbračna zajednica
- nisam u vezi
- razvedena
- udovica
- ostalo (molim Vas navedite) -

\_\_\_\_\_

5. Obrazovanje

- osnovna škola
- srednja škola
- visoka škola (dodiplomski studij)
- fakultet (diplomski studij)
- poslijediplomski studij (specijalistički studij/doktorat znanosti)
- ostalo (molim Vas navedite) -

\_\_\_\_\_

6. Zaposlenje

- zaposlena na puno radno vrijeme
- zaposlena na pola radnog vremena
- nezaposlena
- bolovanje/nemogućnost rada
- u mirovini
- ostalo (molim Vas navedite) -

\_\_\_\_\_

## KLINIČKI PODACI

### 8.2. Obrazac za prikupljanje medikacijske povijesti

Molimo Vas navedite svoje podatke ili označite odgovore koji se odnose na Vas upisivanjem znaka **X** u odgovarajući kvadratić.

7. Jeste li u trenutku dijagnoze raka dojke bili u menopauzi

- da
- ne
- ne znam
- ostalo (molim Vas navedite) -

---

8. Prije koliko godina Vam je dijagnosticiran rak dojke?

- prije manje od 1 godine
- prije više od 1, ali manje od 2 godine
- prije više od 2, ali manje od 3 godine
- prije više od 3, ali manje od 4 godine
- prije više od 4, ali manje od 5 godina
- prije više od 5, ali manje od 6 godina
- drugo (navedite godinu kada Vam je dijagnosticiran rak dojke) \_\_\_\_\_

9. Koji je bio stadij Vaše bolesti (raka dojke) u trenutku dijagnoze ?

- stadij 0 ("in situ")
- stadij 1
- stadij 2
- stadij 3
- stadij 4
- ne znam
- ostalo (molim Vas navedite)

---

10. Kakva je bila zahvaćenost dojki bolešću?

- jedna dojke
- obje dojke
- ne znam

11. Jesu li bili zahvaćeni i limfni čvorovi?

- da
- ne

- ne znam

12. Provedeno liječenje (označite koje ste liječenje primili)

- nisam se liječila  
 operacija/kirurško liječenje  
 kemoterapija  
 zračenje  
 ne znam  
 ostalo (molim Vas navedite)
- 

13. Vrsta operacije (molim Vas označite jednu ili više tvrdnji koje se odnose na Vaše kirurško liječenje)

- nije bilo operacije  
 uklanjanje kvržice na dojci (lumpektomija)  
 odstranjenje jedne dojke (mastektomija)  
 odstranjenje obje dojke (obostrana mastektomija)  
 odstranjenje pazušnih (aksilarnih) limfnih čvorova  
 ne znam  
 ostalo (molim Vas navedite)
- 

14. Koliko dugo traje Vaše endokrino (antiestrogensko) liječenje

- ne znam  
 između 6 mjeseci i jedne godine  
 1-2 godine  
 2-3 godine  
 3-4 godine  
 4-5 godina  
 više od 5 godina (navedite koliko godina traje Vaše liječenje) \_\_\_\_\_

15. Koju endokrinu terapiju u obliku tableta trenutno uzimate?

- ne znam  
 ne uzimam terapiju  
 tamoksifen (Nolvadex)  
 anastrozol (Anastris, Anastrozol JGL, Anastrozol Pliva, Anastrozol Sandoz, Aremed, Arimidex, Armotraz, Astralis, Ivel, Strazolan)  
 eksemestan (Aromasin, Eksemestan JGL)  
 letrozol (Avomit, Femara, Lametta, Letrilan, Letrofar, Letrozol JGL, Letrozol Sandoz, Lezelan, Lortanda, Siletris)  
 ostalo (molim Vas navedite koju terapiju uzimate) \_\_\_\_\_



16. Koliko doza trenutno propisanog endokrinog lijeka ste propustili uzeti u zadnjih mjesec dana (zadnjih 30 dana)?

\_\_\_\_\_

17. Jeste li tijekom endokrinog liječenja mijenjali lijek?

- ne
- da (molim Vas navedite koji ste lijek uzimali prije) \_\_\_\_\_

18. Dobivate li lijek za potiskivanje funkcije jajnika u obliku injekcija ili implantata?

- ne znam
- da (zaokružite lijek koji dobivate ako znate njegovo ime)
  - a) triptorelin (Decapeptyl)
  - b) leuprorelin (Eligard, Lerin (implantat), Lutrate Depo)
  - c) goserelin (Reseligo, Zoladex (implantat))
- ne
- operacijom su mi jajnici odstranjeni

19. Bolujete li od još nekih drugih bolesti?

- ne
- da (molimo Vas da navedete od kojih drugih bolesti bolujete i jesu li te bolesti pod zadovoljavajućom kontrolom)

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

20. Uzimate li, uz svoju endokrinu terapiju, još neke druge lijekove na recept?

- ne
- da (molimo Vas navedite koje još lijekove uzimate, dozu i kada ih uzimate)

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

21. Uzimate li dodatke prehrani?

- ne
- da (molimo Vas navedite koje dodatke prehrani uzimate, jačinu i kada ih uzimate)

### 8.3 FACT-ES upitnik – Hrvatska verzija

## Upitnik kvalitete života uz endokrine simptome

*Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT-ES)*

- U nastavku se nalazi lista izjava za koje su druge osobe s istom bolesti kao što je Vaša rekle da su važne.
- Molimo odaberite odgovor (zaokružite broj) koji se odnosi na **posljednjih 7 dana**.

### TJELESNO ZDRAVLJE

		Uopće ne	Malo	Donekle	Prilično	Jako puno
GP1	Nedostaje mi energije.	1	2	3	4	5
GP2	Imam mučnine.	1	2	3	4	5
GP3	Zbog zdravstvenog stanja teško mi je ispuniti očekivanja moje obitelji.	1	2	3	4	5
GP4	Imam bolove.	1	2	3	4	5
GP5	Smetaju mi popratne pojave (nuspojave) terapije.	1	2	3	4	5
GP6	Osjećam se bolesno.	1	2	3	4	5
GP7	Prisiljena sam provoditi vrijeme u krevetu.	1	2	3	4	5

## EMOCIONALNO STANJE

		Uopće ne	Malo	Donekle	Prilično	Jako puno
GE1	Osjećam se tužno.	1	2	3	4	5
GE2	Zadovoljna sam kako se nosim sa svojom bolešću..	1	2	3	4	5
GE3	Gubim nadu u borbi protiv svoje bolesti.	1	2	3	4	5
GE4	Osjećam se nervozno.	1	2	3	4	5
GE5	Brine me umiranje.	1	2	3	4	5
GE6	Brinem se da će se moje stanje pogoršati.	1	2	3	4	5

## FUNKCIONALNO STANJE

		Uopće ne	Malo	Donekle	Prilično	Jako puno
GF1	Sposobna sam raditi (uključujući i rad kod kuće).	1	2	3	4	5
GF2	Moj posao (uključujući i rad kod kuće) daje mi zadovoljstvo.	1	2	3	4	5
GF3	Sposobna sam uživati u životu.	1	2	3	4	5
GF4	Prihvatila sam svoju bolest.	1	2	3	4	5
GF5	Dobro spavam.	1	2	3	4	5
GF6	Uživam u stvarima koje obično radim iz zabave.	1	2	3	4	5

## DRUŠTVENI/OBITELJSKI ODNOSI

		Uopće ne	Malo	Donekle	Prilično	Jako puno
G51	Osjećam bliskost sa svojim prijateljima.	1	2	3	4	5
G52	Obitelj mi daje emocionalnu podršku.	1	2	3	4	5
G53	Prijatelji mi daju podršku.	1	2	3	4	5
G54	Moja je obitelj prihvatila moju bolest.	1	2	3	4	5
G55	Zadovoljna sam načinom na koji se unutar moje obitelji govori o mojoj bolesti.	1	2	3	4	5
G56	Osjećam bliskost s partnerom (ili s osobom koja mi je glavni oslonac).	1	2	3	4	5
Q1	Bez obzira na trenutnu razinu vaše seksualne aktivnosti, molimo vas da odgovorite na sljedeće pitanje. Ako ne želite odgovoriti, označite ovaj <input type="checkbox"/> odgovor i prijedite na sljedeći odjeljak.					
G57	Zadovoljna sam svojim spolnim životom.	1	2	3	4	5

## DODATNA PITANJA

Molimo odaberite Vaš odgovor koji se odnosi na posljednjih 7 dana.

		Uopće ne	Malo	Donekle	Prilično	Jako puno
ES1	Imam navale vrućine.	1	2	3	4	5
ES2	Obljeva me hladan znoj.	1	2	3	4	5
ES3	Imam noćno znojenje.	1	2	3	4	5
ES4	Imam vaginalni iscjedak.	1	2	3	4	5
ES5	Imam vaginalni svrbež/iritaciju.	1	2	3	4	5
ES6	Imam vaginalno krvarenje ili vaginalno točkasto krvarenje.	1	2	3	4	5
ES7	Imam vaginalnu suhoću.	1	2	3	4	5
ES8	Osjećam bol ili nelagodu tijekom spolnog odnosa.	1	2	3	4	5
ES9	Izgubila sam interes za spolnim odnosom.	1	2	3	4	5
ES10	Dobila sam na tjelesnoj težini.	1	2	3	4	5
An9	Osjećam se ošamućeno (vrti mi se).	1	2	3	4	5
O2	Imam epizode povraćanja.	1	2	3	4	5
C5	Imam proljev.	1	2	3	4	5
An10	Imam glavobolje.	1	2	3	4	5

		Uopće ne	Malo	Donekle	Prilično	Jako puno
Tax1	Osjećam se naduto.	1	2	3	4	5
ES11	Imam osjetljive/bolne dojke.	1	2	3	4	5
ES12	Imam nagle promjene raspoloženja.	1	2	3	4	5
ES13	Razdražljiva sam.	1	2	3	4	5
BRMI	Bole me zglobovi.	1	2	3	4	5

## 8.4. Informirani pristanak

### INFORMIRANI PRISTANAK

Identifikacijski broj mjesta istraživanja

--	--

Identifikacijski broj ispitanice

--	--	--	--	--

#### Naslov istraživanja:

„Adherencija pri adjuvantnom endokrinom liječenju žena koje su bolovale od raka dojke u Hrvatskoj: presječno ispitivanje“

#### Ispitivači:

izv.prof. dr. sc. Iva Mucalo (Centar za primijenjenu farmaciju Farmaceutsko-biokemijski fakultet) doc.dr.sc. Natalija Dedić Plavetić (Klinika za onkologiju, KBC Zagreb)

dr.sc Tajana Silovski (Klinika za onkologiju, KBC Zagreb)

#### Kandidatkinja na doktorskom radu:

Ana Dugonjić Okroša, mag. pharm.

Centar za primijenjenu farmaciju, Farmaceutsko-biokemijski fakultet, Sveučilište u Zagrebu

Potvrđujem da sam pročitala *Informacije za ispitanice* ovog istraživanja. Imala sam dovoljno vremena razmisliti o pročitanim informacijama, te sam dobila zadovoljavajuće odgovore na sva postavljena pitanja.

Potvrđujem da sam u potpunosti informirana o:

- (1) Vrsti istraživanja;
- (2) Svrsi istraživanja;
- (3) Mogućim koristima istraživanja;
- (4) Mogućim rizicima istraživanja
- (5) Naknadama;
- (6) Tajnosti podataka;
- (7) Publiciranju rezultata;
- (8) Sudjelovanju u istraživanju i izlasku;
- (9) Osobama za kontakt.

Razumijem da je sudjelovanje u ovom istraživanju dobrovoljno i da mogu odustati od sudjelovanja u bilo kojem trenutku bez davanja objašnjenja i da mi neće biti zakinuta prava u sustavu zdravstvenog osiguranja.

Vlastoručnim potpisom potvrđujem dobrovoljno sudjelovanje u istraživanju.

---

(ime i prezime ispitanice)

---

(potpis ispitanice)

---

(datum)

---

(ime i prezime osobe koja vodi  
razgovor u vezi Informiranog  
pristanka)

---

(potpis osobe koja vodi  
razgovor u vezi Inform. pristanka)

---

(datum)



## Temeljna dokumentacijska kartica

Sveučilište u Zagrebu  
Farmaceutsko-biokemijski fakultet  
Centar za primijenjenu farmaciju  
Klinička farmacija s farmakoterapijom  
Domagojeva 2, 10000 Zagreb, Hrvatska

Diplomski rad

### KVALITETA ŽIVOTA PRI ADJUVANTNOM ENDOKRINOM LIJEČENJU ŽENA KOJE SU PREBOLJELE HORMONSKI OVISAN RAK DOJKE

Petrik Pavličić

#### SAŽETAK

U hormonski ovisnom tipu ranog raka dojke visoko preživljenje je posljedica vrlo učinkovitog endokrinog liječenja. Međutim, dugotrajno AEL koje obuhvaća aromatazne inhibitore (anastrozol, letrozol i ekesemestan) i tamoksifen dovodi do brojnih nuspojava koje su posljedica antiestrogenskog djelovanja tih lijekova. U premenopausalnih žena nuspojave AEL mogu biti jače izražene zbog nagle i snažne supresije estrogena uslijed intenzivne endokrine terapije. Prema podacima iz literature nuspojave AEL utječu na kvalitetu života i adherenciju pacijentica. Obzirom da se radi o kroničnoj terapiji koja se uzima kroz razbolje od 5 do 10 godina, vrlo je bitno identificirati žene s visokim rizikom za pojavu određenih nuspojava te one kod kojih se očekuju teži oblici nuspojava. Mnoge od najčešćih nuspojava moguće je ublažiti nefarmakološkim i farmakološkim pristupima s ciljem održavanja visoke adherencije i ustrajnosti u liječenju obzirom da su oni nužan preduvjet za smanjenje rizika od povrata bolesti i visoku stopu preživljenja ove skupine pacijentica. Cilj ovog diplomskog rada bio je istražiti vrstu, učestalost i težinu nuspojava koje se javljaju pri AEL žena koje su bolovale od ranog raka dojke. Nadalje, ovim istraživanjem istražen je i utjecaj komedikacije GnRH na vrstu, prevalenciju i težinu nuspojava AEL. Sudionice ovog istraživanja bile su isključivo žene koje su bolovale od hormonski ovisnog karcinoma dojke stadija I-III te koje su započele AEL barem tri mjeseca prije ispunjavanja upitnika. Uključeno je 329 pacijentica prosječne životne dobi 57 godina. Ispitanice na tamoksifenu imale su statistički značajno veću prevalenciju krvožilnih (navale vrućine, hladan znoj i noćno znojenje) i vaginalnih (vaginalni iscjedak, vaginalna iritacija) nuspojava u odnosu na ispitanice na AI, dok su ispitanice na AI imale statistički značajno veću prevalenciju i jače bolove u kostima. Također, komedikacija GnRH uz AEL značajno je pridonijela prevalenciji i težini nuspojava u odnosu na liječenje samo endokrinim lijekovima. Nadalje, prevalencija i težina svih najčešćih nuspojava, osim bolova u kostima, bila je veća u žena liječenih kombinacijom GnRH + AEL. Istraživanje ovog tipa prvi je puta provedeno na populaciji pacijentica oboljelih od hormonski ovisnog karcinoma dojke u Hrvatskoj te može doprinijeti boljem razumijevanju čimbenika koji doprinose adherenciji. Identifikacija subpopulacije žena s najvećim rizikom od teških nuspojava AEL važna je kako bi se razvile specifične intervencije i intenzivirala farmaceutska skrb za žene čija će kvaliteta života vjerojatno biti značajno narušena tijekom AEL i posljedično kod kojih postoji rizik od neadherencije i neustrajanja u kroničnom liječenju. Rad je pohranjen u Središnjoj knjižnici Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad sadrži: 67 stranica, 20 grafičkih prikaza, 13 tablica i 76 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: Hormonski ovisan rak dojke, kvaliteta života, nuspojave, endokrina terapija

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

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

**Dr. sc. Lidija Bach Rojceky**, redoviti profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

**Dr. sc. Ivan Pepić**, izvanredni profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad prihvaćen: Srpanj 2022

## Basic documentation card

University of Zagreb  
Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
Clinical Pharmacy with Pharmacotherapy  
Centre for Applied Pharmacy  
Domagojeva 2, 10000 Zagreb, Croatia

Diploma thesis

### **LIFE QUALITY OF ADJUVANT ENDOCRINE THERAPY IN PATIENTS WHO SUFFERED FROM HORMONE DEPENDENT BREAST CANCER**

**Petrik Pavličić**

#### **SUMMARY**

In hormone type of early breast cancer, high survival is the result of very effective endocrine treatment options. However, long-term adjuvant endocrine therapy (AET) which includes aromatase inhibitors (anastrozole, letrozole, and exemestane) and tamoxifen leads to a number of side effects resulting from the antiestrogenic effects of these drugs. In premenopausal women, the side effects of AET may be even more pronounced due to a sudden and strong estrogen suppression which is the consequence of intensive endocrine therapy. According to the literature, the side effects of AET affect the quality of life and adherence of patients. Since AET is a chronic therapy taken through the period from 5 to 10 years, it is very important to identify women at high risk for certain side effects and the women who are expected to have more severe forms of certain side effects. Many of the most common side effects can be alleviated by non-pharmacological and pharmacological approaches with an aim of maintaining high adherence and persistence as they are necessary for reducing the risk of disease recurrence and high survival rates of this group of patients. The aim of this diploma thesis was to investigate the type, frequency and severity of side effects that occur due to AET in women suffering from early breast cancer. Furthermore, this study also investigated the impact of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) comedication on the type, prevalence, and severity of side effects that occur in AET. Participants in this study were women who suffered from stage I-III hormone-dependent breast cancer and who started AET at least three months before completing the questionnaire. This research included 329 women with an average age of 57 years. Subjects on tamoxifen had a statistically significant higher prevalence of vascular (hot flashes, cold sweat and night sweats) and vaginal (vaginal discharge, vaginal irritation) side effects compared to subjects on AI, while subjects on AI had a statistically higher prevalence of stronger bone pain. Also, the comedication with GnRH and AET significantly contributed to the prevalence and severity of side effects compared to treatment with endocrine drugs alone. Furthermore, the prevalence and severity of all the most common side effects, except bone pain, was higher in women treated with the GnRH + AET combination. This type of research was conducted for the first time on the population of patients with hormone positive breast cancer in Croatia and can contribute to a better understanding of adherence factors. The identification of the subpopulation of women with the highest risk of severe AET side effects is important as to target specific interventions and intensify pharmaceutical care for women whose quality of life is likely to be significantly impaired during AET and consequently at risk of nonadherence and failure in chronic treatment. The thesis is deposited in the Central Library of the University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry.

Thesis includes: 67 pages, 20 figures, 13 tables and 76 references. Original is in Croatian language.

Keywords: Hormone dependent breast cancer, quality of life, side effects, endocrine therapy

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

**Ivan Pepić, Ph.D.** Associate Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

The thesis was accepted: July 2022

