

Utjecaj depresivnih simptoma na adherenciju kod bolesnica s uznapredovalim karcinomom dojke

Krajinović, Magdalena

Master's thesis / Diplomski rad

2022

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:247124>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-03-14**



Repository / Repozitorij:

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



Magdalena Krajinović

**Utjecaj depresivnih simptoma na adherenciju
kod bolesnica s uznapredovalim karcinomom
dojke**

DIPLOMSKI RAD

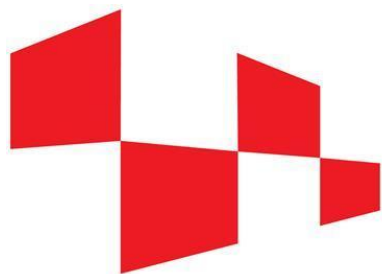
Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2022. godina.

Ovaj rad prijavljen je na kolegiju Klinička farmacija s farmakoterapijom Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta pod stručnim vodstvom izv. prof. dr. sc. Maje Ortner Hadžiabdić i izv. prof. dr. sc. Mirande Sertić. Financiran je od strane Hrvatske zaklade za znanost (HRZZ-UIP-2019-04-8461), a organiziralo ga je Sveučilište u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijski fakultet u suradnji s Kliničkim bolničkim centrom Zagreb.

Veliko hvala obitelji i prijateljima na potpori i konstantnom ohrabrivanju. Zahvaljujem mentoricama izv. prof. dr. sc. Maji Ortner Hadžiabdić i izv. prof. dr. sc. Mirandi Sertić na omogućavanju istraživanja ovako zanimljive i aktualne teme. Također veliko hvala na pomoć i savjetima prilikom izrade ovog diplomskog rada. Hvala dr. sc. Tajani Silovski, dr. med. na vrijednom životnom iskustvu stečenom prilikom prikupljanja podataka na Klinici za onkologiju KBC Zagreb.

Ovo istraživanje je financirano od strane Hrvatske zaklade za znanost (HRZZ-UIP-2019-04-8461).



HRZZ

Hrvatska zaklada
za znanost

SADRŽAJ

1.UVOD.....	1
1.1.Rak dojke	1
1.1.1.Epidemiologija i etiologija raka dojke	1
1.1.2.Metastaziranje	2
1.1.3.Čimbenici rizika	3
1.1.4.Životni stil.....	4
1.1.5.Klasifikacija	5
1.2.Terapija raka dojke	6
1.2.1.Operacija.....	6
1.2.2.Adjuvantna radioterapija	7
1.2.3.Adjuvantna kemoterapija.....	8
1.2.4.Adjuvantna endokrina terapija	9
1.2.5.Adjuvantna anti-HER2 terapija.....	10
1.2.6.Liječenje metastatskog raka.....	11
1.2.7.Neoadjuvantna terapija	12
1.3.Depresija	13
1.3.1.Patologija depresije	13
1.3.2.Monoaminska hipoteza.....	14
1.3.3.Hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda	14
1.3.4.Upalna teorija	15
1.3.5.Abnormalnosti sna.....	16
1.3.6.Stresni događaji.....	16
1.4.Povezanost depresije i raka	16
1.4.1.Utjecaj raka na depresiju	16
1.4.2.Čimbenici rizika	17
1.4.3.Liječenje	18
1.4.4.Biološka povezanost depresije i raka	18
1.5.Adherencija i rak dojke	19
1.5.1.Definicija adherencije.....	19

1.5.2.Čimbenici koji utječu na adherenciju kod pacijentica s rakom dojke	20
1.6.Adherencija i depresija	21
1.6.1.Utjecaj depresije na adherenciju	21
2.OBRAZLOŽENJE TEME.....	23
3.MATERIJALI I METODE.....	24
3.1.Tip istraživanja i ključni kriteriji	24
3.2.Prikupljanje podataka.....	24
3.3.Materijali pri prikupljanju podataka	25
3.3.1.Socio-demografski i klinički podatci	25
3.3.2.MARS-5.....	25
3.3.3.Beckov inventar depresije – drugo izdanje.....	25
3.4.Statistička obrada podataka.....	26
4.REZULTATI I RASPRAVA.....	27
4.1.Opće karakteristike uzorka ispitanika	27
4.1.1.Socio-demografski podatci	27
4.1.2.Klinički podatci.....	29
4.2.Analiza MARS-5 upitnika.....	31
4.3.Analiza BDI-II upitnika	35
4.4.Utjecaj depresivnih simptoma na adherenciju.....	37
5.ZAKLJUČCI.....	38
6.POPIS KRATICA, OZNAKA I SIMBOLA	39
7.LITERATURA	41
8.SAŽETAK/ SUMMARY	57
9.PRILOZI.....	59
9.1.Informirani pristanak	59
9.2.Rak dojke – upitnik za ispitanica.....	63

1. UVOD

1.1. Rak dojke

1.1.1. Epidemiologija i etiologija raka dojke

Daleko najčešći tumor u žena je rak dojke čineći oko 25% tumora u žena i uzrokujući otprilike 15% smrtnosti zbog raka (Vrdoljak i sur., 2018). O značajnosti ovog javnozdravstvenog problema govori i činjenica da su u Hrvatskoj u 2020. godini novodijagnosticirana 2894 slučaja raka dojke, a preminule su 832 pacijentice. Dobno standardizirana incidencija raka dojke za Hrvatsku je u 2020. godini iznosila 120,3 na 100 000 stanovnika. Mortalitet od raka dojke u istoj godini u Hrvatskoj iznosio je 32,8 na 100 000 stanovnika (<https://www.hzjz.hr/>).

Glavni pokretač nastanka promjena u stanicama mogu biti genetske mutacije ili epigenetski čimbenici (Zeeshan i Mutahir, 2017). Karakteristike tumora u različitim organima su individualne, ali svim zloćudnim novotvoreninama zajednički je proces postupne maligne transformacije. Glavne karakteristike progresije normalnih stanica u maligne mogu se podijeliti u šest kategorija. Primarno, za nastanak tumorske stanice potreban je stalni poticaj na staničnu proliferaciju što se postiže disregulacijom staničnih receptora rasta i njihovih čimbenika te posrednika. Nadalje, važan je gubitak funkcije supresora tumorskog rasta i gubitak kontaktne stanične inhibicije rasta kako bi stanica izbjegla usporavanje proliferacije. Da bi došlo do progresije u tumorsku stanicu nužno je izbjeći apoptozu pomakom ravnoteže između proapoptotskih i antiapoptotskih mehanizama. Maligne stanice gube ograničenje proliferacije s obzirom da abnormalna aktivnost telomeraza omogućava neograničenu replikaciju kromosoma. Zatim dolazi do neoangiogeneze te invazije, metastaziranja i kolonizacije udaljenih organa. Dodatne osobine malignih tumora su izbjegavanje imunološkog nadzora i metaboličke promjene u stanici kao što je otpornost na hipoksiju (Damjanov sur., ured., 2014).

Tumori dojke uobičajeno nastaju duktalnom hiperproliferacijom i zatim se razvijaju u benigne tumore ili metastatske karcinome nakon konstantne stimulacije karcinogenim čimbenicima. Važnu ulogu u inicijaciji i progresiji raka dojke imaju mikrookolišni čimbenici kao što su stromalni utjecaji i makrofagi (Sun i sur., 2017). Maffini i suradnici (2004) zaključili su da ukoliko je samo stroma izložena karcinogenim čimbenicima, mliječne žlijezde štakora mogu postati neoplazme. Makrofagi mogu stvoriti mutageni upalni mikrookoliš koji promovira angiogenezu i omogućuje stanicama raka da pobjegnu imunosnom sustavu. Uočeni su različiti obrasci metilacije DNA u

normalnom i s tumorom povezanom mikrookolišu, što bi značilo da epigenetske modifikacije u tumorskom mikrookolišu pogoduju karcinogenezi. Nedavno je otkrivena nova podvrsta malignih stanica nazvana matične stanice raka dojke. Smatra se da su one povezane s inicijacijom, bijegom i recidivom tumora. Imaju sposobnost samoobnavljanja te su rezistentne na konvencionalnu kemoterapiju i radioterapiju, a razvijaju se ili iz bazalnih matičnih stanica ili iz luminalnih epitelnih progenitorskih stanica. Postoje dvije potencijalne teorije o inicijaciji i progresiji karcinoma dojke. Teorija matičnih stanica raka predlaže da su svi podtipovi tumora potekli iz iste matične ili progenitorske stanice koja je bila podvrgnuta različitim genetskim i epigenetskim mutacijama, što dovodi do različitih fenotipova tumora. Druga, stohastična, teorija govori kako svaki podtip tumora započinje u određenom tipu stanice (matičnoj, progenitorskoj ili diferenciranoj). Nasumične mutacije postepeno se nakupljaju u stanicama dojke, a adekvatno akumulirane mutacije dovode do transformacije u tumorsku stanicu. Trenutno niti jedna teorija ne može u potpunosti objasniti porijeklo raka dojke u ljudi (Sun i sur., 2017).

1.1.2. Metastaziranje

Metastaziranje karcinoma je proces u kojem dolazi do širenja stanica raka iz primarne lezije do distalnih organa i vodeći je uzrok smrti od raka. Procjenjuje se da su metastaze odgovorne za 90% smrti uzrokovanih rakom. Metastaziranje uključuje niz uzastopnih i međusobno povezanih koraka, odnosno kaskadne reakcije (Seyfried i sur., 2013). Svaki korak u ovom procesu povezan je s heterogenim mikrookolišem tumora, stjecanjem kompetencija, posebnom populacijom matičnih stanica raka, cirkulacijskim putevima, kompatibilnim nišama i potpori imunskog sustava.

Metastaziranje raka je podijeljeno u različite stadije počevši od lokalne invazije, preko intravazacije u krvne žile i preživljavanja u cirkulaciji, ekstravazacije, sve do kolonizacije (Zeeshan i Mutahir, 2017), ulaska i izlaska iz proliferativne dormancije (Ganesh i Massagué, 2021) te formiranja metastaza na novom sijelu (Zeeshan i Mutahir, 2017). Većina stanica koje napuste primarni tumor ne preživljavaju stresore u žilama i bivaju uklonjene. One stanice koje prežive i steknu sposobnost generacije tumora nazivaju se stanice inicijacije metastaza (*engl. metastasis-initiating cells, MICs*) (Ganesh i Massagué, 2021). Na novom sijelu metastatske stanice moraju uspostaviti mikrookoliš koji pogoduje angiogenezi i proliferaciji što rezultira makroskopskim, malignim sekundarnim tumorima (Seyfried i sur., 2013).

Iako se na makrometastaze može utjecati klasičnom terapijom, plastičnost i ustrajnost MIC-a unutar makrometastaza dovodi do rezistencije na terapiju i relapsa bolesti (Ganesh i Massagué, 2021). Sklonost raka dojke da metastazira u distalne organe; primarno kosti, zatim pluća, jetru i mozak, nazvana metastatska heterogenost dovodi do različitih prognoza i odgovora na terapiju (Liang i sur., 2020). Od raka svakodnevno premine otprilike 1500 ljudi zbog nedostatnih opcija liječenja nakon metastaziranja (Seyfried i sur., 2013).

1.1.3. Čimbenici rizika

Različiti čimbenici rizika uključeni su u proces nastanka raka dojke. Najveći relativni rizik za nastanak raka dojke predstavlja starija životna dob. Incidencija počinje značajnije rasti u dobi od 35 do 40 godina, a u višim dobnim skupinama kontinuirano raste. Osim životne dobi, značajan čimbenik rizika je pozitivna obiteljska anamneza. Iako se samo 10% tumora dojke može povezati s genetskom predispozicijom, žene kojima je rodbina prvog stupnja oboljela od raka dojke imaju relativni rizik za nastanak raka dojke 8 puta veći nego žene bez pozitivne obiteljske anamneze. Za pacijentice s genetskom predispozicijom karakteristično je otkrivanje dijagnoze u ranijoj životnoj dobi i povećana učestalost obostranog karcinoma (Vrdoljak i sur., 2018). Većina žena koje imaju nasljedni rak dojke, imaju patogenu varijantu jednog od tumor-supresorskih gena BRCA1 i BRCA2 (*engl. Breast cancer gene 1 i Breast cancer gene 2*) (Kuchenbaecker i sur., 2017). S obzirom da BRCA1 i BRCA2 imaju važnu ulogu u popravku DNA, njihove mutacije dovode do narušavanja istog i uzrokuju nepravilnosti u sintezi DNA. Spomenuti geni su važni i u regulaciji transkripcije, staničnog rasta te očuvanju genomske integriteta. Mutacije u BRCA genima su uglavnom točkaste ili delecija i insercija. Iako je prijavljeno preko 400 mutacija ovih gena, postoji još velik broj mogućih mutacija i moguće je da pojedinac ima neku, a da ona prođe neotkriveno uobičajenim metodama pregleda (Varol i sur., 2018). Velikim prospektivnim istraživanjem zaključeno je da je kumulativni rizik razvoja raka dojke 72% kod žena s BRCA1 mutacijom i 69% kod žena s BRCA2 mutacijom (Kuchenbaecker i sur., 2017).

Nadalje, čimbenici rizika za obolijevanje od karcinoma dojke su reproduktivni faktori poput rane menarhe i kasne menopauze, kasnija prva trudnoća i izostanak trudnoće. Spomenuti čimbenici imaju učinak na razvoj karcinoma dojke zbog utjecaja na razine estrogena (Sun i sur., 2017). Estrogen ima važnu ulogu u promociji proliferacije normalnih i neoplastičnih epitelnih stanica

dojke. Smatra se da su tri glavna mehanizma uključena u njegovu kancerogenost: stimulacija proliferacije vezanjem na vlastite receptore, direktni genotoksični učinak jer povećava stopu mutacija metaboličkom aktivacijom citokroma p450, indukcija aneuploidije (Russo i Russo, 2006). S obzirom na spomenuti utjecaj endogenog estrogena u razvoju karcinoma dojke, može se pretpostaviti da i egzogeni estrogen utječe na patogenezu. Glavni izvori egzogenog estrogena su oralni kontraceptivi (OK) i hormonska nadomjesna terapija (HNT). Smatra se da dugotrajna primjena OK (preko 10 godina) te primjena HNT povećavaju rizik nastanka karcinoma dojke (Sun i sur., 2017).

Kada je riječ o raku dojke, protektivnu ulogu, osim trudnoće, ima i dojenje. Za svaku godinu dojenja, relativni rizik od razvoja raka dojke smanjen je za 4,3% (Admoun i Mayrovitz, 2022).

Rak dojke povezan je s 2 do 4 puta povećanim rizikom za drugi primarni rak u kontralateralnoj dojci, osobito kod mladih žena i žena s pozitivnom obiteljskom anamnezom. Pacijentice koje imaju rak endometrija i ovarija imaju povećan rizik za razvoj raka dojke. Žene u kojih je biopsijom utvrđena benigna bolest dojke (benigna proliferativna bolest s atipičnom hiperplazijom i proliferativna bolest bez atipije) imaju umjereno povećan rizik za rak dojke. Duktalni i lobularni karcinom in situ također povećavaju rizik (Šamija i sur., 2007).

Kod žena izloženih ionizirajućem zračenju, pogotovo tijekom puberteta, povećan je rizik razvoja karcinoma dojke čak i kada je riječ o niskim dozama zračenja (Veronesi i sur., 2005).

1.1.4. Životni stil

Pretjerana konzumacija alkohola može povećati koncentraciju hormona povezanih s estrogenom i biti okidač za fiziološke puteve povezane s estrogenskim receptorima. Meta analizom potvrđeno je da unos 35-44 grama alkohola dnevno povećava rizik razvoja karcinoma dojke za 32% (Jung i sur., 2016).

Mnoge studije ukazuju da pušenje povećava rizik za razvoj raka dojke. U prospektivnom istraživanju u kojem je sudjelovalo 100000 žena pušenje je povezano s povećanjem rizika za rak dojke za 5%, pogotovo kod žena koje su počele pušiti u adolescenciji (Jones i sur., 2017).

Dok je konzumacija crvenog mesa, procesirane hrane, sojinih proizvoda i masne hrane povezana s povećanim rizikom nastanka raka dojke, povećana konzumacija povrća, voća i vlakana smanjuje navedeni rizik. Ipak, trenutni podatci o stupnju povezanosti ovih čimbenika s razvojem raka su nejasni i potrebna su dodatna istraživanja (Jung i sur., 2013).

Utjecaj na razvoj karcinoma dojke ima i debljina. Pretile i ekstremno pretile premenopauzalne žene, između 40 i 49 godina, imaju 14% i 26% manji rizik od razvitka karcinoma dojke u usporedbi s onima koje su normalne težine. Ovakvi podatci najvjerojatnije proizlaze iz činjenice da povećana tjelesna težina često dovodi do izostanaka ovulacija. Pretilost u postmenopauzalnih žena ima potpuno drugačiji učinak kada je u pitanju rizik razvoja karcinoma dojke. Obzirom da je masno tkivo jedno od mjesta sinteze estrogena kod žena u postmenopauzi, upravo će pretile žene ulaskom u menopauzu imati povećan rizik za razvoj karcinoma dojke zbog povećane koncentracije estrogena u plazmi. Taj rizik je kod pretelih žena 1,5 puta veći, a kod ekstremno pretelih 2,1 puta veći nego kod mršavih žena. Nedavno provedenom metaanalizom zaključeno je da sa svakih dodatnih 5 kg stečenih u odrasloj životnoj dobi rizik razvoja postmenopauzalnog karcinoma dojke povećava se za 11%.

S druge strane, žene koje se redovito bave fizičkom aktivnošću imaju smanjen rizik obolijevanja od raka dojke za barem 25%. Preciznije, hodanje minimalno 7 sati tjedno dovodi do 14% manjeg rizika obolijevanja od postmenopauzalnog raka dojke u usporedbi s hodaanjem manje od 3 sata tjedno (Winters i sur., 2017). Vježbanje je povezano sa smanjenim razinama estrogena i inzulina, što bi moglo imati značaja u smanjenju rizika od obolijevanja (Irwin i sur., 2009).

1.1.5. Klasifikacija

Rak dojke je heterogena bolest s pet kliničko-patoloških podtipova koji imaju različita biološka ponašanja, kliničke čimbenike rizika, prirodni tijek, odgovor na terapiju i prognozu. Spomenuta klasifikacija od pet podtipova temelji se na ekspresiji 4 markera: estrogenski receptor ER, progesteronski receptor PR, receptor za humani epidermalni faktor rasta 2 (*engl. human epidermal growth factor receptor-2*, HER2) i proliferacijski marker Ki-67. (Goldhirsch i sur., 2011). Ki-67 antigen, stanični marker proliferacije, reflektira agresivnost raka, odgovor na terapiju i vrijeme do recidiva (Haroon i sur., 2013).

Luminalni tumor tipa A je ER i/ili PR pozitivan, HER2 negativan i ima nizak Ki-67. Luminalni tumor tipa B je ER i/ili PR pozitivan, HER2 negativan s visokim Ki-67. Ukoliko je tumor HER2 pozitivan, govorimo o HER2 pozitivnom luminalnom B tipu tumora (ER i/ili PR pozitivan, HER2 prekomjerno eksprimiran i bilo kakav Ki-67) ili HER2 pozitivnom neluminalnom tipu tumora (bez ER i PR, prekomjerno eksprimiran HER2). Trostruko negativni tumori nemaju eksprimiran niti jedan od navedenih markera (Goldhirsch i sur., 2011).

TNM klasifikacija je sustav klasifikacije maligniteta. Ovakav standardiziran sustav omogućuje bolju komunikaciju između zdravstvenih djelatnika i olakšava istraživanja na populaciji. T predstavlja veličinu primarnog tumora i invaziju u okolna tkiva. T0 znači da nema dokaza o prisutnosti tumora, a T1-T4 progresivno govore o veličini i ekstenziji tumora. Tis označava karcinom in situ, dok se Tx koristi kada je nemoguće procijeniti tumor. Slovom N se opisuje prisutnost tumora u regionalnim limfnim čvorovima. N0 indicira da nije došlo do regionalnog širenja u limfne čvorove, a N1-N3 da je došlo do širenja u određenoj mjeri. Nx je oznaka nemogućnosti procjene. M opisuje prisutnost udaljenih metastaza primarnog tumora. Ako distalne metastaze nisu prisutne tumor se klasificira kao M0, a ukoliko postoje dokazi da su prisutne klasificira se kao M1.

Pojednostavljenjem TNM sustava možemo razmatrati četiri stadija karcinoma. Stadij 0 opisuje karcinom in situ koji nije kancerogen, ali može to postati (Tis, N0, M0). Stadij I podrazumijeva lokalizirani karcinom (T1-T2, N0, M0), a stadiji II i III uznapređovali karcinom u ranom i kasnom stadiju. Stadij IV oznaka je za metastatski karcinom, dakle M1 (T1-T4, N1-N3) (Rosen i Sapro, 2022).

Petogodišnja stop preživljenja za stadije 0 i I je 100%, za stadije II i III je oko 93% i 72%. Kada se bolest sistemski proširi, prognoza se drastično pogoršava. Samo 22% pacijenata sa stadijem IV će preživjeti u narednih 5 godina (Alkabban i Ferguson, 2021).

1.2. Terapija raka dojke

1.2.1. Operacija

Dok je kod lokalnog raka dojke cilj izlječenje, kod proširenog raka cilj je osigurati što kvalitetniji i duži život (Trayes i Cokenakes, 2021). Ako je rak dojke lokaliziran, osnovni terapijski postupak

je kirurški zahvat kojem je svrha ukloniti primarni tumor i potencijalne presadnice u limfnim čvorovima aksile. Mogući kirurški zahvati uključuju mastektomiju ili poštodne operacije. Mastektomija je primarni izbor u slučaju većeg tumora, multicentričnih tumora, starijih žena, pacijentica s kolagenim bolestima i onima koje odbijaju poslijeoperacijsku radioterapiju (Vrdoljak i sur., 2018). Mastektomija podrazumijeva uklanjanje cijelog tkiva dojke i velikog dijela kože te aksilarnih limfnih čvorova. Moguće je i uklanjanje tkiva dojke bez odstranjenja aksilarnih limfnih čvorova, no ono je rezervirano za male tumore s negativnim limfnim čvorom stražarom (Alkabban i Ferguson, 2022). Poštodne operacije su sve češće i nužno zahtijevaju postoperacijsku radioterapiju s ciljem smanjenja učestalosti lokalnog recidiva (Vrdoljak i sur., 2018). Poštodnom operacijom uklanja se tumor i rub normalnog tkiva dojke debljine 1 cm. Kvadrantektomija uključuje uklanjanje cijelog segmenta dojke koji sadrži tumor. Navedene procedure najčešće se kombiniraju s nekim od aksilarnih zahvata. Oni mogu biti biopsija čvora stražara, skupljanje uzorka te djelomično ili potpuno odstranjenje aksilarnog limfnog čvora. Lumpektomija je odstranjenje benigne mase bez izrezivanja normalnog tkiva dojke (Alkabban i Ferguson, 2022).

1.2.2. Adjuvantna radioterapija

Pacijentice sa srednjim i visokim rizikom povrata tumora trebaju primati adjuvantnu terapiju, što podrazumijeva terapiju ordiniranu nakon kirurškog zahvata radi uništavanja potencijalno zaostalih mikropresadnica

Adjuvantna radioterapija uglavnom se provodi mjesec dana nakon operacije. Ukoliko je potrebna i adjuvantna kemoterapija, onda će se adjuvantna radioterapija provesti nakon kemoterapije (Vrdoljak i sur., 2018). Radioterapija ima važnu ulogu u kontroli lokalne bolesti. Ako se radioterapija primjeni adjuvantno, desetogodišnji rizik od recidiva se smanjuje za oko 50%, a petnaestogodišnji rizik od smrti smanjen je za otprilike 20%. Radioterapija je indicirana kod velikih tumora (preko 5 cm), prilikom prodiranja tumora u kožu ili prsnu stijenku te ako su limfni čvorovi pozitivni. Ukoliko je pacijentica starija od 70 godina i ima mali tumor s negativnim limfnim čvorovima, a pozitivnim hormonskim receptorima, radioterapija nije nužna. U uznapredovalim stadijima poput metastaza u kostima može se koristiti kao palijativna terapija (Tang i sur., 2018).

1.2.3. Adjuvantna kemoterapija

Adjuvantna kemoterapija je preporučena pacijenticama s visokim rizikom povrata bolesti. Indikacije za kemoterapiju su trostruko negativan tumor, HER2 pozitivan tumor, veliki tumori i pozitivni limfni čvorovi (Paik i sur., 2004). S adjuvantnom kemoterapijom treba započeti unutar 3-4 tjedna od operacije (Harbeck i Gnant, 2017).

Mogući režimi kod pacijentica nižeg rizika su docetaksel/ciklofosfamid (TC), doksorubicin/ciklofosfamid (AC), ciklofosfamid/metotreksat/5-fluorouracil (CMF). Dobrobiti kemoterapije kod takvih pacijentica su manji i jako je važno promatrati toksičnost. Najveće smanjenje rizika postiže se uz režim antraciklina (doksorubicin) i taksana (paklitaksel, docetaksel), doksorubicin/ciklofosfamid nakon kojih slijedi taksan, AC-T. I upravo ovaj režim je primarni izbor kod pacijentica većeg rizika (Waks i Winer, 2019). Standardno se primjenjuje kao 4 trotjedna ciklusa doksorubicina/ciklofosfamida iza kojih slijedi 12 ciklusa tjedne primjene paklitaksela. Dokazano je da protokoli koji uključuju antracikline i taksane smanjuju smrtnost otprilike 30% (Bašić Koretić i Šantek, 2019).

Iako je kod primjene antraciklina moguća nuspojava kronično zatajenje srca (Venturini i sur., 2005), osobito ih je važno primjenjivati kod pacijentica s pozitivnim limfnim čvorovima i onih koje imaju trostruko negativan tumor (Waks i Winer, 2019).

U bolesnica dobrog općeg stanja, mlađe životne dobi, a visokog rizika povrata bolesti indicirana je takozvana *dose-dense* kemoterapija. Primjenjuje se češće od klasične kemoterapije, svaka 2 tjedna (Vrdoljak i sur., 2018) u svrhu prevencije obnavljanja fragmentiranih tumorskih stanica između ciklusa (Bašić Koretić i Šantek, 2019). Zbog povećane stope febrilne neutropenije uz nju je nužno ordinirati faktor stimulacije rasta granulocita (Harbeck i Gnant, 2017). Dobrobiti su veće kod pacijentica s tumorima negativnim na hormonske receptore (HR) u odnosu na HR pozitivne tumore. Za premenopausalne žene postoji korist u ovakvom režimu doziranja, a korist kod pacijentica s HER2 pozitivnim rakom dojke na adjuvantnoj anti-HER2 terapiji je upitna (Blondeaux i sur., 2019).

Kod trostruko negativnog raka dojke s reziduama nakon neoadjuvantne terapije, preporuka je koristiti adjuvantno kapecitabin (Masuda i sur., 2017).

1.2.4. Adjuvantna endokrina terapija

Kod HR pozitivnog, a HER2 negativnog raka dojke indicirana je adjuvantna endokrina terapija koja sprječava rast tumora uzrokovan estrogenom. Standardna endokrina terapija podrazumijeva svakodnevno uzimanje antiestrogena tijekom 5 godina i ovisi o menopauzalnom statusu (Joshi i Press, 2018). Terapija se uobičajeno dobro podnosi, učinkovita je, jeftina i uzima se peroralno. Treba ju započeti unutar 6 tjedana od operacije. Ako je indicirana i kemoterapija, s endokrinom terapijom se počinje nakon kemoterapije (Bašić Koretić i Šantek, 2019).

Jedna od terapijskih opcija je tamoksifen (2x10 mg dnevno), selektivni modulator estrogenskih receptora (SERM) koji kompetitivno inhibira vezanje estrogena na estrogenske receptore te se može koristiti kod pre- i postmenopauzalnih žena. Moguća terapija su i inhibitori aromataze (AI), odnosno anastrozol (1 mg dnevno), letrozol (2,5 mg dnevno) i eksemestan (25 mg dnevno), koji smanjuju koncentraciju cirkulirajućeg estrogena inhibicijom konverzije androgena u estrogen. Djelotvorni su samo kod postmenopauzalnih žena s obzirom da u njih estradiol primarno nastaje konverzijom u perifernim tkivima (Joshi i Press, 2018).

Premenopauzalne pacijentice s navedenim tipom raka dojke primaju tamoksifen (Shien i Iwata, 2020). Petogodišnja terapija tamoksifenom smanjuje stopu recidiva za 50% u usporedbi s neuzimanjem endokrine terapije (Waks i Winer, 2019). Ipak, prema novijim spoznajama, adjuvantna terapija tamoksifenom treba trajati 10 godina jer je stopa smrtnosti 2,8% manja u usporedbi s petogodišnjom terapijom (Regan i sur., 2016). Kao što se i očekivalo, s dužom terapijom primijećene su veće stope nuspojava karakterističnih za tamoksifen, rak endometrija i tromboembolijske bolesti (Davies i sur., 2013).

U liječenju premenopauzalnih žena koje imaju bolest visokog rizika mora se odlučiti na koji način postići supresiju jajnika. Mogu se primijeniti agonisti hormona koji stimulira lutenizirajući hormon (LHRH) poput leuprolid acetata ili goserelina. Druga opcija, u svrhu indukcije menopauze, je ovariektomija. U tom slučaju treba razmotriti liječenje tamoksifenom ili AI (Waks i Winer, 2019).

Prilikom liječenja postmenopauzalnih pacijentica i tamoksifen i AI su validne terapijske opcije, kao monoterapija ili u slijedu. Kod žena koje su visokorizične treba započeti s AI (Harbeck i Gnant, 2017). Meta analizom je potvrđena superiornost AI nad tamoksifenom, tridesetpostotno smanjenje recidiva bolesti i 15% manja smrtnost (EBCTCG, 2015).

Dakle, terapija AI u trajanju od 5 godina je primarni izbor kod postmenopauzalnih žena s rakom dojke. One pacijentice koje imaju visokorizični rak dojke trebale bi uzimati AI 10 godina. Dužom primjenom AI značajno je više neželjenih događaja povezanih s kostima, poput fraktura, boli ili osteoporoze. U navedenom slučaju alternativa je tamoksifen (Waks i Winer, 2019).

1.2.5. Adjuvantna anti-HER2 terapija

Preporuka za pacijentice s HER2 pozitivnim rakom dojke i tumorom većim od 1 cm je primjena trastuzumaba u kombinaciji s adjuvantnom kemoterapijom (Slamon i sur., 2011). Trastuzumab je anti-HER2 humanizirano monoklonsko protutijelo koje se veže za ekstracelularnu domenu HER2 i tako inhibira unutarstaničnu signalizaciju te inducira o protutijelima ovisnu staničnu citotoksičnost (Perez i sur., 2014).

Režimi koji sadržavaju antracikline i trastuzumab ne smiju se primjenjivati istovremeno zbog povećanog rizika od srčanog zatajenja. Monoterapija trastuzumabom, bez kemoterapije, nije preporučena zbog nedostatnih dokaza o učinkovitosti (Tolaney i sur., 2015). Za pacijentice visokog rizika primjenjuje se klasični režim: antraciklin nakon kojeg slijedi taksan s trastuzumabom (McDonald i sur., 2016).

Za pacijentice s niskorizičnim HER2 pozitivnim tumorom postoje dokazi o učinkovitosti adjuvantne primjene paklitaksela i trastuzumaba jednom tjedno (Tolaney i sur., 2015). Visokorizičnim pacijenticama s pozitivnim limfnim čvorovima u terapiju se, uz trastuzumab, dodaje pertuzumab. Pertuzumab je također anti-HER2 monoklonsko protutijelo koje se veže na različitu izvanstaničnu domenu HER2 u odnosu na trastuzumab (Minckwits i sur., 2017).

Optimalno trajanje anti-HER2 terapije je jedna godina (Pivot i sur., 2013) s kardiološkim praćenjem svaka 3 mjeseca (McDonald i sur., 2016). Trastuzumab se uobičajeno primjenjuje svaka tri tjedna intravenski u dozi koja ovisi o tjelesnoj masi ili subkutano u uniformnoj dozi od 600 mg (Bašić Koretić i Šantek, 2019). Nakon trastuzumaba, moguće je jednogodišnje liječenje inhibitorom tirozin kinaze, neratinibom, kako bi se poboljšalo vrijeme bez recidiva bolesti (von Minckwitz i sur., 2019).

1.2.6. Liječenje metastatskog raka

Kao što je prethodno spomenuto, cilj u terapiji metastatske bolesti je produženje života te minimalizacija simptoma i nuspojava (McDonald i sur., 2016). Prilikom odabira terapije za metastatski rak dojke treba voditi računa o biološkim parametrima, lokalizaciji diseminacije, općem stanju pacijentice, komorbiditetima i psihosocijalnim faktorima. Transformacija metastatskog raka u kroničnu bolest je moguća, ali razvoj rezistencije na terapiju i posljedična progresija bolesti ostaju velik problem (Županc, 2019).

Pacijentice s ER pozitivnom, HER2 negativnom metastatskom bolesti uz prvu liniju letrozol ili drugu liniju fulvestrant trebaju primiti i palbociklib (McDonald i sur., 2016). Palbociklib i ostali inhibitori o ciklinu ovisnih kinaza 4 i 6 (CDK4/6), abemaciclib i ribociklib, blokiraju progresiju staničnog ciklusa iz G1 u S fazu i tako smanjuju staničnu proliferaciju (Braul i sur., 2021). Pacijenticama koje su kao prvu liniju primale SERM, AI su moguće druga linija, a pacijentice koje su u prvoj liniji primale nesteroidne inhibitore aromataze (anastrozol, letrozol) mogu primiti steroidni inhibitor aromataze eksemestan ili tamoksifen. Ukoliko pacijentice imaju ubranu progresiju bolesti s visceralnom krizom ili su rezistentne na endokrinu terapiju, prvi izbor je kemoterapija (Županc, 2019).

Kod HER2 i ER pozitivnih metastatskih tumora indicirana je kombinacija endokrine terapije i trastuzumaba (Županc, 2019).

HER2 pozitivni metastatski rak liječi se pertuzumabom i trastuzumabom uz docetaksel (McDonald i sur., 2016). Druga linija kod pacijenata koji su prethodno primali trastuzumab i taksane je konjugat trastuzumaba s emtanzinom (T-DM1). Trastuzumab se veže za izvanstanične domene HER2 i omogućuje ulazak emtanzina u tumorske stanice gdje on uništava mikrotubule, a time i samu stanicu (Županc, 2019). Kasnije terapijske opcije mogu uključivati trastuzumab/neratinib ili lapatinib (inhibitori tirozin kinaze koji sprječavaju HER2 signalizaciju) te trastuzumab s drugim citostaticima (McDonald i sur., 2016).

Za trostruko negativni metastatski rak dojke jedina opcija je kemoterapija (McDonald i sur., 2016). Najčešće korišteni lijekovi su antraciklini (doksorubicin), inhibitori mikrotubula, odnosno taksani (paklitaksel, docetaksel), vinka alkaloidi (vinorelbin, vinblastin), alkilirajući agensi (ciklofosamid, cisplatin, karboplatin), antimetaboliti (5-fluorouracil, kapecitabin, gemcitabin) (Wilcken i Dear, 2008). Većina pacijentica s trostruko negativnim rakom je kao adjuvantnu

terapiju primila antracikline i taksane, tako da je za njih broj opcija ograničen ako razviju rezistenciju. U tom slučaju ili ukoliko dođe do progresije bolesti s terapijom prve linije, mogu se dati kapecitabin, gemcitabin, vinorelbin, nab-paklitaksel (paklitaksel u obliku nanočestica vezanih na albumin), cisplatin ili karboplatin. Obzirom da su kod trostruko negativnog raka dojke sve češće BRCA1 i BRCA2 mutacije, onda su terapijska opcija PARP inhibitori (olaparib, niraparib, rukaparib) koji sprječavaju popravak DNA (Županc, 2019).

Inicijalno su bisfosfonati korišteni kako bi spriječili ili liječili nuspojave adjuvantne endokrine terapije, osobito AI, na kosti. Međutim, velika EBCTCG meta analiza je pokazala da adjuvantni bisfosfonati smanjuju prevalenciju metastaza raka dojke u kostima i poboljšavaju preživljavanje. Dokazi o benefitima su jasni samo kod postmenopauzalnih žena (Harbeck i Gnant, 2017). U istu svrhu može se koristiti monoklonsko protutijelo na RANK ligand, denosumab (Županc, 2019).

Žene s HER2 pozitivnim ili trostruko negativnim rakom su pod najvećim rizikom za razvoj metastaza na mozgu. Slaba permeabilnost krvno moždane barijere, specifičan mikrookoliš u mozgu i genomske razlike metastaza na mozgu i ostalih metastaza ograničavaju terapijske opcije.

Stope preživljenja kod metastatske bolesti su se pokazale jednakim za sekvencijsku terapiju s jednim lijekom i kombiniranu kemoterapiju. Manju toksičnost i bolju kvalitetu života su demonstrirale sekvencijske terapije s jednim lijekom, stoga su one trenutni standard (Waks i Winer, 2019).

1.2.7. Neoadjuvantna terapija

Neoadjuvantna terapija (NAT) raka dojke započinje prije operacije. U počecima se koristila isključivo kod lokalno uznapredovalih, neoperabilnih tumora s ciljem smanjenja njihovog volumena ili veličine kako bi se mogla provesti operacija. Danas su indikacije za neoadjuvantnu terapiju proširene jer ona omogućuje direktnu procjenu učinkovitosti primijenjene terapije pogotovo kod HR negativnog, HER2 pozitivnog raka dojke (von Minckwitz i sur., 2012). NAT također omogućuje veći opseg primjene poštednih operacija dojke. Uobičajeni protokoli jednaki su kao u adjuvantnoj terapiji (Bašić Koretić i Šantek, 2019).

Kemoterapija će uglavnom sadržavati antracikline i taksane, HER2 pozitivni tumor će se liječiti trastuzumabom i pertuzumabom uz taksan (McDonald i sur., 2016). Neoadjuvantna primjena

endokrine terapije preporučena je samo kod starijih pacijentica s uznapredovalim, izrazito HR ovisnim rakom dojke ili ako kemoterapija nije moguća (Bašić Koretić i Šantek, 2019). Koriste se AI tijekom 6 mjeseci (Shien i Iwata, 2020).

1.3. Depresija

1.3.1. Patologija depresije

Otpriblike 3,8% svjetske populacije pati od depresije. Depresiju treba razlikovati od uobičajenih promjena raspoloženja uzrokovanih izazovima u svakodnevnom životu (<https://www.who.int/>). Depresivni poremećaj pojavljuje se u dva oblika: depresivna epizoda i povratni depresivni poremećaj. Depresivna epizoda pojavljuje se jednom, a jačina i svojstva simptoma određuju njenu težinu. Stoga razlikujemo: blagu, srednje tešku, tešku epizodu bez psihotičnih simptoma i tešku epizodu sa psihotičnim simptomima. Teška epizoda se naziva i velika depresija. Povratni depresivni poremećaj karakterizira ponavljanje depresivnih epizoda, a stupnjevi težine jednaki su kao i kod depresivnih epizoda (Begić, 2016). Depresija može postati ozbiljan zdravstveni problem, pogotovo ako je rekurentna i s umjerenim ili jakim simptomima. U najgorim slučajevima može dovesti do samoubojstva, a ono je četvrti vodeći uzrok smrti u populaciji između 15 i 29 godina (<https://www.who.int/>). Depresija je gotovo dvostruko češća kod žena u odnosu na muškarce. U oba spola vrhunac prevalencije javlja se u dvadesetim i tridesetim godinama s naknadnim, skromnijim vrhuncem u pedesetim i šezdesetim (Hirschfeld, 2012).

Ne postoji model ili mehanizam koji može zadovoljavajuće objasniti sve aspekte ove bolesti. Psihološki i biološki stresori rezultiraju različitom patogenezi i odgovorom na različite intervencije (Malhi i Mann, 2018).

U obitelji depresivnog bolesnika 2-3 puta je veći rizik za obolijevanje od depresije, što upućuje na gensku podlogu za razvoj poremećaja (Mihaljević-Peleš, 2015). Depresija je među najsloženijim genskim bolestima. Prenosi se poligenetski, ali nisu otkriveni geni koji u tome sudjeluju. Pretpostavka je da značajnu ulogu ima polimorfizam gena uključenih u metabolizam serotonina i dopamina. Istraživanjem metabolizma i prokrvljenosti pojedinih područja mozga kod depresivnih bolesnika nađeno je smanjenje metaboličke aktivnosti u prefrontalnom korteksu i hipokampusu, a povećanje u amigdalama. Prokrvljenost je bila povećana u prefrontalnom korteksu i amigdalama. Ovakvi pronalasci mogu se povezati s različitim psihičkim obilježjima kao što je pojavljivanje

osjećaja tuge nevezano uz situaciju koja ju objektivno može izazvati, davanje prednosti prijetećim informacijama, objašnjenje informacija na negativan način, nemogućnost predviđanja realnih situacija i nepostojanje želje za promjenom (Begić, 2016). Identificirane promjene imaju jako heterogenu kliničku prezentaciju što otežava replikaciju rezultata u različitim studijama (Hamilton i sur., 2013).

1.3.2. Monoaminska hipoteza

Monoaminska hipoteza povezuje iscrpljivanje moždanih monoamina (noradrenalin, serotonin, dopamin) s depresijom (Lima-Ojeda i sur., 2018).

Naime, kod oboljelih je nađena hipoaktivnost serotoninergičkog, noradrenergičkog i dopaminergičkog sustava te hipersenzitivnost receptora kao up-regulacija. Smanjenje serotonina u amigdalama povezano je s gubitkom zadovoljstva. Promjene koncentracije serotonina u tijelima serotoninergičkih neurona u centru za spavanje dovode do poremećaja spavanja, a smanjenje serotonina u prefrontalnom korteksu uzrokuje pesimizam. Smanjena koncentracija noradrenalina u hipokampusu i hipotalamusu povezana je s anoreksijom, gubitkom energije i libida. Općenitu promjenu aktivnosti noradrenergičkog sustava vežemo uz smanjenje mogućnosti koncentracije. Pad dopamina u bazalnim ganglijima može dovesti do psihomotorne retardacije. U depresivnih bolesnika prisutni su poremećaji u gabaergičkoj transmisiji i metabolizmu glutamata (Mihaljević-Peleš, 2015).

Monoaminska teorija objašnjava djelovanje tricikličkih antidepresiva (TCA) i inhibitora monoamino oksidaze (MAOI) (Segal i sur., 1974), antagonista adrenergičkog sustava (mirtazapin) i serotoninских agonista (gepiron) kao antidepresiva (Delgado i sur., 1990). Ipak, ne objašnjava varijabilnost kliničke prezentacije depresivnih simptoma čak i kod istih pacijenata. Ne razjašnjava zašto neki pacijenti reagiraju na određeni tip antidepresiva, a drugi ne i zašto je potrebno više tjedana da bi se uočio odgovor na terapiju (Willner i sur., 2013).

1.3.3. Hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda

Već dugo se proučava utjecaj osi hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda (HHN) na depresiju (Goodyer i sur., 2000). Istraživanja pokazuju da promjene u osi hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna

žlijezda dovode do povećanja kortizola u plazmi. Spomenuto povećanje je posljedica prekomjernog oslobađanja kortizola povezanog sa stresom i oslabljene povratne inhibicije posredovane glukokortikoidnim receptorima. Promjene u HHN osi također su povezane s oštećenjem kognitivnih funkcija (Keller i sur., 2017).

U stanjima stresa povećava se glutamatna neurotransmisija, a ona dodatno povećava razine kortizola. Povišene koncentracije glutamata i kortizola uzrokuju apoptozu neurona u hipokampusu zbog čega dolazi do smanjenja hipokampalnog volumena. Ono je pak povezano sa smanjenjem moždanog neurotrofnog čimbenika (*engl. Brain-derived neurotrophic factor*, BDNF) koji sprječava apoptozu, oblikuje nove sinapse i podržava neuroplastičnost (Mihaljević-Peješ, 2015). Zanimljivo je da se smanjene razine BDNF-a mogu podići antidepressivnom terapijom, farmakološkom i psihološkom (Molendijk i sur., 2014).

1.3.4. Upalna teorija

Uz aktivaciju HHN osi, u depresivnih bolesnika utvrđen je porast proupalnih citokina: interleukina-1 i interleukina-6 (IL-1 i IL-6) te C-reaktivnog proteina. Pretpostavlja se da hipersekrecija citokina pod utjecajem stresa ili nekog endogenog okidača može inducirati depresivne simptome (Connor i Leonard, 1998). Aktivacija upalnog odgovora može utjecati na funkciju drugih sustava uključenih u patogenezu depresije. Povećanje proupalnih citokina povezano je s trošenjem perifernog triptofana (prekursor serotonina), djelovanjem na noradrenergičku aktivnost i aktivacijom HHN osi (Palazidou, 2012). Citokini također mogu smanjiti aktivnost serotonina u presinaptičkom neuronu, ukloniti ga iz sinaptičke pukotine i promijeniti serotoninergičke receptore na postsinaptičkom neuronu (Begić, 2016).

Ovakve neurotransmitske i neuroendokrine promjene mozak može interpretirati kao stresore te tako potencirati aktivaciju HHN osi. Kronične fizičke bolesti ili kronični stres dovode do kroničnog izlaganja upalnim citokinima što može dovesti do oštećenja funkcije glukokortikoidnih receptora. Navedeno bi do neke mjere objasnilo zašto je depresija čest komorbiditet kroničnih fizičkih bolesti. Nadalje, glukokortikoidna rezistencija može povećati upalu (Palazidou, 2012).

1.3.5. Abnormalnosti sna

Konačno, da bismo razumjeli depresiju moramo razmotriti jedan od kritičnih simptoma depresije: abnormalnosti sna. Kod depresivnih pacijenata smanjen je non-REM san, poremećen je kontinuitet spavanja i dezinhbiran je REM san. Točnije, REM faza započinje ranije, odnosno skraćena je REM latencija, povećano je trajanje i gustoća REM faza. Emocionalno procesuiranje informacija ovisno o normalnoj regulaciji budnosti i spavanja je nedostatno kod depresivnih osoba. Disbalans noradrenalinškog i serotoninškog sustava može doprinijeti navedenim promjenama REM ciklusa (Wang i sur., 2015).

1.3.6. Stresni događaji

Povezanost stresnih životnih događaja i depresije je snažna, ali čini se da su neki ljudi podložniji utjecajima stresnih događaja od drugih, moguće zbog bioloških predispozicija. Stresni životni događaji u odrasloj dobi mogu biti: po život opasne kronične bolesti, financijske poteškoće, gubitak posla, rastanak, težak gubitak i nasilje. Određeni faktori u djetinjstvu kao što je zlostavljanje, gubitak, zanemarivanje povezani su s povećanom podložnosti za razvoj depresije u odrasloj dobi pod utjecajem stresora (Malhi i Mann, 2018). Rana izloženost poteškoćama u djetinjstvu dovodi do metilacije DNA na području gena za glukokortikoidne receptore što smanjuje njihovu ekspresiju (Entringer i sur., 2015).

1.4. Povezanost depresije i raka

1.4.1. Utjecaj raka na depresiju

Depresija se pojavljuje kao komorbiditet mnogih tjelesnih bolesti, obično onih kroničnog tijeka, nepovoljne prognoze, koje uzrokuju smanjeno funkcioniranje i koje su praćene bolnim simptomima (Begić, 2016). Prevalencija depresije kod onkoloških pacijenata je nejasna i kreće se između 0% i 58% ovisno o studiji. Uzrok ovakvim nejasnim rezultatima je korištenje različitih instrumenata za procjenu depresije, primjena različitih kriterija za definiranje depresije te razlike u ispitivanim populacijama pacijenata s obzirom na tip, stadij i terapiju raka (Krebber i sur., 2014).

Zbog jedinstvenih psiholoških, medicinskih i hormonskih utjecaja na pacijentice s rakom dojke, istraživanja o depresiji na drugim populacijama ne mogu se ekstrapolirati.

Stope depresije kod pacijentica s rakom dojke čine se veće nego kod većine drugih rakova, izuzev raka pankreasa i orofarinksa. Moguće objašnjenje je utjecaj menopauze i smanjenja estrogena na depresiju. Naime, estrogen povećava postsinaptički odgovor na serotonin u mozgu i vjeruje se da kumulativno djeluje kao agonist serotonina. Dokazano je da su koncentracije serotonina u krvi smanjene kod postmenopauzalnih žena i da serumski estradiol korelira s koncentracijom serotonina u krvi (Fann i sur., 2008). Nadalje, selektivni modulatori estrogenskih receptora poput tamoksifena inhibiraju serotoninergičke mehanizme u mozgu (Sumner i sur., 1999).

Prema istraživanjima provedenim u Grčkoj, prevalencija depresije kod pacijentica s rakom dojke je bila 54,4%, a u Italiji 18%. U Ujedinjenom kraljevstvu prevalencija depresije je iznosila 50% unutar prve godine od dijagnoze raka dojke i imala je tendenciju smanjenja s vremenom (Thakur i sur., 2021).

Prema mnogim studijama prevalencija depresije je najveća u prvoj godini nakon dijagnoze. Jedna je studija zaključila da je prevalencija depresije 32,8% među preživjelim od raka dojke. Drugom studijom potvrđeno je da su kod 38,2% pacijentica s rakom dojke bili prisutni depresivni simptomi. Kod uznapredovalog raka dojke 42% pacijenata je imalo psihijatrijske poremećaje od čega je 35,7% imalo depresiju, anksioznost ili oboje (Tsaras i sur., 2018). Ovakva mješovita simptomatologija je česta jer dvije trećine pacijenata s depresijom ima i klinički značajne znakove anksioznosti (Brintzenhofe-Szoc i sur., 2009).

Prijavljeno je da 40% pacijenata koji dožive recidiv bolesti pate od depresije i anksioznosti (Tsaras i sur., 2018).

1.4.2. Čimbenici rizika

Nakon dijagnoze raka dojke vrlo često uslijede depresija i anksioznost, stoga je ključno prepoznati pacijentice koje su pod rizikom za razvoj depresivnih simptoma. Već opterećeno mentalno stanje koje prati dijagnozu raka dojke dodatno pogoršavaju terapijske metode (kemoterapija i mastektomija) te socijalni i obiteljski problemi (Tsaras i sur., 2018). Produžen terapijski proces može povećati psihološki stres pacijentica s rakom dojke (Kim i sur., 2018).

Faktori rizika za depresiju (i anksioznost) kod žena s rakom dojke uključuju: depresivni ili anksiozni poremećaj u prošlosti, ranu dob u vrijeme dijagnoze, slabu socijalnu potporu, teže somatske simptome, trenutno primanje terapije za rak, specifično farmakološko liječenje, strah od smrti ili recidiva bolesti, promijenjenu sliku vlastitog tijela, promijenjenu feminističnost, seksualnost i privlačnost. Adjuvantna kemoterapija može dovesti do povećanja rizika za depresiju, anksioznost ili oboje tijekom liječenja, ali ne i nakon (Tsaras i sur., 2018).

Pacijentice koje kao komorbiditet razviju depresiju imaju veću anksioznost, bolove i slabost te lošije funkcioniraju u odnosu na ostale pacijentice s rakom. Također su sklonije suicidalnim mislima (Walker i sur., 2014).

1.4.3. Liječenje

Opcije liječenja kao što su psihološke intervencije (kognitivna bihevioralna terapija, grupe potpore, joga) pokazuju pozitivne učinke na pacijentice s rakom dojke, a klasična farmakoterapija (antidepresivi) treba biti rezervirana za dijagnosticiranu depresiju (Pinto i de Azambuja, 2011).

Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI) i inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina mogu biti učinkoviti u smanjenju menopauzalnih simptoma kod pacijentica koje su preživjele rak dojke, iako je veza između smanjenja depresije i smanjenja menopauzalnih simptoma i dalje nejasna (Fann i sur., 2008). SSRI koji inhibiraju CYP2D6 mogu smanjiti koncentraciju aktivnog metabolita tamoksifena te je potrebno detaljnije istražiti interakcije SERM i SSRI (Jin i sur., 2005).

1.4.4. Biološka povezanost depresije i raka

Uz očite emocionalne i psihosocijalne uzroke depresije prilikom dijagnoze raka, postoje dokazi da su u podlozi i biološki mehanizmi. Oštećenje tkiva operacijom, kemoterapijom ili radioterapijom dovodi do nastanka tzv. DAMP (*engl. damage-associated molecular patterns*) na tkivu koji se vežu za receptore koji prepoznaju uzorke (*engl. pattern recognition receptors (PRRs)*) na

makrofagima i ostalim leukocitima što dovodi do ekspresije transkripcijskog nuklearnog faktora $\kappa\beta$ (NF $\kappa\beta$) i produkcije proupalnih citokina (IL-1, IL-6, interferona α (INF- α), faktora nekroze tumora α (TNF- α)) (Bianchi, 2007). Proupalni citokini mogu biti kronično povišeni kod preživjelih od raka dojke, čak 3-5 godina nakon liječenja (Bower i sur., 2002).

Citokini povećavaju aktivnost i ekspresiju transportera serotonina i noradrenalina što smanjuje njihove sinaptičke koncentracije te može dovesti do pojave depresivnih simptoma (Raison i sur., 2006). Proupalni citokini također smanjuju BDNF koji je ključan za neurogenezu (Duman i Monteggia, 2006). Studije na primatima su pokazale da INF- α smanjuje ekspresiju dopaminskih receptora tipa 2 i otpuštanje dopamina u striatumu. TNF- α i ostali proupalni citokini povećavaju aktivnost indolamin-2,3-dioksidaze (IDO) koja razgrađuje triptofan. Obzirom da je triptofan prekursor serotonina, ovim mehanizmom smanjuje se koncentracija serotonina. Indukcija IDO također dovodi do nastanka neurodegenerativnih triptofanskih katabolita koji mogu dovesti do ekscitotoksičnosti u neuronima (Smith, 2015).

Kronični stres je često prisutan kod pacijenata s rakom. Stres aktivira simpatički živčani sustav, inhibira parasimpatički i stimulira HPA os (Raison i sur., 2006). Zbog stimulacije simpatičkog sustava povećane koncentracije noradrenalina dodatno aktiviraju NF $\kappa\beta$ što ponovno smanjuje koncentraciju serotonina i noradrenalina. Inhibicija parasimpatikusa omogućava povećanje proupalnih citokina (Smith, 2015).

1.5. Adherencija i rak dojke

1.5.1. Definicija adherencije

Adherencija je definirana kao mjera do koje je pacijentovo ponašanje sukladno dogovorenim preporukama zdravstvenog djelatnika (van Dulmen i sur., 2007). Ovakva definicija stavlja naglasak na aktivnu ulogu pacijenta u procesu liječenja te zahtijeva da pacijent i zdravstveni djelatnici zajedno sudjeluju u terapijskim odlukama. Odluka o adherenciji na terapiju ovisi o kliničkim čimbenicima i o brojnim drugim faktorima poput vlastitih uvjerenja o lijekovima, stavu i potpori zdravstvenog osoblja, percepciji učinkovitosti i nuspojava liječenja, znanju o uzrocima i liječenju bolesti, troškovima i dostupnosti terapije, odnosu s liječnikom, kvaliteti života,

zadovoljstvu terapijom (Chakrabarti, 2014). Rezultat široko rasprostranjenog problema adherencije je smanjenje dobrobiti terapije što rezultira lošijim terapijskim ishodima, kvalitetom života i povećanjem troškova u zdravstvu (van Dulmen i sur., 2007).

1.5.2. Čimbenici koji utječu na adherenciju kod pacijentica s rakom dojke

U posljednje vrijeme sve su češći i dostupniji oralni antitumorski lijekovi (OAL) koji pospješuju kvalitetu života pacijenata na adjuvantnoj terapiji (Lin i sur., 2017). Za pacijente s rakom često se pretpostavlja da imaju previše toga za izgubiti i da će stoga biti jako motivirani pratiti liječničke upute (Waterhouse i sur., 1993). Ipak, kao i u drugim kroničnim bolestima, adherencija na OAL je često suboptimalna te pridonosi povećanom riziku recidiva bolesti. Obzirom da se mnogi adjuvantni OAL za rak dojke trebaju koristiti čak do 10 godina, dugoročna adherencija postaje problematična (Lin i sur., 2017).

Odrednice adherencije na terapiju za liječenje raka dojke su multidimenzionalne i čimbenici koji utječu na adherenciju su brojni (Paranjpe i sur., 2019). Ekstremne dobne skupine (jako mlade ili jako stare pacijentice) su manje adherentne od onih srednjih godina. Mlađe pacijentice imaju smanjenu adherenciju vjerojatno zbog fertiliteta, promjena u kvaliteti života, utjecaja na emocionalno dobrostanje. Starije žene imaju manju adherenciju zbog većeg broja komorbiditeta, slabije zdravstvene pismenosti, promijenjenih kognitivnih funkcija, smanjene socijalne potpore. Pacijentice koje su bile na agresivnijoj terapiji smatraju svoje stanje ozbiljnijim i adherentnije su prilikom adjuvantnog liječenja (Yussof i sur., 2022).

Među ženama s rakom dojke na terapiji OAL istaknut utjecaj na adherenciju imala su vjerovanja pacijentica u važnost i korist terapije te odnos sa zdravstvenim djelatnikom (Lin i sur., 2017). Jedan od čimbenika koji pozitivno korelira s adherencijom je uplašenost mogućim recidivom bolesti (Frieese i sur., 2013). Samoučinkovitost u odnosu s liječnikom ima statistički značajnu ulogu u povećanju adherencije (Liu i sur., 2013). S druge strane, adherencija je smanjena ukoliko pacijentice nemaju adekvatne informacije o lijekovima ili ako imaju negativne emocije i stavove prema lijekovima. Manjak socijalne potpore, niska kvaliteta života i nisko zadovoljstvo terapijom vodi do smanjene adherencije (Lin i sur., 2017). Pojavljivanje nuspojava na koje pacijentice nisu upozorene smanjuje adherenciju s 85% na 65% (Kahn i sur., 2007).

Adekvatna edukacija pacijenata o potencijalnim nuspojavama i praćenje istih može rezultirati sprječavanjem neadherentnog ponašanja. Zdravstveni djelatnici bi trebali imati napredne vještine komunikacije, izražavanja empatije i prijenosa važnih informacija, na primjer o korisnosti adherentnog uzimanja terapije (Paranjpe i sur., 2018).

Bez obzira ne uspjehe koje je donijela adjuvantna endokrina terapija, do 50% žena nije adherentno na propisane režime, a 31%-73% nije ustrajalo u uzimanju lijekova (Lambert i sur., 2018). Konkretno, za tamoksifen neadherencija se kreće od 12% do 59%, a za AI je između 9% i 50% (Paranjpe i sur., 2019).

1.6. Adherencija i depresija

1.6.1. Utjecaj depresije na adherenciju

Depresija je povezana sa smanjenom adherencijom na adjuvantnu terapiju za rak dojke, što može utjecati na ishod liječenja. Utjecaj depresije na adherenciju je najistaknutiji kod nedavno dijagnosticiranog raka dojke u mlađih pacijentica (Fann i sur., 2008). Moguće je da se pacijentice s novodijagnosticiranim rakom nakon početne neadherencije ipak odluče dugoročno pridržavati terapije. Što se tiče učinka godina, mlađe žene su uobičajeno manje adherentne u svim aspektima ponašanja povezanih s rakom (Mausbach i sur., 2015).

Prijašnjim istraživanjima utvrđena je povezanost depresije i smanjene stope preživljenja kod pacijenata s rakom što je dijelom posredovano smanjenom adherencijom na terapiju. Psihološke intervencije dovele su do povećanja adherencije smanjenjem depresije i anksioznosti, tako da je sasvim moguće da je utjecaj depresije na adherenciju posredovan psihološkim procesima. Naime, depresija može dovesti do nepovoljne percepcije o učinkovitosti terapije i tako smanjiti adherenciju. Pacijentice s težim oblicima depresije imaju lošije stavove o adjuvantnoj terapiji i smanjenu percepciju kontrole. Postoje dokazi da pogoršanje kognitivnih funkcija ili nezadovoljstvo terapijom boli može biti medijator između depresije i smanjene adherencije (Manning i Bettencourt, 2011).

Jedan od mogućih mehanizama koji objašnjava utjecaj depresije na smanjenje adherencije je pojačanje somatskih iskustava. Točnije, depresija je povezana s većom stopom somatizacije, pojačanja simptoma i povišenom svijesti o tjelesnim senzacijama (Kroenke, 2003). Izvještaji

potvrđuju da su depresivni pacijenti skloniji traženju medicinske pomoći za nespecifične simptome kao što je umor, vrtoglavica, glavobolja, abdominalna bol, bol u leđima. Moguće je da depresija pojačava nuspojave adjuvantnih terapija i time povećava rizik za neadherenciju (Mausbach i sur., 2015). Također, depresivne misli mogu izmijeniti pacijentova očekivanja o učinkovitosti i vrijednosti adherencije ili njegovu motivaciju za adherenciju (Weidenbacher i sur., 2015).

2. OBRAZLOŽENJE TEME

Rak dojke je najčešći rak u žena (Vrdoljak i sur., 2018). Upravo je kod pacijentica s rakom dojke prevalencija depresije veća nego u općoj populaciji. Mnoga istraživanja povezala su utjecaj depresije sa smanjenom adherencijom kod žena s rakom dojke (Mausbach i sur., 2015), međutim mali broj istraživanja je uključivao pacijentice s uznapredovalim rakom dojke koje spadaju u posebno ranjivu skupinu. Cilj je ovog rada bio utvrditi učestalost depresivnih simptoma, stopu adherencije te utjecaj depresivnih simptoma na adherenciju kod takvih pacijentica. Obzirom da smanjena adherencija može dovesti do recidiva bolesti i povećanja smrtnosti, jako je važno utvrditi čimbenike koji utječu na nju te potencijalnu prevenciju istih (Lin i sur., 2017).

3. MATERIJALI I METODE

3.1. Tip istraživanja i uključni kriteriji

Ovo istraživanje je opažajno, presječno (*engl. Cross-sectional*). Ispitivanje je financirano od strane Hrvatske zaklade za znanost (HRZZ-UIP-2019-04-8461), a organiziralo ga je Sveučilište u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijski fakultet u suradnji s Kliničkim bolničkim centrom Zagreb. Odobrilo ga je nadležno etičko tijelo: Povjerenstvo za etičnost eksperimentalnog rada Farmaceutsko biokemijskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu i Etičko povjerenstvo Kliničkog bolničkog centra Zagreb. Ispitivanje se provodilo u skladu sa svim primjenjivim smjernicama čiji je cilj osigurati pravilno provođenje ispitivanja te sigurnost osoba koje u njemu sudjeluju, uključujući Osnove dobre kliničke prakse, Helsinšku deklaraciju, Zakon o zdravstvenoj zaštiti Republike Hrvatske (NN 121/03), Zakon o pravima pacijenata Republike Hrvatske (NN 169/04) i sukladno globalnim regulatornim pravilima (*engl. Global Data Protection Regulation – GDPR*).

U istraživanje su uključene žene starije od 18 godina koje boluju od uznapredovalog raka dojke (stadij IV), a primaju oralnu terapiju. Iz istraživanja su isključene žene koje boluju od raka dojke stadija 0-III (od *in situ* do lokalno uznapredovalog raka dojke) i pacijentice koje nisu bile u stanju samostalno odlučivati. Za sudjelovanje u istraživanju nužno je bilo da pacijentice dobrovoljno potpišu informirani pristanak (prilog I).

3.2.Prikupljanje podataka

Istraživanje je provedeno u razdoblju od listopada 2021. do veljače 2022. godine u Klinici za onkologiju Kliničkog bolničkog centra Zagreb. Pacijentice koje su zadovoljavale uključne kriterije pozvane su na sudjelovanje u istraživanju prilikom posjeta svom onkologu. Ispitanice su zamoljene da same ispune anonimne upitnike, a ukoliko im je bila potrebna pomoć pri ispunjavanju upitnika na raspolaganju je bio ispitivač. Neke pacijentice zbog zdravstvenog stanja nisu mogle samostalno rješavati upitnik te im je u tom slučaju ispitivač čitao pitanja. Za ispunjavanje upitnika bilo je potrebno 20 – 30 minuta, ovisno o dobi, samostalnosti u rješavanju i zdravstvenom stanju pacijentice. U istraživanju je sudjelovalo 76 ispitanica.

3.3. Materijali pri prikupljanju podataka

3.3.1. Socio-demografski i klinički podatci

Prvi dio upitnika sastojao se od 13 socio-demografskih pitanja poput godine rođenja, završenog stupnja obrazovanja, radnog i bračnog statusa, broja osoba u kućanstvu, mjesečnih prihoda u kućanstvu itd. Idući dio upitnika odnosio se na kliničke podatke pacijentica i činilo ga je 12 pitanja kao što su dob u vrijeme dijagnoze, trajanje i stadij bolesti, provedena liječenja za rak dojke, ukupan broj korištenih lijekova, primjena antidepresiva u posljednja tri mjeseca, trenutna terapija i nuspojave na nju (Prilog II).

3.3.2. MARS-5

Zatim su pacijentice odgovarale na pitanja o uzimanju lijekova - The Medication Adherence Report Scale (MARS-5, Professor Rob Horne). Validiranom MARS-5 skalom procjenjuje se adherencija. Sastoji se od pet pitanja koja opisuju raspon neadherentnog ponašanja, a ona su frazirana na neprijeteći i neosuđujući način kako bi se normalizirala neadherencija (Chan i sur., 2020). Pacijentice za svako pitanje trebaju odabrati jedan od ponuđenih odgovora: uvijek, često, ponekad, rijetko ili nikada. Odgovori nose od 1 do 5 bodova (1=uvijek do 5=nikada), pri čemu se kod analize rezultata formira skala od 5 (najmanji mogući broj bodova, najniža adherencija) do 25 bodova (najveći mogući broj bodova, maksimalna adherencija). Veći broj bodova označava veću adherenciju. Dozvola za korištenje MARS-5 skale dobivena je od prof. Rob Hornea sa Sveučilišta u Londonu (UCL School of Pharmacy, Department of Practice and Policy | Centre for Behavioural Medicine).

3.3.3. Beckov inventar depresije – drugo izdanje

Za utvrđivanje simptoma koji odgovaraju kriterijima za dijagnosticiranje depresivnih poremećaja u Dijagnostičkom i statističkom priručniku za duševne poremećaje – četvrto izdanje (DSM-IV, 1994) korišten je Beckov inventar depresije – drugo izdanje (BDI-II). BDI-II je validirani instrument koji se sastoji od 21 čestice. Svaka čestica se boduje na ljestvici od četiri točke u rasponu od 0 do 3. Bodove uz svaki zadatak je potrebno zbrojiti, a ukupan rezultat može biti od 0 (najmanja moguća vrijednost, nije utvrđena prisutnost depresivnih simptoma) do 63 (najveći broj bodova, simptomi teške depresije). Prema hrvatskoj standardizaciji na kliničkom uzorku 12

bodova se uzima kao granični rezultat za simptome blage depresije. Važno je napomenuti da BDI-II nije razvijen kao instrument za specifikaciju kliničke dijagnoze, nego indikator postojanja i jačine depresivnih simptoma (Beck, 2011). Dozvolu za korištenje BDI-II na hrvatskome jeziku izdala je Naklada Slap.

3.4. Statistička obrada podataka

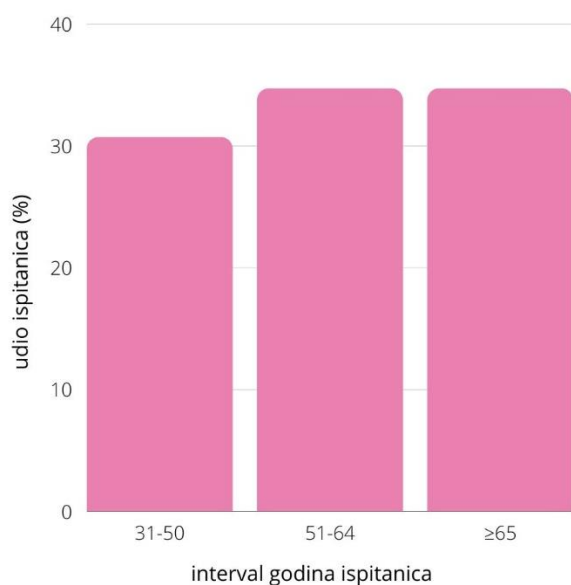
Prikupljeni su podaci uneseni i analizirani u softveru IBM SPSS, verzija 22.0. (Armonk, NY: IBM Corp.). Za određivanje osnovnih statističkih pokazatelja korištena je opisna statistika. Kao mjere središnje tendencije i varijabilnosti korišteni su prosjek i standardna devijacija. Kategorijski podaci prikazani su kao apsolutni i relativni broj (postotak). Za testiranje razlika između dviju skupina korišten je studentov t test, a za usporedbu više od dviju skupina korištena je ANOVA, uz post hoc LSD test. Kategorijski podaci analizirani su hi-kvadrat testom. Vrijednost $p < 0,05$ smatrana je statistički značajnom. U slučaju kada ispitanik nije odgovorio na neko pitanje, takva vrijednost je bila označena kao podatak koji nedostaje (*engl. missing data*) te nije bila uključena u statističku analizu.

4. REZULTATI I RASPRAVA

4.1. Opće karakteristike uzorka ispitanika

4.1.1. Socio-demografski podatci

Ukupan broj pacijenata uključenih u istraživanje bio je 76. Svi ispitanici bile su žene u rasponu od 33 do 86 godina. Prosječna dob iznosila je 57,92 (\pm 13,466) godina. Podjednak postotak pacijentica je bio u dobnoj skupini 31-50 (30,7%), 51-64 (34,7%) i u skupini preko 65 godina (34,7%), kao što je prikazano na Slici 1.



Slika 1. Prikaz raspodjele ispitanica prema dobi

Najveći dio ispitanica imalo je srednjoškolsko obrazovanje (53,9%), a zatim završen fakultet ili akademiju (34,2%). Velika većina, odnosno 71,1% imalo je bračnog ili stabilnog vanbračnog partnera, a 80,3% živjelo je s nekim u kućanstvu (Tablica 1). Uglavnom je u kućanstvu bilo dvoje ljudi (37,3%), a rjeđe troje (18,7%) ili petero (12,0%). U upitniku je 44,7% pacijentica izjavilo da

su u mirovini, a 26,3% bilo je zaposleno. Nezaposlenih je bilo 10,5%, dok je na bolovanju bilo 15,8%. Iznos mjesečnih prihoda u kućanstvu bio je raznolik. Najčešći prihodi u kućanstvu bili su do 8000 kn mjesečno (18,4%), a zatim 15,8% je imalo prihode do 4000 kn. Nadalje, 14,5% je zaokružilo mjesečne iznose do 6000 kn, do 10000 kn i preko 16000 kn (Tablica 1).

Tablica 1. Socio-demografski podaci pacijentica uključenih u istraživanje

Parametar		Postotak (%)
OBRAZOVANJE	završena osnovna škola	7,9
	završena srednja škola	53,9
	završen fakultet	34,2
	poslijediplomsko obrazovanje	3,9
PARTNER	bez partnera	28,9
	bračni ili stabilni vanbračni partner	71,1
SUŽIVOT	sama živi u kućanstvu	19,7
	živi s još nekim	80,3
RADNI STATUS	zaposlena	26,3
	nezaposlena	10,5
	na bolovanju	15,8
	vodi kućanstvo	2,6
	u mirovini	44,7
MJESEČNA PRIMANJA U KUĆANSTVU	bez stalnih primanja	7,9
	do 2000 kn	1,3
	do 4000 kn	15,8
	do 6000 kn	14,5
	do 8000 kn	18,4
	do 10000 kn	14,5

	do 12000 kn	5,3
	do 14000 kn	3,9
	do 16000 kn	3,9
	preko 16000 kn	14,5

4.1.2. Klinički podatci

U vrijeme dijagnoze raka dojke pacijentice su u prosjeku imale 50,959 ($\pm 13,5755$) godina. Najmlađa pacijentica je imala 24 godine, dok je najstarija imala 84 godine u trenutku dijagnoze. Trajanje bolesti se kretalo između pola godine i 25 godina, a prosječno je iznosilo 6,581 ($\pm 5,4042$) godina.

Iako sve pacijentice imaju IV stadij raka dojke, na pitanje o stadiju bolesti samo ih je 25,3% zaokružilo stadij IV. Više od pola je odgovorilo s ne znam (60%). Većina ispitanica do trenutka sudjelovanja u ispitivanju je bila liječena kirurški, njih 75,3%. Najčešća vrsta operacije je bila mastektomija (50,7%) i odstranjenje aksilarnih limfnih čvorova (47,9). Čak 86,3% pacijentica je bilo na kemoterapiji u jednom trenutku liječenja, a 65,8% je bilo na zračenju. Često je primana i endokrina terapija, u 54,8% slučajeva. U trenutku ispitivanja najzastupljenija terapija je bila kombinacija fulvestranta i palbocikliba (16,2%). Najčešća nuspojava na trenutnu terapiju je bila ispadanje kose (33,3%). Od ostalih nuspojava često je bila prisutna bol u kostima i/ili zglobovima (29,3%), mučnina (24,0%) i proljev (21,3%). Preko 42% pacijentica je tijekom života iskusilo nuspojave na neke druge lijekove (Tablica 2).

Tablica 2. Klinički podatci pacijentica uključenih u istraživanje

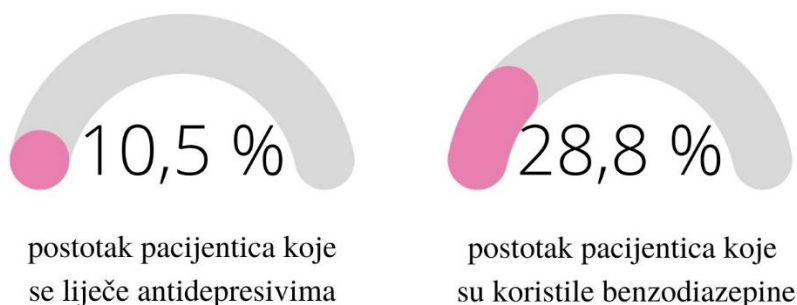
Parametar		Postotak (%)
STADIJ BOLESTI (prema navodu ispitanica)	stadij I	1,3
	stadij II	4,0
	stadij III	9,3
	stadij IV	25,3

	ne znam	60,0
DO SADA PROVEDENO LIJEČENJE ZA RAK DOJKE	nije provedeno	1,4
	operacija/kirurško liječenje	75,3
	kemoterapija	86,3
	zračenje	65,8
	biološka terapija	15,1
	endokrina terapija	54,8
	ostalo	5,5
VRSTA OPERACIJE	lumpektomija	15,1
	mastektomija	50,7
	obostrana mastektomija	6,8
	odstranjenje aksilarnih limfnih čvorova	47,9
	ostalo	24,7
NAJZASTUPLJENIJA TRENUTNA TERAPIJA ZA RAK DOJKE	fulvestrant i palbociklib	16,2
	letrozol i ribociklib	13,5
	fulvestrant i ribociklib	10,8
	letrozol i palbociklib	6,8
	letrozol i abemaciclib	5,4
	anastrozol i ribociklib	4,1
	kapecitabin	3,9
NUSPOJAVE LIJEKOVA U TRENUTNOJ TERAPIJI	bolovi u kostima/zglobovima	29,3
	ispadanje kose	33,3
	stomatitis	8,0
	mučnina	24,0
	proljevi	21,3
	povraćanje	9,3
	opstipacija	5,3
	ostalo	34,7
	nema	57,9

NUSPOJAVE LIJEKOVE	NA DRUGE	prisutne	42,1
-----------------------	-------------	----------	------

Ukupan broj lijekova koje su pacijentice koristile kretao se od 1 do 16, a prosječno su u terapiji imale 4,97 ($\pm 3,209$) lijekova.

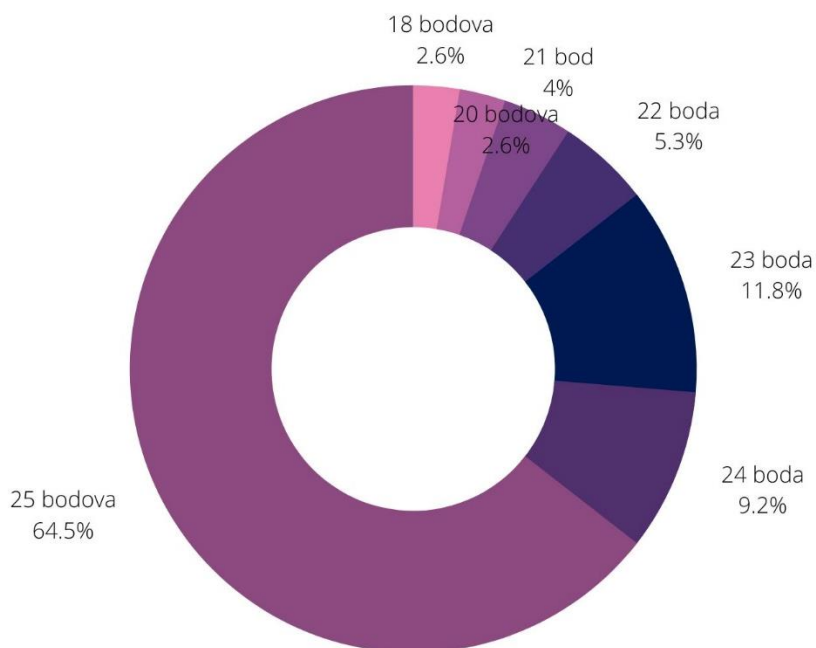
U trajanju od tri ili više mjeseca 10,5% pacijentica je primjenjivalo antidepresive. U posljednjih tjedan dana 28,8% ispitanica je koristilo benzodiazepine (Slika 2).



Slika 2. Udio pacijentica koje su barem tri mjeseca na terapiji antidepresivima i udio pacijentica koje su u posljednjih tjedan dana koristile benzodiazepine

4.2. Analiza MARS-5 upitnika

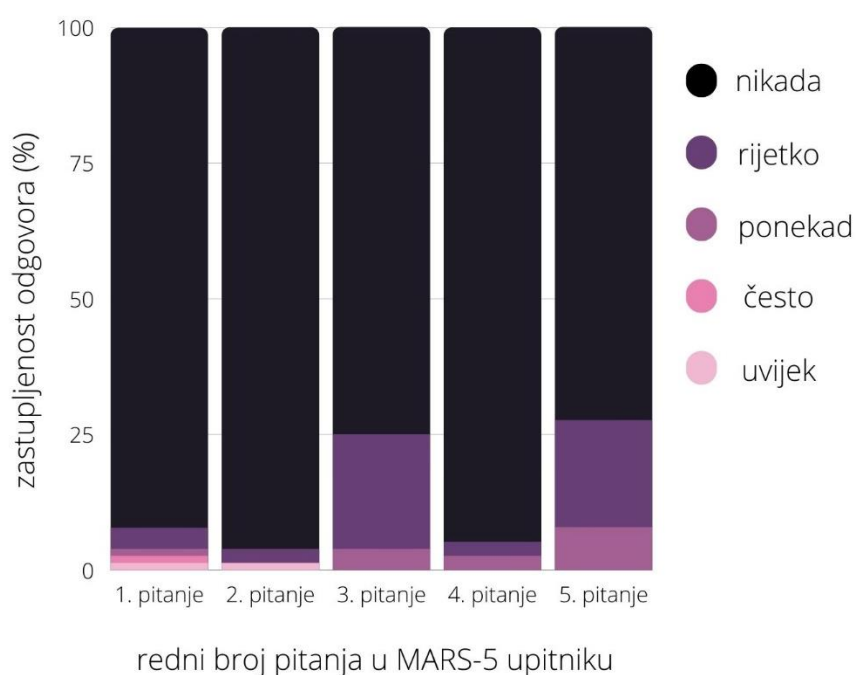
Sudionice istraživanja su se pokazale jako adherentnima. Od maksimalno mogućih 25 bodova u MARS-5 upitniku, prosjek bodova ispitivanih pacijentica iznosio je 24,04 ($\pm 1,653$). Samo dvije pacijentice imale su ukupan zbroj bodova 18, dvije su imale 20, a tri pacijentice su imale 21 bod. Ukupno 22 boda imale su 4 pacijentice, 9 ih je imalo 23 boda, dok je 7 imalo 24 boda. Maksimalan broj bodova imalo je čak 49 pacijentica, dakle 64,5% (Slika 3).



Slika 3. Udio pacijentica prema zbroju bodova MARS-5 upitnika

Na prvu tvrdnju: “Uzimam manju količinu lijeka nego što mi je propisano.”, 92,1% pacijentica je odgovorilo s “nikada”, a 3,9% je odgovorilo “rijetko”. Tvrdnja pod brojem tri: “Propustim uzeti dozu.”, imala je 75% odgovora “nikada”, 21,1% “rijetko” i 3,9% odgovora “ponekad”. Prethodno navedena pitanja odražavaju namjernu neadherenciju. Ona može djelomično proizaći iz pacijentovih uvjerenja o lijekovima. Najprikladniji način za adresirati namjernu neadherenciju je intervencija temeljena na savjetovanju. Pitanje broj dva: “Prestanem uzimati lijek na neko vrijeme.” također upućuje na namjernu neadherenciju. Slaganje s ovom česticom može govoriti o zabrinutosti pacijenata o dugoročnim posljedicama uzimanja lijeka. U tom slučaju važno je pružiti priliku pacijentu da raspravlja o učincima i djelovanju terapije (Chan i sur., 2020). U provedenom istraživanju 96,1% pacijentica je odgovorilo da nikad ne prestane uzimati lijek na neko vrijeme. Nešto manje od 3% ispitanica rijetko prestane uzimati lijek na neko vrijeme. Većina, odnosno 94,7% pacijentica nikad si ne mijenja dozu lijeka.

Najčešći uzrok neadherentnog ponašanja kod ispitanica bila je nenamjerna neadherencija. Peto pitanje: “Zaboravim uzeti lijek.” može indicirati na nenamjernu neadherenciju (Chan i sur., 2020). Na navedeno pitanje 72,4% žena je odgovorilo s “nikada”, 19,7% je zaokružilo “rijetko” i 7,9% “ponekad”. Nenamjernoj neadherenciji je najbolje doskočiti korištenjem strategija koje će djelovati kao podsjetnici. Najbolji primjeri su elektronički podsjetnici, posebna pakiranja lijekova i prilagodba režima doziranja dnevnoj rutini (Chan i sur., 2020). Detaljna raspodjela odgovora po rednom broju pitanja prikazana je na Slici 4.



Slika 4. Zastupljenost pojedinih odgovora na pitanja u MARS-5 upitniku

Pacijentice koje su sudjelovale u istraživanju primaju različite vrste antitumorskih lijekova, što u ovome istraživanju nije analizirano ovisno o pojedinoj terapiji. Općenito, mnoge studije su ispitivale adherenciju pacijentica na adjuvantnoj endokrinoj terapiji za rak dojke. Stope adherencije uglavnom se kreću između 50% i 75%. Istraživanje koje je uključivalo 2400 pacijenata našlo je da je tijekom prve godine uzimanja terapije stopa adherencije visoka, ali ona značajno opada s vremenom tako da je nakon 4 godine samo 50% pacijentica bilo adherentno (Partridge i

sur., 2003). Neke studije pokazuju kratkoročnu neadherenciju na OAL od čak 47% tijekom 6 mjeseci (Mausbach i sur., 2015).

Uobičajeno su nađene veće stope adherencije ukoliko je ona mjerena upitnikom koji se samostalno ispunjava, kao što je slučaj u ovom ispitivanju. Adherencija mjerena pomoću baze podataka ili medicinske dokumentacije je manja (Yussof i sur., 2022).

Podatak o trajanju trenutne terapije nije poznat pa se ne može gledati opada li adherencija s vremenom kao što istraživanja zaključuju (Yussof i sur., 2022). Prema Frieseu i suradnicima (2013) od 743 pacijentice koje su ispunjavale uvijete za endokrinu terapiju, 80 ih nije započelo terapiju, 112 je započelo, ali su prerano odustale, te je 551 pacijentica, odnosno 74,2% nastavilo uzimati terapiju do druge kontrolne točke.

Cilj je ovog istraživanja bio istražiti adherenciju u pacijentica s metastatskim rakom dojke. Smatra se da uznapredovali rak povećava motivaciju za adherenciju (Wulaningsih i sur., 2018). Ipak, druga istraživanja zaključuju da su pacijentice s IV stadijem raka dojke manje adherentne. Naime, korist adjuvantne endokrine terapije za pacijentice s metastazama je mala i moguće objašnjenje za prekid terapije je nepovoljan odnos koristi i rizika (Yussof i sur., 2022).

Naši rezultati upućuju da je adherencija u pacijentica s uznapredovalim rakom dojke izrazito visoka.

Smatra se da pacijentice koje su primile agresivniju terapiju svoje stanje doživljavaju ozbiljnijim i stoga su adherentnije. Starija i mlađa životna dob, manja mjesečna primanja i niži stupanj edukacije povezani su sa slabijom adherencijom. Imati partnera ili biti u braku pozitivno korelira s adherencijom (Yussof i sur., 2022). Na ispitivanom uzorku pokazalo se da mastektomija i kemoterapija (agresivnije liječenje) nisu statistički značajno utjecali na stupanj adherencije ($p=0,968$ i $p=0,774$). Životna dob ($p=0,119$), mjesečna primanja u kućanstvu ($p=0,930$), stupanj edukacije ($p=0,461$) ili partnerstvo ($p=0,296$) također nisu bili statistički značajno povezani s adherencijom.

Rezultati ovog rada ukazali su na iznimno visoku adherenciju u ispitivanoj populaciji, zbog čega bi bolje razumijevanje razloga ovako visoke adherencije moglo dati važne odgovore na problem neadherencije. Smatramo da se povoljni učinak na adherenciju može pripisati visokom stupnju

povjerenja u zdravstvene djelatnike, vjerovanju u važnost i korist terapije te općenito pozitivnom stavu prema liječenju koji su istraživači primijetili.

Poticanje na adherenciju ne smije se podcijeniti. Osim što očito doprinosi ishodima liječenja, adherencija na adjuvantnu endokrinu terapiju ima i ekonomske implikacije. Kod žena s niskom adherencijom lošija je kvaliteta života, kraće je vrijeme do recidiva i povećani su medicinski troškovi (Mausbach i sur., 2015). Intervencije poboljšanja adherencije koje potiču pacijentice da uzimaju terapiju tijekom propisanog vremena su se pokazale isplative. Naime, niska adherencija smanjuje godine kvalitetnog života (*engl. quality-adjusted life years (QALYs)*) za 1,12 i povećava medicinske troškove za 5970 funti. Ako pretpostavimo da je prag za plaćanje kvalitetne godine života 25000 funti, vrijednost prelaska pacijenta s niske na visoku adherenciju je 33 897 funti (McCowan i sur., 2013).

4.3. Analiza BDI-II upitnika

Prevalencija depresije je veća kod pacijentica s rakom dojke nego kod žena bez prethodnog oboljenja (Perez-Tejada i sur., 2021). Teret simptoma je značajan prediktor za depresiju jer je depresija povezana s pojačanjem simptoma i lošijom fizičkom funkcijom (Inhestern i sur., 2017). Depresija među oboljelim od raka narušava sposobnost nošenja s terapijom i simptomima te oporavak (Kim i sur., 2018).

Kronični odgovor na stres koji može doprinijeti razvoju depresije kod oboljelih od raka, može također pridonijeti povećanju invazivnosti raka, smanjenom nadzoru tumora, povećanju angiogeneze, smanjenju aktivnosti tumor supresorskih gena i smanjenju stanične apoptoze (Smith, 2015).

Meta analiza potvrđuje da otprilike 20% pacijentica s rakom dojke ima značajne depresivne simptome (Krebber i sur., 2014), a neke studije izvješćuju da je incidencija čak 57% (Sachs i sur., 1995). Pacijentice koje imaju IV stadij raka dojke vjerojatnije će imati depresivne simptome (Tsaras i sur., 2018).

Ovo ispitivanje pokazuje da je čak 44,9% pacijentica patilo od depresivnih simptoma. Blage depresivne simptome imalo je 23,2% pacijentica (raspon bodova u BDI-II upitniku 12-19), a

umjerene 10,1% (raspon bodova 20-27). Teške depresivne simptome, odnosno zbroj bodova u BDI-II upitniku između 28 i 63, imalo je 11,6% pacijentica (Slika 5).



Slika 5. Raspodjela pacijentica prema ukupnom broju bodova u BDI-II upitniku

Pronađena je veza između mjesečnih primanja u kućanstvu manjih od 8000 kn i prisutnosti depresivnih simptoma ($p=0,016$), što potvrđuju i istraživanja (Thakur i sur., 2021). Povezanost života s nekim/samostalnog života i depresivnih simptoma nije bila statistički značajna ($p=0,209$). Brak/stabilno partnerstvo nije statistički značajno utjecalo na prisutnost depresivnih simptoma ($p=0,530$). Također, trenutna dob ($p=0,174$), dob u vrijeme dijagnoze raka dojke ($p=0,274$) i stupanj obrazovanja ($p=0,667$) nisu statistički značajno utjecali na pojavu depresivnih simptoma.

Suprotno dobivenim rezultatima, podatci iz literature povezuju samački život (Thakur i sur., 2021), stariju životnu dob, mlađu dob u vrijeme dijagnoze i niži stupanj obrazovanja s povećanim rizikom za razvoj depresije.

Već opterećeno mentalno stanje koje prati dijagnozu raka dojke dodatno pogoršavaju terapijske metode, kemoterapija i mastektomija (Tsaras i sur., 2018). Kod ispitivanih pacijentica nije nađena

statistički značajna povezanost kemoterapije ($p=0,293$) i mastektomije ($p=0,349$) s pojavom depresivnih simptoma.

Rezultati našeg istraživanja su pokazali da su pacijentice koje u terapiji imaju antidepresive i/ili benzodiazepine imale statistički značajno više bodova na BDI skali ($p=0,001$ i $p=0,008$). Također se pokazalo da 16,4% pacijenata s umjerenim ili teškim depresivnim simptomima nema propisane antidepresive u terapiji. Simptomi depresije povezani su s lošijom fizičkom funkcijom i visokim stupnjem mortaliteta kod pacijenata s rakom (Tsaras i sur., 2018).

4.4. Utjecaj depresivnih simptoma na adherenciju

Jedna od osam žena u svijetu će dobiti rak dojke (Christensen i Marck, 2017). Napredak u liječenju raka doveo je do povećanja stope preživljenja, ali psihijatrijski komorbiditeti kao što je depresija često ostaju neprepoznati ili zanemareni. Depresija može dovesti do lošijih ishoda liječenja obje bolesti zbog smanjene adherencije, stoga je često povezana s većim stupnjem recidiva i mortaliteta kod pacijentica s rakom dojke (Thakur i sur., 2021). Konkretno, povišeni simptomi depresije smanjuju petogodišnju stopu preživljenja pacijenata s rakom (Mausbach i sur., 2015).

U ovom radu nije pronađena statistički značajna povezanost utjecaja depresivnih simptoma na adherenciju ($p=0,455$) jer je adherencija pacijentica bila iznimno visoka.

Međutim, dosljedni dokazi upućuju da na adherenciju pri uzimanju OAL utjecaj imaju depresija, emocionalno stanje, percepcija bolesti, zabrinutost o nuspojavama, samodostatnost u upravljanju terapijom i donošenju odluka, znanje o liječenju i socijalna podrška.

Kako bi se osigurala adekvatna adherencija zdravstveno osoblje treba posvetiti pažnju gradnji odnosa s pacijentima, objašnjavanju načina i važnosti primjene terapije te treba upozoriti na moguće nuspojave tijekom liječenja (Lin i sur., 2017).

Rezultati meta analize upućuju da učinkovita identifikacija i upravljanje depresivnim simptomima kod pacijenata s rakom mogu poboljšati dugoročnu adherenciju na adjuvantnu terapiju i tako pospešiti ishode liječenja (Mausbach i sur., 2015). Postoje dokazi da pacijenti koji su bili na većem broju psihoterapijskih konzultacija imaju veće stope adherencije u odnosu na pacijente koji su bili na malom broju konzultacija (Brito i sur., 2014).

5. ZAKLJUČCI

- Adherencija na OAL pacijentica s uznapredovalim rakom dojke je iznimno visoka. U prosjeku, MARS-5 zbroj iznosio je 24,04 ($\pm 1,653$) od maksimalno mogućih 25 bodova.
- Najčešći uzrok neadherentnog ponašanja kod ispitanica bilo je zaboravljanje terapije, odnosno nenamjerna adherencija.
- Udio pacijentica koje su patile od depresivnih simptoma je 44,9% od čega je 11,6% pacijentica koje su imale teške depresivne simptome. Na takve pacijentice svakako je potrebno obratiti pažnju jer literaturni podatci upućuju na to da su simptomi depresije povezani s lošijom fizičkom funkcijom i visokim stupnjem mortaliteta kod pacijenata s rakom.
- Jedini čimbenik koji je statistički značajno utjecao na prisutnost depresivnih simptoma su bili niski mjesečni prihodi u kućanstvu.
- Nije pronađena statistički značajna povezanost utjecaja depresivnih simptoma na adherenciju ($p=0,455$).

6. POPIS KRATICA, OZNAKA I SIMBOLA

AI - inhibitori aromataze

BDI-II - Beck Depression Inventory-Second Edition

BDNF - Brain-derived neurotrophic factor

BRCA1 - Breast cancer gene 1

BRCA2 - Breast cancer gene 2

CDK4/6 - cyclin-dependent kinase 4 and 6

DAMPs - damage-associated molecular patterns

DNA - deoxyribonucleic acid

DSM-IV - Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition

ER - estrogenski receptor

GDPR - General Data Protection Regulation

HER2 - human epidermal growth factor receptor 2

HHN - hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda

HNT - hormonska nadomjesna terapija

HR - hormonski receptor

IDO - indolamin-2,3-dioksigenaza

IL-1 - interleukin-1

IL-6 - interleukin-6

INF- α – interferon α

LHRH - luteinizing hormone-releasing hormone

MAOI - inhibitori monoaminooksidaze

MARS-5 - The Medication Adherence Report Scale

MICs - metastasis-initiating cells

NAT - neoadjuvantna terapija

NF κ B - transkripcijski nuklearni faktor κ B

OAL - oralni antitumorski lijekovi

OK - oralna kontracepcija

PARP - poly ADP ribose polymerase

PR - progesteronski receptor

PRRs - pattern recognition receptors

RANK - receptor activator of NF- κ B

REM - rapid eye movement

SERM - selective estrogen receptor modulators

SSRI - selective serotonin reuptake inhibitors

TCA - triciklički antidepresivi

TNF- α - tumor necrosis factor alpha

7. LITERATURA

Admoun C, Mayrovitz HN. The Etiology of Breast Cancer. U: Breast Cancer [Internet]. Mayrovitz HN, editor. Brisbane (AU), Exon Publications, 2022

Alkabban FM, Ferguson T. Breast Cancer. U: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL), StatPearls Publishing, 2022

Bašić Koretić M, Šantek F. Systemic treatment of early breast cancer. U: Breast cancer multidisciplinary treatment. Beketić-Orešković L, Šantek F. Zagreb, Medicinska naklada, 2019, str. 87-107.

Beck AT, Steer RA, Brown GK. Beckov inventar depresije – drugo izdanje. Zagreb, Naklada slap, 2011, str. 17.

Begić D. Poremećaji raspoloženja. U: Psihopatologija. Zagreb, Medicinska naklada, 2016, str. 267-286.

Bianchi ME. DAMPs, PAMPs and alarmins: all we need to know about danger. *J Leukoc Biol*, 2007, 81, 1–5.

Blondeaux E, Poggio F, Del Mastro L. Role of dose-dense chemotherapy in high-risk early breast cancer. *Curr Opin Oncol*, 2019, 31, 480-485.

Bower JE, Ganz PA, Aziz N, Fahey JL. Fatigue and proinflammatory cytokine activity in breast cancer survivors. *Psychosom Med*, 2002, 64, 604–611.

Braal CL, Jongbloed EM, Wilting SM, Mathijssen RHJ, Koolen SLW, Jager A. Inhibiting CDK4/6 in Breast Cancer with Palbociclib, Ribociclib, and Abemaciclib: Similarities and Differences. *Drugs*, 2021, 81, 317-331.

Brintzenhofe-Szoc KM, Levin TT, Li Y, Kissane DW, Zabora JR. Mixed anxiety/depression symptoms in a large cancer cohort: prevalence by cancer type. *Psychosomatics*, 2009, 50, 383–391.

Brito C, Portela MC, de Vasconcellos MT. Adherence to hormone therapy among women with breast cancer. *BMC Cancer*, 2014, 14, 397.

Chakrabarti S. What's in a name? Compliance, adherence and concordance in chronic psychiatric disorders. *World J Psychiatry*, 2014, 4, 30-36.

Chan AHY, Horne R, Hankins M, Chisari C. The Medication Adherence Report Scale: A measurement tool for eliciting patients' reports of nonadherence. *Br J Clin Pharmacol*, 2020, 86, 1281-1288.

Christensen H, Marck D. The efficacy of mindfulness based stress reduction (MBSR) for decreasing anxiety and depression among breast cancer survivors. *Sch Physician Assist Stud*, 2017, 16, 613.

Connor TJ, Leonard BE. Depression, stress and immunological activation: the role of cytokines in depressive disorders. *Life Sci*, 1998, 62, 583-606.

Damjanov I, Seiwerth S, Jukić S, Nola M. Patologija 4. Zagreb, Medicinska naklada, 2014, str. 164.

Davies C, Pan H, Godwin J, Gray R, Arriagada R, Raina V, Abraham M, Medeiros Alencar VH, Badran A, Bonfill X, Bradbury J, Clarke M, Collins R, Davis SR, Delmestri A, Forbes JF, Haddad P, Hou MF, Inbar M, Khaled H, Kielanowska J, Kwan WH, Mathew BS, Mittra I, Müller B, Nicolucci A, Peralta O, Pernas F, Petruzelka L, Pienkowski T, Radhika R, Rajan B, Rubach MT, Tort S, Urrútia G, Valentini M, Wang Y, Peto R; Adjuvant Tamoxifen: Longer Against Shorter (ATLAS) Collaborative Group. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet*, 2013, 381, 805-816.

Delgado PL, Charney DS, Price LH, Aghajanian GK, Landis H, Heninger GR. Serotonin function and the mechanism of antidepressant action: reversal of antidepressant-induced remission by rapid depletion of plasma tryptophan. *Arch Gen Psychiatry*, 1990, 47, 411–418.

Depression, 2021., <https://www.who.int/>, pristupljeno 20.10.2022.

Duman RS, Monteggia LM. A neurotrophic model for stress-related mood disorders. *Biol Psychiatry*, 2006, 59, 1116–1127.

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. *Lancet*, 2015, 386, 1341–1352.

Entringer S, Buss C, Wadhwa PD. Prenatal stress, development, health and disease risk: a psychobiological perspective-2015 Curt Richter Award Paper. *Psychoneuroendocrinology*, 2015, 62, 366-375.

Fann JR, Thomas-Rich AM, Katon WJ, Cowley D, Pepping M, McGregor BA, Gralow J. Major depression after breast cancer: a review of epidemiology and treatment. *Gen Hosp Psychiatry*, 2008, 30, 112–126.

Friese CR, Pini TM, Li Y, Abrahamse PH, Graff JJ, Hamilton AS, Jagsi R, Janz NK, Hawley ST, Katz SJ, Griggs JJ. Adjuvant endocrine therapy initiation and persistence in a diverse sample of patients with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*, 2013, 138, 931-939.

Ganesh K, Massagué J. Targeting metastatic cancer. *Nat Med*, 2021, 27, 34-44.

Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thurlimann B, Senn HJ. Strategies for subtype-dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann Oncol*, 2011, 22, 1736–1747.

Goodyer IM, Herbert J, Tamplin A, Altham PME. Recent life events, cortisol, dehydroepiandrosterone and the onset of major depression in high-risk adolescents. *Br J Psychiatry*, 2000, 177, 499–504.

Hamilton JP, Chen MC, Gotlib IH. Neural systems approaches to understanding major depressive disorder: an intrinsic functional organization perspective. *Neurobiol Dis*, 2013, 52, 4–11.

Harbeck N, Gnant M. Breast cancer. *The Lancet*, 2017, 389, 1134–1150.

Haroon S, Hashmi AA, Khurshid A, Kanpurwala MA, Mujuba S, Malik B, Faridi N. Ki67 index in breast cancer: correlation with other prognostic markers and potential in pakistani patients. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2013, 14, 4353–4358.

Hirschfeld R. The epidemiology of depression and the evolution of treatment. *J Clin Psychiatry*, 2012, 73, 5–9.

Incidencija i mortalitet od raka u EU-27 zemljama za 2020. godinu, 2020., <https://www.hzjz.hr/>, pristupljeno 11. 10. 2022.

Inhestern L, Beierlein V, Bultmann JC, Möller B, Romer G, Koch U, Bergelt C. Anxiety and depression in working-age cancer survivors: a register-based study. *BMC Cancer*, 2017, 17, 347.

Irwin ML, Varma K, Alvarez-Reeves M, Cadmus L, Wiley A, Chung GG, Dipietro L, Mayne ST, Yu H. Randomized controlled trial of aerobic exercise on insulin and insulin-like growth factors in breast cancer survivors: the Yale Exercise and Survivorship study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2009, 18, 306–313.

Jin Y, Desta Z, Stearns V, Ward B, Ho H, Lee KH, Skaar T, Storniolo AM, Li L, Araba A, Blanchard R, Nguyen A, Ullmer L, Hayden J, Lemler S, Weinshilboum RM, Rae JM, Hayes DF, Flockhart DA. CYP2D6 genotype, antidepressant use, and tamoxifen metabolism during adjuvant breast cancer treatment. *J Natl Cancer Inst*, 2005, 97, 30–39.

Jones ME, Schoemaker MJ, Wright LB, Ashworth A, Swerdlow AJ. Smoking and risk of breast cancer in the Generations Study cohort. *Breast Cancer Res*, 2017, 19, 118.

Joshi H, Press MF. Molecular oncology of breast cancer. U: The Breast. Bland KI, Copeland EM, Klimberg VS, Gradishar WJ, urednici, Philadelphia, PA: Elsevier, 2018, str. 282-307.

Jung S, Spiegelman D, Baglietto L, Bernstein L, Boggs DA, van den Brandt PA, Buring JE, Cerhan JR, Gaudet MM, Giles GG, Goodman G, Hakansson N, Hankinson SE, Helzlsouer K, Horn-Ross PL, Inoue M, Krogh V, Lof M, McCullough ML, Miller AB, Neuhaus ML, Palmer JR, Park Y, Robien K, Rohan TE, Scarmo S, Schairer C, Schouten LJ, Shikany JM, Sieri S, Tsugane S, Visvanathan K, Weiderpass E, Willett WC, Wolk A, Zeleniuch-Jacquotte A, Zhang SM, Zhang X, Ziegler RG, Smith-Warner SA. Fruit and vegetable intake and risk of breast cancer by hormone receptor status. *J Natl Cancer Inst*, 2013, 105, 219–236.

Jung S, Wang M, Anderson K, Baglietto L, Bergkvist L, Bernstein L, van den Brandt PA, Brinton L, Buring JE, Eliassen AH, Falk R, Gapstur SM, Giles GG, Goodman G, Hoffman-Bolton J, Horn-Ross PL, Inoue M, Kolonel LN, Krogh V, Lof M, Maas P, Miller AB, Neuhaus ML, Park Y, Robien K, Rohan TE, Scarmo S, Schouten LJ, Sieri S, Stevens VL, Tsugane S, Visvanathan K, Wilkens LR, Wolk A, Weiderpass E, Willett WC, Zeleniuch-Jacquotte A, Zhang SM, Zhang X, Ziegler RG, Smith-Warner SA. Alcohol consumption and breast cancer risk by estrogen receptor status: in a pooled analysis of 20 studies. *International journal of epidemiology*, 2016, 45, 916-928.

Kahn KL, Schneider EC, Malin JL, Adams JL, Epstein AM. Patient centered experiences in breast cancer: predicting long-term adherence to tamoxifen use. *Med Care*, 2007, 45, 431-439.

Keller J, Gomez R, Williams G, Lembke A, Lazzeroni L, Murphy GM Jr, Schatzberg AF. HPA axis in major depression: cortisol, clinical symptomatology and genetic variation predict cognition. *Mol Psychiatry*, 2017, 22, 527–536.

Kim YH, Choi KS, Han K, Kim HW. A psychological intervention programme for patients with breast cancer under chemotherapy and at a high risk of depression: A randomised clinical trial. *J Clin Nurs*, 2018, 27, 572-581.

Krebber AM, Buffart LM, Kleijn G, Riepma IC, de Bree R, Leemans CR, Becker A, Brug J, van Straten A, Cuijpers P, Verdonck-de Leeuw IM. Prevalence of depression in cancer patients: a meta-analysis of diagnostic interviews and self-report instruments. *Psychooncology*, 2014, 23, 121–130.

Kroenke K. Patients presenting with somatic complaints: epidemiology, psychiatric comorbidity and management. *Int J Methods Psychiatr Res*, 2003, 12, 34-43.

Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, Phillips KA, Mooij TM, Roos-Blom MJ, Jervis S, van Leeuwen FE, Milne RL, Andrieu N, Goldgar DE, Terry MB, Rookus MA, Easton DF, Antoniou AC; BRCA1 and BRCA2 Cohort Consortium, McGuffog L, Evans DG, Barrowdale D, Frost D, Adlard J, Ong KR, Izatt L, Tischkowitz M, Eeles R, Davidson R, Hodgson S, Ellis S, Nogues C, Lasset C, Stoppa-Lyonnet D, Fricker JP, Faivre L, Berthet P, Hoening MJ, van der Kolk LE, Kets CM, Adank MA, John EM, Chung WK, Andrulis IL, Southey M, Daly MB, Buys SS, Osorio A, Engel C, Kast K, Schmutzler RK, Caldes T, Jakubowska A, Simard J, Friedlander ML, McLachlan SA, Machackova E, Foretova L, Tan YY, Singer CF, Olah E, Gerdes AM, Arver B, Olsson H. Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *JAMA*, 2017, 317, 2402–16.

Lambert LK, Balneaves LG, Howard AF, Gotay CC. Patient-reported factors associated with adherence to adjuvant endocrine therapy after breast cancer: an integrative review. *Breast Cancer Res Treat*, 2018, 167, 615-633.

Liang Y, Zhang H, Song X, Yang Q. Metastatic heterogeneity of breast cancer: Molecular mechanism and potential therapeutic targets. *Semin Cancer Biol*, 2020, 60, 14-27.

Lima-Ojeda JM, Rupprecht R, Baghai TC. Neurobiology of depression: A neurodevelopmental approach. *World J Biol Psychiatry*, 2018, 19, 349-359.

Lin C, Clark R, Tu P, Bosworth HB, Zullig LL. Breast cancer oral anti-cancer medication adherence: a systematic review of psychosocial motivators and barriers. *Breast Cancer Res Treat*, 2017, 165, 247-260.

Liu Y, Malin JL, Diamant AL, Thind A, Maly RC. Adherence to adjuvant hormone therapy in low-income women with breast cancer: the role of provider-patient communication. *Breast Cancer Res Treat*, 2013, 137, 829-836.

Maffini MV, Soto AM, Calabro JM, Ucci AA, Sonnenschein C. The stroma as a crucial target in rat mammary gland carcinogenesis. *J Cell Sci*, 2004, 117, 1495-1502.

Malhi GS, Mann JJ. Depression. *The Lancet*, 2018, 392, 2299-2312.

Manning M, Bettencourt BA. Depression and medication adherence among breast cancer survivors: bridging the gap with the theory of planned behaviour. *Psychol Health*, 2011, 26, 1173-1187.

Masuda N, Lee SJ, Ohtani S, Im YH, Lee ES, Yokota I, Kuroi K, Im SA, Park BW, Kim SB, Yanagita Y, Ohno S, Takao S, Aogi K, Iwata H, Jeong J, Kim A, Park KH, Sasano H, Ohashi Y, Toi M. Adjuvant Capecitabine for breast cancer after preoperative chemotherapy. *N Engl J Med*, 2017, 376, 2147–2159.

Mausbach BT, Schwab RB, Irwin SA. Depression as a predictor of adherence to adjuvant endocrine therapy (AET) in women with breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*, 2015, 152, 239-246.

McCowan C, Wang S, Thompson AM, Makubate B, Petrie DJ. The value of high adherence to tamoxifen in women with breast cancer: a community-based cohort study. *Br J Cancer*, 2013, 109, 1172-1180.

McDonald ES, Clark AS, Tchou J, Zhang P, Freedman GM. Clinical Diagnosis and Management of Breast Cancer. *J Nucl Med*, 2016, 57, 9S-16S.

Mihaljević-Peleš A. Poremećaji raspoloženja. U: Psihijatrija. Begić D, Jukić V, Medved V, urednici, Zagreb, Medicinska naklada, 2015, str. 160-176.

Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E, Zardavas D, Benyunes M, Viale G, Suter T, Arahmani A, Rouchet N, Clark E, Knott A, Lang I, Levy C, Yardley DA, Bines J, Gelber RD, Piccart M, Baselga J; APHINITY Steering Committee and Investigators. Adjuvant pertuzumab and trastuzumab in early HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*, 2017, 377, 702.

Molendijk ML, Spinhoven P, Polak M, Bus BAA, Penninx BWJH, Elzinga BM. Serum BDNF concentrations as peripheral manifestations of depression: evidence from a systematic review and meta-analyses on 179 associations (N=9484). *Mol Psychiatry*, 2014, 19, 791–800.

Paik S, Shak S, Tang G, Kim C, Baker J, Cronin M, Baehner FL, Walker MG, Watson D, Park T, Hiller W, Fisher ER, Wickerham DL, Bryant J, Wolmark N. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med*, 2004, 351, 2817–2826.

Palazidou E. The neurobiology of depression. *Br Med Bull*, 2012, 101, 127-45.

Paranjpe R, John G, Trivedi M, Abughosh S. Identifying adherence barriers to oral endocrine therapy among breast cancer survivors. *Breast Cancer Res Treat*, 2019, 174, 297-305.

Partridge AH, Wang PS, Winer EP, Avorn J. Nonadherence to adjuvant tamoxifen therapy in women with primary breast cancer. *J Clin Oncol*, 2003, 21, 602–606.

Perez EA, Romond EH, Suman VJ, Jeong JH, Sledge G, Geyer CE Jr, Martino S, Rastogi P, Gralow J, Swain SM, Winer EP, Colon-Otero G, Davidson NE, Mamounas E, Zujewski JA, Wolmark N. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: planned joint analysis of overall survival from NSABP B-31 and NCCTG N9831. *J Clin Oncol*, 2014, 32, 3744-3752.

Perez-Tejada J, Labaka A, Vegas O, Larraioz A, Pescador A, Arregi A. Anxiety and depression after breast cancer: The predictive role of monoamine levels. *Eur J Oncol Nurs*, 2021, 52, 101953.

Pinto AC, de Azambuja E. Improving quality of life after breast cancer: Dealing with symptoms. *Maturitas*. 2011, 70, 343–348.

Pivot X, Romieu G, Debled M, Pierga JY, Kerbrat P, Bachelot T, Lortholary A, Espié M, Fumoleau P, Serin D, Jacquin JP, Jouannaud C, Rios M, Abadie-Lacourtoisie S, Tubiana-Mathieu N, Cany L, Catala S, Khayat D, Pauporté I, Kramar A; PHARE trial investigators. 6 months versus 12 months of adjuvant trastuzumab for patients with HER2-positive early breast cancer (PHARE): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2013, 14, 741–748.

Raison CL, Capuron L, Miller AH. Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression. *Trends Immunol*, 2006, 27, 24–31.

Regan MM, Francis PA, Pagani O, Fleming GF, Walley BA, Viale G, Colleoni M, Láng I, Gómez HL, Tondini C, Pinotti G, Price KN, Coates AS, Goldhirsch A, Gelber RD. Absolute benefit of adjuvant endocrine therapies for premenopausal women with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative early breast cancer: TEXT and SOFT trials. *J Clin Oncol*, 2016, 34, 2221–2231.

Rosen RD, Sapra A. TNM Classification. U: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL), StatPearls Publishing, 2022

Russo J, Russo IH. The role of estrogen in the initiation of breast cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2006, 102, 89-96.

Sachs G, Rasoul-Rockenschaub S, Aschauer H, Spiess K, Guber I, Staffen A, Zielinski C. Lytic effector cell activity and major depressive disorder in patients with breast cancer: a prospective study. *J Neuroimmunol*, 1995, 59, 83–89.

Segal D, Kuczenski R, Mandell A. Theoretical implications of drug-induced adaptive regulation for a biogenic amine hypothesis of affective disorder. *Biol Psychiatry*, 1974, 9, 147–159.

Seyfried TN, Huysentruyt LC. On the origin of cancer metastasis. *Crit Rev Oncog*, 2013, 18, 43-73.

Shien T, Iwata H. Adjuvant and neoadjuvant therapy for breast cancer. *Jpn J Clin Oncol*, 2020, 50, 225-229.

Smith HR. Depression in cancer patients: Pathogenesis, implications and treatment (Review). *Oncol Lett*, 2015, 9, 1509-1514.

Suhail Y, Cain MP, Vanaja K, Kurywchak PA, Levchenko A, Kalluri R, Kshitiz. Systems Biology of Cancer Metastasis. *Cell Syst*, 2019, 9, 09-127.

Sumner BE, Grant KE, Rosie R, Hegele-Hartung C, Fritzemeier KH, Fink G. Effects of tamoxifen on serotonin transporter and 5- hydroxytryptamine(2A) receptor binding sites and mRNA levels in the brain of ovariectomized rats with or without acute estradiol replacement. *Brain Res Mol Brain Res*, 1999, 73, 119–28.

Sun Y-S, Zhao Z, Yang Z-N, Xu F, Lu H-J, Zhu Z-Y, Wen S, Jiang J, Yao P-P, Zhu H-P. Risk Factors and Preventions of Breast Cancer. *International Journal of Biological Sciences*, 2017, 13, 1387–1397.

Šamija M, Juzbašić S, Šeparović V, Vrdoljak VD. Tumori dojke. Zagreb, Medicinska naklada, 2007, str. 37.

Tang L, Matsushita H, Jingu K. Controversial issues in radiotherapy after breast-conserving surgery for early breast cancer in older patients: a systematic review. *J Radiat Res*, 2018, 59, 789-793.

Thakur M, Sharma R, Mishra AK, Singh KR. Prevalence and Psychobiological Correlates of Depression Among Breast Cancer Patients. *Indian J Surg Oncol*, 2021, 12, 251-257.

Tolaney SM, Barry WT, Dang CT, Yardley DA, Moy B, Marcom PK, Albain KS, Rugo HS, Ellis M, Shapira I, Wolff AC, Carey LA, Overmoyer BA, Partridge AH, Guo H, Hudis CA, Krop IE, Burstein HJ, Winer EP. Adjuvant paclitaxel and trastuzumab for node-negative, HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*, 2015, 372, 134–141.

Trayes KP, Cokenakes SEH. Breast Cancer Treatment. *Am Fam Physician*, 2021, 104, 171-178.

Tsaras K, Papathanasiou IV, Mitsi D, Veneti A, Kelesi M, Zyga S, Fradelos EC. Assessment of Depression and Anxiety in Breast Cancer Patients: Prevalence and Associated Factors. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2018, 19, 1661-1669.

van Dulmen S, Sluijs E, van Dijk L, de Ridder D, Heerdink R, Bensing J. Patient adherence to medical treatment: a review of reviews. *BMC Health Serv Res*, 2007, 7, 55.

Varol U, Kucukzeybek Y, Alacacioglu A, Somali I, Altun Z, Aktas S, Oktay Tarhan M. BRCA genes: BRCA 1 and BRCA 2. *J BUON*, 2018, 23, 862-866.

Venturini M, Del Mastro L, Aitini E, Baldini E, Caroti C, Contu A, Testore F, Brema F, Pronzato P, Cavazzini G, Sertoli MR, Canavese G, Rosso R, Bruzzi P. Dose-dense adjuvant chemotherapy in early breast cancer patients: Results from a randomized trial. *J Natl Cancer Inst*, 2005, 97, 1724–1733.

Veronesi U, Boyle P, Goldhirsch A, Orecchia R, Viale G. Breast cancer. *Lancet*, 2005, 365, 1727-1741.

Vivoda, N. (2022). 'Utjecaj pandemije uzrokovane bolesti COVID-19 na adherenciju kroničnih pacijenata', Završni specijalistički, Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet, citirano: 25.10.2022., <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:652541>

Vrdoljak E, Belac Lovasić I, Kusić Z, Grgić D, Juretić A. Rak dojke. U: Klinička onkologija. Zagreb, Medicinska naklada, 2018, str. 203-213.

von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, Loibl S, Mamounas EP, Untch M, Wolmark N, Rastogi P, Schneeweiss A, Redondo A, Fischer HH, Jacot W, Conlin AK, Arce-Salinas C, Wapnir IL, Jackisch C, DiGiovanna MP, Fasching PA, Crown JP, Wülfing P, Shao Z, Rota Caremoli E, Wu H, Lam LH, Tesarowski D, Smitt M, Douthwaite H, Singel SM, Geyer CE Jr; KATHERINE Investigators. Trastuzumab Emtansine for residual invasive HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*, 2019, 380, 617-628.

von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU, Costa SD, Eidtmann H, Fasching PA, Gerber B, Eiermann W, Hilfrich J, Huober J, Jackisch C, Kaufmann M, Konecny GE, Denkert C, Nekljudova V, Mehta K, Loibl S. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J Clin Oncol*, 2012, 30, 1796-1804.

Waks AG, Winer EP. Breast Cancer Treatment: A Review. *JAMA*, 2019, 321, 288-300.

Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, Martin M, Press M, Mackey J, Glaspy J, Chan A, Pawlicki M, Pinter T, Valero V, Liu MC, Sauter G, von Minckwitz G, Visco F, Bee V, Buyse M, Bendahmane B, Tabah-Fisch I, Lindsay MA, Riva A, Crown J; Breast Cancer International Research Group. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*, 2011, 365, 1273–1283.

Walker J, Hansen CH, Martin P, Symeonides S, Ramessur R, Murray G, Sharpe M. Prevalence, associations, and adequacy of treatment of major depression in patients with cancer: a cross-sectional analysis of routinely collected clinical data. *Lancet Psychiatry*, 2014, 1, 343–350.

Wang YQ, Li R, Zhang MQ, Zhang Z, Qu WM, Huang ZL. The Neurobiological Mechanisms and Treatments of REM Sleep Disturbances in Depression. *Curr Neuropharmacol*, 2015, 13, 543-553.

Waterhouse DM, Calzone KA, Mele C, Brenner DE. Adherence to oral tamoxifen: a comparison of patient self-report, pill counts, and microelectronic monitoring. *J Clin Oncol*, 1993, 11, 1189-1197.

Weidenbacher HJ, Beadles CA, Maciejewski ML, Reeve BB, Voils CI. Extent and reasons for nonadherence to antihypertensive, cholesterol, and diabetes medications: the association with depressive symptom burden in a sample of American veterans. *Patient Prefer Adherence*, 2015, 9, 327–336.

Wilcken N, Dear R. Chemotherapy in metastatic breast cancer: A summary of all randomised trials reported 2000-2007. *Eur J Cancer*, 2008, 44, 2218-2225.

Willner P, Scheel-Krüger J, Belzung C. The neurobiology of depression and antidepressant action. *Neurosci Biobehav Rev*, 2013, 37, 2331–2371.

Winters S, Martin C, Murphy D, Shokar NK. Breast Cancer Epidemiology, Prevention, and Screening. *Prog Mol Biol Transl Sci*, 2017, 151, 1-32.

Wulaningsih W., Garmo H., Ahlgren J., Holmberg L., Folkvaljon Y., Wigertz A., Van Hemelrijck M., Lambe M. Determinants of non-adherence to adjuvant endocrine treatment in women with breast cancer: the role of comorbidity. *Breast Cancer Res Treat*, 2018, 172, 167–177.

Yussof I, Mohd Tahir NA, Hatah E, Mohamed Shah N. Factors influencing five-year adherence to adjuvant endocrine therapy in breast cancer patients: A systematic review. *Breast*, 2022, 62, 22-35.

Zeeshan R, Mutahir Z. Cancer metastasis - tricks of the trade. *Bosn J Basic Med Sci*, 2017, 17, 172-182.

Županc D. Treatment of metastatic breast cancer. U: Breast cancer multidisciplinary treatment. Beketić-Orešković L, Šantek F. Zagreb, Medicinska naklada, 2019, str. 108-118.

8. SAŽETAK/ SUMMARY

Svaka osma žena u svijetu oboljet će od raka dojke. Kao dostupna terapija sve su češći oralni antitumorski lijekovi koji pospješuju kvalitetu života pacijentica na adjuvantnoj terapiji. Navedena terapija zahtijeva od pacijenata preuzimanje odgovornosti za uzimanje lijekova i aktivno sudjelovanje u procesu liječenja. Upravo je zato u ovom kontekstu postao važan pojam adherencije. Literaturni podatci ukazuju da je adherencija na oralne antitumorske lijekove često suboptimalna.

Cilj ovog istraživanja bio je utvrditi stopu adherencije kod pacijentica s uznapredovalim rakom dojke. Ispitivana je i učestalost depresivnih simptoma te utjecaj depresivnih simptoma na adherenciju kod takvih pacijentica. Obzirom da smanjena adherencija može dovesti do recidiva bolesti i povećanja smrtnosti, bilo je važno utvrditi čimbenike koji utječu na nju te potencijalnu prevenciju istih.

Provedeno je opazajno, presječno ispitivanje. U istraživanje su bile uključene žene starije od 18 godina koje boluju od uznapredovalog raka dojke (stadij IV), a primaju oralnu terapiju. Adherencija je mjerena validiranim MARS-5 upitnikom, a prisutnost depresivnih simptoma Beckovim inventarom depresije – drugo izdanje.

Adherencija pacijentica s uznapredovalim rakom dojke u ovom istraživanju pokazala se visokom, a iznosila je 24,04 ($\pm 1,653$) od maksimalno mogućih 25 bodova.

Kod pacijentica s rakom dojke, osobito onih s metastatskim rakom dojke prevalencija depresivnih simptoma je viša nego u općoj populaciji. Smatra se da depresivni simptomi mogu utjecati na smanjenje adherencije i tako prouzrokovati lošije terapijske ishode.

Iako je gotovo 45% pacijentica imalo neki oblik depresivnih simptoma, statistički značajna povezanost depresivnih simptoma i smanjene adherencije nije nađena ($p=0,455$). Na pacijentice s depresivnim simptomima svejedno treba obratiti pažnju jer kronični odgovor na stres koji može doprinijeti razvoju depresije kod oboljelih od raka, može također pridonijeti povećanju invazivnosti raka.

Every eighth woman in the world will be diagnosed with breast cancer. Available oral antitumor drugs are becoming more common and can improve quality of life in patients that are receiving adjuvant therapy. Previously mentioned therapy requires patients to take responsibility for taking the medication and to actively participate in the treatment process. That is why term adherence has become important in this context. Body of literature shows that adherence to oral antitumor drugs is often suboptimal.

The purpose of this research was to determine the rate of adherence in patients with advanced breast cancer. The prevalence of depressive symptoms and influence of depressive symptoms on adherence was also questioned. Because lower adherence can lead to disease recurrence and higher mortality rates, it was important to determine the factors that can influence adherence and how to prevent them.

Conducted research was observational and cross-sectional. Women over 18 years with advanced breast cancer (stage IV) that are on oral therapy were included in the study. Adherence was measured with validated MARS-5 questioner and the presence of depressive symptoms was measured with Beck's depression inventory – second edition.

Patients with advanced breast cancer included in the research had a high adherence rate, specifically their score was 24,04 ($\pm 1,653$) out of maximal possible 25.

The prevalence of depressive symptoms in patients with breast cancer, especially those with metastatic breast cancer is higher than in the general population. It is considered that depressive symptoms can lead to lower adherence and therefore cause worse therapeutic outcomes.

Although almost 45% of patients had some form of depressive symptoms, the statistically important relationship between depressive symptoms and lower adherence was not found ($p=0,455$). Still, it is important to pay attention to patients with depressive symptoms because the chronic stress response which can contribute to depression in patients with cancer, can also lead to increased cancer invasiveness.

9. PRILOZI

9.1. Informirani pristanak

INFORMIRANI PRISTANAK

NAZIV ISPITIVANJA: Povezanost depresivnih simptoma i adherencije u bolesnica s uznapredovalim karcinomom dojke

ISPITIVAČ(I):

doc. dr. sc. Maja Ortner Hadžiabdić, mag. pharm., Centar za primijenjenu farmaciju, Farmaceutsko-biokemijski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

izv. prof. dr. sc. Miranda Sertić, mag. pharm., Farmaceutsko-biokemijski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

dr. sc. Tajana Silovski, dr. med., Klinika za onkologiju, Klinički bolnički centar Zagreb

doc. dr. Dedić Plavetić Natalija, dr. med., Klinika za onkologiju, Klinički bolnički centar Zagreb

Student ispitivač:

Magdalena Krajinović, studentica Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, sudjeluje u istraživanju u svrhu izrade diplomskog rada

Lucija Benić, studentica Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, sudjeluje u istraživanju u svrhu izrade diplomskog rada

ADRESA PROVOĐENJA ISPITIVANJA: Klinika za onkologiju, Klinički bolnički centar Zagreb, Kišpatičeva 12, Zagreb

1. UVOD

Cilj ovog informiranog pristanka je upoznavanje ispitanika sa svrhom i načinom sudjelovanja u ispitivanju. Nakon upoznavanja s detaljima ispitivanja ispitanik daje pristanak za sudjelovanje u ispitivanju što potvrđuje svojim potpisom. Posebno je važno naglasiti da ispitanik može odbiti sudjelovanje u ispitivanju u bilo kojem trenutku. Ispitivač je obavezan odgovoriti na sva ispitanikova pitanja koja su povezana s ispitivanjem.

Vaše sudjelovanje u ispitivanju treba se temeljiti na jasnom razumijevanju ciljeva ispitivanja i načina i postupaka za njegovo provođenje te mogućih koristi ili rizika za Vas kao ispitanika. Stoga Vas molimo da, prije donošenja odluke, pažljivo pročitate i proučite ovaj informirani pristanak, a ako naiđete na bilo kakve nejasnoće ili nepoznate riječi i izraze da o tome pitate ispitivače u ispitivanju koji su dužni odgovoriti Vam na svako pitanje u vezi s tim.

2. TIP ISPITIVANJA

Ovo istraživanje je presječno, opažajno (opservacijsko). Presječno istraživanje podrazumijeva da se prikupljanje podataka radi u jednoj vremenskoj točki, odnosno u sadašnjosti, tj. da se ispitanike ne prati nakon prikupljanja podataka. Opažajno istraživanje je ono u kojem istraživač ne odlučuje tko će biti izložen nekome utjecaju, nego prikuplja podatke o postojećem stanju.

Inicijali/Šifra ispitanika: _____

1

3. OPIS KLJUČNOG PROBLEMA I HIPOTEZE ISPITIVANJA

Rak dojke je jedan od vodećih uzroka smrti u razvijenim zemljama svijeta i predstavlja velik javnozdravstveni problem. Bitan čimbenik uspješnog terapijskog ishoda je adherencija bolesnika. Smanjenje adherencije je rastući trend, što je prepoznala i Svjetska zdravstvena organizacija te isti svrstala među terapijske probleme. Posljedice nedovoljne adherencije bolesnika su nezadovoljavajući terapijski ishod, lošija kvaliteta života bolesnika te povećani troškovi zdravstvenog sustava.

Rak dojke povezuje se s povećanom vjerojatnosti za razvoj depresije, a ovim istraživanjem nastoji se povezati utjecaj simptoma depresije na adherenciju. Adherencija je prepoznata kao važan element u poboljšanju zdravstvenih ishoda te su stoga nastojanja poboljšanja adherencije od strane liječnika, ljekarnika i nadležnih regulatornih tijela sasvim opravdana.

4. CILJ I SVRHA ISPITIVANJA

Rak dojke je najčešći zloćudni tumor u žena, od kojeg će oboljeti svaka osma žena. Svrha ovog istraživanja je, na temelju ispunjenih upitnika, procijeniti znanje i razumijevanje bolesnika o vlastitoj bolesti i terapiji (prikupljanjem kliničkih podataka i ispunjavanjem upitnika o adherenciji), dobiti uvid u stavove bolesnika o terapiji i lijekovima općenito i procijeniti adherenciju. Također promatramo prisutnost depresivnih simptoma da bi utvrdili postoji li povezanosti depresivnih simptoma i adherencije. Ukoliko postoje, onda se adresiranjem depresije može poboljšati adherencija, a samim time i učinkovitost terapije. Vašim ispunjavanjem upitnika o depresiji, dobit ćemo vrijedne informacije o učestalosti depresivnih simptoma kod osoba s karcinomom. Na temelju dobivenih informacija moći ćemo predvidjeti potrebu za pravovremenim prepoznavanjem simptoma depresije kod žena s uznapredovalim karcinomom dojke.

5. ULOGA VAS KAO ISPITANIK U ISPITIVANJU

Sudjelovanjem u istraživanju, možete doprinijeti procjeni povezanosti simptoma depresije s adherencijom kod žena s uznapredovalim karcinomom dojke. Istraživanje omogućava bolje razumijevanje spomenutih pacijenata i njihovog pogleda na vlastitu terapiju, a posljedično je moguće poboljšanje adherencije.

Napomena

Svaki ispitanik koji bude uključen u ispitivanje ispitivačima dat će svoj kontakt (telefon i/ili e-mail te adresu stanovanja) kako bi ga mogli kontaktirati u slučaju potrebe. Ispitivači se obvezuju da prikupljene osobne podatke neće koristiti za drugu namjenu.

6. KOJE SU ZA VAS MOGUĆE PREDNOSTI I KORISTI OD SUDJELOVANJA U ISPITIVANJU?

Vi kao ispitanik nećete imati izravne koristi od navedenog ispitivanja budući da ono ne uključuje nove dijagnostičke ili terapijske postupke. Moguće koristi od sudjelovanja u ispitivanju uključuju kontinuirani nadzor od strane multidisciplinarnog tima (farmaceuta, medicinskih biokemičara, liječnika i istraživača, mogućnost dodatnog savjetovanja), čime će Vam se osigurati detaljan i sveobuhvatan uvid u zdravstveni status i eventualni tijek bolesti. Vaše sudjelovanje u ispitivanju može doprinijeti boljem razumijevanju pacijentica s karcinomom dojke; njihovog pogleda na vlastitu terapiju, stavova o lijekovima općenito, pojavnosti depresivnih simptoma i stupnja adherencije.

7. KOJI SU ZA VAS MOGUĆI RIZICI SUDJELOVANJA U ISPITIVANJU?

Potencijalni rizici definirani su u osnovnom protokolu i za Vas kao ispitanika nema dodatnih rizika.

8. MOŽETE LI ODBITI SUDJELOVATI U ISPITIVANJU?

Vaše sudjelovanje u ovom ispitivanju u cijelosti je dobrovoljno. Slobodni ste odbiti sudjelovati u ispitivanju te u svakom trenutku možete napustiti ispitivanje bez ikakvih posljedica ili gubitka medicinske skrbi. Vaša odluka da se povučete iz ispitivanja neće utjecati na Vašu buduću medicinsku skrb. Ispitivač može prekinuti Vaše sudjelovanje u ispitivanju ako je uvjeren da je to u Vašem najboljem interesu ili ako se ne pridržavate uputa medicinskih djelatnika. Jamčimo da će Vaša medicinska dokumentacija ostati strogo povjerljiva, a Vaš identitet zaštićen.

9. POVJERLJIVOST I PRAVO UVIDA U DOKUMENTACIJU

Svi Vaši osobni podaci bit će pohranjeni i obrađivani u elektroničkom obliku, a ispitivač i njegovi suradnici su dužni u potpunosti poštivati propisane postupke za zaštitu osobnih podataka. U naše baze podataka Vi ćete biti uneseni prema inicijalima imena i prezimena i posebnog koda. Vašu medicinsku dokumentaciju će pregledavati samo ispitivač i njegovi suradnici, a Vaše ime nikada neće biti otkriveno trećim osobama. Pristup Vašoj dokumentaciji mogu imati i predstavnici etičkog povjerenstva u ustanovi u kojoj se provodi ispitivanje te predstavnici Povjerenstva za etičnost eksperimentalnog rada Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, koje je odgovorno za odobravanje i nadzor nad provođenjem ovog ispitivanja.

10. ZA ŠTO ĆE SE KORISTITI PODACI DOBIVENI U OVOM ZNANSTVENOM ISPITIVANJU?

Podaci dobiveni u ovom znanstvenom ispitivanju mogu biti korisni u biomedicinskoj praksi personalizacije liječenja pacijentica koje boluju od hormon ovisnog uznapredovalog raka dojke, ali i u svrhu daljnjeg razvoja i unapređenja znanosti i terapijskih pristupa liječenju raka dojke. Stoga se očekuje da se ti podaci objave u odgovarajućim znanstvenim časopisima i publikacijama. Pri tome će Vaše sudjelovanje u ispitivanju ostati u potpunosti anonimno i identitet zaštićen.

11. TKO ORGANIZIRA I FINANCIRA OVO ISPITIVANJE?

Ovo ispitivanje financirano je od strane Hrvatske zaklade za znanost (HRZZ-UIP-2019-04-8461), a organizira ga Sveučilište u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijski fakultet u suradnji s Kliničkim bolničkim centrom Zagreb.

12. TKO JE ODOBRILO OVO ISPITIVANJE?

Ovo ispitivanje odobrilo je nadležno etičko tijelo: Povjerenstvo za etičnost eksperimentalnog rada Farmaceutsko biokemijskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu i Etičkog povjerenstva Kliničkog bolničkog centra Zagreb, nakon temeljite analize dostavljenog prijedloga ispitivanja i prateće dokumentacije. Ispitivanje se provodi u skladu sa svim primjenljivim smjernicama čiji je cilj osigurati pravilno provođenje ispitivanja te sigurnost osoba koje u njemu sudjeluju, uključujući Osnove dobre kliničke prakse, Helsinšku deklaraciju, Zakon o zdravstvenoj zaštiti Republike Hrvatske (NN 121/03), Zakon o pravima pacijenata Republike Hrvatske (NN 169/04) i sukladno globalnim regulatornim pravilima (engl. Global Data Protection Regulation – GDPR).

Inicijali/Šifra ispitanika: _____

13. KOGA MOŽETE KONTAKTIRATI ZA DODATNE OBAVIJESTI I UPITE O ISPITIVANJU?

Ako su Vam potrebne bilo kakve dodatne informacije ili imate dodatnih pitanja o ispitivanju, slobodno se obratite ispitivaču ili njegovim suradnicima, kako slijedi:

Ime i prezime su-voditelja ispitivanja: dr. sc. Tajana Silovski, dr. med.

Adresa su-voditelja ispitivanja: Klinika za onkologiju, KBC Zagreb, 10000 Zagreb

Ime i prezime voditelja ispitivanja: doc. dr. sc. Maja Ortner Hadžiabdić, mag. pharm

Adresa voditelja ispitivanja: Domagojeva 2, 10 000 Zagreb

Broj telefona voditelja ispitivanja: 01/6461-800

Ime i prezime su-voditelja ispitivanja: Magdalena Krajinović, studentica

Adresa voditelja ispitivanja: Horvaćanska 53, 10 000 Zagreb

Broj telefona voditelja ispitivanja: 099/445-4966

Ime i prezime su-voditelja ispitivanja: Lucija Benić, studentica

Adresa voditelja ispitivanja: Rapska 69, 10 000 Zagreb

Broj telefona voditelja ispitivanja: 091/195-9572

TKO ĆE JOŠ BITI OBAVIJEŠTEN O OVOM ISPITIVANJU?

O Vašem sudjelovanju u ovom znanstvenom ispitivanju bit će obaviješteni samo uključeni istraživači te Vaš liječnik u Klinici za onkologiju.

O VAŠOJ PISANOJ SUGLASNOSTI ZA SUDJELOVANJE U OVOM ISPITIVANJU

Informirani pristanak se izrađuje u dva istovjetna primjerka (po potrebi i u tri), a ispitanik dobiva jedan od dva izvornika.

Hvala Vam što ste pročitali ovaj informirani pristanak i razmotrili mogućnost svoga sudjelovanja u ovom ispitivanju.

Ovaj informirani pristanak sastavljen je u skladu s odredbama Zakona o zdravstvenoj zaštiti Republike Hrvatske (NN 121/03), Zakona o pravima pacijenata Republike Hrvatske (NN 169/04) i sukladno regulatornim pravilima (engl. Global Data Protection Regulation – GDPR).

Pročitala sam ovaj informirani pristanak s razumijevanjem i pristajem sudjelovati u ispitivanju pod nazivom Povezanost depresivnih simptoma i adherencije u bolesnica s uznapredovalim karcinomom dojke.

Ime i prezime ispitanice (tiskanim slovima) _____

Potpis ispitanice:

_____ Mjesto i datum: _____
dan/mjesec/godina

Inicijali/Šifra ispitanika: _____

4

9.2. Rak dojke – upitnik za ispitanica

Rak dojke - upitnik za ispitanice

Voditelj istraživanja: doc. dr. sc. Maja Ortner Hadžiabdić, mag. pharm

Telefon: 01/6461-800

E-mail: mortner@pharma.hr

Istraživač: Magdalena Krajinović, Lucija Benić

Za dodatna pitanja o istraživanju možete se obratiti:

Telefon: 099 445 4966, 091 195 9572

E-mail: krajnovicmagdalena98@gmail.com, lucijabenic5@gmail.com

Podaci o bolesnici/bolesniku

ID: _____ (Upišite ID iz Protokola za uključivanje bolesnika)

Dan, mjesec i godina uključivanja u studiju:

1. **Koje godine ste rođeni?** _____
2. **Koju ste školu posljednju završili?**
 1 - osnovnu
 2 - srednju ili gimnaziju
 3 - fakultet, akademiju
 4 - posljediplomsko obrazovanje
 (specijalističko, magisterij, doktorat...)
3. **Imate li trenutno bračnog ili stabilnog vanbračnog partnera?**
 0 - ne, sami ste 1 - da
4. **Živate li u kućanstvu sami ili s još nekim?**
 0 - sami
 1 - s još nekim
5. **Koliko osoba živi u vašem kućanstvu, računajući i Vas osobno?**
 _____ osoba
6. **Kako biste opisali svoj radni status neposredno prije ovog dolaska u bolnicu?**
 1 - zaposleni
 2 - nezaposleni
 3 - na bolovanju
 4 - učenici/studenti
 5 - vodite kućanstvo, rad u i oko kuće bez plaće
 6 - u mirovini
7. **Koliko dana ste tijekom posljednjih 6 mjeseci proveli na bolovanju radi dijagnoze raka dojke?**
 0 - uopće niste bili na bolovanju radi raka dojke
 1 - jedan do tri dana
 2 - do tjedan dana
 3 - do dva tjedna
 4 - do mjesec dana
 5 - duže od mjesec dana
 6 - u mirovini sam / nezaposleni
8. **Koliko noći ste tijekom posljednjih 6 mjeseci radi karcinoma dojke prespavali u bolnici?**
 0 - uopće niste prespavali u bolnici radi raka dojke
 1 - jednu do tri noći
 2 - do tjedan dana
 3 - do dva tjedna
 4 - do mjesec dana
 5 - duže od mjesec dana
9. **Zaokružite iznos koji odgovara ukupnim mjesečnim prihodima svih članova Vašeg kućanstva zajedno:**
 1 - nitko nema stalne mjesečne prihode
 2 - do 2000 kuna
 3 - do 4000 kuna
 4 - do 6000 kuna
 5 - do 8000 kuna
 6 - do 10.000 kuna
 7 - do 12.000 kuna
 8 - do 14.000 kuna
 9 - do 16.000 kuna
 10 - više od 16.000 kuna
10. **Koliko ste visoki:** _____ cm
11. **Koliko trenutno imate kilograma?** _____ kg
12. **Pušite li?**
 1 - uopće ne
 2 - da, ponekad
 3 - da, svaki dan
13. **U proteklih 12 mjeseci koliko često ste popili alkoholno piće bilo koje vrste (pivo, vino, jabukovo vino, rakiju, koktele, miješana pića kao gemišt, bevanda, bambus i dr., likere, alkoholna pića proizvedena kod kuće...)?**
 1 - nikada ili sam samo nekoliko puta malo probao/la neko piće tijekom svog života
 2 - niti jednom u proteklih 12 mjeseci jer više ne pijem alkohol
 3 - manje od jednom mjesečno
 4 - jednom mjesečno
 5 - 2-3 dana mjesečno
 6 - 1-2 dana tjedno
 7 - 3-4 dana tjedno
 8 - 5-6 dana tjedno
 9 - svaki dan ili skoro svaki dan

Klinički podatci

1. Dob u vrijeme dijagnoze raka dojke: _____ godina.

2. Trajanje bolesti u godinama: _____ godina.

3. Stadij bolesti?

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

4. Koje ste liječenje za karcinom dojke dosad provodili:

- nisam se liječila
- operacija/kirurško liječenje
- kemoterapija
- zračenje
- biološka terapija
- endokrina (antihormonalna) terapija
- ne znam
- drugo (molim Vas navedite) _____

5. Jeste li bili podvrgnuti kirurškom liječenju/operaciji? Ukoliko jeste, molimo Vas da navedite kojem:

- 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) _____

6. Koji je ukupan broj svih lijekova koje koristite: _____

7. Liječenje antidepresivima tri mjeseca prije uključivanja u studiju:

- Ne
- Da

8. Korištenje benzodiazepina (Aparin, Dalpam, Diazepam, Normabel, Helex, Praxiten, Oxazepam, Lorsilan, Lekotam, Lexaurin, Lexilium, Alprazolam, Maprazax, Misar, Xanax) u posljednjih tjedan dana:

- Ne
- Da

Trenutna terapija za rak dojke

1. Koju terapiju trenutno primete:

- Letrozol + ribociklib
- Anastrozol + ribociklib
- Fulvestrant + ribociklib
- Letrozole + palbociklib
- Anastrozol + palbociklib
- Fulvestrant + palbociklib
- Letrozole + abemaciklib
- Anastrozole + abemaciklib
- Fulvestrant + abemaciklib
- Eksemestan + ribociklib/palbociklib/abemaciklib
- ukoliko Vaša terapija nije ponuđena, molim Vas da ju navedete:
_____ (preskočite sljedeće pitanje)

2. Molimo Vas da za svaki lijek koji uzimate navedete dozu, doba dana kada ga uzimate, dane pauze (ukoliko postoje), te primjenjujete li ga ovisno o obroku.

Lijek	Doza	Doba dana	Dani pauze ili kontinuirano uzimanje (npr. 14 dana terapija, 7 dana pauza)	Primjena ovisno o obroku (npr. prije obroka, nakon obroka, neovisno o obroku)
RIBOCIKLIB				
PALOCIKLIB				
ABEMACIKLIN				

3. Molimo Vas da navedete nuspojave lijekova u trenutnoj terapiji koje ste iskusili:

- bolovi u kostima i/ili zglobovima
- ispadanje kose
- stomatitis (upala usne šupljine)
- mučnina
- proljev
- povraćanje
- opstipacija (zatvor)
- ostalo: _____

4. Jeste li u prošlosti iskusili nuspojave nekih drugih lijekova (uključujući lijekove za liječenje svih bolesti), ako da molimo Vas da navedete, ukoliko znate navedite i koji lijek je doveo do koje nuspojave?

Temeljna dokumentacijska kartica

Sveučilište u Zagrebu
Farmaceutsko-biokemijski fakultet
Studij: Farmacija
Centar za primijenjenu farmaciju
Domagojeva 2, 10000 Zagreb, Hrvatska

Diplomski rad

Utjecaj depresivnih simptoma na adherenciju kod bolesnica s uznapredovalim karcinomom dojke

Magdalena Krajinović

SAŽETAK

Svaka osma žena u svijetu oboljet će od raka dojke. Kao dostupna terapija sve su češći oralni antitumorski lijekovi koji pospješuju kvalitetu života pacijentica na adjuvantnoj terapiji. Navedena terapija zahtijeva od pacijenata preuzimanje odgovornosti za uzimanje lijekova i aktivno sudjelovanje u procesu liječenja. Upravo je zato u ovom kontekstu postao važan pojam adherencije. Literaturni podatci ukazuju da je adherencija na oralne antitumorske lijekove često suboptimalna. Cilj ovog istraživanja bio je utvrditi stopu adherencije kod pacijentica s uznapredovalim rakom dojke. Ispitivana je i učestalost depresivnih simptoma te utjecaj depresivnih simptoma na adherenciju kod takvih pacijentica. Obzirom da smanjena adherencija može dovesti do recidiva bolesti i povećanja smrtnosti, bilo je važno utvrditi čimbenike koji utječu na nju te potencijalnu prevenciju istih. Provedeno je opažajno, presječno ispitivanje. U istraživanje su bile uključene žene starije od 18 godina koje boluju od uznapredovalog raka dojke (stadij IV), a primaju oralnu terapiju. Adherencija je mjerena validiranim MARS-5 upitnikom, a prisutnost depresivnih simptoma Beckovim inventarom depresije – drugo izdanje. Adherencija pacijentica s uznapredovalim rakom dojke u ovom istraživanju pokazala se visokom, a iznosila je 24,04 ($\pm 1,653$) od maksimalno mogućih 25 bodova. Kod pacijentica s rakom dojke, osobito onih s metastatskim rakom dojke prevalencija depresivnih simptoma je viša nego u općoj populaciji. Smatra se da depresivni simptomi mogu utjecati na smanjenje adherencije i tako prouzrokovati lošije terapijske ishode. Iako je gotovo 45% pacijentica imalo neki oblik depresivnih simptoma, statistički značajna povezanost depresivnih simptoma i smanjene adherencije nije nađena ($p=0,455$). Na pacijentice s depresivnim simptomima svejedno treba obratiti pažnju jer kronični odgovor na stres koji može doprinijeti razvoju depresije kod oboljelih od raka, može također pridonijeti povećanju invazivnosti raka.

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

Rad sadrži: 67 stranica, 5 grafičkih prikaza, 2 tablice i 105 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: adherencija, uznapredovali rak dojke, depresivni simptomi

Mentor: **Dr. sc. Maja Ortner Hadžiabdić**, *izvanredni profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*
Dr. sc. Miranda Serić, *izvanredni profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Ocjenjivači: **Dr. sc. Maja Ortner Hadžiabdić**, *izvanredni profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*
Dr. sc. Miranda Serić, *izvanredni profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*
Dr. sc. Lidija Bach Rojceky, *redoviti profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Rad prihvaćen: studeni 2022.

Basic documentation card

University of Zagreb
Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Study: pharmacy
Centar za primijenjenu farmaciju
Domagojeva 2, 10000 Zagreb, Hrvatska

Diploma thesis

Influence of depressive symptoms on adherence in patients with advanced breast cancer

Magdalena Krajinović

SUMMARY

Every eighth woman in the world will be diagnosed with breast cancer. Available oral antitumor drugs are becoming more common and can improve quality of life in patients that are receiving adjuvant therapy. Previously mentioned therapy requires patients to take responsibility for taking the medication and to actively participate in the treatment process. That is why term adherence has become important in this context. Body of literature shows that adherence to oral antitumor drugs is often suboptimal. The purpose of this research was to determine the rate of adherence in patients with advanced breast cancer. The prevalence of depressive symptoms and influence of depressive symptoms on adherence was also questioned. Because lower adherence can lead to disease recurrence and higher mortality rates, it was important to determine the factors that can influence adherence and how to prevent them. Conducted research was observational and cross-sectional. Women over 18 years with advanced breast cancer (stage IV) that are on oral therapy were included in the study. Adherence was measured with validated MARS-5 questioner and the presence of depressive symptoms was measured with Beck's depression inventory – second edition. Patients with advanced breast cancer included in the research had a high adherence rate, specifically their score was 24,04 ($\pm 1,653$) out of maximal possible 25. The prevalence of depressive symptoms in patients with breast cancer, especially those with metastatic breast cancer is higher than in the general population. It is considered that depressive symptoms can lead to lower adherence and therefore cause worse therapeutic outcomes. Although almost 45% of patients had some form of depressive symptoms, the statistically important relationship between depressive symptoms and lower adherence was not found ($p=0,455$). Still, it is important to pay attention to patients with depressive symptoms because the chronic stress response which can contribute to depression in patients with cancer, can also lead to increased cancer invasiveness.

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

Thesis includes: 67 pages, 5 figures, 2 tables and 105 references. Original is in Croatian language.

Keywords: adherence, advanced breast cancer, depressive symptoms

Mentor: **Maja Ortner Hadžiabdić, Ph.D.** Associate Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Miranda Sertić, Ph.D. Associate Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Reviewers: **Maja Ortner Hadžiabdić, Ph.D.** Associate Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Miranda Sertić, Ph.D. Associate Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Lidija Bach Rojcky, Ph.D. Full Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

The thesis was accepted: November 2022.

